



Aspetti neuropsicologici dell'eccesso di GH

Neuropsychological complications of GH excess

Elisa Sala¹ · Giovanna Mantovani^{1,2}

Accettato: 23 marzo 2023 / Pubblicato online: 18 settembre 2023
© The Author(s) 2023

Sommario

L'acromegalia è una malattia sistemica con segni e sintomi caratteristici, tra cui alterazioni delle caratteristiche facciali e ingrossamento delle estremità acrali. Sebbene le alterazioni neuropsicologiche non siano storicamente associate a questa malattia, la pratica clinica ha dimostrato che sintomi psicologici possono essere presenti nei pazienti acromegalici e avere un impatto significativo sulla qualità della vita. La qualità della vita nel paziente con acromegalia è un parametro importante per definire il compenso di malattia globale ed è direttamente influenzata, oltre che dalle terapie e dalla sintomatologia clinica, anche dal quadro neuropsicologico. Ad oggi, diversi studi hanno individuato una maggiore incidenza di patologia neuropsicologica nei pazienti affetti da acromegalia; in particolare, i pazienti hanno tassi più elevati di disturbi affettivi come depressione, ansia e disturbi somatici. Inoltre, come intuibile, anche le modificazioni dell'aspetto corporeo contribuiscono a innescare disturbi di percezione del proprio corpo che, oltre ad essere debilitanti di per sé, contribuiscono al mantenimento e all'aggravarsi della patologia psicologica in generale. Inoltre, valutazioni più complete e specialistiche dal punto di vista neurocognitivo hanno dimostrato come i pazienti acromegalici soffrano anche di una diminuzione della performance cognitiva in diversi domini, peggiorando ulteriormente il quadro globale e la qualità di vita. È interessante segnalare come tutte queste problematiche dipendenti dall'effetto di GH sul sistema nervoso centrale creino delle alterazioni a lungo termine, che non regrediscono con il raggiungimento del controllo o della cura di malattia. Per questo motivo, oltre ad auspicare ulteriori studi più approfonditi per meglio comprendere l'impatto di GH e IGF1 sul quadro neuropsicologico, raccomandiamo nella pratica clinica maggiore attenzione a questo aspetto, con un approccio sempre più multidisciplinare, comprendente anche la collaborazione di neuropsicologi, psichiatri e neurologi nel team dedicato al paziente acromegalico.

Parole chiave Acromegalia · Neuropsicologia · Alterazioni neurocognitive

Abstract

Acromegaly is a systemic disease with typical signs and symptoms, including changes in facial features and enlargement of hands and feet. Although neuropsychological alterations are not historically associated with this disease, clinical practice has demonstrated that psychological symptoms can be present in acromegalic patients and have a significant impact on quality of life. The quality of life in acromegalic patients is an important parameter in defining the overall disease compensation and it is directly influenced not only by medical therapies and clinical symptoms, but also by the neuropsychological status. To date, several studies have identified a higher incidence of neuropsychological pathology in patients with acromegaly; in

Proposto da C. Scaroni.

✉ G. Mantovani
giovanna.mantovani@unimi.it

¹ Unità Operativa di Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia

² Dipartimento di Scienze Mediche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

particular, patients have higher rates of affective disorders such as depression, anxiety, and somatic disorders. Furthermore, as expected, changes in body appearance and dimensions also contribute to triggering alteration in self-perception, these changes, in addition to being debilitating in themselves, contribute to maintaining and worsening psychological comorbidities in acromegalic patients. In more recent studies, complete and specialised assessments of the neurocognitive status have shown that acromegalic patients also lament a decrease in cognitive performance in several domains, which further worsens the quality of life and perception of well-being. Interestingly, different studies published in the recent years showed that all these neuropsychological or neurocognitive problems that depend on the effect of GH on the central nervous system, create long-term alterations that do not regress with achievement of disease control or cure. In conclusion, in addition to hoping for further in-depth studies to better understand the impact of GH and IGF1 on the central nervous system, we recommend greater attention to neuropsychological symptoms of acromegalic patients in clinical practice. We suggest a multidisciplinary approach involving the collaboration of neuropsychologists, psychiatrists and neurologists to achieve the best and most complete treatment of acromegalic patients.

