



ACROMEGALIA

Insorgenza – Diagnosi – Trattamento

Indice

Premessa	5
Perché nessuno se ne è accorto?	6
Insorgenza	11
Diagnosi	19
Terapia	27
L'operazione all'ipofisi	29
La terapia farmacologica	36
La radioterapia	47
Vivere con l'acromegalia	54
Glossario	60



Premessa

Cari pazienti, cari familiari dei pazienti,

Nelle seguenti pagine trovate l'opuscolo interamente rielaborato per i pazienti affetti da acromegalia. Come probabilmente saprete per vostra esperienza personale, la diagnostica di questa malattia rappresenta ancora oggi una grande sfida per tutte le persone coinvolte (pazienti, medici di famiglia e medici specialisti) a causa dei sintomi non molto specifici e del decorso assai lento. A tal riguardo, dalla prima edizione dell'opuscolo per i pazienti non è cambiato niente di sostanziale.

Sono invece mutate le opportunità offerte dalla terapia farmacologica, che hanno portato a un migliore controllo della malattia rispetto al passato.

Le seguenti pagine aggiornate vi consentono di informarvi in modo completo di questa rara malattia. Ritengo particolarmente preziose le esperienze personali dei soggetti colpiti, che ricorrono in quasi ogni sezione.

Spero che questo opuscolo possa essere di ausilio a voi e a chi vi sta accanto nell'affrontare e nel superare la grande sfida posta da questa malattia.

Questo è l'augurio del

Prof. Dott. med. Emanuel Christ

Responsabile Endocrinologia interdisciplinare
Clinica universitaria di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
Ospedale universitario di Basilea

Perché nessuno se ne è accorto?

Racconto di un paziente affetto da acromegalia



1999

Io, Arnold, oggi sono un cinquantatreenne andato in pensione anticipata. Fino a sei anni fa lavoravo a pieno ritmo come specialista informatico e praticavo molto sport. Quando, nel 1993, ho cominciato ad avere problemi all'anca, mi sono rivolto al medico di famiglia. All'epoca, però, era in pensione per cui sono stato indirizzato al suo sostituto, un neurologo. La sua prima domanda fu: «Ha mai fatto degli esami per l'acromegalia? No? Allora dobbiamo recuperare al più presto!». A Capodanno mi fu presentata la seguente diagnosi: «Soffre di un'acromegalia così grave che temiamo che i suoi nervi ottici siano fortemente a rischio. Il 6 gennaio La ricoveriamo presso il nostro istituto, il Suo letto è già prenotato!».

Quindi non c'entrava l'anca, ma la testa. Questo fece sorgere delle domande: «Perché nessun altro medico se n'era mai accorto prima? Perché la malattia era iniziata così tanto tempo fa e aveva causato dei danni così gravi?». Era logico che io non mi fossi accorto di nulla. Chi si vede tutti i giorni non si rende quasi neppure conto del progressivo cambiamento. Ma perché non se ne sono accorti neppure gli specialisti? Per fortuna non c'era tempo per lamentarsi. L'operazione andò nel migliore dei modi, tuttavia non fu possibile rimuovere tutti i tessuti ipofisari.

Fu quindi indispensabile ricorrere a una radioterapia; per sei settimane dovetti fare la spola all'ospedale ogni giorno lavorativo in modo tale da far agire la dose giornaliera di raggi sul tessuto. Questo periodo fu molto faticoso per me, visto che oltre ad avere questo impegno dovevo anche lavorare. Il periodo di carenza di questo trattamento non è ancora trascorso e attendo tutt'oggi di vedere il successo decisivo. Fino a quando ciò non accadrà, la produzione dell'ormone della crescita deve essere tenuta sotto controllo tramite la somministrazione di medicinali. Pertanto, nei primi cinque anni sono stato costretto a farmi da solo tre punture al giorno ogni otto ore. Questo trattamento ha condizionato fortemente il decorso della mia giornata e limitato notevolmente la mia flessibilità personale. Per fortuna, nel 1998 il farmaco è stato messo in commercio sotto forma di somministrazione depot mensile, e così sono potuto ritornare a una vita normale.

La forte deformazione del mio volto (effetto Uomo di Neanderthal) ha avuto un impatto molto negativo sul mio aspetto esteriore e ha ridotto notevolmente i miei contatti interpersonali. Un mio amico mi suggerì la possibilità di ricorrere alla chirurgia plastica. Consultandomi con uno specialista giunsi alla conclusione di sfruttare questa opportunità. Grazie a due operazioni i miei tratti facciali sono stati ripristinati in una maniera tale che oggi le persone non mi fissano più continuamente e non mi classificano come una sorta di gnomo. In questo modo mi muovo di nuovo molto più liberamente nella società. Poco dopo l'operazione il mio nipotino di cinque anni una volta mi disse: «Zio, così ora non sembri neanche più tanto vecchio».



Se lo rifarei di nuovo? In questa situazione assolutamente sì! Non ho mai perso l'ottimismo, che mi ha aiutato enormemente ad affrontare la situazione e a non perdere mai il buonumore, oltre ad influire probabilmente in modo positivo sul processo di guarigione. A chiunque si trovi nella mia situazione vorrei trasmettere questa filosofia: «Non abbandonarti mai, altrimenti verrai abbandonato tu stesso».

2014

Oggi l'acromegalia mi accompagna ancora in una forma abbastanza controllata e determina una parte significativa della mia vita.

Innanzitutto, né l'ormone della crescita, né la produzione dell'ormone si sono ristabilizzati dopo l'intervento chirurgico all'ipofisi. Di conseguenza, sono soggetto ad assunzione regolare di medicinali per frenare la sovrapproduzione dell'ormone della crescita nonché la sostituzione di cortisone, ormone tiroideo e testosterone.

In secondo luogo, ho riportato altre conseguenze dall'acromegalia. Come conseguenza dell'ispessimento delle pareti cardiache, la valvola cardiaca sinistra non chiude completamente e il cuore produce battiti irregolari supplementari (extrasistole). Inoltre, altri organi interni, come fegato, colon e pancreas, sono aumentati di volume e causano problemi. Il pancreas, ad esempio, è stato tenuto in osservazione per cinque anni, perché a causa delle eccessive dimensioni esisteva il sospetto di cancro che poi, per fortuna, non si è concretizzato. La prostata è diventata così grande da ostacolare il flusso di urina in maniera massiccia. La conseguenza è stata un importante intervento chirurgico nonostante, anche in questo caso, non vi fosse alcun cancro.



Ancora oggi le deformità dello scheletro sono comunque presenti. È cambiata, unitamente ai cambiamenti legati all'età, la colonna vertebrale in modo da limitare notevolmente la mia mobilità. Nelle articolazioni si sta insinuando lentamente l'artrite. E i problemi di carie causati dall'acromegalia mi hanno portato a dover subire un impianto dentale diversi anni fa.

Tutto questo suona male, peggio di com'è realmente. In qualità di presidente del Gruppo svizzero di autoaiuto per le malattie dell'ipofisi, da me fondato 15 anni fa, vedo situazioni peggiori. Quest'attività e le conoscenze acquisite qui mi hanno aiutato a capire meglio la mia malattia e ad accettarla. Il mio motto «Non abbandonarti mai, altrimenti verrai abbandonato» è stato dimostrato più volte ed è ancora valido. Posso vivere molto bene nella situazione attuale e saprò anche far fronte a quello che verrà.

Arnold Forter

Ex Presidente del Gruppo svizzero di autoaiuto
per le malattie dell'ipofisi
(† 2017)



Insorgenza



Acromegalia – Presumibilmente questa diagnosi è stata formulata dall'oggi al domani nella vostra vita. Una malattia che solleva molte domande a cui al momento non esiste risposta.

Pertanto, questa guida si propone di aiutarvi a capire meglio la malattia e quali siano gli esami e i trattamenti ad essa correlati. Maggiore sarà la conoscenza della vostra condizione e meglio riuscirete a capire quali sono le fasi mediche che possono contribuire alla guarigione. Forse questo opuscolo solleverà anche nuove domande. Non esitate a parlarne con l'endocrinologo che vi segue.

L'acromegalia si verifica quando il corpo produce ormone della crescita in eccesso.

Fig. 2: Solitamente, la malattia è la conseguenza di un tumore benigno dell'ipofisi, che si trova alla base del cervello.



Basi storiche

Osservando attentamente il rilievo illustrato nella figura 3 del faraone egizio Akhenaton, risalente al 1350 a.C., noterete subito il mento sporgente, il naso ingrossato e le labbra fortemente marcate e rigonfie – sono tutte caratteristiche esteriori tipiche dell'acromegalia. A quanto pare già a quei tempi vi erano delle persone affette da questa patologia. Tuttavia, mentre all'epoca del faraone questi sintomi erano considerati segni divini, le loro cause sono oggi scientificamente provate.

Il nome «acromegalia» (dal greco akron = la punta, in questo caso: ingrossamento selettivo di parti del corpo protuberanti, p. es. mani, piedi, naso; mega = grande) risale al medico francese Pierre Marie, un neurologo della clinica parigina Salpêtrière, che alla fine del XIX secolo riconobbe le caratteristiche esteriori sopra descritte per la prima volta come una malattia a sé stante. Egli descrisse anche l'ingrossamento di diversi organi, tra i quali quello della ghiandola pituitaria (l'ipofisi), senza però notare l'influenza da essa esercitata sull'origine della malattia. Nel 1887 Oskar Minkowski, a Königsberg, ipotizzò poi per la prima volta che l'ingrossamento dell'ipofisi potesse essere la causa della malattia.

Fig. 3: Il faraone Akhenaton (1350 a.C. ca.) presentava dei tratti facciali fortemente deformati – segni caratteristici dell'acromegalia.

H. W. Cushing, un medico americano, pioniere e fondatore della neurochirurgia moderna, descrisse nel 1909 la connessione tra i cambiamenti dell'ipofisi e la crescita spropositata del corpo e degli organi come di seguito riportato:

Se nella ghiandola ipofisaria un'alterazione tumorale del lobo anteriore porta a una secrezione aumentata dell'ormone della crescita, ne consegue una crescita eccessiva. Se ciò si verifica già nell'infanzia o durante l'adolescenza, prima che la crescita ossea si sia conclusa, ha luogo una crescita estrema dell'intero corpo, il cosiddetto gigantismo. Se la crescita ossea in età adulta è già conclusa, la secrezione ormonale aumentata provoca una crescita delle estremità ossee, soprattutto a livello facciale, nelle mani e nei piedi e anche negli organi interni. Queste alterazioni si sviluppano nel corso degli anni, spesso lentamente e senza mostrare segni evidenti. Questa patologia colpisce le donne e gli uomini con la stessa frequenza.

L'ipofisi (ghiandola pituitaria) – un'importante centrale di controllo

L'ipofisi (dal greco «che si trova al di sotto») così chiamata per la sua posizione alla base del cervello, con il quale è collegata tramite un breve peduncolo, è detta anche ghiandola pituitaria. È un organo piccolo come un nocciolo di ciliegia e si trova all'altezza degli occhi, dietro la radice del naso, in una cavità ossea chiamata sella turcica (fig. 4) per la sua forma aperta verso l'alto e i lati. L'ipofisi adempie una funzione importante nell'ambito dell'equilibrio ormonale (messaggeri chimici rilasciati nel sangue) dell'organismo umano.

