



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**FACOLTÁ DI MEDICINA E ODONTOIATRIA**  
**SCUOLA DI DOTTORATO IN SCIENZE ENDOCRINOLOGICHE**

**Direttore Prof. Lucio Gnessi**

**XXXV CICLO**

**Caratterizzazione di pazienti con diagnostica discrepante per  
acromegalia e nuove acquisizioni sulla “micromegalia”**

**Relatore:**

Prof.ssa Giovanna MANTOVANI

**Candidata:**

Dr.ssa Giulia CAROSI

Matricola n. 1890469

Anno accademico 2021/2022

# SOMMARIO

---

Parte 1. Caratterizzazione di pazienti con diagnostica discrepante per acromegalia e nuove acquisizioni sulla “micromegalia”

1. Introduzione.....	4
1.1. Acromegalia: definizione ed eziologia.....	4
1.2. Epidemiologia e mortalità.....	5
1.3. Quadro clinico.....	6
1.4. Caratteri biologici degli adenomi GH-secerntenti.....	10
1.5. Diagnosi dell’acromegalia.....	12
1.5.1. <i>Indicazioni al percorso diagnostico</i> .....	12
1.5.2. <i>Diagnosi Biochimica</i> .....	12
1.6. Discrepanza diagnostica e “Micromegalia”.....	16
1.7. Terapia.....	16
1.7.1. <i>Terapia chirurgica</i> .....	17
1.7.2. <i>Radioterapia e radiochirurgia</i> .....	18
1.7.3. <i>Terapia medica</i> .....	19
2. Scopo dello studio.....	21
3. Materiali e metodi.....	22
4. Risultati.....	24
5. Discussione.....	37
6. Conclusioni.....	40

Parte 2. Studio multicentrico retrospettivo su una grande coorte di pazienti con sella vuota primaria: evoluzione clinica e biochimica nel tempo

7. Introduzione.....	42
8. Scopo dello studio.....	43
9. Materiali e metodi.....	43
10. Risultati.....	44
11. Discussione e conclusioni.....	50

Parte 3. Pubblicazioni

12. Elenco delle pubblicazioni.....	53
-------------------------------------	----

Bibliografia.....	56
-------------------	----

## PARTE 1

Caratterizzazione di pazienti con diagnostica discrepante per acromegalia e nuove acquisizioni sulla  
“micromegalia”

## 1. INTRODUZIONE

---

### 1.1. ACROMEGALIA: DEFINIZIONE ED EZIOLOGIA

L'acromegalia è la sindrome clinica risultante dall'eccessiva secrezione di ormone della crescita (*growth hormone*, GH) e del suo mediatore sistemico, il fattore di crescita insulino-simile I (*insuline-like growth factor*, IGF-I, o somatomedina) e deve il proprio nome dal greco *αχρως μεγα*, "estremità grandi", tratto caratteristico e peculiare di tale patologia. Si tratta di una malattia multisistemica con multiple comorbidità, mortalità prematura e deformazioni fisiche importanti, nel quale un approccio multidisciplinare diventa critico e necessario per il management corretto [1]. Quando l'ipersecrezione di ormone della crescita insorge in età giovanile, prima della fusione delle cartilagini epifisarie, dà luogo a un quadro di vero e proprio gigantismo, eventualità fortunatamente più rara (5% dei casi circa) [2].

L'eccesso di GH sierico è riconducibile in più del 95% dei casi alla presenza di un adenoma ipofisario GH-secerne, spesso con dimensioni superiori ai 10 mm (macroadenoma). In circa il 25% dei casi si verifica una secrezione mista di GH e prolattina (PRL), e nel 2% la secrezione mista riguarda GH e tireotropina (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) [3]. Più raramente, in meno dell'1% dei casi, la produzione di eccessivo ormone della crescita è invece imputabile a una produzione eccessiva di GHRH (*growth hormone releasing hormone*), ipotalamica o ectopica, condizionante iperplasia e iperstimolazione delle cellule somatotrope ipofisarie [1]. In questi casi i tumori più spesso coinvolti sono i carcinoidi bronchiali, intestinali o derivanti dalle isole pancreatiche [4]. Riscontro ancora più raro e raramente documentato è la secrezione ectopica di GH; in questi casi i tumori più spesso coinvolti sono adenomi del seno sfenoidale o del clivo [5].

Gli adenomi ipofisari rappresentano la più comune patologia ipofisaria e costituiscono fino al 15% di tutte le neoplasie intracraniche, al terzo posto dopo i meningiomi e i gliomi [6]. Sono neoplasie benigne a partenza anteroipofisaria, come riconosciuto da studi di clonalità [7]. Possono manifestarsi sia con ipersecrezione di ormoni ipofisari, determinante un ampio spettro clinico a seconda del tipo di ormone prodotto, sia con sintomi correlabili alla presenza di lesioni occupanti spazio. Con l'avanzamento delle tecniche diagnostiche di imaging e della loro maggior diffusione sul territorio, inoltre, sono sempre più comuni gli adenomi riscontrati casualmente nel corso di indagini condotte per altre cause in pazienti altrimenti asintomatici, quelli che vengono definiti "incidentalomi ipofisari".

Gli adenomi vengono classificati a seconda delle loro caratteristiche:

- dimensionali in microadenomi (con diametro < 10 mm), macroadenomi (con diametro ≥ 10 mm) e adenomi giganti (diametro ≥ 40 mm);
- di estensione in adenomi intrasellari ed extrasellari
- infiltrative in adenomi invasivi e non invasivi, considerando l'infiltrazione delle strutture contigue come osso, dura madre e seno cavernoso [5];

## 1.2. EPIDEMIOLOGIA E MORTALITÀ

L'acromegalia è una patologia rara, con una prevalenza variabile secondo le diverse casistiche tra 28 e 137 individui su milione di abitanti e un'incidenza variabile tra 3-4 e 11 casi su un milione l'anno [8][9][10]. L'aumento della prevalenza e incidenza è stato rilevato in studi recenti, in relazione alle caratteristiche della popolazione osservata e alla metodologia utilizzata: Burton *et al.* hanno valutato l'epidemiologia della patologia acromegalica negli USA tra il 2008 e il 2012 rilevando una prevalenza in linea con i precedenti reports (circa 78 casi/milione) ma un'incidenza nettamente maggiore (11 casi/milione l'anno) [11], compatibile con quella stimata da Hoskuldsdottir *et al.* in Islanda tra il 1955 e il 2013 [12]. I tassi di maggior prevalenza e incidenza degli studi più attuali potrebbero riflettere un miglioramento delle tecniche diagnostiche e una maggiore consapevolezza nei confronti della patologia ipofisaria, oltre che un reale aumento di prevalenza dell'acromegalia [10].

Nonostante queste osservazioni, è probabile che anche questi dati sottostimino ancora la reale prevalenza dell'acromegalia, come dimostrato dallo studio di Schneider e colleghi su una ampia popolazione di pazienti in ambulatori di primo livello non specialistici [13].

La malattia colpisce entrambi i sessi con una lieve prevalenza del sesso femminile (F:M=1.4:1) e l'età media alla diagnosi è 40-44 anni circa [14][15].

L'acromegalia insorge in maniera lenta e insidiosa e presenta con frequenza una sintomatologia piuttosto aspecifica, motivo per cui la diagnosi è spesso tardiva e avviene tuttora con un ritardo medio di 7-10 anni dall'insorgenza dei primi sintomi [2][12]. Questo aspetto è clinicamente rilevante considerando che, nonostante gli adenomi ipofisari siano generalmente benigni, l'acromegalia è associata ad un'aumentata mortalità e morbidità [16][17]. I pazienti affetti soffrono infatti, oltre che dei sintomi e delle modifiche fisiognomiche tipiche della patologia, di una serie di complicanze che affettano la qualità di vita e ne riducono l'aspettativa di circa 10 anni, portando se non trattate ad un aumento della mortalità di circa 1,5 volte rispetto alla popolazione generale [3][18]; con una Standardized Mortality Ratio (SMR) variabile tra 1.13 e 2.7 a seconda delle casistiche [18][19, 20][21].

Dal momento che la maggior parte di tali complicanze sono solo parzialmente reversibili col trattamento, e che l'esposizione cumulativa al GH è determinante nella morbi-mortalità associata all'acromegalia, risulta chiaro come una diagnosi quanto più precoce possibile e l'impostazione di una terapia adeguata siano importanti e auspicabili. È stato infatti ampiamente dimostrato che i pazienti che raggiungono il controllo di malattia tornano ad avere un'aspettativa di vita paragonabile alla popolazione di riferimento [18][19]. Inoltre, la rimozione chirurgica della lesione ipofisaria è tecnicamente più semplice e presenta tassi di remissione più alti quando il tumore è più piccolo e ben delimitato dai tessuti circostanti [22]: alla diagnosi, nella maggior parte dei casi, si riscontrano macroadenomi (> 2/3 dei casi), il che è da attribuire al ritardo diagnostico e pone notevoli difficoltà nella successiva gestione chirurgica [10].

Le principali cause di morte dei pazienti acromegalici sono da ricondurre alla patologia cardiovascolare e agli eventi cerebrovascolari, alle complicanze respiratorie e alla patologia neoplastica [19]. Se nei primi studi di

mortalità effettuati su popolazioni di pazienti acromegalici l'aumentato rischio cardiovascolare era additato di gran lunga come principale responsabile di morbi-mortalità, nel corso degli studi è andato assumendo sempre più importanza il rischio neoplastico, a partire dallo studio di Arosio *et al.* in cui la prevalenza osservata tra mortalità cardiovascolare e neoplastica è risultata quasi pari [19], tanto che la maggior parte degli studi più recenti registrano la patologia tumorale come primaria causa di morte [23][24]. In particolare, le evidenze maggiori riguardano tumori a carico di tiroide [25], colon-retto [26], mammella [27] e rene [28].

Sono fattori predittivi di mortalità l'età alla diagnosi, la durata di malattia, il diabete mellito, la patologia cardiaca e l'ipertensione, ma anche e soprattutto i livelli di GH e di IGF-I. In particolare, sono risultati essere predittori indipendenti di mortalità i livelli di IGF-I alla diagnosi e i valori di GH all'ultimo follow-up [19]. Si registra in particolare un'importante riduzione del tasso di mortalità quando si raggiungono livelli sierici di GH post trattamento inferiori a 1 µg/l [18] (o secondo altri studi, a 2.5 µg/l [29]); per quanto riguarda invece la correlazione tra mortalità e concentrazioni di IGF-I, se in alcuni studi si sottolinea l'importanza della normalizzazione dei valori di IGF-I [18], in altri sembrano aver maggior rilievo i livelli di IGF-I riscontrati alla diagnosi, che costituiscono un fattore predittivo indipendente di mortalità [19]. La radioterapia convenzionale frazionata aumenta il rischio di mortalità in conseguenza a un aumentato rischio di ipopituitarismo, neoplasie intracraniche secondarie e patologie cerebrovascolari. Un simile effetto sulla mortalità è attribuibile all'iposurrenalismo e ad alte dosi di terapia sostitutiva con glucocorticoidi [30]. È possibile che la radiocirurgia con metodo stereotassico sia invece meno incisiva sul tasso di mortalità, ma non sono ancora disponibili dati sufficienti per stabilirlo [19][31].

### **1.3. QUADRO CLINICO**

La tipica manifestazione clinica con cui il paziente acromegalico si presenta è l'ingrandimento acrale, da cui la patologia prende il nome, che coinvolgendo mani, piedi, naso e mandibola, costringe i pazienti a cambiare scarpe e anelli e comporta modificazioni facciali marcate quali prognatismo, diastasi interdentaria, prominenza delle bozze frontali e allargamento della piramide nasale [5]. Nonostante questi segni patognomonici, è possibile che né i pazienti né i loro familiari notino i cambiamenti a causa dell'insorgenza insidiosa e progressiva della patologia, da cui deriva il ritardo diagnostico di circa 10 anni citato [32]. Più frequentemente la presenza di acromegalia viene sospettata a causa delle complicanze sistemiche correlate all'ipersecrezione di GH e IGF-I o degli effetti locali da massa occupante spazio a livello ipofisario [2].

#### *Effetti locali dell'adenoma*

I segni e i sintomi attribuibili alla presenza dell'adenoma a livello ipofisario sono essenzialmente tre: cefalea, sintomi visivi e ipopituitarismo.

Il sintomo più caratteristico è sicuramente la cefalea, presente in circa il 60% dei pazienti. Tra le principali cause si individuano lo stiramento della dura madre da parte del tumore, l'invasione dei seni cavernosi, l'irritazione del nervo trigemino e l'eccesso stesso di GH. La cefalea viene tipicamente riferita come gravativa

e retroorbitaria, frontotemporale o al vertice, può essere particolarmente grave e invalidante e non è responsiva alla terapia con i comuni analgesici. [15]

I più comuni sintomi visivi sono rappresentati dai deficit campimetrici e dalla riduzione dell'acuità visiva, presenti in circa il 10% dei pazienti. L'estensione sovrassellare degli adenomi risulta infatti spesso in una compressione del chiasma ottico provocando deficit nel campo visivo che inizialmente coinvolgono la periferia dei settori temporali superiori e successivamente possono configurare un quadro di emianopsia bitemporale, che rappresenta il difetto campimetrico più tipico nella patologia ipofisaria. Meno frequentemente l'adenoma invade il seno cavernoso e può in questo modo provocare una compressione dei nervi oculomotori (III, IV e VI nervo cranico) esitando in ptosi e diplopia. In alcuni casi si può avere la comparsa di uno scotoma giunzionale, che consiste in uno scotoma centrale unilaterale associato ad una quadrantopsia temporale superiore controlaterale [2].

È infine molto comune riscontrare quadri di ipopituitarismo, parziale o totale, alla diagnosi di un adenoma GH-secrente. Si definisce ipopituitarismo la condizione in cui si ha una ridotta o assente secrezione di ormoni da parte dell'adenoipofisi, parlando di panipopituitarismo quando viene compromessa la secrezione di tutte le tropine ipofisarie [5]. Le cause sottostanti non sono del tutto comprese; tra i meccanismi proposti vi sono le interferenze biochimiche, gli effetti meccanici di compressione e di distruzione della ghiandola ipofisaria ad opera della massa tumorale e la compromissione della circolazione portale con alterazione della distribuzione ormonale, ischemia e necrosi focali [33][34]. L'iperprolattinemia è presente in 1/3 dei casi, sia per compressione del peduncolo ipofisario, sia per la possibilità di trovarsi di fronte a un adenoma misto con co-secrezione GH-PRL [2].

Molto rare sono altre manifestazioni locali quali idrocefalo, provocato dall'obliterazione dei forami di Monroe, crisi epilettiche, esoftalmo (causato da invasione adenomatosa dell'orbita) o rinoliquorrea, dovuta a rapida diminuzione, spontanea o iatrogena, del volume tumorale [2][5].

#### *Manifestazioni sistemiche e complicanze*

Il GH e l'IGF-I agiscono su innumerevoli processi biochimici, metabolici e di crescita cellulare: è pertanto facile comprendere come l'esposizione a livelli cronicamente elevati di queste due sostanze provochi una serie di manifestazioni cliniche multisistemiche, nonché un certo numero di complicanze e comorbilità nel paziente affetto [19].

L'ipertrofia ed iperplasia dei tessuti molli e l'aumento di circa il 10% del tessuto connettivo sono alla base dell'aumento delle dimensioni di diversi organi: caratteristiche sono infatti nel paziente acromegalico macroglossia, cardiomegalia, epatosplenomegalia, dolicolon e gozzo. Non soltanto la struttura di questi organi, ma anche la loro funzione viene modificata dall'azione di IGF-I.

Le complicanze cardiovascolari sono molto frequenti e, come discusso, rappresentano una delle principali cause di mortalità. Al momento della diagnosi aritmie, ipertensione e vizi valvolari sono presenti nel 60% dei pazienti che, se non trattati, procedono verso un quadro di insufficienza cardiaca. L'ipertensione ha una prevalenza media di 35-40%, è un segno precoce e l'incremento pressorio riguarda soprattutto la pressione

diastolica. I meccanismi patogenetici sono molteplici, in particolare si ha un effetto sodio-ritentivo da parte del GH e un aumento delle resistenze vascolari conseguenti all'eccesso cronico di GH/IGF-I [35]. L'eccesso cronico di GH/IGF-I porta inoltre allo sviluppo della cosiddetta "cardiomiopatia acromegalica" caratterizzata da ipertrofia concentrica biventricolare che, in maniera evolutiva, comporta un aumento della contrattilità e della gittata cardiaca con successiva disfunzione diastolica e, infine, sistolica con gravi quadri di scompenso cardiaco congestizio [35]. L'ipertrofia ventricolare sinistra correla con l'età e con la durata di esposizione a livelli elevati di GH/IGF-I, e il trattamento farmacologico si associa a un miglioramento della performance cardiaca [35].

I pazienti acromegalici presentano in generale un aumentato rischio di sviluppo di neoplasie sia benigne che maligne dovuto all'eccesso di GH/IGF-I [25]. Come accennato, le maggiori evidenze riguardano tumori tiroidei, mammari e del colon-retto; negli ultimi studi viene riportata inoltre un'aumentata prevalenza di neoplasie a carico di rene, ossa e sistema nervoso centrale (SNC) [23][28]. Sono riscontrati con frequenza superiore alla popolazione generale polipi adenomatosi e iperplastici e, conseguentemente, adenocarcinoma del colon (con un odds ratio di 2.04-4.351) [36], le cui cause possono essere ricondotte all'importante espressione di recettori di IGF-I (IGF-I-R) a livello delle cellule maligne del colon-retto [37], o secondo studi più recenti a un diretto effetto mitogeno sul DNA da parte del GH, i cui recettori si ritrovano abbondantemente espressi sulle cellule coinvolte, che è indipendente dall'IGF-I [38].

Studi sperimentali hanno dimostrato che l'IGF-I stimola direttamente la proliferazione delle cellule tiroidee sugli animali, e potenzia gli effetti trofici mediati dal TSH [39]. Nei pazienti acromegalici la tiroide appare spesso ingrandita e la prevalenza di noduli tiroidei è di circa il 60%, talvolta nella forma di gozzo multinodulare. Appare aumentato il rischio di sviluppare tumori della tiroide, che si sviluppano nel 3-6% dei pazienti, soprattutto nella forma di carcinoma papillare [2][40]. Una minoranza dei pazienti acromegalici (5-10%) sviluppa ipertiroidismo, nell'ambito di un quadro di gozzo multinodulare tossico: in queste circostanze va naturalmente esclusa la presenza di un adenoma ipofisario misto GH-TSH-secernente [5].

Alterazioni della funzione respiratoria sono documentabili nel 50% dei pazienti, legati alla pneumomegalia oltre che all'edema dei tessuti molli, alla macroglossia e alle frequenti alterazioni delle vie aeree come polipi nasali, riniti e alterazioni del tono della voce. Le modificazioni oro-facciali tipiche che caratterizzano la patologia quali macroglossia, prognatismo e ipertrofia laringea inoltre aumentano il rischio di ostruzione delle vie aeree superiori, potendo conseguentemente causare problemi di intubazione in sede di intervento chirurgico o sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) [2]. L'OSAS è presente in una percentuale che va dal 20 all'80% dei pazienti e si manifesta prevalentemente con russamento notturno ed eccessiva sonnolenza diurna [26]; tale complicanza non sempre si risolve con la remissione della patologia [41].

Di particolare rilevanza sono inoltre le alterazioni del metabolismo glucidico, lipidico e proteico. Infatti, le azioni dirette del GH comprendono anche la riduzione dell'azione insulinica e la stimolazione della lipolisi con diretta ed indiretta induzione di insulino-resistenza. A causa degli effetti del GH sul metabolismo dei carboidrati, l'acromegalia si associa con una maggiore frequenza a diabete mellito (28-46%) e alterata tolleranza glucidica (40-52%) [42]. La terapia del diabete prevede gli stessi farmaci usati nei pazienti non



acromegalici, con la differenza che negli acromegalici la riduzione dei livelli di GH migliora la sensibilità all'insulina e il controllo glicemico [31].

Anche per quanto riguarda il metabolismo lipidico sono state dimostrate numerose alterazioni causate dall'ipersecrezione cronica di GH, senza dubbio di particolare importanza per quanto riguarda il controllo del rischio cardiovascolare nei pazienti acromegalici. Queste modificazioni consistono in un aumento degli acidi grassi liberi circolanti, nella riduzione dei livelli di high density lipoprotein-colesterolo (c-HDL), nell'aumento della percentuale di low density lipoprotein (LDL) piccole e dense rispetto alle forme meno aterogene e nell'aumento della lipoproteina A [43]. Anche il metabolismo proteico è alterato, con conseguenti modificazioni della composizione corporea che porta ad aumento della massa magra e conseguente riduzione della massa grassa.

Nelle pazienti di sesso femminile, oltre alle alterazioni del ciclo mestruale sono frequenti irsutismo e ovaie micropolicistiche per un iperandrogenismo mediato sia dallo stimolo esercitato dall'aumento sistemico di IGF-I sulla steroidogenesi che dall'insulino-resistenza GH-dipendente.

Altri segni e sintomi caratteristici si riscontrano a livello osteoarticolare: la presenza di artropatia è un sintomo frequentemente lamentato dai pazienti acromegalici, che risultano colpiti in una percentuale del 75% circa, caratterizzata da gonfiore articolare, iperlassità e ispessimento cartilagineo, potendo colpire qualsiasi articolazione [44]. Le artralgie possono limitare severamente le attività quotidiane di questi pazienti e incidere negativamente sulla qualità di vita. Il rimodellamento osseo con la formazione di osteofiti e il rigonfiamento dei tessuti molli possono causare inoltre frequenti neuropatie periferiche da intrappolamento; in particolare la sindrome del tunnel carpale è presente in circa il 64% dei pazienti al momento della diagnosi [26].

L'acromegalia è inoltre associata ad un aumentato rischio di osteoporosi e di conseguenti fratture vertebrali, che vengono diagnosticate in circa 1/3 dei pazienti, in stretta correlazione con la durata di malattia [45]. L'ipersecrezione di GH determina infatti un aumento del turn-over osseo che può causare diminuzione della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) soprattutto a livello vertebrale, sito ricco di tessuto trabecolare molto sensibile all'effetto dell'ormone. Non sempre tuttavia al BMD risulta alterata nei pazienti affetti, nonostante la loro fragilità ossea e il rischio di fratture che ne deriva [46], pertanto in questi pazienti andrebbe indagata la presenza di fattori di rischio per l'osteoporosi come deficit di vitamina D, ipogonadismo, terapia steroidea, apporto di calcio con la dieta, iperparatiroidismo ecc. [31].

Altri segni frequenti nell'acromegalia sono: cute ispessita e seborroica, iperidrosi e formazione di cisti sebacee. L'iperidrosi è una caratteristica precoce che si riscontra in circa il 50-88 % dei pazienti affetti ed è dovuta a ipersecrezione delle ghiandole sebacee e sudoripare, con conseguente presenza di cute oleosa e sudata. La pelle del paziente con malattia in fase attiva appare ispessita ed edematosa, con pieghe nasolabiali più marcate e importante edema palpebrale; tali effetti sono perlopiù attribuibili al deposito di glicosamminoglicani (GAG) e correlano positivamente con i livelli di IGF-I. Possono comparire formazioni epiteliali pigmentate (*skin tags*), il cui numero correla con la prevalenza di polipi adenomatosi riscontrati alla colonscopia. Più raramente si possono osservare acanthosis nigricans e psoriasi. In generale le manifestazioni cutanee rispondono bene al controllo ormonale di malattia [47][48].

