



APPROCCI INTERDISCIPLINARI IN REUMATOLOGIA
7^a edizione

**MALATTIE REUMATICHE E DISORDINI ENDOCRINO
METABOLICI**

Starhotels Majestic,
corso Vittorio Emanuele II 54, Torino

16-17 ottobre 2020

SESSIONE II - MALATTIE ENDOCRINO-METABOLICHE E REUMATOLOGIA

ACROMEGALIA

Dott.ssa Nunzia Prencipe

Università degli Studi di Torino
S.C.D. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo

ACROMEGALIA

- ✓ Adenoma ipofisario GH-secernente (98%)
- ✓ Malattia rara
- ✓ Ritardo diagnostico
- ✓ Importanti comorbidità
- ✓ Terapie efficaci
- ✓ Malattia spesso cronica

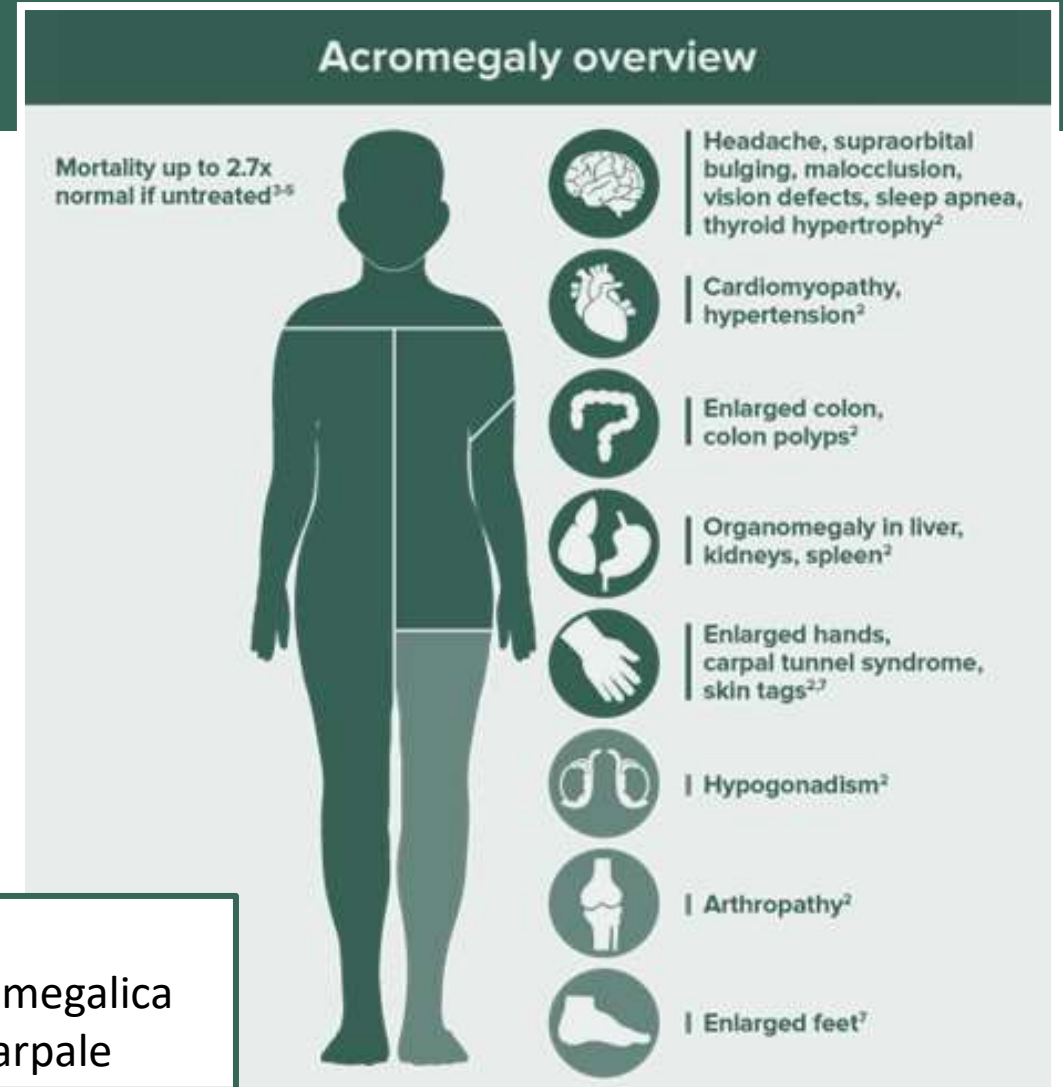


ACROMEGALIA

- ✓ Malattia rara
- ✓ Ritardo diagnostico
- ✓ Adenoma ipofisario GH-secernente (98%)
- ✓ Importanti comorbidità
- ✓ Terapie efficaci sul controllo biochimico di malattia.
- ✓ Malattia spesso cronica

Osteo-articolari

- Artrosi/artropatia acromegalica
- Sindrome del tunnel carpale



ACROMEGALIA – RITARDO DIAGNOSTICO

Diagnosis and management of acromegaly: the patient’s perspective



Ilonka Kreitschmann-Andermahr^{1,2} · Sonja Siegel^{1,2} · Bernadette Kleist¹ · Johannes Kohlmann² · Daniel Starz² · Rolf Buslei³ · Maria Koltowska-Häggström⁴ · Christian J. Strasburger⁵ · Michael Buchfelder²

Table 1 Variables of the diagnostic process for the total sample and for the differences between men and women

Variables	Total (n = 165)	Men (n = 83)	Women (n = 82)	p Value Men versus women ^a
Age (years)	50.3 (10.6)	48.9 (11.0)	51.8 (10.1)	0.067
Number of physicians visited before diagnosis	3.4 (3.0)	2.7 (2.8)	4.0 (3.0)	<0.001**
