

## CASO CLINICO

# Lo strano caso di un paziente affetto da acromegalia con osteoporomalacia senza ipogonadismo

## *The strange case of a patient affected by acromegaly with osteoporomalacia without hypogonadism*

M. D'Amore, G. Minenna, S. D'Amore<sup>1</sup>, P. Scagliusi, S. Caprio<sup>2</sup>

*DIMIMP, Sezione di Reumatologia;*

<sup>1</sup>*DIMIMP, Sezione di Medicina Interna;*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Anatomia Umana e Istologia; Università degli Studi di Bari*

### SUMMARY

*Acromegaly is a rare disease that, in the majority of cases, is due to the presence of a benign growth hormone (GH)-producing tumor of the pituitary. Growth hormone has profound effects on linear bone growth, bone metabolism, and bone mass. In acromegaly, the skeletal effects of chronic GH excess have been mainly addressed by evaluating bone mineral density (BMD). Most data were obtained in patients with active acromegaly, and apparently high or normal BMD was observed in the absence of hypogonadism. The Authors describe a case of patient affected by acromegaly without hypogonadism with serious osteoporosis and biological signs of osteomalacia.*

Reumatismo, 2005; 57(4):291-294

### INTRODUZIONE

L'acromegalia è una rara malattia dovuta, nella maggior parte dei casi, alla presenza di un adenoma ipofisario secernente l'ormone della crescita somatotropina (GH) (1). In passato la diagnosi era per lo più clinica e solo i pazienti con caratteristiche ormai conclamate giungevano all'attenzione del medico. Il dosaggio del GH e del IGF-1 (insulin-like growth factor-1) ha permesso la diagnosi corretta e il monitoraggio di tali pazienti. L'ormone GH ha importanti effetti sulle cellule ossee, sul metabolismo e sulla massa ossea (2). Il recettore GH è presente sulla superficie cellulare degli osteoblasti e osteoclasti ma non sugli osteociti maturi. In vitro, GH stimola la proliferazione, la differenziazione e la produzione della matrice extracellulare per la produzione delle cellule della linea osteoblastica; l'ormone inoltre stimola il recluta-

mento e l'attività riassorbitiva degli osteoclasti. Promuove la produzione sia autocrina/paracrina che endocrina (epatica) dell'IGF-1. Recenti studi hanno confermato il ruolo di primo piano del GH nel mantenimento della massa ossea degli adulti attraverso la regolazione del turnover osseo grazie all'interazione del GH circolante, IGF-1, IGF binding protein (IGFBPs) (3). Il ruolo dell'IGF-1 sembra inoltre essere mediato dalla sua interazione con l'osteoprotegerina ed il RANKL (receptor activator of NF kappaB ligand). Le complicanze dell'acromegalia sono diverse e la mortalità in tali pazienti è maggiore (4): malattie cardiovascolari e respiratorie sono quelle maggiormente in causa ma non è raro il riscontro di neoplasie per lo più a carico del colon (5). L'ipertrofia dei ventricoli spesso indipendente dall'ipertensione arteriosa e dai dismetabolismi è la più frequente complicanza cardiaca, ma anche aritmie, malattie valvolari, aterosclerosi possono essere presenti. Disordini respiratori, apnea notturna e disfunzioni ventilatorie sono causa di aumento di mortalità e trovano spesso beneficio dal controllo del GH e del IGF-1; infine la più importante causa di disabilità funzionale è l'artropatia: le complicanze articolari contribuiscono a

*Indirizzo per la corrispondenza:*

Prof. Massimo D'Amore  
Viale Salandra, 43  
70123 Bari  
Email: m1damore@libero.it

peggiore la qualità di vita dei soggetti (6). Non dobbiamo però trascurare un'altra importante causa di disabilità: l'osteoporosi.

Descriviamo il caso clinico di un paziente affetto da acromegalia con importante osteoporosi.

