

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

Facoltà di Farmacia

Dipartimento di Endocrinologia, Fisiopatologia, Biologia Applicata

SCUOLA DI DOTTORATO IN

SCIENZE ENDOCRINE E METABOLICHE XXIII CICLO

Settori scientifico-disciplinari BIO/09 – BIO/13 – MED/13



**NODULI TIROIDEI NELL'ACROMEGALIA:
RUOLO DELL'ELASTOSONOGRAFIA**

Relatore: Prof. Francesco Cavagnini

Coordinatore: Prof. ssa Marcella Motta

Tesi di dottorato di:

Dott. Massimiliano Andrioli

Matricola N R07906

Anno accademico 2009/2010

... alla correttezza, all'amicizia ed alla vitalità di noi giovani...

INDICE

Sommario	4
Acromegalia	6
Acromegalia e patologia nodulare tiroidea	36
Ecografia	38
Elastosonografia	41
Scopo dello studio	47
Materiali e metodi	48
Statistica	54
Risultati	55
Discussione	64
Bibliografia	68

SOMMARIO

Introduzione

L'elastosonografia (US-E) è un utile strumento per la diagnosi del carcinoma tiroideo. Se nell'acromegalia lo struma multinodulare ha un'elevata prevalenza, ancora non vi è accordo sulla possibilità di un'aumentata prevalenza delle neoplasie maligne tiroidee.

Obiettivi

Obiettivi dello studio erano: a) valutare i noduli tiroidei nell'acromegalia con l'US-E; b) stabilire l'accuratezza di questa tecnica nel fornire informazioni sulla loro natura, usando l'esame citologico come parametro di riferimento.

Materiali e Metodi

L'US-E è stata eseguita in 25 pazienti acromegalici (7 guariti dalla chirurgia ipofisaria, 8 controllati dalla terapia medica, 10 con patologia attiva) che presentavano almeno un nodulo solido. Un totale di 90 noduli sono stati classificati secondo un punteggio elastosonografico (Elasticity Score, ES) in quattro classi di durezza: ES1 e ES2 per i noduli più elastici, ES3 e ES4 per quelli più duri. L'agoaspirato (FNAC) è stato effettuato nel 78.6% dei noduli ES4 e nel 54.1% dei noduli ES3. Una popolazione di pazienti non acromegalici, con struma tiroideo o con un nodulo con citologia indeterminata (TIR3) sono stati usati come gruppi di controllo.

Risultati

Dei 90 noduli, 14 (15.5%) mostravano un ES1, 25 (27.7%) un ES2, 37 (41.3%) un ES3 e 14 (15.5%) un ES4. La prevalenza di noduli duri nei pazienti con acromegalia attiva (68.9%) era maggiore di quella osservata nei pazienti guariti (44.4%) e nei pazienti controllati (52.5%). Nell'intera popolazione di acromegalici la prevalenza di noduli duri (56.7%) era maggiore di quella dei pazienti non acromegalici con struma multinodulare. Tutti i noduli sottoposti a FNAC negli acromegalici sono risultati negativi per cellule tumorali maligne o per sospetta malignità.

Discussione

Questo studio ha dimostrato un'elevata prevalenza di noduli duri nell'acromegalia, soprattutto nei pazienti con patologia attiva. Tale prevalenza è maggiore di quella riportata nella popolazione generale di pazienti con patologia nodulare tiroidea non affetti da acromegalia. Questi noduli, tuttavia, non sono risultati maligni all'esame citologico e potrebbero essere di natura fibrosa. In conclusione, l'US-E sembra essere uno strumento di valore limitato nella diagnosi del tumore della tiroide nell'acromegalia.

ACROMEGALIA

Introduzione

Il termine acromegalia deriva dalla lingua greca e significa letteralmente estremità (akros) grandi (megas). Si tratta di una sindrome clinica, che si determina dopo anni di prolungata esposizione dell'organismo a elevati livelli circolanti di *ormone della crescita* o *growth hormone (GH)* e del suo mediatore periferico: l'*insulin like growth factor tipo 1 (IGF1* o *somatomedina C)*. E' una malattia cronica debilitante, caratterizzata dall'ingrossamento di piedi, mani, lingua e ossa del volto e dall'organomegalia, cioè dall'aumento di volume di organi interni (cuore, fegato, tiroide, intestino, rene etc.).

La prima descrizione della patologia acromegalica risale a Giovanni Verga che nel 1864, la denominò "prosopectasia" (1) (dal greco: prospon: faccia e ektasis: allargamento, stiramento) descrivendo lo scheletro di una donna presente al museo anatomico di Modena caratterizzato da uno spiccato prognatismo. Verga, però, non ne aveva compreso la causa, che invece fu suggerita nel 1886 dal francese Pierre Marie (2,3), il quale descrisse due casi con la medesima connotazione clinica: osservò visceromegalia e allargamento della sella turcica in due autopsie di pazienti e definì tale condizione "acromegalia". Marie però non poté attribuire con certezza all'ingrandimento

ipofisario la causa dell'acromegalia. Alcuni anni più tardi, alcuni collaboratori dello stesso Pierre Marie e successivamente nel 1909 l'americano Harvey Cushing (4) descrissero in alcuni pazienti acromegalici una sella turcica allargata contenente un'ipofisi con diametro variabile ma con volume invariabilmente aumentato.

Epidemiologia

L'acromegalia è una patologia rara, caratterizzata da una prevalenza di 40-70 casi per milione di abitanti e un'incidenza di 3-4 nuovi casi per milione per anno (5). Tali dati epidemiologici sono sottostimati per la tardività della diagnosi e il misconoscimento sul territorio. La patologia, infatti, viene diagnosticata in media dopo circa 10 anni dall'insorgenza a causa della paucisintomaticità iniziale della sintomatologia (6).

In questi pazienti la mortalità è significativamente aumentata rispetto alla popolazione di pari età (circa 2-3 volte); le principali cause di morte sono per il 60% accidenti cardiovascolari, per il 25% patologie respiratorie e per il 15% circa neoplasie (7,8).

I più importanti fattori predittivi di mortalità sono la durata della malattia prima della diagnosi, i livelli particolarmente elevati di GH-IGF1, età del paziente, presenza di malattie cardiovascolari o ipertensione arteriosa alla diagnosi.

Anche la morbilità è maggiore rispetto alla popolazione di pari età ed essa è dovuta ad artropatia, neuropatia, sindrome del tunnel carpale, intolleranza glucidica o diabete mellito, cefalea (9-10).

Patogenesi

L'ipersecrezione ormonale è in oltre il 99% dei casi sostenuta da un adenoma ipofisario GH secernente. Si tratta prevalentemente di macroadenomi (diametro massimo maggiore di 1 cm). Nei restanti rarissimi casi la patologia è causata da un'ipersecrezione di GHRH di origine intracranica (adenomi ipotalamici a crescita lenta, choristomi, ganglioneuromi) o extracranica, più frequentemente carcinoidi bronchiali, raramente tumori neuroendocrini del tratto gastrointestinale e carcinoidi timici (11). I tumori GH secernenti di origine ectopica sono per lo più intracranici ed originano da residui embriogenetici della migrazione verso la tasca di Rathke e la sella, mentre è stato descritto un solo caso di tumore GH-secernente extracranico (tumore insulare pancreatico).

La gran parte dei somatotropinomi sono sporadici, mentre alcuni compaiono o con un'aggregazione di tipo familiare o come componenti delle neoplasie endocrine multiple, in particolare sia nella *MEN di tipo 1*, sia all'interno del *complesso di Carney* o della *Sindrome di McCune Albright*.

Quando l'acromegalia non è associata ad altri tipi di alterazioni o neoplasie si parla invece di somatotropinoma familiare isolato (12-13).

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche dell'acromegalia possono essere dovute sia ad effetti di compressione centrale esercitati dalla massa ipofisaria che all'azione periferica dell'eccesso di GH ed IGF1. I primi includono cefalea, spesso grave e talvolta addirittura debilitante, disturbi visivi dovuti alla compressione del chiasma ottico (emianopsia bitemporale) o all'estensione laterale della massa con compressione del III, IV o VI nervo cranico e quindi diplopia, o del V nervo cranico, con conseguente dolore facciale (14) (Fig. 1).

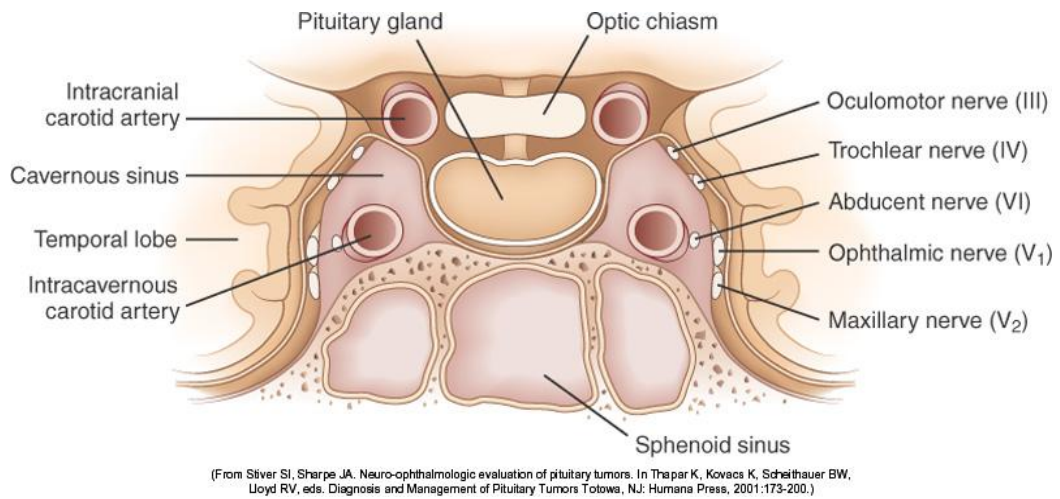


Fig. 1 Rapporti tra ghiandola ipofisaria e strutture anatomiche limitrofe.

L'estensione inferiore della massa può determinare una rinoliquorrea ed un'invasione dei seni nasofaringei.

I sintomi centrali sono spesso presenti, dato che il 65% dei pazienti è portatore di un macroadenoma. È inoltre sempre importante indagare la funzionalità anteroipofisaria, che può essere compromessa in vario grado per l'effetto compressivo del tumore. La linea cellulare più facilmente danneggiata è quella gonadotropino-secerne, mentre le più resistenti sono quelle tireotropino- e corticotropino-secerne. Quasi mai si assiste ad un'invasione della neuroipofisi da parte della neoplasia: così il deficit di ADH è presente quasi esclusivamente quale conseguenza dell'atto neurochirurgico.

Le manifestazioni periferiche rimangono a lungo sfumate e ciò rende ragione del ritardo diagnostico della malattia, che è di circa 8 anni.

Le principali manifestazioni somatiche sono l'ingrandimento dell'estremità ed un ispessimento dei tessuti molli (attribuito al deposito di glicosaminoglicani e all'aumentata produzione locale di collagene), soprattutto a livello delle mani e dei piedi.

Tipicamente i pazienti riferiscono di aver dovuto cambiare il numero di scarpe o la taglia dei guanti, o allargare gli anelli o il bracciale dell'orologio negli ultimi anni.

La cute di questi pazienti è oleosa, maleodorante e diaforetica; le rughe facciali, le pieghe nasolabiali ed i cuscinetti plantari sono ispessiti. Anche i peli possono diventare più densi ed aumentare di dimensioni.

Frequentemente sono presenti macchie cutanee che possono associarsi alla presenza di adenomi del colon. In un terzo dei pazienti si riscontra il fenomeno di Raynaud. Talora si verifica un vero e proprio esoftalmo che però è mascherato dall'ipertrofia delle bozze frontali. Sono presenti parestesie acrali e miopatia prossimale. L'ingrandimento dei seni nasali può manifestarsi con frequenti sinusiti e roncopia.

La visceromegalia caratteristica della malattia può interessare la lingua, la tiroide, le ghiandole salivari, il fegato la milza ed i reni (15).

Le altre manifestazioni cliniche dell'acromegalia dovute ad una ipersecrezione di GH e di IGF1, comprendono:

- complicanze cardiovascolari e cardiomiopatia acromegalica;
- ipertensione arteriosa;
- complicanze respiratorie;
- complicanze metaboliche;
- complicanze osteo-articolari;
- neoplasie;
- patologie tiroidee.

Le complicanze cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte (60% del totale) ed un importante elemento di morbilità negli acromegalici (15-16).

La prevalenza della cardiomiopatia è comparabile nei due sessi; nei soggetti con una malattia di lunga durata è di circa il 90%.

Gli ormoni somatogenici hanno un ruolo chiave per lo sviluppo ed il trofismo cardiaco e l'eccesso di GH ed IGF1 può indurre ad alterazioni strutturali e funzionali cardiache (17).

L'IGF1 agisce attraverso recettori specifici sulle cellule miocardiche indotti dal GH, il GH agisce direttamente sul miocardio attraverso suoi recettori specifici e aumenta la sensibilità delle proteine contrattili al calcio incrementando così la contrattilità (18). L'ipertrofia biventricolare concentrica è un evento precoce che peggiora proporzionalmente con la durata e con l'attività della malattia stessa.