Number of operations	1.3 (0.5)	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)	1.000
<i>Diagnostic process (years)</i>				
Time elapsed from symptom onset to first seeking medical advice	1.5 (3.7)	1.6 (3.4)	1.4 (4.0)	0.141
Time elapsed from first seeking medical advice to diagnosis	2.9 (4.5)	1.5 (2.7)	4.1 (5.5)	0.001**
Time elapsed from symptom onset to diagnosis	4.3 (6.1)	3.5 (5.4)	5.0 (6.8)	0.138
Disease duration from symptom onset to last surgery	5.5 (6.9)	4.6 (6.3)	6.4 (7.4)	0.082
Disease duration from symptom onset to study enrollment	11.5 (7.4)	10.6 (6.6)	12.4 (8.0)	0.170




ACROMEGALIA – RITARDO DIAGNOSTICO

Segni e sintomi per cui i pazienti eseguono la prima visita



	(%)*
Change in face noted by patient	6.3
Change in face noted by other person	8.9
Enlarging hands/feet noted by patient	10.5
Enlarging hands/feet noted by other person	6.3
Concurrent changes in face & hands/feet noted by patient	6.3
Concurrent changes in face & hands/feet noted by other person	16.8
Visual or neurological complaint	18.1
Symptoms of gonadal dysfunction	8.6
Arthritis	5.1
Others	13

Segni precoci riconosciuti dai pazienti come associati all'acromegalia



Sign or Symptom	%*
Hand/foot enlargement	30
Jaw enlargement/bite or teeth spacing changes	9.8
Facial feature changes**	8.7
Facial feature changes** & hand/foot enlargement	8.7
Joint pain	6.5
Menstrual irregularity/secondary amenorrhea	6.1
Carpal tunnel syndrome	4.7
Hyperhidrosis	4
Headache	4
Fatigue	2.9
Gonadal dysfunction/infertility - males	2.5
Snoring	2.2
Diabetes mellitus	1.8
Sleep apnea	1.8
Arthritis	1.4



