

PATOLOGIA IPOFISARIA



PERIODICO DELL'ASSOCIAZIONE NAZIONALE ITALIANA PATOLOGIE IPOFISARIE

Segreteria e Redazione: 17100 SAVONA - Via Paleocapa, 16/3B - Tel. 019 85 62 47 / Direttore Responsabile: Dr. Fabrizio Scoccia

Cara Antonella,
da molti mesi non riuscivo a scrivere. La mia mente sembrava oscurata da quei mille pensieri che tracciano nell'anima solchi profondi, fanno intravedere sogni e desideri inconsistenti e generano malinconia da paesaggio autunnale; un malessere, questo, che convive con questa donna pesante e noiosa, quale sono diventata, conficcato nel profondo. La concentrazione mi aveva abbandonata, togliendomi quei momenti di nutrimento a cui avevo abituato la mia mente. Di questo ti parlai l'ultima volta che ti incontrai, eri appena arrivata in ospedale e io stavo uscendo; avevo accanto a me una ragazza che desiderava entrare nel nostro gruppo dell'ANIP, te la presentai e tu le sorridesti, gentile come sempre.

Noi ci conoscevamo da molti anni ormai e, pur non essendo amiche, tu quel giorno sei stata particolarmente affettuosa. Mi sei apparsa stanca e hai esternato una punta di rammarico per ciò che avresti potuto fare e non hai fatto. Il lavoro e la ricerca sono stati la tua gioia e i tuoi tiranni; hai donato loro il tempo migliore della tua vita, rinunciando ad una famiglia tua, anche se non ti mancavano gli affetti. La figura della mamma, in particolare, era sempre tracciata con grande affetto e dedizione. Sospendevi il lavoro per la pausa pranzo e correvi da lei per tenerle compagnia; qualche volta ti ho incontrato mentre camminavi veloce per Corso Gastaldi e non nego di aver provato tenerezza e un pizzico di invidia per te che avevi quella madre che io da tempo avevo perso.

Il mondo dell'endocrinologia ha subito una grave perdita con la tua scomparsa; i tuoi studi portati avanti con carpietà hanno contribuito ad aprire nuovi orizzonti per la cura dei malati,



Antonella Barreca.

e hanno fornito ai tuoi colleghi una traccia per avvicinarsi e capire fino in fondo l'origine e la cura dei tumori ipofisari. Sicuramente essi faranno tesoro dei tuoi insegnamenti e proseguiranno nel lavoro, come se ti avessero accanto, sicuri del tuo sostegno.

Spero che tu abbia raggiunto quella beatitudine in cui credevi, giungendo presso quel Luogo, che si apre solo a coloro i quali hanno compiuto un cammino di fede. Devota, infatti, ti autodefinivi, unendo la preghiera alle opere. La professione del medico non è un lavoro qualunque, tu lo sapevi, e benché rifuggissi dal definirla una missione, parola ormai carica di retorica, tu la svolgevi come se lo fosse stata.

Avrei voluto approfondire la tua conoscenza. So che amavi la letteratura e la poesia; mi sarebbe piaciuto parlare con te di Leopardi, di Montale e scoprire quali affinità ti legavano a poeti così lontani dall'attingere a consolazioni religiose per lenire il male di vivere. Tu non

ti baloccavi con i cosiddetti drammi esistenziali ed eri riuscita a raggiungere la serenità attraverso la tua operosa devozione, e forse rispettavi in loro la capacità di porre problemi senza la pretesa di elargire soluzioni e dalla loro coerente ricerca alimentavi la tua attiva presenza fra gli esseri umani e la tua fede.

Ciao, coi versi di Montale alla tomba del padre.

*L'ombra fidata e il muto che risorge,
quella che scorporò l'interno fuoco
e colui che lunghi anni d'oltretempo
(anni per me pesante) disincarnano,
si scambiano parole che interito
sul margine io non odo: l'una forse
ritroverà la forma in cui bruciava
amor di Chi la mosse e non di sé...*

...atque in perpetuum vale!

Luisa Lasio



La menopausa

Agli inizi del '900 l'età media della popolazione femminile coincideva con la conclusione dell'età fertile e le donne che superavano la menopausa erano considerate una sorta di anomalia biologica ed estranee sia alla vita sociale sia di relazione. Oggi, fortunatamente, le cose sono profondamente cambiate perché l'età media della donna, almeno nei paesi industrializzati, raggiunge gli 82 anni. In altri termini, più del 95% delle donne raggiunge la menopausa e il 65% di queste vive più di 75 anni.

Menopausa significa arresto delle mestruazioni: la parola deriva dal greco *men* (mese) e *pausis* (fine) ed è caratterizzata da un periodo di preparazione comunemente indicato come premenopausa. L'evento decisivo dell'insorgere della menopausa è la riduzione del patrimonio follicolare ovarico sotto una soglia critica cui consegue l'incapacità del sistema endocrino a stimolare la produzione ciclica di ormoni sessuali, estrogeni e progesterone, con conseguente arresto dell'evento mestruale. La capacità riproduttiva, anche a fronte della persistenza della mestruazione, subisce una drastica riduzione anni prima della menopausa e la presenza di gravidanze spontanee dopo i 45 anni sono eventi eccezionali. Anche se la menopausa può comparire di colpo senza alcun "segno premonitore" la maggioranza delle donne si rende conto che qualcosa sta cambiando per la comparsa di irregolarità mestruali caratterizzate, nell'ordine di frequenza, da ritardi, anticipi e dall'alternanza di entrambi i fenomeni nei mesi o negli anni precedenti quest'evento. In pratica la menopausa è la risultante di un complesso insieme di fenomeni fisiologici che prendono piede più o meno lentamente già alcuni mesi/anni prima della stessa menopausa.

Il periodo premenopausale precede e prepara l'insorgenza della menopausa anche di 5-6 anni. Funzionalmente è caratterizzato da ovulazioni sempre meno frequenti cui si associano irregolarità mestruali che anticipano la futura insorgenza dello stato menopausale, che è tipicamente caratterizzato dalla mancanza di flussi mestruali, dall'ipoestrogenismo e dai sintomi da questo provocati. La comparsa "ufficiale" della me-

nopausa si ha quando in presenza di elevati livelli di FSH siano passati almeno 6-12 mesi dall'ultima mestruazione. Nell'ambito delle donne italiane la menopausa compare tra i 46 ed i 53 anni, ma sono presenti anche casi estremi di anticipazione anche a 20 anni o dilatazione ai 54-56 anni. Spesso questo genere di anticipi o ritardi sono geneticamente determinati come dimostrato dalla maggiore frequenza in alcune famiglie. Talvolta l'anticipazione della menopausa si lega a concomitanti quadri di malattia autoimmuni che possono colpire la tiroide, le ovaie e/o il tessuto connettivo. In questi casi si parla di menopausa precoce o premature ovarian failure (POF). È difficile poter dare una sicura spiegazione di come tutto l'evento che anticipa e prepara la menopausa si attivi, per di più sempre ad un'età che si aggira, attorno ai 50 anni. Resta evidente che il meccanismo dell'invecchiamento funzionale dell'ovaio è il punto di partenza dell'evento menopausale.

L'ovaio col passare degli anni, ovulazione dopo ovulazione, vede una considerevole riduzione del numero dei follicoli. Il progressivo esaurirsi della produzione di ormoni femminili altera un equilibrio che ha accompagnato la donna per tutta l'età fertile: provoca disturbi e malesseri e attenua, fino ad annullarlo, quel "privilegio biologico" (nei confronti del maschio) che l'aveva protetta da una serie di patologie, come ad esempio le malattie cardiovascolari. Gli estrogeni e il progesterone influiscono, infatti, su tutto l'organismo e su numerosi processi vitali: il cervello, il cuore, la pelle, il sistema nervoso, le ossa, gli organi genitali, il metabolismo dei grassi. Per questo motivo la loro mancanza dà origine a numerosi sintomi.

Sotto il termine di sindrome climaterica si intende la comparsa di disturbi a breve termine dalla scomparsa degli estrogeni.

Appartengo a questa sindrome:

- i fenomeni vasomotori (vampate di calore, sudorazioni notturne e insonnia)
- i disturbi atrofici urogenitali (secchezza vaginale, dolori al coito, disturbi della minzione)
- i fenomeni cognitivi (difficoltà di concentrazione, di ideazione, della memo-

ria, depressione)

- la perdita accelerata di massa ossea (visibile solo alla MOC)

Questi disturbi sono dovuti alla scomparsa degli estrogeni

A livello dei centri termoregolatori la scomparsa di questi ormoni provoca un'alterata sensazione della temperatura esterna con conseguente adattamento.

A livello cutaneo la carenza di estrogeni causa secchezza generalizzata con desquamazione, rughe profonde, perdita di turgore del seno, unghie fragili, capelli secchi e/o sindrome dell'occhio secco. Tutto dipende dalla diminuzione della produzione di collagene, che nei primi 5 anni dopo la menopausa diminuisce di circa il 30%. Per gli stessi motivi, anche l'apparato urogenitale subisce cambiamenti. L'uretra può "indebolirsi" e quindi causare perdite urinarie anche involontarie. La carenza di estrogeni può peggiorare un'iniziale prolasso uterino, vescicale (cistocele) e rettale (rettocele). Un prolasso può essere concausa della cosiddetta "incontinenza da sforzo".

A livello cerebrale il ruolo svolto dagli ormoni sessuali è conosciuto sin dai tempi antichi (si pensi che isterico deriva da istero ovvero utero) e che la sindrome premenstruale (le alterazioni psico-fisiche legate alla scomparsa degli ormoni al momento della mestruazione) è stata riconosciuta legalmente come causa scatenante di alterazioni della personalità.