Keywords Acromegaly · Neuropsychology · Neurocognitive alteration

Introduzione

L'acromegalia è una malattia complessa e sistemica caratterizzata da una sintomatologia molto distintiva che include, in primis, modificazioni della facies e ingrandimento delle estremità acrali. Tutte le descrizioni del tipico paziente acromegalico comprendono molti segni e sintomi, più o meno specifici, ma, a differenza di quanto accade per altre patologie endocrine, non sono comunemente segnalate alterazioni neuropsicologiche. Tuttavia, nella pratica clinica è noto che nei pazienti acromegalici i sintomi psicologici siano spesso presenti e molto debilitanti. La malattia può causare cambiamenti nell'umore e nella personalità, compresi depressione, ansia, irritabilità. Inoltre, ad aggravare la situazione, anche le caratteristiche modifiche dell'aspetto fisico possono portare a problemi di autostima e depressione (Figg. 1, 2).

Negli ultimi anni, particolare attenzione è stata indirizzata anche alla sintomatologia di tipo psicologico e neurocognitivo del paziente acromegalico, grazie all'utilizzo routinario nella pratica clinica dei questionari per la valutazione della qualità della vita (QoL) [1].

La QoL è un parametro complesso sul quale impattano diversi fattori. Nel paziente acromegalico i fattori che possono andare a minarla sono, nell'ordine: i trattamenti (quali la necessità di una terapia medica cronica e/o di una terapia sostitutiva quotidiana, il deficit di GH se non trattato, ecc.); i sintomi fisici (dolori articolari, cefalea, ecc.) e, soprattutto, i sintomi psicologici (quali patologie dell'ambito psichico, alterazione dell'immagine corporea e disfunzioni cognitive) [2].

Tra questi fattori, un recente studio ha suggerito che la psicopatologia abbia un peso maggiore nel determinare la riduzione della QoL nei pazienti acromegalici, rispetto al controllo biochimico della malattia stessa, raccomandando per questo motivo uno screening sistematico per patologia psicologica e psichiatrica nei pazienti acromegalici [3].

Sulla base di queste osservazioni, anche le più recenti Consensus consigliano la valutazione annuale della QoL tra-

mite questionari validati, come metro di misura dello stato di malattia, sottolineando quindi come un'alterazione della QoL possa essere considerata un segnale di attività di malattia [1].

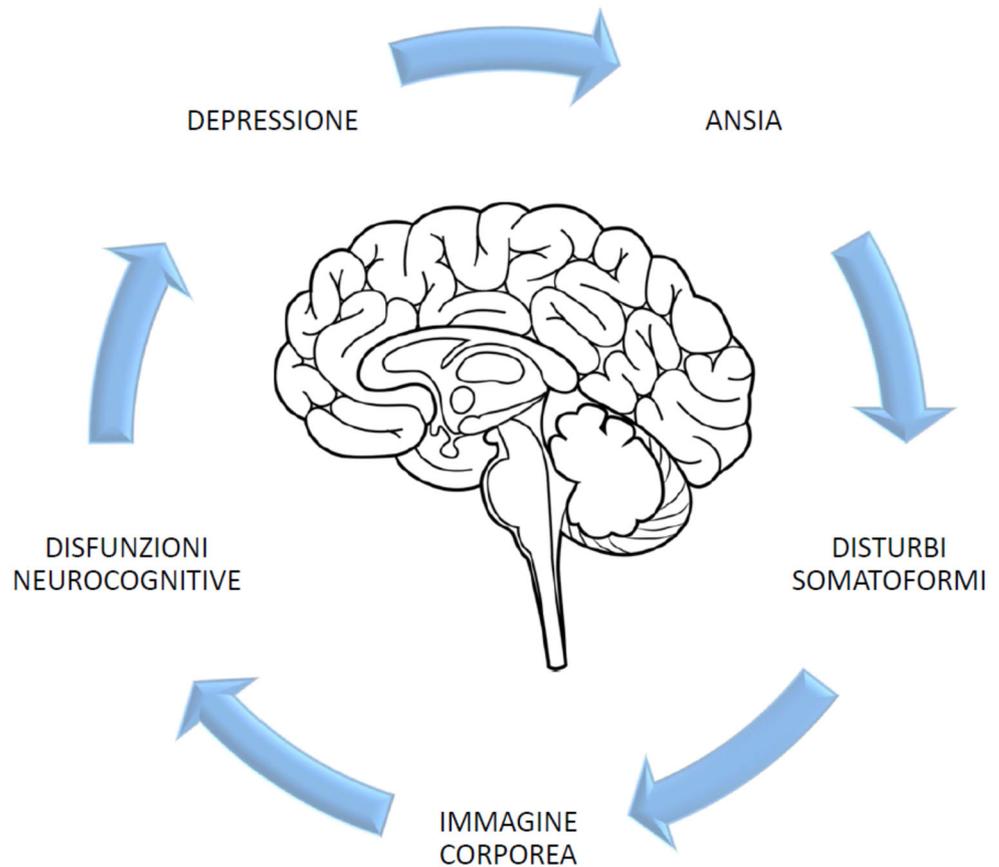
Diversi studi hanno cercato negli ultimi anni di valutare la presenza di una compromissione globale del quadro neuropsicologico nei pazienti affetti da acromegalia e il suo impatto sulla condizione generale del paziente (Fig. 2).