Produzione di ormoni per il controllo di altre ghiandole endocrine

- le ghiandole surrenali
- le gonadi (ovaie nella donna, testicoli nell'uomo)
- la tiroide
- ghiandola mammaria (allattamento)

Formazione dell'ormone della crescita

- coordina la crescita nei bambini
- compie importanti funzioni del metabolismo di proteine, grassi e zuccheri

Un'eccedenza non regolata (= autonoma) dell'ormone della crescita negli adulti comporta l'acromegalia.

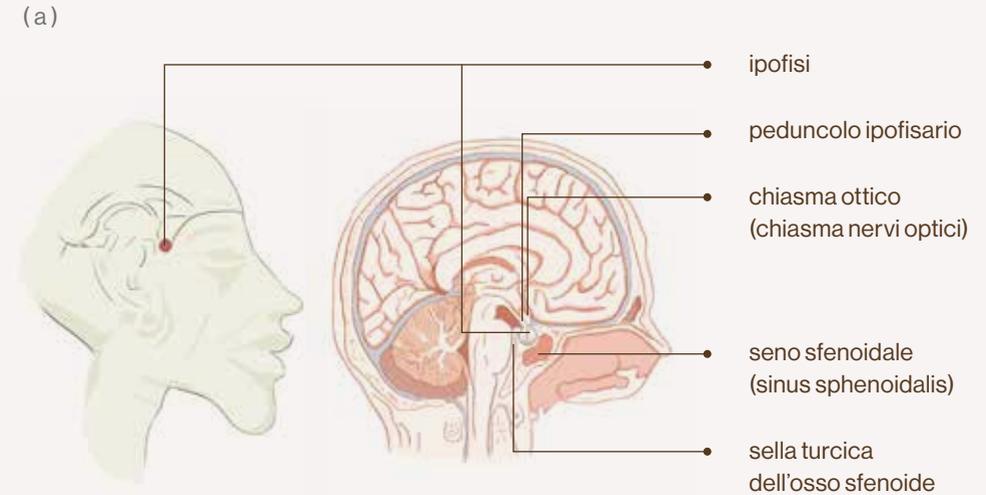
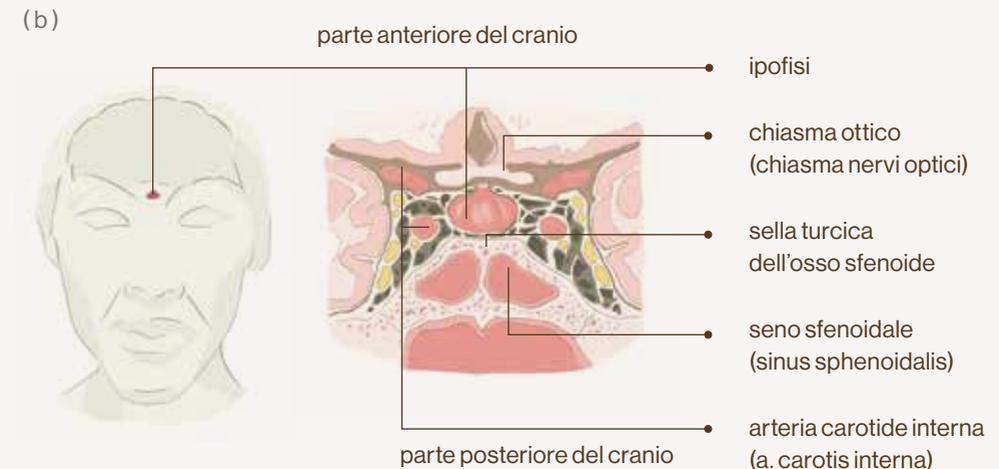


Fig. 4: La ghiandola pituitaria (ipofisi), piccola come un nocciolo di ciliegia, si trova inserita nella sella turcica dell'osso sfenoide. È collegata al cervello tramite il peduncolo ipofisario. Questa disposizione è particolarmente ben riconoscibile nella sezione sagittale (a), dove il piano di sezione attraversa la metà del corpo umano in senso longitudinale. Nella sezione frontale, ovvero quella parallela alla fronte (b), è evidente la vicinanza al chiasma ottico (chiasma nervi ottici). Attraverso il peduncolo ipofisario l'ipofisi riceve importanti informazioni dal sistema nervoso centrale.



L'adenoma ipofisario – un tumore benigno dell'ipofisi

La causa dell'insorgenza dell'acromegalia è un tumore benigno (adenoma) dell'ipofisi che produce e secerne in modo incontrollato l'ormone della crescita. Gli adenomi benigni non producono metastasi in altri posti del corpo, sono quindi localizzati e in genere si sviluppano lentamente. Nonostante ciò, il trattamento di questa patologia è indispensabile. I disturbi causati da tale alterazione dell'ipofisi, in particolare quando l'adenoma continua a crescere, aumenteranno nel corso del tempo e porteranno, in misura sempre maggiore, alla crescita di altri organi dovuta alla secrezione sempre più abbondante dell'ormone. Inoltre, le strutture che si trovano intorno all'ipofisi (come il nervo ottico) possono subire dei danni.

Se l'adenoma ipofisario non viene curato, non solo ne risente la qualità di vita, bensì si riduce anche l'aspettativa di vita.

L'ormone della crescita – un fattore centrale per l'insorgenza dell'acromegalia

Nell'insorgenza dell'acromegalia l'ormone della crescita svolge pertanto un ruolo centrale, in quanto esso viene prodotto in quantità eccessive a causa dell'adenoma ipofisario.

Per comprendere l'acromegalia e i suoi sintomi, ma anche le misure diagnostiche e infine la terapia farmacologica, è utile illustrare brevemente i tratti fondamentali della regolazione e della modalità di azione dell'ormone della crescita. L'ormone della crescita non regola solo la crescita nell'infanzia, bensì mantiene anche una funzione importante nel metabolismo delle proteine, dei grassi e degli zuccheri negli adulti. La sua secrezione dall'ipofisi è soggetta a un circuito di controllo che garantisce che affluisca la quantità corretta di ormone nel sangue. In questo processo fungono da antagonisti due ormoni primari dell'«ipotalamo basale» (la parte del cervello che si trova direttamente sopra l'ipofisi): l'«ormone di rilascio della somatotropina»

(GHRH) stimola, mentre la «somatostatina» inibisce la secrezione dell'ormone della crescita. In una persona sana, l'ormone della crescita è secreto soprattutto la notte e a intervalli di tempo non regolari (secrezione pulsatile).

Degli influssi sono prodotti anche dal sangue in circolazione. Un importante segnale del metabolismo è lo zucchero contenuto nel sangue (glucosio). Una concentrazione aumentata di glucosio inibisce la secrezione dell'ormone della crescita, mentre la carenza di glucosio ne stimola la secrezione. Per confermare la diagnosi ci si avvale di questa procedura nel cosiddetto test di tolleranza al glucosio (vedi capitolo «Analisi generiche e specifiche»). Riveste un ruolo importante anche il fattore di crescita insulino-simile 1 (l'IGF-1), prodotto nel fegato sotto l'influsso dell'ormone della crescita e che da lì affluisce nel sangue, dove presenta un andamento più stabile dell'ormone della crescita. L'IGF-1 è responsabile di una gran parte degli effetti dell'ormone della crescita (p. es. sulle ossa e sui muscoli). La maggior parte dei sintomi dell'acromegalia è causata dalla concentrazione aumentata dell'IGF-1. Pertanto, anche la sua rilevazione – oltre a quella dell'ormone della crescita – rappresenta un parametro importante sia per la diagnosi sia per la valutazione del successo della terapia. Il circuito di controllo che regola la secrezione dell'ormone della crescita è rappresentato in modo schematico nella figura 5.

Un adenoma ipofisario secernente ormone della crescita non obbedisce più ai segnali di questo sistema di controllo, ma si rende indipendente (autonomo). L'ormone viene ora secreto a prescindere dall'effettivo fabbisogno e la concentrazione dell'IGF-1 aumenta in misura corrispondente. Ne consegue il quadro clinico dell'acromegalia. Se un adenoma di questo tipo si sviluppa già in un bambino o in un adolescente prima che si sia completata la crescita ossea, si manifesta il gigantismo.

L'obiettivo della terapia è quello di impedire la secrezione eccessiva dell'ormone della crescita o anche la produzione eccessiva dell'IGF-1. Come intervenire in tal senso viene illustrato nel capitolo «Terapia».