ACROMEGALIA – RITARDO DIAGNOSTICO

Specialisti	consultati prima della diagnosi	Effettuano la diagnosi
	%	%
➡ Cure primarie/Internista	60	51
Endocrinologo	22	14.5
Gastroenterologo	15	1.0
Ginecologo	13	8
Odontoiatra	9.9	7
➡ Ortopedico	9.9	< 1.0
Oncologo	7.4	< 1.0
Oculista	5.5	5.4
ORL	4.9	1.9
Pneumologo	4.9	1.5
Neurologo	4.4	3.4
Urologo	3.7	1.5
➡ Reumatologo	3.3	2.3
Cardiologo	2.7	< 1.0
Dermatologo	2.4	< 1.0
Chirurgo endocrino	2.4	< 1.0
Chirurgo generale	1.5	-
Chirurgo plastico	< 1.0	-
	< 1.0	-

COMPLICANZE OSTEO-ARTICOLARI

Bone and Joint Disorders in Acromegaly

Kim M.J.A. Claessen^{a, b} Gherardo Mazziotti^c Nienke R. Biermasz^{a, b}

Andrea Giustina^c

- L'artropatia è una delle complicanze dell'acromegalia più frequenti e invalidanti, e può colpire tutte le articolazioni
 - Nel 50-70% dei casi l'artropatia è uno dei sintomi di presentazione alla diagnosi
 - Nonostante il controllo di malattia l'artropatia è 4-12 volte superiore rispetto alla popolazione generale
- Anche se in buon controllo di malattia, dolore e rigidità articolare sono presenti nel 72% dei soggetti
- Ridotta qualità di vita

FISIOPATOLOGIA DELL'ARTROPATIA ACROMEGALICA

STADIO I – REVERSIBILE – DANNO ORMONALE

Aumento GH → IGF-1



- Sintesi matrice (GAG, proteoglicani, collagene)
- Ispessimento cartilagineo
- Alterazione della geometria articolare
- Crescita delle strutture periarticolari



Carico articolare alterato

STADIO II – IRREVERSIBILE – DANNO MECCANICO

Fissurazione e proliferazione fibrocartilaginea



- Calcificazione (osteofitosi)
- Fissurazioni all'osso subcondrale
- Aumentato turnover osseo



Assottigliamento cartilagineo
Aspetto osteoartritico

COMPLICANZE OSTEO-ARTICOLARI

10 anni tra inizio stimato della malattia e sviluppo di complicanze articolari

Fattori di rischio:

Generali

Sesso femminile
BMI elevato
Età avanzata

Specifici

Durata di malattia attiva
Livelli elevati di GH e IGF-1 alla diagnosi
Polimorfismo d3-GHR

Scheletro assiale (74%):

Scheletro appendicolare:

cervicalgia e lombalgia

rigidità e tumefazione

COMPLICANZE OSTEO-ARTICOLARI

Non correlazione tra comparsa di alterazioni radiologiche e insorgenza sintomi

Caratteristiche:

- Allargamento spazio articolare
- Osteofitosi
- Entesopatia
- Calcificazioni capsulari
- Eburneazione
- Cisti subcondrali

Sintomi:

- Scrosci articolari
- Dolore intermittente acuito da movimento
- Impotenza funzionale



COMPLICANZE OSTEO-ARTICOLARI

Artropatia non infiammatoria (versamenti a carattere degenerativo senza cristalli)

In letteratura sono riportati casi di associazione tra acromegalia e malattie reumatiche come AR e polimialgia reumatica.

Il ritardo diagnostico in questi pazienti può essere maggiore in quanto le artromialgie vengono erroneamente attribuite alla patologia acromegalica

Journal of Endocrinological Investigation
<https://doi.org/10.1007/s40618-020-01268-8>

ORIGINAL ARTICLE



Acromegaly and joint pain: is there something more? A cross-sectional study to evaluate rheumatic disorders in growth hormone secreting tumor patients

N. Prencipe¹ · M. Scarati² · T. Manetta³ · A. M. Berton¹ · S. Parisi⁴ · C. Bona¹ · M. Parasiliti-Caprino¹ · M. C. Ditto⁴ · V. Gasco¹ · E. Fusaro⁴ · S. Grottoli¹