La prima domanda a cui si è cercato di dare risposta è se effettivamente i pazienti affetti da acromegalia abbiano un'incidenza maggiore di patologia psichica rispetto ai non affetti. Un interessante studio non solo ha confrontato la presenza di sintomi psichici in un gruppo di pazienti acromegalici rispetto a soggetti sani, ma ha anche eseguito un confronto con pazienti affetti da altre patologie croniche non endocrine, in modo da escludere l'impatto di controlli, terapie croniche e medicalizzazione sullo stato psichico [4].

Tramite valutazioni con interviste eseguite da personale specializzato, sono stati valutati 81 pazienti acromegalici comparati con 430 soggetti sani e più di 3000 pazienti affetti da altre patologie croniche. Il risultato dello studio ha confermato l'ipotesi iniziale, identificando tassi di disturbi affettivi (depressione, ansia, disturbi somatici) in percentuali significativamente maggiori nel gruppo di pazienti acromegalici rispetto ai restanti due gruppi (35 vs 21 e 11%, rispettivamente).

Sulla base di queste valutazioni iniziali, molti studi si sono proposti di valutare la compromissione dell'ambito neuropsicologico nel paziente acromegalico. Scopo di questa rassegna è analizzare singolarmente i tre ambiti che possono influenzare la sintomatologia psicologica nei pazienti acromegalici, nello specifico: le patologie dell'ambito psichico, l'alterazione dell'immagine corporea e le disfunzioni cognitive.

Fig. 1 Sintomi neuropsicologici in pazienti acromegalici



Patologie dell'ambito psichico

Le patologie dell'ambito psichico, quali depressione, ansia e disturbi di somatizzazione, sono patologie frequenti, anche se sottodiagnosticate nella popolazione generale. Si stima che la depressione, in tutte le sue forme, nel nostro paese colpisca più di 3 milioni di persone. In Italia quindi, secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la depressione ha una prevalenza del 5% e, in particolare, una fascia di popolazione altamente a rischio è quella degli anziani al di sopra dei 65 anni di età, anche per la possibile presenza di patologie croniche concomitanti. Risulta, infatti, significativo il confronto tra la prevalenza annuale del Disturbo Depressivo Maggiore in individui privi di comorbidità, pari al 3,2%, e quella in pazienti cronici **dove** la frequenza varia dal 9,3 al 23%. I dati più recenti indicano una prevalenza pari al 10–15% della popolazione durante la terza età, ma si tratta quasi sicuramente di numeri sottostimati [5, 6].

Patologie dell'ambito psichico: come vengono valutate

Le patologie dell'ambito psichico vengono spesso valutate tramite questionari validati che possono venire autosomministrati nella maggior parte dei casi.