A livello osseo la scomparsa degli estrogeni induce un'alterazione tra la funzione osteoclastica (di distruzione) e la funzione osteoblastica (di sintesi) dell'osso con il risultato finale di un bilancio negativo (perdita di osso o fino all'osteoporosi)

Quest'ultimo evento è più subdolo perché la comparsa di danni (fratture) si può manifestare anni dopo la cessazione della funzione ovarica. La frattura, evento che può essere prevenuto, induce un problema di farmaco-economia per i costi diretti dovuti all'ospedalizzazione, per la perdita di giornate lavorative, per i costi dell'assistenza domiciliare e così via. Tutti costi difficilmente quantificabili, ma sicuramente molto elevati, che pesano gravemente non solo sul Sistema Sanitario Nazio-



nale, ma anche sul bilancio delle famiglie. Il peggioramento della qualità della vita della donna ed i costi socio-sanitari conseguenti alla frattura, evento ultimo che trova nella riduzione della massa ossea l'elemento determinante, fanno dell'osteoporosi postmenopausale una vera malattia sociale.

Infine con la cessazione della funzione ovarica viene meno il ruolo protettivo degli estrogeni nei confronti dell'apparato vascolare in particolare per la modificazione dei grassi nel sangue che aumenta il rischio di arteriosclerosi e, di conseguenza, di morte e di invalidità per malattie cardiovascolari.

Qual è l'attuale orientamento nella terapia della menopausa alla luce anche dei recenti studi sulla terapia ormonale sostitutiva in menopausa che tanto clamore hanno creato nei media?

Se nella donna sono presenti le manifestazioni della sindrome climaterica il trattamento si impone perché i benefici sono superiori anche ai teorici rischi.

La scelta di cosa somministrare deve essere discusso con la singola paziente perché oggi abbiamo alternative non estrogeniche per quasi tutto. Premesso che gli estrogeni sono in grado ovviamente di controbilanciare tutti i punti sopraesposti oggi si hanno anche a disposizione farmaci antivampate come la veralipride, antiosteoporosi come alendronati e bifosfonati, anti atrofici come deboli estrogeni per solo uso vaginale. Se si decide per gli estrogeni oggi esistono in commercio svariate formulazioni compresse, cerotti, gel, spray nasale. Ciò consente di attuare una personalizzazione della terapia ormonale in base alle esigenze del singolo paziente con l'impiego del preparato più appropriato in relazione al singolo quadro clinico. Lo scopo principale della terapia ormonale è quello di raggiungere il minimo di estrogeni efficace nel controllo della sintomatologia e di quegli eventi, come l'osteoporosi, che possono trovare nella menopausa, in donne con parti-

colari fattori a rischio, un terreno fertile per un aggravamento. Gli estrogeni soli possono essere somministrati solo in pazienti sprovviste di utero. Per tutte le altre è necessario associare un progestinico che come per gli estrogeni è oggi disponibile in svariate formulazioni incluso uno IUD. Per tutte si rende però necessario l'esecuzione di controlli annuali che prevedano la mammografia e per chi possiede ancora l'utero l'ecografia transvaginale. A discrezione del proprio ginecologo potrà anche essere richiesta una isteroscopia per valutare gli effetti della terapia sulla mucosa dell'utero. Per concludere, all'avvento della menopausa è consigliato che la donna si rivolga ad un ginecologo per valutare insieme i suoi fattori di rischio, il suo stato di benessere ed impostare controlli e terapie per affrontare al meglio questo periodo della vita che ci auguriamo diventi sempre più lungo e più di benessere possibile.

Prof. Valentino Remorgida

ANIPI REGIONALI

CAMPANIA - Via Loffredi, 17 - 80138 NAPOLI (NA) - Tel. 081 299274 - 338 7746105 - e-mail: sergiocentobelli@tiscali.it

Presidente: Sergio Centobelli

EMILIA ROMAGNA - Via Angherà, 14 - 47900 RIMINI - Tel. 054 1383777 - 054 4973121 - e-mail: valeria.urbinati@tin.it

Presidente: Valeria Urbinati

LAZIO - Via Kennedy, 109 - 00153 Valmontone - Roma - Tel. 06 9597620 - 339 6067246

e-mail: roberta.sanna@proteam-group.it - *Presidente:* Roberta Sanna

LIGURIA - Via Paleocapa, 16/3b - 17100 SAVONA - Tel. 019 856247 / *Presidente:* Luisa Lasio - e-mail: presidente@anipi.org

LOMBARDIA - Viale Europa, 30/1 - 20060 BUSSETO (MI) - Tel. 02 95039116

Presidente: Pietro De Leo - e-mail: anipietrodileo@tin.it

PIEMONTE - C.so Matteotti, 23 - 10121 TORINO - Tel. 011 5626206 / *Presidente:* Walter Zaccagnini

TOSCANA - Via Vacciano, 60 - 50015 BAGNO A RIPOLI (FI) - Tel. 055 642818 - e-mail: hopi.bianchi@inwind.it

Presidente: Franco Rulli / Roberto Bianchi - Tel. 055 572789

VENETO - Via Mareggia, 25 A - 30028 Piove di Sacco (PD) - Tel. 049 5800153 - e-mail: mirella.ranzato@libero.it

Presidente: Mirella Ranzato

MARCHE - Via Santa Lucia, - Terme S. Lucia - Tolentino Macerata (MC) - Tel. 0733 968227 - Fax 0733 958042

PATOLOGIA IPOFISARIA

Periodico di informazione a cura dell'ANIP Italia - ONLUS - Reg. Trib. di Savona n. 549 del 03/05/04

Direttore Responsabile: Fabrizio Scoccia - *Capi Redattori:* Luisa Lasio e Sergio Giuliani

Sede operativa: 17100 SAVONA - Via Paleocapa, 16/3B - Tel. 347 1484168 - www.anipi.org - e-mail: presidente@anipi.org

Sede legale: via Vacciano, 60 - 50015 Bagno a Ripoli (FI) - *Presidente:* Luisa Lasio - Cod. Fisc. 94060580266

Hanno collaborato a questo numero: Prof. Massimo Giusti, Prof. Diego Ferone

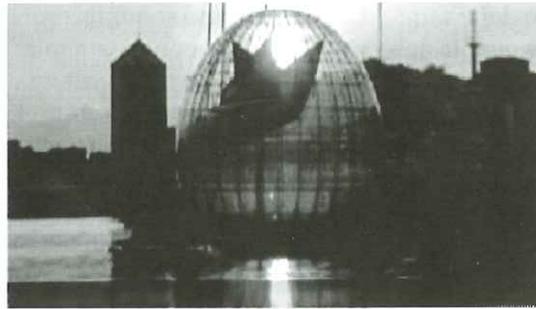
Si ringrazia

Si ringrazia



Convegno

31°
Congresso Nazionale
della Società Italiana
di Endocrinologia



4/7 Maggio
Genova
2005

SIMPOSIO ASSOCIAZIONI PAZIENTI

Genova - *Magazzini del Cotone* - 5 maggio 2005

PROGRAMMA

Ruolo delle Associazioni dei Pazienti Endocrinopatici

Ore 13.00 - Introduzione

L. Lasio (Savona), G. Menzinger (Roma)

Ore 13.10 - Le Associazioni si presentano: Chi siamo; come lavoriamo; cosa proponiamo

Sono invitate:

- Ipofisi: ANIPI (Savona), AFADOC (Vicenza), ANIDI (Treviso)
- Tiroide: AMT (Pisa), AIBAT (Reggio Emilia), ATTA (Palermo)
- Surrene: Associazione Addison (Padova), Associazione Adreno-Genitale (Palermo)
- Gonadi: GAST Parma, Klinefelter Italia Parma
- MEN: AIMEN (Firenze)

Ore 13.40 - Tavola rotonda: Confronto fra le esigenze dei pazienti endocrinopatici e la SIE in un futuro di regionalizzazione della sanità

L. Lasio (Savona), G. Menzinger (Roma), P. Loli (Milano), Rappresentanti delle associazioni dei pazienti e del mondo politico.

Tempo:

Introduzione 5 min.

Interventi delle associazioni presenti (5 minuti associazione).

Tavola Rotonda 15 min.

Partecipanti:

Prof.ssa Luigia Lasio, Presidente ANIPI, Savona - luigia.lasio@lagasio.it

Prof. Guido Menzinger, Presidente SIE, Roma

Prof.ssa Paola Loli, Membro Commissione Associazione Pazienti, Milano - ploli@iol.it

È stato inoltrato invito all'Assessore della Sanità della Regione Liguria.

È auspicata la presenza di un funzionario del Ministero della Sanità.

È stato inoltrato invito alle Associazioni pazienti endocrinopatici.

*Per informazioni rivolgersi a:
Luigia Lasio - Cell. 347 148 4168
Vinicio Busatto - Cell. 347 534 3229*



CAUSE:

1) Quanto può incidere lo stress sull'insorgenza di tale malattia?

Non vi sono prove scientifiche valide che dimostrino una correlazione tra stress e malattia acromegalica

2) Esistono cause genetiche che ne favoriscono l'insorgenza?

No, la maggior parte degli adenomi ipofisari sono neoplasie sporadiche. Esistono però tre rare forme di acromegalia familiare che si presentano nell'ambito di patologie più complesse e sono: la MEN-1 (multiple endocrine neoplasia type I), il Carney complex, e l'acromegalia familiare. I tumori ipofisari nella MEN-1, una sindrome che comprende anche neoplasie a carico delle paratiroidi e del pancreas endocrino, sono simili a quelli riscontrabili nelle forme sporadiche. La maggior parte sono prolattinomi e adenomi non funzionanti, mentre solo il 10% circa sono adenomi GH-secerenti. Al contrario, il tipo di tumore ipofisario che si riscontra nel Carney complex e nelle forme di acromegalia familiare è sempre un adenoma GH-secerente. Ognuna delle forme familiari è associata ad un gene soppressore, localizzato sul cromosoma 11q13 nella MEN-1 e nell'acromegalia familiare, sul cromosoma 17q nel Carney complex.

3) Panoramica delle cause fino ad ora conosciute.