Non bisogna, infine, sottovalutare la compromissione della qualità di vita dei pazienti acromegalici, in relazione sia alle alterazioni somatiche che alle complicanze sistemiche della patologia. Alterazioni di tipo emotivo, psicologico e cognitivo sono state descritte in questi pazienti: distorsione della propria immagine corporea, riduzione dell'autostima, isolamento sociale, depressione e dipendenza da farmaci per i disturbi cefalici e reumatici [32].

#### *Diagnosi e monitoraggio delle complicanze sistemiche*

In considerazione delle manifestazioni sistemiche e delle complicanze cui i soggetti acromegalici sono esposti, è importante che questi pazienti si sottopongano a una serie di indagini biochimiche, cliniche e strumentali, non solo alla diagnosi ma anche lungo tutto il follow-up della patologia. Patogenesi degli adenomi GH-secernenti

Gli adenomi GH-secernenti insorgono come conseguenza di una proliferazione incontrollata delle cellule somatotrope, a causa di disfunzioni del ciclo cellulare o dell'azione di fattori stimolanti la sintesi e la secrezione dell'ormone della crescita. Diverse sono le evidenze a sostegno del ruolo del pathway GHRH-cAMP nella patogenesi degli adenomi GH-secernenti e, in circa il 40% dei casi, si riscontrano mutazioni puntiformi della subunità  $\alpha$  della proteina G stimolatoria ( $GS\alpha$ ), che conducono ad attivazione costitutiva dell'adenilato ciclasi condizionante ipersecrezione di GH [49].

Il 90-95% degli adenomi GH-secernenti è sporadico, in meno del 5% familiare [2]. In questi rari casi può essere associata ad altre anomalie, endocrine o meno, o rappresentare un disordine familiare isolato. In particolare, casi di acromegalia familiare sono caratteristici di sindromi come la MEN1 e la MEN4 (neoplasie endocrine multiple di tipo 1 e di tipo 4), il Carney complex [50] o la sindrome di McCune Albright [51][52]. Nei casi di adenoma ipofisario familiare isolato (FIPA) si riscontrano per circa la metà dei casi prolattinomi e per la restante metà GH-omi o adenomi misti secernenti GH e PRL [49]. In circa il 40% dei casi di FIPA è stata segnalata una mutazione germinale eterozigote dell'oncosoppressore AIP (codificante per la *aryl hydrocarbon receptor-interacting protein*), solo raramente tale mutazione è stata identificata in adenomi GH-secernenti sporadici [5].

Infine, di recente descrizione è l'acrogigantismo X-linked (X-LAG), causato da microduplicazioni sul cromosoma Xq26.3 che coinvolgono il gene GPR101, il quale codifica per un recettore accoppiato a proteina G, sovraespresso negli adenomi dei pazienti affetti. La sindrome X-LAG è caratterizzata da una crescita eccessiva che si manifesta nei bambini, generalmente nel primo anno di vita, causata da ipersecrezione di GH da parte di un macroadenoma o di iperplasia ipofisaria. Nella quasi totalità dei casi è una condizione sporadica, ma talvolta si manifesta nel contesto di adenomi ipofisari familiari isolati (FIPA) [53].

In tutte queste forme familiari di acromegalia l'insorgenza della patologia è più precoce, la patologia assume andamento più aggressivo e risulta meno responsiva alla terapia medica con analoghi della somatostatina [5].

#### **1.4. CARATTERI BIOLOGICI DEGLI ADENOMI GH-SECERNENTI**

Classicamente gli adenomi ipofisari vengono distinti da un punto di vista funzionale in adenomi secernenti, a loro volta suddivisi a seconda della tropina prodotta, e adenomi non secernenti, ovvero quelli che non

producono una quantità di ormone sufficiente da essere rilevabile in circolo o da causare manifestazioni cliniche [54]. In rapporto a questa distinzione funzionale gli adenomi più frequentemente riscontrati nella pratica clinica sono i prolattinomi (PRL-omi), che rappresentano il 40-57% di tutti gli adenomi, seguiti dagli adenomi non secernenti (*non functioning pituitary adenomas*, NFPA) nel 28-37% dei casi, quindi dagli adenomi GH-secernenti (11-13%) e ACTH-omi (1-2%). Rari sono, invece, gli adenomi secernenti TSH e gonadotropine (FSH, LH) [8]. Questa suddivisione, tradizionalmente impiegata nella pratica clinica, è stata in realtà in parte rivista in occasione della stipulazione della quarta edizione della “Classificazione dei tumori ipofisari” WHO (*World Health Organization*) del 2017, che enfatizzando piuttosto il ruolo dei markers immunohistochimici come i fattori trascrizionali e le citocheratine nella classificazione, ha abbandonato il concetto di “adenoma secernente” e adottato una distinzione delle linee cellulari adenomatose basata soprattutto sul contenuto ormonale all’istologico e su specifici caratteri di immunohistochimica [55]. Tale metodo presenta il vantaggio di fornire informazioni maggiori sulla natura del tumore in base alla sua classificazione, implementando il valore diagnostico e fornendo un addizionale valore prognostico per i clinici. Gli adenomi GH-secernenti, chiamati adenomi somatotropi secondo la WHO 2017, vengono definiti biologicamente come adenomi che esprimono soprattutto il GH e derivano da una linea cellulare PIT-1 e possono essere composti esclusivamente da cellule somatotrope, a loro volta divisi in densamente e sparsamente granulari, o da cellule in grado di secernere sia GH che PRL. Con la differenziazione di queste varianti di adenomi somatotropi, il patologo fornisce al clinico non solo la diagnosi anatomopatologica, ma anche una guida sul comportamento tumorale e la responsività alla terapia: è stato dimostrato infatti da diversi gruppi di lavoro che gli adenomi somatotropi sparsamente granulari sono maggiormente invasivi delle altre varianti e presentano un maggior numero di recidive dopo asportazione tumorale. Diversi studi hanno mostrato inoltre che tali sottotipi tumorali presentano una minor risposta agli analoghi della somatostatina, prima linea terapeutica per quanto riguarda l’approccio medico, probabilmente a causa della diminuita espressione di recettori della somatostatina [56][57].

In seguito alla pubblicazione delle nuove linee guida WHO del 2017 è stata abbandonata inoltre la precedente distinzione, prevista dalla classificazione in vigore dal 2004, in adenomi ipofisari tipici e atipici a seconda del comportamento biologico. Questa precedente categoria, nata per definire quelle neoplasie con comportamento biologico intermedio tra gli adenomi ipofisari tipici e i ben più rari carcinomi, si contraddistingueva per la presenza di crescita invasiva, positività del marcatore Ki67 in una percentuale di cellule > 3%, positività nucleare per p53 e aumento dell’indice mitotico [58]. Tali adenomi costituiscono tra il 2.7 e il 15% degli adenomi ipofisari [59]. Secondo le nuove direttive, in aggiunta a un’accurata sub-tipizzazione della neoplasia, allo studio del potenziale proliferativo mediante conta mitotica e indice Ki67, e ai parametri radiologici di invasività tumorale, è fondamentale una valutazione del singolo caso in considerazione del comportamento clinico del tumore nel tempo per definire l’aggressività dello stesso [55].

## **1.5. DIAGNOSI DELL'ACROMEGALIA**

### **1.5.1. Indicazioni al percorso diagnostico**

Le ultime linee guida dell'Endocrine Society del 2014 [1] raccomandano uno screening della patologia in presenza di tipiche manifestazioni cliniche, soprattutto di facies acromegalica e ingrandimento acrale. Viene suggerito di screenare anche i pazienti che non presentano queste caratteristiche ma che presentano alcune delle principali comorbidità (es. OSAS, DM, artropatia severa, iperidrosi ecc.). E' inoltre raccomandata in tutti i pazienti che si presentano con neoformazione ipofisaria. Secondo le linee guida per la gestione della sindrome MEN1 del 2012 lo screening va proposto periodicamente anche in questi pazienti visto l'aumentata incidenza di adenomi ipofisari tra cui anche i GH-omi [60]

### **1.5.2. Diagnosi Biochimica**

#### **1.5.2.1. IGF1**

##### *Considerazioni storiche e fisiologia*

IGF1 è un peptide di 70 amminoacidi e rappresenta il principale mediatore degli effetti biochimici del GH. Viene sintetizzato per il 75 % a livello epatico mentre la restante parte viene prodotta a livello periferico [61]. Il GH regola direttamente la produzione di IGF1 e la sua principale proteina di trasporto è IGFBP3. Nel 1950 gli effetti del GH venivano studiati tramite il "tibia test" [62]: nei topi ipofisectomizzati, estratti di ipofisi promuovevano la crescita della cartilagine epifisaria della tibia [63]. Nel 1960 venne identificato da Salmon e Daughaday un fattore GH dipendente come principale mediatore degli effetti di GH, chiamato "sulfation factor" (SF). Infatti, somministrare GH ai pazienti ipopituitarici ne provocava l'aumento, mentre questo non avveniva nei pazienti con sindrome di Laron (condizione di resistenza al GH) [64]. Nel 1978, dopo la scoperta dell'attività insulina simile di questa molecola, viene introdotto il termine IGF (insuline like growth factor), identificando IGF-1 e IGF-2. Nelle decadi successive furono scoperte le proteine di legame IGF-BPs (IGF binding proteins) il cui ruolo principale è quello di trasportatori. IGFBP3 inoltre prolunga l'emivita di IGF1 circolante. Infatti meno dell'1% dell'IGF1 circolante è presente in forma libera, la maggior parte circola come complesso ternario, formato da IGF1, IGFBP3 e ALS (subunità acido labile), che subisce un clivaggio proteasico prima che IGF1 leghi il suo recettore, costituito da una glicoproteina transmembrana eterotetramerica. Il gene di IGF1 è costituito da una sequenza altamente conservata di 6 esoni, che danno luogo a trascritti eterogenei che codificano per diversi polipeptidi precursori, le isoforme IGF-IEa, IGF-IEb e IGF-IEc. Il peptide IGF1 maturo e bioattivo deriva dal clivaggio e separazione dei "carboxy-terminal E-peptides" (Ea, Eb and Ec). [65] Il GH, tramite il suo legame con GH-recettore e l'attivazione della via JAK-STAT, stimola la trascrizione di geni target tra cui IGF1, IGFBP3 e ALS. Il legame di IGF1 con il suo recettore attiva la via tirosino kinasica, con attivazione di PI-3K e MAP kinasi. Il risultato finale è rappresentato dall'attivazione della sintesi proteica, l'inibizione dell'apoptosi, la sintesi di DNA e la crescita cellulare [66].

### *Utilità diagnostica*

La misura di IGF1 rappresenta il primo step nel sospetto di eccesso o deficit di GH. E' indicatore dell'attività del GH ma rispetto a questo presenta alcuni vantaggi nel dosaggio tra cui una più lunga emivita, l'assenza di fluttuazione con il cibo, l'esercizio e il sonno [67].

### *Considerazioni analitiche*

Il dosaggio di IGF1 è caratterizzato da alcune peculiari problematiche. Esiste infatti il problema dell'interferenza delle IGFBP e della possibile cross reazione con IGF-2. Un'altra problematica è la stesura di range di riferimento adeguati considerando che IGF1 varia con il sesso, l'età e gli stadi di Tanner. Durante la pubertà, infatti, IGF1 aumenta fino a 5 volte, ritornando poi a livelli prepuberali e decrescendo progressivamente con l'età. Nei maschi, inoltre, i livelli sono più alti che nella femmina. Per questo sono necessarie grosse coorti di soggetti sani per stabilire dei ranges età-dipendenti adeguati. E' evidente come questo possa influire sulla corretta diagnosi e gestione della patologie legate al deficit o eccesso di GH. E' stata inoltre dimostrata una differenza etnica, con valori più bassi di IGF1 e IGFBP3 negli European-American children rispetto agli African-American, lo stesso negli adulti. Anche il BMI ha mostrato un ruolo, in particolare esiste una correlazione inversa tra i livelli di BMI e IGF1 [68, 69].

### *Immunoassays*

Il primo immunoassay per il dosaggio di IGF1 è stato il dosaggio RIA (radioimmunoassay) intorno al 1970 [70]. Attualmente sono disponibili diversi immunoassays sia di tipo competitivo che non competitivo [71]. Uno dei problemi maggiori che riguarda questo tipo di dosaggio è la possibile interferenza delle IGFBPs ed è quindi sempre necessaria una procedura di dissociazione. Nei metodi di dosaggio competitivi possono generarsi dei risultati falsamente alti mentre il contrario accade con il dosaggio non competitivo, con risultati falsamente ridotti. Il gold standard per la separazione delle IGFBPs è la cromatografia su gel a pH 3, tuttavia si tratta di una tecnica molto laboriosa e poco applicabile nella pratica clinica. Un'alternativa è l'estrazione con un buffer acidificato con etanolo seguita da una procedura di centrifugazione, in quanto l'acidificazione ne permette la dissociazione e l'etanolo la precipitazione. Nonostante la maggior parte delle tecniche di dosaggio al momento utilizzino questo metodo, la co-precipitazione di IGF1 durante la precipitazione e l'interferenza da parte di IGFBPs residue possono verificarsi. Per aggirare questo inconveniente vengono utilizzati: l'aggiunta di un eccesso di IGF2, la crioprecipitazione e l'aggiunta di analoghi di IGF1 con bassa affinità per le IGFBPs [67]. In uno studio in cui sono stati comparati i diversi immunoassays disponibili si è evidenziata una significativa variabilità, nonostante fossero tutti calibrati con il medesimo standard WHO. La bassa comparabilità inter-dosaggio era prevalentemente legata alla differente sensibilità verso le IGFBPs [72].

### **1.5.2.2. GH**

#### *La molecola e le isoforme*

La molecola di GH appartiene alla superfamiglia delle citochine. E' un polipeptide con una grande eterogeneità in quanto comprende un gruppo di isoforme molecolari e dei relativi multimeri. Il locus genico è rappresentato

dalla regione 17q24.2 e comprende cinque geni, ognuno di questi costituito da cinque esoni e quattro introni (GH1, GH2, CS1, CS2 e CSL) [73]. Mentre GH1 è espresso in gran parte a livello pituitarico, GH2 e CS sono espressi solo a livello placentare, mentre CSL (CS like protein) ha una ridotta espressione e il suo significato è sconosciuto [73]. GH1 è espresso anche a livello linfocitario anche se questo non contribuisce in modo significativo ai livelli di GH circolanti. Il prodotto del gene è una proteina di 191 amminoacidi stabilizzata da due ponti disolfuro. Il peso molecolare è di 22,129 Da [74]. Questa forma da 22-K è la principale isoforma di GH circolante e costituisce più del 90 % del totale. La molecola ha due siti di binding recettoriale chiamati sito I e sito II. Esiste uno spettro di modificazioni post-traslazionali che comprende l'acetilazione, la fosforilazione e la glicosilazione che possono potenzialmente modificare le azioni di GH [75]. Il 20-K GH, è la seconda isoforma di GH più abbondante e rappresenta il 10 % circa del GH circolante. Deriva da uno splicing alternativo dell'esone 3 del gene GH1. La struttura è simile al 22-K GH eccetto per la delezione dei residui 32-46 che danno luogo ad una proteina di 176 amminoacidi e 20,274 Da. E' dibattuta in letteratura la funzione biologica di questa isoforma [76]. Confrontando il 22 e il 20-K, sembra da studi in vivo e in vitro, che l'attività biologica del 20-K sia sovrapponibile al 22-K per quanto riguarda la promozione della crescita e della lipolisi, mentre sembra avere un minor effetto diabetogeno e anti-natriuretico [77]. Dato che i residui 32-46 formano il sito di legame (site binding 1), è inoltre ipotizzabile una diversa forza di interazione con il GH-recettore. E' stato poi dimostrato un maggior livello di fosforilazione degli attivatori della trascrizione (STATs 1/3/5) indotta dal 22-K GH rispetto al 20-K [78]. Sono state identificate altre isoforme e frammenti di GH, tra cui i due frammenti 1-43 (frammento 5 K) e 44-191 (frammento 17 K) originati da uno specifico clivaggio de 22-K GH. Queste isoforme sono state identificate sia a livello ipofisario che nel circolo sanguigno. Un altro polipeptide di 17.5 K che deriva dallo skipping dell'esone 3 è stato descritto sia a livello ipofisario che circolante. Questo rappresenterebbe dall'1 al 5 % dei trascritti del GH. Sono state osservate altre varianti, tra cui il 12-K GH, GH glicosilato, deamidato e fosforilato [79]. Esistono anche varianti molecolari più grosse tra cui il 35-K e il 45-K GH oltre che gli etero e oligodimeri di GH. [76]. L'attività biologica di queste isoforme è ancora incerta, in particolare non è noto se possano agire da agonisti o antoagonisti del 22-K GH regolandone così la sua attività.

La secrezione di 22-K GH è pulsatile, con pulses ogni 2-3 ore, con picchi più intensi durante il sonno, in particolare durante il sonno a onde lente [80]. Tra i due sessi esistono delle differenze, in particolare nella femmina il rate di secrezione è maggiore, con livelli interpicco più alti [81]. E' riportata una secrezione di 20-K GH maggiore nella femmina, tuttavia la ratio 22-K e 20-K è sovrapponibile nei due sessi [82]. La secrezione si modifica con l'età, con una progressiva riduzione del rate di secrezione (circa il 15 % per decade). Ci sono diversi fattori che influenzano la secrezione di GH, in particolare l'obesità ne riduce il rate mentre attività fisica, stress e digiuno ne stimolano la secrezione. La secrezione di 22-K e 20-K GH avviene in modo coincidente, pulsatile e con una ratio molare costante [83].

*Secrezione delle isoforme GH in acromegalia*

In acromegalia la ritmicità di secrezione del GH è preservata. Diversi studi hanno indagato la secrezione delle diverse isoforme. In uno studio di Boguszewski et al. [84] viene riportato un incremento della secrezione delle forme “non-22 k-GH” nei pazienti con acromegalia attiva rispetto agli inattivi e ai controlli. Questo incremento persiste anche dopo la chirurgia quando inefficace, mentre nei pazienti con malattia controllata raggiunge livelli sovrapponibili ai controlli sani. Nello studio di Tsushima et al. [85] viene riportato un aumento della ratio tra 20-K GH e 22-K GH negli acromegalici rispetto ai controlli. Esistono invece dati non conclusivi relativi alle isoforme nei pazienti trattati con analoghi della somatostatina.

#### *Impatto dell'eterogeneità molecolare sul dosaggio*

Attualmente i metodi di dosaggio di GH più utilizzati sono immodosaggi (immunoassays). La maggior parte degli studi che hanno investigato le diverse isoforme di GH hanno utilizzato immunoassays specifici per le diverse isoforme. Tuttavia le metodiche utilizzate nella routine non prevedono la valutazione della specificità per le diverse isoforme. E' importante quindi considerare che le differenti metodiche possono avere differente specificità nei confronti delle isoforme e quindi fornire risultati per valori di GH differenti. Con i metodi di dosaggio policlonali più datati, viene generalmente misurato un largo spettro di isoforme mentre con i metodi che utilizzano anticorpi monoclonali c'è una specificità maggiore verso una o poche isoforme di GH. Per questo, con le nuove metodiche, i valori di GH misurati sono più bassi. Esistono altri fattori che possono rendere i diversi metodi di dosaggio meno comparabili, tra questi la calibrazione e l'interferenza delle GHBP (growth hormone binding proteins). Per quanto riguarda la calibrazione, le preparazioni più vecchie includevano un mix di diverse isoforme di derivazione pituitarica mentre le più nuove derivano da preparazioni sintetiche e includono solo 22-K GH (in concentrazione > 96%) [86].

#### **1.5.2.3. Test con carico di glucosio e GH nadir**

L'utilizzo del carico di glucosio per la valutazione della soppressione di GH si basa sull'osservazione che nei soggetti acromegalici, a differenza dei normali, il GH non si sopprime con il carico glicemico [87]. Ci sono numerosi lavori che hanno valutato il valore di GH nadir nei soggetti sani, tra questi uno dei più recenti pubblicato su EJE nel 2019 [88] dove sono stati valutati più di 500 soggetti con una metodica di dosaggio per GH ultrasensibile di chemiluminescenza (CLIA, detection rate 0.01 µg/L), ha evidenziato valori medi di GHn nei maschi di 0.09±0.1 µg/L, nelle donne in pre-menopausa di 0.15±0.14 e in post-menopausa di 0.12±0.1 µg/L, evidenziando quindi valori di GHn più alti nelle donne. In queste, quelle che utilizzano estro-progestinici ed estrogeni, mostrano valori di GHn più alti. Si è inoltre evidenziato un ruolo del BMI, con valori di GHn più bassi nei sovrappeso/obesi rispetto ai normopeso. In questo lavoro, età, ciclo mestruale e presenza di alterazioni glucidiche non hanno mostrato impatto. In un lavoro di Verrua et al. dove è stato eseguito un confronto tra acromegalici e un gruppo di controllo sano [89] si sono evidenziati i seguenti valori di GHn nei sani: maschi 0.05±0.03 e femmine 0.1±0.09 µg/L (assay ultrasensibile per GH: IFMA, detection rate 0.01 µg/L). In un lavoro di Freda et al. del 2001, con assay ultrasensibile per GH (IRMA, detection rate 0.05 µg/L), si sono evidenziati valori di GHn di 0.09±0.01 nelle femmine e di 0.08±0.01 nei maschi [90].

La diagnosi di acromegalia, come raccomandato dalle ultime linee guida, viene posta con valori di GH nadir > 0.4 µg/L con metodica di dosaggio ultrasensibile. In assenza di disponibilità di tale metodica è ancora indicato utilizzare 1 µg/L come valore di riferimento. Le indicazioni fanno riferimento a un lavoro di Freda et al. del 2003 [91] in cui è stato studiato un gruppo di acromegalici con diagnosi confermata istologicamente. Il valore di GHn più basso raggiunto dopo carico è 0.42 µg/L negli acromegalici, mentre il valore di GH nadir più alto registrato nel gruppo di controllo è 0.14 µg/L [92].

#### **1.6. DISCREPANZA DIAGNOSTICA E “MICROMEGALIA”**

Sono ormai numerosi i casi di acromegalia con valori di GHnadir ridotti in modo inatteso (discrepanti). Nel 2002 Dimaraki [93] parla per la prima volta di “micromegalia”, riferendosi a 8 pazienti con acromegalia (diagnosi clinica e istologica dopo chirurgia TNS) che mostravano un GHn < 1 µg/L, con un range di GHn di 0.13-0.9 µg/L, includendo quindi anche pazienti con GHn < 0.4 µg/L (cut off attualmente raccomandato dalle linee guida per la diagnosi). Confrontati con un gruppo di controllo sano, questi pazienti mostravano un valore di GH medio nelle 24 ore sovrapponibile, mentre presentavano valori più alti di GH nadir su prelievi seriati nelle 24 ore. Dal punto di vista neuroradiologico è interessante notare che il 62.5 % dei pazienti presentava un microadenoma, mentre è noto dalla letteratura che l’acromegalia si associa più frequentemente alla presenza di macroadenomi (in circa 80 % dei casi). Gli autori sottolineano che una continua esposizione epatica a livelli di GH anche minimamente aumentati possono provocare un rialzo dei livelli di IGF1 [94]. Anche nel lavoro di Espinosa De Los Monteros et. al sono riportati 16 casi di pazienti acromegalici con GHn < 0.1 µg/L di cui tre con GHn < 0.4 µg/L. Viene quindi suggerita da questi autori una rivalutazione dei cut off di GHn utilizzati oggi nella diagnostica dell’acromegalia [95].