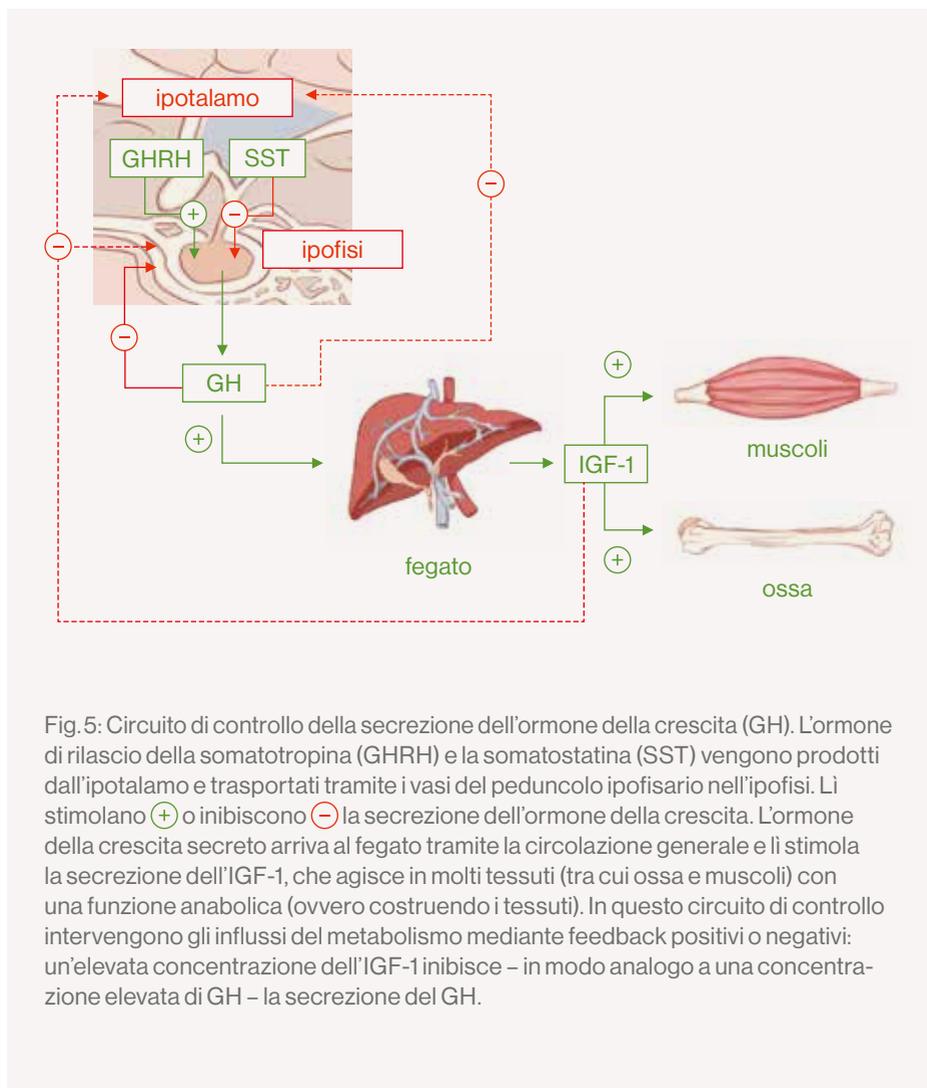


Fig. 5: Circuito di controllo della secrezione dell'ormone della crescita (GH). L'ormone di rilascio della somatotropina (GHRH) e la somatostatina (SST) vengono prodotti dall'ipotalamo e trasportati tramite i vasi del peduncolo ipofisario nell'ipofisi. Li stimolano (+) o inibiscono (-) la secrezione dell'ormone della crescita. L'ormone della crescita secreto arriva al fegato tramite la circolazione generale e li stimola la secrezione dell'IGF-1, che agisce in molti tessuti (tra cui ossa e muscoli) con una funzione anabolica (ovvero costruendo i tessuti). In questo circuito di controllo intervengono gli influssi del metabolismo mediante feedback positivi o negativi: un'elevata concentrazione dell'IGF-1 inibisce - in modo analogo a una concentrazione elevata di GH - la secrezione del GH.

Diagnosi



I disturbi dell'acromegalia si sviluppano lentamente e, inizialmente, in modo non specifico, il che rende difficile una diagnosi precoce. Pertanto, la maggior parte dei pazienti affetti da acromegalia vive molti anni con la malattia prima che questa venga riconosciuta e curata.

Sintomi e disturbi

I seguenti disturbi sono tipici dell'acromegalia, tuttavia i singoli sintomi, se considerati isolati, sono relativamente frequenti. Questo spiega probabilmente il motivo per cui la malattia venga diagnosticata solo con un certo ritardo.

- tratti facciali deformati, protuberanze ossee aumentate sopra le sopracciglia
- russamento, brevi intervalli nella respirazione durante il sonno (apnea notturna), stanchezza
- sudorazione eccessiva
- cefalee
- tasso glicemico aumentato /diabete mellito
- pressione arteriosa aumentata
- disturbi visivi, limitazioni del campo visivo
- cicli mestruali non regolari (donne)
- disfunzione erettile (uomini)
- dolori articolari
- sindrome del tunnel carpale

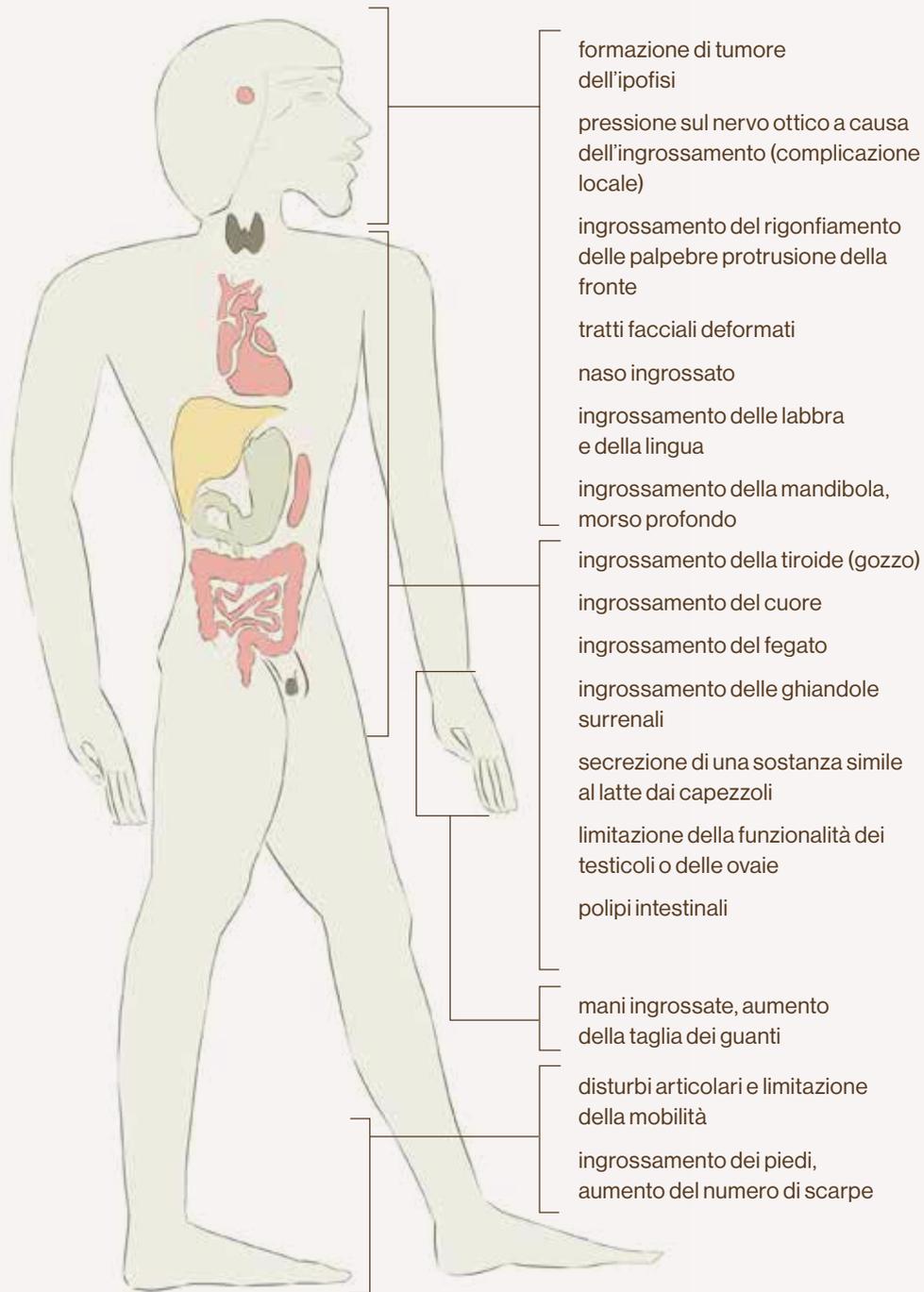


Fig. 6: Sintomi dell'acromegalia

Con l'aumento delle dimensioni dell'adenoma la funzione dell'ipofisi può essere compromessa e può verificarsi la mancanza di altri ormoni, inoltre, la crescente pressione sul nervo ottico può portare ad un peggioramento della visione.

Il rilascio di una quantità eccessiva dell'ormone della crescita negli anni avrà gravi conseguenze se non viene controllato. In particolare, un peggioramento della qualità della vita a causa di cambiamenti esterni, diabete mellito, ipertensione, malattia del muscolo cardiaco, malattie intestinali e articolari. Questi sintomi, però, sono monitorabili e controllabili se individuati precocemente.



Concentrazione di GH:

L'ormone della crescita non viene secreto dall'ipofisi in modo regolare, bensì a picchi (pulsatile), pertanto singole rilevazioni risultano poco indicative. In caso di sospetto di acromegalia, viene quindi eseguito il cosiddetto test di tolleranza orale al glucosio (abbreviato OGTT), il quale consente di accertare in modo affidabile se la secrezione dell'ormone della crescita sia diventata autonoma o meno.

Questo test si fonda sul fatto che il glucosio inibisce la secrezione dell'ormone della crescita nelle persone sane ma non nei pazienti affetti da acromegalia. Dopo il primo prelievo di sangue si beve una determinata quantità di soluzione contenente 75 g di glucosio. Successivamente viene rilevata la concentrazione dell'ormone della crescita e del glucosio a determinati intervalli, a distanza di due ore. Se la concentrazione dell'ormone, sotto l'effetto del glucosio, non scende al di sotto di 0,4 µg/l (un microgrammo corrisponde a 1/1000 milligrammi), la diagnosi di un'acromegalia è sicura, con poche eccezioni.

IGF-1:

La concentrazione dell'IGF-1 in un soggetto sano dipende dall'età e dal sesso della persona, e il rilascio non avviene in modo pulsatile. L'IGF-1 può essere misurato indipendentemente dal momento della giornata.

Analisi generiche e specifiche

Per chiarire se questi sintomi della malattia sono causati da una secrezione aumentata e autonoma dell'ormone della crescita, il vostro medico di famiglia vi indirizzerà a un endocrinologo (uno specialista di malattie ormonali). Quest'ultimo vi chiederà nel dettaglio la prima manifestazione e lo sviluppo dei vostri disturbi. Successivamente, prescriverà un esame fisico generale e svariati esami generici di laboratorio del sangue.

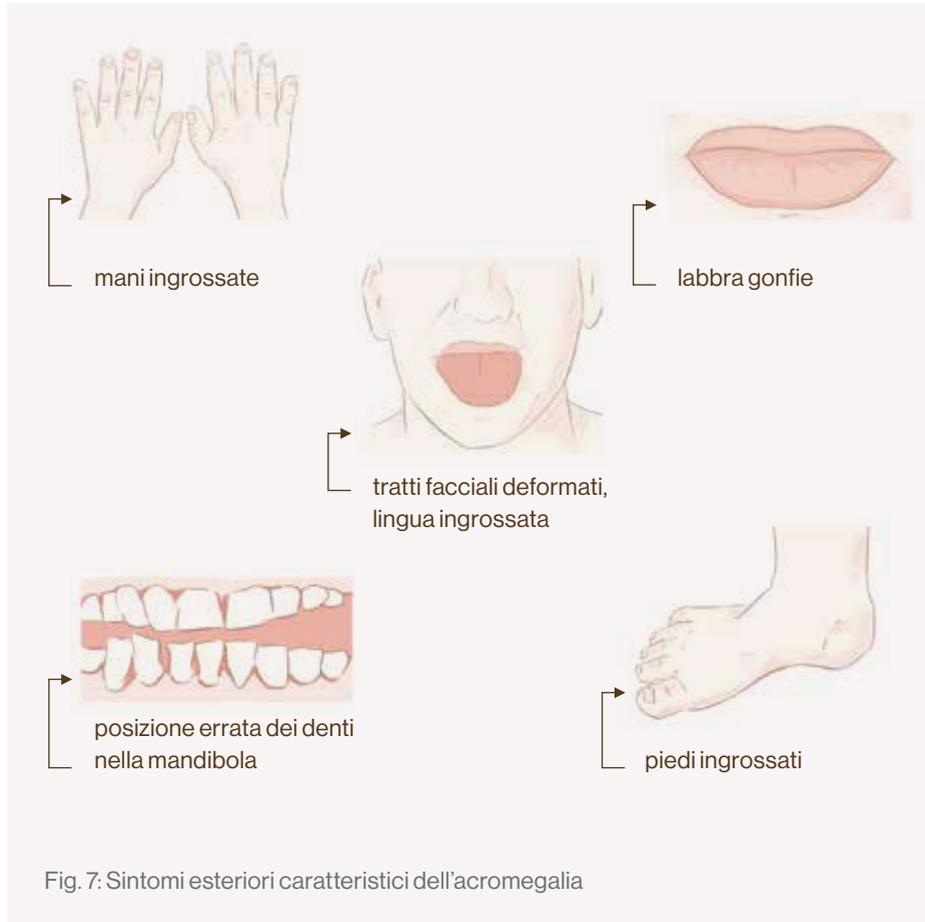
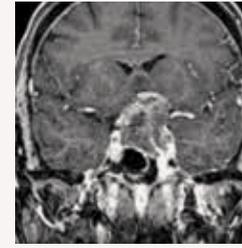


Fig. 7: Sintomi esteriori caratteristici dell'acromegalia



La risonanza magnetica è tra tutti i metodi di imaging il metodo di prima scelta per visualizzare gli adenomi ipofisari.