Per tutte le neoplasie ipofisarie esistono due potenziali cause: la cosiddetta "causa ipotalamica", che vede in una disfunzione nella regolazione delle cellule ipofisarie da parte dell'ipotalamo (con i suoi fat-

tori di rilascio e di inibizione degli ormoni ipofisari) come momento iniziale della genesi di un adenoma ipofisario, e la cosiddetta "causa ipofisaria", che identifica invece nell'ipofisi l'alterazione iniziale che darebbe origine al tumore. Le due teorie, entrambe validamente supportate, potrebbero in pratica coesistere, o essere alla base di due distinte cause che portano ad una patologia finale comune. Gli studi in merito sono tuttora in corso e sono molto importanti per poter meglio e più precocemente identificare un tumore ipofisario e per sviluppare nuove strategie terapeutiche.

DIAGNOSI:

1) Qual è il primo sospetto che deve allarmare i familiari e il medico di famiglia?

Le modiche somatiche (indurimento dei lineamenti del volto, cambio del numero di scarpe, ingrossamento delle mani e necessità di allargare gli anelli, la diastasi dentaria o allargamento degli spazi tra i denti, macroglossia o ingrossamento abnorme della lingua), problemi mestruali nella femmina e calo della libido o impotenza nel maschio, disturbi visivi (campimetrici) e cefalea insistente, fenomeni artrosici precoci, diabete mellito e ipertensione arteriosa precoci.

2) Su quali basi lo specialista formula la diagnosi?

Sulla presenza di determinati segni e sintomi clinici, confermati poi dalla presenza di un'alterata secrezione di GH (valutabile con un curva da carico di glucosio o profilo giornaliero della secrezione di

GH e elevati livelli di IGF-I) e dall'evidenza radiologica, preferibilmente mediante Risonanza Magnetica di un adenoma ipofisario.

3) Quali sono gli strumenti diagnostici maggiormente utilizzati?

Il test con carico orale di glucosio è considerato il miglior test diagnostico.

Quando non è eseguibile, come nel paziente diabetico, va allora valutato il profilo giornaliero della secrezione di GH. Insieme alla determinazione del GH va eseguita la determinazione dei livelli di IGF-I.

4) Quanto incide la modificazione del fisico nella formulazione della diagnosi?

Le modifiche somatiche sono quasi sempre alla base del sospetto clinico di acromegalia, ma la diagnosi va sempre confermata a livello biochimico e radiologico.

5) Quando l'aspetto fisico non ha ancora subito modifiche vistose, si può arrivare comunque ad una diagnosi precoce?

Sì, ma in genere si tratta di rilievi incidentali di patologie associate o sospette in età inaspettata.

TERAPIA:

1) Quali sono le soluzioni terapeutiche disponibili?

La chirurgia per via transfenoidale, la terapia medica con analoghi della somatostatina, dopamino agonisti (o combinazione di entrambi), terapia medica con antagonista del GH (Pegvisomant), raramente, e sempre come ultima opzione la radioterapia. Un corretto approccio terapeutico può prevedere in tempi diversi l'applicazione di più modalità terapeutiche. Alle suddette modalità si possono associare altre terapie per il trattamento delle complicanze sistemiche della malattia acromegalica.

2) Sono solo soluzioni palliative?

No, la terapia mira alla guarigione o al controllo della malattia e delle sue complicanze.

3) Cosa prospetta il futuro?

Sono in fase di studio diverse nuove molecole in grado di controllare l'iper-

Si ringrazia



secrezione di fattori di crescita e la proliferazione cellulare, che saranno utili per quei pazienti resistenti al trattamento con i farmaci attualmente disponibili. Anche in campo neurochirurgico la tecnologia ha permesso notevoli progressi orrendo nuovi strumenti per facilitare la rimozione radicale delle neoplasie.

4) Su quali versanti dovrebbe lavorare la ricerca per la completa guarigione (cellule staminali)?

Si sta cercando di individuare o chiarire le cause di insorgenza delle neoplasie ipofisarie. Vi sono anche linee di ricerca che potrebbero prevedere l'uso delle cellule staminali.

5) Quando la terapia chirurgica? Quando è risolutiva?

La terapia chirurgica è d'obbligo in prima istanza quando vi è una forte compromissione

del chiasma ottico. Negli altri casi, l'approccio primario va stabilito in relazione alle caratteristiche del singolo paziente. La chirurgia è risolutiva in caso di piccole lesioni endosellari completamente asportabili senza causare danno alle strutture circostanti e all'ipofisi normale.

6) Quando è preferibile la terapia farmacologia rispetto a quella chirurgica?

In genere è sempre preferibile trattare con terapia medica ogni paziente prima della chirurgia in modo da migliorare le condizioni generali e garantire un approccio anestesiochirurgico più sicuro. In caso di lesioni per le quali non può essere ragionevolmente garantita un'asportazione completa e non vi siano compromissioni chiasmatiche, allora si può prendere in considerazione la terapia medica con analoghi della somatostatina come terapia primaria.

MALATTIE CORRELATE:

1) Tutti i pazienti con acromegalia presentano problemi osteoarticolari (artrosi o altro)? Qual è la causa della loro insorgenza? In che percentuale i pazienti ne sono colpiti?

La maggior parte dei pazienti, specialmente quelli con lunga durata di malattia attiva non diagnosticata o in terapia ma con scarso controllo della malattia, presentano problemi osteoarticolari. La causa è la persistente attività dei fattori di crescita (GH e IGF-I) sui tessuti e le modifiche metaboliche indotte dalla malattia.

2) Quali sono, eventualmente, le altre malattie correlate?

L'acromegalia è una patologia gravata da diverse complicanze sistemiche proprio perché virtualmente l'eccesso di fattori di crescita è in grado di agire a molteplici livelli.

Le complicanze più severe sono a carico dell'apparato cardiocircolatorio (miocardiopatia acromegalica, scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa), respiratorio (sindrome delle apnee da sonno) ed osteoarticolare (artrosi, artriti, osteopenia/osteoporosi). Inoltre, con prevalenza variabile, vi possono essere importanti alterazioni metaboliche (diabete mellito, alterazioni del metabolismo lipidico), mentre ancora si discute sull'aumentata prevalenza nel paziente acromegalico di altre neoplasie. A questo proposito, un dato universalmente accertato è l'aumentata prevalenza di polipi del colon.

Prof. Diego Feronè

Si ringrazia

IPSEN

Il Caso - Sindrome di Cushing risolta

Ho 33 anni e otto anni fa sono stata operata all'ipofisi per Morbo di Cushing.

In tre mesi la mia fisionomia si stava sempre più modificando: il viso stava prendendo la forma di una luna piena; aumentava la peluria sul viso, schiena, braccia e il collo stava aumentando di dimensione, nonché la parte adiacente alle spalle. Il colore del viso era rossastro e il tronco, le cosce e il viso le avevo piene di acne violacee. Il mio medico di famiglia, mi fece fare tutti gli analisi ormonali e risultò alto il cortisolo; fortunatamente soltanto questo. Il ciclo mestruale, stranamente era sempre regolare.

Mi diressi immediatamente da un endocrinologo il quale diagnosticò questa patologia nonostante la risonanza magnetica fosse negativa; il Professore pensò poi di fare il cateterismo dei seni petrosi nel quale venne individuato il punto dell'ipofisi (nella parte destra) che lavorava male.

Dopo un colloquio con il chirurgo decidemmo di intervenire chirurgicamente per via transfenoidale nonostante ci fosse una RX negativa.

L'intervento è riuscito al 100%; mi è stata asportata parte della ghiandola e mi è stata fatta dopo l'intervento una radioterapia.

Adesso, innanzi tutto devo ringraziare lo staff che mi ha seguito perché dopo l'intervento non ho dovuto prendere nessun tipo di farmaco né fare nessun tipo di terapia; fisicamente sono ritornata perfettamente come ero, non avverto più la stanchezza fisica che avevo, il peso è ritornato quello di prima e quindi posso ritenermi veramente soddisfatta dei risultati ottenuti. Spero di potere essere di aiuto a persone con lo stesso mio problema e testimonio che preso per tempo questa malattia può essere guarita.

Giada



Giorgio Arnaldi

*Clinica di Endocrinologia,
Polo Universitario-Ospedaliero,
Ospedali Riuniti di Ancona*

g.arnaldi@ao-umbertoprime.marche.it

CAUSE:

1) Quali sono le cause fino ad ora conosciute?

La sindrome di Cushing comprende tutte le condizioni cliniche dovute ad un eccesso cronico di cortisolo o di altri ormoni glucocorticoidi. Si possono distinguere cause endogene ed esogene. Queste ultime, sicuramente più frequenti, sono dovute alla somministrazione di glucocorticoidi per malattie infiammatorie od autoimmuni (asma, artrite reumatoide, lupus, etc...).

La Sindrome di Cushing viene anche distinta in ACTH-dipendente (70-80%) ed ACTH-indipendente (20-30%) a seconda del diverso meccanismo eziopatogenetico che la determina. La prima comprende la classica malattia di Cushing di origine ipofisaria più frequentemente dovuta a microadenomi ACTH-secerenti o, più raramente, a macroadenomi. Tra le forme ACTH-dipendenti vanno, inoltre, ricordate quelle dovute a secrezione ectopica di ACTH o, più raramente, di CRF. Le forme ACTH-indipendenti, invece, sono dovute a tumori primitivi del corticosurrene (80% adenomi e 20% carcinomi) o a iperplasia micro o macronodulare del surrene.

2) Quanto può incidere lo stress sull'insorgenza di tale malattia?

Anche se lo stress rappresenta una condizione di fisiologica ipersecrezione di ACTH e conseguentemente di cortisolo, questo fattore non è coinvolto nella origine di questa malattia.

3) Esistono cause genetiche che ne favoriscono l'insorgenza?

Nella maggior parte dei casi i tumori originano da una cellula "impazzita" (origine monoclonale) che altera alcuni suoi geni, quindi, ogni tumore presuppone la presenza di un'alterazione genetica. Fortunatamente, però, solo eccezionalmente, la sindrome di Cushing viene trasmessa geneticamente nell'ambito della stessa famiglia. Quando questo avviene, il paziente presenta associate altre condizioni mor-

bose come avviene nella sindrome di Carney o nella MEN di tipo 1.