#### **1.7. TERAPIA**

La strategia terapeutica dev’essere individualizzata sul singolo paziente, tenendo conto che spesso una singola terapia non è sufficiente ed è richiesto un approccio multimodale. La scelta dell’approccio terapeutico iniziale dipende dalla grandezza e localizzazione dell’adenoma, dalla presenza di sintomi dovuti ad effetto massa e della possibilità del paziente di essere sottoposto a un intervento neurochirurgico.

Gli obiettivi terapeutici dipendono dal tipo di percorso terapeutico intrapreso, e si suddividono in particolare in [1][49][96]:

-Guarigione dalla patologia per quanto riguarda l’approccio neurochirurgico e radiochirurgico, mirando ad eliminare se possibile l’adenoma ipofisario e l’eventuale effetto compressivo che esercita, e ottenere il controllo biochimico di malattia e la riduzione dei sintomi, dei segni clinici e delle complicanze sistemiche.

-Controllare la patologia per quanto concerne l’approccio medico, con l’obiettivo di normalizzare i livelli di IGF-I circolanti ed eventualmente di GH (a seconda dell’approccio farmacologico utilizzato) e ridurre i sintomi e le complicanze dell’acromegalia, così come la mortalità che ne deriva.



Quando i livelli sierici di GH e IGF-I si normalizzano, i sintomi correlati alla patologia acromegalica recedono lentamente, così come le alterazioni metaboliche, e l'aspettativa di vita dei pazienti ritorna paragonabile a quella della popolazione generale [97][98]. Le anomalie scheletriche, tuttavia, non regrediscono con la guarigione da malattia, così come tendono a permanere i sintomi articolari. Questo aspetto è stato illustrato da Biermasz *et al.* con uno studio che ha preso in considerazione 118 pazienti acromegalici in remissione a lungo termine da malattia (considerando la normalizzazione dei livelli di IGF-I): di questi il 77% riportava la persistenza dei sintomi articolari [99].

### **1.7.1. Terapia chirurgica**

La terapia di prima linea nell'acromegalia è l'intervento chirurgico di rimozione dell'adenoma per via trans-naso-sfenoidale (TNS), in grado di ottenere un rapido controllo biochimico di malattia e, nella maggior parte dei casi, di eliminare la massa tumorale [100]. L'intervento chirurgico per via trans-cranica è riservato solo agli adenomi giganti e con marcata espansione extrasellare, spesso nel contesto di una duplice strategia chirurgica, sia trans-cranica che trans-naso-sfenoidale [101]. La chirurgia è di primaria importanza soprattutto nei pazienti con alterazioni del campo visivo e/o del visus [5].

Le percentuali di remissione dell'intervento per via TNS, in presenza di un team neurochirurgico esperto, raggiungono il 40-50% per i macroadenomi e superano l'80% nei microadenomi [102][103], senza variazioni significative correlate alla tecnica chirurgica utilizzata. Non ci sono, infatti, evidenze definitive sulla superiorità dell'approccio endoscopico su quello microscopico, né in termini di remissione a lungo termine, né di complicanze, né di residui [1]. La risposta all'intervento correla, in entrambi i casi, con la dimensione del tumore, presupponendo un miglior outcome per i microadenomi e per i macroadenomi a sviluppo intrasellare, con l'invasività e in particolar modo con il grado di invasione del seno cavernoso. Altri fattori predittivi di miglior outcome da tenere in considerazione sono l'attività secretoria dell'adenoma (nello specifico con i livelli preoperatori di GH basale) e le sue caratteristiche neuropatologiche [104][103]. La frequenza delle recidive varia a seconda dei criteri di remissione utilizzati in una percentuale che va dal 2 all'8% dopo cinque anni [1][105]. In questi pazienti può essere considerato un secondo intervento chirurgico, soprattutto in presenza di un residuo intrasellare che non invade il seno cavernoso [1].

Le maggiori complicanze riportate sono emorragia, rinoliquorrea, meningite, diabete insipido transitorio o permanente e ipopituitarismo con necessità di impostare una terapia sostitutiva. Ben più rari sono i danni a carico della carotide interna o delle vie visive [106].

Per la valutazione della remissione post chirurgica di acromegalia, sono raccomandati il dosaggio dell'IGF-I e l'esecuzione di un OGTT a 3-6 mesi dalla chirurgia [107]. Il dosaggio di IGF-I non deve essere effettuato prima di 12 settimane, dal momento che i livelli si riducono lentamente a causa dell'emivita delle proteine leganti (IGFBP). La remissione chirurgica viene definita da livelli normali di IGF-I per fascia d'età, da un GH random < 1 µg/l e da un valore di GH nadir dopo carico orale di glucosio < 0.4 µg/l.

Viene inoltre raccomandata l'esecuzione di una RMN con studio della sella turcica a distanza di almeno 12 settimane dall'intervento, per valutare possibili residui di malattia e controllare le strutture adiacenti alla sede chirurgica [1].

### **1.7.2. Radioterapia e radiochirurgia**

La radioterapia è efficace nel ridurre la grandezza degli adenomi GH-secernenti nel 90% dei pazienti, a prescindere dalla tecnica radiologica utilizzata e dal sottotipo tumorale. La sua efficacia nella normalizzazione biochimica dei livelli di GH e IGF-I circolanti è invece più variabile, dipendendo dalla popolazione, dalla tecnica utilizzata e dal target biochimico impiegato; viene generalmente raggiunta la remissione nel 50% dei pazienti trattati a 10 anni, con migliori percentuali se adiuvata da terapia medica. Pertanto, dal momento che il suo effetto biochimico è piuttosto lento e impiega anni a manifestarsi, e poiché si registra un maggior rischio di ipopituitarismo col suo impiego, viene generalmente suggerita come approccio di terza linea per i pazienti la cui malattia non è ben controllata con l'approccio chirurgico e la terapia medica [108][109].

Due tipi di radioterapia possono essere proposti: la radioterapia convenzionale frazionata e la radiochirurgia con *gamma-knife*.

La radioterapia convenzionale frazionata prevede la somministrazione di 160-180 cGray 4-5 volte alla settimana per un periodo di 5-6 settimane e un totale di 45-50 Gray [110]. All'incirca il 50-60% dei pazienti trattati ottiene una remissione biochimica nell'arco di 10-15 anni [110][111]; la lunga latenza dell'effetto terapeutico è uno dei principali svantaggi e il paziente necessita di una terapia medica in questo arco di tempo per il controllo della patologia [110]. I principali limiti di questa metodica sono gli effetti avversi, in particolare lo sviluppo di nuovi deficit ipofisari e visivi, soprattutto quando l'adenoma è in contatto con le vie ottiche, e in un 1% dei casi di tumori intracranici secondari. Anche lo sviluppo di danni cerebrovascolari è stato collegato alla radioterapia convenzionale, con dipendenza dalla dose utilizzata [110][112].

La radiochirurgia stereotassica con *gamma-knife* utilizza come fonte radioattiva il cobalto e prevede un'alta dose di raggi gamma convogliata in un'unica sessione terapeutica e con estrema precisione su un tessuto target ben definito, risparmiando il parenchima sano circostante [110]. Questo tipo di approccio è particolarmente indicato per adenomi di dimensioni < 3 cm e sufficientemente distanti dal chiasma ottico, in modo da limitarne l'esposizione a meno di 8 Gray, e ridurre così i danni visivi [1][49]. L'accuratezza della tecnica radiochirurgica la rende proponibile anche come trattamento di prima scelta in pazienti con controindicazioni o rifiuto alla chirurgia che presentano un adenoma piccolo e ben definito, soprattutto quando c'è invasione del seno cavernoso, che rende altamente improbabile una radicale escissione chirurgica [110]. Tuttavia, la terapia con *gamma-knife* viene perlopiù riservata ai pazienti già operati con scarsa risposta alla terapia medica.

Il controllo sulla crescita tumorale si ottiene in circa il 90% dei pazienti trattati con radiochirurgia e, in circa il 20% dei casi, si osserva addirittura una riduzione della massa tumorale. In nessun paziente è stata riportata, invece, progressione della crescita dell'adenoma [113][114]. In termini di remissione biochimica le percentuali variano dal 17 all'82% [114] con una media del 40-50% a una dose media di 23.5 Gy [115], leggermente inferiore rispetto alla radioterapia convenzionale ma con minor latenza e un minor tasso di ipopituitarismo ed effetti avversi [110]. La riduzione della secrezione di GH è massima nel primo anno e più lenta nei successivi

5 anni, è raccomandato quindi un lungo follow-up per stabilire gli effetti a lungo termine della radiochirurgia [110][116].

La radiochirurgia stereotassica può essere impiegata utilizzando inoltre altre fonti di radiazioni fotoniche, come nel caso di *Cyber-knife* e LINAC (*linear accelerator-based stereotactic radiosurgery*), e protoniche. Nell'ambito degli adenomi ipofisari, la radiochirurgia stereotassica mediante *CyberKnife* e la protonterapia stanno mostrando promettenti risultati ove applicate [117][118], e potrebbero nel tempo farsi strada come opzioni terapeutiche anche in Italia. La protonterapia, in particolare, ha mostrato buoni riscontri quando applicata in pazienti con persistenza di acromegalia dopo intervento neurochirurgico, mantenendo il vantaggio di poter applicare le radiazioni in maniera finemente mirata sul volume target, così da diminuire il danneggiamento delle strutture contigue in comparazione con le tecniche fotoniche [119]. Petit *et al.*, ad esempio, hanno ottenuto la remissione biochimica nel 59% dei pazienti sottoposti radiochirurgia stereotassica protonica, senza più necessità di trattamento farmacologico dopo una mediana di 6.3 anni [119].

### **1.7.3. Terapia medica**

Nell'ambito della patologia acromegalica la terapia medica può assumere un ruolo adiuvante nel momento in cui non si ottenga la remissione con l'intervento chirurgico, o neoadiuvante in tutti quei casi in cui la chirurgia sia controindicata o rifiutata dal paziente. Viene inoltre utilizzata talvolta come trattamento pre-operatorio di debulking, ottenendo un'ottimizzazione dell'outcome neurochirurgico [120].

#### *Gli analoghi della somatostatina di prima generazione*

Gli analoghi della somatostatina sono i farmaci di prima scelta nella cura del paziente acromegalico. A partire dagli anni '80, sono stati introdotti nella pratica clinica Octreotide e Lanreotide, analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione con simile profilo d'efficacia che agiscono legandosi a 2 dei 6 sottotipi recettoriali della somatostatina, SSR2 e SSR5, espressi in grande quantità nella maggior parte dei GH-omi [121][122]. Gli analoghi della somatostatina si sono dimostrati efficaci nel ridurre la secrezione di GH e nel normalizzare i livelli di IGF-I nel 40-70% dei casi, con una variabilità attribuibile al tipo di popolazione studiata [109]. La terapia con analoghi della somatostatina è, inoltre, in grado di ridurre le dimensioni dell'adenoma, di circa il 50%, in più della metà dei pazienti trattati, indipendentemente dal controllo biochimico di malattia [123]. Anche i sintomi e le complicanze sistemiche dell'acromegalia sembrano beneficiare della terapia medica, con un miglioramento in circa il 70% dei casi, in particolare si è registrata una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e un conseguente miglioramento della frazione d'eiezione cardiaca [124]. Nei pazienti in terapia con octreotide/lanreotide il controllo di malattia viene valutato considerando i livelli di IGF-I e GH, infatti il carico orale di glucosio in questa circostanza non è utile [125]. In particolare, livelli normali di IGF-I e GH random < 1 µg/L definiscono una terapia in ottimo compenso, mentre se i livelli di GH random sono > 1 µg/L, pur in presenza di livelli normali di IGF-I, è necessario valutare la secrezione di GH con prelievi seriati in corso di fleboclisi di soluzione fisiologica [5]. I principali effetti collaterali della terapia con analoghi della

somatostatina sono correlati all'effetto inibitorio sulla secrezione di peptidi gastrointestinali e pancreatici, sulla motilità intestinale e sulla contrattilità della colecisti. I pazienti possono lamentare infatti in corso di terapia dolori addominali, nausea, diarrea, steatorrea, malassorbimento, comparsa di calcoli biliari o di sabbia biliare [126]. Inoltre, l'effetto inibitorio della somatostatina a livello pancreatico può ridurre la secrezione di insulina con peggioramento del metabolismo glucidico [5]. Sono, infine, riportati irritazione e dolore al sito di iniezione, perdita di capelli e bradicardia [1]. All'incirca il 25% dei pazienti si dimostra resistente al trattamento con analoghi della somatostatina di prima generazione, con una mancata risposta in termini di controllo biochimico e tumorale nonostante una terapia ottimizzata in termini di dose. In questi casi è mandatorio instaurare un trattamento più aggressivo che può includere radiochirurgia, chirurgia o terapia medica alternativa [127].

#### *Pasireotide: panligando dei recettori della somatostatina*

Da minor tempo è disponibile in commercio un nuovo analogo della somatostatina con affinità recettoriale per 4 sottotipi recettoriali della somatostatina (SSTR1, SSTR2, SSTR3 e SSTR5), che si è dimostrato più efficace di Octreotide e Lanreotide nel ridurre i livelli circolanti di GH e IGF-I affermandosi come possibile opzione terapeutica in pazienti in cui la chirurgia è controindicata o scarsamente risolutiva e la cui patologia non è controllata con gli analoghi della somatostatina classici [126][128]. Sebbene il recettore SSTR2 sia quello maggiormente espresso dagli adenomi GH-secernenti, talvolta anche gli altri recettori sono espressi, fornendo quindi un razionale per l'utilizzo del pasireotide nella terapia della patologia acromegalica [129].

Il pasireotide si associa con maggior frequenza allo sviluppo di iperglicemia, più pronunciata nei pazienti con preesistente alterazione dell'omeostasi glucidica. È fondamentale, quindi, un'attenta valutazione del metabolismo glucidico prima di iniziare la terapia. Le ragioni di tale effetto sono da ricercare a livello molecolare: le cellule pancreatiche secernenti glucagone esprimono perlopiù il recettore SSTR2, quelle insulino-secernenti sia SSTR5 che SSTR2. Poiché il pasireotide ha una affinità maggiore per SSTR5, la secrezione di insulina viene ridotta in modo molto più marcato della secrezione di glucagone, con un aumento dei livelli di glicemia [130]. Ulteriori effetti indesiderati sono del tutto comparabili a quelli tipici della terapia con gli analoghi di prima generazione [128].

#### *L'antagonista recettoriale del GH: il pegvisomant*

Dal 2004 è stato introdotto in commercio un nuovo farmaco, il Pegvisomant, un antagonista del GH che agisce legandosi ai recettori del GH sulle superficie cellulare ed inibendone la dimerizzazione funzionale così da bloccare il segnale di trasduzione e quindi l'attività del GH, compresa la produzione di IGF-I. Per questo motivo, l'efficacia di Pegvisomant è indipendente dalla presenza di recettori specifici a livello del tumore. Pegvisomant si è dimostrato più efficace nel ridurre i livelli circolanti di IGF-1 degli analoghi della somatostatina, affermandosi come possibile opzione terapeutica in associazione o in alternativa agli analoghi della somatostatina nei pazienti resistenti a tale terapia [131]. Pegvisomant inoltre, migliorando la sensibilità

all'insulina e la tolleranza al glucosio, si rivela particolarmente indicato anche in quei pazienti in cui coesistono alterazioni a carico del metabolismo glucidico [132].

Poiché il farmaco non esercita alcun effetto sulla secrezione di GH a livello ipofisario, è riportato, seppur in rari casi (3-5%), un aumento delle dimensioni dell'adenoma nei pazienti trattati. Pertanto è consigliata la ripetizione annuale della RMN [126].

L'associazione con gli analoghi della somatostatina è un'opzione particolarmente valida nei casi di resistenza a questi ultimi; benché costosa, infatti, la terapia combinata sfrutta i meccanismi d'azione diversi ma sinergici delle due molecole, con possibilità di ridurre le dosi e, di conseguenza, gli effetti collaterali [126].

#### *I dopamino-agonisti (DA): la cabergolina*

Gli agonisti dopaminergici legano, a livello ipofisario, i recettori D2 e, in maniera paradossa, sono in grado di sopprimere la secrezione di GH in alcuni dei pazienti acromegalici, con una risposta ovviamente maggiore in quei casi di adenoma co-secrente GH e PRL [124].

La cabergolina è l'unico dopamino-agonista utilizzato a tale scopo, e si è dimostrata efficace nel normalizzare i livelli di IGF-I in un terzo dei pazienti in monoterapia e in più del 50% quando associata agli analoghi della somatostatina, con ovvia dipendenza dai livelli basali di IGF-I, dalla dose somministrata e dalla durata della terapia. La miglior risposta alla terapia con DA si ottiene utilizzando alte dosi (in media 2.5 mg alla settimana) in pazienti con livelli di IGF-I solo moderatamente aumentati, indipendentemente dai livelli di PRL circolanti; in questi pazienti il tasso di normalizzazione dell'IGF-I raggiunge il 50% e vale la pena considerare la cabergolina come terapia di prima linea [133].

I più comuni effetti collaterali comprendono: nausea, vertigini, cefalea, stipsi, congestione nasale e ipotensione ortostatica [5]. Alterazioni a carico delle valvole cardiache, in particolare fibrosi valvolare, sono state messe in relazione all'uso di alte dosi di cabergolina, quali quelle utilizzate nel morbo di Parkinson, ma non sono mai state riportate in corso del trattamento per l'acromegalia. Nonostante ciò, considerato anche l'elevato rischio di patologia cardiaca proprio dell'acromegalia, è consigliata la sorveglianza ecocardiografica dei pazienti trattati con DA [133].

## **2. SCOPO DELLO STUDIO**

---

Obiettivo principale dello studio è stato caratterizzare da un punto di vista clinico e biochimico un gruppo di pazienti che hanno presentato esami discrepanti per la diagnosi di acromegalia, in particolare con aumentati livelli di IGF1 ma adeguata soppressione del GH dopo test da carico con glucosio come definita dalle più recenti linee guida [1], con focus sulla prevalenza delle comorbidità tipicamente associate ad acromegalia.

Obiettivi secondari sono stati

- identificare sottogruppi che si distinguessero da un punto di vista clinico e biochimico e quindi individuare quei pazienti meritevoli di un più stretto monitoraggio
- la valutazione dell'andamento clinico e biochimico in questo gruppo di pazienti durante il follow up

- la valutazione della risposta alla terapia medica e chirurgica in un gruppo selezionato di pazienti

### 3. MATERIALI E METODI

---

Lo studio ha previsto una prima parte di tipo retrospettivo longitudinale, i cui risultati sono stati pubblicati sulla rivista *European Journal of Endocrinology* nel 2021 [134].

Lo studio è stato ed è stata aggiunta una valutazione trasversale, tutt'ora in corso, per lo screening mirato delle complicanze acromegaliche. Inoltre, sono stati raccolti i dati di un gruppo di pazienti sottoposto a trattamento medico o chirurgico.

#### *Pazienti*

Abbiamo analizzato i dati di un gruppo di pazienti adulti afferiti all'Unità di Endocrinologia (Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano), tra il 2008 e il 2019, che presentavano discrepanza IGF-1/GH (elevati valori di IGF-1 almeno due volte in presenza di un adeguato valore di GH nadir). Un valore di GH nadir di 0,4 µg/L è stato considerato come cut-off di riferimento secondo dati e linee guida più recenti [1, 135, 136]. Sono stati inclusi pazienti che erano stati valutati dal punto di vista endocrino sia per sospetta acromegalia che in altri contesti clinici (es. incidentaloma ipofisario). Tutte le condizioni che possono alterare l'asse GH-IGF-1 come gravidanza, insufficienza epatica e renale, infiammazione cronica, malnutrizione o terapia estrogenica [49, 107, 137], hanno rappresentato un criterio di esclusione.

#### *Disegno dello studio e metodi*

Lo studio, dal disegno retrospettivo longitudinale, ha previsto la raccolta delle le cartelle cliniche per raccogliere i dati al momento della diagnosi (primo riscontro di discrepanza) e all'ultima visita disponibile.

I dati ormonali includevano IGF-1, GHn e GH random (GHr). Il GHr è stato valutato a digiuno al mattino, prima di iniziare l'OGTT. GHn è stato definito come il valore di GH più basso in qualsiasi momento durante l'OGTT (campioni di sangue per GH sono stati raccolti a 30, 60, 90, 120 minuti dopo il carico di glucosio).

Sono state raccolte la presenza di segni e sintomi di acromegalia (facies acromegalica, ingrandimento acrale, cefalea, parestesie, iperidrosi e artralgie) insieme alla presenza di comorbidità tipiche tra cui gozzo, ipertensione arteriosa, cardiopatia (includendo insufficienza cardiaca, evidenza di ipertrofia, disfunzione diastolica/sistolica o anomalie della valvola mitralica/aortica all'ecocardiografia), polipi del colon, neoplasie maligne, tunnel carpale e alterazioni del metabolismo glucidico (GMA) [138-143]. Secondo i criteri internazionali, abbiamo considerato come GMA: alterata glicemia a digiuno (IFG), alterata tolleranza al glucosio (IGT) e diabete mellito (DM) [1, 3]. La resistenza all'insulina è stata determinata mediante il calcolo dell'indice HOMA (HOMA-IR) secondo la formula:  $\text{insulina a digiuno (mU/L)} \times \text{glucosio a digiuno (nmol/L)} / 22,5$  [144]. Abbiamo anche incluso l'indice di massa corporea (BMI) come parametro antropometrico (peso in chilogrammi diviso per il quadrato dell'altezza in metri).

Il sospetto di acromegalia, basato sulla presenza di caratteristiche acromegaliche (alterazioni somatiche tra cui prominente delle bozze frontali, prognatismo, macroglossia, crescita acrale, ingrossamento della piramide

nasale e delle labbra), è stato determinato da tre esperti in endocrinologia con almeno cinque anni di esperienza clinica pratica in questo campo.

Inoltre, abbiamo incluso i risultati della risonanza magnetica (MRI) della regione sellare prima e dopo contrasto. Abbiamo registrato la presenza di adenomi ipofisari, sella vuota e altre alterazioni aspecifiche come la deviazione del peduncolo ipofisario o lo slivellamento del pavimento sellare.

Al fine di caratterizzare meglio i pazienti con “micromegalia”, come definito da precedenti Autori [145-147], i pazienti con caratteristiche acromegaliche tipiche (gruppo 1, GR1), sono stati analizzati separatamente e confrontati con gli altri (gruppo 2, GR2).

Il Comitato Etico Locale ha approvato il protocollo di studio.

#### *Assays*

Il GH è stato analizzato con un metodo di chemiluminescenza (Immulite 2000, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, limite di rilevamento di 0,01 µg/L). Gli standard utilizzati per la calibrazione sono stati IS 80/505 dal 2008 a luglio 2010 e IS 98/574 da agosto 2010. I livelli di IGF-1 sono stati misurati mediante test immunometrico chemiluminescente (Immulite 2000 IGF-1; Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA ) e gli standard utilizzati per la calibrazione sono stati IRR 87/518 dal 2008 ad aprile 2017 e IS 02/254 da maggio 2017. I valori IGF-1 sono stati espressi in deviazione standard (SDS).