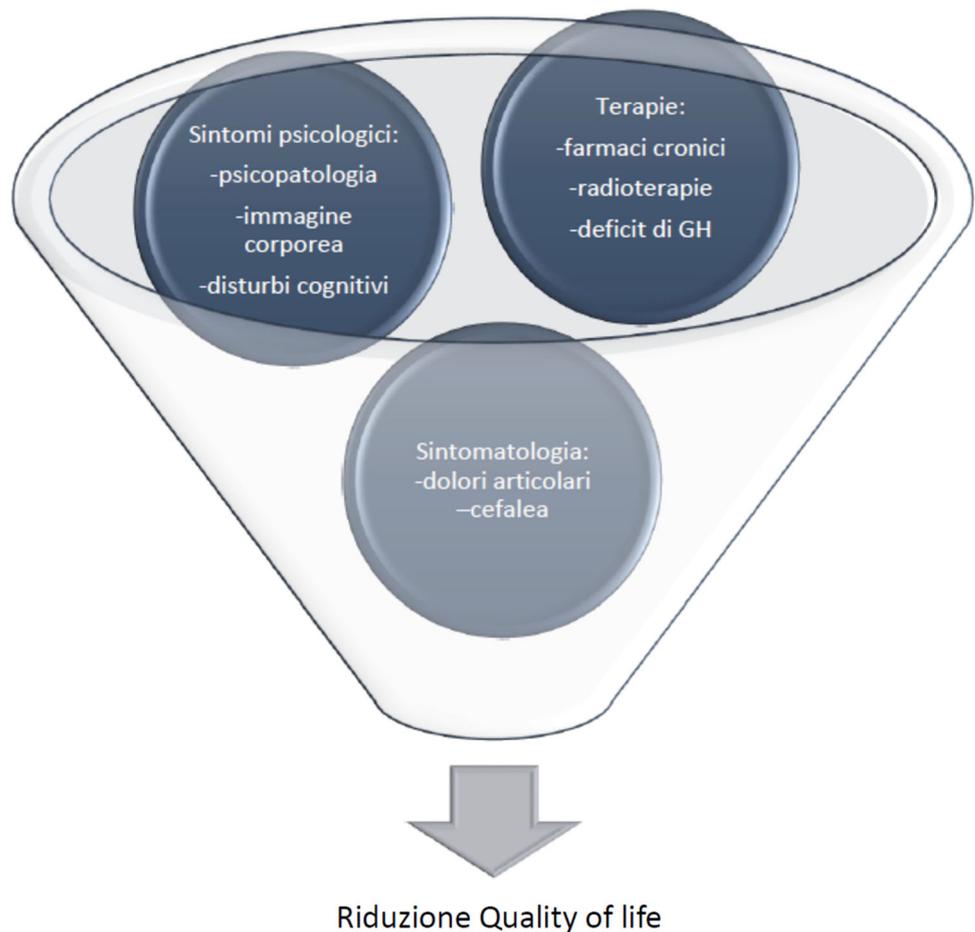
In particolare, tra i test di utilizzo routinario segnaliamo:

- Beck Depression Inventory Test II (BDI), un questionario in 21 domande atto a valutare la presenza e la gravità di sintomi depressivi, analizzando i sintomi cognitivi, affettivi, somatici e vegetativi della depressione secondo le definizioni del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV). Il BDI test è stato validato anche in pazienti affetti da patologia oncologica, escludendo il possibile overlap tra la sintomatologia della patologia di base e la sintomatologia somatica della depressione [7];

- lo State-Trait Anxiety Inventory Form 1 e 2 (STAIT 1 e STAIT 2) si compone di 40 domande, atte a valutare la presenza di ansia di stato o di tratto ansioso. Nello specifico, l'ansia di stato si riferisce alla sensazione di paura, nervosismo e disagio indotta da diverse situazioni percepite come pericolose ed è, per definizione, una situazione temporanea. L'ansia di tratto invece, è definita come sentimenti di stress, preoccupazione, disagio che si provano quotidianamente al di fuori da situazioni specifiche [8];

- Somatoform Disorder Schedule (SDS) è un questionario con 50 domande suddivise in diversi ambiti (somatizzazione, ipocondria, nevralgia) per la valutazione dei disturbi somatoformi secondo il DSM IV [9].

Fig. 2 Fattori che influenzano la riduzione della qualità della vita in acromegalia



Patologie dell'ambito psichico nel paziente acromegalico

Un recentissimo studio multicentrico italiano ha contribuito in maniera decisiva nel fare chiarezza in merito alla valutazione neuropsicologica dei pazienti acromegalici [10].

In una coorte di più di 200 pazienti acromegalici, provenienti da 5 centri di riferimento italiani, tramite l'utilizzo dei diversi questionari autosomministrati precedentemente elencati è stata confermata, in maniera inequivocabile, la compromissione dell'ambito psichico nei pazienti affetti da acromegalia. La presenza di depressione al BDI II test è stata identificata in circa il 30% dei pazienti, mentre punteggi patologici nei test STAIT 1 e 2, relativi alla presenza di sintomatologia ansiosa, sono stati rilevati in più dell'80% dei pazienti.

In particolare, nei pazienti con diagnosi eseguita da meno di 2 anni, la presenza di sintomatologia depressiva è stata identificata nel 48% e con punteggi indicativi di sintomatologia depressiva severa nel 28% dei casi individuando, quindi, i pazienti con recente diagnosi come un sottogruppo di pazienti ad alto rischio di alterazioni del quadro psichico.