Table 3 Autoimmune differences between acromegalic patients (AS) and control group (CS)

	AS (n. 20)	CS (n. 20)	<i>p</i> value
ANA (n; %)	2; 10%	1; 5%	1.0
ENA-Ab (n; %)	2; 10%	0; 0%	0.46
ESR (mean ± SD)	32.5 ± 20.1	20.0 ± 17.0	0.04
RF IgG (n; %)	1; 5%	0; 0%	1
RF IgM (n; %)	1; 5%	0; 0%	1
ACPA (n; %)	0; 0%	0; 0%	0.87

COMPLICANZE OSTEO-ARTICOLARI

Table 4 Differences between acromegalic patients (AS) and control group (CS) in the capillaroscopy

Capillaroscopy	AS (n. 20)	CS(n. 20)	<i>p</i> value
Avascular areas	3/20; 15%	0/20; 0%	0.21
Presence of tortuosities > 20%	19/20; 95%	4/20; 20%	<0.001
Complex tortuosities	5/20; 25%	0/20; 0%	0.04
Capillary numerosity (mm)	13.9 ± 1.8	10.9 ± 1.3	<0.001
Presence of capillary enlargement	10/20; 50%	2/20; 10%	0.01
Capillary enlargement number	2.1 ± 2.6	0.2 ± 0.8	0.003
Presence of micro-hemorrhages	11/20; 55%	3/20; 15%	0.01
Micro-hemorrhage number	3.6 ± 5.7	0.3 ± 0.8	0.005
Venous plexus	6/20; 30%	3/20; 15%	0.39

Table 5 Logistic regression between tortuous capillaries upper than 20% and acromegaly, diabetes mellitus, and hypertension

Logistic regression	Variable	Odds ratio	95% CI	<i>p</i> value
Tortuous capillaries	Acromegaly	34.00	4.95–233.54	<0.001
	Diabetes	1.33	0.10–16.39	0.82
	Hypertension	1.02	0.14–7.19	0.97

Hosmer–Lemeshow test was used to analyze goodness of fit (X-squared = 1.4514, df = 8, *p* value = 0.993)

SINDROME DEL TUNNEL CARPALE

- La sindrome del tunnel carpale colpisce circa il 30-50% dei pazienti acromegalici ed è frequentemente bilaterale.
- Se si estende la valutazione a pazienti con sofferenza asintomatica del nervo mediano si arriva a percentuali vicine all'81%.



Endocrine Care

Screening for Acromegaly in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: A Prospective Study (ACROCARP)

Nessuno dei 196 pazienti con tunnel carpale è risultato acromegalico. Gli autori concludono che non c'è evidenza per giustificare uno screening generale per l'acromegalia nei pazienti con tunnel carpale.

SINDROME DEL TUNNEL CARPALE

Table 6 Differences between acromegalic patients (AS) and control group (CS) in joint ultrasound

Ultrasound	AC (n. 20)	CS (n. 20)	p value
Power Doppler signal*	6; 30%	1; 5%	0.08
Median right nerve (mm)	16±6.4	9.3±1.5	<0.001
Median left nerve (mm)	14.3±5.6	8.8±1.2	<0.001
Mean median nerve (mm)	15.2±6.2	9.1±1.4	<0.001

*Power Doppler signal is expressed in number and rate of positive exam

Ultrasound Elastography of the Median Nerve in Patients With Acromegaly

A Case-Control Study

La rigidità del nervo mediano è significativamente aumentata nei pazienti acromegalici rispetto ai controlli.