#### *Analisi statistica*

Abbiamo descritto i parametri continui con distribuzione normale come media  $\pm$  deviazione standard (SD) e i parametri non gaussiani come mediana e range interquartile (IQR). I dati continui e non gaussiani sono stati confrontati rispettivamente utilizzando il t test e il test di Wilcoxon-Mann-Whitney. I dati categoriali sono stati presentati come percentuale (%), proporzione (/) e analizzati utilizzando il test del chi quadrato o il test esatto di Fisher se il valore atteso era  $<5$ . Per il calcolo statistico, i valori di GH  $<0,05$  µg/L sono stati arbitrariamente impostati a 0,04 µg/L. Per studiare l'associazione dei livelli di GH con il numero di comorbidità, è stata condotta l'analisi di correlazione di Spearman. Il test ANOVA per l'andamento lineare è stato utilizzato per confrontare i livelli di GHn tra cinque gruppi suddivisi in base al numero di comorbidità. L'analisi di curva ROC ha valutato i valori soglia di GHn che rilevano i pazienti con numerose comorbidità. La sensibilità e la specificità ottimali sono state determinate utilizzando l'indice Youden (J). I valori P (p)  $<0,05$  sono stati considerati statisticamente significativi. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SPSS, versione 24 (IBM, Cary, NC, USA).

#### *Ampliamento della casistica retrospettiva e studio trasversale*

Sono stati arruolati 86 pazienti con le medesime caratteristiche del precedente studio (53/86 già inseriti nella prima parte retrospettiva). Il gruppo di pazienti con caratteristiche di acromegalia sono ora identificati con GR-A (gruppo A) e i rimanenti con GR-B (gruppo B).

#### *Metodi*

I parametri considerati e le modalità di analisi dei dati sono analoghi al precedente studio. In considerazione delle recenti acquisizioni sull'influenza del BMI sui valori di GH nadir [88], è stato aggiunto questo parametro per ulteriori stratificazioni nell'analisi dei valori di GH. Sono stati raccolti i dati delle curve da carico con glucosio (OGTT) dei pazienti del gruppo A e B, disponibili dalla diagnosi all'ultimo follow-up, per valutarne eventuali differenze e andamento nel tempo.

La parte trasversale ha previsto uno screening intensivo delle complicanze di acromegalia in tutti i pazienti, (ecografia tiroidea per gozzo, colonscopia e/o SOF per polipi del colon, ecocardiografia per cardiopatia). Rispetto al precedent studio è stata inclusa la valutazione delle OSAS con polisonnografia e questionari ESS. Il questionario ESS score è stato considerato sospetto per OSAS in caso di valori >10. Riguardo la cardiopatia, sono stati analizzati nello specifico alcuni parametri che possono evidenziare la presenza di cardiopatia acromegalica. Sono state quindi ricercate ecograficamente la presenza di ipertrofia ventricolare, la disfunzione diastolica e la valvulopatia. Sono stati inoltre raccolti i dati sulla presenza di cardiopatia ischemica e disordini del ritmo.

#### 4. RISULTATI

---

##### *Studio retrospettivo*

##### *Dati ormonali e clinici dell'intera popolazione*

Abbiamo selezionato 53 pazienti, 64,2% femmine e 35,8% maschi, con un'età media alla diagnosi di 54,1±15,4 anni (range 20-80). Ventiquattro femmine (70,6%) erano in post-menopausa. Il BMI medio era 27±4,3 kg/m<sup>2</sup> e HOMA-IR era 2,2±1,2.

In 25/53 pazienti (47,2%), sono stati valutati i livelli di IGF-1 per sospetto clinico di acromegalia. Negli altri 28 pazienti (52,8%) è stato misurato l'IGF-1 per vari motivi. In sette pazienti era stato diagnosticato un adenoma ipofisario (5=incidentalomi ipofisari, 2=macroadenomi condizionanti sintomi neuro-oftalmologici), in dieci un sospetto ipopituitarismo (4=ipogonadismo, 3=ipotiroidismo, 2=deficit di GH, 1=diabete insipido, 1=iposurrenalismo), in tre la sella vuota, in una paziente una sospetta malattia di Cushing, a seguire un meningioma sellare, una iperprolattinemia, altre quattro endocrinopatie (1=iperandrogenismo, 1=MEN-1, 1=surrene tumore, 1=cancro della tiroide). L'ipopituitarismo è stato escluso in tutti i casi ad eccezione di due pazienti con ipogonadismo.

Alla diagnosi, l'IGF-1 nell'intero gruppo era +3,1 SDS (+2,5 a +4,0), GHr mediano 1,1 µg/L (0,18-2,5) e GHn 0,06 µg/L (0,05-0,16). I livelli di GHr e GHn erano più elevati nelle femmine (F) rispetto ai maschi (M): GHr (F)=1,7 µg/L (0,9-3,2), (M)=0,15 µg/L (0,05-0,76), p<0,0001; GHn (F)=0,1 µg/L (0,05-0,2), (M)=0,05 (0,04-0,09), p=0,04, come atteso [148].

Considerando l'intero gruppo, i sintomi tipici dell'acromegalia erano distribuiti come segue: artralgia nel 28,3%, parestesia nel 24,5%, cefalea nel 20,8% e iperidrosi nel 9,4% dei soggetti. L'ingrandimento acrale è stato riportato nel 50,9%. Il numero mediano di comorbidità per paziente era 2 (IQR 1-3,5). Tra le comorbidità



acromegaliche, abbiamo registrato alterazioni del metabolismo del glucosio in 36/53 pazienti (67,9%) (13 IFG, 20 IGT e 13 DM), ipertensione nel 43,4%, gozzo nel 35,8%, cardiopatia nel 26,4%, tunnel carpale nel 18,9%, neoplasie maligne nel 18,9% e polipi del colon nel 18,9%. Sottolineiamo che sono state eseguite solo 15 colonscopie, portando ad una possibile sottostima complessiva dei polipi. Le neoplasie erano rappresentate da carcinoma midollare della tiroide (2/10), tumore neuroendocrino gastrointestinale (2/10), tumore uterino (2/10), adenocarcinoma del colon-retto (1/10), carcinoma del rene (1/10), della mammella (1/10) e ovarico (1/10).

Il neuroimaging era disponibile in 45/53 (84,9%) pazienti. Il numero complessivo di adenomi ipofisari era 21/45 (46,6%, 4=macro e 17=microadenomi). La sella vuota era presente in 8/45 (17,8%), alterazioni aspecifiche in 12/45 (26,7%) e un quadro di normalità è stato riportato in 9/45 (20%).

#### *Dati ormonali e clinici dei pazienti con e senza caratteristiche di acromegalia*

I pazienti con caratteristiche acromegaliche (GR1) sono risultati diversi dagli altri (GR2) sia dal punto di vista clinico che endocrino, mostrando più comorbidità, più sintomi e valori di GHn più elevati (dettagli in Tabella 1). L'allargamento acrale è stato riportato in tutti i pazienti di GR1 secondo criteri di inclusione e in 2/28 di GR2 ( $p < 0,0001$ ). Considerando che alcune comorbidità aumentano con l'età, abbiamo confrontato i dati sulle comorbidità in pazienti di età comparabile (sono stati esclusi 11 pazienti di età inferiore ai 45 anni, che appartenevano tutti al GR2).

La risonanza magnetica era disponibile in 45/53 (21/25 di GR1, 24/28 di GR2). Nel GR1, la risonanza magnetica è stata eseguita a causa del sospetto di acromegalia e ha rivelato un adenoma ipofisario in 9/21, sella vuota in 2/21, segni aspecifici in 6/21 e risultati normali in 4/21. Nel GR1, il diametro medio del tumore era  $4,9 \pm 2,2$  mm, in GR2  $9,1 \pm 5,6$  mm,  $p = 0,073$ .

**Tabella 1** Caratteristiche cliniche e ormonali di pazienti con e senza caratteristiche acromegaliche al momento della diagnosi di discrepanza GH/IGF-1. I valori di IGF-1 non differivano significativamente tra i due gruppi, mentre i pazienti con caratteristiche acromegaliche (GR1) mostravano livelli di GH nadir più elevati e più comorbidità. I dati sono presentati come mediana e IQR.

<b>Parametri</b>	<b>GR1</b>	<b>GR2</b>	<b>P-value</b>
Casi, <i>n</i>	25	28	
Sesso, F/M (%)	20/5 (80)	14/14 (50)	0.02*
Età alla diagnosi, anni	59 (56.5–67.5)	52 (31.5–60.5)	<0.001*
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.4 ± 5	27.4 ± 3.2	0.1

<b>Parametri</b>	<b>GR1</b>	<b>GR2</b>	<b>P-value</b>
HOMA-IR	2.0 ± 0.9	2.3 ± 1	0.5
<b>Dati ormonali</b>			
IGF-1, +SDS	3.15 (2.7–4.5)	3.1 (2.5–4)	0.57
GHn, µg/L	0.12 (0.06–0.26)	0.05 (0.04–0.08)	0.002*
GHn (F menop), µg/L	0.12 (0.07–0.23)	0.06 (0.04–0.06)	0.04*
GHn (F pre-menop), µg/L	–	0.12 (0.05–0.24)	–
GHn (M), µg/L	0.16 (0.06–0.32)	0.05 (0.04–0.06)	0.033*
GHr, µg/L	1.53 (0.42–2.74)	0.76 (0.12–2.3)	0.1
GHr (F menop), µg/L	1.83 (1.41–4.9)	1.19 (0.96–2.9)	0.29
GHr (F pre-menop), µg/L	–	1.57 (0.23–4.3)	–
GHr (M), µg/L	0.20 (0.08–0.46)	0.13 (0.05–1.18)	0.36
<b>Segni e sintomi di acromegalia</b>			
Ingrandimento acrale, <i>n</i> (%)	25 (100)	2 (7.1)	<0.0001*
Parestesie, <i>n</i> (%)	10 (40)	3 (10.7)	0.02*
Artralgie, <i>n</i> (%)	10 (40)	5 (18)	0.12
Cefalea, <i>n</i> (%)	7 (28)	4 (14.3)	0.34
Iperidrosi, <i>n</i> (%)	3 (12)	2 (7.1)	0.67
<b>Comorbidità (età&gt;45 anni)</b>			
Casi (>45 anni), <i>n</i>	25	17	
Età, anni	59 (56.6–67.5)	55 (52.5–69.5)	0.26
Comorbidità per paziente, <i>n</i>	3 (2–5)	1 (0–2)	0.005*

Parametri	GR1	GR2	P-value
Gozzo, n (%)	13 (52)	5 (29)	0.21
Tunnel carpale, n (%)	9 (36)	1 (6)	0.031*
Polipi del colon, n (%)	6 (24)	3 (18)	0.72
Neoplasie maligne, n (%)	9 (36)	1 (6)	0.031*
Ipertensione, n (%)	15 (60)	7 (41)	0.35
Cardiopatìa, n (%)	9 (36)	5 (29)	0.75
DM, n (%)	9 (36)	4 (24)	0.51
<b>MRI</b>			
MRI eseguite, n	21	24	
Macroadenoma, n (%)	2 (9.5)	2 (8.3)	>0.99
Microadenoma, n (%)	7 (33.3)	10 (41.7)	0.76
Empty sella, n (%)	2 (9.5)	6 (25)	0.25

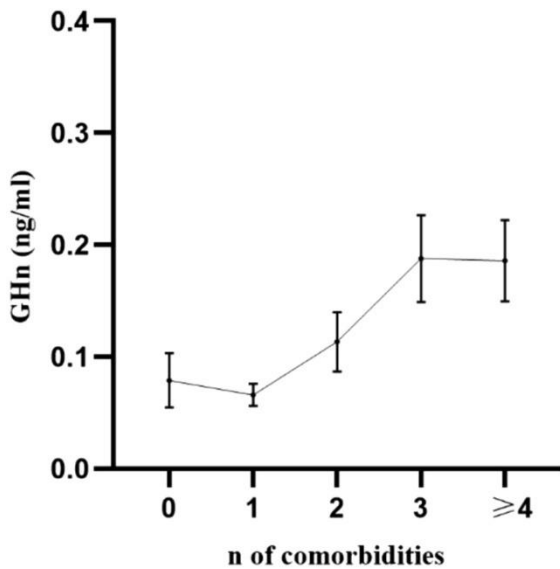
DM, diabete mellito; F, femmina; GHn, GH nadir; GHr, GH random; GR1, gruppo 1; GR2, gruppo 2; M, maschio; n, numero. \*statisticamente significativo

#### *Correlazione tra i parametri valutati e le comorbidità*

L'analisi di correlazione di Spearman ha rivelato che i valori di GHn erano correlati positivamente con il numero di comorbidità per paziente (GHn:  $\rho$  di Spearman = 0,4,  $p = 0,004$ ) mentre GHr e IGF-1 non lo erano ( $p = 0,4$  e  $p = 0,53$ , rispettivamente). Questi dati su GHn sono confermati nell'analisi ANOVA (Figura 1). Infatti, quando i pazienti sono stati divisi in cinque gruppi in base al numero di comorbidità, si conferma una tendenza all'aumento del GHn (test per l'andamento lineare tra le medie:  $F = 2,849$ ,  $p = 0,035$ ).

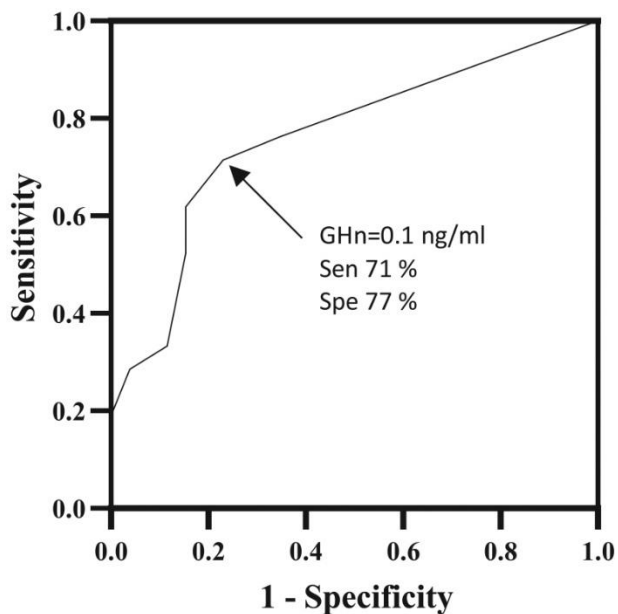
Come previsto, le comorbidità erano correlate positivamente con l'aumentare dell'età ( $\rho$  di Spearman=0,56,  $p < 0,0001$ ).

**Figura 1** Il valore di GH nadir mostra una tendenza significativa ( $F = 2,849$ ,  $p = 0,035$ ) ad aumentare in base al numero di comorbidità per paziente, anche se inferiore a  $0,4 \mu\text{g/L}$ . I dati sono espressi come media  $\pm$  SEM. GHn, GH nadir; SEM, errore standard della media; n, numero.



Abbiamo eseguito l'analisi della curva ROC al fine di valutare la presenza di un valore di GHn che potrebbe suggerire la presenza di un alto tasso di complicanze dell'acromegalia (almeno 3 comorbidità). Nell'intero gruppo, la curva ROC [area sotto la curva (AUC)=0,761] ha mostrato che il cut-off GHn di 0,1  $\mu\text{g/L}$  (J di Youden) accoppia la più alta sensibilità (71%) e specificità (77%) nell'identificazione di un alto tasso di comorbidità, si veda la Figura 2.

**Figura 2** Curva ROC dei livelli di GH nadir per rilevare la presenza di un alto tasso di comorbidità acromegaliche (almeno tre), AUC = 0,761, P = 0,002. La freccia indica il valore di GH nadir di 0,1  $\mu\text{g/L}$  che ha mostrato la migliore combinazione di sensibilità e specificità per discriminare i pazienti con e senza un alto tasso di comorbidità (Sen 71% e Spe 77%). AUC, area sotto la curva; Sen, sensibilità; Spe, specificità.



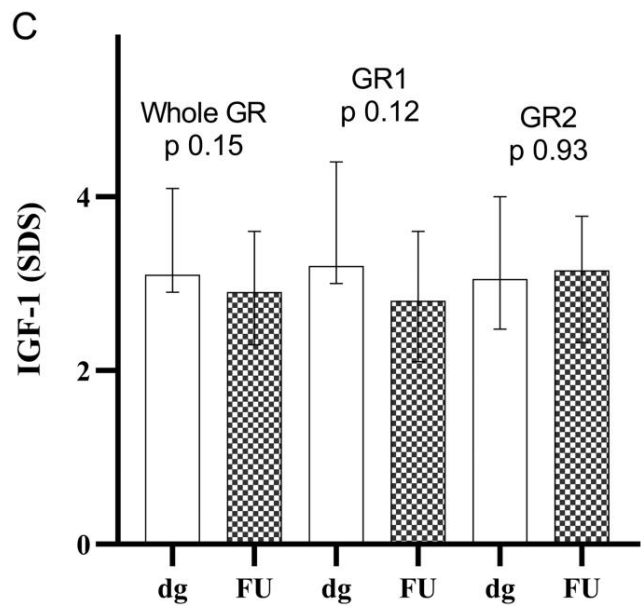
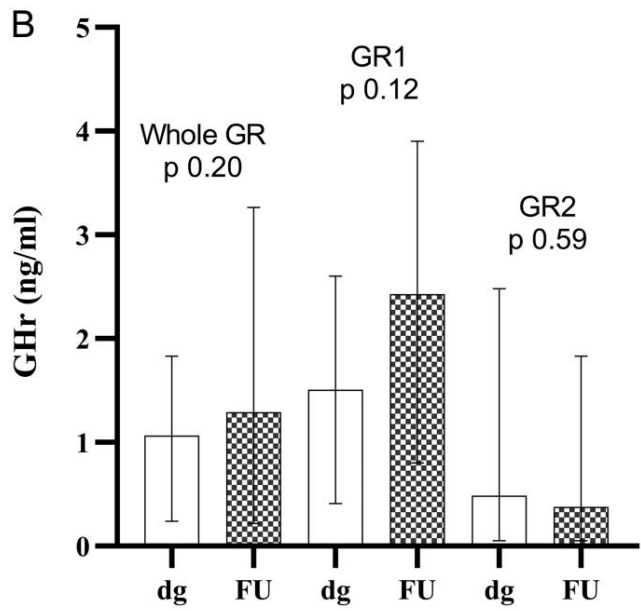
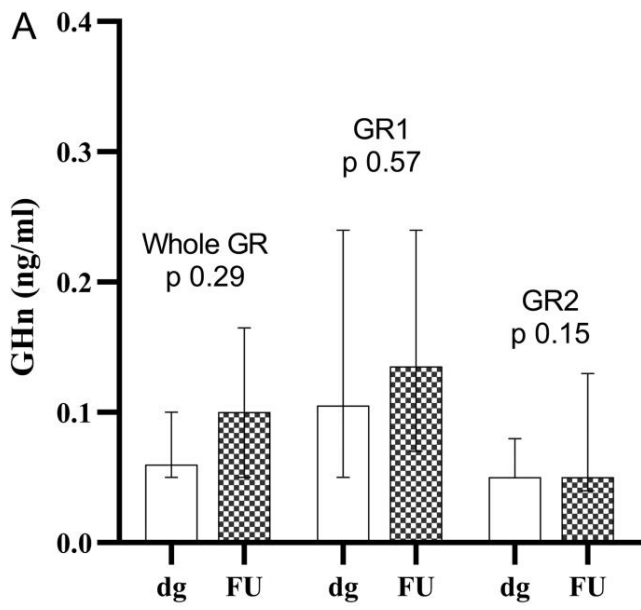
### *Follow up*

Il follow-up medio è stato di  $5,7 \pm 3,4$  anni (mediana=6 anni). Abbiamo registrato un aumento complessivo del numero di comorbidità per paziente (mediana 3 vs 2,  $p=0,002$ ), soprattutto nel GR1 (GR1: mediana 4 vs 3, IQR 3-5,  $p=0,04$ ; GR2: 1 vs 1, IQR 0-3,  $p=0,06$ ). Abbiamo osservato un aumento di alcune comorbidità specifiche: ipertensione +18%, gozzo +5,7%, DM conclamato +3,8%, neoplasie maligne +3,8%, cardiopatia +1,9%. Sono state eseguite otto nuove colonscopie, risultando in un aumento del +3,8% di polipi del colon. I casi di tunnel carpale non variavano. A due pazienti con una precedente neoplasia è stata nuovamente diagnosticata una seconda neoplasia diversa (un carcinoma del rene e del polmone). Non abbiamo osservato modifiche significative nei segni e nei sintomi di acromegalia nei pazienti.

È interessante notare che i livelli di IGF-1 e GH non sono cambiati in modo significativo, sia nell'intero gruppo che nei sottogruppi (GR1: GHn +0,045,  $p=0,570$ ; GHr +1,58,  $p=0,12$ ; IGF-1 -0,72,  $p=0,123$ . GR2 : GHn +0,02,  $p=0,15$ ; GHr +0,08,  $p=0,594$ ; IGF-1 -0,01,  $p=0,93$ ), Figura 3.

Un follow-up neuroradiologico era disponibile in 31/45 pazienti con una precedente risonanza magnetica. Abbiamo trovato cinque nuovi microadenomi (tre in GR1, due in GR2; range di diametro massimo: 2,5-4 mm).

**Figura 3** Esami ormonali alla diagnosi (DG) e all'ultimo follow-up disponibile (FU). Il tempo medio di FU era di  $5,7 \pm 3,4$  anni e non abbiamo osservato alcuna modifica significativa nei valori di GH e IGF-1. Questi dati confermano che il nostro gruppo di pazienti non presenta una diagnosi di acromegalia nella sua fase iniziale ma piuttosto un'acromegalia "low GH", caratterizzata da GH stabile e livelli di IGF-1 persistentemente elevati. I dati sono espressi come mediana e intervallo IQR. GHn, GH nadir; GHr, GH random; dg, diagnosi; FU, follow-up; Whole GR, intero gruppo di pazienti; GR1, gruppo 1; GR2, gruppo 2.



*Ampliamento della casistica retrospettiva e studio trasversale*

I pazienti inclusi sono stati 86, con età media alla diagnosi è  $47.7 \pm 16.9$  anni, 56 femmine e 30 maschi. Il BMI medio era  $26.4 \pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup> e l'HOMA-IR di  $2.3 \pm 1.6$ . I valori di IGF-1 nell'intero gruppo risultavano di +3.3 SDS (+2.5 a +4.0), il GHr mediano 0,97 µg/L (0.19 - 2.7), GHn 0.09 µg/L (0.05-0.2). 28/86 pazienti appartenevano al GR-A (sospetta acromegalia). I restanti 58/86 pazienti sono identificati nel gruppo GR-B. I dati clinici e biochimici di entrambi gruppi al momento della diagnosi sono illustrati in tabella 2. Nel GR-B erano presenti 21 donne in premenopausa, mentre solo una era presente nel GR-A; pertanto, non abbiamo potuto eseguire un'analisi statistica di confronto tra queste due popolazioni.

**Tabella 2.** Caratteristiche cliniche e biochimiche di pazienti discrepanti con e senza caratteristiche di acromegalia alla diagnosi (GR-A vs GR-B). I dati sono presentati come mediana e IQR.

