



Società Italiana di Endocrinologia



Associazione Allievi Endocrinologia Pisana

# INCONTRI ITALIANI DI ENDOCRINOLOGIA E METABOLISMO

Pisa 19 - 20 maggio 2016

Palazzo dei Congressi

Via Giacomo Matteotti, 1

## Presidenti

Stefano Del Prato

Claudio Marcocci

Paolo Vitti



Abstract Book



## COMITATI

### **Comitato Organizzatore Locale**

#### *Presidenti*

Stefano Del Prato

Claudio Marcocci

Paolo Vitti

### **Consiglio direttivo SIE 2015 – 2017**

Andrea Lenzi - *Presidente*

Paolo Vitti - *Presidente eletto*

Diego Ferone - *Segretario generale*

Luigi Di Luigi - *Tesoriere*

#### *Consiglieri*

Gianluca Aimaretti, Maura Arosio, Angelo Avogaro, Aldo Eugenio Calogero, Maria Grazia Castagna, Katherine Esposito, Elisa Giannetta, Csilla Gabriella Krausz, Roberto Cosimo Melcangi, Uberto Pagotto, Francesca Pecori Giraldi

### **Commissione scientifica SIE 2015 – 2017**

Gianluca Aimaretti - *Coordinatore*

#### *Membri*

Manuela Albertelli, Fabio Broglio, Massimiliano Caprio, Giovanni Ceccarini, Luisella Cianferotti, Cosimo Durante, Antongiulio Faggiano, Simona Frontoni, Alessandra Gambineri, Andrea Garolla, Andrea Isidori, Fabio Lanfranco, Luigi Laviola, Paolo Magni, Pasqualino Malandrino, Giovanna Mantovani, Gherardo Mazziotti, Caterina Mian, Linda Vignozzi, Giovanni Vitale

## **INDICE**

**COMUNICAZIONI ORALI**  
**C001 - C016**

**Pag. 5**

**POSTER**  
**PP001 - PP146**

**Pag. 21**

**INDICE AUTORI**

**Pag. 166**

### CO01 - LA CHIRURGIA BARIATRICA NEL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ SECONDARIA A CRANIOFARINGIOMI: EVOLUZIONE PONDERALE 3 ANNI DOPO L'INTERVENTO

R. Zaharia<sup>1</sup>, M. Bretault<sup>1</sup>, C. Carette<sup>1</sup>, L. Cazabat<sup>1</sup>, J. L. Bouillot<sup>2</sup>, M. L. Raffin Sanson<sup>1</sup>, S. Czernichow<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologie et Nutrition, Hopital Universitaire Ambroise Paré, AP-HP Boulogne,

<sup>2</sup>Chirurgie Digestive, Hopital Univeristaire Ambroise Paré, AP-HP Boulogne

**INTRODUZIONE:** I craniofaringiomi sono tumori benigni, rari, che si sviluppano nella regione ipotalamo-ipofisaria. Il tumore stesso o la terapia possono essere responsabili della comparsa di obesità in circa il 50% dei casi. La gestione dell'obesità ipotalamica è un problema complesso, soprattutto a causa del fatto che si verifica in soggetti giovani in cui un approccio clinico è poco efficace. Sebbene la chirurgia bariatrica possa essere considerata come opzione terapeutica in questo tipo di obesità secondaria, i casi riportati in letteratura sono esigui.

**CASO CLINICO:** Un paziente di sesso maschile è stato diagnosticato con craniofaringioma nel 2001(all'età di 8 anni) a causa della decelerazione di crescita (- 2 DS) e cefalea. La lesione, confermata istologicamente come craniofaringioma, è stata completamente rimossa chirurgicamente, con conseguente panipopituitarismo che ha quindi comportato la necessità di una terapia ormonale sostitutiva a vita (cortisolo, levotiroxina, testosterone, desmopressina e GH durante l'adolescenza).

I disturbi alimentari di tipo iperfagia prandiale e « night eating syndrome » si sono verificati nel primo anno dopo l'intervento chirurgico (+30 kg, BMI> 97 ° percentuale). Il paziente è stato seguito sin dall'età di 11 anni da nutrizionisti specialisti, senza tuttavia sostanziali modifiche dello stile di vita.

A 19 anni il paziente ha raggiunto il peso massimo di 192 kg (BMI = 59,6 kg/m<sup>2</sup>) ed è stato indirizzato nel nostro centro clinico.

Dopo discussione con il paziente e la famiglia ed un'adeguata e lunga valutazione preoperatoria multidisciplinare, il paziente è stato sottoposto a un bypass gastrico roux-en-y nel febbraio 2013.