L'ipertensione è il principale cofattore aggravante il quadro. Il sovraccarico di pressione e di volume costituisce uno stimolo biomeccanico per i cardiomiociti e questo effetto è modulato dall'azione autocrina e paracrina di IGF1.

I valori di pressione diastolica sono il miglior parametro predittivo circa la possibilità di sviluppare ipertrofia (15).

Dal punto di vista istologico le alterazioni configurano un quadro simil-miocarditico che altera progressivamente la normale architettura cardiaca. Si evidenziano fibrosi interstiziale, deposizione extracellulare di collagene, aree di necrosi e d'infiltrazione linfo-monocitaria (15).

Il principale disordine funzionale associato all'acromegalia è l'inadeguato riempimento diastolico, che può verificarsi anche in assenza d'ipertrofia se la fibrosi interstiziale è marcata.

Questo disordine può rimanere asintomatico per anni prima che segni clinici o strumentali diventino palesi.

In *fase precoce* si osserva la cosiddetta sindrome ipercinetica, caratterizzata da un aumento della contrattilità cardiaca e della gittata e da basse resistenze periferiche. Successivamente, quando si sviluppano ipertrofia e fibrosi interstiziale, si verifica una diminuzione del riempimento diastolico e della velocità di flusso transmitralico e transtricuspidale (*insufficienza diastolica*). Il mancato raggiungimento di un adeguato precarico può influenzare i parametri sistolici durante l'esercizio.

Nello *stadio terminale* si verifica una dilatazione ventricolare, la portata cardiaca si riduce anche in condizioni di riposo. Frequentemente sono presenti alterazioni valvolari permanenti, conseguenti al rimodellamento fibrotico (15,19).

Circa il 40% dei pazienti è affetto da *disturbi di conduzione*, per lo più subclinici, al momento della diagnosi, dovuti all'ipertrofia e alla fibrosi che possono compromettere l'integrità del tessuto di conduzione. Le anomalie più frequenti sono: battiti ectopici, fibrillazione atriale parossistica, tachicardia parossistica sopraventricolare, sick sinus syndrome, tachicardia ventricolare e blocchi di branca.

La gravità delle aritmie è direttamente proporzionale alla massa del ventricolo sinistro e spesso queste anomalie del ritmo persistono anche dopo la remissione dell'acromegalia (20).

La risoluzione dell'ipertrofia cardiaca ed il recupero funzionale dipendono non solo dal miglioramento dei parametri biochimici ma anche dall'età dei pazienti e dalla durata della malattia prima del trattamento (21).

L'ipertensione arteriosa, riscontrabile in circa un terzo dei soggetti acromegalici, costituisce un importante elemento di morbilità (5).

La prevalenza è uguale in entrambi i sessi; la durata della malattia non sembra influenzare lo sviluppo di questa complicanza, anche se gli acromegalici più anziani tendono ad avere valori pressori più elevati. I valori di GH ed IGF1 sono sovrapponibili nei pazienti normotesi ed ipertesi. Generalmente non è grave e risponde bene alla terapia anti-ipertensiva (22).

I meccanismi sono diversi: sicuramente è implicato un aumento del volume plasmatico che coinvolge, probabilmente, la pompa del sodio. L'azione si estrinseca a livello renale con riassorbimento tubulare di sodio mediante stimolazione della pompa Na/K ATP-asi dipendente. Il GH sarebbe inoltre in grado di indurre sintesi locale renale di IGF1 che determinerebbe un ulteriore incremento del riassorbimento tubulare distale di sodio. La causa sicura però non è chiara, anche se sono stati considerati diversi ormoni responsabili, dall'aldosterone al peptide natriuretico alle catecolamine, si è visto che in realtà tutti questi non sono direttamente implicati nella patologia acromegalica.

Un altro meccanismo potrebbe essere l'insulino-resistenza nei pazienti diabetici o con ridotta tolleranza al glucosio. Anche l'aumento della resistenza vascolare in alcuni distretti potrebbe giustificare la presenza dell'ipertensione (23).

La mortalità per patologie respiratorie è tre volte più elevata nei soggetti acromegalici rispetto alla popolazione generale, ed i disordini respiratori sono responsabili del 25% della mortalità totale nell'acromegalia (15).

GH ed IGF1, interagendo con specifici recettori espressi a livello polmonare, esercitano un effetto proliferativo sia sul parenchima che sulla muscolatura liscia (*pneumomegalia*), compromettendo la funzione e l'elasticità di tutto l'apparato respiratorio. Il volume polmonare aumenta dalle due fino alle sei volte in misura direttamente proporzionale alla durata della malattia. Sia la spirometria che la pletismografia evidenziano un aumento della capacità polmonare totale, mentre il volume polmonare e la sua distensibilità decrescono dopo 3-11 mesi di trattamento con octreotide (23).

La gravità della disfunzione ventilatoria dipende sia dall'attività sia dalla durata della malattia. La ventilazione in risposta allo sforzo è spesso inadeguata.

Non raramente si possono anche riscontrare polipi nasali e "riniti ormonali", definite come una congestione permanente delle mucose nasali. Tutte le alterazioni dell'apparato respiratorio superiore possono contribuire a cambiamenti di voce e russamento.

La complicanza respiratoria più frequente nell'acromegalia è infatti la *sindrome delle apnee ostruttive* durante il sonno (25), definita dalla presenza di ripetuti episodi di ipopnea (riduzione del flusso aereo oronasale > 50% per almeno 10 secondi) o di apnea (assenza completa di flusso aereo oronasale per almeno 10 secondi), associati a cadute della ossiemia con conseguenti desaturazioni ossiemoglobiniche arteriose.

Sia GH che IGF1 potrebbero esercitare un effetto diretto sui centri del respiro, ma più probabilmente è l'aumentato tono somatostatinergico che riduce la sensibilità dei chemocettori all'ipossia ed altera la soglia di sensibilità all'anidride carbonica (26).

Negli acromegalici prevale comunque la forma ostruttiva, che si caratterizza per la presenza di movimenti toraco-addominali in assenza di flusso aereo.

I cambiamenti anatomici nel distretto cranio-facciale, sostenuti dall'azione ipertrofica di GH e di IGF1, determinano un restringimento delle vie aeree intra ed extratoraciche (15). L'entità di questa modificazioni è direttamente proporzionale alla durata della malattia.

Un'ostruzione al flusso nelle alte vie aeree è imputabile anche ad un ispessimento delle corde vocali (sia vere che false), all'ingrossamento della lingua, all'aumento di volume delle ghiandole sottomandibolari e dei seni paranasali.

Durante il sonno le pareti della faringe divengono più facilmente collassabili e la riduzione del lume determina un incremento delle resistenze al passaggio dell'aria. Inoltre, durante il riposo la posizione declive riduce l'efficacia meccanica del sistema toraco-addominale interferendo ulteriormente sugli scambi gassosi (27).

Sul piano clinico, questo fenomeno si caratterizza per la presenza di russamenti (tipici rumori indotti dalla vibrazione del palato molle e dei pilastri posteriori delle fauci per riduzione del lume delle alte vie aeree), sonno frammentato, secchezza delle fauci e stordimento al risveglio, cefalea mattutina, sonnolenza diurna, addormentamenti involontari, alterazioni delle performance cognitive e delle prestazioni lavorative, ed aumento del tempo impiegato per addormentarsi (Sleep Latency Time) (28).

Le complicanze metaboliche sono di frequente riscontro nella patologia acromegalica in quanto il GH contrasta gli effetti dell'insulina sul metabolismo glucidico e lipidico, mentre condivide con essa alcune azioni anaboliche sul metabolismo proteico (15).

L'eccesso di GH induce uno stato d'insulino-resistenza che si associa a diversi quadri clinici (normale tolleranza glucidica, alterata tolleranza glucidica e diabete mellito) a seconda del grado d'iperfunzione compensatoria delle cellule beta pancreatiche (29).

Elevati livelli di GH, età avanzata e lunga durata di malattia sono significativamente predittivi circa la possibilità di sviluppare diabete.

La cura dell'acromegalia si associa generalmente ad una remissione del diabete e ad un ripristino del normale pattern di secrezione dell'insulina, sebbene quest'ultimo effetto possa essere ritardato.

L'octreotide induce un miglioramento dell'insulino-resistenza dato che la riduzione della concentrazione di GH bilancia l'effetto inibitorio del farmaco sulla secrezione d'insulina.

In conseguenza di tale inibizione, gli analoghi della somatostatina, all'inizio della terapia, quando non hanno ancora prodotto un miglioramento dei livelli di ormone della crescita, peggiorano la tolleranza glucidica, che però migliora in corso di trattamento a lungo termine (30). Il pegvisomant migliora la sensibilità all'insulina ed il metabolismo dei carboidrati (31).

L'ormone della crescita interferisce direttamente con diversi enzimi implicati nel metabolismo lipidico che, nei pazienti acromegalici, risulta essere alterato. Essi infatti presentano ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia.

Dopo il trattamento con octreotide i livelli di trigliceridi si riducono notevolmente, aumentano quelli di HDL, mentre i valori di LDL rimangono invariati (32).

Il GH aumenta la massa magra, incrementa anche la spesa energetica a riposo e promuove la conversione di T4 a T3, determinando quindi un aumento del metabolismo basale. Parte dei cambiamenti sul metabolismo proteico derivano dall'influenza esercitata da GH ed IGF1 sulla funzione renale.

L'iperfiltrazione glomerulare è una caratteristica tipica dell'acromegalia (15), infatti la velocità di escrezione urinaria notturna dell'albumina e la clearance della creatinina risultano essere più elevate rispetto ai controlli (33).

Per quanto riguarda le complicanza scheletriche, l'artropatia è la più frequente causa di morbilità ed inabilità negli acromegalici e spesso già alla diagnosi sono presenti segni e sintomi riferibili a problemi articolari (34).

Il coinvolgimento articolare e l'entesopatia sono responsabili dell'aumentata disabilità di questi pazienti e coinvolgono sia i siti assiali che periferici. Lo scheletro appendicolare è coinvolto in diversi gradi in più del 74% dei pazienti. In ordine di frequenza abbiamo il coinvolgimento delle articolazioni periferiche del ginocchio, spalla, gomiti e mani con presenza di gonfiore e stiffness; a seconda dell'attività di malattia è anche possibile trovare ipermotilità o limitazione dei movimenti articolari (35).

A livello radiologico abbiamo un precoce allargamento degli spazi articolari seguito da un più tardivo restringimento dovuto alla deposizione o alla fusione ossea. Frequentemente si riscontra la modificazione della gabbia toracica. L'ossificazione della superficie anteriore dei corpi vertebrali è molto comune. Nei casi più gravi questo processo di ossificazione può condurre alla chiusura degli spazi intervertebrali come nella *DISH syndrome* (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis).

Il *tunnel carpale* sintomatico è presente nei pazienti acromegalici con una prevalenza che varia dal 20 al 64% (36).

A livello renale il GH induce aumento della sintesi di colecalciferolo attraverso l'induzione dell'attività della 1 alfa idrossilasi determinando un aumento dell'assorbimento intestinale di calcio e fosforo, e un aumento del riassorbimento tubulare dei fosfati che contribuisce all'insorgenza di iperfosforemia (20% dei casi). Ipercalcemia (8-16% dei casi) ed ipercalciuria (30-60% dei casi) sono state attribuite oltre che ad un aumento dell'assorbimento intestinale di calcio anche ad un aumento del rimodellamento osseo. Frequente il riscontro di calcoli renali da ipercalciuria (6-12% dei pazienti) (37). I livelli di PTH sono normali. Si osserva un aumento degli indici di sintesi e riassorbimento osseo indicativi di aumentato turnover osseo.

Il GH e l'IGF1 promuovono l'incremento sia della deposizione ossea che del riassorbimento a livello corticale, pure se i dati riferibili alla massa ossea sono ancora controversi anche in relazione ai differenti siti ossei investigati. Nei pazienti acromegalici si osserva aumento della massa corticale ossea. Studi che suddividono i pazienti in base alla presenza o meno di ipogonadismo mostrano che nei pazienti ipogonadici i valori della massa ossea nel tessuto trabecolare sono simili a quelli della popolazione controllo, questo dato suggerisce che l'eccesso di GH e IGF1 induce un incremento della densità dell'osso corticale indipendentemente dalla funzione gonadica mentre l'ipogonadismo sembra co-interagire con gli effetti anabolici del GH sull'osso trabecolare.

Nei pazienti affetti da acromegalia è segnalato un incremento di incidenza di patologie neoplastiche, anche se queste non costituiscono la principale causa di morte (38).

Le neoplasie più frequentemente osservate sono quelle del colon retto, mammella, bronchi e sistema linfo-emopoietico (quest'ultimo verosimilmente per la diminuzione del numero dei linfociti β e delle cellule natural killer) (39). La *neoplasia del tratto gastroenterico* costituisce circa il 27% di tutte le neoplasie che coinvolgono i pazienti acromegalici, il 18% dei quali origina dal tratto colon-rettale (40). Il rischio di cancro del colon negli acromegalici è aumentato dalle 2.6 alle 2.5 volte rispetto alla popolazione generale.