<b>Parametri</b>	<b>GR-A</b>	<b>GR-B</b>	<b>P-value</b>
Casi, <i>n</i>	28	58	
Sesso, F/M (%)	20/8 (71)	36/22 (62)	0.473
Età alla disgnosi, anni	59 (45-80)	41.5 (27–55.8)	<0.001*
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.3 ± 4.8	25.9 ± 3.9	0.005*
HOMA-IR	2.1 ± 1.9	2.4 ± 1.5	0.56
Esami ormonali			
IGF-1, +SDS	3.2 (2.7–4.2)	2.9 (2.4–4)	0.188
GHn, µg/L	0.12 (0.06–0.2)	0.08 (0.05–0.19)	0.178
GHn (F menop), µg/L	0.14 (0.1-0.24)	0.095 (0.04–0.29)	0.46
GHn (F menop BMI ≥25), µg/L	0.14 (0.1-0.2)	0.05 (0.04-0.06)	0.046*
GHn (F menop BMI <25), µg/L	0.17 (0.1-0.38)	0.21 (0.13-0.29) (2 pazienti)	>0.99

<b>Parametri</b>	<b>GR-A</b>	<b>GR-B</b>	<b>P-value</b>
GHn (F pre-menop), µg/L	–	0.16 (0.08–0.33)	–
GHn (M), µg/L	0.13 (0.04–0.27)	0.05 (0.04–0.07)	0.006*
GHn (M con BMI≥25), µg/L	0.13 (0.03-0.37)	0.05 (0.04-0.06)	0.02*
GHn (M con BMI<25), µg/L	0.18 (0.04-0.32) (2 pazienti)	0.05 (0.04-0.07)	0.13
GHr, µg/L	1.78 (0.79–3.8)	0.7 (0.13–2.5)	0.036*
GHr (F menop), µg/L	2.9 (2.5–4.4)	1.12 (0.87–3.2)	0.026*
GHr (F pre-menop), µg/L	–	2.5 (0.66–4.6)	–
GHr (M), µg/L	0.21 (0.13–0.45)	0.15 (0.07–0.98)	0.46

La parte trasversale, tutt'ora in corso, ha permesso uno studio esteso delle complicanze, in particolare sono state eseguite in 50 pazienti con età > 45 anni alla diagnosi: 34 ecografie della tiroide, 28 colonscopie, 10 SOF, 28 ecocardiografie, 7 polisonnografie e somministrati 20 questionari ESS. I risultati preliminari sono mostrati nella Tabella 3.

**Tabella 3** Comorbidità nei pazienti con e senza facies acromegalica (GR-A vs GR-B) all'ultimo follow up disponibile (dati dello studio trasversale).

<b>Comorbidità (età &gt; 45 anni)</b>			
	<b>GR-A</b>	<b>GR-B</b>	<b>P-value</b>
Casi (>45 anni), <i>n</i>	27	23	
Età, anni	68 (61–74)	63 (51–72)	0.144
Comorbidità per paziente, <i>n</i>	4 (3–5)	3 (1–4)	0.001*
Gozzo, <i>n</i>	20	8	0.009*

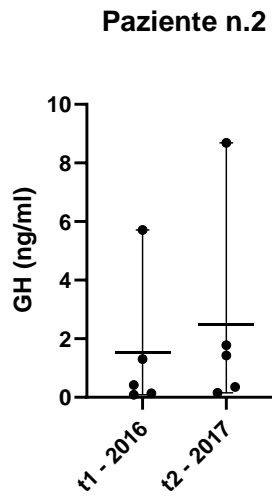
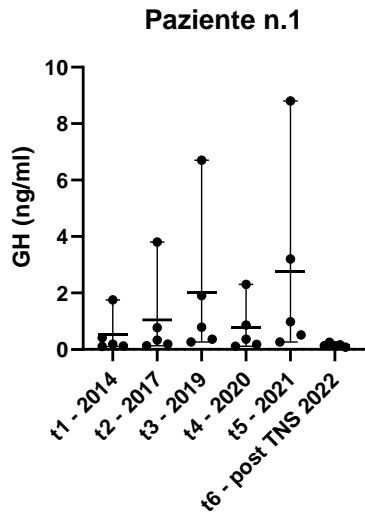


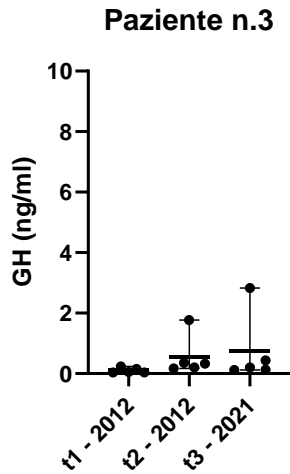
Tunnel carpale, <i>n</i>	11	1	0.003*
Polipi del colon, <i>n</i>	11	4	0.21
Neoplasie maligne, <i>n</i>	12	3	0.029*
Ipertensione arteriosa, <i>n</i>	18	12	0.39
Cardiopatìa, <i>n</i>	15	8	0.166
Ipertrofia ventricolare, <i>n</i>	9	4	0.332
Aritmie, <i>n</i>	5	3	0.71
Valvulopatie, <i>n</i>	3	3	>0.99
Disfunzione diastolica, <i>n</i>	4	1	0.357
Cardiopatìa ischemica, <i>n</i>	5	3	0.71
OSAS, <i>n</i>	5	2	0.43
Alterazioni glucidiche, <i>n</i>	23	16	0.305
DM, <i>n</i>	7	6	>0.99

Nella prossima sezione mostriamo i dati disponibili relativi agli OGTT eseguiti in tre pzienti del GR-A e un paziente del GR-B (donne in menopausa). Si osserva un progressivo aumento negli anni dei valori di GH random nei pazienti del GR-A che determina una progressiva crescita dell'area sotto la curva dei valori di GH, seppur mantenendo un'adeguata soppressione nei valori di GH nadir (fa eccezione la paziente n.4 in cui l'ultima curva disponibile appare ridotta rispetto alle precedenti). Il quadro descritto non si osserva nel paziente del GR-B. Inoltre, la paziente n.1, mostra un appiattimento della curva dopo intervento di adenomectomia TNS. Vedi Figura 4.

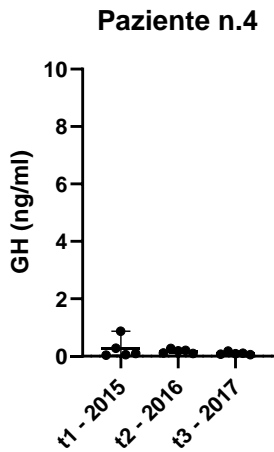
**Figura 4.** La figura mostra l'andamento temporale dei test con carico di glucosio nei pazienti del gruppo A e B. In ogni figura sono illustrati gli OGTT eseguiti in diversi momenti temporali (t). Ad ogni momento temporale sono indicati i singoli valori di GH durante OGTT, la media e il range. GH, growth hormone; TNS, chirurgia trans naso sfenoidale.

GR-A



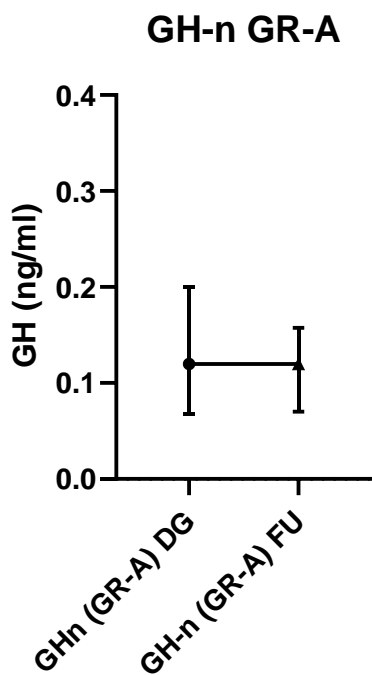
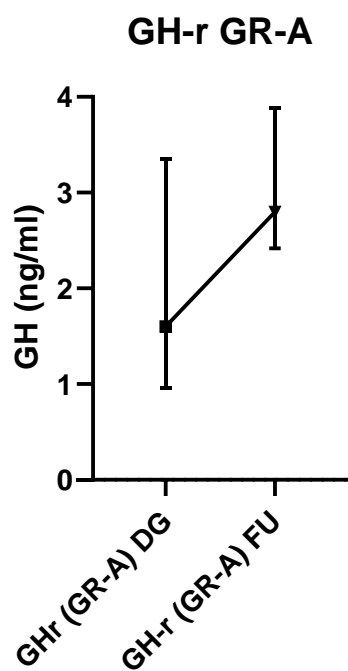


GR-B



L'analisi dell'andamento temporale di IGF-1, GH-r e GH-n durante il follow-up ha mostrato una stabilità globale dei valori di GH nadir e IGF-1 come nel precedente studio, mentre l'aumento dei valori di GH random nei pazienti del GR-A è risultata statisticamente significativa ( $p=0.03$ ). I dati sono illustrati in figura 5.

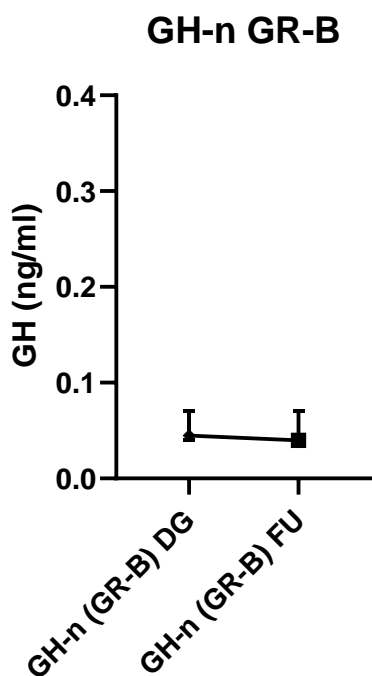
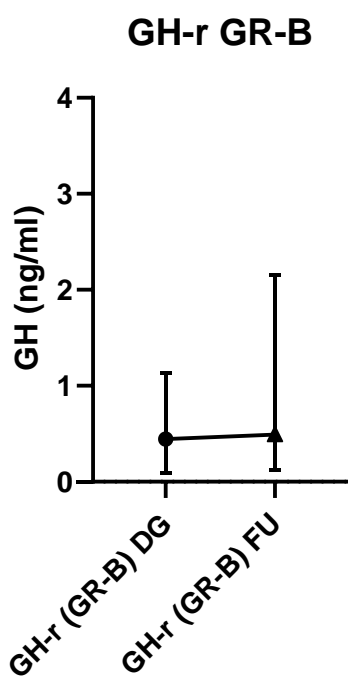
**Figura 5.** Andamento temporale dei valori di GH nadir e GH random nei pazienti del gruppo A e B, dalla diagnosi (DG) all'ultimo follow-up (FU). Nel grafico i valori di GH sono evidenziati come mediana e IQR.



GHr: P=0.03\*, mediana delle differenze: 0.935

GHn: P=0.55, mediana delle differenze: 0.03

---



GHr: P=0.44, mediana delle differenze: 0.00

GHn: P=0.469, mediana delle differenze: 0.00

---

Tra i pazienti del gruppo A con forte sospetto di acromegalia, 2 pazienti sono stati posti in terapia medica e 2 pazienti sono stati sottoposti a intervento di rimozione via TNS di adenoma ipofisario. Tutti e quattro i pazienti hanno mostrato un miglioramento del quadro biochimico e clinico. L'esame istologico post TNS ha mostrato nella paziente n.1 un adenoma ipofisario con tropine negative all'immunoistochimica mentre nella paziente n.2 ha mostrato un adenoma ipofisario GH+,ACTH+ (altre tropine negative). La paziente n. 4, vista l'assenza di adenoma ipofisario, è stata sottoposta a indagine di medicina nucleare con Gallio-68, risultata nella norma. Nella tabella 4 sono illustrati i dettagli di tutti i pazienti trattati.

**Tabella 4** La tabella illustra i dati di quattro pazienti del gruppo A (“micromegalici”) prima e dopo il trattamento con adenomectomia TNS e analoghi della somatostatina. I valori di IGF-1 sono espressi in µg/L e SDS, i valori di GH in µg/L. M, maschio; F femmina; FU, follow up; Tp, terapia; GMN, gozzo multinodulare; NET, neoplasia neuroendocrina; MIT, mitrale, TP, triscuspide; OSAS, sindrome delle apnee notturne; IA, ipertensione arteriosa; IFG, alterata glicemia a digiuno; IGT, alterata tolleranza glucidica; CIC, cardiopatia ischemica; PHP, iperparatiroidismo primitivo; TNS, chirurgia trans-nasofenoidale; OCT LAR, octreotide long acting; LAN, lanreotide;

<i>n.</i> <i>F/M</i>	<i>Età</i>	<i>Adenoma</i>	<i>IGF-1</i> <i>pre</i>	<i>GH-r</i> <i>pre</i>	<i>GH-n</i> <i>pre</i>	<i>Comorbidità</i>	<i>Tp</i>	<i>IGF-1</i> <i>post</i>	<i>GH-r</i> <i>post</i>	<i>GH-n</i> <i>post</i>	<i>FU</i> <i>(anni)</i>
1, F	58	Si (macro)	250 (+3.2)	8,8	0,26	GMN, adenomi del colon NET del retto recidivante, valvulopatia MIT e TP, aritmia, IGT	TNS	139 (+0.6)	0,25	0,08	0.5
2, F	59	Si (micro)	220 (+2.5)	3,4	0,09	GMN, adenoK colon, OSAS, IA, IFG, IGT	TNS	124 (+0,1)	<0,05	<0,05	3
3, M	56	No	328 (+5.4)	0,48	0,31	GMN, adenomi del colon, NET intestinale, IA e CIC, OSAS, IFG e IGT	OCT LAR	154 (+0,8)	2	nd	6
4, F	58	No	342 (+5.3)	0,89	0,17	GMN, k basocellulare, feocromocitoma, IA, disfunzione diastolica, CIC, PHP, IGT	LAN autogel	185 (+1,6)	1,7	nd	2

## 5. DISCUSSIONE

Nel 2002, Barkan e colleghi hanno introdotto il termine “micromegalia” e, negli anni successivi, altri studi hanno descritto pazienti simili, caratterizzati da caratteristiche acromegaliche, IGF-1 alto, ma livelli di GH inappropriatamente bassi [32, 145–147, 149–151]. Ogni studio aveva un disegno e un obiettivo diversi e il cut-off del nadir di GH differiva in base a varie linee guida, che andavano da 2 µg/L al valore più recente di

0,4 µg/L. Pertanto, è probabile che ora definiremmo acromegalici molti pazienti precedentemente considerati “micromegalici” [145, 146, 149, 150]. Nel paragrafo successivo si descrivono le osservazioni cliniche più rilevanti raccolte in letteratura.

Nel 2002 sono stati segnalati sedici pazienti acromegalici che mostravano un GHn < 2 µg/L, notando che i valori medi di GH nelle 24 ore si sovrapponevano ai controlli sani [145]. Allo stesso modo, Ribeiro et al. nel 2011, ha descritto sette pazienti acromegalici con GHn < 0,4 µg/L e “basso profilo di GH nelle 24 ore” [135]. Tutti questi pazienti avevano un microadenoma ipofisario secernente GH istologicamente confermato. Nel 2012, Subbarayan et al. ha confermato la presenza di pochi pazienti con GHn < 0,4 µg/L in un gruppo trattato con TNS [146]. È interessante notare che nello studio di Espinosa et al., tutti i pazienti acromegalici con GHn < 0,4 µg/L (tre casi) hanno mostrato una malattia persistente dopo il trattamento [147].

#### *Studio retrospettivo*

Il nostro studio ha descritto un'ampia coorte che presentava IGF-1 elevato e GHn < 0,4 µg/L. Il gruppo con caratteristiche acromegaliche, che possiamo anche definire il “gruppo micromegalico”, presentava una maggiore prevalenza di comorbidità acromegaliche che è simile a quella riportata in acromegalia [36, 40, 152-157]. Purtroppo, si tratta di uno studio retrospettivo e il numero di comorbidità potrebbe essere sottostimato, soprattutto i polipi del colon poiché sono state eseguite poche colonscopie. Al contrario, l'età alla diagnosi in questo gruppo era più alta dell'atteso in acromegalia (59 anni contro 40-50) [158-160].

I dati di follow-up hanno mostrato che i livelli di IGF-1 e GH sono rimasti stabili mentre la prevalenza di comorbidità è aumentata significativamente nel "gruppo micromegalico". Il principale bias di questa osservazione potrebbe essere l'aumento delle patologie dovute all'invecchiamento, sebbene il tempo del follow-up non sembri essere sufficiente a giustificare tale aumento. A nostro avviso, questi dati indicano che la "micromegalia" costituisce un'entità clinica distinta, e non una forma di acromegalia "classica" nelle sue fasi iniziali.

A differenza di studi precedenti che mostravano un adenoma ipofisario in quasi tutti i pazienti micromegalici, abbiamo trovato un'imaging positivo solo nel 57% del GR1. Tuttavia, questa prevalenza è maggiore di quanto atteso nella popolazione generale, in particolare per i macroadenomi (9,5% contro 0,16-0,3%) [161, 162], suggerendo la presenza di una patologia ipofisaria alla base. Abbiamo anche osservato un aumento delle diagnosi di microadenomi durante il periodo di follow-up, che potrebbe dipendere sia dal miglioramento delle prestazioni della risonanza magnetica che da un reale aumento del volume dell'adenoma.

Il basso tasso di macroadenomi in questi pazienti, come descritto in precedenza [149], conferma una diversa presentazione clinica rispetto ai pazienti acromegalici classici che si presentano principalmente con grandi lesioni e solo occasionalmente con risonanza magnetica negativa. L'assenza di una chiara area adenomatosa potrebbe rappresentare una sfida per la chirurgia TNS, come spesso nella malattia di Cushing, ma finora non abbiamo dati disponibili su interventi in questo gruppo selezionato.

Nella nostra casistica, abbiamo descritto numerosi pazienti con livelli elevati di IGF-1 in assenza di chiaro sospetto clinico di acromegalia (GR2). Questi pazienti sono stati sottoposti a screening per l'ipersecrezione di

GH principalmente per la presenza di un'altra concomitante alterazione ipofisaria. Per quanto riguarda questo gruppo, si ricorda che la misurazione dell'IGF-1 presenta alcuni limiti come la mancanza di dati standardizzati per definire i range di riferimento per età/sexo e la suscettibilità all'interferenza dell'IGFBP. La minore incidenza di comorbidità acromegaliche in questo gruppo così come in studi precedenti [146] supporta l'idea di un reperto incidentale con significato clinico incerto. Allo stesso modo, livelli più elevati di GH nel GR1, sembrano supportare la presenza di una malattia correlata al GH in GR1 ma non in GR2.

Vari autori hanno sollevato il problema del corretto cut-off del GH nadir dopo OGTT. Alcune serie hanno evidenziato la necessità di individualizzazione dei valori di riferimento, in base al genere, all'età e al BMI [148, 163]. Non abbiamo potuto confermare la presenza di un tumore che produce GH nella nostra casistica (tranne in un paziente con una co-ipersecrezione di ACTH-GH), quindi non siamo stati in grado di associare un valore di GHn alla conferma istologica della malattia. Tuttavia, abbiamo identificato 0,1 µg/L come cut-off ottimale per predire la presenza di un alto tasso di comorbidità acromegaliche nel contesto di una condizione precedentemente identificata come discrepanza IGF-1/GH. La combinazione di un GHn ≥ 0,1 µg/L e delle caratteristiche acromegaliche migliora la specificità nel predire la presenza di comorbidità multiple (specificità=86%). Sugeriamo quindi uno screening delle comorbidità acromegaliche nei pazienti con queste due caratteristiche.

Poiché l'ipersecrezione di GH ha raramente un'origine ectopica, abbiamo eseguito un imaging con Gallio-68 in un paziente con una risonanza magnetica normale e l'esame è risultato negativo per captazioni anomale [1]. Considerando che l'acromegalia ectopica è generalmente associata a livelli di GH molto elevati [4], abbiamo deciso di non sottoporre gli altri pazienti a questa costosa valutazione.

La fisiopatologia di questa acromegalia "low GH" rimane ancora poco chiara. È stato sottolineato da alcuni Autori che una continua esposizione del fegato e di altri tessuti a livelli di GH anche minimamente elevati in modalità tonica è sufficiente per aumentare la produzione di IGF-1 in un range sovrafisiologico [145], [164]. È possibile che questi pazienti presentino un rate di produzione di GH solo lievemente incrementato ma tonico e sufficiente ad aumentare i livelli di IGF-1. In alcuni pazienti è stata anche postulata una possibile maggiore sensibilità periferica al GH, ad esempio in presenza di isoforme specifiche del recettore del GH come l'isoforma d3, che si è dimostrata essere associata a livelli più elevati di IGF-1 nei pazienti trattati con rGH. [165, 166]. Inoltre, con i comuni test immunometrici per il dosaggio di GH, misuriamo principalmente il polipeptide circolante 22-k e quindi non possiamo escludere la possibile secrezione di altre isoforme di GH attive e non rilevate nel dosaggio. Tuttavia, non sono ancora disponibili dati in relazione a tutte queste ipotesi.

#### *Ampliamento della casistica retrospettiva e studio trasversale*

Con l'ampliamento della casistica retrospettiva abbiamo condotto un confronto più accurato dei valori di GH tra i gruppi con e senza caratteristiche di acromegalia, confermando il riscontro di valori di GH-n più alti nel primo gruppo, anche stratificando per BMI come suggerito da recenti studi [148]. Inoltre, ha permesso di evidenziare una differenza statisticamente significativa anche nei valori di GH-r nel gruppo delle donne in

menopausa. Questi dati rafforzano l'ipotesi di una patologia GH dipendente nel gruppo A ma non nel gruppo B.

L'analisi trasversale per le complicanze ha riconfermato l'aumentata prevalenza di tunnel carpale e neoplasie maligne nel gruppo A e ha evidenziato un aumento della prevalenza di gozzo. Il principale limite dell'analisi si riscontra nell'attuale incompletezza dello screening nei due gruppi.

L'andamento temporale della curva di GH dopo carico di glucosio evidenzia un'interessante progressione nel gruppo A, principalmente dovuto ad un aumento dei valori di GH-r nella popolazione analizzata (donne in menopausa). Durante il follow-up i valori di IGF-1 e GH-nadir si confermano stabili, mentre un aumento dei valori di GH random nel gruppo A è risultato significativo. Questi dati sembrano confermare ancora l'ipotesi di una patologia GH relata.

Quattro pazienti, con aspetto clinico fortemente suggestivo per acromegalia e numerose comorbidità associate, sono stati selezionati per il trattamento. Sia i pazienti posti in terapia medica che i pazienti trattati chirurgicamente hanno mostrato un ottimo controllo biochimico (in octreotide e lanreotide) e remissione biochimica di malattia (dopo TNS), persistente fino a 6 anni di follow-up. Anche dal punto di vista clinico i pazienti hanno riferito un miglioramento della sintomatologia. Questi dati, oltre a rafforzare l'ipotesi della presenza di una patologia GH relata, anche in assenza di chiara evidenza di adenoma ipofisario, suggeriscono la necessità di offrire un trattamento mirato a questo gruppo di pazienti.

## 6. CONCLUSIONI

---

Esiste una categoria di pazienti che definiamo "micromegalici", caratterizzata dalla presenza di valori di IGF1 aumentati e GH nadir  $< 0.4 \mu\text{g/L}$ . Dal punto di vista clinico, dai nostri dati emerge una prevalenza di comorbidità in questa popolazione che risulta sovrapponibile a quella nota in acromegalia. Pertanto, sembra giustificato in questa categoria, uno screening esteso delle complicanze come quello proposto per i pazienti acromegalici. Dai dati longitudinali sembra evidenziarsi, la possibilità di un'evoluzione clinica nel tempo, con aumento delle comorbidità, come tipicamente si osserva nell'acromegalia classica. Non si rileva, invece, una progressione significativa dei valori di IGF1 e GH nadir negli anni di osservazione, escludendo verosimilmente l'ipotesi che la "micromegalia" rappresenti un quadro di acromegalia in fase iniziale. Solo i valori di GH random mostrano un peggioramento biochimico sfumato ma progressivo, che rafforza l'idea di un'alterata secrezione di GH come processo patogenetico.

