

Prevalenza ed evoluzione della patologia nodulare tiroidea nei pazienti acromegalici: studio retrospettivo multicentrico con gruppo di controllo



J. Manso¹, G. Voltan², L. Meroi¹, A.S. Salcuni¹, A. Brunetti¹, M. Carpentieri¹, C. Cipri¹, L. Piva¹, S.M. Sciannimanico¹, C. Mian², F. Vescini¹



¹ SOC Endocrinologia, ASUFC, Dipartimento di Area Oncologica, P.O. Santa Maria della Misericordia, Udine
² UOC Endocrinologia, Azienda Ospedale Università di Padova, DIMED, Università di Padova

Introduzione: l'acromegalia è una malattia rara che può determinare complicanze in più organi. Sebbene l'eccesso di IGF-1 possa contribuire allo sviluppo di noduli tiroidei, l'associazione tra acromegalia e noduli tiroidei è ancora oggetto di dibattito e i dati disponibili sono limitati e contraddittori. Lo scopo di questo studio era quello di indagare la potenziale influenza dell'acromegalia e del suo trattamento sui noduli tiroidei.

Materiali e metodi: studio retrospettivo, multicentrico e longitudinale su 221 pazienti con acromegalia (58% donne, 42% uomini, età mediana 50 anni) e 240 soggetti sani di controllo.

Sono stati raccolti dalle cartelle cliniche elettroniche i parametri clinici, biochimici e strumentali inerenti all'acromegalia e alla patologia nodulare tiroidea con un periodo di follow-up ecografico mediano di 9 anni, **Tabella 1**.

Il controllo biochimico dell'acromegalia è stato definito dalla normalizzazione dei valori sierici di IGF-1 entro l'intervallo di riferimento specifico per l'età. Una variazione ≥ 2 mm di un nodulo tiroideo è stata considerata significativa. La coorte di controllo di soggetti di pari età, sesso e area geografica è stata raccolta attraverso una campagna screening volontario sulla popolazione residente a Padova. Sono state analizzate le caratteristiche dei noduli tiroidei, i fattori di rischio per il loro sviluppo e l'impatto della terapia medica.

Parametro	Percentuale
Patologia nodulare tiroidea	
Presente	81%
Patologia nodulare tiroidea	
Multipla	78%
Esito esame citologico: classificazione SIAPEC	
TIR 1: non diagnostico	8%
TIR 1C/TIR 2: benigno	79%
TIR 3 a: indeterminato a basso rischio	9%
TIR 3 b: indeterminato a alto rischio	2%
TIR 4: sospetto maligno	2%
Prevalenza di carcinoma tiroideo	
Istologia	1%

Risultati: l'81% dei pazienti acromegalici presentava noduli tiroidei, contro il 28% del gruppo di controllo, con **un rischio 11 volte maggiore** di sviluppare la patologia nodulare (Odds Ratio 11.1, IC 95% 7.3-17.0, $p<0.0001$).

Il **diametro massimo** dei noduli era **significativamente maggiore** nei **pazienti acromegalici** rispetto al gruppo di controllo (mediana 12 mm vs 10 mm, $p=0.02$).

Nei pazienti con acromegalia i **fattori di rischio** associati allo sviluppo dei **noduli** includevano età **avanzata alla diagnosi** ($p=0.021$), **sesso femminile** ($p=0.05$), **minore dimensione dell'adenoma ipofisario** ($p=0.0347$) e la **presenza di microadenoma ipofisario** ($p=0.0048$), **Tabella 2**. Contrariamente a quanto atteso, i livelli di IGF-1 e il rapporto IGF-1/ULN alla diagnosi non sono risultati correlati allo sviluppo dei noduli. **Dall'analisi multivariata il diametro massimo dell'adenoma ipofisario emergeva come predittore indipendente della presenza di patologia nodulare tiroidea**, con una **relazione inversa** (Odds Ratio: 0.9489, 95% IC: 0.9037 – 0.9964, $p=0.0355$).

Dall'analisi ROC un **diametro dell'adenoma ipofisario ≤ 9.5 mm** **prediceva la presenza di noduli tiroidei** con specificità e **valore predittivo positivo (VPP) del 100%** ($p=0.021$), Figura 1.