Dati sperimentali in vitro mostrano come l'IGF1 sia in grado di stimolare in vitro la crescita di diverse linee cellulari di carcinoma del colon e cellule di carcinoma mammario. In cellule di carcinoma polmonare e del colon è stata dimostrata la presenza di recettori per l'IGF1. Il GH è in grado di indurre l'espressione del c-myc, un protooncogene in grado di provocare alterazioni displastiche nella mucosa del colon. Sono state evidenziate mutazioni in geni oncosoppressori come il p53 e il DCC (Deleted in Colon Cancer). Molto più recentemente è stata evidenziata, nella mucosa del colon dei pazienti acromegalici, una espressione ridotta del PPAR-gamma (Peroxisome Proliferators Activated Receptors). L'espressione di PPAR-gamma è stato dimostrato essere inversamente proporzionale ai livelli di IGF1, suggerendo un

ruolo diretto di questo fattore nell'aumentata incidenza del tumore al colon (41,42).

Elementi predisponenti sono il sesso maschile, la lunga durata di malattia e l'attività di malattia, la presenza di 3 o più skin tags, la storia familiare di carcinoma del colon, l'età maggiore di 50 anni (ma non tutti hanno riscontrato le stesse correlazioni). Età avanzata e sesso maschile rappresentano un fattore di rischio anche per la popolazione generale. I pazienti acromegalici presentano polipi adenomatosi del colon con frequenza maggiore rispetto ai gruppi di controllo e con maggiore frequenza i polipi sono multipli (43). Il rischio di sviluppare polipi del colon è maggiore nei pazienti giovani rispetto a quelli con età maggiore di 60 anni, a differenza di quanto avviene nella popolazione generale in cui il rischio aumenta con l'aumentare dell'età (40). La spiegazione di tale reperto può essere ricercata nella maggiore attività della malattia acromegalica nei giovani.

E' indicata l'esecuzione di una colonscopia (44) alla diagnosi seguita da ripetizione dell'esame a cadenza biennale o triennale in quei pazienti risultati positivi per poliposi colica e a cadenza quinquennale in quelli risultati negativi.

Il *tumore della mammella* costituisce il 13% di tutte le neoplasie maligne che si riscontrano nell'acromegalia e determina circa l'11% di tutte le morti legate al cancro (15). Il rischio di sviluppare cancro è direttamente proporzionale ai livelli di IGF1 ed è inversamente correlato a IGFBP3.

La combinazione di elevati livelli di IGF1 e bassi valori di IGFBP3 aumenta il rischio relativo di *cancro della prostata* di 9.5 punti (15). Tuttavia, sebbene i livelli di IGF1 siano correlati allo sviluppo di tumori della prostata, questi risultano essere una minoranza.

L'aumento di volume della tiroide in presenza di elevati livelli di GH ed IGF1 è considerato uno degli aspetti tipici della visceromegalia acromegalica.

L'IGF1 aumenta direttamente la proliferazione delle cellule tiroidee e potenzia l'effetto proliferativo del TSH (45).

Nell'acromegalia è aumentato il rischio di sviluppare gozzo, ma la prevalenza di *cancro della tiroide* è ancora materia di discussione.

L'ingrandimento della tiroide sembra verificarsi indipendentemente da fattori nutrizionali, endemici o ereditari ma risulta essere associato all'età, alla durata di malattia ed ai livelli di IGF1.

La palpazione del collo e l'esame ecografico hanno rilevato la presenza di gozzo nel 25-92% dei casi, indipendentemente dai valori di TSH (15).

Un gozzo multinodulare è rilevabile nel 65% dei pazienti e la possibilità di sviluppare noduli tiroidei aumenta all'aumentare della durata della malattia (46).

Il cancro della tiroide costituisce il 3.1% di tutte le neoplasie maligne che si riscontrano negli acromeglici. Tuttavia un recente studio indica il tumore tiroideo come la neoplasia più frequente (4.7%) nei pazienti acromegalici (47). I tumori esprimono recettori per IGF1 e sono prevalentemente carcinomi

papilliferi, con un comportamento poco aggressivo (raramente sono multifocali e la mortalità per tali neoplasie è bassa) (48,49).

Diagnosi

La diagnosi di acromegalia si effettua mediante la valutazione basale e dopo test di soppressione dell'ormone della crescita e della IGF1.

Il miglior test singolo per effettuare la diagnosi è il dosaggio dell'IGF1 che permette chiaramente di differenziare i pazienti affetti da malattia dai soggetti non acromegalici.

Elevati livelli di IGF1 associati ad elevati livelli di GH, permettono di effettuare una diagnosi, rendendo superflui ulteriori test ematochimici (50).

E' importante ricordare che nell'acromegalia i livelli sierici di GH sono elevati ma, livelli elevati di GH per se non consentono di effettuare la diagnosi di malattia (51). Solo valori di GH maggiori di 40 µg/l possono essere considerati patognomonici per acromegalia, mentre valori di GH inferiori a 0.3-0.4 µg/l permettono di escludere la diagnosi nella maggior parte dei casi (52).

Livelli elevati di GH si riscontrano in diverse condizioni fisiologiche (soggetti sani durante i picchi di secrezione di GH, dopo i pasti, durante l'esercizio fisico e durante il sonno) e in alcune patologie (diabete mellito, patologie epatiche, insufficienza renale cronica, depressione, malnutrizione,

disturbi alimentari, ipertiroidismo). In molte di queste condizioni i livelli di IGF1, contrariamente a quello che succede nell'acromegalia, sono bassi (53-56).

Per riuscire a differenziare le condizioni fisiologiche dalla malattia acromegalica, si deve effettuare il dosaggio del GH durante il test con carico orale di glucosio (OGTT), il gold standard per la diagnosi di acromegalia. Viene effettuato dopo una notte di digiuno posizionando un ago cannula eparinata nell'avambraccio del paziente. I prelievi per dosare il GH (ed eventualmente anche la glicemia e l'insulinemia) vengono effettuati ai tempi: - 30, 0, 30, 60, 90 e 120 minuti. Al tempo 0 si somministrano 75 g di glucosio.

Il cut off proposto prevede livelli di GH $< 0.3-0.4 \mu\text{g/l}$ per l'esclusione della diagnosi di acromegalia; il valore di $1 \mu\text{g/l}$ generalmente accettato al giorno d'oggi, è ritenuto troppo elevato, dato che nel soggetto normale i valori di GH scendono di solito a $0.14 \mu\text{g/l}$ dopo OGTT (57).

La risposta degli acromegalici è comunque eterogenea: in un terzo dei casi il carico stimola la secrezione di GH, in un terzo i valori rimangono invariati ed in un altro terzo si assiste ad una lieve diminuzione senza soppressione al di sotto del cut off di normalità.

I livelli plasmatici di IGF1, indicativi della secrezione di GH durante le 24 ore precedenti, sono invariabilmente elevati nell'acromegalia. Il suo dosaggio, come sottolineato in precedenza, costituisce il miglior test di screening per individuare l'acromegalia ed è utile per monitorare l'attività della malattia nel follow up. In questo caso, bisogna considerare che possono rimanere elevati per

mesi dopo che i livelli di GH vengono adeguatamente controllati dal trattamento.

Il range di normalità dell'IGF1 dipende dall'età e dal sesso; i suoi valori s'innalzano fisiologicamente durante la gravidanza e la pubertà mentre possono essere ridotti in corso di malattie epatiche (50).

Anche i livelli di IGFBP3 sono elevati nell'acromegalia, ma la loro misurazione ha un valore diagnostico aggiuntivo trascurabile.

In una percentuale variabile di pazienti si evidenzia una risposta anomala al TRH e al GnRH, ma nella pratica clinica questi test non vengono utilizzati a scopo diagnostico (59).

In fase diagnostica è importante effettuare lo studio della funzione antero-ipofisaria per valutare la presenza di ipersecrezione ormonale associata (PRL, TSH) e la presenza di deficit di altre tropine ipofisarie.

La RM o la TC sono le metodiche di imaging utilizzate per la localizzazione dei tumori ipofisari (visibili nel 99% dei casi), indispensabile nella fase diagnostica e fondamentale anche ai fini della decisione terapeutica.

L'esame di prima scelta è la RM della regione ipotalamo ipofisaria, eseguita con mezzo di contrasto paramagnetico; l'adenoma ipofisario appare ipointenso. Tale esame strumentale permette inoltre di valutare l'eventuale compressione del chiasma ottico e/o invasione del seno cavernoso.

Pazienti che mostrano segni clinici tipici dell'acromegalia, normali valori di GH ed IGF1 e nessuna evidenza di tumore ipofisario rappresentano

probabilmente un'acromegalia “spenta”, associata ad un adenoma ipofisario infartuato che esita in una sella vuota.

Trattamento

Il trattamento dell'acromegalia è volto a rimuovere la massa tumorale (o almeno a ridurne le dimensioni e/o a controllarne la crescita), inibire l'ipersecrezione di GH, normalizzare i livelli di IGF1, alleviare i sintomi e ridurre morbilità e mortalità dei pazienti (50).

I criteri di guarigione e/o remissione sono stati recentemente rivalutati durante l'ultima Consensus e prevedono valori di GH durante OGTT inferiori a 0.4 µg/L, quando vengono usati kit di dosaggio ultrasensibili e di IGF1 nella norma per sesso e per età (60). Anche il controllo della massa tumorale è un obiettivo essenziale della terapia. Solitamente esiste una concordanza tra la risposta biochimica ed anatomica, ma bisogna sottolineare che lo shrinkage del tumore può verificarsi anche in assenza della normalizzazione dei parametri biochimici (61). Le dimensioni del tumore devono essere monitorate mediante RM. Esistono attualmente tre approcci terapeutici principali: la chirurgia, il trattamento farmacologico e la radioterapia.

Terapia chirurgica

L'exeresi per via transnasosfenoidale degli adenomi è il mezzo più rapido per ridurre i livelli di GH ed IGF1 ed alleviare i sintomi compressivi della massa tumorale. In assenza di controindicazioni costituisce il presidio terapeutico di prima linea. In caso di microadenomi intrasellari la rimozione chirurgica normalizza i livelli di IGF1 nel 75-95% dei pazienti. L'efficacia è minore in caso di macroadenomi non invasivi, in cui l'IGF1 ritorna ai valori di normalità nel 40-68% dei pazienti. L'esatta influenza delle dimensioni del tumore sul risultato non è certa, tuttavia in caso di neoplasie di almeno 2 cm di diametro le possibilità di remissione completa sono notevolmente ridotte (62): il 40-60% dei macroadenomi non riesce ad essere controllato completamente con la sola chirurgia (ad esempio quelli con un'invasione laterale del seno cavernoso o quelli con un'invasione intra-aracnoidea transcapsulare).

I livelli di GH preoperatori sembrano correlare in maniera inversa con le possibilità di successo dell'intervento (63). Fondamentali sono anche l'esperienza del chirurgo (che effettui almeno 50 interventi all'anno sull'ipofisi) e la presenza di un team multidisciplinare composto da neurochirurghi, endocrinologi e radioterapisti (63,64).

La scelta di nuovi mezzi e tecniche (navigazione computerizzata, endoscopia, risonanza magnetica intraoperatoria) in associazione o al posto di quelle tradizionali dipende dalle preferenze del chirurgo.

In mani esperte le complicanze della chirurgia per via transnasosfenoidale sono rare (deterioramento della vista 0,1%, paralisi transitoria dell'oculomotore

0.3%, meningite 0,3%, fistola liquorale 1%, danno all'arteria carotide <1%, epistassi <1%) e pertanto la sicurezza degli interventi con le nuove tecniche ha un margine di miglioramento estremamente limitato da questo punto di vista.

Solo raramente è indicata la craniotomia come approccio chirurgico (65).

Costituiscono una controindicazione all'intervento una grave cardiomiopatia o patologia respiratoria, la mancata disponibilità di un chirurgo esperto o il rifiuto del paziente.

Il trattamento medico prima dell'intervento non è controindicato, tuttavia non ci sono ancora prove sufficienti che permettano di affermare che migliori l'outcome postoperatorio. Infatti i risultati degli studi sono ancora contrastanti: secondo alcuni il pre-trattamento con analoghi della somatostatina può migliorare la percentuale di normalizzazione dei livelli di GH ed IGF1 dopo la chirurgia e ridurre il tempo di ospedalizzazione, mentre altri autori non confermano questo dati (66,67).

Quando la terapia chirurgica non può essere effettuata o non comporta la guarigione, la terapia medica contribuisce a migliorare l'outcome del paziente (68,69).

Terapia farmacologica

Esistono tre classi di farmaci per il trattamento medico dell'acromegalia: gli analoghi della somatostatina, gli antagonisti recettoriali del GH e i dopamino agonisti.

Gli *analoghi della somatostatina (octreotide e lanreotide)* si legano ai sottotipi 2 e 5 dei recettori della somatostatina, presenti sulle cellule somatotrope adenomatose, esercitando effetti antisecretori ed antitumorali. L'efficacia dei vari analoghi è sostanzialmente equivalente.

Si ottiene una riduzione dei livelli di GH sotto i 2 µg/L nel 60-70% dei pazienti ed una normalizzazione di IGF1 nel 50-80% dei casi (70).