I nostri dati preliminari sul trattamento chirurgico in presenza di adenoma ipofisario e sulla terapia medica con analoghi della somatostatina hanno evidenziato un miglioramento sia clinico che biochimico, con normalizzazione dei valori di GH/IGF-1 in tutti i pazienti studiati. Questo dato suggerisce la necessità di fornire un'opzione terapeutica a tutti i pazienti con quadro di "micromegalia".



## PARTE 2

Studio multicentrico retrospettivo su una grande coorte di pazienti con sella vuota primaria: evoluzione clinica e biochimica nel tempo

## 7. INTRODUZIONE

---

Durante i tre anni del corso di Dottorato, oltre a seguire il progetto di ricerca principale sui pazienti con diagnostica discrepante per acromegalia, ho portato avanti uno studio clinico multicentrico ancora dedicato alla patologia ipofisaria, in particolare sui pazienti con sella vuota primaria. Questo studio è stato pubblicato sulla rivista *Frontiers of Endocrinology* in giugno 2022 [167].

Con il termine “empty sella” (ES) o “sella vuota” si indica l'erniazione dello spazio subaracnoideo all'interno della sella turcica, con conseguente schiacciamento della ghiandola pituitaria alla sua base [168]. L'ES è classificata come sella vuota primaria (PES) quando non correlata a nessun noto evento lesivo della regione ipofisaria e sella vuota secondaria (SES) quando invece risulta come sequela di una lesione ipofisaria, come la necrosi spontanea di un adenoma ipofisario, un evento infettivo o autoimmune o un precedente trattamento chirurgico, farmacologico o radioterapico. Pertanto, distinguiamo tra origine primaria e secondaria in base a dati anamnestici. Le caratteristiche radiologiche di PES e SES sono generalmente simili. In alcuni casi, il ritrovamento di un'espansione ossea sellare potrebbe essere indicativo di una massa occupante spazio preesistente, ma l'allargamento della parte ossea è stata riportata anche in presunti casi di ES primitivi [169]. Sono state proposte diverse ipotesi sulla patogenesi della PES, inclusa l'incompetenza congenita del diaframma sellare, un aumento della pressione del liquido cerebrospinale intracranico (CSF) o una variazione del volume dell'ipofisi [170, 171]. Alcuni studi riportano l'obesità, l'ipertensione e le gravidanze come possibili fattori di rischio di PES [169, 171-173]. È un quadro principalmente descritto nelle donne, con un picco di incidenza a 30-40 anni [169, 171].

La prevalenza di ES varia dal 6 al 20% negli studi autoptici. Nella pratica clinica è un riscontro comune, essendo segnalata in circa l'8-35% della popolazione generale, con un'incidenza crescente negli ultimi decenni forse a causa dei miglioramenti e disponibilità delle tecniche di neuroimaging (fino al 38% negli studi MRI) [174-177]. L'ES è una diagnosi radiologica che richiede l'esecuzione di una scansione TC/MRI. Viene definita ES parziale quando la sella turcica è riempita di liquido cerebrospinale a un livello <50%, e completa ES quando > il 50% della sella è riempita di liquido cerebrospinale e il tessuto ipofisario è  $\leq 2$  mm [173, 178]. Sebbene la PES sia spesso un reperto accidentale in pazienti asintomatici, è stato descritto un grado variabile di disturbi neurologici, visivi e/o endocrini. La prevalenza dell'ipopituitarismo è stimata tra il 19 e il 68% e pertanto la valutazione ormonale è sempre raccomandata alla diagnosi. Le disfunzioni multiasse sono più comunemente descritte rispetto all'insufficienza ipofisaria isolata. Secondo le evidenze attuali, l'asse somatotropo è il più frequentemente colpito, seguito dall'asse gonadotropo. Anche una lieve iperprolattinemia è spesso descritta nella PES [169, 175, 176, 178-181].

Molti autori suggeriscono di eseguire una rivalutazione dei pazienti con PES dopo 24-36 mesi a causa del rischio teorico di progressione [171, 173, 176]. Tuttavia, sebbene in letteratura siano state riportate diverse coorti di pazienti con PES [169, 171, 178, 179, 181-183], mancano ancora dati sulla storia naturale della PES e sulla possibile progressione della malattia nel tempo. Tra le casistiche più grandi riportate, De Marinis et al. hanno descritto 213 casi di PES, rilevando anomalie endocrine nel 19%. Inoltre, era disponibile una descrizione

di follow-up per 98 casi e solo un paziente la cui funzione ipofisaria era normale al basale ha sviluppato ipopituitarismo [171]. Guitelman e colleghi hanno fornito il quadro di 175 pazienti e hanno rilevato ipopituitarismo nel 28%; tuttavia, non è stato possibile ottenere dati di follow-up [169]. Pertanto, non ci sono chiare raccomandazioni basate sull'evidenza per la corretta gestione dei pazienti con PES.

## **8. SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo di questo studio è stato analizzare le caratteristiche e la storia naturale di un'ampia coorte di pazienti con PES fornendo un follow-up a lungo termine, ed trarre alcune informazioni per la gestione clinica di questi pazienti. A tal fine, abbiamo condotto uno studio osservazionale di coorte retrospettivo su 402 pazienti con PES riferiti a cinque unità di endocrinologia (Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; Humanitas Research Hospital, Milano; IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano; Azienda Ospedaliera San Camillo, Roma; ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda). I dati di follow-up sono stati ottenuti in 166 di questi pazienti, con un follow-up mediano di 58 mesi.

## **9. MATERIALI E METODI**

Si tratta di uno studio retrospettivo, longitudinale, multicentrico, basato sulle cartelle cliniche di 402 pazienti (255 femmine, 147 maschi; età media  $51,5 \pm 15,5$  anni, range: 13-84) con ES che sono afferiti alle UO di Endocrinologia nel periodo compreso tra il 1984 e il 2020. I criteri di inclusione erano: 1) diagnosi di ES con risonanza magnetica (MRI); 2) disponibilità di dati ormonali al basale; 3) consenso informato scritto. Precedenti interventi chirurgici ipofisari e irradiazione sono stati considerati criteri di esclusione. In soli sei pazienti riferiti prima del 1995, la PES è stata diagnosticata mediante tomografia computerizzata, ma sono stati poi tutti rivalutati con MRI.

L'obiettivo principale di questo studio era di valutare la prevalenza di ipopituitarismo e i fattori predittivi di deficit presenti alla diagnosi di ES. Come obiettivi secondari, abbiamo esplorato l'incidenza e i fattori predittivi per lo sviluppo di nuovi deficit dopo un follow-up di almeno 6 mesi. Questi end-point sono stati raggiunti con una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche dei pazienti. Sono stati raccolti i seguenti dati clinici e biochimici: età alla diagnosi di ES, sesso, indice di massa corporea (BMI), motivo per cui è stata eseguita la risonanza magnetica, entità di ES, storia di trauma cranico, numero di gravidanze nelle donne, risultati delle valutazioni endocrine al basale, durata del follow-up ogniqualvolta eseguito, funzione ipofisaria all'ultimo follow-up disponibile.

I pazienti con spessore dell'ipofisi  $\leq 2$  mm e più del 50 % del cavo sellare riempito di liquido cerebrospinale (CSF) sono stati considerati portatori di ES completa; i pazienti con spessore dell'ipofisi  $\geq 3$  mm ma  $\leq 7$  mm (il diametro medio della ghiandola pituitaria normale negli adulti) e con meno del 50% del cavo sellare riempito di liquido cerebrospinale sono stati considerati portatori di ES parziale [176, 180].

Le valutazioni ormonali includevano: corticotropina sierica al mattino (ACTH), cortisolo, tireotropina (TSH), tiroxina libera (FT4), prolattina (PRL) dopo un periodo di riposo di 60', IGF1, ormone della crescita (GH random), LH, FSH, livelli di estradiolo (nelle femmine), livelli di testosterone totale (nei maschi). In pazienti

con livelli di cortisolo compresi tra 3 e 15 µg/dl, sono stati eseguiti test di stimolo con ACTH o test di tolleranza all'insulina (ITT) (Tabella 5). Fino al 1998, la funzione surrenalica è stata studiata con test al Synacthen 250 µg. Dopo il 1998, è stato adottato il test con Synacthen da 1 µg come test di routine nei pazienti con malattie dell'ipofisi. In questi test è stato utilizzato un picco di cortisolo di 18 µg/dl per escludere l'insufficienza surrenalica, secondo le linee guida internazionali [184, 185]. Dal 2017, un cut-off del cortisolo di 13,6 µg/dL è stato applicato al test Synacthen da 1 µg in uno dei cinque centri che hanno adottato il metodo di dosaggio del cortisolo Roche II [186].

L'ipotiroidismo centrale è stato diagnosticato in presenza di bassi livelli di tiroxina libera associati a valori di TSH bassi o normali. L'ipogonadismo centrale negli uomini era definito da bassi livelli di testosterone totale associati a gonadotropine normali o basse (ormone luteinizzante, ormone follicolo-stimolante), nelle donne in età fertile da dati clinici (amenorrea o oligomenorrea) associati a bassi livelli di 17-beta estradiolo e bassi o gonadotropine normali e nelle donne in postmenopausa dall'assenza di livelli elevati di ormone follicolo-stimolante [187]. La diagnosi di deficit dell'ormone della crescita (GHD) è stata effettuata eseguendo test stimolanti con GHRH più arginina o ITT (Tabella 5). Nei soggetti valutati con GHRH più arginina, il GHD è stato diagnosticato con un picco di GH inferiore a 9 µg/L quando il BMI era inferiore a 30 kg/m<sup>2</sup> e 4,0 µg/L per BMI uguale o superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>. Nei pazienti valutati mediante ITT, il GHD è stato diagnosticato con un picco di GH < 3 µg/L. Nei pazienti con basso IGF-1 e altri tre deficit documentati, il GHD è stato diagnosticato senza eseguire test di stimolo [184, 188, 189]. Per la diagnosi di diabete insipido (DI), i pazienti sono stati valutati con prelievo per sodio, osmolarità sierica e urinaria e bilancio idrico. Il DI è stato definito come l'emissione di un volume elevato (>40 ml/kg/giorno) di urina ipotonica (<300 mOsm/Kg) in assenza di iperglicemia e iponatremia [190].

#### *Analisi statistica*

Le variabili distribuite in modo normale e non normale sono state riportate rispettivamente come media ± deviazione standard, mediana e range assoluti. Il t-test e test non parametrici (test di Mann-Whitney e Kruskal Wallis) sono stati utilizzati per i confronti rispettivamente di variabili distribuite normalmente e non. I determinanti di ipopituitarismo all'ingresso dello studio e al follow-up sono stati esplorati con l'analisi di regressione logistica. Tutti i fattori di rischio con un valore P inferiore a 0,10 sono stati quindi sottoposti a un'analisi di regressione logistica multivariata per definire i determinanti indipendenti dell'ipopituitarismo all'ingresso dello studio. Un valore P inferiore a 0,05 è stato considerato significativo.

## **10. RISULTATI**

La tabella 5 mostra le caratteristiche cliniche di 402 pazienti con ES arruolati nello studio. In 113 pazienti (28,1%) la diagnosi di ES è stata guidata dal sospetto clinico e biochimico di malattia ipofisaria, mentre nei restanti 289 pazienti (71,9%) la diagnosi di ES è stata incidentale e la risonanza magnetica è stata eseguita per motivi neurologici (184 casi), oculistici (23 casi), di otorinolaringoiatria (14 casi) o per altri motivi non specificati (68 casi).

I pazienti con una diagnosi incidentale di ES erano più frequentemente maschi rispetto a quelli in cui la diagnosi di ES era guidata dal sospetto clinico e biochimico di malattia ipofisaria (Tabella 6).

Il trauma cranico è stata segnalato da 51 su 221 pazienti (23,1%) valutati per questo problema. La prevalenza di PES parziale e totale non era diversa nei pazienti con e senza trauma cranico (PES parziale rispettivamente nel 78 vs 74%, P=0,68). Tra i 379 pazienti in cui erano disponibili valori di BMI, 112 pazienti (29,6%) avevano un BMI normale, mentre magrezza, sovrappeso e obesità sono stati riscontrati in 13 (3,4%), 139 (36,7%) e 115 (30,3%) casi, rispettivamente. Nelle donne con informazioni disponibili sul numero di gravidanze (229 casi), 62 (27,07%) erano nullipare, 45 (19,65%) hanno riferito una gravidanza, 85 (37,11%) due gravidanze e 37 (16,16%) tre o più gravidanze. L'ES era totale in 54 pazienti, parziale in 267 e non definita nei restanti 81/402 pazienti.

Non sono state riscontrate differenze significative di età, BMI, trauma cranico ed entità di ES tra i pazienti con ES diagnosticata incidentalmente e quelli in cui la diagnosi era guidata dal sospetto clinico di malattia ipofisaria (Tabella 6).

**Tabella 5.** Caratteristiche demografiche e cliniche di 402 soggetti con sella vuota all'ingresso dello studio. I dati categoriali sono stati presentati come n/n o n (%), mentre i dati continui sono stati presentati come media  $\pm$  DS. F, femmine; M, maschi; BMI, indice di massa corporea; ES, sella vuota; ACTH, ormone corticotropo; ITT, test di tolleranza all'insulina; GH, ormone della crescita; GHRH, ormone di rilascio dell'ormone della crescita.

		<i>Casi valutati</i>
Età (anni)	51.50 $\pm$ 15.5	402
Sessi (F/M)	255/147	402
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	28.18 $\pm$ 6.6	379
BMI categorie		379
Magro	13 (3.4)	
Normale	112 (29.6)	
Sovrappeso	139 (36.7)	
Obeso	115 (30.3)	
Entità dell'ES		321
Completa	54 (16.8)	
Parziale	267 (83.2)	
Diagnosi di ES		402
Incidentale	289 (71.9)	
Sospetto clinico di malattia ipofisaria	113 (28.1)	
Trauma cranico	51 (23.1)	221
Numero di gravidanze		229

0	62 (27.1)	
1	45 (19.7)	
2	85 (37.1)	
≥3	37 (16.2)	
Test di stimolo per cortisolo		326
ACTH test a basse dosi	176 (54.0)	
ACTH test 250	125 (38.3)	
ITT	25 (7.7)	
Test di stimolo per GH		108
GHRH+arginina	41 (38.0)	
ITT	65 (60.2)	
Non specificato	2 (1.8)	
Deficit ormonali ipofisari		402
Nessuno	239 (59.5)	
1 deficit	117 (29.1)	
≥2 deficit	46 (11.4)	
Iperprolattinemia	25 (6.5)	386

**Tabella 6.** Caratteristiche all'ingresso nello studio di soggetti con diagnosi incidentale di sella vuota (ES) rispetto a quelli in cui la diagnosi era guidata dal sospetto clinico di malattia ipofisaria. I dati categoriali sono stati presentati come n/n o n (%), mentre i dati continui sono stati presentati come media ± DS.

ES, sella vuota; F, femmine; M, maschi; BMI, indice di massa corporea; ACTH, ormone corticotropo; ITT, test di tolleranza all'insulina; GHD, deficit dell'ormone della crescita.

	Casi valutati	DIAGNOSI INCIDENTALE DI ES		P-value
		SI	NO	
Età (anni)	402	51.3±15.5	50.5±15.3	0.761
Sesso (F/M)	402	211/78	44/69	<0.001
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	379	28.1±6.8	28.2±6.0	0.457
Entità della PES (parziale/completa)	321	187/36	80/18	0.624
Trauma cranico	221	39 (24.5)	12 (19.4)	0.412
Ipogonadismo centrale	402	25 (8.7)	57 (50.4)	<0.001
Ipotiroidismo centrale	402	8 (2.8)	33 (29.2)	<0.001
Iposurrenalismo centrale	326	39 (13.5)	20 (17.7)	0.210
GHD	402	36 (12.5)	23 (20.4)	0.044

Diabete insipido	402	5 (1.7)	1 (0.9)	1
Iperprolattinemia	386	8 (2.9)	17 (15.7)	<0.001

### *Prevalenza e fattori predittivi di alterazioni endocrine alla diagnosi di ES*

All'inizio dello studio, 163 su 402 pazienti (40,5%) presentavano uno o più deficit ipofisario (singolo in 118 casi, multiplo in 46 casi) (Tabella 5). Insufficienza surrenalica, ipotiroidismo, ipogonadismo, GHD e DI sono stati trovati rispettivamente in 59 (14,7%), 41 (10,2%), 82 (20,4%), 59 (14,7%) e 6 (1,5%). In 25 casi (6,5%) è stata segnalata una lieve iperprolattinemia.

Ipotiroidismo, ipogonadismo, GHD e iperprolattinemia erano significativamente più frequenti nei pazienti con diagnosi di ES guidata dal sospetto clinico di malattia ipofisaria rispetto a quelli in cui la diagnosi di ES era incidentale, senza differenze significative nell'iposurrenalismo e nel DI (Tabella 6). I maschi avevano una maggiore prevalenza di ipogonadismo centrale ( $P<0,001$ ) rispetto alle femmine, mentre i soggetti con una storia di trauma cranico avevano una maggiore prevalenza di iposurrenalismo centrale ( $P=0,049$ ) e GHD ( $P=0,006$ ) rispetto a quelli che non hanno riferito traumi (Figura 6).

Nell'analisi di regressione logistica multivariata, l'ipopituitarismo era significativamente e indipendentemente associato al sesso maschile (odds ratio [OR] 2,05, intervallo di confidenza al 95% [C.I.] 1,12-3,73;  $P=0,019$ ), sospetto clinico di malattia ipofisaria (OR 4,27, 95 % CI 2,19-8,34;  $P<0,001$ ) e precedente trauma cranico (OR 2,80, 95% CI 1,41-5,57;  $P=0,003$ ) (Tabella 7). In un'analisi secondaria eseguita nel gruppo maschile, non abbiamo riscontrato una relazione significativa tra i valori di BMI e la presenza di ipogonadismo ( $P=0,12$ ).

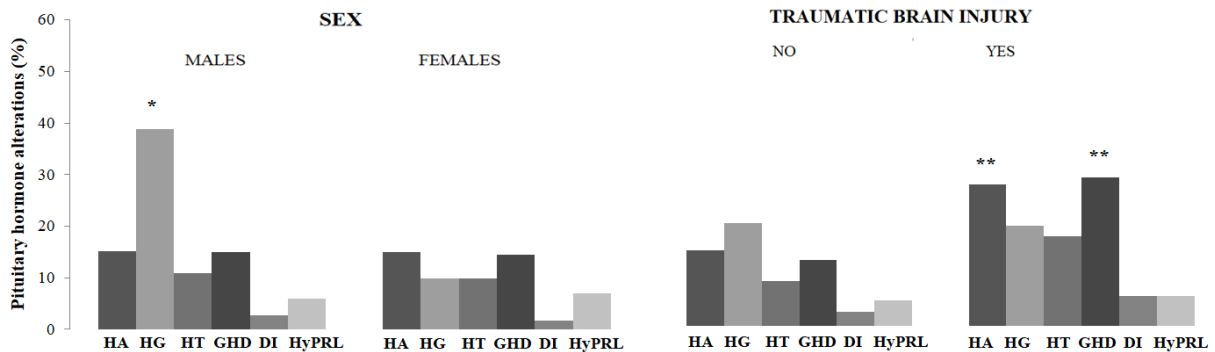
**Tabella 7.** Risultati dell'analisi di regressione logistica univariata e multivariata che valuta i fattori predittivi per ipopituitarismo all'ingresso dello studio in soggetti con sella vuota.

BMI, indice di massa corporea; CI, intervallo di confidenza; ES, sella vuota; OR, odds ratio

Covariate	N. casi	ANALISI UNIVARIATA			ANALISI MULTIVARIATA		
		OR	95% C.I.	P-values	OR	95% C.I.	P-values
Età	402	1.00	0.99-1.01	0.882			
Sesso maschie	402	2.71	1.78-4.12	<0.001	2.05	1.12-3.73	0.019
BMI	379	0.99	0.97-1.03	0.830			
Sospetto clinico	402	6.02	3.73-9.71	<0.001	4.27	2.19-8.34	<0.001
Trauma cranico	221	2.25	1.19-4.26	0.013	2.80	1.41-5.57	0.003
N. di gravidanze	229	1.04	0.86-1.26	0.685			
Entità della PES	321	1.46	0.81-2.62	0.211			

**Figura 6** Prevalenza di alterazioni endocrine ipofisarie nei pazienti maschi e femmine con PES (A) e nei pazienti con e senza una storia di trauma cranico (B).

HA, iposurrenalismo; HG, ipogonadismo; HT, ipotiroidismo; GH, Deficit dell'ormone della crescita; DI, diabete insipido; HyPRL, iperprolattinemia; \* e \*\*, statisticamente significativo;



#### Studio longitudinale

Tra i 166 pazienti seguiti per almeno 6 mesi (durata mediana 58,3 mesi, range: 6,0-300,4), 5 (3,0%) hanno sviluppato uno o più nuovi deficit ipofisari (Tabella 8) e 14 (8,4%) hanno mostrato un recupero di uno o più deficit (Tabella 9). È interessante notare che un paziente di questo gruppo è stato trattato con una derivazione del liquido cerebrospinale per l'ipertensione endocranica idiopatica sintomatica (vedere Tabella 9, numero paziente=10). Questo paziente ha mostrato un iposurrenalismo secondario isolato alla diagnosi che non è stato confermato al nuovo test di stimolo dopo due anni dal trattamento.

Tra i 98 pazienti in cui la risonanza magnetica è stata ripetuta longitudinalmente, 6 pazienti (6,1%) hanno mostrato una progressione di ES da parziale a totale. In 2/6 c'è stata anche una progressione dei deficit ormonali (vedi Tabella 8).

Nell'analisi di regressione univariata, lo sviluppo di nuovi deficit ipofisari è stato significativamente associato alla progressione dell'entità ES (OR 22,5, IC 95% 2,49-203,27; P=0,006), senza una significativa associazione con età (P=0,151), sesso (P =0,833), BMI (P=0,410), pregresso TBI (P=0,999), sospetto clinico di malattia ipofisaria (P=0,165), durata del follow-up (P=0,532). Nessun fattore predittivo per il recupero dell'ipopituitarismo è stato identificato dall'analisi univariata (dati non mostrati).

**Tabella 8.** Dati dei singoli pazienti con sella vuota che hanno sviluppato deficit ipofisari durante il follow-up. F, femmine; DI, diabete insipido; ES, sella vuota; GHD, deficit dell'ormone della crescita; HA, iposurrenalismo; HG, ipogonadismo; HT, ipotiroidismo; M, maschi; MRI, risonanza magnetica; N, NO; NE, non valutato; Y, sì.



	Età (anni)	Sesso	Diagnosi incidentale di ES	Follow-up (mesi)	Nuovi deficit ipofisari al FU					Entità dell'ES alla RM di FU
					HA	HG	HT	GHD	DI	
1	50	F	Y	145,9	N	N	Y	N	N	<b>Peggiorata</b>
2	59	M	N	129,3	N	N	NE	Y	N	Stabile
3	63	M	N	79,6	Y	N	Y	N	N	NE
4	55	F	N	64,7	N	N	N	Y	N	Stabile
5	74	F	Y	82,3	Y	N	N	N	N	<b>Peggiorata</b>

**Tabella 9.** Dati dei singoli pazienti con sella vuota che hanno recuperato la funzione ipofisaria durante il follow-up.