Fig. 8: Ricovero preoperatorio di un paziente (per concessione del Dott. Sven Berkman, Specialista FMH in neurochirurgia, medico capoclinica con funzioni particolari della clinica di neurochirurgia del Cantone di Argovia)

Tecniche di imaging

Se gli esami biochimici confermano il sospetto di acromegalia, per assodare ulteriormente la diagnosi si impiega il cosiddetto imaging per la rappresentazione dell'adenoma ipofisario.

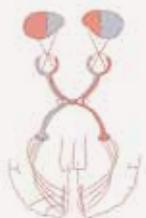
La migliore procedura è la tomografia a risonanza magnetica (RM, sinonimo: risonanza magnetica nucleare o Magnet Resonance Imaging, MRI). Con questa procedura l'ipofisi e il tessuto che la circonda vengono rappresentati a strati, in modo tale da rendere visibili anche le variazioni minime (fig. 8). Rispetto alla tomografia computerizzata (CT) utilizzata di frequente in passato, la RM fornisce immagini nettamente migliori e più dettagliate.

Rispetto alla CT, la RM non produce alcuna radiazione in quanto questo metodo non lavora con i raggi delle radiografie bensì sfrutta la deviazione degli atomi di idrogeno ad avvenuta creazione di un campo magnetico. Molto raramente si dovrà ricorrere ad una CT, per esempio, se la risonanza magnetica non fosse possibile a causa della presenza di parti metalliche all'interno del corpo o di un pacemaker.

Una RM dura in genere circa 30 minuti, non provoca alcun dolore e non interviene direttamente sul corpo. Durante l'esame non si avvertono neppure sensazioni particolari del corpo. Può risultare spiacevole il rumore che si sente durante l'esame, causato dalla creazione e dall'eliminazione del campo magnetico, ma è innocuo.

Altri esami

È possibile che si rendano necessari ulteriori esami per un chiarimento:



Determinazione del campo visivo da parte dell'oculista:

Gli adenomi dell'ipofisi di grandi dimensioni possono causare una pressione sul tessuto circostante. Le parti maggiormente a rischio sono i nervi ottici, in particolare il chiasma ottico, che si trova circa 6-10 mm sopra l'ipofisi (chiasma nervi ottici; la lettera greca «Chi» in italiano rappresenta la «X» come simbolo dell'incrocio, vale a dire del chiasma, dei nervi ottici). Grazie alla determinazione dei limiti del campo visivo, l'oculista è in grado di determinare se sussiste un rischio per i nervi ottici. Tipicamente, il campo visivo è circoscritto dall'esterno da entrambi i lati (limitazione del campo visivo paragonabile all'effetto dei paraocchi, chiamata anche «emianopsia»).



Esame cardiologico:

Un esame del cuore è in grado di illustrare se questo organo ha subito una crescita eccessiva oppure se la parete del muscolo si è ispessita o addirittura se si è manifestato un ampliamento del ventricolo cardiaco.



Esame dell'intestino crasso (colonscopia):

Si consiglia un'endoscopia dell'intestino crasso per la ricerca di polipi, in quanto questi potrebbero provocare eventualmente un tumore maligno dell'intestino crasso.



Ecografia della tiroide:

Anche un'ecografia della tiroide può risultare opportuna in quanto possono manifestarsi frequenti noduli alla stessa.



Terapia



Sebbene alla base dell'acromegalia di solito vi sia un tumore benigno dell'ipofisi che non forma metastasi ed è localizzato, è indispensabile un trattamento.

La maggior parte di pazienti affetti da acromegalia può essere oggi curata con ampio successo. Quanto prima viene effettuata la diagnosi, tanto migliori sono le prospettive e la malattia può essere curata prima che si costituiscono modifiche irreversibili del corpo. Fondamentalmente sono disponibili tre opportunità di trattamento:

- asportazione dell'adenoma tramite operazione
- terapia farmacologica
- radioterapia

Nel corso di un colloquio dettagliato con lo specialista presso il quale siete in cura vi verrà illustrata la terapia più promettente nel vostro caso.

L'operazione rappresenta ancora oggi giorno il metodo di trattamento di prima scelta. Circa l'80% dei pazienti con un piccolo adenoma (cosiddetto microadenoma, più piccolo di 1 cm) sono guariti completamente dalla loro acromegalia dopo l'operazione se l'intervento viene svolto da un neurochirurgo esperto in questo campo. In caso di adenomi più grandi (cosiddetti macroadenomi, superiori a 1 cm) ciò è possibile solo per circa 30–50% dei pazienti mentre in caso di adenomi di grandi dimensioni (cosiddetti «adenomi giganti») è praticamente impossibile. Se tramite l'operazione non è possibile rimuovere l'intero adenoma, ovviamente non si verifica neppure una regolazione dell'ormone della crescita e del valore dell'IGF. Si parla quindi di una malattia non controllabile.

In tal caso, come ulteriori opportunità di trattamento sono disponibili la terapia farmacologica e la radioterapia. L'efficacia completa della radioterapia si ottiene solo dopo alcuni anni. A seconda della portata della produzione in eccesso ancora in corso dell'ormone della crescita, contemporaneamente deve avvenire una somministrazione concomitante di medicinali.

Questi valori target sono stati fissati sulla scorta di studi che hanno dimostrato che l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da acromegalia non differisce più da quella della popolazione sana dopo che si raggiunge il controllo della malattia. I diversi metodi terapeutici sono descritti in dettaglio nei capitoli seguenti.

I criteri per un controllo dell'acromegalia sono diventati più severi nel corso degli anni. Oggi valgono i seguenti parametri:

- concentrazione dell'ormone della crescita inferiore a 1 µg/l in diverse determinazioni;
- la concentrazione dell'ormone della crescita deve essere ridotta a un livello inferiore a 0,4 µg/l nel test della tolleranza al glucosio (OGTT) e inoltre. La concentrazione dell'IGF-1 deve attestarsi a un valore normale in base all'età e al sesso.



L'operazione all'ipofisi

L'asportazione tramite intervento chirurgico dell'adenoma ipofisario avviene generalmente tramite il naso e il seno sfenoidale (in latino «sinus sphenoidalis») con la cosiddetta operazione transfenoidale transnasale. Solo di rado, in caso di adenomi molto estesi, è necessario intervenire chirurgicamente lateralmente o dalla volta cranica.

Quali misure sono necessarie prima dell'operazione?

Molto raramente il neurochirurgo e l'endocrinologo – in accordo con l'anestesista – decidono di adottare una terapia farmacologica preliminare a base di un analogo della somatostatina, che reprime la secrezione dell'ormone della crescita (vedi capitolo «La terapia farmacologica»). È data un'indicazione per il trattamento preliminare a base di analoghi della somatostatina quando vi sono delle patologie che aumentano il rischio generale dell'intervento. Ciò vale in particolar modo per le malattie cardiovascolari, le malattie polmonari croniche o ad esempio per il diabete non ben regolato. Se queste patologie sono causate o subiscono un peggioramento per via dell'acromegalia, un tale trattamento preliminare ridurrà il rischio dell'intervento.

Per molti pazienti l'imminente operazione produce una situazione di stress. Fornendo loro informazioni dettagliate su cosa accade durante l'intervento si riducono tuttavia notevolmente le preoccupazioni della maggior parte dei pazienti.

Se a tal fine non è previsto un apposito appuntamento per il chiarimento delle vostre domande, pregate il vostro neurochirurgo di illustrarvi quanto più nel dettaglio possibile le singole fasi e le eventuali complicazioni dell'operazione. Non esitate a porre qualsiasi domanda. Molti casi pratici dimostrano che i pazienti ben informati hanno minori timori e preoccupazioni e si riprendono in genere anche più rapidamente in seguito all'intervento.

Se non sono già stati svolti tutti gli esami preliminari necessari per l'intervento, verrete ricoverati presso la clinica. Probabilmente, tutti gli ormoni ipofisari, oltre all'ormone della crescita, saranno già stati determinati nell'ambito dei primi esami. Tale rilevazione è necessaria per poter determinare possibili disturbi della produzione ormonale dell'ipofisi a seguito dell'operazione. Gli ormoni mancanti devono essere eventualmente sostituiti già prima dell'operazione.

Procedura per l'operazione transfenoidale

L'operazione avviene in anestesia totale. Grazie alla posizione dell'ipofisi, localizzata proprio dietro al naso, è stata sviluppata una tecnica chirurgica in cui l'accesso avviene attraverso il naso. Tranne alcune eccezioni, l'intervento viene eseguito seguendo questo corridoio di accesso. Il chirurgo passa dalla cavità nasale per accedere al seno sfenoidale colmo di aria, collocato sotto la base cranica intermedia. Questa viene aperta per consentire l'accesso diretto all'ipofisi nella cosiddetta sella turcica. Dopo aver aperto la sella turcica, l'adenoma viene rimosso dall'ipofisi con strumenti fini. L'operatore utilizza a tale scopo un sistema microchirurgico di pulizia e aspirazione appositamente studiato in combinazione con un microscopio chirurgico e oggi sempre più spesso con un endoscopio. In tal modo, durante l'intera operazione è possibile avere un buon controllo visivo e la massima precisione.

Grazie a questa tecnica altamente evoluta è possibile eseguire l'operazione all'adenoma ipofisario in modo molto cauto, mantenendo in gran parte il tessuto sano dell'ipofisi. Anche in caso di adenomi di grandi dimensioni, grazie al microscopio chirurgico o all'endoscopio, è possibile distinguere quasi sempre bene il tessuto del tumore dall'ipofisi sana.

Accesso transfenoidale
attraverso naso
e seno sfenoidale.