La riduzione del volume tumorale si verifica tra il 20 ed il 70% dei casi (indipendentemente dall'età dei pazienti e dalle dimensioni iniziali del tumore) e sembra che il massimo beneficio possa essere raggiunto dopo 10 anni di terapia (71,72).

Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono: meteorismo e crampi addominali (che diminuiscono dopo i primi mesi di trattamento), calcolosi della colecisti e fango biliare (solo raramente colecistite) (73).

Alcuni studi hanno dimostrato un effetto soppressivo degli analoghi della somatostatina sulla funzione beta cellulare, il che potrebbe peggiorare la tolleranza glucidica. Tale effetto viene solitamente controbilanciato dalla diminuzione dei livelli di GH e nel complesso si assiste ad un miglioramento dell'insulino-resistenza durante il trattamento (30).

Le indicazioni all'impiego di tali farmaci possono essere varie: come terapia di prima linea, quando ci sono evidenze che la chirurgia avrà uno scarso successo (grosso tumore con espansione extrasellare in assenza di sintomi compressivi); dopo la chirurgia, se non si è ottenuto un controllo biochimico

della malattia; prima della chirurgia per trattare le comorbilità che possono complicare o controindicare l'intervento; per controllare la malattia dopo aver effettuato la radioterapia prima che si manifestino gli effetti della stessa (possono essere necessari anche anni).

Gli *antagonisti del recettore del GH (pegvisomant)* agiscono legandosi al recettore del GH impedendone la dimerizzazione, bloccandone la trasduzione del segnale ed inibendone l'attività (74).

È indicato in pazienti che mostrano livelli di IGF1 persistentemente elevati nonostante abbiano raggiunto la dose massimale di analoghi della somatostatina.

In tali pazienti, nella maggior parte delle serie riportate, è in grado di normalizzare l'IGF1 nel 76% dei casi (75). Tuttavia, esso non può rappresentare la terapia farmacologica di prima scelta, a meno che il paziente non sia stato sottoposto precedentemente ad intervento chirurgico o radioterapia.

Tra gli effetti collaterali si annoverano modeste alterazioni transitorie della funzionalità epatica (25%), lipodistrofia ed un aumento di volume dell'adenoma (<2%). Tuttavia per quanto riguarda quest'ultimo evento, non può essere imputato con certezza al pegvisomant ma potrebbe essere indipendente e dovuto alla storia naturale della neoplasia o alla sospensione degli analoghi della somatostatina (esercitanti un effetto di controllo sulla massa tumorale). Resta comunque l'indicazione ad effettuare controlli periodici con RMN (76).

E' stato dimostrato, inoltre, che Pegvisomant determina un netto miglioramento della qualità di vita (77).

Studi preliminari che prevedono l'associazione di analoghi della somatostatina ed antagonisti del recettore del GH suggeriscono buoni risultati della terapia combinata (78).

Gli *agonisti dopaminergici (bromocriptina e cabergolina)* riducono modestamente i sintomi dell'acromegalia e normalizzano l'IGF-1 nel 10% dei casi, con una maggiore efficacia della cabergolina rispetto alla bromocriptina (79). Solo nel 5% dei casi si è verificata una diminuzione della massa tumorale (80).

L'impiego è indicato: dopo la chirurgia (solo occasionalmente come terapia di prima linea) in pazienti selezionati con livelli di prolattina marcatamente elevati e valori di GH ed IGF1 solo modestamente superiori alla norma; in aggiunta alla terapia con analoghi della somatostatina in pazienti non responsivi al dosaggio massimo con analoghi della somatostatina (circa il 50% dei pazienti riesce ad ottenere un buon controllo dei livelli di GH ed IGF1 con la terapia combinata).

Dato che nei pazienti con malattia di Parkinson l'uso della cabergolina (a dosaggi peraltro molto più elevati di quelli impiegati nell'acromegalia) si associa ad anomalie valvolari cardiache, è opportuno eseguire controlli ecocardiografici periodici nei pazienti posti in tale trattamento (81).

Radioterapia/Radiochirurgia

I possibili candidati a tale trattamento sono pazienti che non hanno ottenuto né una normalizzazione dei livelli ormonali né un arresto della crescita del tumore con la chirurgia e la terapia medica o pazienti in terapia con pegvisomant a rischio di espansione tumorale (82).

Con la radioterapia convenzionale (irradiazione esterna centrata sul tumore, apportante una dose di circa 50 Gy al mese frazionata in una ventina di sedute) si ottiene una riduzione dei valori di GH al di sotto di $<2 \mu\text{g/L}$ e una normalizzazione di IGF1 si ottengono tra il 5 ed il 60% dei casi entro 7 anni. Gli effetti massimi sono visibili a 10-15 anni dal trattamento (circa il 70%) e durante questo intervallo è necessario continuare la terapia medica (83).

Esiste la possibilità di somministrare la radioterapia in singola dose e in maniera più focalizzata mediante Gamma Knife o Acceleratore Lineare.

La Gamma Knife è superiore rispetto all'acceleratore lineare perché riesce a colpire maggiormente il tumore a parità d'irradiazione ricevuta dalle vie ottiche e la radionecrosi è estremamente precisa.

Con questa metodica la percentuale di successo terapeutico a 5 anni varia tra il 29 ed il 60% nelle diverse serie (84,85). Bisogna sottolineare che esiste un bias riguardo questi studi dato che accedono a questa metodica solo pazienti con tumori di piccole dimensioni.

Prima di effettuare la radiochirurgia è essenziale sospendere la terapia medica che altrimenti ne diminuirebbe l'efficacia (86).

Non è stato ancora provato che la modalità con gamma knife migliori i livelli di GH ed IGF1 più velocemente rispetto alla forma convenzionale.

Un effetto collaterale importante di questo trattamento è l'ipopituitarismo che si verifica nel 50% dei casi (87,88). Esiste un piccolo (5.5%) ma significativo rischio di incorrere in difetti visivi (che sembra essere maggiore con la modalità stereotassica). L'irradiazione del chiasma non è mai nulla, ma se riceve meno di 10 Gy, la zona può essere comunque considerata *safe*.

La modalità convenzionale si associa ad un rischio di sviluppare secondi tumori che è di poco superiore a quello della popolazione di riferimento. È aumentata anche l'incidenza di eventi cerebrovascolari (conseguentemente ad una vasculopatia da radiazioni) (89).

ACROMEGALIA E PATOLOGIA NODULARE TIROIDEA

L'ingrandimento della tiroide è un fenomeno comune nell'acromegalia. L'aumento di volume della tiroide in presenza di elevati livelli di GH ed IGF1, infatti, è considerato uno degli aspetti tipici della visceromegalia acromegalica in quanto l'IGF1 aumenta direttamente la proliferazione delle cellule tiroidee e potenzia l'effetto proliferativo del TSH (45).

La ricerca di disfunzioni tiroidee in presenza di elevati valori di GH e di IGF1 ha prodotto risultati contrastanti in quanto il riscontro di una problematica tiroidea è stata rilevata in una percentuale variabile dal 25 al 92% dei casi a seconda delle serie (45,48). Questa discrepanza può essere spiegata dalle differenti modalità di misurazione delle dimensioni tiroidee e dalla prevalenza del gozzo nelle varie aree geografiche con differenti gradi di intake iodico.

In particolare il gozzo multinodulare è presente nel 65% dei pazienti e può essere tossico nel 15% di questi. Pertanto, al momento della diagnosi di acromegalia, dovrebbe essere sempre effettuata una valutazione morfologica (ecografia) e funzionale (laboratorio) della tiroide. Il dosaggio di TSH, FT3, FT4 permette, inoltre, di escludere un eventuale ipotiroidismo secondario ad effetto massa. Un gozzo multinodulare è rilevabile nel 65% dei pazienti e la possibilità di sviluppare noduli tiroidei aumenta all'aumentare della durata della malattia (46).

Tuttavia se è certo che nell'acromegalia è aumentato il rischio di sviluppare gozzo, la prevalenza di *cancro della tiroide* è ancora materia di discussione. Il cancro della tiroide costituisce il 3.1% di tutte le neoplasie maligne che si riscontrano negli acromeglici. Tuttavia un recente studio indica il tumore tiroideo come la neoplasia più frequente (4.7%) nei pazienti acromegalici (47). I tumori esprimono recettori per IGF1 e sono prevalentemente carcinomi papilliferi, con un comportamento poco aggressivo (raramente sono multifocali e la mortalità per tali neoplasie è bassa) (48,49).

Non sono attualmente disponibili in letteratura dati sulle caratteristiche elastosonografiche dei noduli tiroidei nei pazienti acromegalici.

ECOGRAFIA TIROIDEA

L'ecografia è una metodica oramai diffusa in tutto il mondo usata come indagine di primo livello nella patologia nodulare tiroidea. La sua utilità è oramai universalmente riconosciuta sia nella individuazione che nella caratterizzazione dei noduli tiroidei.

L'analisi citologica del materiale ottenuto dall'agoaspirato tiroideo, invece, per la sua elevata sensibilità e specificità, è ritenuta la procedura migliore nella distinzione fra noduli tiroidei benigni e maligni. Tuttavia, comparato con l'agoaspirato, l'ecografica ha il vantaggio di essere una procedura non invasiva e di fornire informazioni immediate; per questo motivo è stata oggetto di numerosi studi atti a stabilire la sua capacità di distinguere i noduli tiroidei benigni da quelli maligni.

Fujimoto et al. (90) sono stati i primi a descrivere l'uso dell'ecografia nella diagnosi della patologia nodulare tiroidea. Da allora numerosi studi si sono susseguiti con l'obiettivo di stabilire l'utilità dell'ecografia nella diagnosi differenziale dei noduli tiroidei.

Il rapido sviluppo delle apparecchiature ecografiche e la disponibilità di sonde ad alta frequenza (13-15 MHz), inoltre, ha determinato un aumento del riscontro di noduli tiroidei di piccole dimensioni (2-3 mm) altrimenti non rilevabili. Infatti, nel 13-50% della popolazione generale è possibile, con l'ecografia, riscontrare la presenza di noduli clinicamente non palpabili (91). In

seguito all'aumentato riscontro del numero di noduli si è cercato di individuare quali fossero i criteri ecografici di sospetto secondo i quali selezionare i noduli da agoaspirare.

Attualmente si ritiene che i patterns ecografici più frequentemente associati al carcinoma tiroideo sono: l'*ipoecogenicità* del nodulo rispetto al parenchima tiroideo circostante, l'*assenza di alone anecogeno* periferico e la presenza di *microcalcificazioni* (92-94). Inoltre, anche l'aumentata *vascolarizzazione intralesionale*, indicata da alcuni come segno di sospetta malignità (95) per altri ha un basso valore predittivo (96). Tuttavia è universalmente noto che nessun singolo pattern ecografico può essere considerato specifico per il carcinoma tiroideo. Pertanto, sebbene la specificità dell'associazione di questi tre criteri (ipoecogenicità, assenza di alone anecogeno, vascolarizzazione intralesionale) sia molto elevata (97%), la sensibilità è molto bassa (17%). Tuttavia la contemporanea presenza di questi patterns ecografici può correlarsi con la presenza di carcinoma tiroideo e pertanto è consigliabile che un nodulo con queste caratteristiche ecografiche venga sottoposto ad agoaspirato (95).

Recentemente la Società Americana dei Radiologi Ecografisti ha rivisto i criteri ecografici associati a cancro tiroideo aggiungendo il *pattern solido* e la *forma* (nodulo più alto che largo) (97). Tuttavia, anche in questo caso, nessuno dei sopracitati criteri preso singolarmente ha un sufficiente valore predittivo positivo e quando multipli patterns di malignità sono contemporaneamente

presenti in un nodulo la specificità aumenta ma la sensibilità diventa inaccettabilmente bassa (98).

Tuttavia, nonostante tutti questi limiti, anche la più recente Consensus sulla diagnosi del nodulo tiroideo ha ribadito il ruolo cruciale dell'ecografia nella selezione dei noduli da sottoporre ad agoaspirato (97-99).

Va infine ricordato, inoltre, che l'ecografia riveste anche un ruolo importante nella valutazione delle altre strutture del collo. L'esame ecografico del collo, infatti, va sempre esteso alle strutture anatomiche adiacenti alla tiroide con particolare attenzione alle stazioni linfonodali del collo per escludere la presenza di linfonodi patologici.

Infine è ormai riconosciuto il ruolo dell'ecografia come ausilio nell'esecuzione dell'agoaspirato tiroideo. Infatti, la procedura dell'agoaspirato, secondo le recenti linee guida, dovrebbe essere sempre effettuata sotto guida ecografica.

ELASTOSONOGRAFIA TIROIDEA

L'elastosonografia (US-E) è una nuova tecnica ecografica che, per la capacità di fornire informazioni sulla durezza tissutale (100,101), viene considerata come una sorta di "palpazione elettronica". Il principio di base dell'US-E risiede nel fatto che la compressione del tessuto esaminato con la sonda produce una distorsione, minore nei tessuti duri e maggiore nei tessuti soffici, che può essere rilevata e quantificata misurando il grado di distorsione del fascio di ultrasuoni proveniente dalla sonda (100).