I dati preliminari mostrano un miglioramento soggettivo del senso di iperfagia e di sazietà del paziente con un conseguente iniziale calo ponderale di 46kg pari al 25% del peso iniziale (BMI= 44 kg/m<sup>2</sup>) a 6 mesi.

Negli ultimi 3 anni tuttavia il paziente ha avuto un incremento ponderale progressivo, pari a 25 Kg ( BMI= 52 kg/m<sup>2</sup>) mantenendo tuttavia il beneficio della chirurgia senza difficoltà per la sostituzione ormonale.

**CONCLUSIONE:** Il nostro caso conferma che il bypass gastrico roux-en-y induce una perdita di peso significativa in pazienti con obesità ipotalamica, anche se questa perdita di peso è più modesta ed il mantenimento del peso risulta più difficile rispetto ai pazienti obesi comuni. In letteratura non esistono a tutt'oggi studi con follow up sufficiente per valutare l'impatto della chirurgia bariatrica sul calo ponderale nei soggetti affetti da obesità ipotalamica.

## CO02 - DISCORDANZA TRA AZIONE CENTRALE E PANCREATICA DI EXENATIDE IN SOGGETTI MAGRI E OBESI

G. Daniele<sup>1</sup>, R. Eldor<sup>2</sup>, C. Huerta<sup>2</sup>, M. Alatrach<sup>2</sup>, J. Adams<sup>2</sup>, R. De Fronzo<sup>2</sup>, T. Duong<sup>3</sup>, M. Abdul-Ghani<sup>2</sup>, S. Del Prato<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina Clinica e Sperimentale Pisa, <sup>2</sup>Medicine, Diabetes Division San Antonio, Texas, USA, <sup>3</sup>Research Imaging Institute San Antonio, Texas, USA

Background: La diffusione dell'obesità ha assunto ormai caratteristiche epidemiche.

L'aumento dell'intake calorico, il consumo di cibi ad alta densità calorica e la sedentarietà sono alla base della diffusione della malattia. Il cervello ha un ruolo centrale nella regolazione dell'appetito e dell'intake calorico. Gli agonisti del recettore del Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) sono una classe di antidiabetici che riducono la glicemia mediante il potenziamento della secrezione insulinica e agiscono a livello del sistema nervoso centrale aumentando la sazietà e promuovendo la riduzione del peso corporeo.

Obiettivi: Valutare l'effetto di Exenatide (un agonista del recettore del GLP-1) sull'attività cerebrale e sulla secrezione insulinica in 10 soggetti magri sani e 9 obesi non affetti da diabete mellito.

Disegno dello studio e Metodi: L'attività cerebrale è stata valutata mediante fMRI in risposta a immagini di cibo ad alto contenuto calorico e la secrezione di insulina è stata valutata mediante clamp iperglicemico a due steps (+100 e +200 mg/dl) durante l'infusione di salina e exenatide, rispettivamente.

Risultati: Le immagini di cibo ad alto contenuto calorico aumentavano significativamente l'attività cerebrale nell'amigdala, insula, ippocampo e corteccia prefrontale nei soggetti obesi rispetto ai soggetti magri. Durante l'infusione di exenatide, l'attività cerebrale in risposta alle immagini di cibo ad alto contenuto calorico era significativamente soppressa nei soggetti obesi mentre non era modificata nei soggetti magri. Al contrario, exenatide aumentava di circa 20 volte la secrezione insulinica nei soggetti sani e solo di 9 volte in quelli obesi. L'aumento di secrezione insulinica causato da exenatide era significativamente e inversamente correlato al BMI ( $r = -0.51$ ;  $p = 0.02$ ). Non vi era alcuna correlazione tra l'inibizione dell'attività cerebrale e l'aumento della secrezione insulinica causato dall'infusione di exenatide.

Conclusioni: L'infusione di exenatide si associa a un significativo aumento della secrezione insulinica nei soggetti magri rispetto a quelli obesi mentre inibisce l'attività cerebrale in risposta a immagini di cibo ad alto contenuto calorico solo nei soggetti obesi.