STRUMENTI DI DIAGNOSI PRECOCE



GESTIONE E TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE

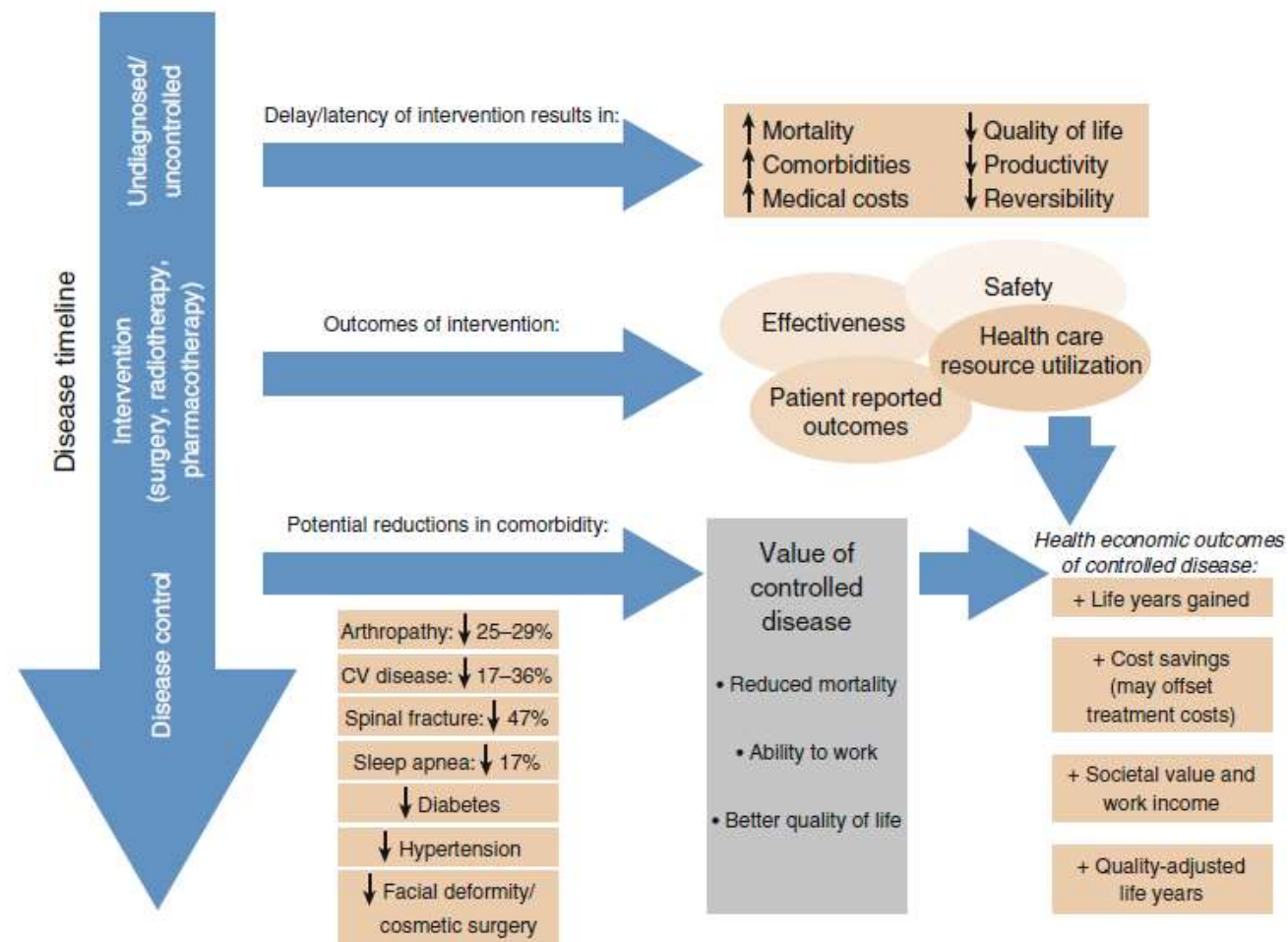


Fig. 4 Conceptual model of the value of disease control in acromegaly

GESTIONE E TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE



GESTIONE E TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE

Segni e Sintomi - Questionario per la valutazione dei segni dell'acromegalia da parte dei pazienti (PASQ)									
<i>Qui di seguito sono elencati i sintomi riportati da alcuni pazienti. Legga attentamente ciascun sintomo. La preghiamo di voler indicare quanto è stato grave ogni sintomo per Lei nell'ultima settimana, oggi compreso.</i>									
	Assente							Grave invalidante	
1 - Mal di testa	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	
2 - Sudorazione eccessiva	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	
3 - Dolore articolare	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	
4 - Affaticamento	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	
5 - Gonfiore dei tessuti molli	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	
6 - Perdita di sensibilità o formicolio delle estremità	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	
7 - Come classificherebbe le Sue condizioni generali di salute in sintomi descritti sopra?									
Eccellenti					Pessime				
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10