E' noto che le lesioni tumorali presentano solitamente una durezza maggiore rispetto al tessuto normale (102) e pertanto, l'US-E è stata validata come utile strumento nella diagnosi differenziale fra lesioni nodulari benigne e maligne. Diversi studi, infatti, hanno dimostrato l'utilità dell'USE-E nella diagnosi della patologia neoplastica della prostata, della mammella, del pancreas e dei linfonodi (103-105).

Recentemente l'US-E è stata utilizzata anche nella valutazione della patologia nodulare tiroidea ed è stata proposta come il miglior strumento non invasivo per individuare il carcinoma tiroideo (106-112). Tuttavia solo di recente la metodica elastosonografica ha fatto il suo ingresso nella diagnostica della patologia nodulare tiroidea.

Come accennato il suo principio si basa sul fatto che la compressione di un tessuto produce una distorsione al suo interno che è minore nei tessuti duri rispetto a quelli più soffici. Tale distorsione è quantificabile misurando il grado di distorsione del fascio di ultrasuoni sotto l'applicazione di una forza esterna con la sonda.

Inizialmente l'elasticità tissutale veniva misurata attraverso una processazione *off-line* di tutte le immagini ottenute prima e dopo la compressione con la sonda ma questa tecnica è scomoda e richiede molto tempo.

Pertanto, più recentemente sono state sviluppate delle metodiche in grado di determinare la distorsione tissutale in tempo reale (*real-time*) consentendo una notevole riduzione del tempo di durata ed una maggior praticità dell'esame.

Tra queste metodiche ricordiamo: *Spatial Correlation Method*, *Phase-shift Tracking Method* e *Combined Autocorrelation Method*.

Ciascun metodo presenta dei vantaggi e degli svantaggi.

Lo *Spatial Correlation Method* consente di misurare il grado di distorsione in due dimensioni (longitudinale e laterale), tuttavia questa metodica è time-consuming e pertanto non può essere eseguita in real-time.

Il *Phase-shift Tracking Method*, invece, è basato su un metodo di autocorrelazione conosciuto come il principio dell'effetto Doppler. Questa metodica determina con precisione i movimenti longitudinali del tessuto ma

compensa poco i movimenti in direzione laterale, costituendo questo un grosso svantaggio nella tecnica di compressione a mano libera.

Il metodo *Combined Autocorrelation Method (CAM)*, invece, recentemente sviluppato, consente di compensare fino a 4 mm gli scivolamenti in laterale (113-114). Con il metodo CAM l'elastasonografia può essere effettuata durante l'esame ecografico usando in real-time lo stesso ecografo e la stessa sonda.

In pratica la sonda viene posizionata sul collo, si esercita una lieve pressione e si seleziona il nodulo da analizzare inquadrandolo con un apposito *box* che appare sul monitor dell'ecografica. Le dimensioni del *box* possono essere modificate per adattarle alle dimensioni del nodulo e, al fine di ottenere delle immagini di elasticità attendibili, il *box* deve essere centrato sul nodulo in modo da includere anche un'area sufficiente di parenchima tiroideo normale circostante.

Il principio dell'elastasonografia consiste nell'acquisire due immagini (prima e dopo la compressione con la sonda) e di valutare la distorsione tissutale mediante la misurazione della propagazione del fascio di ultrasuoni ed il software CAM è in grado di fornire una precisa valutazione di questa distorsione tissutale. Il software produce un elastosonogramma che viene rappresentato graficamente su una immagine ecografica B-mode standard mediante una scala di colori che varia dal rosso/verde per gli elementi dotati di una maggior distorsione (tessuti soffici) al blu per quelli con minima o nulla distorsione (tessuti duri ed anelatici).

Al fine di valutare l'elasticità dei noduli, il pattern elastosonografico di ciascun nodulo viene confrontato con quello del tessuto tiroideo circostante ed in base a questo le lesioni possono essere classificate in diverse classi di durezza. Infatti, nonostante in passato sia stato proposto anche un indice numerico (*stiffness index*) (111), attualmente prevale la classificazione per classi di elasticità (*Elasticity Score, ES*). Alcuni autori hanno utilizzato la classificazione in 5 classi di durezza, come era stato proposto per il tumore della mammella (107) ma la classificazione più frequentemente utilizzata è quella in 4 classi di durezza (109,110,112,115).

La classificazione in 4 classi prevede che: ai noduli che presentano elasticità in tutta l'area esaminata (nodulo omogeneamente verde) si attribuisca un ES pari a 1; ai noduli che presentano elasticità nella maggior parte dell'area esaminata (nodulo prevalentemente verde) si attribuisca un ES pari a 2; ai noduli che presentano durezza nella maggior parte dell'area esaminata (nodulo prevalentemente blu) si attribuisca un ES pari a 3; ai noduli completamente anelastici (nodulo omogeneamente blu) si attribuisca un ES pari a 4 (Fig. 2).

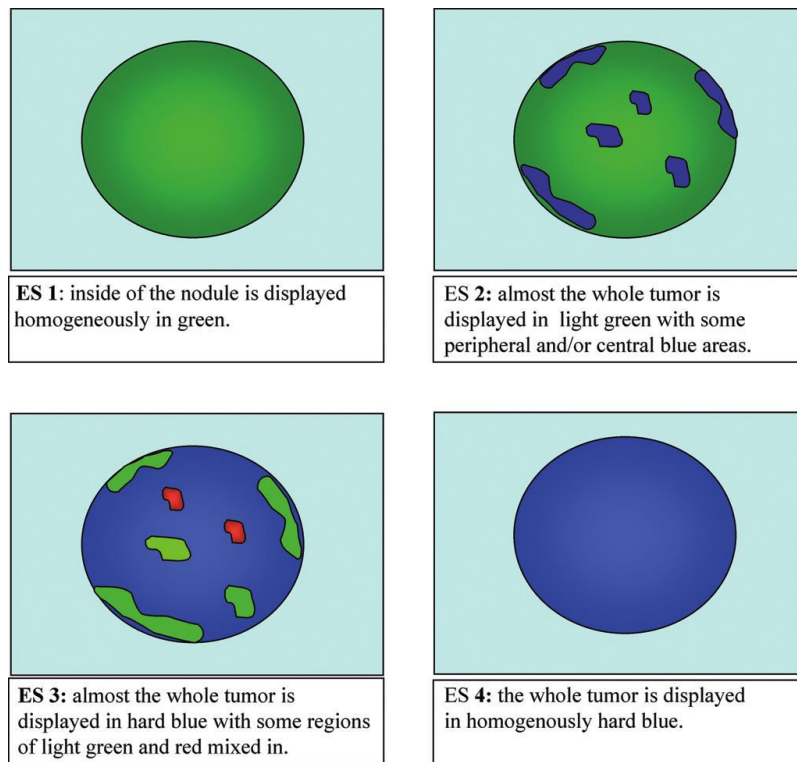


Fig. 2 (modificata da Asteria, Thyroid, 2008)

Elasticity Score 1 (ES1). Tutto il nodulo appare omogeneamente verde alla valutazione US-E.

Elasticity Score 2 (ES2). Il nodulo mostra un pattern di elasticità nella maggior parte dell'area esaminata (il nodulo è prevalentemente verde ma con alcune piccole aree blu periferiche o centrali).

Elasticity Score 3 (ES3). Il nodulo mostra un pattern di durezza nella maggior parte dell'area esaminata (il nodulo è prevalentemente blu ma con alcune piccole aree verdi periferiche o centrali).

Elasticity Score 4 (ES4). Il nodulo mostra un pattern di durezza in tutta l'area esaminata (l'intero nodulo è omogeneamente blu alla valutazione US-E).

Per ridurre la variabilità inter- ed intra-osservatore, il grado di pressione esercitata sul collo con la sonda, viene visualizzata in real-time su una scala numerica da 1 a 5 e, durante tutta l'esecuzione dell'esame, essa deve essere mantenuta costante fra i livelli 3 e 4, livelli di pressione ottimale per la valutazione elastosonografica.

Nella valutazione dei noduli misti l'ES si attribuisce solo alla componente solida della lesione. Nei noduli più grandi di 30 mm, per evitare artefatti, si preferisce studiare la lesione nodulare in due tempi (prima la porzione craniale e poi quella distale).

Infine, i noduli completamente liquidi o completamente calcifici non sono efficacemente valutabili con la metodica elastografica.

SCOPO DELLO STUDIO

Gli obiettivi di questo studio sono indagare i noduli tiroidei nei pazienti acromegalici con l'elastosonografia e valutare l'accuratezza diagnostica di questa metodica nell'individuare la patologia tumorale tiroidea in questa selezionata popolazione.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Sono stati valutati 35 pazienti acromegalici consecutivi giunti presso la Divisione di Endocrinologia del nostro Istituto. La diagnosi di acromegalia e la definizione di patologia in fase attiva sono state effettuate sulla base dei segni clinici, della presenza di valori basali di GH elevati, della mancata soppressione del GH sotto 1 µg/l dopo carico orale di glucosio standard e sulla base dei valori sierici di IGF1 superiori ai valori di riferimento per sesso ed età (50).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti preliminarmente ad ecografia convenzionale B-mode (US) completa di studio color-power-Doppler. Dieci soggetti senza evidenza di formazioni nodulari solide (5 pazienti con ghiandola tiroidea normale, 3 con tiroidite di Hashimoto, 1 che presentava solo formazioni cistiche ed 1 tiroidectomizzato per carcinoma papillifero) sono stati esclusi dallo studio. L'US-E, invece, è stata eseguita negli altri 25 pazienti (15 donne e 10 uomini, età media 57.2 ± 12.14 anni), che presentavano almeno un nodulo solido.

Tutti i soggetti arruolati hanno dato il proprio consenso informato a partecipare allo studio, il quale è stato approvato dal Comitato Etico del nostro Istituto.

In base ai sovraccitati criteri 10 pazienti presentavano acromegalia attiva: fra questi, 2 erano di neodiagnosi, 3 erano stati precedentemente sottoposti a chirurgia ipofisaria senza successo (seguita in 1 caso da radioterapia) ed i rimanenti 5 non erano sufficientemente ben controllati dalla terapia medica (preceduta in 1 caso dalla radioterapia). Sette pazienti erano guariti dall'acromegalia dopo l'adenomectomia ipofisaria mentre i rimanenti 8 pazienti erano ben controllati dalla terapia medica (analoghi della somatostatina associati in 2 casi a cabergolina ed in 1 caso a pegvisomant): fra questi pazienti, 5 avevano effettuato un intervento di neurochirurgia ipofisaria non seguito da radioterapia ed 1 era stato trattato con la sola radioterapia ipofisaria; per i rimanenti 2 pazienti la terapia medica era stata scelta come trattamento primario. Tutti i pazienti erano eutiroidei e presentavano valori sierici di calcitonina nella norma.

Sono stati valutati, inoltre, 31 pazienti non acromegalici affetti da struma nodulare (21 donne e 10 uomini, età media 58 ± 11.42 anni) e 23 pazienti non acromegalici affetti da struma nodulare ma che avevano già eseguito un agoaspirato tiroideo con diagnosi indeterminata (TIR 3) (19 donne e 4 uomini, età media 50.7 ± 10.3 anni).

Ecografia tradizionale ed elastosonografia tiroidea

L'US e l'US-E sono state eseguite da un unico endocrinologo ecografista, utilizzando un ecografo Hitachi Logos E, EUB 7500, (Esaote SpA, Genoa,

Italy) con sonda lineare da 6-13 MHz. In tutti i noduli tiroidei sono stati valutati i seguenti parametri ecografici: *natura*, vale a dire solido, liquido o misto; *ecogenicità*, vale a dire iperecogeno, isoecogeno o ipoecogeno rispetto al parenchima normale; *margini*, vale a dire regolari o irregolari; *dimensioni*; *omogeneità*, vale a dire omogeneo o disomogeneo; *calcificazioni*, vale a dire grossolane o microcalcificazioni (se caratterizzate da spots iperecogeni inferiori a 2 mm senza ombra acustica); *vascolarizzazione*, vale a dire assenza di flusso (tipo I), flusso perinodulare e assente o minimo flusso intranodulare (tipo II), flusso marcatamente intranodulare e assente o minimo flusso perinodulare (tipo III) (96).

Il volume tiroideo è stato calcolato con la formula dell'ellisse ($\pi/6$ x altezza x lunghezza x profondità) per ciascun lobo (116).

Tutti i noduli solidi sono stati valutati con l'US-E. Il principio dell'US-E consiste nell'acquisire due immagini ecografiche (prima e dopo la compressione del tessuto con la sonda) e nel determinare, attraverso la misurazione della distorsione del fascio di ultrasuoni, il grado di durezza del tessuto. Per tali misurazioni è stato utilizzato un software dedicato in grado di effettuare una misurazione accurata del grado di distorsione tissutale (CAM: combined autocorrelation method, fornito da Hitachi Medical, Tokyo, Japan).

L'elastogramma viene visualizzato, in base al grado di durezza, su un'immagine B-mode in una scala di colori che va dal rosso (tessuti soffici) al verde (tessuti con un grado di durezza intermedio) fino al blu (tessuti duri ed

anelastici). Al fine di valutare l'elasticità dei noduli, il pattern elastosonografico di ciascun nodulo è stato confrontato con quello del tessuto tiroideo circostante ed in base al pattern elastosonografico le lesioni sono state classificate in 4 classi di durezza chiamate elasticity score (ES) (109,110,112,115).