DIAGNOSI:

1) Qual è il primo sospetto che deve allarmare i familiari e il medico di famiglia?

La diagnosi di ipercortisolismo deve sempre iniziare da una dettagliata anamnesi ed un accurato esame obiettivo (utile il confronto con precedenti fotografie) al fine di escludere un eventuale ipercortisolismo esogeno (attenzione a glucocorticoidi assunti sotto forma di pomate, creme, o per inalazione) e ad identificarne le caratteristiche cliniche più tipiche.

Il paziente presenta solitamente un'obesità che interessa soprattutto il tronco e la base del collo posteriormente (dorso di bufalo), un viso a "luna piena", arti solitamente magri, con segni di atrofia muscolare nelle forme più avanzate di malattia. La cute è sottile e fragile con chiazze ecchimotiche frequenti soprattutto agli arti o nelle zone più esposte a traumi. Nella parte inferiore dell'addome, ma anche nelle cosce e braccia, sono presenti le caratteristiche "striae rubrae". Molto frequente è l'ipertensione arteriosa che associata agli altri fattori di rischio cardiovascolari presenti (obesità, intolleranza glucidica e diabete mellito, dislipidemia ed ipercoagulabilità), delinea una sindrome metabolica e contribuisce alle importanti complicanze cardiovascolari legate a questa patologia. Nel sesso femminile sono, inoltre, frequenti le alterazioni mestruali e l'irsutismo. L'arresto di crescita staturale, infine, potrebbe essere l'unico segno di una sindrome di Cushing nei bambini.

Deve però essere ricordato che la sindrome di Cushing è una malattia rara mentre le sue caratteristiche cliniche possono essere comuni ad altre condizioni molto frequenti nella popolazione generale che nella larghissima maggioranza dei casi non ha ipercortisolismo.

2) Su quali basi lo specialista formula la diagnosi?

Nel sospetto di una sindrome di Cushing, la valutazione diagnostica può essere divisa in due fasi. La prima fase necessaria per dimostrare l'iper-cortisolismo si avvale di valutazioni ormonali di primo livello e secondo livello. È giusto ricordare, però, che nei casi dove il sospetto clinico

è molto forte e la valutazione ormonale è risultata normale, questa andrà ripetuta in un successivo momento. Questo iter diagnostico può richiedere giorni e molta pazienza e collaborazione da parte del paziente.

Il laboratorio assume una rilevante importanza per la conferma diagnostica; tuttavia, i risultati di tali esami devono essere considerati globalmente assieme a tutte le altre informazioni raccolte. Un singolo esame può essere fallace e fuorviare la diagnosi!

È da tener presente che non solo la bontà degli esami e test di laboratorio ma anche la loro corretta esecuzione è indispensabile per garantire una diagnosi accurata.

3) Quali sono gli strumenti diagnostici maggiormente utilizzati?

Tre sono i test ormonali di primo livello: il cortisolo libero urinario (CLU), il test di soppressione con 1 mg di desametasone ed il cortisolo libero salivare.

Il CLU ha lo svantaggio della raccolta urinaria per 24 ore, di una specificità non ottimale (meglio la determinazione con tecnica di HPLC) ed una variabilità tra i valori di normalità nei differenti laboratori. Per la estrema variabilità dell'escrezione urinaria di cortisolo, in caso di evidente sospetto clinico, si raccomandano tre successive determinazioni. Il test rapido di soppressione notturna ad 1 mg, consiste nella determinazione del cortisolo plasmatico tra le ore 8 e le ore 9 del mattino a digiuno dopo aver assunto la sera precedente 1 mg di desametasone per os alle ore 23; una concentrazione di cortisolo inferiore a 1,8 mcg/dl esclude di fatto la presenza di una sindrome di Cushing.

La misura del cortisolo salivare notturno, correlando con il CLU, è un test molto semplice per identificare con alta sensibilità e specificità pazienti con ipercortisolismo. Un limite al suo utilizzo è rappresentato, però, dalla necessità che ogni singolo centro debba validare i valori normali di riferimento in funzione al metodo di misura utilizzato.

Tra i test di secondo livello vi è la tradizionale valutazione del cortisolo dopo soppressione con 2 mg di desametasone durante 48 ore, del ritmo circadiano del cortisolo e del cortisolo notturno.

4) Quali sono i test diagnostici per distinguere le differenti forme di Sindrome di Cushing?



Bisogna ricordare che questi test devono essere eseguiti solo successivamente alla diagnosi di ipercortisolismo.

Inizialmente la misura dell'ACTH permetterà di distinguere le forme ACTH-dipendenti da quelle ACTH-indipendenti. La presenza di un ACTH non soppresso indirizzerà verso una forma di Cushing ACTH-dipendente ed in questo caso l'iter diagnostico può essere complesso e lungo dal momento che la secrezione ectopica di ACTH può a volte essere indistinguibile da quella ipofisaria. Un ACTH soppresso, invece, indirizzerà verso una forma primitiva surrenalica che lo studio radiologico (TAC o RMN) permetterà di identificare.

Due sono i test impiegati per differenziare le forme ipofisarie da quelle ectopiche: il test di soppressione con alte dosi di desametasone ed il test di stimolo con CRH. Alte dosi di desametasone sopprimono la secrezione di ACTH nella maggior parte degli adenomi ipofisari ma non nei tumori ectopici poco differenziati. Lo stimolo con CRH determina un netto incremento dell'ACTH e del cortisolo nella maggior parte dei tumori ipofisari ACTH-secernenti. Non si hanno, invece, significative modificazioni nei tumori surrenalici e nei tumori a secrezione ectopica di ACTH. Bisogna però ricordare che entrambi i test non hanno una specificità del 100%.

5) Sono ancora validi esami quali l'indagine sui seni petrosi?

Nelle forme di ipercortisolismo ACTH-dipendente, quando la valutazione clinica, ormonale e radiologica ha fornito risultati contrastanti ed equivoci, sarà necessario eseguire il cateterismo dei seni petrosi per il dosaggio dell'ACTH. La presenza di un gradiente significativo tra i livelli di ACTH centrali e periferici permette di diagnosticare l'origine ipofisaria della sindrome. La mancanza di detto gradiente indirizza, invece, verso una secrezione ectopica di ACTH. Negli ultimi anni, è stato proposto di eseguire il dosaggio dell'ACTH in altri distretti venosi centrali (seno cavernoso, vene giugulari) ma, al momento, il cateterismo dei seni petrosi inferiori rappresenta la tecnica migliore per distinguere le forme ipofisarie da quelle a secrezione ectopica di ACTH. È però raccomandabile che il cateterismo venga eseguito in centri con collaudata esperienza non solo per ridurre i potenziali eventi avversi di

questa procedura ma anche per confermarne l'alta sensibilità e specificità diagnostica.

6) Quanto incide la modificazione del fisico nella formulazione della diagnosi?

Riconoscere una sindrome di Cushing quando il paziente presenta un quadro clinico classico non è difficile. Difficile è, invece, riconoscere la malattia nelle sue fasi iniziali o quando si manifesta con una sintomatologia incompleta. Le caratteristiche cliniche dei pazienti possono riflettere non solo l'entità e la durata dell'ipercortisolismo ma anche la sensibilità individuale al cortisolo ed agli altri steroidi prodotti in eccesso. Questa è la ragione per la quale, spesso, la diagnosi segue di molti anni la graduale comparsa dei sintomi e segni clinici.

7) Quando l'aspetto fisico non ha ancora subito modifiche vistose, si può arrivare ad una diagnosi precoce con il solo utilizzo degli strumenti.

Nel sospetto di una iniziale sindrome di Cushing il test di soppressione con 1 mg di desametasone rappresenta il test di screening migliore soprattutto utilizzando i nuovi criteri di inter-pretazione che sono stati recentemente modificati. Questo test offre il vantaggio di essere economico e di semplice esecuzione specialmente in pazienti ambulatoriali. Bisogna ricordare, infine, che la valutazione ormonale deve sempre precedere quella radiologica dal momento che spesso la RMN ipofisaria è normale anche in pazienti con malattia di Cushing e, viceversa, elevato è il numero di pazienti con incidentaloma ipofisario e/o surrenalico.

TERAPIA:

1) Quali sono le soluzioni terapeutiche in atto?

La chirurgia transfenoidale è la prima scelta terapeutica nella malattia di Cushing dal momento che consente la rimozione del tumore conservando l'integrità funzionale della ghiandola ipofisaria circostante. Tuttavia, il follow up a lungo termine ha dimostrato un discreto numero di recidive che vanno ad aggiungersi ai casi di persistenza di malattia nel breve-medio termine.

Altre scelte terapeutiche, in caso di insuccesso della chirurgia, sono rappresentate dalla radioterapia che richiede molti anni prima di risultare efficace e causa insufficienza ipofisaria e dalla bisurrenalectomia che procura una insufficienza surrenalica cronica ed espone al rischio di una sindrome di Nelson.

2) Esistono farmaci per il trattamento di questa malattia?

La terapia medica può avere un ruolo ben preciso per ridurre l'iper-cortisolismo e migliorare le condizioni cliniche del paziente in preparazione all'intervento chirurgico, nello stesso periodo o in quello successivo alla radioterapia e nei pazienti inoperabili.

I farmaci maggiormente impiegati possono inibire la secrezione di ACTH o di cortisolo. Nelle forme ipofisarie possono essere utilizzabili farmaci ad azione dopaminergica (bromocriptina, cabergolina) od antiserotoninergica (ketanserina). Gli effetti terapeutici di questi farmaci, quando presenti, sono spesso transitori.

Il chetoconazolo, normalmente usato nella terapia delle infezioni fungine, è in grado di inibire direttamente la secrezione di cortisolo e per tale ragione viene utilizzato con beneficio nel trattamento di tutte le forme di ipercortisolismo indipendentemente dalla loro origine.