### CO03 - IPERPARATIROIDISMO TERZIARIO E SINDROME DELL'OSSO AFFAMATO POST-PARATIROIDECTOMIA IN PAZIENTE CON RACHITISMO IPOFOSFATEMICO

G. Puliani<sup>1</sup>, L. Rizza<sup>1</sup>, F. Frusone<sup>2</sup>, M. Biffoni<sup>2</sup>, A. Lenzi<sup>1</sup>, A. M. Isidori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di medicina sperimentale, Università la Sapienza Roma, <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche Raffaele Paolucci, Università la Sapienza Roma

Introduzione: L'iperparatiroidismo terziario è caratterizzato da una iperproduzione autonoma di PTH, che si instaura dopo un lungo periodo di iperparatiroidismo secondario. La terapia di prima scelta è la paratiroidectomia, che può complicarsi per l'insorgenza di una sindrome dell'osso affamato, condizione caratterizzata da severa e prolungata ipocalcemia. Caso Clinico: Nel settembre 2014 giungeva alla nostra attenzione un giovane ventunenne di sesso maschile affetto da rachitismo ipofosfatemico, diagnosticato all'età di 3 anni. Riferiva terapia orale con calcitriolo (sospeso all'età di 9 anni) e fosforo 125 mg/die. Il paziente presentava ipercalcemia (calcio 11 mg/dl, valori di normalità: 8.5-10.0) e iperparatiroidismo (PTHi 1009 pg/ml, v.n. 8.4-10). L'ecografia del collo mostrava due formazioni nodulari, caudalmente ai lobi tiroidei destro e sinistro, del diametro massimo (DM) di 2,5 cm e 3,0 cm rispettivamente, ascrivibili a ghiandole paratiroidi iperplastiche. Una scintigrafia delle paratiroidi evidenziava tessuto paratiroideo iperfunzionante in corrispondenza del margine inferiore del lobo tiroideo di sinistra. La Risonanza Magnetica del collo confermava la presenza delle due strutture ovalari infero-posteriormente ai lobi tiroidei. La MOC lombare e femorale evidenziava valori nei limiti della norma. Veniva prescritta terapia con calcio-mimetici (Cinacalcet), a dosaggio di 60 mg/die, incrementato progressivamente fino a 120 mg/die. Dopo 6 mesi di terapia, si osservava nuovamente ipercalcemia accompagnata da aumento volumetrico paratiroideo riscontrato ecograficamente (DM paratiroide destra 3.7 cm; DM paratiroide sinistra 2.9 cm). Il paziente veniva inviato a paratiroidectomia selettiva, previa preparazione con calcitriolo. L'intervento chirurgico, guidato dal dosaggio del PTH intraoperatorio, si concludeva con l'asportazione di 4 paratiroidi e il reimpianto di una a livello del muscolo sternocleidomastoideo. L'esame istologico evidenziava iperplasia paratiroidea diffusa. In seconda giornata post-operatoria, nonostante la somministrazione orale di calcio carbonato (3000 mg) e calcitriolo (1.5 µg) il paziente sviluppava una severa ipocalcemia da riferire a sindrome dell'osso affamato, confermata da un rialzo dei marcatori di neoformazione ossea (fosfatasi alcalina, osteocalcina) e ridotta escrezione renale di calcio. Il paziente veniva pertanto sottoposto a infusione continua di calcio gluconato, a velocità modulata sulla base degli elettroliti sierici e urinari, ottenendo la correzione dell'ipocalcemia dopo due mesi di trattamento. Conclusioni: Il nostro caso dimostra la complessità della terapia dell'iperparatiroidismo terziario nei pazienti affetti da rachitismo ipofosfatemico e mette in luce la mancanza di linee guida condivise sulla gestione pre-operatoria di questi pazienti. La paratiroidectomia, sebbene necessaria, può spesso complicarsi con lo sviluppo di una sindrome dell'osso affamato che può necessitare di un lungo periodo di ospedalizzazione.

#### CO04 - PREVALENZA E DETERMINANTI DELLE FRATTURE VERTEBRALI MORFOMETRICHE: CONFRONTO TRA ADULTI AFFETTI DA OSTEOGENESI IMPERFECTA E SINDROME DI EHLERS DANLOS

A. M. Formenti<sup>1</sup>, G. Mazziotti<sup>2</sup>, C. Dordoni<sup>3</sup>, M. Mezzone<sup>1</sup>, S. Frara<sup>1</sup>, F. Maffezzoni<sup>1</sup>, M. Doga<sup>1</sup>, M. Venturini<sup>4</sup>, P. G. Calzavara-Pinton<sup>4</sup>, R. Maroldi<sup>5</sup>, M. Colombi<sup>3</sup>, A. Giustina<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Endocrinologia Brescia, <sup>2</sup>Endocrinologia Mantova, <sup>3</sup>Genetica Brescia, <sup>4</sup>Dermatologia Brescia, <sup>5</sup>Radiologia Brescia