Ai noduli che presentavano elasticità in tutta l'area esaminata (nodulo omogeneamente verde) è stato attribuito un ES pari a 1; ai noduli che presentavano elasticità nella maggior parte dell'area esaminata (nodulo prevalentemente verde) è stato attribuito un ES pari a 2; ai noduli che presentavano durezza nella maggior parte dell'area esaminata (nodulo prevalentemente blu) è stato attribuito un ES pari a 3; ai noduli completamente anelastici (nodulo omogeneamente blu) è stato attribuito un ES pari a 4.

Per ridurre la variabilità inter- ed intra-osservatore, la pressione esercitata sul collo, visualizzata in real-time su una scala numerica da 1 a 5, è stata mantenuta costante durante tutta l'esecuzione dell'esame al livello di pressione ottimale per la valutazione elastosonografica (livello compreso fra 3 e 4).

Al fine di ottenere delle immagini di elasticità attendibili, il box è stato centrato sul nodulo in modo da includere anche un'area sufficiente di parenchima tiroideo normale circostante. Nella valutazione dei noduli misti l'ES è stato attribuito solo alla componente solida della lesione. Nei noduli più grandi di 30 mm, per evitare artefatti, si è studiato prima la porzione craniale e poi quella distale. Sono stati acquisite diverse immagini elastografiche e le migliori sono state usate per l'assegnazione dell'ES.

Le immagini, inoltre, sono state anche memorizzate per essere esaminate da un secondo endocrinologo ecografista. La concordanza nella classificazione dei parametri elastosonografici fra i due osservatori è stata del 90%. In particolare, fra i due osservatori, l'ES finale è risultato coincidente in 81 dei 90 noduli. In 9 casi il punteggio finale è stato attribuito dopo una rivalutazione congiunta delle immagini memorizzate.

Diagnosi citologica

Come parametro di riferimento per stabilire la natura benigna o maligna della lesione si è utilizzato l'esame citologico del materiale ottenuto mediante agoaspirato (FNAC). Tale metodica, infatti, per la sua elevata sensibilità e specificità, è universalmente considerata come il miglior singolo strumento per la diagnosi differenziale fra patologia tiroidea benigna e maligna.

L'agoaspirato è stato eseguito, sotto guida ecografica, usando un ago da 22-gauge inserito in una siringa da 20 mL. L'adeguatezza del materiale aspirato è stato definito secondo quanto indicato dalle recenti linee guida della Papanicolau Society (117).

I criteri per stabilire quali noduli dovessero essere sottoposti ad agoaspirato sono stati: a) dimensioni maggiori di 6 mm; b) simultanea presenza di almeno due patterns ecografici di malignità, vale a dire ipoecogenicità, margini irregolari, vascolarizzazione intralesionale e microcalcificazioni, che suggerissero la presenza di malignità (96,97,98); c) elastosonografia indicativa

di nodulo duro (ES 3 or 4). Nei pazienti con più di 3 noduli duri, sono stati sottoposti a FNAC solo i noduli con caratteristiche più sospette.

In totale, il FNAC è stato effettuato in 31 (60.8%) noduli duri, precisamente 20 (54.1%) noduli ES 3 e 11 (78.6%) noduli ES 4. Il FNAC non è stato effettuato in 20 noduli duri; 10 di queste lesioni (in pazienti con patologia multinodulare in cui almeno due altri noduli sospetti erano già stati sottoposti a FNAC) presentavano caratteristiche ecografiche di benignità (isoecogenicità, margini regolari, vascolarizzazione di tipo I o II ed assenza di microcalcificazioni). Il FNAC non è stato eseguito in altri 4 noduli a causa delle loro piccole dimensioni ed in altri 6 a causa del rifiuto del paziente.

Nei pazienti non acromegalici con struma l'agoaspirato è stato eseguito in 13 (86.7%) delle lesioni dure, precisamente in 6 (85.7%) noduli con ES3 e 7 (87.5%) noduli con ES4.

Infine, l'agoaspirato era già stato effettuato precedentemente in tutti i 23 noduli dei ventitré pazienti con diagnosi di proliferazione follicolare (TIR 3). Tutti i noduli non sottoposti a FNAC sono stati monitorati ecograficamente e mediante elastosonografia per almeno 12 mesi.

ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono espresse come media \pm errore standard. L'analisi statistica è stata effettuata usando l'ANOVA o il test del chi-quadro per i dati quantitativi e qualitativi, rispettivamente. È stato considerato significativo un valore della $p < 0.05$.

RISULTATI

Nei 25 pazienti acromegalici arruolati, il volume tiroideo medio era 20.2 ± 9.41 ml (range 7.9 - 42.9) e si sono riscontrati 102 noduli tiroidei, con un numero di lesioni in un singolo paziente variabile da 1 ad un massimo di 10 noduli. La dimensione media dei noduli era 10.7 ± 6.21 mm (range 2 - 39). Le caratteristiche ecografiche di tutti i noduli tiroidei riscontrati nei pazienti acromegalici sono illustrati nella tabella 1.

Natura	solida (85.3)	mista (3.9)	cistica (10.8)	
Localizzazione	destra (52.9)	sinistra (36.3)	istmo (10.8)	
Ecogenicità	ipo (63.7)	iso (23.6)	iper (1.8)	ane (10.9)
Omogeneità	omo (62.7)	dis (37.3)		
Margini	regolari (78.4)	irregolari (21.6)		
Calcificazioni	assenti (93.2)	micro (2.9)	gross (3.9)	
Vascularizzazione	tipo I (56.8)	tipo II (32.4)	tipo III (10.8)	

Tabella 1. Caratteristiche ecografiche dei noduli tiroidei nei pazienti acromegalici (percentuali fra parentesi).

Abbreviazioni: destra: *lobo destro*; sinistra: *lobo sinistro*; ipo: *ipoecogeno*; iso: *isoecogeno*; iper: *iperecogeno*; ane: *anecogeno*; omo: *omogeneo*; dis: *disomogeneo*; micro: *microcalcificazioni*; gross: *grossolane*.

Escludendo 11 formazioni cistiche ed un nodulo completamente calcifico, l'elastasonografia è stata eseguita su tutti i restanti 90 noduli, 18 dei quali nei pazienti guariti, 40 nei pazienti controllati dalla terapia medica e 32 nei pazienti con patologia attiva.

Nel complesso i noduli elastici riscontrati (ES 1-2) sono stati 39 ed i noduli duri (ES 3-4) sono stati 51. Più precisamente 14 noduli (15.5%) presentavano un ES1, 25 lesioni (27.7%) presentavano un ES2, 37 noduli (41.3%) presentavano un ES3 ed i restanti 14 (15.5%) presentavano un ES4. Le caratteristiche ecografiche ed elastografiche dei noduli tiroidei che presentavano differenti ES sono illustrate nelle Fig. 3.

Le principali caratteristiche ecografiche suggestive di malignità (*i.e.* disomogeneità, margini irregolari, vascolarizzazione intralesionale, microcalcificazioni) riscontrate nei noduli contraddistinti da ES3 e da ES4, erano presenti solo in una minima parte dei noduli duri, con la sola eccezione dell'ipoecogenicità (Fig. 3).

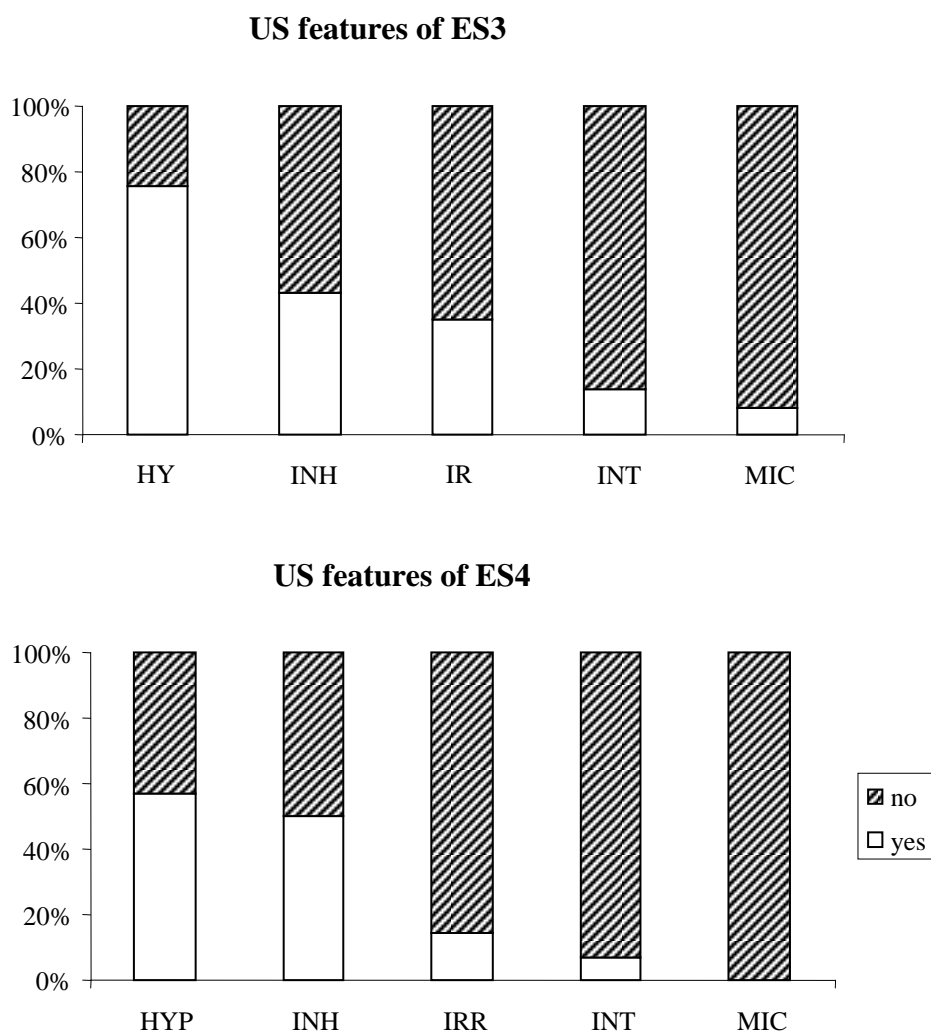


Fig. 3 Prevalenza delle caratteristiche ecografiche sospette per malignità fra i noduli ES3 ed ES4 nei pazienti acromegalici. Abbreviazioni: HYP: ipoecogenicità; INH: disomogeneità; IRR: margini irregolari; INT: vascolarizzazione intralesionale; MIC: microcalcificazioni.

Pertanto la prevalenza dei noduli duri (ES 3-4) è risultata significativamente maggiore nei pazienti acromegalici che nei pazienti non acromegalici (56.8% vs 16.0%, $P < 0.0001$) e nei pazienti con citologia indeterminata anche se in quest'ultimi in modo non statisticamente significativo (56.8% vs 34.7%, $P = 0.06$).

La percentuale maggiore di noduli duri si rileva negli acromegalici attivi; infatti, la prevalenza dei noduli duri nei pazienti con acromegalia attiva è risultata maggiore (68.9%), sebbene non in modo statisticamente significativo ($p = 0.09$), di quella osservata nei pazienti guariti (44.4%) e nei pazienti controllati (52.5%). La prevalenza dei diversi ES in base all'attività della acromegalia è mostrata nella Fig. 4.

Mentre nei pazienti guariti ed in quelli controllati dalla terapia medica la prevalenza dei noduli duri (ES 3-4) è risultata simile a quella dei noduli elastici (ES 1-2), nei pazienti con acromegalia attiva le lesioni dure erano più frequenti di quelle anelastiche (Fig. 4).

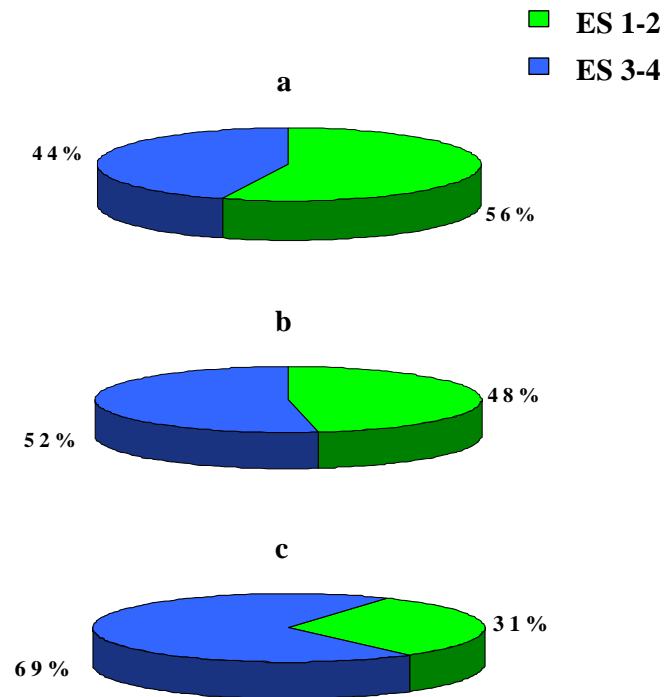


Fig. 4 Prevalenza dei diversi elastographic scores (ES) nei pazienti acromegalici secondo il grado di attività della malattia: a) curati; b) controllati; c) attivi.