3) Cosa prospetta il futuro?

Le sempre maggiori acquisizioni sulla fisiopatologia dei tumori ipofisari e sulla secrezione di ACTH, sia in modelli sperimentali che nell'uomo, consentiranno di identificare possibili bersagli per nuovi farmaci nella terapia della Malattia di Cushing.

Tra i farmaci recentemente proposti hanno suscitato un certo interesse gli agonisti del PPAR? e, soprattutto, il SOM230 un nuovo analogo della somatostatina che possiede un profilo farmacologico innovativo presentando un'elevata affinità per quattro dei cinque recettori della somatostatina ed, in particolare, per i recettori di tipo 5 che sono abbondantemente espressi dai tumori ipofisari ACTH-secernenti. Saranno naturalmente necessari altri studi clinici per valutare l'efficacia di questi farmaci nella terapia della malattia di Cushing.



4) Quando vengono asportati i surreni, in che percentuale si forma una malattia di Nelson ed eventualmente entro quanto tempo?

E tale complicità che cosa può comportare?

La surrenalectomia bilaterale rappresenta la cura definitiva in caso di fallimento della chirurgia ipofisaria. Attualmente, la possibilità di eseguire l'intervento con tecnica laparoscopica ne ha ridotto il rischio operatorio, i tempi di ospedalizzazione e di recupero. Rispetto alla radioterapia, può essere l'intervento di scelta in pazienti giovani interessati a preservare la propria fertilità.

Naturalmente, la bisurrenalectomia richiederà un trattamento sostitutivo a vita della funzione surrenalica glucocorticoidica.

La complicità maggiore di tale procedura, però, è lo sviluppo di una malattia di Nelson che viene stimata tra il 29% ed il 47% dei casi a 10 anni. Deve però essere ricordato che non vi è un'unica definizione di malattia di Nelson; infatti, alcuni riservano il termine solo ai casi di ulteriore crescita del residuo tumorale ipofisario associata ad ipersecrezione di ACTH, altri alla sola ipersecrezione di ACTH.

Questa temibile complicità deve comunque essere sempre tenuta in conto nei pazienti sottoposti a bisurrenalectomia anche se, fortunatamente, solo in particolari casi assume un comportamento molto aggressivo probabilmente legato a caratteristiche specifiche del tumore ipofisario

originale. Il trattamento radioterapico profilattico sul residuo tumorale ipofisario ne riduce il rischio di comparsa.

La terapia della malattia di Nelson può prevedere il reintervento ipofisario unito o in alternativa all'impiego di farmaci come gli analoghi della somatostatina e la cabergolina.

MALATTIE CORRELATE:

1) Quali sono, eventualmente, le malattie correlate alla Sindrome di Cushing?

Le conseguenze della sindrome di Cushing non curata sono numerose. In particolare, questi pazienti presentano obesità centripeta, ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia ed ipercoagulabilità del sangue con-figurando il quadro di una sindrome metabolica. Tutte queste anomalie variamente associate determinano un aumentato rischio cardiovascolare.

In questi casi, quindi, particolare attenzione andrà posta alla identificazione ed alla cura dei fattori di rischio cardiovascolare. Deve però essere ricordato che sebbene la terapia di queste condizioni (ipertensione, diabete etc.) si giovi di farmaci convenzionali, il risultato migliore si ottiene con il controllo e la risoluzione dell'iper-cortisolismo.

2) Tutti i pazienti con il Cushing presentano osteoporosi? Qual è la causa della sua insorgenza? In che percentuale i pazienti ne sono colpiti?

Circa il 50% dei pazienti presenta una osteoporosi il cui grado sembra essere, almeno in parte, proporzionale alla durata della malattia. Tale complicità sembra, però, reversibile dopo la cura anche se il rischio di frattura persiste a lungo. Fratture patologiche (vertebrali, costali, femorali) possono rappresentare la prima manifestazione di una sindrome di Cushing.

Il principale meccanismo di perdita ossea è la diminuita formazione, ma è stato ampiamente dimostrato un precoce e transitorio aumento del riassorbimento osseo, soprattutto nelle prime fasi della malattia. L'eccesso di cortisolo altera precocemente e marcatamente anche la "qualità" dell'osso (matrice, microarchitettura, turnover osseo) e questo può giustificare il rischio di frattura pur in assenza di osteoporosi. Oltre agli effetti che il cortisolo determina direttamente, bisogna ricordare quelli indiretti quali l'ipogonadismo, l'inibizione dell'asse GH-IGF-1, la ridotta massa muscolare, il ridotto assorbimento intestinale di calcio e la sua aumentata escrezione renale con conseguente sviluppo di iperparatiroidismo secondario (quest'ultimo effetto è però dibattuto). L'impiego di bifosfonati con supplementazione di calcio e vitamina D rappresenta un buon presidio terapeutico.

Dr. Giorgio Arnaldi



Modificazioni Ormonali Somatiche della Pubertà

La crescita corporea inizia al momento del concepimento e si conclude con la maturazione sessuale dell'individuo. Il passaggio dall'infanzia all'adolescenza è parte di questo lungo processo, e si caratterizza per una serie di cambiamenti fisici, ormonali, emozionali ed intellettivi.

Durante la vita fetale, la crescita, oltre che da fattori genetici è influenzata anche da fattori materni ancora parzialmente sconosciuti. Dopo la nascita, intervengono fattori ormonali, nutrizio-

nali ed ambientali. La velocità di crescita staturale durante il primo anno di vita è estremamente rapida: il bambino ha generalmente triplicato il suo peso ed aumentato del 50% la sua altezza rispetto alla nascita. Nel secondo anno si assiste ad una continua decelerazione della velocità di crescita che poi si stabilizza durante l'infanzia. Il periodo della seconda infanzia, che va dai due anni fino alla pubertà, è caratterizzato da un incremento di altezza pari a 5-7,5 cm per anno di peso (2-2,5 Kg per anno).

La pubertà rappresenta lo stadio finale del processo di sviluppo dell'organismo nel quale si assiste ad una accelerazione della crescita corporea e alla maturazione sessuale e riproduttiva. La pubertà è il frutto della maturazione di specifiche strutture del sistema nervoso centrale che comporta un'attivazione del sistema ormonale che collega ipotalamo, ipofisi e gonadi (testicolo nell'uomo ed ovaie nella donna). L'ipotalamo produce l'ormone GnRH che stimola la secrezione di due ormoni



ipofisari (LH ed FSH) che, per la loro capacità di stimolare le gonadi, sono dette gonadotropine.

Nel maschio l'FSH stimola la spermatogenesi e l'LH la secrezione di testosterone; nella femmina l'FSH stimola la secrezione di estrogeni mentre l'LH induce l'ovulazione, la formazione del corpo luteo e la secrezione di androgeni ovarici.

Con la pubertà aumenta la secrezione e la pulsilità del GnRH e di conseguenza delle gonadotropine, specialmente l'LH. Il successivo incremento degli ormoni sessuali determina a sua volta lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, l'acquisizione della capacità riproduttiva e lo scatto accrescitivo puberale. L'età cronologica d'inizio della pubertà e la velocità della maturazione sessuale sono altamente variabili ed in gran parte dipendono da fattori genetici. Anche il sesso gioca un ruolo importante, infatti lo spurt puberale, che dura circa due anni, nelle femmine si verifica prima che nei maschi, spiegando in gran parte la differenza di altezza finale nei due sessi.

I maschi, infatti, accelerano la loro crescita partendo da un'altezza superiore di circa 10 cm rispetto alle femmine.

Tra i fattori ormonali, rivestono particolare importanza l'ormone della crescita (GH), gli ormoni tiroidei e gli ormoni sessuali. La loro azione ha un ruolo differente nelle diverse fasi dello sviluppo pre- e postnatale. Durante la crescita fetale il GH ha un ruolo marginale, al contrario il GH ha una importanza fondamentale per la crescita postnatale agendo sia direttamente che indirettamente tramite l'azione del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1).

L'insulina e gli ormoni glucocorticoidi, che influenzano il metabolismo glucidico, lipidico e proteico, hanno un effetto positivo sull'azione anabolica del GH. Inoltre, la presenza di una normale funzione tiroidea è essenziale per un fisiologico processo di crescita.

Gli ormoni gonadici (androgeni e in minor misura gli estrogeni) sono responsabili della crescita muscoloscheletrica dell'adolescente. Tuttavia, questi ormoni accelerano la maturazione scheletrica e, favorendo i processi di saldatura delle cartilagini di accrescimento, con-

dizionano anche l'arresto del processo accrescitivo. Tra i fattori esogeni un ruolo fondamentale della pubertà è svolto dall'alimentazione e dai disturbi psico-affettivi. Una lieve obesità sembra anticipare l'inizio della pubertà, mentre grandi obesità la ritardano. Malnutrizione e malattie croniche ne ritardano l'inizio e, es queste condizioni perdurano per tutta l'infanzia, la statura geneticamente programmata non potrà essere raggiunta.

Nelle ragazze lo sviluppo puberale inizia tra gli 8 e i 13 anni di età con la comparsa del bottono mammario (telarca). In seguito compaiono i peli pubici, lo spurt puberale, i peli ascellari e la prima mestruazione (menarca).

Il menarca compare circa due anni dopo il telarca. Quasi sempre il menarca avviene dopo il raggiungimento del picco della velocità di accrescimento. Minori velocità di accrescimento si hanno dopo il menarca fino a 16-17 anni quando avviene la fusione delle epifisi di accrescimento osseo.

La pubertà nelle femmine si associa all'ingrossamento dei fianchi per un aumento ed una redistribuzione del grasso corporeo.

Nei ragazzi la pubertà inizia mediamente ad 11 anni e mezzo con aumento delle dimensioni dei testicoli, modificazione dell'odore corporeo e del sudore, seguiti entro sei mesi dalla comparsa dei peli pubici. L'ingrandimento del pene si verifica successivamente dopo circa 12-18 mesi dalle modificazioni testicolari. I peli ascellari compaiono due anni dopo quelli pubici. La prima eiaculazione si verifica in una fase intermedia della pubertà (14 anni) ed il cambiamento del tono della voce coincide con lo spurt puberale.