L'Osteogenesi Imperfecta (OI) e la sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) sono entrambe condizioni patologiche causate da alterazioni del collagene geneticamente determinate. Nell'OI ad essere mutato ed alterato è il collagene di tipo 1, mentre nell'EDS le alterazioni strutturali e funzionali risultano essere più eterogenee potendo coinvolgere variabilmente sia il collagene di tipo 1, che quello 3 e 5. A fronte di queste caratteristiche genotipiche, in entrambi le patologie vi è un fenotipo scheletrico con incremento del rischio di frattura. Tuttavia, ad oggi non è noto se ci siano differenze di espressione clinica della fragilità scheletrica tra le due patologie. Pertanto, in questo studio trasversale abbiamo voluto confrontare la prevalenza delle fratture vertebrali (mediante morfometria vertebrale quantitativa), la densità minerale ossea (BMD) lombare e femorale e lo stato vitaminico D tra 9 pazienti adulti con OI (6 donne, 3 uomini, età mediana 47 anni, range: 21-63) e 27 pazienti con EDS (18 donne, 9 maschi; età mediana 48 anni, range: 21-68) di pari età e sesso.

La frequenza di ipovitaminosi D era significativamente maggiore nei pazienti con EDS rispetto a quelli con OI (85.2% vs. 22.2%;  $p < 0.001$ ). I pazienti con OI presentavano valori di BMD significativamente più bassi rispetto ai pazienti con EDS ( $p = 0.005$ ,  $0.04$  e  $0.007$  per la BMD lombare, collo femore e femore in toto, rispettivamente). Nello specifico, tutti i pazienti con OI presentavano valori patologici di BMD (2 pazienti con osteoporosi, 2 con osteopenia e 5 con valori di Z-score  $\leq -2.0$  SD) a uno o più scansioni densitometriche, mentre solo 5 pazienti con EDS (1 con osteoporosi, 1 con osteopenia e 3 con Z-score  $\leq -2.0$  SD) presentavano valori patologici di BMD ( $p < 0.001$ ). Nonostante queste differenze densitometriche, la prevalenza delle fratture vertebrali non risultava statisticamente significativa tra OI e EDS (55.6% vs. 40.7%;  $p = 0.44$ ). Tuttavia, i pazienti con OI avevano più frequentemente fratture vertebrali multiple (44.4% vs. 11.1%;  $p = 0.03$ ) e/o di grado severo (33% vs. 3.7%;  $p < 0.001$ ) rispetto ai pazienti con EDS. In conclusione, OI e EDS si associano entrambe ad una elevata frequenza di fratture vertebrali morfometriche. Per la prima volta vi è evidenza che i determinanti e l'espressione clinica della fragilità scheletrica siano differenti nelle due condizioni patologiche, cioè bassa BMD nelle OI e ipovitaminosi D e ipomobilità (con ridotta qualità dell'osso) nell'EDS.

## CO05 - REMISSIONE DI PORPORA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA E DI IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO DA IPOFISITE AUTOIMMUNE IN UN PAZIENTE TRATTATO CON RITUXIMAB

L. Scappaticcio<sup>1</sup>, G. Bellastella<sup>1</sup>, A. Bizzarro<sup>2</sup>, M. I. Maiorino<sup>1</sup>, D. Giugliano<sup>1</sup>, K. Esposito<sup>2</sup>, A. De Bellis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Seconda Università di Napoli, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento Napoli, <sup>2</sup>Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli, Napoli, <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, Seconda Università di Napoli, Napoli

Introduzione. Rituximab (RTX) è un anticorpo chimerico monoclonale anti-CD20, il cui bersaglio selettivo è costituito dai linfociti B, di cui induce la deplezione limitando la risposta autoimmunitaria. E' stato usato per tale proprietà non solo nella terapia del linfoma ma anche nel trattamento di varie malattie autoimmune, compresa l'ipofisite linfocitica (LYH). Tuttavia, mancano finora studi sugli effetti del trattamento con RTX sugli anticorpi anti ipofisi (APA) in pazienti con LYH. Il presente studio descrive il comportamento longitudinale del pattern autoanticorpale e dei parametri clinici in un paziente con porpora trombocitopenica idiopatica severa associata ad LYH ed ipogonadismo ipogonadotropo (HH), positivo per anticorpi antiipiastrine ed APA diretti verso le cellule gonadotropino-secernenti, trattato con RTX e studiato periodicamente per 3 anni successivi. Materiali and Metodi. Il paziente aveva avuto precedentemente una diagnosi di porpora trombocitopenica idiopatica ed HH apparentemente idiopatico per cui era stato trattato con corticosteroidi e testosterone gel con scarsi e transitori risultati. Al momento del ricovero presentava una conta piastrinica di  $20 \times 10^9$  cellule/mL in presenza di anticorpi antiipiastrine e valori di testosterone plasmatico  $\leq 11.0$  nmol/L con valori basso/normali di gonadotropine, in presenza di APA diretti verso le cellule gonadotropino-secernenti. Pertanto fu iniziata una terapia con RTX (infusione settimanale di 375 mg/m<sup>2</sup> per 4 settimane consecutive). La funzione ipofisaria, la conta piastrinica ed il pattern autoanticorpale anti ipofisi ed antiipiastrine (mediante immunofluorescenza) sono stati valutati all'inizio del trattamento e successivamente con cadenza semestrale per 3 anni. Risultati. Il trattamento con RTX ha determinato la negativizzazione degli anticorpi antiipiastrine e degli APA, con normalizzazione della conta piastrinica e della funzione ipofisi-gonadi che sono rimaste stabilmente nel range di normalità fino alla fine dello studio. Conclusions. RTX ha indotto la remissione di entrambi i processi autoimmuni, probabilmente per la deplezione e l'inibizione dell'ulteriore produzione di cellule immunocompetenti responsabili della formazione degli anticorpi antiipiastrine ed anti ipofisi, favorendo così il recupero di una normale piastrinopoiesi e di una normale funzione ipofisaria.