## CASO CLINICO

Giunge alla nostra osservazione un paziente di 40 anni (Fig.1) con chiari segni di acromegalia (ingrandimento di mani e piedi, dei seni frontali con prominenza delle bozze sovraorbitali e accrescimento della mandibola verso il basso ed in avanti con evidente prognatismo e malocclusione dentaria). La storia clinica del paziente risale a circa 20 anni fa quando comparivano i primi segni dell'ingrandimento acrale, iperidrosi, palpitazioni e macroglossia; ma è solo nel 1991 che viene fatta diagnosi di acromegalia in seguito al riscontro di elevati livelli di GH (circa 200 µg/l) e la risonanza encefalo confermava il sospetto di un adenoma ipofisario. La terapia con octreotide (0,1 mg s.c. x 3 volte al dì) effettuata per circa sei mesi non determinava la completa riduzione del GH e non correggeva la sintomatologia per cui il paziente veniva avviato all'intervento chirurgico per asportazione dell'adenoma (luglio 1992). Al momento del ricovero si evidenziava: glicemia 195 mg/dl (v.n. 60-105), creatinina 0,42 mg/dl (v.n. 0.50-1.25), colesterolo totale 87 mg/dl (v.n. 125-200), HDL 24 mg/dl (v.n. 35-80), rapporto colesterolo

totale/HDL 3,6 mg/dl (v.n. 2.0-6.0), mentre i restanti bilirubina, elettroliti, calcio totale, proteine totali, elettroforesi sieroproteica, esame urine, emocromo, transaminasi, CPK, LDH risultavano nella norma. L'analisi ormonale al contrario mostrava cortisolo libero urinario 179 µg/24 h (v.n. 36-150), FT3 5,6 pg/ml (v.n. 1.4-4.4), FT4 2,1 ng/dl (v.n. 0.7-1.7), T3 2,1 ng/ml (v.n. 0.6-2.0), T4 135 ng/ml (v.n. 50-115), SHBG 99 nmol/l (v.n. 11-71). Test TRH (200 µg iv)+LHRH (100 µg iv): PRL basale 3 µg/l con picco di 5 µg/l dopo 30 minuti; GH basale 185 ng/ml con picco di 580 ng/ml dopo 60 minuti, TSH basale 0,88 mU/l con picco di 1,77 mU/l dopo 30 minuti; LH basale 4,6 U/l con picco di 15,1 U/l dopo 30 minuti; FSH basale 7,2 U/l con picco di 10,5 U/l dopo 60 minuti. Tra gli esami strumentali l'ECG evidenziava blocco di branca destra incompleto, ampi voltaggi precordiali; RX Torace: deformazione della gabbia toracica per scoliosi destro-convessa del tratto dorsale. Grossolana artrosi in corrispondenza dei metameri centro dorsali con fusione a blocco di alcuni metameri; RX Cranio: marcato ampliamento del cavo sellare con affondamento del pavimento. Iperpneumatizzazione del seno frontale marcatamente sviluppato, marcata pneumatizzazione delle restanti cavità paranasali. RMN ipofisi: voluminosa lesione espansiva a sede endosellare con margine superiore convesso verso l'alto. Si confermava la diagnosi di adenoma ipofisario GH e TSH secernente e il paziente veniva avviato all'intervento di ablazione. Purtroppo tale intervento non risultava