Inoltre, tra i fattori predittivi per un alto rischio di sviluppo di patologie psichiche, lo stesso studio ha individuato

come nei pazienti più giovani, con età anagrafica inferiore a 45 anni, la sintomatologia depressiva sia risultata presente nel 43% dei casi e con punteggi indicativi di severità nel 24% con differenza significativa ($p < 0,005$) rispetto agli altri gruppi di pazienti. Anche i sintomi ansiosi sono risultati presenti in questo gruppo di pazienti nell'82% dei casi e i disturbi somatoformi nel 38% dei pazienti, severi nel 21%, anche in tutti questi casi in maniera significativamente maggiore rispetto agli altri gruppi di pazienti ($p < 0,005$). Un dato molto interessante rilevato dall'analisi dei dati di questo studio è che la compromissione del quadro psichico presente in questi pazienti è indipendente dallo stato di malattia al momento della valutazione, come a suggerire un impatto di GH e IGF1 sulla patogenesi delle alterazioni psichiche, che risulta solo parzialmente reversibile con il controllo di malattia.

In conclusione, rispetto alla popolazione generale questo tipo di disturbi colpisce in maniera nettamente maggiore i pazienti acromegalici e, dato interessante, in maniera più evidente una fascia di età particolare, i giovani <45 anni, non particolarmente a rischio nella popolazione generale.

Percezione corporea

Come facilmente prevedibile, i pazienti con acromegalia, a seguito delle caratteristiche modificazioni del quadro fisico, possono manifestare disagi in questo ambito. Il concetto di percezione corporea si riferisce a percezione e pensieri del singolo sul proprio aspetto e sullo stato funzionale del proprio corpo, si forma gradualmente nell'arco della vita dell'individuo ed è influenzata da auto-percezione, sentimenti, cultura, estetica, opinione pubblica ed esperienze personali.

Inizialmente studiata nel corollario dei disturbi alimentari e dell'anoressia nervosa, più recentemente la percezione corporea viene considerata un parametro importante in diverse patologie croniche. I pazienti con alterata percezione del proprio corpo possono presentare bassa autostima, abnegazione e riduzione della qualità della vita e avere, quindi, un importante fattore di rischio per sviluppo di ansia e depressione [11].

Purtroppo non sono presenti in letteratura dati epidemiologici attendibili rispetto al disturbo dell'immagine corporea.

Percezione corporea: come viene valutata

Anche la percezione corporea può essere valutata mediante test autosomministrati. Nella pratica clinica viene solitamente utilizzato:

- il Body Uneasiness Test A e B (BUT-A e B) con un questionario di 71 domande che si compone di due parti: BUT-A che misura la fobia del peso, le preoccupazioni sull'immagine corporea, l'evitamento, l'autocontrollo compulsivo, i sentimenti di distacco ed estraniamento verso il proprio corpo (depersonalizzazione); e BUT-B, che esamina preoccupazioni specifiche su particolari parti del corpo o funzioni [12];

- il test del disegno: un test utilizzato da diversi anni in ambito psichiatrico e neurologico, con intenti e richieste diverse; in questo caso viene richiesto al paziente di disegnare sé stesso [13].

Percezione corporea nel paziente acromegalico

Alcuni studi hanno confermato la presenza di un'alterata percezione corporea nell'acromegalia e, di conseguenza, un aumento di patologia psichica correlata.

Tiemensma e collaboratori hanno utilizzato in due diversi studi il test del disegno. In un primo studio, gli autori hanno analizzato i risultati di test del disegno unitamente ai test per la valutazione del profilo psicologico in un gruppo di circa 50 pazienti affetti da acromegalia, confrontati con 50 pazienti con tumore ipofisario non secernente. I risultati di questo studio hanno dimostrato una correlazione tra i cambiamenti fisici associati all'acromegalia, la dispercezione corporea e il peggioramento del quadro psichico [14].

In uno studio successivo degli stessi autori è stato inoltre valutato, sempre mediante il test del disegno, come, anche a distanza di tempo dalla diagnosi e indipendentemente dallo stato di malattia, la percezione del proprio corpo nei pazienti acromegalici rimanga alterata.