Tutti questi cambiamenti compaiono ad età variabile e progrediscono nel corso della pubertà con differente velocità. Per queste ragioni è stato messo a punto da Tanner una scala di valutazioni da 1 a 5 per lo sviluppo mammario (femmine), dei genitali esterni (maschi) e dei peli pubici (entrambi i sessi). Lo stadio 1 corrisponde alla fase prepuberale e lo stadio 5 alla completa maturità.

La durata complessiva dello sviluppo puberale dallo stadio 2 al 4 è molto variabile, mediamente di 2 anni nelle ra-

gazze e di 2 anni e mezzo nei ragazzi (ma in entrambi i sessi può durare anche 5-6 anni). Il criterio più accurato per valutare lo sviluppo puberale non è però l'età cronologica, ma è l'età biologica (età ossea) dell'individuo insieme allo stadio di Tanner.

In genere, lo spurt puberale dura da 2 a 4 anni ed in questa fase la velocità di crescita può raddoppiare rispetto a quella prepuberale. Nelle ragazze il 95% della statura definitiva viene raggiunta ad un'età ossea di 13 anni. In entrambi i sessi l'incremento staturale medio durante lo spurt puberale è di circa 25 cm nelle ragazze e di 28 cm nei ragazzi.

Infine, la pubertà si associa ad importanti modificazioni comportamentali riconducibili alle ripercussioni psicologiche dei rapidi mutamenti somatici e degli effetti indotti a livello del sistema nervoso centrale degli ormoni sessuali. Il soggetto diventa più consapevole della sua appartenenza di genere e manifesta le sue prime pulsioni sessuali abbandonando gli atteggiamenti infantili. Il processo di affrancamento e di affermazione come soggetto autonomo non è indolore, è spesso contraddittorio ed è gravato da una conflittualità interiore e verso l'ambiente esterno, specialmente verso i genitori.

In conclusione le modificazioni ormonali e somatiche che si hanno durante la pubertà presentano ampie variazioni individuali, sono influenzate da fattori genetici, ormonali ed ambientali e coinvolgono importanti aspetti psicologici. La collaborazione tra differenti figure professionali permette di valutare la normale evoluzione di questo complesso processo e, quando si sospetti un evento patologico che ne impedisca o ne acceleri l'inizio e/o determini un rallentamento o un'eccessiva crescita corporea (bassa statura o gigantismo), di avere una pronta diagnosi ed un'adeguata terapia.

Dr. Giorgio Arnaldi

**Visita il sito:
www.anipi.org**



A Eva

*Nella notte, quando il silenzio è cupo
io penso a te o cara signora, con le lacrime
ti penso là nel dirupo,
mentre provo di scriverti per le rime.*

*Ora tutto pare mi sia crollato
nel tuo ricordo che, serbo dentro al mio cuore
in quel mondo che par incollato
nel ricordo dell'amore.*

Abbracci

*Come ti ricordo, o amico mio del collegio,
rivedo per un lampo di tempo
quando tu,
mi salutavi e mi stringevi le mie mani entro le tue
così callose perché aiutavi il tuo padre.*

*Ecco ora come allora, ricordo il tuo cantico
fatto con le mani sul tuo volto,
che mi ricordava tanto il cugino mio
ormai non è che un tenue ricordo.*

*Il tempo passa ma non so scordare
gli abbracci tuoi quando ci si vedeva
là nel collegio che ci unì da ragazzini
per vederci poi da uomini.*

*Le tue mani non so scordar
quando mi aiutavano nel giuoco
fatto sulla polvere desertica
della campagna romagnola.*

Il mio passato

*Trascorre il tempo
e mi trascina nel campo,
della mia giovinezza
del mio passato di stanchezza.*

*Là dove scorre il fiume,
io ricordo quella fune
che, mi faceva giocare
dove sentivo le sponde sgocciolare.*

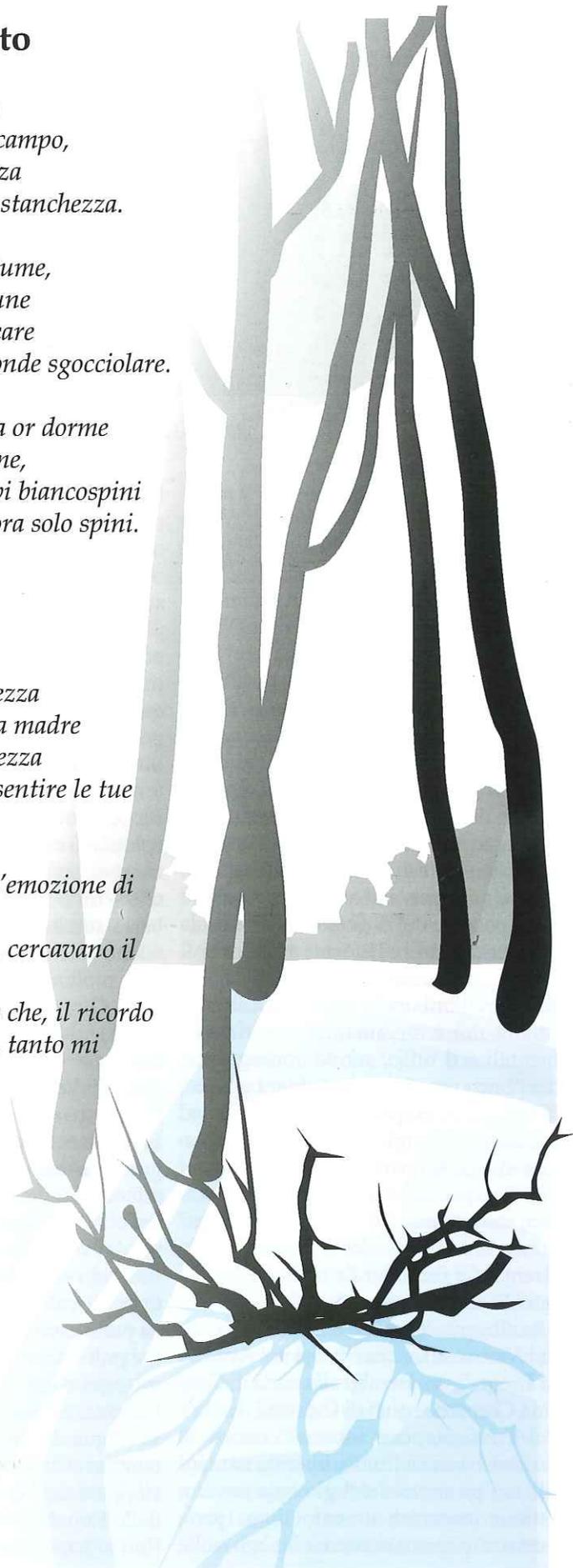
*Nella casa colonica or dorme
quel passato di orme,
che profuma di rovi biancospini
nella mia dimora ora solo spini.*

Carezze

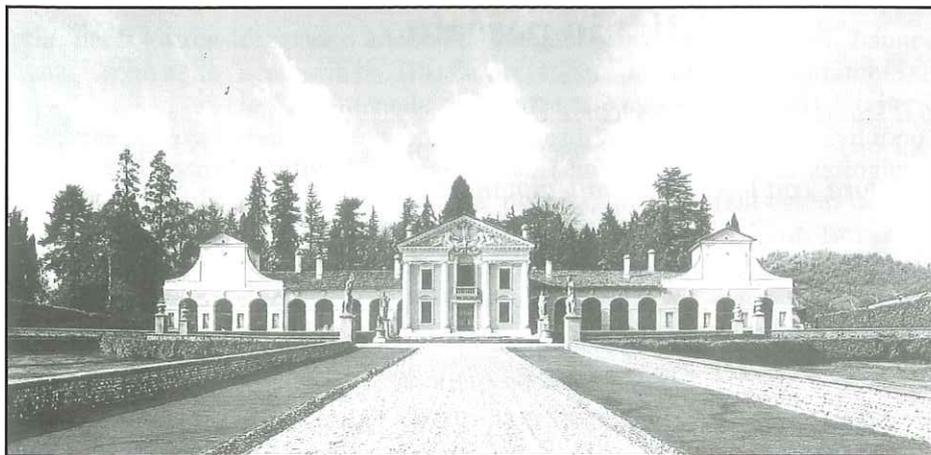
*Ricordo la tua carezza
che, tu mia adorata madre
mi facevi, con certezza
mentre mi facevi, sentire le tue mani.*

*Tutte sudate per, l'emozione di vedermi
ma sempre allegre, cercavano il mio volto
ora non mi rimane che, il ricordo
di quelle mani che, tanto mi mancano.*

Noris Chiarini



Si fanno, diceva Sbarbaro, meravigliosi viaggi attorno al tavolo di casa. Si fanno, aggiungo io, affannosi viaggi colà dove si è esportata la nostra confusione e non si vede che noi. Ancora: si fanno viaggi per acuire, arricchire, sbalzare la nostra mente con approfondite ed anche faticose esperienze, un