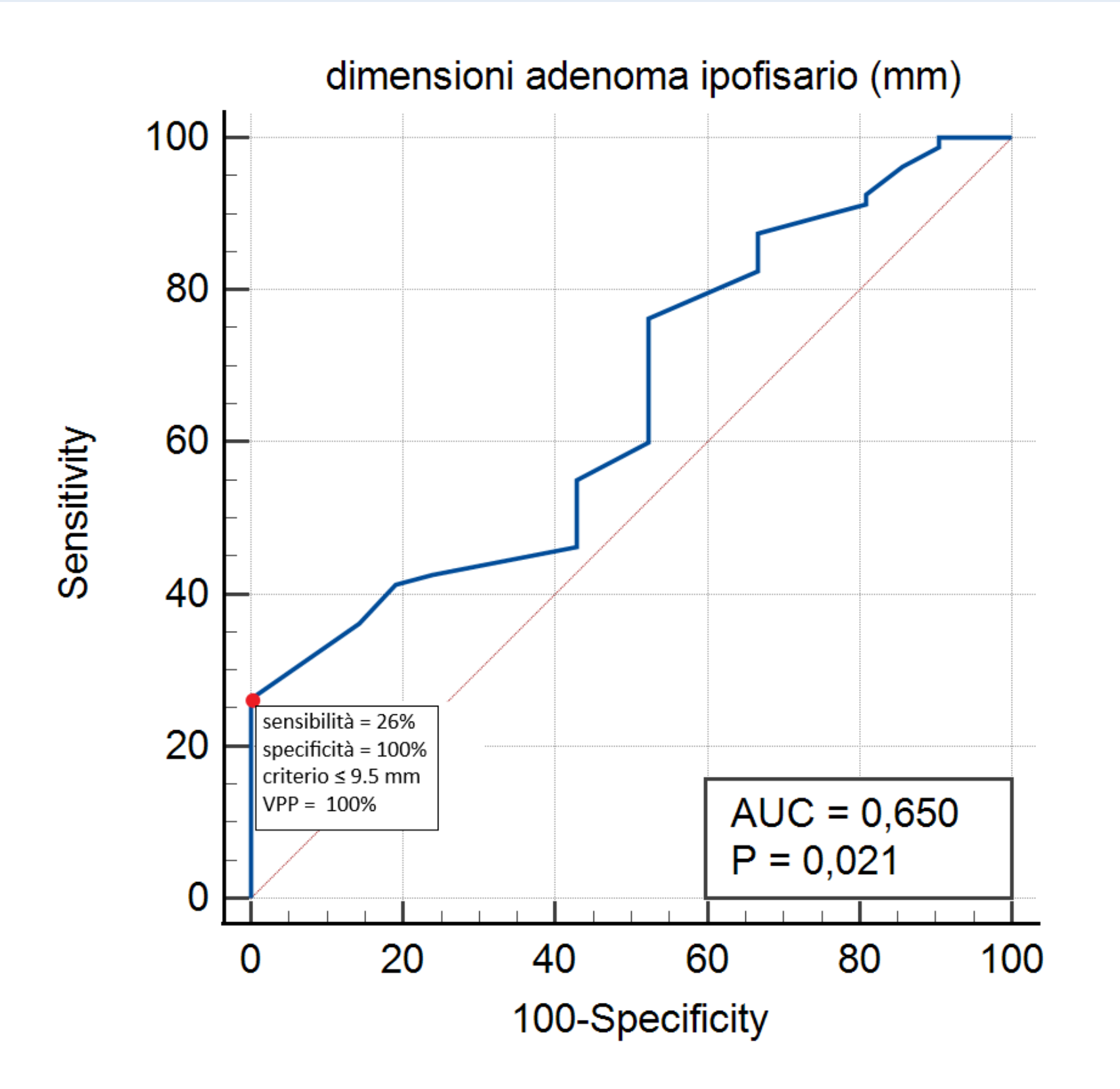


Figura 1. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis delle dimensioni dell'adenoma ipofisario alla diagnosi e la presenza di patologia nodulare tiroidea nei pazienti con acromegalia

	Pazienti acromegalici senza noduli tiroidei	Pazienti acromegalici con noduli tiroidei	P value
Età alla diagnosi (mediana; [IQR])	42 anni [30-51]	51 anni [41-61]	p=0.0006
Genere			
- Maschile	55%	39%	p=0.05
- Femminile	45%	61%	
IGF-1 alla diagnosi (mediana; [IQR])	682 ng/ml [484-905]	697 ng/ml [499-965]	p=NS
IGF-1/ULN ratio alla diagnosi (mediana; [IQR])	2.4 [1.7-2.9]	2.7 [2.0-3.6]	p=NS
Adenoma ipofisario			p=0.0039
Macro ≥ 10 mm	91%	65%	
Micro < 10 mm	9%	35%	
Dimensioni adenoma ipofisario (mediana; [IQR])	15 mm [12-24]	13.5 mm [9.5-20]	p=0.05

Tabella 2

La crescita dei noduli tiroidei è stata osservata nel 35% dei pazienti acromegalici. **L'aumento delle dimensioni del nodulo dominante si associava a livelli maggiori di IGF-1 e IGF1/ULN all'ultimo follow-up** ($p=0.0416$ e $p=0.0332$), **allo stato di malattia attiva** ($p=0.035$) e **alla terapia con analoghi della somatostatina di prima generazione all'ultimo controllo** ($p=0.0492$), **Tabella 3**. Dalla regressione logistica emergeva che il **livello di IGF-1 all'ultimo follow-up era un predittore indipendente di crescita del nodulo dominante** (Odds ratio: 1,0075, 95% CI: 1,0016 – 1,0135, $p=0.0025$) con **relazione diretta**.

Solo nel 1% dei pazienti acromegalici con noduli tiroidei è stato riscontrato un carcinoma tiroideo ben differenziato.

	Pazienti senza crescita del nodulo dominante (65%)	Pazienti con crescita del nodulo dominante (35%)	P value
IGF-1 all'ultimo follow-up (mediana; [IQR])	145 ng/ml [119-194]	171 ng/ml [132-218]	p=0.0416
IGF-1/ULN ratio all'ultimo follow-up (mediana; [IQR])	0.66 [0.48-0.90]	0.80 [0.60-1]	p=0.0332
Acromegalia attiva all'ultimo follow-up			p=0.0350
- No			
- Si	89%	73%	
	11%	27%	
Terapia con SSA 1° generazione all'ultimo follow-up			p=0.0492
- No			
- Si	58%	38%	
	42%	62%	

Tabella 3

Conclusioni: Il paziente con **acromegalia** presenta un **rischio 11 volte superiore** di **sviluppare noduli tiroidei**, di **dimensioni maggiori** rispetto alla popolazione generale e **per lo più benigni**. La presenza di **microadenomi ipofisari** è risultato un **fattore predittivo indipendente** della presenza di **patologia nodulare tiroidea** nei pazienti con acromegalia. In particolare, la presenza di adenomi ipofisari con dimensioni ≤ 9.5 mm è risultato in grado di predire la presenza di noduli tiroidei con un VPP del 100%. I livelli di IGF-1 all'ultimo follow-up sono risultati un **predittore indipendente della crescita del nodulo dominante**.