## CO06 - IPOTIROIDISMO E AUTOIMMUNITÀ TIROIDEA IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA RENALE METASTATICO TRATTATI CON SUNITINIB CON UN FOLLOWUP DI 30 MESI

F. Pani<sup>1</sup>, M. Scartozzi<sup>2</sup>, L. Orgiano<sup>2</sup>, G. Baghino<sup>1</sup>, F. Boi<sup>1</sup>, F. Atzori<sup>2</sup>, M. T. Ionta<sup>2</sup>, S. Mariotti<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Mediche "M.Aresu" Cagliari,  
<sup>2</sup>Oncologia Medica, Dipartimento di Scienze Mediche "M.Aresu" Cagliari

Introduzione: Lo sviluppo della disfunzione tiroidea è un effetto collaterale endocrino frequentemente associato alla terapia con sunitinib, tuttavia i dati disponibili sulla funzione tiroidea in pazienti trattati con sunitinib a lungo termine sono scarsi.

Scopo dello studio: Valutazione prospettica della funzione e dell'autoimmunità tiroidee e della morfologia ghiandolare in 28 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico trattati con Sunitinib (Sutent), arruolati tra il settembre 2013 e il febbraio 2016. Tutti i pazienti presentavano la stessa stadiazione tumorale, normale funzione tiroidea e nessuna evidenza di autoimmunità tiroidea preesistente. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'incidenza cumulativa dell'ipotiroidismo e dell'autoimmunità tiroidea (AT) nei pazienti lungosopravvissuti e l'eventuale effetto della disfunzione tiroidea sulla progressione di malattia. Materiali e metodi: Sono stati selezionati 28 pazienti (24 uomini e 3 donne) di età compresa tra i 51 e i 77 anni che sono stati sottoposti al dosaggio mensile basale di FT3, FT4, TSH, anticorpi antitireoperossidasi (AbTPO), antitireoglobulina (AbTg), e a valutazione morfologica ghiandolare con ecografia color doppler fino a 30 mesi di trattamento. Risultati: 6/28 (21%) pazienti sono deceduti (dopo 2-5 mesi di trattamento) senza nessuna comparsa di ipotiroidismo e di TA. 22 (78%) pazienti sviluppavano ipotiroidismo e 11/28 (39%) pazienti sviluppavano alti titoli di AbTPO (AbTPO+). I pazienti AbTPO+ mostravano un grado più elevato di ipotiroidismo (mediana TSH 14,1 mIU/L), rispetto ai pazienti AbTPO- (mediana TSH 8.8 mIU/L). La prevalenza cumulativa dell'ipotiroidismo nel gruppo di pazienti AbTPO+ risultava maggiore (33% dopo 6 mesi, 46% dopo 12 mesi, 57% dopo 18 mesi, 78% dopo 24-30 mesi) rispetto ai pazienti AbTPO- (21% dopo 4 mesi, 32% dopo 9 mesi e 39% dopo 24-30 mesi). Una significativa riduzione del volume tiroideo ( $12,5 \pm 11,6$  ml di  $1,2 \pm 0,5$  ml [ $p < 0,0001$ ]) si osservava in quasi tutti i pazienti vivi, soprattutto durante i primi 9 mesi di trattamento, associata alla completa scomparsa dei noduli tiroidei in 4 pazienti che presentavano patologia nodulare prima del trattamento. Inoltre la sopravvivenza risultava significativamente più lunga ( $18,8 \pm 6,2$  mesi) nei pazienti ABTPO+ rispetto agli ABTPO- ( $12,5 \pm 4,3$  mesi  $p < 0.05$ ). Conclusioni: Il trattamento prolungato con sunitinib è associato ad un'elevata incidenza cumulativa di ipotiroidismo (78%) e di AT (39%) nel corso di 30 mesi di terapia. Lo sviluppo di AT con conseguente maggior grado di ipotiroidismo sono associati ad una maggiore sopravvivenza e lo sviluppo di AbTPO potrebbe rappresentare un biomarcatore di risposta oncologica.