A. Palladio, Villa Barbaro di Maser. Treviso: facciata principale

poco come Michelangelo traeva mirabili forme dall'inerte marmo. Ma forse i più bei viaggi sono quelli leni, dolci come dolce ed elegante è il paesaggio veneto. Lasciamo, per una volta, fuori del Veneto l'insuperabile, medusea Venezia, metropoli che lo riassume ed al tempo stesso se ne diversifica profondamente ed andiamo con Palladio. Palladio è Vicenza; ma non solo. Le molte e splendide ville di terraferma sui corsi d'acqua (uno per tutti la Brenta, che raccorda Venezia e Padova) essenziali a rendervi possibile l'accesso e la vita operosa sono isole di civiltà in una natura di per sé antropizzata e gentile e nulla è più riposante del dialogo fra la linea da carezza dei colli e le forme architettoniche che si rifanno al classicismo, in perfetto equilibrio tra la stanchezza, la ripetitività dei temi umanistici e rinascimentali e il tuffo, subito conseguente, nel "buco nero" del risucchiato barocco. Il viaggio ritempra; non si inerpica ad esotiche meraviglie e a programmi mordi-e-fuggi. Arriviamo a queste ville per vie d'acqua, le sole che concepì Palladio, magari sul "Burchiello" che percorre, ora come allora, il corso della Brenta. Ci facciamo da nenia i nomi di quel Rinascimento veneto fatto di assoluta eleganza (la pittura del Carpaccio e del Veronese), vera e propria "Arcadia in Brenta", col Bembo alla corte di Caterina Cornaro regina di Cipro ad Asolo e col Trissino, poco fortunato cantor di Sofonisba nella "Italia liberata dai Goti", ma promotore del giovane povero, ottimo muratore e scalpellino, però, pressoché senza nome e che egli volle

battezzato "Palladio", greco luogo d'architettura. Ed architetto solerte e geniale Palladio fu. Viaggiò di continuo tra Vicenza e Roma, tra lavoro pratico e studio dei grandi reperti classici, a capirne (e carpirne) le strutture eleganti ed a sfida di millenni per adattare nella nuova realtà sociale e politica del Cinquecento veneto. Tempi drammatici, per la "Serenissima"! L'impero ottomano divorava i suoi possedimenti nel Mediterraneo orientale. La caduta di Creta suona come un funebre rintocco e nella splendida chiesa di san Zanipòlo a Venezia sono serbate le reliquie del Morosini che s'immolò, senza cederle, alla barbarie turchesca. La peste, inevitabile "dono" di merci importate per mare, uccide moltissimi degli abitanti (uno per tutti, Giorgione): della disperazione è eco meraviglioso nel tardissimo "San Lorenzo" del Tiziano, conservato ai Gesuiti di Venezia. Alessandro Manzoni ha messo in chiaro il legame tra carestia indebolente e peste. Renzo si salva dai guai, ma anche dalla peste, a Bergamo, allora città della Serenissima e ci spiega, con una notazione che par da poco, ma davvero così non è, che Venezia, prevedendo la carestia, acquista granaglie di poco valore nutritivo, certo, ma tali da panificare lo stesso ("Oh gran bontà dei politici antichi" direbbe l'Ariosto... ma ogni riferimento...). Al contrario di Genova, chiusa dalle montagne, ("scarsa lingua di terra"... dice Sbarbaro), al contrario di Pisa interrita dall'Arno e stoppata da Firenze, Venezia è l'unica delle Repubbliche marinare che durerà fino al napoleonico 1797 perché si tra-

sferirà in terraferma, a cercar salute, pace, alimenti e clima salubre. Per questo Palladio costruisce ville-fattoria, col corpo centrale da eleganze e le "barchesse" ai lati, preziosi rifugi di ogni ben di Dio che la fertilissima terra dattorno produceva ad iosa. Questi prelati e nobili che commettevano vil-

le al più prestigioso degli architetti salvavano, come i giovani del "Decamerone" un ideale di società civile, di belle abitudini e maniere e gusti artistici sottili, anche se un poco estenuati. Palladio non è un "manierista" come lo si è voluto liquidare, e le etichette sono sempre liquidatorie. Profondo studioso ed innamorato di Vitruvio, ne riprogetta strutture e ritmi creando contenitori per sale di festa, allietate dalle musiche dei Marcello e di altri, dove ci si imponeva un modello di vita superiore alle barbarie mutuandolo dagli equilibri degli antichi Romani. Proprio così cocciuta e naturalmente elegante, lo stato veneto sopravvisse fino allo splendido Settecento (bàstino i Tiepolo e Vivaldi!) e perpetuò così lo splendore con cui aveva fatto argine, come lo facevano (ora non più!) i Murazzi della sua laguna. Questo Veneto ritempra ed è una giusta mèta di viaggio pacato, portatore, come dev'essere, di tranquillità. Consiglio di muover da Vicenza, dal palladiano Palazzo Chiericati alla loggia del Capitaniato ed agli importanti lavori di consolidamento delle logge del palazzo della Ragione, detto oggi basilica palladiana. Poi, a caccia delle ville, tante e tutte bellissime per armonia di coastrutto e scenografica. Tre soprattutto ne consiglio: la "Barbaro a Masèr (Asolo), la Foscari-Malcontenta a Gambarare di Mira (periferia di Venezia) e l'Almerico Capra (detta "La Rotonda" perché ha forma di tempio a croce greca con tiburio centrale) alla periferia di Vicenza. Buon viaggio!

Prof. Sergio Giuliani



UN PERCORSO DI SOSTEGNO PSICOLOGICO AI MALATI E ALLE LORO FAMIGLIE: UN PROGETTO ATTIVATO DALL'ANIPI VENETO

L'associazione A.N.I.P.I. Veneto, presente dal 2003 ha cercato in questi anni di consolidare al proprio interno un clima positivo di accoglienza e di supporto reciproco fondato sull'aiuto. Grazie alla disponibilità sincera e gratuita di alcuni specialisti, ha avuto anche l'opportunità di ricevere informazioni chiare e al tempo stesso rassicuranti riguardo agli aspetti solitamente più trascurati della malattia, come i frequenti disagi legati alla quotidianità e i risvolti personali del "vissuto di malattia".

È stato un passo molto importante per i soci comprendere quanto sottile ma profondo sia il legame che lega le patologie, le cure e i cambiamenti nella sfera personale, e quanto, per la natura stessa delle sue manifestazioni, la malattia ipofisaria finisca per incidere anche più di altre malattie sul loro benessere psicologico.

Ciò è apparso tanto più vero, in quanto l'incertezza dei sintomi e la difficoltà/impossibilità attuale di pervenire in tempi brevi ad una diagnosi rappresentano i primi e forse anche i più significativi fattori di stress associati a questo tipo di malattia, indipendentemente dalla sua gravità clinica.

D'altra parte, se è un dato chiaro e talvolta drammatico che si impone all'esperienza del malato, il fatto che esista un rapporto tra l'insorgere della malattia e la comparsa di difficoltà psicologiche, non è stato ancora sufficientemente chiarito in tutti gli aspetti. Al momento, infatti, anche gli studi condotti in ambito internazionale si limitano a rilevare alcune co-occorrenze, a formulare ipotesi e in ogni caso a ribadire che, se un nesso esiste, non sembra essere né di tipo causa-effetto, né lineare, ma molto complesso.

Su questo e su altro i soci dell'associazione hanno avuto modo di confrontarsi in questo tempo, e, con la convinzione che non si debba ridurre la malattia alla pura condizione medica, ha deciso di formulare un progetto per



Piove di Sacco (PD): manifestazione ANIPI.

disporre, al proprio interno, di una possibilità in più di aiuto psicologico da parte di specialisti. Ha presentato nel giugno 2004 un progetto dal titolo "Aiuti psicologici e sostegno familiare per i malati ipofisari" co-finanziato del Centro Servizi Volontariato della Provincia di Padova che ha permesso di intraprendere una collaborazione con uno Studio Associato di Psicologia, Consulenza pedagogica e Terapia Familiare, operante nel territorio.

Come si può evincere dal progetto che, divenuto operativo nel novembre 2004, si protrarrà in questa fase sperimentale sino ad ottobre 2005, l'urgenza dell'intervento è nata dalle continue segnalazioni dei vari associati e non, che hanno sottolineato e sottolineano come quasi tutti i malati ipofisari si ritrovino a vivere una vita di disagio sia nella società che in famiglia, luoghi in cui la specifica condizione di malati non permette di dare tutto quel contributo di forza ed energia che è insita ancora nel loro essere. Le stesse segnalazioni sono pervenute e pervengono anche dai professionisti clinici con i quali l'Associazione è in contatto e in collaborazione.

È sembrato pertanto che per favorire un reale miglioramento della qualità della vita nei pazienti e nelle loro famiglie, non potesse essere trascurata la possibi-

lità di intervenire sulla relazione tra la persona e la sua condizione di malato cronico, in relazione con se stesso e ai membri della propria rete familiare. Ecco che la novità del progetto sta proprio nel sensibilizzare le persone che a diverso titolo si trovano coinvolte nella realtà delle malattie ipofisarie ad una presa in carico sia dal punto di vista organico che psicologico.

Partendo da una tale premessa, scopo del progetto è diventato quello di offrire ai malati ipofisari, abitualmente trattati solo attraverso interventi farmacologici, un adeguato sostegno psicologico per loro e per i loro familiari, attraverso la possibilità di colloqui specialistici con professionisti esperti nel campo delle relazioni d'aiuto, e attraverso la formazione di Gruppi di Auto-Aiuto. Per la realizzazione del progetto è stato previsto il coinvolgimento delle ASL padovane e i loro Centri Endocrinologici e una adeguata informazione pubblicitaria per sensibilizzare i malati ipofisari e la loro rete familiare, anche attraverso la realizzazione di convegni aperti ai medici, ai malati e alla collettività.

Il progetto ha anche una valenza a livello di ricerca; verrà infatti realizzato un monitoraggio costante e una valutazione del miglioramento della qualità di vita dei malati in trattamento rispetto a un



Piove di Sacco (PD): manifestazione ANIPI.

campione di controllo non in trattamento psicologico, in collaborazione con docenti universitari.

Il progetto, che si avvale della professionalità di uno psicologo, di una psicopedagoga e di una psicoterapeuta, si è posto i seguenti obiettivi:

- Informare adeguatamente i malati ipofisari, le loro famiglie e i medici di base nel territorio della provincia di Padova della correlazione esistente tra benessere psicologico e miglioramento della qualità della vita per i malati stessi

- Favorire il benessere e il miglioramento della qualità della vita per un 50 malati ipofisari e per le loro famiglie

- Offrire sostegno psicologico a circa 15 pazienti con diagnosi di malattia ipofisaria attraverso colloqui individuali e familiari con lo psicologo e la partecipazione a gruppi di Auto-Aiuto a circa 35/40 pazienti e loro famigliari

- Sensibilizzare la popolazione, i medici di base rispetto alla sintomatologia connessa con le malattie ipofisarie per favorire una diagnosi precoce e una corretta diagnosi differenziale

- Verificare sperimentalmente l'efficacia del trattamento psicologico nel migliorare la qualità di vita dei malati ipofisari e l'impatto sul loro sistema familiare.