Disegnando il proprio corpo come lo ricordavano prima della malattia, in fase di malattia attiva e, infine, a malattia controllata o guarita, i pazienti hanno mostrato immagini non molto diverse. Anche solo visivamente, nelle immagini pubblicate, è intuitivo che i pazienti percepiscono un drastico cambiamento delle dimensioni del corpo durante lo stato attivo della malattia, senza ritornare alla condizione precedente anche a malattia controllata. Gli autori hanno oggettivato questa osservazione mediante il conteggio dei pixel dei diversi disegni eseguiti, confermando un aumento delle dimensioni totali dei corpi disegnati (per quanto riguarda altezza, dimensioni testa, dimensioni mani e piedi, dimensioni lingua), confermando come, indipendentemente dallo stato di malattia, la percezione patologica del proprio corpo non rientri nella norma. Inoltre, l'aumento delle dimensioni corporee nei disegni eseguiti dai pazienti oggettivate con aumento del numero dei pixel, sono risultate correlate a peggiori condizioni nei test psicologici e peggiori risultati ai test relativi alla QoL [15].

Il recente studio multicentrico di Pivonello e colleghi, già citato in precedenza, ha valutato anche questo aspetto, confermando come nei pazienti acromegalici sia presente un punteggio patologico sia al test BUT-A che BUT-B. Anche in questo studio è stato confermato come le alterazioni della percezione corporea, con la sintomatologia psichica ad esso associata, sia presente in ogni momento e non regredisca con il controllo di malattia. In particolare, nell'analisi di questa popolazione molto ampia è stato possibile identificare, anche in questo caso, l'età giovanile (<45 anni) come fattore di rischio più importante, con punteggi significativamente peggiori nei test rispetto a tutti gli altri gruppi di pazienti ($p < 0,0005$) [10].

Disturbi neurocognitivi

Il DSM-5 definisce 5 domini chiave delle funzioni cognitive: funzione percettivo-motoria, linguaggio, funzione esecutiva, memoria e attenzione; ognuno di questi comprende degli specifici sottodomini.

La classificazione dei disturbi neurocognitivi è molto specifica e complessa, modificandosi in base alle fasce d'età e alle caratteristiche del paziente. Questi disturbi sono caratterizzati dal declino del funzionamento cognitivo in un paziente ma si presentano in moltissime patologie differenti, di cui le più famose, come il morbo di Alzheimer, rappresentano solo una piccola porzione del totale.

Tabella 1 Esempi di domini cognitivi, sottodomini e test utilizzati per la valutazione

Dominio	Sottodominio	Test
<i>Linguaggio</i>	Fonemica/Alternanza	Verbal fluency test
	Lessico	Semantic Fluency test
	Comprensione	TROG-2
<i>Memoria</i>	Verbale a breve termine	Digit Span Forward Backward
	Visuo-spaziale	Corsi test
	Visuo-grafica	ROCTF recall
<i>Attenzione</i>	Visiva	TMT-A
	Cambiamento di compito	TMT-B
	Selettiva	Matrici attenzionali
<i>Percettivo-motoria</i>	Esplorazione visuo-spaziale	Bender Visual Motor Gestalt Test
	Area spaziale motoria	Frostig test
	Subdiscriminazione	Perceptual test
<i>Funzione esecutiva</i>	Intelligenza non verbale	Raven Colored Matrices test
	Problem-solving	Wisconsin Card Sorting test
	Flessibilità	Stroop Color

Questa grande varietà di condizioni patologiche, che differiscono tra loro per tipologia e intensità di declino cognitivo, hanno generato un'altrettanto ampia diversità di approcci e classificazioni, con conseguente difficoltà nella valutazione in ambito non strettamente specialistico.

In generale, i disturbi neurocognitivi più frequenti sono quelli lievi, definiti come condizione clinica caratterizzata da una sfumata difficoltà in uno o più domini, oggettivata attraverso i test neuropsicologici, tale però da non compromettere le normali e quotidiane attività di una persona. La prevalenza del disturbo neurocognitivo minore varia dal 3 al 10% della popolazione generale; in Italia si riscontra nel 19% delle persone con età maggiore di 65 anni [16].

Disturbi neurocognitivi: come vengono valutati

Anche per quanto riguarda la valutazione dello stato cognitivo, nella pratica clinica esistono diverse metodiche di valutazione.

Vista la maggiore complessità dei disturbi della sfera neurocognitiva, i test necessitano della presenza di personale qualificato, sia per la loro somministrazione che lettura; in molti casi si tratta di test in cui anche l'operatore ha un ruolo attivo.

Esistono moltissimi test, alcuni dei quali più generici, atti a dare una definizione generica e globale dello stato cognitivo del paziente, altri invece più specifici che esplorano un singolo dominio o la combinazione di diversi domini (Tabella 1).