## CO07 - MACROPRLOMA SFUGGITO AL CONTROLLO CON CABERGOLINA E PROGREDITO VERSO UN'ISTOLOGIA ATIPICA DOPO 5 ANNI

*E. Sbardella<sup>1</sup>, E. Giannetta<sup>1</sup>, A. Grossman<sup>2</sup>, A. Isidori<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università Sapienza Roma, <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Churchill Hospital Oxford, UK*

Introduzione: Gli adenomi ipofisari rappresentano una comune neoplasia intracranica, solitamente mostrano un fenotipo benigno. Possono essere classificati dal punto di vista patologico, radiologico o clinico come tipici, atipici o carcinomi, invasivi o non invasivi e aggressivi o non aggressivi. I prolattinomi rappresentano il 40-60% di tutti gli adenomi; i dopamino agonisti rappresentano la prima linea di trattamento e la chirurgia e/o radioterapia vengono riservati nei casi di intolleranza/resistenza farmacologica o nelle emergenze neuro-oftalmologiche. Caso clinico: Presentiamo il caso di un uomo di 62 anni con un macroadenoma prolattino-secernente che si è manifestato alla diagnosi con collasso ed emianopsia bitemporale marcata, sottoposto inizialmente ad una resezione parziale e che ha mostrato una adeguata risposta biochimica alla cabergolina. Dopo cinque anni di stabilità il tumore è diventato resistente alla cabergolina, nonostante un sostanziale aumento del dosaggio e l'ottima compliance del paziente, mostrando una rapida crescita e causando peggioramento della visione. Successivamente il paziente è stato sottoposto a due ulteriori interventi di asportazione del macroadenoma per via transsfenoidale ed ha continuato ad assumere cabergolina ad elevato dosaggio.

Nonostante tali trattamenti, il tumore ha mostrato una significativa ricrescita e i livelli di prolattina sono incrementati drasticamente fino a 107.269 mU/l (intervallo di riferimento 45-375). L'istologia del terzo campione chirurgico ha mostrato figure caratteristiche di un atteggiamento aggressivo (adenoma atipico con elevato indice di proliferazione cellulare) non presenti nel campione istologico del tumore rimosso durante il primo intervento. Successivamente il paziente è stato inviato ad eseguire un trattamento radioterapico con l'obiettivo di ottenere un controllo del tumore.

Conclusioni: questo caso evidenzia come lo sviluppo di resistenza secondaria ai dopamino-agonisti rappresenti un segno di severità e può essere associato a dedifferenziazione del prolattinoma e, successivamente, a trasformazione maligna. Inoltre la combinazione di figure di allarme associate alla persistente crescita e alla perdita di risposta ai dopamino agonisti dovrebbero allertare il clinico e richiedere uno stretto follow-up.

## CO08 - ADENOMA IPOFISARIO TSH E GH SECERNENTE IN PAZIENTE CON DISTONIA LEVODOPA SENSIBILE DA MUTAZIONE DI DYT 5

E. Scarano<sup>1</sup>, F. Cordero<sup>2</sup>, M. C. Savanelli<sup>3</sup>, P. Sabatino<sup>4</sup>, A. Colao<sup>1</sup>, C. Di Somma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia, Università Federico II Napoli, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Endocrinologia e Diabete, Ospedale Clinico, Università del Cile Santiago Del Cile, <sup>3</sup>IOS & Coleman S.r.l Napoli, <sup>4</sup>Asl Salerno e Asl Napoli 3/sud Salerno

M di 51 aa sottoposto nel 1999 ad intervento chirurgico di rimozione di macroadenoma ipofisario con evidenza all' esame istologico di positività focale per PRL e TSH e prevalentemente per gonadotropine con indice di proliferazione <5%.