F, femmine; DI, diabete insipido; ES, sella vuota; GHD, deficit dell'ormone della crescita; HA, iposurrenalismo; HG, ipogonadismo; HT, ipotiroidismo; M, maschi; N, NO; Y, sì

N	Età (anni)	Sesso	Diagnosi incidentale di ES	Follow-up (mesi)	RECUPERO DELLA FUNZIONE IPOFISARIA DURANTE IL FOLLOW-UP				
					HA	HG	HT	GHD	DI
1	50	F	Y	26	Y	N	N	N	N
2	42	F	Y	22	Y	N	N	N	N
3	52	M	Y	35	Y	N	N	N	N
4	50	M	N	128	N	N	N	Y	N
5	50	F	N	100	N	N	N	N	N
6	71	F	Y	68	N	N	N	N	N
7	38	M	Y	61	Y	N	N	Y	N
8	52	M	Y	51	Y	Y	N	Y	N
9	60	M	N	30	N	Y	N	N	N
10	41	F	Y	80	Y	N	N	N	N
11	28	M	Y	107	N	Y	N	N	N
12	65	F	Y	9	Y	N	N	N	N
13	50	F	Y	14	Y	N	N	N	N
14	31	F	Y	39	Y	N	N	N	N

## 11. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

---

La prevalenza dell'empty sella nella pratica clinica è stata riportata tra l'8 e il 35% nella popolazione generale, con un'incidenza crescente negli ultimi decenni probabilmente a causa dei miglioramenti e della disponibilità delle tecniche di neuroimaging [174-177]. Questo frequente riscontro pone quindi un importante interrogativo clinico su come eseguire una corretta valutazione endocrinologica alla diagnosi e con quale frequenza rivalutare questi pazienti. Qui presentiamo il più grande studio di coorte in pazienti con PES e il primo con un lungo follow-up. Le casistiche precedenti includevano popolazioni più piccole e i dati di follow-up erano scarsi.

I dati disponibili sull'ipopituitarismo nella PES sono molto variabili, con prevalenze che vanno dal 19 al 68% [169, 175, 176, 178-181]. Nella nostra serie, i difetti ormonali sono presenti nel 40% dei pazienti. Solo uno studio ha rivelato una maggiore prevalenza, probabilmente a causa del suo disegno prospettico, che ha consentito la verifica sistematica di tutti gli assi ipofisari [178]. I tassi più bassi sono stati descritti in studi in cui i pazienti sono stati valutati dinamicamente solo in presenza di sospetto clinico di ipopituitarismo [180]. Secondo i nostri dati, è consigliata una valutazione endocrinologica completa nella PES al momento della diagnosi. La maggior parte dei pazienti nella nostra serie ha mostrato un solo deficit (72%) e l'ipogonadismo centrale era il più frequente (20%), in modo simile ad altri studi, mentre altri autori hanno invece trovato il GHD come il più comune [178-180]. Questi risultati sono, ancora, probabilmente legati al diverso uso dei test dinamici. Abbiamo trovato iposurrenalismo, ipotiroidismo e GHD ugualmente presenti in circa il 15-20%. Al contrario, il diabete insipido è molto raro, confermando tutti i dati esistenti.

L'iperprolattinemia è leggermente inferiore rispetto ad altre serie (6,5% vs 10-17%) [169, 179-181]. L'inclusione di un ampio gruppo di PES accidentali, in cui l'iperprolattinemia non è frequente come atteso, potrebbe spiegare questo risultato.

I pazienti con ES scoperta accidentalmente sono comuni nella pratica clinica [174] ma in questo contesto sono disponibili pochi dati sistematici sulla funzione ipofisaria. Il nostro studio ha mostrato che l'ipopituitarismo è presente in una proporzione considerevole di ES accidentali, in particolare l'iposurrenalismo centrale e il GHD. Pertanto, anche per questi pazienti è necessaria una valutazione ormonale completa, compresi i test dinamici, soprattutto per smascherare l'insufficienza surrenalica, che è potenzialmente pericolosa per la vita. Nonostante le diverse opinioni in merito a quando somministrare la terapia sostitutiva con GH agli adulti con GHD, siamo in accordo con le linee guida internazionali [184], che propongono il test di stimolo in tutti i pazienti e individualizzando la scelta di chi dovrebbe essere trattato.

Nella patogenesi della PES sono stati considerati numerosi fattori ipofisari ed extra-ipofisari. Alcuni studi hanno riportato un'associazione tra PES e obesità [169, 180]. Anche se non è possibile stabilire un nesso causale, i nostri dati sembrano confermare questo risultato (il tasso di pazienti obesi è risultato più alto del previsto nella popolazione italiana, 30,3% vs 10,9% [191]). Al contrario, il numero di gravidanze multiple è risultato simile al dato italiano (53,1% di gravidanze multiple vs 55% in Italia [192]). La storia di trauma cranico è stata raccolta solo in 221/402 pazienti e, di conseguenza, questo dato potrebbe essere sottovalutato. Tuttavia, abbiamo trovato che il trauma cranico è predittivo di popituitarismo, corroborando il suo potenziale

ruolo nell'eziopatogenesi della PES. Oltre al trauma cranico, la presenza di sospetto clinico di endocrinopatia e il sesso maschile erano ulteriori predittori significativi. Il primo è atteso, mentre il secondo è probabilmente dovuto all'elevata prevalenza di ipogonadismo nel nostro gruppo. Questo difetto ormonale è più frequentemente diagnosticato nei maschi che nelle femmine nella popolazione generale [193]. Inoltre, mentre la prevalenza dell'emicrania è molto maggiore nelle femmine rispetto ai maschi (rapporto di 3:1) [194], le pazienti di sesso femminile potrebbero essere state più spesso esaminate con una risonanza magnetica cerebrale durante la loro vita, spiegando l'elevata percentuale di PES asintomatica in questo gruppo.

I risultati longitudinali hanno mostrato che solo pochi pazienti con PES cambiano il loro profilo ormonale nel tempo. Alcuni pazienti (14/166, 8,4%) hanno mostrato un miglioramento della funzione ipofisaria, in particolare dell'asse surrenalico al nuovo test. Siamo consapevoli che i limiti dei test di stimolo possono spiegare perché le risposte a volte differiscono nello stesso paziente [185, 195, 196]. D'altra parte, non si può escludere un vero recupero della funzione ipofisaria. È interessante notare che abbiamo descritto un paziente che mostrava una normalizzazione del quadro ormonale dopo la correzione dell'ipertensione endocranica (IH) con uno shunt, evidenziando il possibile ruolo dell'IH nell'eziopatogenesi della sella vuota e dell'ipopituitarismo. In un tempo di follow-up mediano di 58 mesi, che è il follow-up più lungo disponibile in uno studio di coorte sulla PES, solo 5/166 pazienti (3%) hanno mostrato un deterioramento ormonale. Tra i parametri valutati, solo la progressione del grado neuroradiologico era correlata al deterioramento ormonale. Anche se il gruppo era piccolo e nessuna analisi statistica è stata possibile, 4/5 pazienti presentavano almeno un deficit ormonale al momento della diagnosi. Allo stesso modo, non siamo riusciti a stabilire un tempo esatto di follow-up necessario per escludere un possibile deterioramento. Secondo i nostri dati, la ripetizione della risonanza magnetica potrebbe essere utile per identificare i pazienti in peggioramento (es. almeno una volta, 12 mesi dopo la diagnosi). Sulla base di questi dati, si consiglia il follow-up ormonale in tutti i pazienti con deficit ormonali alla diagnosi e/o che mostrano una progressione neuroradiologica (es. esami basali ogni 12 mesi e rivalutazioni dinamiche individualizzate). Può essere consigliata invece l'osservazione clinica per i pazienti senza alcuna compromissione dell'ipofisi e con risonanza magnetica stabile.

Il principale limite dello studio è il suo disegno retrospettivo. Mancano alcuni dati, soprattutto sulla funzione ipofisaria (in particolare, test dinamico per la secrezione di GH disponibile solo nel 27% dei pazienti). La raccolta di dati anamnestici era incompleta per alcuni aspetti (ad es. storia di trauma cranico comprese le lesioni cerebrali legate allo sport che sono state correlate allo sviluppo di ES) [197]. Alcune caratteristiche radiologiche, come il grado esatto e la dimensione della sella turcica, non sono state analizzate. Inoltre, il disegno dello studio non ha consentito di effettuare alcune analisi esplorative che potrebbero essere utili per chiarire l'eziopatogenesi della PES (es. marcatori autoimmuni).

In conclusione, i pazienti con sella vuota primaria devono essere valutati attentamente al momento della diagnosi, anche se la PES viene scoperta incidentalmente. Si suggerisce di completare la valutazione con test dinamici (screening per GHD e insufficienza surrenalica). L'ipopituitarismo è frequente (40%) ma un deterioramento della funzione ipofisaria sembra raro (3%).

PARTE 3  
Pubblicazioni

## 12. ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI

---

Durante i tre anni di corso di Dottorato, sono stata coinvolta in altri progetti di ricerca che hanno portato alle seguenti pubblicazioni:

Marcucci, G., Beccuti, G., Carosi, G., Cetani, F., Cianferotti, L., Colao, A.M., Di Somma, C., Duradoni, M., Elefante, A., Ghizzoni, L., Giusti, M., Lania, A.G., Lavezzi, E., Madeo, B., Mantovani, G., Marcocci, C., Masi, L., Parri, S., Pigliaru, F., Santonati, A., Spada, A., Vera, L., Brandi, M.L.

Multicenter retro-prospective observational study on chronic hypoparathyroidism and rhPTH (1–84) treatment (2022) *Journal of Endocrinological Investigation*, 45 (9), pp. 1653-1662.

Carosi, G., Brunetti, A., Mangone, A., Baldelli, R., Tresoldi, A., Del Sindaco, G., Lavezzi, E., Sala, E., Mungari, R., Fatti, L.M., Galazzi, E., Ferrante, E., Indirli, R., Biamonte, E., Arosio, M., Cozzi, R., Lania, A., Mazziotti, G., Mantovani, G.

A Multicenter Cohort Study in Patients With Primary Empty Sella: Hormonal and Neuroradiological Features Over a Long Follow-Up

(2022) *Frontiers in Endocrinology*, 13, art. no. 925378, .

Ferrante, E., Barbot, M., Serban, A.L., Ceccato, F., Carosi, G., Lizzul, L., Sala, E., Daniele, A., Indirli, R., Cuman, M., Locatelli, M., Manara, R., Arosio, M., Boscaro, M., Mantovani, G., Scaroni, C.

Indication to dynamic and invasive testing in Cushing's disease according to different neuroradiological findings

(2022) *Journal of Endocrinological Investigation*, 45 (3), pp. 629-637.

Spada, A., Mantovani, G., Lania, A.G., Treppiedi, D., Mangili, F., Catalano, R., Carosi, G., Sala, E., Peverelli, E.

Pituitary Tumors: Genetic and Molecular Factors Underlying Pathogenesis and Clinical Behavior

(2022) *Neuroendocrinology*, 112 (1), pp. 15-33.

Ferrante, E., Serban, A.L., Clerici, M., Indirli, R., Scalabrino, E., Carosi, G., Padovan, L., Locatelli, M., Arosio, M., Peyvandi, F., Mantovani, G., Tripodi, A.

Evaluation of procoagulant imbalance in Cushing's syndrome after short- and long-term remission of disease (2022) *Journal of Endocrinological Investigation*, 45 (1), pp. 9-16.

Sala, E., Carosi, G., Del Sindaco, G., Mungari, R., Cremaschi, A., Serban, A.L., Ronchi, C.L., Ferrante, E., Arosio, M., Mantovani, G.

Long-term remission of acromegaly after somatostatin analogues withdrawal: a single-centre experience

(2021) *Journal of Endocrinological Investigation*, 44 (12), pp. 2593-2599.

Sala, E., Malchiodi, E., Carosi, G., Verrua, E., Cairoli, E., Ferrante, E., Filopanti, M., Eller-Vainicher, C., Ulivieri, F.M., Spada, A., Arosio, M., Chiodini, I., Mantovani, G.

Spine Bone Texture Assessed by Trabecular Bone Score in Active and Controlled Acromegaly: A Prospective Study

(2021) Journal of the Endocrine Society, 5 (8), art. no. bvab090, .

Carosi, G., Mangone, A., Sala, E., Sindaco, G.D., Mungari, R., Cremaschi, A., Ferrante, E., Arosio, M., Mantovani, G.

Clinical and hormonal findings in patients presenting with high IGF-1 and growth hormone suppression after oral glucose load: A retrospective cohort study

(2021) European Journal of Endocrinology, 185 (2), pp. 289-297.

Serban, A.L., Ferrante, E., Carosi, G., Indirli, R., Arosio, M., Mantovani, G.

COVID-19 in Cushing disease: experience of a single tertiary centre in Lombardy

(2021) Journal of Endocrinological Investigation, 44 (6), pp. 1335-1336.

Indirli, R., Ferreira de Carvalho, J., Cremaschi, A., Mantovani, B., Sala, E., Serban, A.L., Locatelli, M., Bertani, G., Carosi, G., Fiore, G., Tariciotti, L., Arosio, M., Mantovani, G., Ferrante, E.

Tolvaptan in the Management of Acute Euvolemic Hyponatremia After Transsphenoidal Surgery: A Retrospective Single-Center Analysis

(2021) Frontiers in Endocrinology, 12, art. no. 689887, .

Indirli, R., Ferrante, E., Scalabrino, E., Profka, E., Clerici, M., Lettera, T., Serban, A.L., Vena, W., Pizzocaro, A., Bonomi, M., Cangiano, B., Carosi, G., Mazziotti, G., Persani, L., Lania, A., Arosio, M., Peyvandi, F., Mantovani, G., Tripodi, A.

Procoagulant Imbalance in Klinefelter Syndrome Assessed by Thrombin Generation Assay and Whole-Blood Thromboelastometry

(2021) Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 106 (4), pp. E1660-E1672.

Carosi, G., Morelli, V., Del Sindaco, G., Serban, A.L., Cremaschi, A., Frigerio, S., Rodari, G., Profka, E., Indirli, R., Mungari, R., Resi, V., Orsi, E., Ferrante, E., Dolci, A., Giavoli, C., Arosio, M., Mantovani, G.

Adrenal Insufficiency at the Time of COVID-19: A Retrospective Study in Patients Referring to a Tertiary Center

(2021) Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 106 (3), pp. E1354-E1361.

Bona, C., Prencipe, N., Jaffrain-Rea, M.L., Carosi, G., Lanzi, R., Ambrosio, M.R., Pasquali, D., Vettor, R., Cannavò, S., Ghigo, E., Grottoli, S.

The prevalence of silent acromegaly in prolactinomas is very low  
(2021) *Journal of Endocrinological Investigation*, 44 (3), pp. 531-539.

Zarino, B., Verrua, E., Ferrante, E., Sala, E., Carosi, G., Giavoli, C., Serban, A.L., Del Sindaco, G., Sirtori, M.A., Bertani, G.A., Rampini, P., Carrabba, G.G., Arosio, M., Spada, A., Locatelli, M., Mantovani, G.

Cushing's disease: A prospective case-control study of health-related quality of life and cognitive status before and after surgery

(2020) *Journal of Neurosurgery*, 133 (6), pp. 1721-1731.

Tresoldi, A.S., Carosi, G., Betella, N., Del Sindaco, G., Indirli, R., Ferrante, E., Sala, E., Giavoli, C., Morengi, E., Locatelli, M., Milani, D., Mazziotti, G., Spada, A., Arosio, M., Mantovani, G., Lania, A.G.A.

Clinically Nonfunctioning Pituitary Incidentalomas: Characteristics and Natural History

(2020) *Neuroendocrinology*, 110 (7-8), pp. 595-603.

Serban, A.L., Del Sindaco, G., Sala, E., Carosi, G., Indirli, R., Rodari, G., Giavoli, C., Locatelli, M., Carrabba, G., Bertani, G., Marfia, G., Mantovani, G., Arosio, M., Ferrante, E.

Determinants of outcome of transsphenoidal surgery for Cushing disease in a single-centre series

(2020) *Journal of Endocrinological Investigation*, 43 (5), pp. 631-639.

Carosi, G., Guabello, G., Longhi, M., Grifoni, F., Passeri, E., Corbetta, S.

Hypertryptasemia and mast cell-related disorders in severe osteoporotic patients

(2020) *Mediators of Inflammation*, 2020, art. no. 5785378, .

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al (2014) Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 99:3933–3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
2. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, et al (2017) Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary* 20:22–32. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0772-8>
3. Ben-Shlomo A, Melmed S (2008) Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:101–122. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.002>
4. Faglia G, Arosio M, Bazzoni N (1992) Ectopic Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 3:575–95.
5. G. Faglia, Beck-Peccoz P, Spada A (2013) *Malattie del sistema endocrino e del metabolismo*, 5th ed.
6. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd R V., et al (2006) Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 59:341–353. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000223437.51435.6E>
7. Fagin J, Gonsky R, Kovacs K, et al (2009) Clonal Origin of Pituitary Adenomas\*. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1427–1433. <https://doi.org/10.1210/jcem-71-6-1427>
8. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH (2010) Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:377–382. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>
9. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, et al (2014) The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur J Endocrinol* 171:519–526. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0144>
10. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N (2017) Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 20:4–9. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x>
11. Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH (2016) Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary* 19:262–267. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0701-2>
12. Hoskuldsdottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA (2015) The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary* 18:803–807. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0655-4>
13. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, et al (2008) High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:432–435. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03221.x>
14. Holdaway IM, Rajasoorya C (1999) Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 2:29–41. <https://doi.org/10.1023/A:1009965803750>
15. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, et al (1994) Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)* 73:233–40
16. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, et al (2017) Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 20:46–62. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0797-7>



17. Crespo I, Valassi E, Webb SM (2017) Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary* 20:185–188. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0761-y>
18. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD (2004) Factors Influencing Mortality in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:667–674. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031199>
19. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, et al (2012) Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol* 167:189–198. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0084>
20. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al (2008) Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93:61–67. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1191>
21. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al (2010) Mortality in Patients with Pituitary Disease. *Endocr Rev* 31:301–342. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0033>
22. Buchfelder M, Schlaffer S-M (2017) The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary* 20:76–83. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0765-7>
23. Ruchala M, Wolinski K (2019) Health-Related Complications of Acromegaly—Risk of Malignant Neoplasms. *Front Endocrinol* 10:7–11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00268>
24. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M (2019) Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev* 40:268–332. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00115>
25. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, et al (2018) Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab* 103:2182–2188. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02457>
26. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G (2004) Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocr Rev* 25:102–152. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0022>
27. Christopoulos PF, Msaouel P, Koutsilieris M (2015) The role of the insulin-like growth factor-1 system in breast cancer. *Mol Cancer* 14:43. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0291-7>
28. Terzolo M, Reimondo G, Berchiolla P, et al (2017) Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy. 1–29
29. Ayuk J, Sheppard MC (2008) Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord* 9:33–39. <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9067-8>
30. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, et al (2009) ACTH Deficiency, Higher Doses of Hydrocortisone Replacement, and Radiotherapy Are Independent Predictors of Mortality in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4216–4223. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1097>
31. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, et al (2013) A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 16:294–302. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0420-x>
32. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, et al (2016) Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary* 19:448–457. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2>

33. Yedinak C, Hameed N, Gassner M, et al (2015) Recovery rate of adrenal function after surgery in patients with acromegaly is higher than in those with non-functioning pituitary tumors: a large single center study. *Pituitary* 18:701–9. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0643-8>
34. Arafah BM (1986) Reversible Hypopituitarism in Patients with Large Nonfunctioning Pituitary Adenomas\*. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1173–1179. <https://doi.org/10.1210/jcem-62-6-1173>
35. Mosca S, Paolillo S, Colao A, et al (2013) Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: An appraisal. *Int J Cardiol* 167:1712–1718. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.109>
36. Rokkas T (2008) Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 14:3484. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.3484>
37. Grant WB (2002) Comments on E. Giovannucci, “Insulin, Insulin-Like Growth Factors and Colon Cancer: A Review of the Evidence.” *J Nutr* 132:2324–2324. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2324>
38. Chesnokova V, Zonis S, Barrett RJ, et al (2019) Growth Hormone Induces Colon DNA Damage Independent of IGF-1. *Endocrinology* 160:1439–1447. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00132>
39. Tramontano D, Cushing GW, Moses AC, Ingbar SH (1986) Insulin-like growth factor-I stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergize the stimulation of DNA synthesis induced by TSH and Graves' -IgG. *Endocrinology* 119:940–942. <https://doi.org/10.1210/endo-119-2-940>
40. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M, et al (2014) Risk of Thyroid Nodular Disease and Thyroid Cancer in Patients with Acromegaly – Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS ONE* 9:e88787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088787>
41. Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, et al (2008) Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol* 159:533–40. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0442>
42. Dreval A V, Trigolosova I V, Misnikova I V, et al (2014) Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect* 3:93–8. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0021>
43. Arosio M, Sartore G, Rossi CM, et al (2000) LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. *Atherosclerosis* 151:551–557. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00426-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00426-8)
44. Killinger Z, Payer J, Lazúrová I, et al (2010) Arthropathy in acromegaly. *Rheum Dis Clin North Am* 36:713–20. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.09.004>
45. Mazziotti G, Maffezzoni F, Frara S, Giustina A (2017) Acromegalic osteopathy. *Pituitary* 20:63–69. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0758-6>
46. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, et al (2013) Vertebral Fractures in Patients With Acromegaly: A 3-Year Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 98:3402–3410. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1460>
47. Ben-Shlomo A, Melmed S (2006) Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol* 24:256–259. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.04.011>

48. Jain R, Dutta D, Shivaprasad K, et al (2012) Acromegaly presenting as hirsutism: Uncommon sinister aetiology of a common clinical sign. *Indian J Endocrinol Metab* 16:S297-9. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.104066>
49. Melmed S (2009) Science in medicine Acromegaly pathogenesis and treatment. *Image Rochester N* 119:. <https://doi.org/10.1172/JCI39375DS1>
50. Scherthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA (2016) MEN1, MEN4, and Carney Complex: Pathology and Molecular Genetics. *Neuroendocrinology* 103:18–31. <https://doi.org/10.1159/000371819>
51. Mantovani G, Bondioni S, Lania AG, et al (2004) Parental Origin of G s  $\alpha$  Mutations in the McCune-Albright Syndrome and in Isolated Endocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3007–3009. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0194>
52. Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P (2014) Acromegaly and McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1955–1969. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3826>
53. Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, et al (2015) X-linked acro gigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr Relat Cancer* 22:353–67. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0038>
54. Lake MG, Krook LS, Cruz S V. (2013) Pituitary adenomas: An overview. *Am Fam Physician* 88:319–327. [https://doi.org/10.1016/S1872-5813\(13\)60034-1](https://doi.org/10.1016/S1872-5813(13)60034-1)
55. Mete O, Lopes MB (2017) Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol* 28:228–243. <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
56. Kato M, Inoshita N, Sugiyama T, et al (2012) Differential expression of genes related to drug responsiveness between sparsely and densely granulated somatotroph adenomas. *Endocr J* 59:221–228. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ11-0177>
57. Lopes MBS (2017) The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)* 134:521–535. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8>
58. Saeger W, Honegger J, Theodoropoulou M, et al (2016) Clinical Impact of the Current WHO Classification of Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol* 27:104–114. <https://doi.org/10.1007/s12022-016-9418-7>
59. Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, et al (2011) Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. *J Neurosurg* 114:336–344. <https://doi.org/10.3171/2010.8.JNS10290>
60. Thakker R V., Newey PJ, Walls G V., et al (2012) Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 97:2990–3011. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
61. Adamo ML, Neuenschwander S, LeRoith D, Roberts CT (1994) Structure, Expression, and Regulation of the IGF-I Gene. In: Le Roith D, Raizada MK (eds) *Current Directions in Insulin-Like Growth Factor Research*. Springer US, Boston, MA, pp 1–11
62. Greenspan FS, Li CH, Simpson ME, Evans HM (1949) BIOASSAY OF HYPOPHYSEAL GROWTH HORMONE: THE TIBIA TEST 1. *Endocrinology* 45:455–463. <https://doi.org/10.1210/endo-45-5-455>
63. Daughaday WH, Salmon WD, Alexander F (1959) SULFATION FACTOR ACTIVITY OF SERA FROM PATIENTS WITH PITUITARY DISORDERS\*. *J Clin Endocrinol Metab* 19:743–758. <https://doi.org/10.1210/jcem-19-7-743>