Una differenza statisticamente significativa si ottiene confrontando i tre sottogruppi di pazienti acromegalici con i pazienti non acromegalici (attivi *vs* controlli 68.9 *vs* 16.0% P <0.0001, controllati *vs* controlli 52.5 *vs* 16.0% P <0.0001, guariti *vs* controlli 44.4 *vs* 16.0% P=0.0061) (Fig. 5).

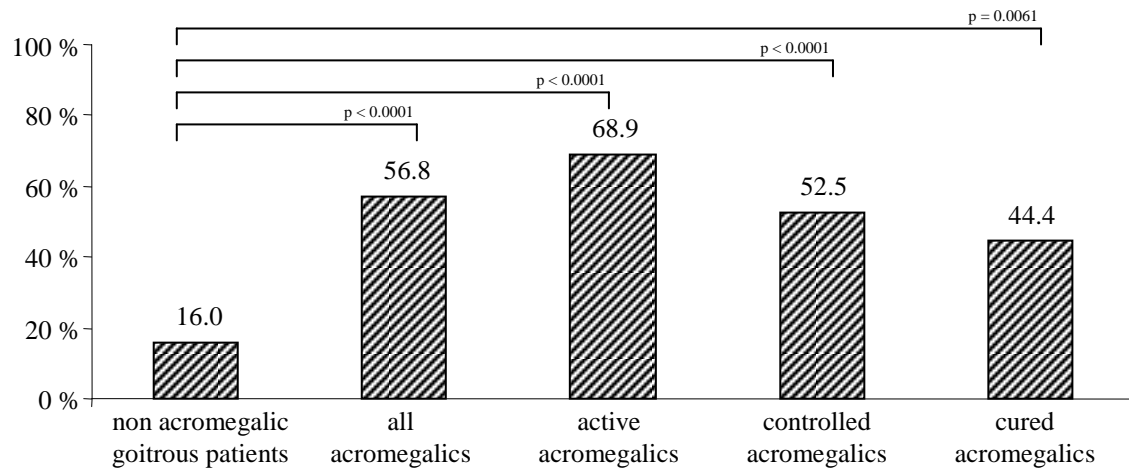


Fig. 5 Prevalenza dei noduli duri alla valutazione elastosonografia nei pazienti acromegalici nei diversi stadi di malattia e nei pazienti non acromegalici.

Solo con gli acromegalici attivi le differenze raggiungono una significatività statistica se confrontati con i pazienti con proliferazione follicolare (attivi vs indeterminati 68.9 vs 34.7% P <0.0001, controllati vs indeterminati 52.5 vs 34.7% P = 0.06, guariti vs indeterminati 44.4 vs 34.7% P= 0.08).

In una paziente precedentemente sottoposta a terapia radiometabolica per ipertiroidismo, sono stati evidenziati 7 noduli, 5 dei quali duri alla valutazione elastosonografica (nello specifico 3 noduli ES 3 e 2 noduli ES 4).

Durante un periodo di osservazione di 12 mesi non si è riscontrato nessun cambiamento nelle caratteristiche ecografiche ed elastosonografiche dei noduli duri non sottoposti a FNAC.

I 31 noduli tiroidei dei pazienti acromegalici sottoposti a FNAC (20 lesioni ES 3 e 11 lesioni ES 4) sono risultati negativi per malignità o per sospetta malignità (proliferazione follicolare).

Fra i 13 noduli elastosonograficamente duri nel gruppo dei pazienti non acromegalici, solo uno è risultato essere diagnostico per tumore (TIR4). In tutti i 23 noduli dei pazienti con citologia indeterminata la citologia era già diagnostica per proliferazione follicolare (TIR3).

In tutti i pazienti in cui l'agoaspirato è risultato inadeguato (1 paziente non acromegalico) la procedura è stata ripetuta ottenendo una diagnosi citologica di benignità.

DISCUSSIONE

L'US-E, tecnica in grado di valutare il grado di durezza dei tessuti (100), è un valido strumento nell'individuare la patologia tumorale della prostata, della mammella, del pancreas e dei linfonodi (103-105) .

A causa dell'accuratezza diagnostica non ottimale dell'ecografia convenzionale nella diagnosi differenziale fra patologia nodulare tiroidea benigna e maligna (97,98), l'US-E è stata recentemente proposta anche nello studio dei noduli tiroidei (106-107).

L'US-E si è dimostrata utile nell'identificazione dei pazienti a rischio di malignità tiroidea con alta sensibilità (82-97%) e specificità (81-100%) (106,107,109), sebbene tale metodica potrebbe avere un'accuratezza diagnostica inferiore nella diagnosi del carcinoma follicolare tiroideo (109-111).

Attualmente questo è il primo studio che valuta le caratteristiche ecografiche ed elastosonografiche dei noduli tiroidei in una popolazione di pazienti acromegalici.

Con l'ecografia tiroidea tradizionale, la presenza di patologia nodulare tiroidea è stata rilevata in 25 su 35 pazienti acromegalici, dato sostanzialmente in linea con quanto riportato in letteratura (15).

Il rilievo di maggior importanza del nostro studio, invece, è rappresentato dall'elevata prevalenza di noduli duri riscontrati con l'elastosonografia nella

popolazione acromegalica. La prevalenza dei noduli duri (ES3 e ES4) nei pazienti acromegalici (56.7%), infatti, è decisamente più elevata di quella dei pazienti non acromegalici (109) e di quella riscontrata nella nostra popolazione di controllo di pazienti con struma citologicamente benigno o indeterminato. Questo dato è determinato soprattutto dall'alta prevalenza di noduli duri nei pazienti con acromegalia attiva, mentre nei pazienti curati e controllati i noduli duri ed anelastici sembrano essere equamente distribuiti. Inoltre, nessuno dei noduli duri sottoposti ad agoaspirato è risultato maligno, o sospetto per malignità, all'esame citologico.

Nell'acromegalia la patologia nodulare tiroidea è di comune riscontro (45,46,48,49) verosimilmente in conseguenza dei valori cronicamente elevati di IGF-I, noto potente fattore di crescita tiroideo (45,58). E' ancora oggetto di discussione, invece, se nella popolazione acromegalica vi sia un'aumentata prevalenza di tumore della tiroide (15,118,119).

Ad oggi, gli studi che hanno utilizzato l'US-E nella valutazione dei noduli tiroidei sono stati effettuati in pazienti non acromegalici che presentavano uno o più noduli per cui era già stato programmato un intervento chirurgico per il sospetto citologico di malignità (106,107) o a causa delle sue grandi dimensioni. In altre lavori questa tecnica è stata usata solo per i noduli più grandi di 10 mm (109) e recentemente solo in noduli con citologia inadeguata e indeterminata (120).

In questo studio, invece, l'US-E è stata applicata a tutti i noduli tiroidei riscontrati nella popolazione di pazienti acromegalici. A differenza di quanto riportato nelle popolazioni di pazienti non acromegalici, in cui il pattern elastografico di durezza concordava costantemente con la presenza di un tumore tiroideo (106,107,109,110,112), nella nostra popolazione di pazienti acromegalici l'esame citologico non ha evidenziato nessuna lesione sospetta per malignità nonostante l'elevata prevalenza di lesioni dure.

Pertanto, nell'acromegalia la durezza del nodulo tiroideo all'US-E non sembra indicare necessariamente la natura maligna della lesione. E' verosimile che, nei pazienti con acromegalia, un processo benigno, probabilmente rappresentato dalla fibrosi, possa essere responsabile delle caratteristiche elastosonografiche di durezza di così tanti noduli. Infatti, in letteratura, i noduli caratterizzati da un elevato stiffness index all'US-E si sono rivelati di natura fibrosa all'esame istologico (111) ed in una paziente della nostra serie precedentemente sottoposta a terapia radioiodometabolica, trattamento che è noto indurre fibrosi (121), abbiamo riscontrato numerosi noduli elastosonograficamente duri.

E' noto anche che l'US-E viene utilizzata nella studio del grado di fibrosi epatica che si sviluppa nei pazienti affetti da cirrosi (122).

E' dimostrato, infine, che il GH e l'IGF-I incrementano la sintesi ed la deposizione di collagene (123), e il loro eccesso può indurre fibrosi. Questo fenomeno contribuisce probabilmente alla cardiomiopatia acromegalica (15), ma la fibrosi potrebbe svilupparsi anche nella ghiandola tiroidea, giustificando

la maggiore prevalenza dei noduli duri nei pazienti acromegalici rispetto a quella dei pazienti con struma nodulare non affetti da acromegalia. In accordo con questi dati, inoltre, il maggior numero di lesioni dure, quasi il doppio di quelle anelastiche, è stato riscontrato nei pazienti con acromegalia attiva, vale a dire quelli con valori sierici di GH e di IGF-I elevati.

Nella nostra popolazione di acromegalici, in accordo con l'assenza di tumore tiroideo nonostante l'elevata prevalenza di noduli duri, la grande maggioranza dei noduli duri non presentava caratteristiche ecografiche suggestive di malignità, fatta eccezione per l'ipoecogenicità, che, secondo dati pubblicati recentemente, sembra essere caratteristica della fibrosi nodulare (124).

In conclusione, il nostro studio ha dimostrato una elevata prevalenza di noduli tiroidei duri all'US-E nell'acromegalia, in particolare nella malattia in fase attiva. Sorprendentemente, nessun nodulo è risultato essere maligno all'esame citologico. L'ipotesi che la fibrosi nodulare possa giustificare questo pattern elastosonografico è verosimile ma necessita di conferma istologica. Pertanto, l'US-E sembra avere un valore limitato nell'individuare noduli tiroidei maligni nell'acromegalia.

BIBLIOGRAFIA

1. *Sheaves R. A History of Acromegaly Pituitary 1999 2:7-28*
2. *Marie P. Sur deux cas d'acromegalie; Hypertrophie singuliere non congenitale des extremités superieures, inferieures et cephalique. Rev Medicine 1886 6:297-33*
3. *Marie P, Marinesco G. Sur l'anatomie pathologique de l'acromegalie. Arch. Med Exp Path 1891 3:539*
4. *Cushing H. The Pituitary Body and Its Disorders. 1912, Philadelphia: JB Lippincott*
5. *Strasburger CJ. IGF-I and mortality in patients with acromegaly. J Endocrinol Invest 2005 28:78-80*
6. *Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. Pituitary 1999 2:29-41*
7. *Sheppard MS. GH and mortality in acromegal. J Endocrinol Invest 2005 28: 75-7*
8. *Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly J Clin Endocrinol Metab 2004 89: 667-74*

9. Bengtsson B, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjögren B. *Epidemiology and long term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. Acta Med Scand* 1988 223: 327–35

10. Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gaztambide S, Gómez J-M, Halperín I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Páramo C, Picó A, Torres E, Varela C, Vázquez J-A, Zamora J, Albareda M, Montserrat G, on behalf of all the REA participants. *Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). Eur J Endocrinol* 2004 151: 439–46

11. Melmed S. *Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med* 2006 355: 2558-73

12. AF Daly, ML Jaffrain-Rea, A. Ciccarelli, H. Valdes-Socin, V. Rohmer, G. Tamburrano, C. Borson-Chazot et al. *Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas J Clin Endocrinol Metab* 2006 91: 3316-23

13. AF Daly, P. Petrossians, A. Beckers *An overview of the epidemiology and genetics of acromegaly. J Endocrinol Invest* 2005 28:67-9

14. H. M. Kronenberg, S. Melmed, K. S. Polonsky, P. R. Larsen; *Williams Textbook of Endocrinology; 11th edition Saunders Elsevier* 209-223; 1706; 1715-1717

15. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. *Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. Endocr Rev* 2004 25:102-52

16. Chanson P, Salenave S. *Acromegaly Orphanet J Rare Dis.* 2008 25:3-17

17. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular complications in acromegaly. *Minerva Endocrinol.* 2004 29:77-88
18. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bone F, Oliviero U, Sacca L. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 85(1):179-82
19. Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JD, Jacobs HS, Raftery EB. Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart J.* 1989 62:185-94
20. Surawicz B, Mangiardi ML. Electrocardiogram in endocrine and metabolic disorders. *Cardiovasc Clin.* 1977 8:243-66
21. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, Petretta M, Salvatore M, Lombardi G. Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly: a radionuclide angiography study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 84:1518-23
22. Vitale G, Pivonello R, Auremma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, Lombardi G, Colao A. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 200, 63: 470-6
23. Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, Margotti A, Trasforini G and Degli Uberti EC *J Clin Endocrinol Metab* 1999 84:2458-67

24. Harrison BD, Millhouse KA, Harrington M, Nabarro JD 1978 Lung function in acromegaly. *Q J Med* 47:517-32
25. Fatti L, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary*. 2001 4:259-62
26. Perks WH, Horrocks PM, Cooper RA, Bradbury S, Allen A, Baldock N, Prowse K, van't Hoff W. Sleep apnoea in acromegaly. *Br Med J*. 1980 280:894-7
27. Grassi G, Facchini A, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Arenare F, Tana F, Bolla GB, Monzani A, Robuschi M, Mancia G. *Journal of Hypertension* 2005 46: 321-5
28. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991 14: 540-5
29. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res*. 2001 34: 1429-33
30. Baldelli R, Battista C, Leonetti F, Ghiggi MR, Ribaud MC, Paoloni A, D'Amico E, Ferretti E, Baratta R, Liuzzi A, Trischitta V, Tamburrano G. Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 59:492-9
31. Rose DR, Clemmons DR. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2002 12:418-24