Gli esami ormonali pre intervento mostravano aumentati livelli di FT3 9,5 pg/ml (2-4,1) ed FT4 31,5 pmol/L(8,5-19,8) con TSH di 3,42 mU/L e valori di PRL (21 ng/ml) e GH (2,6 ng/ml) nella norma con ipogonadismo ipogonadotropo. Dopo l'intervento per insorgenza di ipopituitarismo e diabete insipido iniziava terapia con cortone acetato, testosterone e desmopresina e, visto lo scarso controllo degli ormoni tiroidei dopo l'intervento chirurgico, metimazolo. Dopo 1 anno dall'intervento chirurgico il paziente si sottoponeva anche a ciclo di radioterapia. Successivamente effettuava regolare follow up presso l'endocrinologo di fiducia con residuo di adenoma ipofisario stabile nelle dimensioni. Nel 2013 veniva posta diagnosi di distonia levodopa sensibile da mutazione del gene DYT5 (responsabile di alterato funzionamento di tirosina idrossilasi con ridotta produzione centrale di dopamina). Il paziente giungeva presso il nostro centro specialistico nell'ottobre 2015 per aumento dei livelli di IGF-I 431 ng/ml (55-234). Pertanto effettuava nuova RNM che mostrava residuo di adenoma ipofisario esteso in corrispondenza delle logge cavernose e superiormente in contatto con il chiasma ottico, stabile rispetto ai controlli precedenti. A gennaio 2016 effettuava ricovero ordinario presso la nostra struttura: TSH 4,86 µU/ml, FT3 4,8 pg/ml (2,0-4,4), FT4 1,97 ng/dl (0,9-1,7), FSH 0,5 mU/ml, LH 0,2 mU/ml, testosterone <20 ng/dl, ACTH 8 pg/ml, cortisolo <10 ng/ml, IGF-I 454 ng/ml (90-280). Praticava inoltre OGTT che mostrava una mancata soppressione del GH (nadir 1,1 ng/ml). Per tale motivo a febbraio 2016 iniziava terapia con analoghi della somatostatina (Lanreotide 120mg ogni 28gg). Conclusione: Esistono pochi casi in letteratura con quadri di adenoma ipofisario TSH e GH secernente. Inoltre il nostro caso risulta interessante per la concomitante presenza della distonia levo dopa sensibile da mutazione del gene DYT5. Esiste in letteratura solo un caso clinico di riscontro di elevati livelli di prolattina in un paziente con tale patologia neurologica, senza però evidenza di adenoma ipofisario. Visto l'effetto inibitorio che la dopamina ha sulle cellule ipofisarie, a nostro giudizio nei pazienti con deficit di dopamina dovuto alla mutazione del gene DYT 5 è da considerare un attento monitoraggio della funzione e morfologia ipofisaria.

## CO09 - UN CASO DI MASCHIO XX SRY-POSITIVO

F. Lotti<sup>1</sup>, M. Maggi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Medicina della Sessualità e Andrologia, Università di Firenze, Firenze

Introduzione. Il sesso cromosomico determina il sesso gonadico. L'espressione del gene SRY (Sex determining Region Y), localizzato sul cromosoma Y, determina lo sviluppo dei testicoli a partire dalla gonade bipotente nel periodo embrionale. Raramente (<300 casi descritti), durante la meiosi paterna, può realizzarsi traslocazione di un segmento di DNA che include il gene SRY dal cromosoma Y a X, con sviluppo di maschi XX con SRY positivo. La presenza di SRY sul cromosoma X è condizione sufficiente per lo sviluppo dei testicoli. Tuttavia, durante la traslocazione, altri geni essenziali per la spermatogenesi (es. AZF), vengono persi. Pertanto i maschi XX sono infertili. Tali soggetti presentano caratteristiche fenotipiche simili a quelli con Sindrome di Klinefelter (testicoli piccoli e duri, azoospermia, ipogonadismo ipergonadotropo), ma statura inferiore. Possono inoltre presentare ginecomastia, criptorchidismo, ipospadia. Presentazione clinica. Un maschio caucasico di 63 anni è giunto alla nostra attenzione per severa disfunzione erettile dopo chirurgia per ernia scrotale destra. Riferiva anche assenza di erezioni spontanee, desiderio sessuale ipoattivo ed eiaculazione ritardata. Riferiva inoltre pubertà ritardata, non patologie o terapie croniche. Era sposato con due figli. All'esame obiettivo presentava statura ridotta (156cm), testicoli (2ml al Prader) e prostata piccoli, non ginecomastia. All'eco-color-Doppler del tratto genitale maschile mostrava testicoli piccoli (1ml), disomogenei e con calcificazioni, ridotto volume prostatico (8.5ml) e flussi vascolari penieni lievemente ridotti. Indagini biochimiche hanno mostrato severo ipogonadismo ipergonadotropo, glicemia a digiuno lievemente incrementata e basso colesterolo HDL. Poiché i dati clinici erano suggestivi per anomalie del cariotipo, in apparente contrasto con la paternità, abbiamo richiesto valutazione del cariotipo, da cui è emerso 46,XX.ish der (X)t(X;Y)(p22.3;p11.3)(SRY+). Terapia. Abbiamo richiesto OGTT a 2ore con rilievo di normali glicemie a digiuno e dopo carico di glucosio e MOC vertebrale e femorale che mostrava osteopenia. Abbiamo iniziato terapia con testosterone undecanoato e PDE5inibitori, con miglioramento di erezioni, desiderio e tempi eiaculatori dopo 3mesi. Discussione. Questo caso clinico suggerisce che 1.i pazienti hanno scarsa percezione delle dimensioni testicolari; 2.una causa scatenante (danno iatrogeno testicolare da chirurgia?) può esacerbare sintomi associati a condizioni cliniche "borderline" (ipogonadismo verosimilmente presente da sempre); 3.il testosterone gioca un ruolo nel modulare erezione e eiaculazione; 4.anomalie del cariotipo devono essere sospettate in soggetti con testicoli molto piccoli, per formulare una diagnosi, anche se in contrasto con la storia clinica (paternità); 5.deve essere avviata una discussione sull'opportunità o meno di informare il paziente di un difetto genetico incompatibile con la paternità (dovere di porre diagnosi ma implicazioni legali).