Figura 1

risolutivo per l'incompleta asportazione dell'adenoma che all'esame istologico mostrava inoltre reperto non diagnostico per adenoma (frustoli di tessuto connettivo denso infiltrati da nidi e cordoni di cellule di adenoipofisi prevalentemente acidofile e cromofobe). Il paziente veniva dimesso con la seguente terapia: octreotide (Sandostatina) fiale da 0,1mg x tre volte al dì, acido ursodesossilico (Deursil) 300 mg compresse 1 cp/sera, cortisone (cortone) 25 mg 1 cp/mattino, 1/2 cp/sera. In seguito alla persistenza della sintomatologia e agli elevati valori ormonali (elevati livelli di GH e di ormoni tiroidei), segno di un insuccesso operatorio (grosso residuo adenomatoso), dopo circa 8 mesi (febbraio 1993) il paziente viene nuovamente sottoposto ad intervento chirurgico di ablazione dell'adenoma (utilizzando un accesso chirurgico diverso: tramite rintonomia superiore con etmoidectomia). La RMN ipofisi al momento del ricovero evidenziava la presenza di lesione espansiva intrasellare e la immunoscintigrafia con octreotide la presenza di area di patologico accumulo in sede ipofisaria. Area di patologico accumulo si evidenziava anche a livello tiroideo. L'esame istologico effettuato dimostrava la presenza di un adenoma di tipo cromofobo dell'ipofisi e la metodica immunostochimica descriveva la presenza di cellule per circa il 90% positive per il GH e isolate cellule positive per TSH, LH, e FSH. L'intervento, questa volta risolutivo, era seguito dalla normalizzazione dei livelli sierici ormonali e dalla completa remissione della sintomatologia per cui il paziente non veniva sottoposto ad alcuna terapia radiante e si programmano periodici controlli ormonali. Nel febbraio 1994 il paziente si ricoverava nuovamente per un controllo successivo all'intervento. La routine generale appariva nella norma mentre i test ormonali evidenziavano alcune alterazioni a carico del cortisolo libero urinario che risultava 248 µg/24 h (v.n. 36-150); il testosterone 0,2 ng/ml (v.n. 2,5-8). La RMN dell'ipofisi evidenziava il cavo sellare occupato da tessuto a struttura disomogenea per la presenza di componente nettamente ipointenso, privo di enhancement dopo somministrazione di gadolinio e localizzato a destra. Tessuto caratterizzato da enhancement e verosimilmente riferibile a parenchima ipofisario residuo a sinistra. Gli esami effettuati pertanto confermavano la remissione completa dell'ipertiroidismo TSH-dipendente e dell'acromegalia (bassi valori basali di GH, normale livello di IGF-1, mancata risposta paradossa al TRH). Si decideva pertanto di non procedere con terapia radiante ed istituire te-

rapia sostitutiva specifica per testosterone (Sustanon fiale 1 fl im ogni 4 settimane). Il paziente si è sottoposto negli anni successivi a periodici controlli ormonali e strumentali risultati sempre sovrapponibili ed è stato in trattamento sempre con sustanon fiale. Nel dicembre 2004 in seguito alla comparsa di dolore al rachide cervico-dorsale di tipo trafittivo irradiato in regione scapolo-omerale associato a tosse secca e stizzosa il paziente si ricovera presso l'unità di cardiologia dove veniva evidenziata la presenza di versamento pericardio e pleurico. Viene dimesso, in seguito ai controlli effettuati e al riscontro di IgM: 19,5 (pos. >0,6), IgG: 17,3 (pos. >30) per citomegalovirus, con diagnosi di "Pleuropericardite da Cytomegalovirus" e terapia steroidea a dosi decrescenti fino alla completa sospensione del farmaco, acido Acetilsalicilico 1/2 cp/die e gastroprotezione. Per il persistere della dorsalgia importante il paziente viene sottoposto nel maggio 2005 ad RX dorso-lombare che evidenzia deformazione (frattura) di alcuni metameri superiori ai 4 mm (D10, D12, L1, L2); spondilosi diffusa; parziale calcificazione del ligamento longitudinale anteriore a livello dorsale; accentuazione della cifosi. La densitometria ossea effettuata in tale occasione mostra una marcata riduzione della massa ossea a carico del rachide L2-L4, T-score: -2,6; del femore, T-score: -3,1 e del carpo, T-score: -3,3. Il paziente quindi si ricovera presso la nostra divisione per gli accertamenti e cure del caso. Si programmano pertanto esami di routine ed ormonali che risultano nella norma, escludendo la possibilità di ripresa della malattia, il metabolismo fosfo-calcico evidenzia: calcemia 8,4 mg/dl (v.n. 8,5-10,1), calcio ionizzato 3,8 mg/dl (v.n. 4,6-5,3), fosforemia 2,4 mg/dl (v.n. 2,5-4,9), della fosfatemia 319 mg/24h (v.n. 400-1300), S-25-oh vitD 7,72 ng/ml (v.n. 10-68); fosfatasi alcalina ossea 35 U/L (v.n. 12-26); normale la routine nefrologica ed i restanti esami effettuati. RX torace mostra pectus excavatum, scoliosi dorsale destro-convessa; l'ecocardiogramma, l'ecoaddome e tiroide effettuati appaiono regolari e la TAC encefalo di controllo risulta compatibile con i precedenti controlli. Il paziente viene pertanto dimesso con diagnosi di "Osteoporomalacia in paziente con acromegalia".