Il percorso attivato dal progetto, si sta quindi sviluppando attraverso e

l'integrazione di tre livelli che permettono interventi sistemici e sinergici nel rispetto dell'ecologia del progetto stesso:

Informazione, divulgazione e ricerca: sono stati svolti incontri preliminari per la divulgazione dell'iniziativa, e altri sono in programma per il coinvolgimento del territorio, dei medici e dei servizi di riferimento per le malattie ipofisarie. Per quanto riguarda la ricerca, è stata intrapresa un'azione di studio e approfondimento, utile alla raccolta di dati oggettivi sulle problematiche psicologiche dei pazienti affetti da malattie ipofisarie soprattutto in riferimento alle condizioni psicologiche e alla qualità di vita nelle fasi più importanti del decorso della malattia.

Intervento psicologico e di supporto psicoeducativo ai singoli casi: questa attività prevede una consultazione psicologica individualizzata e/o familiare con i pazienti, a supporto dell'attività medica, secondo un protocollo definito in concerto con i medici endocrinologi di riferimento. (approssimativamente cinque incontri per otto-dieci malati e loro famiglie), volti a definire l'effettiva entità del disagio emotivo conseguente alla malattia e alle cure e a comprendere il significato delle reazioni emotive del malato. Ciò appare importante in quanto spesso le manifesta-

zioni emotive dei malati non arrivano a configurare un vero disturbo psicologico-psichiatrico, ma piuttosto forme "minori", in letteratura definite come "subcliniche", quali: ansia, irritabilità, demoralizzazione, apatia emotiva.

Inoltre, per quanto riguarda l'aspetto "relazionale" della malattia, può essere importante chiarire il significato dei cambiamenti che possono intervenire nel sistema di rapporti di reciproche aspettative tra i membri della famiglia di appartenenza e concordare congiuntamente strategie per il superamento dei problemi del malato.

Gruppi di auto-mutuo aiuto: lo studio di psicologia si è incaricato di strutturare un setting di gruppo e di fornire una figura di "facilitatore", che funge principalmente da "attivatore" delle dinamiche. L'obiettivo a lungo termine è che il gruppo, composto da pazienti e familiari, arrivi gradualmente ad assumere la capacità di autogestirsi in modo strutturato e autonomo.

Che cos'è l'Auto-Mutuo Aiuto?

L'auto-mutuo aiuto si svolge in un gruppo del tutto particolare, formato da poche persone (8-12), nel quale chi riceve aiuto è al tempo stesso anche colui che ne fornisce agli altri. Il gruppo ha alla base alcune semplici regole e l'idea che lo sostiene è che, dato un problema condiviso, più persone possano attivare molte risorse per la sua soluzione, indipendentemente dalle differenze di età, sesso, cultura, stato economico e patologia specifica.

L'approccio è essenzialmente di tipo esperienziale.

Data la natura dei sintomi e l'iter diagnostico/terapeutico spesso impegnativo della malattia ipofisaria, l'intervento di auto-mutuo aiuto può rivelarsi preferibile ad altri tipi di intervento, perché: favorisce l'assunzione di un corretto atteggiamento nei confronti degli aspetti psicologici della malattia: modificazione dell'immagine (fisica, percepita, sociale) che ciascuno ha di se stesso, problematiche ansiose e dell'umore, modalità di rapporto con gli altri;

- permette di definire in maniera più chiara e concreta il disagio psicologico conseguente alla malattia nelle diverse fasi (diagnosi, trattamento, mantenimento) e nei diversi aspetti della vita (af-



fettività, responsabilità, gestione del quotidiano);

- contrasta la passività e attiva le risorse possibili per un migliore adattamento psicologico alla malattia e l'assunzione di un atteggiamento personale costruttivo;

- contribuisce a ridurre il disagio derivante da disturbi esclusivamente psichici quali stress, ansia, depressione.

L'attività del gruppo non sostituisce ma integra eventuali terapie in atto di tipo psicologico-psichiatrico

I vantaggi:

L'efficacia di un intervento psicologico di gruppo, già ampiamente documentata in pazienti con disturbi organici di altra natura, può concretizzarsi nel miglioramento di alcuni aspetti della vita psichica. In particolare: si riceve dagli altri e al tempo stesso si fornisce ad altri supporto, diminuendo le sensazioni di isolamento e di smarrimento si sviluppano sentimenti di appartenenza e di utilità per gli altri si raggiunge una più chiara rappresentazione dei problemi legati alla malattia si verificano e si correggono convinzioni e comportamenti non adatti alla loro soluzione si ha l'opportunità di valutare sul piano della realtà il modo con cui gli altri percepiscono il malato e la sua malattia si favorisce il processo di accettazione che è alla base di una gestione di sé e di una progettualità realistica.

DAL DIARIO DI BORDO...

"La sofferenza nasconde un sapere indispensabile ad ogni vita umana degna di questo nome"

Francois Roustang

Il gruppo di auto-mutuo aiuto per malati ipofisari, inizia a novembre 2005 a Piove di Sacco in provincia di Padova, attraverso l'incontro di circa una decina di persone.

In quella fredda serata, qualcuno arriva da solo, qualche altro si è organizzato per fare il viaggio insieme, qualcuno ancora giunge accompagnato da un familiare.

Lo spazio e il tempo che ci accoglie si riempie ben presto del calore della presenza di ciascuno che, pur con tempi e modalità proprie, non tarda a superare facilmente imbarazzi e diffidenze nei confronti di una formula di incontro inserita in una cornice presentata come "accompagnamento psicologico".

Ecco che le storie iniziano a dipanarsi permettendo ad ognuno di presentare se stesso e in questo intreccio si svelano lentamente ma profondamente emozioni e pensieri che specchiandosi l'una sull'altra, portano a muovere somiglianze e vibrazioni conosciute o rimosse... tracce di dolorosi percorsi vissuti, subiti, mascherati.

Storie di sofferenza ma anche storie di rinascita e di trasformazione che ti concedono di entrare in punta di piedi nell'esperienza dell'altro riconoscendo un po' di te stesso.

Narrazioni generose di eventi, drammi, sogni e desideri spinti in fondo ad un cassetto, ma anche di speranze ritrovate e alleanze ricostruite; storie di sofferenza ma allo stesso tempo storie di rinascita di chi si porta dentro le cicatrici di un dolore ma anche la forza della risalita.

Le storie di uno divengono così, di volta in volta, la forza del gruppo, e la forza del gruppo produce sempre nuove "perle di saggezza" che, annotate sul Diario di bordo (alcune delle quali riportate qui tra virgolette), diventano l'eredità del gruppo stesso riuscendo a ridurre perplessità e solitudini perché "(...) la malattia ci rende più sensibili al dolore dell'altro".

Questa è la forza che il gruppo di auto-mutuo aiuto può offrire: dare dignità alla sofferenza di chi entra nel circuito della malattia facendo sì che il riconoscimento e la narrazione della propria esperienza permetta di uscire non tanto dalla sofferenza, quanto dall'isolamento che la sofferenza provoca, anche attraverso percorsi condivisi di potenziamento delle risorse presenti.

E alla fine, chi passa attraverso esperienze di sofferenza non ne esce impoverito, anzi per quanto sia "(...) difficile parlare del proprio dolore", ciò che poi si porta dentro come eredità, è che "(...) punto di forza diventa la prova di forza, di sofferenza che hai vissuto" e

che conduce a "(...) farti parlare per aiutare le persone" e a riuscire a "trasformare la tua esperienza in forza d'aiuto". Ecco che ancora emergono in maniera spontanea le strategie che ogni persona ha imparato ad usare partendo da sé per affrontare le difficoltà: ironia, collaborazione e informazione, attenzione e premura nei confronti degli altri, affinamento della propria capacità di ascolto, incoraggiamento e profondo rispetto.

Trasformare il dolore in energia... dare senso alle emozioni per comprendere meglio i pensieri... scoprire che la sofferenza può renderci resilienti, capaci, cioè, di mettere in moto meccanismi e abilità, insite già nell'essere umano, in grado di usare l'esperienza appresa dalle situazioni difficili impiegandola in processi trasformativi e di recupero.

Passare attraverso la sofferenza e lasciarsi trasformare permettendoci il passaggio, come necessità estrema per consentire alla vita, che è movimento, di continuare a scorrere e non arrestarsi di fronte all'inquietudine di ciò che è difficile da accettare, lasciandosi trasformare da nuove conoscenze e da forze nuove. "È perché l'essere umano dispone di un mondo che ogni giorno può ampliarsi ed approfondirsi che la sofferenza può essere l'occasione di un rinnovamento dello sguardo e di un affinamento dell'approccio a ciò che accade durante i giorni e le notti" (F.Roustang).

"Quando curi una persona puoi vincere o perdere; quando ti prendi cura di una persona, puoi solo vincere"

Patch Adams

A.N.I.P.I.

Regione Veneto

in collaborazione con

Studio associato di Psicologia

ANIPI Veneto

Via Mareggia, 25 A

30028 Piove di Sacco (PD)

Tel. 049 5800153

Presidente: Mirella Ranzato

mirella.ranzato@libero.it

i gesti più semplici richiedono alta tecnologia

ideali per la somministrazione:
facili da usare, maneggevoli
grazie alla struttura ergonomica

Depositato presso il Ministero della Salute in data del 18/02/2005



nordipen®

la penna ad alta
tecnologia

Un comodo accessorio
per superare la paura
dell'iniezione

nordipenmate®

nordipen®