64. Shevah O, Kornreich L, Galatzer A, Laron Z (2005) The Intellectual Capacity of Patients with Laron Syndrome (LS) Differs with Various Molecular Defects of the Growth Hormone Receptor Gene. Correlation with CNS Abnormalities. *Horm Metab Res* 37:757–760. <https://doi.org/10.1055/s-2005-921097>
65. Philippou A, Maridaki M, Pneumaticos S, Koutsilieris M (2014) The Complexity of the IGF1 Gene Splicing, Posttranslational Modification and Bioactivity. *Mol Med* 20:202–214. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00011>
66. Kurmasheva RT, Houghton PJ (2006) IGF-I mediated survival pathways in normal and malignant cells. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer* 1766:1–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2006.05.003>
67. Clemmons DR (2007) IGF-I assays: current assay methodologies and their limitations. *Pituitary* 10:121–128. <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0032-z>
68. Cruickshank JK (2001) Epidemiology of the Insulin-like Growth Factor System in Three Ethnic Groups. *Am J Epidemiol* 154:504–513. <https://doi.org/10.1093/aje/154.6.504>
69. Harrela M, Koistinen H, Kaprio J, et al (1996) Genetic and environmental components of interindividual variation in circulating levels of IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, and IGFBP-3. *J Clin Invest* 98:2612–2615. <https://doi.org/10.1172/JCI119081>
70. Furlanetto RW, Underwood LE, Van Wyk JJ, D'Ercole AJ (1977) Estimation of Somatomedin-C Levels in Normals and Patients with Pituitary Disease by Radioimmunoassay. *J Clin Invest* 60:648–657. <https://doi.org/10.1172/JCI108816>
71. Frystyk J, Dinesen B, Orskov H (1995) Non-competitive time-resolved immunofluorometric assays for determination of human insulin-like growth factor I and II. *Growth Regul* 5:169–176
72. Krebs A, Wallaschofski H, Spilcke-Liss E, et al (2008) Five commercially available insulin-like growth factor I (IGF-I) assays in comparison to the former Nichols Advantage IGF-I in a growth hormone treated population. *Clin Chem Lab Med* 46:. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.349>
73. Popii V, Baumann G (2004) Laboratory measurement of growth hormone. *Clin Chim Acta* 350:1–16. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.06.007>
74. Lecomte CM, Renard A, Martial JA (1987) A new natural hGH variant—17.5 kd—produced by alternative splicing. An additional consensus sequence which might play a role in branchpoint selection. *Nucleic Acids Res* 15:6331–6348. <https://doi.org/10.1093/nar/15.16.6331>
75. Lewis UJ, Singh RN, Bonewald LF, Seavey BK (1981) Altered proteolytic cleavage of human growth hormone as a result of deamidation. *J Biol Chem* 256:11645–11650
76. Baumann GP (2009) Growth hormone isoforms. *Growth Horm IGF Res* 19:333–340. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2009.04.011>
77. Uchida H, Banba S, Wada M, et al (1999) Analysis of binding properties between 20 kDa human growth hormone (hGH) and hGH receptor (hGHR): the binding affinity for hGHR extracellular domain and mode of receptor dimerization. *J Mol Endocrinol* 347–353. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0230347>

78. Yao-xia L, Jing-yan C, Xia-lian T, et al (2017) The 20 kDa and 22 kDa forms of human growth hormone (hGH) exhibit different intracellular signalling profiles and properties. *Gen Comp Endocrinol* 248:49–54. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.04.010>
79. Sinha YN, Jacobsen BP (1994) Human growth hormone (hGH)-(44-191), a reportedly diabetogenic fragment of hGH, circulates in human blood: measurement by radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1411–1418. <https://doi.org/10.1210/jcem.78.6.8200944>
80. Surya S, Symons K, Rothman E, Barkan AL (2006) Complex Rhythmicity of Growth Hormone Secretion in Humans. *Pituitary* 9:121–125. <https://doi.org/10.1007/s11102-006-9079-5>
81. Ribeiro-Oliveira A, Abrantes MM, Barkan AL (2013) Complex Rhythmicity and Age Dependence of Growth Hormone Secretion Are Preserved in Patients With Acromegaly: Further Evidence for a Present Hypothalamic Control of Pituitary Somatotropinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 98:2959–2966. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1581>
82. Tsushima T, Katoh Y, Miyachi Y, et al (2000) Serum Concentrations of 20K Human Growth Hormone in Normal Adults and Patients with Various Endocrine Disorders. *Endocr J* 47:S17–S21. [https://doi.org/10.1507/endocrj.47.SupplMarch\\_S17](https://doi.org/10.1507/endocrj.47.SupplMarch_S17)
83. Leung K-C, Howe C, Gui LY-Y, et al (2002) Physiological and pharmacological regulation of 20-kDa growth hormone. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:E836–843. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00122.2002>
84. Boguszewski CL, Johannsson G, Bengtsson BA, et al (1997) Circulating non-22-kilodalton growth hormone isoforms in acromegalic men before and after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1516–1521. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.5.3911>
85. Tsushima T, Katoh Y, Miyachi Y, et al (1999) Serum Concentration of 20K Human Growth Hormone (20K hGH) Measured by a Specific Enzyme-Linked Immunosorbent Assay 1. *J Clin Endocrinol Metab* 84:317–322. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.1.5395>
86. Wieringa GE, Sturgeon CM, Trainer PJ (2014) The harmonisation of growth hormone measurements: Taking the next steps. *Clin Chim Acta* 432:68–71. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.01.014>
87. Biller BMK, Sheppard M (2009) 1 The Network for the Enhancement of Endocrinology and Oncology Knowledge: A case-based consideration of current practice in Cushing’s disease and acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:S1–S4. [https://doi.org/10.1016/S1521-690X\(09\)00149-3](https://doi.org/10.1016/S1521-690X(09)00149-3)
88. Schilbach K, Gar C, Lechner A, et al (2019) Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults. *Eur J Endocrinol* 181:55–67. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0139>
89. Verrua E, Filopanti M, Ronchi CL, et al (2011) GH response to oral glucose tolerance test: a comparison between patients with acromegaly and other pituitary disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E83–88. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1115>
90. Freda PU, Landman RE, Sundeen RE, Post KD (2001) Gender and age in the biochemical assessment of cure of acromegaly. *Pituitary* 4:163–171. <https://doi.org/10.1023/a:1015314906972>
91. Freda PU (2003) Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 13:171–184. [https://doi.org/10.1016/S1096-6374\(03\)00029-7](https://doi.org/10.1016/S1096-6374(03)00029-7)

92. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, et al (2003) Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 µg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary* 6:175–180. <https://doi.org/10.1023/B:PITU.0000023424.72021.e2>
93. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, et al (2002) Acromegaly with Apparently Normal GH Secretion: Implications for Diagnosis and Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3537–3542. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8658>
94. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, et al (2004) Clinical-Biochemical Correlations in Acromegaly at Diagnosis and the Real Prevalence of Biochemically Discordant Disease. *Horm Res Paediatr* 62:293–299. <https://doi.org/10.1159/000082032>
95. Espinosa de los Monteros AL, Sosa-Eroza E, Gonzalez B, et al (2018) Prevalence, Clinical and Biochemical Spectrum, and Treatment Outcome of Acromegaly With Normal Basal GH at Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 103:3919–3924. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01113>
96. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al (2014) Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 10:243–248. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.21>
97. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, et al (1998) Long-Term Mortality after Transsphenoidal Surgery and Adjunctive Therapy for Acromegaly 1. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3419–3426. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.10.5222>
98. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al (1998) Transsphenoidal Microsurgery for Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas: Initial Outcome and Long-Term Results. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3411–3418. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.10.5111>
99. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JWA, et al (2005) Morbidity after Long-Term Remission for Acromegaly: Persisting Joint-Related Complaints Cause Reduced Quality of Life. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2731–2739. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2297>
100. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M (1997) Panel discussion paper Evidence supporting surgery as treatment of choice for acromegaly. *J Endocrinol* 155:53–55
101. Komotar RJ, Starke RM, Raper DMS, et al (2012) Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of giant pituitary adenomas. *Pituitary* 15:150–159. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0359-3>
102. Starke RM, Raper DMS, Payne SC, et al (2013) Endoscopic vs Microsurgical Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Outcomes in a Concurrent Series of Patients Using Modern Criteria For Remission. *J Clin Endocrinol Metab* 98:3190–3198. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1036>
103. Jane JA, Starke RM, Elzoghby MA, et al (2011) Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Remission Using Modern Criteria, Complications, and Predictors of Outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2732–2740. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0554>
104. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R (2005) The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical “cure”. *Eur J Endocrinol* 152:379–87. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01863>

105. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MBS, Laws ER (2001) Surgical Management of GH-Secreting Pituitary Adenomas: An Outcome Study Using Modern Remission Criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4072–4077. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7819>
106. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E (2002) Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 97:293–298. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.2.0293>
107. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al (2010) A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3141–3148. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2670>
108. Pashtan I, Oh KS, Loeffler JS (2014) Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *Handb Clin Neurol* 124:317–324. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00021-6>
109. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al (2009) Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1509–1517. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2421>
110. Castinetti F, Morange I, Dufour H, et al (2009) Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary* 12:3–10. <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0078-y>
111. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, et al (2006) Conventional Pituitary Irradiation Is Effective in Lowering Serum Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1239–1245. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1616>
112. Erfurth EM, Bülow B, Mikoczy Z, et al (2001) Is there an increase in second brain tumours after surgery and irradiation for a pituitary tumour? *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:613–616. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01385.x>
113. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, et al (2011) Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *J Neurosurg* 114:303–309. <https://doi.org/10.3171/2010.5.JNS091635>
114. Ronchi CL, Attanasio R, Verrua E, et al (2009) Efficacy and tolerability of gamma knife radiosurgery in acromegaly: A 10-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:846–852. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03589.x>
115. Gheorghiu ML (2017) Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly. *Pituitary* 20:154–168. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0783-5>
116. Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB (2007) Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg* 106:833–838. <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.5.833>
117. Găloiu S, Poiană C (2015) Current therapies and mortality in acromegaly. *J Med Life* 8:411–5
118. Cho CB, Park HK, Joo W Il, et al (2009) Stereotactic Radiosurgery with the CyberKnife for Pituitary Adenomas. *J Korean Neurosurg Soc* 45:157. <https://doi.org/10.3340/jkns.2009.45.3.157>
119. Petit J, Biller B, Coen J, et al (2007) Proton Stereotactic Radiosurgery in Management of Persistent Acromegaly. *Endocr Pract* 13:726–734. <https://doi.org/10.4158/EP.13.7.726>

120. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, et al (2013) Place of Preoperative Treatment of Acromegaly with Somatostatin Analog on Surgical Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8:e61523. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061523>
121. Csaba Z, Dournaud P (2001) Cellular biology of somatostatin receptors. *Neuropeptides* 35:1–23. <https://doi.org/10.1054/npep.2001.0848>
122. Giustina A, Veldhuis JD (1998) Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone Secretion in Experimental Animals and the Human. *Endocr Rev* 19:717–797. <https://doi.org/10.1210/er.19.6.717>
123. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, et al (2012) Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS ONE* 7:e36411. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036411>
124. Freda PU (2003) How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res* 13:144–151. [https://doi.org/10.1016/S1096-6374\(03\)00072-8](https://doi.org/10.1016/S1096-6374(03)00072-8)
125. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S (2009) The Utility of Oral Glucose Tolerance Testing for Diagnosis and Assessment of Treatment Outcomes in 166 Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 94:523–527. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1371>
126. Maffezzoni F, Formenti AM, Mazziotti G, et al (2016) Current and future medical treatments for patients with acromegaly. *Expert Opin Pharmacother* 17:1631–1642. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1199687>
127. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R (2011) Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev* 32:247–271. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0002>
128. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al (2014) Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:875–884. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70169-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70169-X)
129. Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al (2014) Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 99:791–799. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2480>
130. Schmid HA, Brue T, Colao A, et al (2016) Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine* 53:210–219. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0895-8>
131. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ (2002) Growth Hormone Receptor Antagonists: Discovery, Development, and Use in Patients with Acromegaly. *Endocr Rev* 23:623–646. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0022>
132. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, et al (2005) Glucose Homeostasis and Safety in Patients with Acromegaly Converted from Long-Acting Octreotide to Pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5684–5691. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0331>
133. Sandret L, Maison P, Chanson P (2011) Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1327–1335. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443>



134. Carosi G, Mangone A, Sala E, et al (2021) Clinical and hormonal findings in patients presenting with high IGF-1 and growth hormone suppression after oral glucose load: a retrospective cohort study. *185:289–297*. <https://doi.org/10.1530/eje-21-0024>
135. Ribeiro-Oliveira A, Faje AT, Barkan AL (2011) Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. *Eur J Endocrinol 164:17–22*. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0744>
136. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, et al (2003) Basal and Glucose-Suppressed GH Levels Less Than 1  $\mu\text{g/L}$  in Newly Diagnosed Acromegaly. *Pituitary 6:175–180*. <https://doi.org/10.1023/B:PITU.0000023424.72021.e2>
137. Freda PU (2003) Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. *Growth Horm IGF Res 13:171–184*. [https://doi.org/10.1016/S1096-6374\(03\)00029-7](https://doi.org/10.1016/S1096-6374(03)00029-7)
138. Melmed S (2006) Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med 355:2558–2573*. <https://doi.org/10.1056/NEJMra062453>
139. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P (2014) Acromegaly. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp 197–219
140. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G (2004) Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocr Rev 25:102–152*. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0022>
141. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, et al (2017) Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer 24:505–518*. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0253>
142. Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al (1995) The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab 80:3223–3226*. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.11.7593429>
143. Terzolo M, Reimondo G, Berchiolla P, et al (2017) Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy. *Endocr Relat Cancer 24:495–504*. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0553>
144. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia 28:412–419*. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
145. Dimaraki E V., Jaffe CA, Demott-Friberg R, et al (2002) Acromegaly with apparently normal GH secretion: Implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8658>
146. Subbarayan S, Fleseriu M, Gordon M, et al (2012) Serum IGF-1 in the Diagnosis of Acromegaly and the Profile of Patients with Elevated IGF-1 but Normal Glucose-Suppressed Growth Hormone. *Endocr Pract 18:817–825*. <https://doi.org/10.4158/EP11324.OR>
147. Espinosa De Los Monteros AL, Sosa-Eroza E, Gonzalez B, et al (2018) Prevalence, clinical and biochemical spectrum, and treatment outcome of acromegaly with normal basal gh at diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01113>

148. Schilbach K, Gar C, Lechner A, et al (2019) Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults. *Eur J Endocrinol* 181:55–67. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0139>
149. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, et al (2004) Clinical-Biochemical Correlations in Acromegaly at Diagnosis and the Real Prevalence of Biochemically Discordant Disease. *Horm Res Paediatr* 62:293–299. <https://doi.org/10.1159/000082032>
150. Machado EO, Taboada GF, Neto LV, et al (2008) Prevalence of discordant GH and IGF-I levels in acromegalics at diagnosis, after surgical treatment and during treatment with octreotide LAR®. *Growth Horm IGF Res* 18:389–393. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2008.02.001>
151. Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer J, Ribeiro-Oliveira Jr A, Bidlingmaier M (2018) Growth hormone: isoforms, clinical aspects and assays interference. *Clin Diabetes Endocrinol* 4:1–11. <https://doi.org/10.1186/s40842-018-0068-1>
152. Gasperi M, Martino E, Manetti L, et al (2002) Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian Multi-center Study. *J Endocrinol Invest* 25:240–245. <https://doi.org/10.1007/BF03343997>
153. Oktayoglu P (2015) Assessment of the Presence of Carpal Tunnel Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus, Hypothyroidism and Acromegaly. *J Clin Diagn Res* 9:OC14–OC18. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13149.6101>
154. Puglisi S, Terzolo M (2019) Hypertension and Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin* 48:779–793. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.08.008>
155. Pereira AM, Van Thiel SW, Lindner JR, et al (2004) Increased Prevalence of Regurgitant Valvular Heart Disease in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:71–75. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030849>
156. Clayton RN (2003) Cardiovascular Function in Acromegaly. *Endocr Rev* 24:272–277. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0009>
157. KAHALY G, OLSHAUSEN K V, MOHR-KAHALY S, et al (1992) Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 13:51–56. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060047>
158. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al (2006) High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4769–4775. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1668>
159. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, et al (2016) Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol* 175:181–190. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0117>
160. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH (2010) Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:377–382. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>
161. Yue NC, Longstreth WT, Elster AD, et al (1997) Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology* 202:41–46. <https://doi.org/10.1148/radiology.202.1.8988190>

162. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al (2007) Incidental Findings on Brain MRI in the General Population. *N Engl J Med* 357:1821–1828. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070972>
163. Arafat AM, Möhlig M, Weickert MO, et al (2008) Growth Hormone Response during Oral Glucose Tolerance Test: 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 Body Mass Index. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1254–1262. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2084>
164. Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, Barkan AL (2016) “Micromegaly”: an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. *Pituitary* 19:547–551. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0735-0>
165. Cinar N, Dagdelen S, Yorgun H, et al (2015) The clinical and cardiometabolic effects of d3-growth hormone receptor polymorphism in acromegaly. *Pituitary* 18:116–125. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0564-y>
166. Marchisotti FG, Jorge AAL, Montenegro LR, et al (2009) Comparison between weight-based and IGF-I-based growth hormone (GH) dosing in the treatment of children with GH deficiency and influence of exon 3 deleted GH receptor variant. *Growth Horm IGF Res* 19:179–186. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2008.10.001>
167. Carosi G, Brunetti A, Mangone A, et al (2022) A Multicenter Cohort Study in Patients With Primary Empty Sella: Hormonal and Neuroradiological Features Over a Long Follow-Up. *Front Endocrinol* 13:. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.925378>
168. Bergland RM, Ray BS, Torack RM (1968) Anatomical Variations in the Pituitary Gland and Adjacent Structures in 225 Human Autopsy Cases. *J Neurosurg* 28:93–99. <https://doi.org/10.3171/jns.1968.28.2.0093>
169. Guitelman M, Garcia Basavilbaso N, Vitale M, et al (2013) Primary empty sella (PES): a review of 175 cases. *Pituitary* 16:270–274. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0416-6>
170. Jordan RM, Kendall JW, Kerber CW (1977) The primary empty sella syndrome. Analysis of the clinical characteristics, radiographic features, pituitary function and cerebrospinal fluid adenohypophysial hormone concentrations. *Am J Med* 62:569–580. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(77\)90420-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90420-X)
171. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, et al (2005) Primary Empty Sella. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5471–5477. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0288>
172. Brisman R, Hughes JE, Holub DA (1972) Endocrine function in nineteen patients with empty sella syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 34:570–573. <https://doi.org/10.1210/jcem-34-3-570>
173. Giustina A, Aimaretti G, Bondanelli M, et al (2010) Primary empty sella: Why and when to investigate hypothalamic-pituitary function. *J Endocrinol Invest* 33:343–346. <https://doi.org/10.3275/6885>
174. Foresti M, Guidali A, Susanna P (1991) [Primary empty sella. Incidence in 500 asymptomatic subjects examined with magnetic resonance]. *Radiol Med (Torino)* 81:803–807
175. Auer MK, Stieg MR, Crispin A, et al (2018) Primary empty sella syndrome and the prevalence of hormonal dysregulation - A systematic review. *Dtsch Arzteblatt Int* 115:99–105. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0099>

176. Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, et al (2017) DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Primary empty sella: a comprehensive review. *Eur J Endocrinol* 177:R275–R285. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0505>
177. Sage MR, Blumbergs PC (2000) Primary empty sella turcica: a radiological-anatomical correlation. *Australas Radiol* 44:341–348. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1673.2000.00828.x>
178. Colao A, Cotta OR, Ferone D, et al (2013) Role of pituitary dysfunction on cardiovascular risk in primary empty sella patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 79:211–216. <https://doi.org/10.1111/cen.12122>
179. Cannavò S, Curtò L, Venturino M, et al (2002) Abnormalities of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with primary empty sella. *J Endocrinol Invest* 25:236–239. <https://doi.org/10.1007/BF03343996>
180. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, et al (2005) Primary Empty Sella. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5471–5477. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0288>
181. Zuhur SS, Kuzu I, Ozturk FY, et al (2014) Anterior pituitary hormone deficiency in subjects with total and partial primary empty sella: do all cases need endocrinological evaluation? *Turk Neurosurg* 24:374–379. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.8671-13.0>
182. Degli Uberti EC, Teodori V, Trasforini G, et al (1989) [The empty sella syndrome. Clinical, radiological and endocrinologic analysis in 20 cases]. *Minerva Endocrinol* 14:1–18
183. Lupi I, Manetti L, Raffaelli V, et al (2011) Pituitary autoimmunity is associated with hypopituitarism in patients with primary empty sella. *J Endocrinol Invest* 34:e240-4. <https://doi.org/10.3275/7758>
184. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al (2016) Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101:3888–3921. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>
185. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, et al (2008) Corticotropin Tests for Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Insufficiency: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4245–4253. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0710>
186. Raverot V, Richet C, Morel Y, et al (2016) Establishment of revised diagnostic cut-offs for adrenal laboratory investigation using the new Roche Diagnostics Elecsys® Cortisol II assay. *Ann Endocrinol* 77:620–622. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.05.002>
187. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al (2010) Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2536–2559. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2354>
188. Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, et al (2005) The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol* 153:257–264. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01967>
189. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al (2011) Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1587–1609. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0179>
190. Robertson GL (1995) Diabetes Insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24:549–572. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30031-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30031-8)

191. Sovrappeso e obesità, dati sorveglianza Passi - <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/sovrappeso#dati>
192. Report natalità anno 2018, [https://www.istat.it/it/files/2019/11/Report\\_natalit%C3%A0\\_anno2018\\_def.pdf](https://www.istat.it/it/files/2019/11/Report_natalit%C3%A0_anno2018_def.pdf)
193. Silveira LFG, Latronico AC (2013) Approach to the Patient With Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1781–1788. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3550>
194. Vetvik KG, MacGregor EA (2017) Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol* 16:76–87. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30293-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30293-9)
195. Burgos N, Ghayee HK, Singh-Ospina N (2019) Pitfalls in the interpretation of the cosyntropin stimulation test for the diagnosis of adrenal insufficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 26:139–145. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000473>
196. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, et al (2016) ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 101:427–434. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1700>
197. Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, et al (2015) Pituitary Dysfunction After Traumatic Brain Injury: A Clinical and Pathophysiological Approach. *Endocr Rev* 36:305–342. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1065>