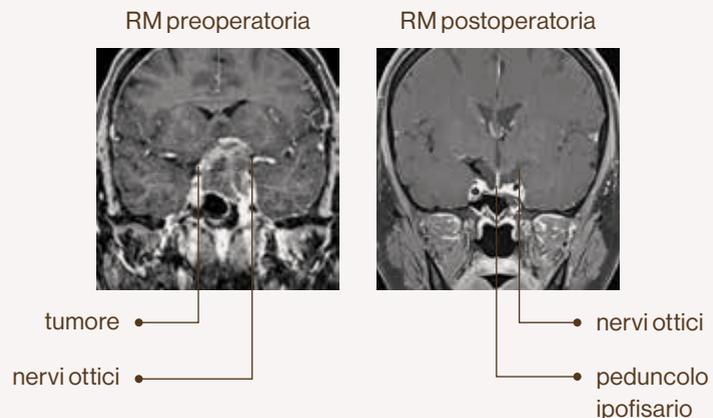


Fig. 9: Immagini pre e post-operatorie di un paziente con rapido deterioramento dell'acutezza visiva e diplopia a causa di un macroadenoma emorragico. Dopo la resezione transfenoidale la sintomatologia è regredita rapidamente. Al controllo RM non è risultata alcuna evidenza di tumore residuo (per concessione del Dott. med. Sven Berkmann, Specialista FMH in neurochirurgia, medico capoclina con funzioni particolari della clinica di neurochirurgia del Cantone di Argovia)

L'operazione viene conclusa richiudendo la cavità dell'adenoma e l'osso sfenoide aperto per tracciare il percorso dell'intervento con materiale di riempimento sintetico e/o con del grasso e/o muscolo asportato ad es. dalla coscia. Il piccolo taglio nella mucosa nasale viene cucito con materiale riassorbente, che si riassorbe da solo dopo pochi giorni.

In molti centri, il naso viene tamponato modo da mantenere il setto nasale al centro. Questo tampone può essere rimosso già il primo giorno dopo l'intervento. In tal modo, dopo l'intervento non si noterà alcun segno esteriore dell'avvenuta operazione all'ipofisi.

Che cosa vi aspetta dopo l'operazione?

In generale l'operazione transnasale è un intervento che non arreca grandi fastidi ed è molto ben tollerata. Tuttavia, nella prima notte dopo l'intervento è fastidiosa la sensazione di bocca asciutta perché il tampone non consente di respirare dal naso.

Nel periodo subito dopo l'operazione possono manifestarsi casi isolati di cefalea e, per via del gonfiore della mucosa nasale, disturbi simili al raffreddore per alcuni giorni. Per far sgonfiare la mucosa nasale vi saranno somministrate delle gocce nasali. In questo periodo non potete soffiarvi il naso per evitare che si formi della pressione in questa zona, che si propaghi nel letto tumorale impedendo la guarigione.

In generale, è possibile lasciare l'ospedale pochi giorni dopo l'intervento chirurgico. Nei primi giorni dopo l'intervento si possono tuttavia presentare occasionalmente disturbi del metabolismo idrico che si manifestano con una grande quantità di urina e una maggior sete o, eventualmente, anche forti cefalee. Questi sintomi devono essere in ogni caso comunicati al medico, che può prescrivere rapidamente una terapia di compensazione.

Onde evitare fluttuazioni di pressione nei seni nasali, per circa 4 settimane dopo l'operazione:

- evitare i viaggi aerei
- evitare le immersioni
- evitare di utilizzare ascensori e funivie

Esami importanti dopo l'operazione

Subito dopo l'operazione vengono svolti diversi esami di controllo. La campimetria verifica che i nervi ottici siano integri, qualora vi fosse stata una compromissione preoperatoria, e più test ormonali chiariscono se l'operazione abbia causato o meno eventuali disturbi della produzione ormonale dell'ipofisi (regolazione degli ormoni surrenali, tiroidei e sessuali), che possono costituire una complicazione dell'operazione. In caso venga riscontrato un disturbo della funzionalità dell'ipofisi, può rendersi necessaria una terapia ormonale sostitutiva sotto forma di compresse o di iniezioni per un periodo prolungato. Dopo tre mesi viene altresì verificato se tramite l'operazione è stata raggiunta una normalizzazione totale dei valori dell'ormone della crescita.

Un'ulteriore RM (dopo ca. 3 mesi) serve altresì a verificare l'esito dell'operazione e, al tempo stesso, costituisce la base per successivi esami di controllo. Test di laboratorio effettuati regolarmente possono evidenziare (vedi sopra) se l'acromegalia è sotto controllo. Il vostro endocrinologo deciderà, a seconda dei risultati dei test, quando andrà effettuata una nuova RM.



Le mie esperienze con l'operazione all'ipofisi

Circa un anno fa presentavo vari ed evidenti disturbi di salute che non mi sapevo spiegare. Di giorno percepivo una stanchezza, uno spossamento e una sensazione di vertigine fino ad allora mai provati. Inoltre soffrivo di una pressione dietro agli occhi, che la mattina erano perlopiù vitrei e bruciavano. Preliminarmente il mio medico di famiglia riscontrò solo un'ipertensione arteriosa, dopo ripetute visite fu infine eseguita dal radiologo una tomografia computerizzata della testa dalla quale risultava un tumore ipofisario. Dapprima si parlò anche di un'arteria dilatata. Dopo aver eseguito una tomografia magnetica nucleare, non restò più alcun dubbio sulla presenza di un tumore ipofisario che comprimeva il chiasmo ottico. Già durante una visita ambulatoriale nella clinica neurochirurgica mi venne detto che il tumore era relativamente ben operabile e che un paziente in seguito ha buone possibilità di poter condurre una vita normale. Queste affermazioni diedero un po' più di speranze a me e alla mia famiglia. Purtroppo però il tempo di attesa per l'operazione era ancora di diverse settimane. Questo stressò fortemente tutta la mia famiglia perché questo lasso di tempo ci sembrò durare un'eternità. Dell'operazione di per sé non me ne sono quasi accorto. Quando mi sono risvegliato dall'anestesia non riuscivo a respirare dal naso perché questo era otturato dal tampone. Anche la coscia destra mi faceva male dove avevano prelevato un lembo di fascia per il trapianto.

La terapia farmacologica

Una terapia farmacologica può raggiungere il suo obiettivo in due modi: inibendo la secrezione dell'ormone della crescita dall'adenoma ipofisario oppure impedendone l'effetto sulla cellula, più precisamente nel sito di legame (cosiddetto recettore dell'ormone della crescita) sulla superficie cellulare. In entrambi i casi si ottiene una riduzione della concentrazione dell'IGF-1, quindi della molecola che trasmette molti effetti dell'ormone della crescita nel corpo.

La terapia farmacologica viene impiegata nei seguenti casi:

- qualora l'operazione non abbia prodotto una sufficiente riduzione della secrezione ancora persistente dell'ormone della crescita da parte dell'adenoma
- raramente per i soggetti non adatti all'intervento
- per compensare l'effetto ritardato della radioterapia

Per il trattamento medicamentoso dell'acromegalia sono disponibili tre classi di sostanze. Il trattamento può essere effettuato con un agonista della dopamina o un analogo della somatostatina (prima e seconda generazione) nonché, in caso di fallimento dei precedenti, con un antagonista del recettore dell'ormone della crescita. La somministrazione può avvenire tramite iniezione oppure per via orale con compresse. Queste varie tipologie di terapia hanno in comune il fatto che il trattamento deve essere svolto per un periodo prolungato, vale a dire per molti anni o anche per tutta la vita.

Agonisti della dopamina

La dopamina è un vettore nel sistema nervoso centrale (cosiddetto neurotrasmettitore) che trasferisce i segnali nel cervello da un neurone (prolungamento di una cellula nervosa) a un'altra cellula nervosa. Viene rilasciata anche dall'ipotalamo e agisce inibendo la secrezione dell'«ormone del latte», la prolattina, dall'ipofisi. Nei soggetti sani agisce sulla secrezione dell'ormone della crescita stimolandola. Quasi per caso è stato scoperto che la dopamina inibisce invece la secrezione dell'ormone della crescita nei pazienti affetti da acromegalia. Si parla di un effetto «paradossale». Sono stati sviluppati dei medicinali con un effetto uguale o addirittura superiore a quello della dopamina, che sono quindi denominati agonisti della dopamina.

Una riduzione della concentrazione dell'ormone della crescita grazie a un agonista della dopamina viene ottenuta in max. il 30% dei pazienti, mentre è possibile conseguire un completo controllo della malattia solo nel 10–20% dei pazienti. È possibile una riduzione delle dimensioni dell'adenoma, tuttavia ciò accade solo di rado. All'inizio gli effetti collaterali sono sporadici (soprattutto nausea, vertigini ipotensione arteriosa, stanchezza), ma diminuiscono rapidamente e possono essere ridotti grazie a una dose iniziale bassa all'assunzione la sera. Solo molto di rado si rende necessaria la sospensione del trattamento. Se in tal modo non si ottiene una riduzione della concentrazione dell'ormone della crescita al di sotto di 1 µg/l, occorre passare a un analogo della somatostatina.

Analogo della somatostatina (prima e seconda generazione)

Nei soggetti sani, la somatostatina prodotta nell'ipotalamo inibisce il rilascio dell'ormone della crescita. Il suo antagonista è l'ormone di rilascio della somatotropina (GHRH), che stimola la secrezione (vedere anche la Fig. 5). Sulla superficie delle cellule produttrici di GH dell'ipofisi sono localizzati cinque siti di legame per somatostatina (recettori della SST), tramite cui viene esercitato il suo effetto. Anche le cellule produttrici di GH di un adenoma ipofisario presentano questi recettori sulla loro superficie. I recettori SST 2 (sottotipo 2) e 5 (sottotipo 5) si trovano sempre in numero maggiore sulle cellule produttrici di GH, meno frequenti sono i recettori SST 1, 3 e 4. L'efficacia di un analogo della somatostatina dipende dalla sua capacità di legarsi a questi recettori (Fig. 10). Mentre gli analoghi della somatostatina affermati mostrano un'elevata affinità soprattutto con l'SST2, il pasireotide, un analogo della somatostatina di seconda generazione, mostra un'elevata affinità con SST 1, 2, 3 e 5. Il legame specifico di somatostatina o di un analogo della somatostatina ai recettori della somatostatina localizzati sulla superficie delle cellule ipofisarie, media l'inibizione dell'ormone della crescita.

Nel sangue, la somatostatina viene rapidamente degradata e quindi resa inefficace. Entro circa 2 minuti, metà molecola di somatostatina viene distrutta (la cosiddetta emivita). Pertanto, la somatostatina naturale come medicamento contro l'acromegalia era inadatta.

Solo sviluppando una sostanza più stabile, molto simile alla somatostatina nella sua struttura e soprattutto nel suo effetto (analogo della somatostatina), nel 1982 la ricerca SANDOZ aprì la strada ad una nuova terapia farmacologica promettente per l'acromegalia. Ad oggi, disponiamo della maggiore parte delle esperienze sull'efficacia e sulla compatibilità di questi primi rappresentanti di analoghi della somatostatina. Gli analoghi della somatostatina rappresentano oggi la terapia di prima scelta nel trattamento dell'acromegalia. Il pasireotide appare leggermente più potente e viene impiegato in genere come terapia di seconda linea quando gli analoghi della somatostatina di prima linea hanno un effetto insufficiente.