GESTIONE E TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE

SEZIONE A: DOLORE

Pensi al dolore imputabile all'artrosi accusato in corrispondenza del Suo ginocchio durante le ultime 48 ore.

Per favore, indichi le Sue risposte collocando una X in una delle caselle.

Domanda: che intensità di dolore prova...

		Nessuno	Leggero	Moderato	Forte	Estrema
1	Camminando su una superficie piana?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Salendo o scendendo le scale?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	A letto, durante il sonno notturno? (interferisce con il sonno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Da seduto o in posizione supina?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Stando in piedi, in posizione eretta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

GESTIONE E TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE

SEZIONE B: RIGIDITÀ

Pensi alla rigidità (non al dolore) imputabile all'artrosi accusata in corrispondenza del Suo ginocchio durante le ultime 48 ore. La rigidità è una sensazione di riduzione della facilità di movimento dell'articolazione.

Per favore, indichi le Sue risposte collocando una X in una delle caselle.

		Nessuno	Leggero	Moderato	Forte	Estrema
1	Quanto è intensa la Sua rigidità subito dopo il risveglio al mattino?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Quanto è intensa la Sua rigidità dopo essere stato seduto, sdraiato oppure dopo aver riposato, più tardi nel corso della giornata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Domanda: Che intensità di dolore prova nel...

		Nessuno	Leggero	Moderato	Forte	Estrema
1	Scendere le scale?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Salire le scale?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Alzarsi da seduto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Stare in piedi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Piegarsi verso il pavimento (per raccogliere un oggetto)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Camminare su una superficie piana?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Entrare ed uscire da una autovettura o salire e scendere da un autobus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Andare a far spese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Mettersi i calzini o le calze?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Alzarsi dal letto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Togliersi i calzini o le calze?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Stare sdraiato a letto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Entrare ed uscire dalla vasca da bagno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Stare seduto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Sedersi o alzarsi dal water?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Fare lavori domestici pesanti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Fare lavori domestici leggeri?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

GESTIONE E TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE

A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update

Table 2. Key Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities

Assessment	Frequency
Musculoskeletal disorders	cortisol is low
DXA	Every 2 years particularly if osteopenia/osteoporosis is present
Vertebral morphometry on thoracic x-ray, thoracic and lumbar spine x-ray	Annually, particularly if history of vertebral fracture, decrease in BMD, kyphosis, symptoms of vertebral fracture, untreated hypogonadism, and no biochemical control of acromegaly
Quality of life	
AcroQoL	Annually

Il trattamento dell'artropatia acromegalica dovrebbe seguire le linee guida valide per la popolazione generale (SR). Le caratteristiche cliniche e radiologiche differiscono dall'osteo-artrite classica e questo deve essere tenuto in conto nel selezionare l'approccio terapeutico (DR).

TAKE HOME MESSAGE



La collaborazione tra endocrinologo e reumatologo nella gestione dell'acromegalia è essenziale perché:

- L'artropatia è uno dei principali segni/sintomi già presenti alla diagnosi.
- L'ecografia o la radiografia articolare e la capillaroscopia sono strumenti che possono favorire una diagnosi precoce della malattia.
- Il riconoscimento e quindi il trattamento precoce dell'ipersecrezione di GH possono bloccare il progredire dell'artropatia.
- Il riconoscimento precoce della problematica articolare permette di inviare il paziente allo specialista Reumatologo per l'inizio precoce del trattamento.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!