## DISCUSSIONE

Sebbene l'osteoporosi sia tipica del sesso femminile, il 30% delle fratture osteoporotiche compaiono nell'uomo (7). I fattori di rischio per osteopo-

rosi o fratture nell'uomo comprendono: precedenti fratture da fragilità, storia familiare di fratture da fragilità, ipogonadismo, basso indice di massa corporea, fumo, elevato consumo di alcool, basso intake di calcio, terapia steroidea, inattività fisica e infine condizioni di ipotiroidismo, iperparatiroidismo, ipercalciuria o malattie infiammatorie croniche. Gli effetti del GH sull'osso trabecolare e corticale sono noti ormai da tempo (8) e nell'acromegalia gli effetti scheletrici positivi dell'eccessiva produzione cronica di GH sono conservati a lungo (9). Gli effetti anabolici del GH sull'osso trabecolare e corticale rimangono dimostrabili anche dopo la remissione dell'acromegalia sebbene non possano essere conservati a lungo a livello corticale. Accanto a questi dati, di per sé rassicuranti, ci sono quelli che devono essere sempre tenuti in opportuna considerazione. Sebbene il nostro paziente fosse da tempo in trattamento ormonale sostitutivo e quindi senza segni evidenti di ipogonadismo,

nel corso degli anni ha sviluppato una riduzione della massa ossea divenuta sempre più marcata che neanche l'ipertiroidismo riesce a spiegare, tanto più se si pensa che esso è stato prontamente corretto con la terapia. Alcuni Autori (9) hanno evidenziato, seppur in minima percentuale (15% circa), osteoporosi in una popolazione di acromegalici e non sempre ciò è facilmente spiegabile. Il monitoraggio attento di tali pazienti è sempre auspicabile e la normalizzazione dei parametri bioumorali non è spesso segno di guarigione completa e di assenza di complicanze. Nel nostro paziente i valori bioumorali del metabolismo fosfocalcico fanno sospettare, seppur in assenza di chiara evidenza clinica, anche di una forma osteomalacica da ridotto 25(OH)D3. Sicuramente l'osteoporosi deve essere tenuta in debito conto e la massa ossea attentamente valutata per poterne cogliere gli eventuali primi segni di riduzione in soggetti particolarmente giovani e nei quali è ancora più temibile.

#### RIASSUNTO

L'acromegalia è una rara malattia dovuta, nella maggior parte dei casi, alla presenza di un adenoma ipofisario GH-secrente. L'ormone della crescita ha notevoli effetti sull'osso, sul suo metabolismo e sulla massa ossea. Nell'acromegalia gli effetti dell'eccessiva produzione di GH sono stati valutati attraverso la densità minerale ossea (BMD). Gli studi effettuati sulla massa ossea nei pazienti con acromegalia hanno evidenziato per lo più, una normale o lievemente aumentata BMD in assenza di ipogonadismo. Gli autori descrivono il caso di un paziente affetto da acromegalia senza ipogonadismo con marcata osteoporosi e segni bioumorali di osteomalacia.

**Parole chiave** - Acromegalia, GH, osteoporosi.

**Key words** - Acromegaly, GH, osteoporosis.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Ferone D, Resmini E, Bocca L, Giusti M, Barreca A, Minuto F. Current diagnostic guidelines for biochemical diagnosis of acromegaly. *Minerva Endocrinol* 2004; 29: 207-23.
2. Andreassen TT, Oxlund H. The effects of growth hormone on cortical and cancellous bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2001; 2: 49-58.
3. Ueland. Bone metabolism in relation to alteration in systemic growth hormone. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 404-17.
4. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-52.
5. Matano Y, Okada T, Suzuki A, Yoneda T, Takeda Y, Mabuchi H. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1154-60.
6. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2731-9.
7. Blain H. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, prevention and treatment. *Rev Med Interne* 2004; 25: S552-9.
8. Jockenhovel F, Rohrbach S, Deggerich S, Reinwein D, Reiners C. Differential presentation of cortical and trabecular peripheral bone mineral density in acromegaly. *Eur J Med Res* 1996; 24: 377-82.
9. Biermasz NR, Hamdy NA, Pereira AM, Romijn JA, Roelfsema F. Long-term maintenance of the anabolic effects of GH on the skeleton in successfully treated patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 53-60.