In particolare, alcuni esempi dei test validati più utilizzati sono:

- il Digit Span, che valuta la memoria a breve tempo richiedendo al paziente la memorizzazione di una serie di numeri da ripetere;

- il Corsi test, che valuta la memoria visuo-spaziale tramite un test dinamico. Vengono utilizzati 9 cubetti numerati dal lato rivolto verso l'esaminatore, non da quello rivolto verso il soggetto. Il somministratore tocca i cubetti in una sequenza e chiede al soggetto di riprodurla toccando i cubetti nello stesso ordine;

- il Verbal Fluency Test, che valuta il linguaggio e le sue sottocategorie mediante la richiesta di elencare il maggior numero di parole che appartengono a una certa categoria (la medesima iniziale, con il medesimo significato, ecc.);

- il trail-making test A e B, che valuta l'attenzione visiva e il cambiamento di compito. Il test consiste nel collegare 25 target consecutivi. Nel test A i target sono numeri, mentre nel test B i target sono sia numeri che lettere e il soggetto deve alternarli in ordine crescente (1, A, 2, B, ecc.) [10, 17, 18].

Disfunzione cognitiva nel paziente acromegalico

In merito alla valutazione cognitiva, come è lecito aspettarsi dalle premesse già descritte sono stati eseguiti diversi studi, molto eterogenei per quanto riguarda le metodologie di valutazione della componente neuropsichiatrica.

Uno studio sicuramente importante, sia per le conclusioni che per la numerosità del campione analizzato (102 pazienti affetti da acromegalia), ha comparato pazienti *naïve* e pazienti con acromegalia curata da chirurgia con un gruppo di pazienti sani come controllo, per valutare se una possibile

compromissione cognitiva possa essere considerata reversibile dopo cura. Sono stati valutati tramite una batteria di test l'attenzione, la memoria e il funzionamento esecutivo. Inoltre, è stata eseguita un'elettroencefalografia quantitativa con soluzione di tomografia elettromagnetica (LORETA) per ottenere informazioni sullo stato neurofisiologico dei pazienti, risultata alterata in entrambi i gruppi di soggetti acromegali. Entrambi i gruppi di pazienti hanno ottenuto punteggi significativamente inferiori rispetto ai controlli sani nei test di memoria, mentre non risultano differenze significative tra i pazienti con malattia attiva e malattia curata.

Questo studio ha suggerito, inoltre, che una durata maggiore di malattia non controllata sia legata a complicanze neurocognitive più gravi, sottolineando come gli effetti di un'ipersecrezione di GH e IGF1 possano avere effetti negativi sul funzionamento cerebrale e sul conseguente decadimento delle performance cognitive, in maniera non reversibile [19].

Anche in questo ambito, lo studio multicentrico italiano già citato più volte ha ottenuto risultati interessanti. Nei 200 pazienti del campione analizzato è stata riscontrata una riduzione della performance cognitiva in tutti i domini analizzati, in percentuali variabili tra il 9 e il 13%, sempre superiori rispetto a quanto atteso nella popolazione generale, indicativi di un'importante compromissione generale del quadro globale della funzione cognitiva in tutti i pazienti con acromegalia. Inoltre, non sono state ritrovate differenze nel peggioramento del quadro cognitivo in base a età, sesso e allo stato di malattia. Unico dato degno di nota, riscontrato in questo studio, è come solo la presenza di apnee notturne (OSAS) sia un fattore di rischio per sviluppare un quadro patologico nel campo dell'attenzione [10].

Su questo argomento, anche un altro studio aveva suggerito che le alterazioni del sonno e la presenza di apnee notturne fossero correlate a una peggiore performance nei test cognitivi, con circa il 10% dei pazienti dimostranti una compromissione dei test cognitivi, e una peggiore QoL [20].

Conclusioni

L'acromegalia è una patologia cronica condizionante diversi segni e sintomi, con un impatto negativo sulla qualità della vita. Tra gli altri, anche i sintomi psicologici possono essere altrettanto debilitanti. La malattia può causare cambiamenti nell'umore e nella personalità, compresi depressione, ansia, irritabilità, stanchezza e difficoltà di concentrazione. Inoltre, l'aspetto fisico alterato può portare a problemi di autostima e depressione. Non da ultimo, l'acromegalia sembra avere effetti sul funzionamento cerebrale tali da portare ad alterazioni funzionali nell'ambito cognitivo e non reversibili con la cura o il controllo della malattia. Ulteriori studi più approfonditi sui meccanismi patogenetici e neurofisiologici saranno certamente necessari in futuro.