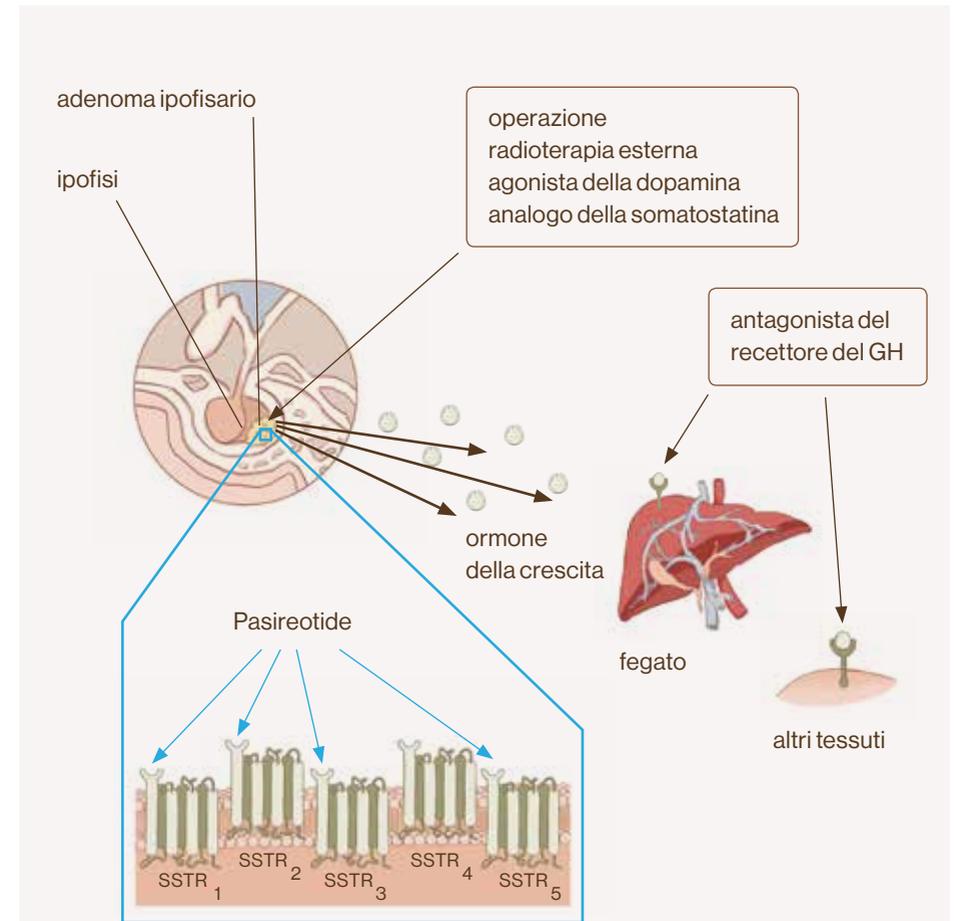


Fig. 10: I recettori della somatostatina sono 5. Gli analoghi della somatostatina octreotide e lanreotide si legano con diverse affinità ai recettori della somatostatina. L'octreotide può legarsi ai recettori 2, 3 e 5 della somatostatina, meno al recettore SST 1. Il lanreotide può legarsi ai recettori della somatostatina, 2, 3 e 5, meno al recettore SST 1. Il pasireotide mostra un'elevata affinità con SST 1, 2, 3 e 5. La somatostatina si lega specificamente a tutti e cinque i recettori della somatostatina.

Successi di trattamento convincenti

La terapia farmacologica con un analogo della somatostatina porta ad un miglioramento significativo dei sintomi: il mal di testa passa rapidamente e la decongestione dei tessuti è visibile dopo pochi giorni. Fatica e sudore si riducono o scompaiono e i dolori articolari migliorano notevolmente.

Una riduzione della concentrazione dell'ormone della crescita si verifica al massimo nel 60% dei pazienti e può essere raggiunta una riduzione inferiore al valore di soglia importante di 1 µg/l. Inoltre, questo trattamento porta ad una riduzione dell'adenoma ipofisario (in ca. il 40–50% dei pazienti). Generalmente gli analoghi della somatostatina rispetto agli agonisti della dopamina sono quindi molto più efficaci.

Buona tollerabilità

La terapia a base di un analogo della somatostatina di prima linea presenta generalmente una buona tollerabilità. All'inizio è possibile che si manifestino lievi sintomi gastrointestinali, quali ad esempio inappetenza, nausea, dolori addominali, diarrea, che regrediscono quasi sempre completamente nel corso della terapia. Durante il trattamento a lungo termine si possono creare calcoli biliari, che tuttavia generalmente non creano disturbi. Se si termina la terapia occorre però verificare che non si siano formati tali calcoli in quanto a questo punto potrebbero manifestarsi dei sintomi. Questo tipo di disturbo colpisce circa il 15–30% dei pazienti. Per evitare che si formino calcoli biliari, il vostro medico vi può prescrivere una terapia concomitante.

Il pasireotide, un analogo della somatostatina di seconda linea, viene tollerato relativamente bene. Tuttavia, nel 60–75% dei casi induce un aumento dei livelli di glucosio o al diabete, il quale richiederà un trattamento terapeutico.

Miglioramento della qualità di vita grazie a formulazioni depot a lungo effetto

Gli analoghi della somatostatina (medicamenti di prima e seconda linea) esistono nella forma farmaceutica da assumere tre volte al giorno e nella forma ritardo (o ad azione prolungata) per cui il principio attivo è liberato progressivamente. Le formulazioni depot devono essere iniettate per via intramuscolare o sottocutanea profonda solo una volta al mese.

Studi clinici condotti nel lungo periodo sul primo preparato disponibile hanno potuto dimostrare che si instaura un livello di efficacia costante e la secrezione dell'ormone della crescita così come la concentrazione dell'IGF-1 vengono ridotte in modo duraturo. La formulazione depot risultò tanto tollerabile quanto la variante da iniettare per via sottocutanea tre volte al giorno. Gli effetti collaterali iniziali sono più rari e anche i calcoli biliari si osservano con una minore frequenza.

Grazie alla terapia farmacologica sto di nuovo bene

Dopo l'operazione all'ipofisi sono stato meglio solo per un breve periodo, poi si sono di nuovo presentati i «vecchi» disturbi: ingrassai, le mie dita si gonfiarono e caddi in uno stato di depressione. Infine, mi venne diagnosticato un tumore residuo che produceva ancora l'ormone della crescita, fatto confermato da un test della tolleranza orale al glucosio. Per via dell'acromegalia ancora in corso, fu avviata una terapia a base di un analogo della somatostatina. Mi viene somministrato questo trattamento oramai da quasi 5 anni e il mio livello di ormone della crescita rientra in un range normale, la mia depressione è scomparsa e io mi sento di nuovo attivo come prima della malattia.



Antagonisti del recettore del GH

Per quei pazienti in cui la malattia non può essere adeguatamente controllata attraverso i vari analoghi della somatostatina e presentano una glicemia elevata o persino il diabete mellito, è disponibile un medicamento con un diverso principio di azione.

Principio di azione

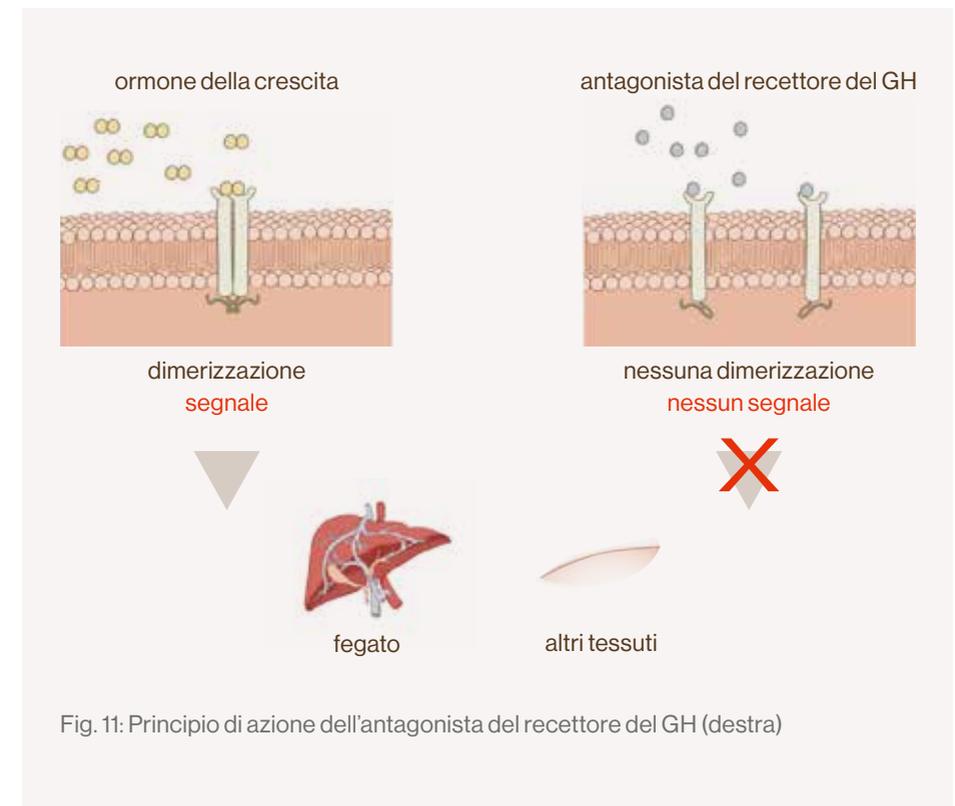
Si tratta di un antagonista dell'ormone della crescita sul suo recettore. Il legame a un recettore specifico sulla superficie cellulare è la condizione necessaria affinché l'ormone della crescita possa esplicare il suo effetto. Ci si può immaginare questo processo come l'inserimento di una chiave (l'ormone della crescita) in un foro della serratura (recettore dell'ormone della crescita). L'ormone, durante il procedimento, si lega a due molecole recettrici adiacenti. Il segnale viene trasmesso solo all'interno della cellula quando si è compiuto il legame a entrambe le molecole recettrici. L'antagonista del recettore del GH è una molecola modificata dell'ormone della crescita, il cui legame alla prima molecola recettrice è molto forte. In tal modo si crea un legame maggiore con l'antagonista rispetto all'ormone della crescita proprio del corpo. Nel secondo sito di legame il principio attivo però è così modificato che il complesso che ne deriva non porta più all'attivazione della catena di segnali. Poiché non avviene alcuna trasmissione di segnali verso l'interno della cellula, non si forma più neanche l'IGF-1, importante per i sintomi della malattia dell'acromegalia, che così regrediscono.