31. Jaskula M, Wasko R, Komarowska H, Dziubandowska A, Sowinski J. Serum ghrelin levels and disturbances of the lipid profile in patients with acromegaly. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009 30:245-55
33. Baldelli R, De Marinis L, Bianchi A, Pivonello R, Gasco V, Auriemma R, Pasimeni G, Cimino V, Appetecchia M, Maccario M, Lombardi G, Pontecorvi A, Colao A, Grottoli S. Microalbuminuria in insulin sensitivity in patients with growth hormone-secreting pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 93:710-4
34. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Kloppenburg M, van der Klaauw AA, Tiemensma J, Smit JW, Pereira AM, Roelfsema F, Kroon HM, Romijn JA. Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. *Growth Horm IGF Res.* 2010 20:226-33.
35. Tauchmanova L, Di Somma C, Rusciano A, Lombardi G, Colao A. The role for growth hormone in linking arthritis, osteoporosis, and body composition. *J Endocrinol Invest.* 2007 30:35-41
36. Iwasaki N, Masuko T, Ishikawa J, Minami A. Surgical efficacy of carpal tunnel release for carpal tunnel syndrome in acromegaly: report of four patients. *J Hand Surg Br.* 2005 30:605-6
37. Heilberg IP, Czepielewski MA, Ajzen H, Ramos OL, Schor N. Metabolic factors for urolithiasis in acromegalic patients. *Braz J Med Biol Res.* 1991 24:687-96
38. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86:2929-34
39. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev.* 2000 21:215-44

40. Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J, Ball SG, Shalet SM *The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly* *J Clin Endocrinol Metab* 2000 85:3417-24
41. Bogazzi F, Ultimieri F, Raggi F, Russo D, Brogioni S, Cosci C, Gasperi M, Costa A, Viacava P, Mosca F, Bartalena L, Martino E. *Colonic polyps of acromegalic patients are not associated with mutations of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene.* *J Endocrinol Invest* 2003 26:1054-8
42. Bogazzi F, Ultimieri F, Raggi F, Russo D, Viacava P, Cecchetti D, Costa A, Brogioni S, Cosci C, Gasperi M, Bartalena L, Martino E. *Changes in the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in the colonic polyps and colonic mucosa of acromegalic patients.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 88:3938-42
43. Colao A, Pivonello R, Marzullo P, Auriemma RS, De Martino MC, Ferone D, Lombardi G. *Severe systemic complications of acromegaly.* *J Endocrinol Invest.* 2005 28:65-77
44. Hurlstone DP, Cross SS, Lobo AJ, Sanders DS. *High magnification chromoscopic colonoscopy as a screening tool in acromegaly* *Gut* 2003 52:1797-8
45. Cheung NW & Boyages SC. *The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study.* *Clinical Endocrinology* 1997 46:545-9
46. Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H & Konishi J. *Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland.* *Thyroid* 1999 9:791-6

47. Gullu BE, Cellik O, Gazioglu N, Nadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 2010 13: 242-8
48. Miyakawa M., Saji M., Tsushima T. Wakai K & Shizume K. Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor 1 levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988 67: 973-8
49. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, Mariotti S, Colao AM, Lombardi G, Baldelli R, Camanni F & Liuzzi A. Acromegaly Study Group of the Italian Society of Endocrinology. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *Journal of Endocrinological Investigation* 2002 25:240-5
50. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 85:526-9
51. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998 19:717-97
52. Ho KKY, Weissberger AJ. Characterization of 24-hour growth hormone secretion in acromegaly: implications for diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994 41:75–83
53. Asplin CM, Faria AC, Carlsen EC, et al. Alterations in the pulsatile mode of growth hormone release in men and women with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 69:239-45

54. Cuneo RC, Hickman PE, Wallace JD, et al. Altered endogenous growth hormone secretory kinetics and diurnal GH-binding protein profiles in adults with chronic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995 43:265-75
55. Rappaport R, Prevot C, Czernichow P. Somatomedin activity and growth hormone secretion. I. Changes related to body weight in anorexia nervosa. *Acta Paediatr Scand* 1980 69:37-41
56. Iranmanesh A, Lizarralde G, Johnson ML, Veldhuis JD. Nature of altered growth hormone secretion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 72:108-15
57. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a Joint Consensus Conference of The Growth Hormone Research Society and The Pituitary Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 89:3099-102
58. Cozzi R, Baldelli R, Colao A, Lasio G, Zini M, Attanasio R; Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME). AME Position Statement on clinical management of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2009 32:2-25
59. Dokmetas HS, Selcuklu A, Colak R, Unluhizarci K, Bayram F, Kelestimur F. Pituitary apoplexy probably due to TRH and GnRH stimulation tests in a patient with acromegaly. *J Endocrinol Invest* 1999 22:698-700
60. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 95:3141-8

61. Colao A, Pivonello R, Di Somma C, Savastano S, Grasso LF, Lombardi G. Medical therapy of pituitary adenomas: effects on tumor shrinkage. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009 10:111-23
62. Castinetti F, Nagai M, Morange I, Dufour H, Caron P, Chanson P, Cortet-Rudelli C, Kuhn JM, Conte-Devolx B, Regis J, Brue T. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 94:3400-7
63. De P, Rees DA, Davies N, John R, Neal J, Mills RG, Vafidis J, Davies JS, Scanlon MF. Transsphenoidal surgery for acromegaly in wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 88:3567-72
64. Mortini P, Losa M, Barzaghi R, Boari N, Giovanelli M. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery.* 2005 56:1222-33
65. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, Ho K, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Vance ML, Werder KV, Wass J, Giustina A; Acromegaly Treatment Consensus Workshop Participants. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4054-58
66. Losa M, Mortini P, Urbaz L, Ribotto P, Castrignanó T, Giovanelli M. Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. *J Neurosurg.* 2006 104:899-906
67. Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, Young W, Klibanski A, Molitch ME, Gagel R, Sheeler L, Cook D, Malarkey W, Jackson I, Vance ML, Barkan A, Frohman L, Kleinberg DL. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 83:3034-40

68. Petrossians P, Martins LB, Espinoza C, Daly A, Betea D, Valdes-Socin H, Stevenaert A, Chanson P, Beckers A. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol* 2005 152:1-7

69. Colao AM, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, Lodrini A, Lombardi G, Cozzi R. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 91: 85-92

70. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 90: 4465–73

71. Bevan JS. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 90:1856-63

72. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance ML, Rhew D, Kleinberg D, Barkan A. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 90: 4405-10

73. Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R, Montini M, Carzaniga C, Grottoli S, Cortesi L, Albizzi M, Testa RM, Fatti L, De Giorgio D, Scaroni C, Cavagnini F, Loli P, Pagani G, Ghigo E. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 2008 31:704-10

74. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC & Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev* 2002 23:623-46
75. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, Strasburger CJ. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: Safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007 156:75-82
76. Jimenez C, Burman P, Abs R, Clemmons DR, Drake WM, Hutson KR, Messig M, Thorner MO, Trainer PJ, Gagel RF. Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2008 159:517-23
77. Neggers SJ, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen JA, Badia X, Webb SM, van der Lely AJ. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 93:3853-9
78. Jorgensen JOL, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen J, Kristensen L, Hagen C, Orskov H. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 90:5627-31
79. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1992 21:713-35
80. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M, Dallabonzana D, Orlandi P, DaRe N, Branca V, Oppizzi G, Gelli D. Cabergoline treatment in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist? *Eur J Endocrinol* 1998 139:516-21

81. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007 356:29-38
82. Biermasz NR, Pereira AM, Neelis KJ, Roelfsema F, Romijn JA. Role of radiotherapy in the management of acromegaly. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2006 1:449-60
83. Gutt B, Hatzack C, Morrison K, Pollinger B, Schopohl J. Conventional pituitary irradiation is effective in normalizing plasma IGF-I in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2001 144:109-16
84. Barkan AL, Halasz I, Dornfeld KJ, Jaffe CA, Friberg RD, Chandler WF, Sandler HM. Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 82:3187-91
85. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: Long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:3779-85
86. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, Wellis G. Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 85:1287-9
87. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 85:2476-82
88. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Esposito V, Santoro A, Solda F, Gargiulo P, Tamburrano G, Enrici RM. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2005 62:210-6

89. Brada M, Ford D, Ashley S, Bliss JM, Crowley S, Mason M, Rajan B, Traish D. Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *Br Med J* 1992 304:1343-6
90. Fujimoto Y, Oka A, Omoto R et al. Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach. *Ultrasonics* 1967 5:177-80
91. Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules-managing an epidemic. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87:1938-40
92. Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ et al. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head & Neck* 2002 24:651-5
93. Kim EK, Park CS, Chung WY et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of non palpable solid nodules of the thyroid. *AJR. American Journal of Roentgenology* 2002 178:687-91
94. Peccin S, de Castro JA, Furlanetto TW et al. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *Journal of Endocrinological Investigation* 2002 25:39-43
95. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87:1941-46

96. Rago T, Vitti P, Chiovato L et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-Doppler sonography in predicting malignancy in “cold” thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998 138:41-6
97. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologist in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2005 237:794-800
98. Rago T, Vitti P Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol* 2008 22:913-28
99. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al, the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* 2006 154:787-803
100. Chaturvedi P, Insana MF, Hall TJ Ultrasonic and elasticity imaging to model disease-induced changes in soft tissue structure. *Med Image Anal* 1998 2:325-38
101. Ophir J, Alam SK, Garra B et al. Elastography: ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers* 1999 213:203-33
102. Siperstein AE, Clark OH Thyroid diseases: tumors, carcinoma of follicular epithelium, surgical therapy. In Braverman LE, Utiger RD (eds) *Werner and Ingbar’s The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:898-9

103. Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DF *Elastography in the detection of prostatic cancer. Clinical Radiology* 2002 57:1014–20
104. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J et al. *Elastography of breast lesions: initial clinical results. Radiology* 1997 202:79-86
105. Giovannini M, Hookey LC, Bories E et al. *Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. Endoscopy* 2006 38:344-8
106. Lyshchik A, Higashi T, Asato R et al. *Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. Radiology* 2005 237:202-11
107. Rago T, Santini F, Scutari M et al. *Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab* 2007 92:2917-22
108. Bae U, Dighe M, Dubinsky T et al. *Ultrasound thyroid elastography using carotid artery pulsation: preliminary study. J Ultrasound Med* 2007 26:797-05
109. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A et al. *US-Elastography in the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules. Thyroid* 2008 18:523-31
110. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A. et al. *Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules at Elastosonography. Ultraschall Med* 2008;21 Epub ahead of print
111. Dighe M, Bae U, Richardson ML et al. *Differential diagnosis of thyroid nodules with US elastography using carotid artery pulsation. Radiology* 2008 248:662-9

112. Tranquart F, Bleuzen A, Pierre-Renoult P et al. Elastosonography of thyroid lesion. *J Radiol* 2008 89:35-9

113. Shiina T, Nitta N, Ueno E et al. Real time tissue elasticity imaging using the combined autocorrelation method. *Journal of Medical Ultrasonics* 2002 29:119-28

114. Yamakawa M & Shiina T. Strain estimation using the extended combined autocorrelation method. *Japanese Journal of Applied Physics* 2001 40:3872-6

115. Itoh A, Ueno E, Tohno E et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006 239:41-50

116. Brunn J, Blocjk U, Ruf J et al. Thyroid volume evaluation by real-time sonography. *Dtsch Med Wochensch* 1993 287:1206-7

117. The Papanicolau Society of Cytopathology task force on standards of practice Guidelines of the Papanicolau Society of Cytopathology for the examination of the fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. *Mod Pathol* 1996 9:710-15

118. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C et al. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2005 63:61-7

119. Siegel G, Tomel Y. Is there an association between acromegaly and thyroid carcinoma? A critical review of the literature. *Endocr Res* 2005 31:51-8

120. Rago T, Scutari M, Santini F, Loiacono V, Piaggi P, Di Coscio G, Basolo F, Berti P, Pinchera A, Vitti P. *Real-Time Elastasonography: Useful Tool for Refining the Presurgical Diagnosis in Thyroid Nodules with Indeterminate or Nondiagnostic Cytology.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Epub ahead of print

121. Shih WJ, Mitchell B, Schott JC. *Scarred atrophic thyroid after I-131 therapy for Graves' disease documented at autopsy.* *J Natl Med Assoc* 2002 94:915-9

122. Castera L. *Assessing liver fibrosis.* *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008 2:541-52

123. Fruchtman S, Simmons JG, Michaylira CZ et al. *Suppressor of cytokine signaling-2 modulates the fibrogenic actions of GH and IGF-1 in intestinal mesenchymal cells.* *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005 289:342-50

124. Chen SJ, Yu SN, Tzeng, JE et al. *Characterization of the major histopathological components of thyroid nodules using sonographic textural features for clinical diagnosis and management.* *Ultrasound Med Biol* 2009 35:201-8