Nello specifico, i pazienti con diagnosi più recente, di età <45 anni, portatori di altre comorbidità come la presenza di OSAS, risultano più a rischio di compromissione neuropsicologica e meritevoli di valutazioni più approfondite in questo ambito.

È importante che le persone con acromegalia ricevano un supporto adeguato sia dal punto di vista fisico che psicologico. Un approccio multidisciplinare che coinvolga endocrinologi, neurologi, psichiatri e psicologi è necessario per gestire la malattia in modo olistico.

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-023-01349-9>.

Funding Open access funding provided by Università degli Studi di Milano within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Le autrici Elisa Sala e Giovanna Mantovani dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Le autrici di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

- Giustina A, Barkan A, Beckers A et al (2020) A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 105:dgz096
- Crespo I, Valassi E, Webb SM (2017) Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary* 20:185–188
- Geraedts VJ, Dimopoulou C, Auer M et al (2014) Health outcomes in acromegaly: depression and anxiety are promising targets for improving reduced quality of life. *Front Endocrinol* 5:229
- Sievers C, Dimopoulou C, Pfister H et al (2009) Prevalence of mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients. *Clin Endocrinol* 71:691–701
- Mellqvist Fässberg M, Östling S, Braam AW et al (2014) Functional disability and death wishes in older Europeans: results from the EURODEP concerted action. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 49:1475–1482

6. Scafato E, Galluzzo L, Ghirini S et al (2012) Changes in severity of depressive symptoms and mortality: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Psychol Med* 42:2619–2629
7. Almeida S, Camacho M, Barahona-Corrêa JB et al (2023) Criterion and construct validity of the Beck Depression Inventory (BDI-II) to measure depression in patients with cancer: the contribution of somatic items. *Int J Clin Health Psychol* 23:100350
8. Spielberger CD, Sydeman SJ (1994) State-trait anxiety inventory and state-trait anger expression inventory. In: Maruish ME (ed) *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment*. Erlbaum, Hillsdale, pp 292–321
9. Janca A, Burke J, Isaac M et al (1995) The World Health Organization somatoform disorders schedule. A preliminary report on design and reliability. *Eur Psychiatr* 10:373–378
10. Pivonello R, Auriemma RS, Delli Veneri A et al (2022) Global psychological assessment with the evaluation of life and sleep quality and sexual and cognitive function in a large number of patients with acromegaly: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol* 187:823–845
11. Sullivan-Myers C, Sherman KA, Beath AP et al (2023) Body image, self-compassion, and sexual distress in individuals living with endometriosis. *J Psychosom Res* 167:111197
12. Cuzzolaro M, Vetrone G, Marano G, Garfinkel PE (2006) The Body Uneasiness Test (BUT): development and validation of a new body image assessment scale. *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes* 11:1–13
13. Deng X, Mu T, Wang Y, Xie Y (2022) The application of human figure drawing as a supplementary tool for depression screening. *Front Psychol* 13:865206
14. Imran SA, Tiemensma J, Kaiser SM et al (2016) Morphometric changes correlate with poor psychological outcomes in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 174:41–50
15. Tiemensma J, Pereira AM, Romijn JA et al (2015) Persistent negative illness perceptions despite long-term biochemical control of acromegaly: novel application of the drawing test. *Eur J Endocrinol* 172:583–593
16. Zeisel J (2000) Environmental design effects on Alzheimer symptoms in long-term care residences. *World Hosp Health Serv Off J Int Hosp Fed* 36:27–31
17. Zarino B, Verrua E, Ferrante E et al (2019) Cushing's disease: a prospective case-control study of health-related quality of life and cognitive status before and after surgery. *J Neurosurg* 1–11
18. [No Authors Listed] (1987) [Italian standardization and classification of neuropsychological tests. The Italian Group on the Neuropsychological Study of Aging]. *Ital J Neurol Sci Suppl* 8:1–120
19. Martín-Rodríguez JF, Madrazo-Atutxa A, Venegas-Moreno E et al (2013) Neurocognitive function in acromegaly after surgical resection of GH-secreting adenoma versus naïve acromegaly. *PLoS ONE* 8:e60041
20. Wennberg A, Lorusso R, Dassie F et al (2019) Sleep disorders and cognitive dysfunction in acromegaly. *Endocrine* 66:634–641

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.