Come conseguenza della riduzione dell'IGF-1, si manifesta un aumento della concentrazione dell'ormone della crescita in quanto manca l'azione inibitoria dell'IGF-1 nel circuito di feedback sulla sua secrezione. In tal modo viene meno la misurazione della concentrazione dell'ormone della crescita come parametro per il successo del trattamento. Assume invece maggior peso la determinazione della concentrazione dell'IGF-1.

Mentre con il trattamento a base di un analogo della somatostatina l'adenoma ipofisario diventa spesso più piccolo, non ci si può aspettare tale effetto da un trattamento a base di un antagonista del recettore del GH.

Applicazione

La somministrazione dell'antagonista del recettore del GH è consentita in Svizzera per il trattamento di pazienti affetti da acromegalia nei quali un'operazione e/o una radioterapia e/o altre terapie mediche non hanno ottenuto il successo desiderato o qualora nessuna di queste terapie abbia portato a un controllo della malattia. Il farmaco deve essere iniettato per via sottocutanea. Sono necessari dei controlli di imaging per riuscire a riconoscere una possibile crescita dell'adenoma. Tra gli effetti collaterali è stato riscontrato l'innalzamento dei valori degli enzimi epatici, ragione per la quale occorre controllare inizialmente tali valori.





La radioterapia

Il trattamento radioterapico (chiamato anche radioterapia) di adenomi ipofisari non rappresenta la terapia di prima scelta.

L'effetto della radioterapia fa sì che le cellule dell'adenoma colpito dai raggi non si moltiplichino più e muoiano lentamente. La regressione dell'adenoma e la riduzione della produzione dell'ormone della crescita si verificano – a seconda della diagnosi iniziale – nel corso di un lasso di tempo prolungato. Tuttavia, il 75% di tutti i pazienti raggiunge una riduzione sufficiente dell'ormone della crescita solo dopo 10–15 anni. Nel frattempo, di solito deve essere seguita una terapia farmacologica addizionale. In generale, la decisione di sottoporsi a radioterapia deve essere presa individualmente prendendo in considerazione età, comorbidità e rischio di ipopituitarismo indotto da radiazioni. Il vostro medico discuterà in modo approfondito questa situazione insieme a voi. I dettagli della terapia farmacologica sono stati già trattati nelle pagine precedenti.

Nella radioterapia anche il tessuto ipofisario sano può essere colpito dai raggi ed essere danneggiato. Pertanto, la radioterapia porta prima o poi a un danneggiamento del tessuto ipofisario sano in oltre la metà dei pazienti, provocando quindi una carenza di ormoni ipofisari (insufficienza ipofisaria). In tali casi può rendersi necessaria una terapia ormonale sostitutiva sotto forma di compresse o di iniezioni per un periodo prolungato. Il vostro medico dovrebbe pertanto informarvi sugli effetti collaterali della radioterapia e ne pondererà attentamente l'impiego. Per la radioterapia oggi sono disponibili le seguenti tecniche:

- radioterapia convenzionale
- radiochirurgia

Radioterapia convenzionale esterna

Solitamente si impiega la cosiddetta radioterapia esterna frazionata, che si svolge generalmente a livello ambulatoriale in 20–25 sedute (ovvero 4–6 settimane). Le procedure moderne consentono una pianificazione molto precisa della radiazione. I raggi vengono concentrati sull'adenoma con una precisione di 1–2 mm. Affinché il tessuto sano (cute, ossa, cervello) sia irradiato il meno possibile, la radiazione raggiunge l'adenoma da diverse «zone». La radiazione viene tollerata meglio anche grazie alla ripartizione della dose complessiva (45–50 gray) in tante piccole unità nell'arco di 4–5 settimane (frazionamento). Si presta attenzione affinché i nervi ottici non vengano danneggiati dalle radiazioni.

Radiochirurgia

Con il termine «radiochirurgia» si intendono moderne tecniche di irradiazione, caratterizzate da una precisione di 0,3 mm grazie ad un'ottimale capacità di indirizzare i raggi sull'adenoma. In tal modo si applica una dose relativamente elevata di radiazioni in una sola seduta. La tecnica «Gamma-Knife» sfrutta i raggi gamma del cobalto 60. La procedura della «radiochirurgia LINAC» (e di un nuovo sistema, il cosiddetto «Cyber-Knife») si avvale dei raggi gamma generati da un acceleratore lineare (LINAC sta per «linear accelerator»). In entrambe le procedure si esegue un'irradiazione unica – normalmente in regime ambulatoriale – con un dosaggio di 15–20 gray. Stando alle conoscenze attuali, per quanto concerne la precisione e l'efficacia, non sussiste alcuna differenza tra la tecnica «Gamma-Knife» e quella della «radiochirurgia LINAC». Per poter applicare queste procedure occorre che vengano soddisfatti alcuni requisiti: l'adenoma non deve essere troppo grande (3–3,5 cm di diametro) e deve avere una distanza sufficiente dalle strutture sensibili, in particolare dai nervi ottici o dalle parti adiacenti del cervello.



Data la rarità e il decorso lento della malattia, la diagnosi spesso viene formulata solo dopo molti anni. I racconti che seguono di persone affette da questa patologia descrivono in modo dettagliato che cosa può affliggere i pazienti. Molti si sono tolti un grande peso quando finalmente è stata formulata loro la diagnosi corretta e si è quindi potuto procedere in modo mirato per contrastare i sintomi della malattia.

Ho creduto a lungo che i sintomi dell'acromegalia fossero dei disturbi da ricondurre alla menopausa.

La notte non riuscivo a dormire, avevo forti vampate di calore, la mia peluria aumentava. Le sopracciglia erano diventate più folte, i miei capelli ispidi e molto secchi. L'odore del mio corpo era cambiato e dava fastidio persino a me. Il mio peso è aumentato di alcuni chili.

Il fatto di essere irritata e sensibile di giorno lo riconducevo soprattutto alla continua carenza di sonno. Diventai molto svampita e smemorata, cosa che mi preoccupava molto. Non mi sentivo in grado di gestire il mio lavoro di educatrice a un doposcuola.

Occuparmi della casa divenne un peso troppo grande. I contatti sociali spesso mi parevano faticosi. Volevo solo starmene in pace, ero stanca, esausta e molto infelice. Poi, improvvisamente, si manifestarono gravi problemi cardiovascolari. Il consulto dell'internista rivelò la presenza di noduli freddi e caldi nella tiroide, che per questo motivo mi venne asportata con un intervento chirurgico.

I disturbi cardiovascolari a quel punto migliorarono, ma nel frattempo soffrivo continuamente di crampi alle mani la notte. La mia fede al dito divenne troppo stretta. Il mio numero di scarpe cambiò. Avevo bisogno di un numero e mezzo in più. Poi iniziai a vedere peggio dall'occhio sinistro. Presumendo che fosse dovuto all'età, cosa che mi fu confermata da amici ma anche dai medici, non mi rivolsi a un oculista bensì all'ottico e mi feci fare un paio di occhiali.

Il mio ciclo si interruppe. I crampi notturni alle mani aumentarono di frequenza e divennero sempre più dolorosi. Inoltre, si manifestarono sensazioni di torpore in varie parti del corpo. Ero molto preoccupata di questi sviluppi e mi recai dal neurologo. Quest'ultimo mi diagnosticò una sindrome del tunnel carpale allo stato iniziale ad entrambe le articolazioni delle mani e un'ernia del disco della colonna vertebrale senza il sintomo del dolore come causa dei miei disturbi. Non venne eseguita una risonanza magnetica nucleare della testa. Inoltre, mi furono diagnosticati dei disturbi psico-vegetativi.

Notai un cambiamento del mio corpo, ma non riuscivo a capire da che cosa dipendesse.

Nelle foto delle vacanze mi sembrava di vedere un'altra persona, dovevo lottare soprattutto con il mio peso. Nell'arco di 2 anni il mio peso aumentò da 60 a 70 kg. I miei piedi e le mie mani erano costantemente gonfi e iniziai ad assumere diuretici in compresse (il diuretico furosemide).

L'assunzione, nel corso dei successivi 3 anni, aumentò a 4 compresse al giorno. Ero costantemente stanca, non avevo alcuno slancio e cercai di ridurre il mio peso con il digiuno terapeutico. Ma in 3 settimane persi solo 2 kg, che ripresi poi immediatamente. Il medico di famiglia, il ginecologo e la clinica medica in quel periodo non riuscirono ad aiutarmi. Spesso mi sembrava di essere una malata immaginaria perché tutti i valori ematici erano sempre normali. L'internista verificò la presenza di accumulo idrico a livello cardiaco e renale.

Venni sottoposta alla risonanza magnetica nucleare, purtroppo però non mi fecero mai delle RM alla testa. Attribuii quindi il mio aumento di peso alla «pillola» e decisi di farmi sterilizzare, soprattutto perché prima del ciclo aumentavo di 3–5 kg e dopo ne tenevo sempre 1–2. Dopo la sterilizzazione ebbi ancora un ciclo, poi più nulla. Il mio ginecologo sosteneva che ero nel periodo della menopausa, cosa di cui dubitavo avendo solo 39 anni.

Due mesi dopo la sterilizzazione avevo una sindrome del tunnel carpale alla mano destra. L'ortopedico, alla visita di controllo, si limitò a dire che l'aspetto era strano, come se l'osso fosse cresciuto e poi fosse stato fasciato stretto.

Vedendo la situazione a posteriori, questa malattia dal decorso silente ha avuto circa 15 anni di tempo per attribuire al mio aspetto esteriore gli attributi di un uomo di Neandertal.

Le protuberanze erano particolarmente marcate sopra gli occhi e gli zigomi erano estremamente sporgenti. Visto che le mie proprietà intellettive non seguivano però questo sviluppo, soffrii molto a livello fisico degli effetti della malattia.

La maggior parte delle persone, al primo incontro, facevano trasparire una sensazione di spavento e rifiuto. Anche nel contesto lavorativo incontrai sempre più problemi: varie volte mi fu fatto capire che per via del mio aspetto esteriore fondamentalmente potevo scordarmi molte posizioni migliori.

Ero stanco tutto il giorno, fisicamente non potevo più permettermi sforzi.

Alzarmi da una sedia era già un atto di forza e in ufficio succedeva spesso che andassi in bagno 5 minuti solo per chiudere un attimo gli occhi.

I miei tratti facciali si inasprirono e gli occhi spesso erano così gonfi che i colleghi mi chiedevano se avessi passato la notte in bianco. Inoltre, le mie dita si gonfiarono e i piedi si ingrossarono, ma in un modo o nell'altro trovavo per tutto una spiegazione.

Anche il medico di famiglia riteneva che fossi un po' stressato e che anche la carenza di ferro in effetti provocasse stanchezza.

Vivere con l'acromegalia



La diagnosi di acromegalia per chiunque ne venga colpito è una situazione difficile, associata a grande paura e dubbi. Sono disponibili alcune strategie per assumere un ruolo attivo nel proprio trattamento. In caso di domande o dubbi sulla malattia rivolgetevi al vostro medico.



Informatevi.

La diagnosi di acromegalia per chiunque ne venga colpito è una situazione difficile, associata a grande paura e dubbi. Per molti pazienti è utile imparare a capire la malattia ed i sintomi per riprendere il controllo sulla propria vita. Quindi, informatevi subito presso il vostro medico specialista circa la vostra condizione. Rappresenta il primo punto di riferimento per ciò che concerne la vostra malattia.



Fatevi aiutare.

Non abbiate paura a chiedere al medico e all'equipe medica le informazioni sulle opzioni terapeutiche e di trattamento. Confrontatevi regolarmente con il medico e informatelo di cambiamenti fisici, effetti collaterali o reazioni avverse (medicamenti, allergie).



Accettate il supporto di professionisti con una formazione specifica quando avete bisogno di aiuto e parlate con la famiglia e gli amici delle vostre preoccupazioni e speranze.

Scambiate idee con altre persone affette da acromegalia.

Per alcuni pazienti può essere utile far parte di un gruppo di autoaiuto per discutere delle proprie esigenze con altre persone affette dagli stessi problemi.





L'obiettivo del presente opuscolo consiste nell'informare nel modo più dettagliato possibile circa l'acromegalia. Ora comprenderete meglio gran parte di quello che vi spiegano i vostri medici.

In particolare, ora potrete porre in modo mirato le domande che più vi stanno a cuore. Oltre al vostro medico e alla sua équipe che segue il vostro trattamento, avete a disposizione ulteriori possibilità per informarvi, in particolare anche su come affrontare i vostri problemi personali e pratici. Soprattutto le organizzazioni di pazienti possono offrire in tale ambito un supporto molto utile sotto forma di eventi, opuscoli, riviste per i pazienti e siti Internet. Inoltre, tali organizzazioni sono liete di mettervi in contatto con i gruppi locali nelle vostre vicinanze, in modo tale che vi possiate incontrare con altri pazienti e scambiare le vostre esperienze.

Gruppo di autoaiuto svizzero per le malattie dell'ipofisi

Si tratta di un gruppo di autoaiuto attivo in tutta la Svizzera denominato **Wegweiser**, aperto a tutti i pazienti con malattie ipofisarie. «Wegweiser» è stato fondato nel 1999 come associazione no profit. Con sede principale a Berna, è attivo in tutta la Svizzera e consta di 2 gruppi regionali di cui uno comprende i pazienti della Svizzera tedesca e l'altro quelli della Svizzera romanda. La presidenza, composta da cinque membri, si occupa della gestione e delle questioni amministrative, il comitato scientifico fornisce invece la consulenza in merito a tematiche di natura medica.

Il gruppo di autoaiuto si è posto i seguenti obiettivi:

- creare contatti tra pazienti affetti da malattie ipofisarie per uno scambio reciproco di informazioni e di opinioni
- fornire informazioni specifiche sulle malattie mediante eventi e materiali di supporto per pazienti e familiari
- sensibilizzare l'esterno con l'obiettivo di far conoscere meglio le malattie e di favorirne pertanto il loro riconoscimento precoce
- curare i contatti con organizzazioni estere affini
- migliorare lo stato delle conoscenze delle casse malati, delle assicurazioni e dell'assicurazione invalidità
- supportare la ricerca sulle malattie ipofisarie

Contatto:

Schweizer Selbsthilfegruppe
für Krankheiten der Hypophyse und/oder Nebennieren
3000 Berna
Telefono: +41(0)79 191 80 10
Email: info@shg-wegweiser.ch
www.shg-wegweiser.ch

Indirizzi e siti web

Orphanet

Orphanet è un portale di riferimento per le informazioni sulle malattie rare e i farmaci orfani. Le informazioni sono accessibili al pubblico. Orphanet ha come scopo quello di migliorare diagnosi, cura e trattamento di pazienti affetti da malattie rare. Il sito è disponibile in tedesco, francese e italiano.

www.orphanet.ch

GLANDULA rete per le malattie dell'ipofisi e delle ghiandole surrenali

La rete è stata creata nel 1994 come associazione no profit di pazienti, familiari e medici per promuovere lo scambio di esperienze tra pazienti e medici. Informazioni su acromegalia, gruppi regionali, indirizzi ed eventi. La rivista per gli abbonati Glandula (lat. ghiandola) dell'associazione può essere letta e ordinata online. **www.glandula-online.de**

Società tedesca di Endocrinologia

Qui troverete informazioni del Gruppo di lavoro sugli adenomi ipofisari e sull'ipofisi, che si occupa in maniera scientifica del tema acromegalia.

www.endokrinologie.net

Società svizzera di Endocrinologia

Su questo sito troverete per es. un link alle attuali linee guida per il trattamento dell'acromegalia (in inglese). **www.sgedssed.ch**

Vivere con i tumori ipofisari

Servizio medico telefonico e informazioni sulla malattia.

www.leben-mit-akromegalie.de

Acromegalia	Malattia causata dalla secrezione eccessiva dell'ormone della crescita da un tumore benigno (adenoma) dell'ipofisi. Tra gli altri sintomi, si manifesta con tratti facciali deformati e con un ingrossamento delle mani e dei piedi. Significato letterale: ingrossamento abnorme (mega = grande) delle punte (akron = punta, in questo caso estremità del corpo, ad esempio naso, mento, mani, piedi).
Adenoma	Tumore benigno.
Agonisti della dopamina	Classe di medicinali per il trattamento dell'acromegalia, meno efficaci di un analogo della somatostatina.
Anabolico	Reazioni metaboliche di creazione dei tessuti.
Analogo della somatostatina	Medicamento simile alla somatostatina, usato anche per il trattamento dell'acromegalia. Agisce sul legame con specifici siti di legame (recettori) sulla superficie cellulare degli adenomi ipofisari.
Antagonisti del recettore del GH	Classe di medicinali per il trattamento dell'acromegalia. Il farmaco si lega al recettore dell'ormone della crescita e blocca la trasmissione del segnale all'interno della cellula.
Apnea notturna	Brevi pause respiratorie durante il sonno, frequenti nell'acromegalia, in genere legate al russamento.
Autonomo	Indipendente, non regolato. In questo caso: secrezione ormonale non più regolata da un circuito di controllo.
Colonscopia	Endoscopia dell'intestino crasso.
Cyber-Knife	Strumento per la radioterapia di tumori benigni e maligni, anche nell'area della testa e in caso di adenomi ipofisari. Idoneo anche alla cosiddetta radioterapia stereotassica e alla «radiochirurgia». Funziona secondo il principio dell'acceleratore lineare (vedi LINAC).
Dispositivo per la radioterapia LINAC	«Linear Accelerator» (acceleratore lineare): dispositivo per la radioterapia di tumori benigni e maligni, anche nell'area della testa e in caso di adenomi ipofisari. Adatto anche alla cosiddetta radioterapia stereotassica e alla «radiochirurgia».
Endocrinologo	Medico specialista delle malattie ormonali.

Gamma-Knife	Dispositivo per la radioterapia nell'area della testa, anche degli adenomi ipofisari. Adatto anche alla cosiddetta radioterapia stereotassica e alla «radiochirurgia». Utilizza una fonte di cobalto 60 (elemento radioattivo la cui radiazione viene indirizzata sull'adenoma ipofisario).
GH	Abbreviazione di «Growth Hormone» = ormone della crescita.
GHRH	Abbreviazione di «Growth Hormone Releasing Hormone» = ormone di rilascio della somatostatina; ormone prodotto dall'ipotalamo, che stimola il rilascio dell'ormone della crescita nell'ipofisi.
IGF-1	Abbreviazione di «Insulin-like Growth Factor 1» = insulino-simile 1; trasmette molti – ma non tutti – effetti dell'ormone della crescita nell'organismo. Si forma soprattutto nel fegato sotto l'influsso dell'ormone della crescita.
Glucosio	Livello di zuccheri nel sangue.
Insufficienza ipofisaria	Disturbo del funzionamento dovuto a una carenza della secrezione ormonale.
Intramuscolare	Nei muscoli (iniezione di medicinali che non possono essere assunti come compresse), abbreviazione i.m.
Ipofisi	Ghiandola pituitaria; organo dalle dimensioni di un nocciolo di ciliegia che si trova sotto la base cerebrale. Importante per la regolazione dell'equilibrio ormonale.
Ipotalamo	Parte del diencefalo posizionata al di sotto del talamo, in cui si formano gli ormoni regolatori, che giungono nell'ipofisi tramite il peduncolo ipofisario e stimolano o inibiscono in modo specifico la secrezione di ormoni (inglese: releasing hormone) o la inibiscono (inglese: inhibiting hormone).
Macroadenoma	Grande tumore ipofisario, diametro superiore a 1 cm.
Microadenoma	Piccolo tumore ipofisario, diametro inferiore a 1 cm.
Neurotrasmettitore	Messaggero del cervello e del sistema cerebrale.
OGTT	Abbreviazione di test di tolleranza orale al glucosio, vedi test di tolleranza al glucosio.

Ormone della crescita	Sinonimo di ormone somatotropo (STH), in inglese «Growth Hormone» (GH). Regola la crescita nell'infanzia e svolge importanti funzioni del metabolismo proteico, di zuccheri e grassi anche negli adulti. La secrezione dell'ormone della crescita da parte dell'ipofisi è normalmente regolata dagli ormoni ipofisari, da influssi metabolici (p. es. dalla concentrazione del tasso glicemico) e da ulteriori fattori. L'acromegalia presenta una secrezione non regolata ed eccessiva dell'ormone della crescita.
Radiologo	Medico specialista in radiologia e radioterapia.
Recettore	Sito di legame presente sulla superficie di una cellula che viene riconosciuta in modo specifico da un messaggero (p. es. recettore della somatostatina). Tramite il legame del messaggero al recettore, vengono avviati i processi nelle cellule in modo mirato.
Somatostatina	Ormone che si forma nell'ipotalamo, e che inibisce in modo specifico la secrezione dell'ormone della crescita nell'ipofisi.
Sottocutaneo	Sotto la cute; iniezione di medicinali che non possono essere assunti sotto forma di compresse, abbreviazione s.c.
Test di tolleranza al glucosio	Metodo diagnostico per verificare una secrezione aumentata e autonoma dell'ormone della crescita e quindi per diagnosticare l'acromegalia.

Tomografia a risonanza magnetica (RM)	Sistema diagnostico computerizzato per la rappresentazione di tessuti sani e malati, utilizzato anche per riscontrare adenomi ipofisari. Non si basa sull'uso di raggi x, bensì si basa sulla reazione di determinate sostanze chimiche del corpo a un campo magnetico, realizzando così immagini stratigrafiche bidimensionali o tridimensionali.
Tomografia computerizzata (CT)	Procedimento diagnostico tramite imaging, che consente una rappresentazione radiografica dettagliata a strati di un adenoma ipofisario, oggi in genere sostituita dalla tomografia a risonanza magnetica.
Transfenoidale	Via d'accesso per l'operazione dal naso e dal seno sfenoidale (sinus sphenoidalis) per la rimozione di un adenoma ipofisario.