## CO10 - SICUREZZA CARDIOVASCOLARE NELLA SOMMINISTRAZIONE IN CRONICO DI INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5: CASO CLINICO

R. Pofi<sup>1</sup>, T. Feola<sup>1</sup>, C. Pozza<sup>1</sup>, D. Gianfrilli<sup>1</sup>, E. Giannetta<sup>1</sup>, A. M. Isidori<sup>1</sup>, A. Lenzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale Roma

Introduzione: I farmaci inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5i), seppure in origine sperimentati nella patologia cardiovascolare, hanno visto limitato il loro utilizzo in tale ambito a causa di effetti collaterali, poi riconosciuti essere conseguenza della associazione con altri farmaci vasodilatatori. Attualmente i PDE5i sono indicati on demand per la disfunzione erettile (DE) e in cronico per la riabilitazione in campo urologico e nell'ipertensione polmonare. Ad oggi, molti sono gli studi che riportano, in differenti popolazioni, promettenti effetti cardio-protettivi dell'uso in cronico dei PDE5i.

Caso clinico: un uomo di 38 anni giungeva nel luglio 2014 alla nostra attenzione per DE insorta da un anno. In anamnesi riferiva diabete mellito di tipo 2 in terapia insulinica basal-bolus, cardiomiopatia dilatativa con scompenso cardiaco (FE=39.1%), intervento di posizionamento di PMK defibrillatore (2012). Effettuava terapia cronica con diuretici, calcioantagonisti, ace inibitori e beta bloccanti.

Il paziente veniva sottoposto a esame clinico, esami ematochimici, valutazione cardiologica mediante ecocolordoppler cardiaco con speckle tracking.

Riferendo persistenza della DE successivamente all'assunzione on-demand di differenti PDE5i (sildenafil, vardenafil, tadalafil), proponevamo al paziente una terapia con Tadalafil 20 mg (1 compressa/die). Al follow-up, sei mesi dopo l'inizio della terapia, il paziente riferiva un progressivo miglioramento clinico: riduzione della dispnea sotto sforzo, minore affaticabilità (dimostrando una transizione da una classe NHYA 3 a 2) con un netto miglioramento della qualità di vita e della sintomatologia sessuale (incremento dell'IIEF score da 3 a 28). La valutazione cardiologica dimostrava un miglioramento significativo della performance cardiaca in termini di: a) frazione di eiezione : +11,5% ; b) morfologia: riduzione dello spessore del setto interventricolare da 14mm a 12mm (-2mm) ; c) cinetica: miglioramento dello strain longitudinale e della torsione rispettivamente da -14,2 a -17,9 (-3,7%) e da 4,29° a 5,69° (+1.4°).

Al follow-up misuravamo un miglioramento dei parametri antropometrici e metabolici in termini di riduzione di: a) peso corporeo (-4,4 kg); b) circonferenza vita (-9 cm); c) HbA1c (-1.2); d) pressione arteriosa (-20mmHgpressione arteriosa sistolica, -10mmHg pressione arteriosa diastolica); e) frequenza cardiaca (-27 bpm), in assenza di effetti collaterali.

Conclusioni: Il nostro caso dimostra che in presenza di comorbidità cardiovascolare il trattamento in cronico con Tadalafil 20 mg/die ha mostrato un ottimo profilo di sicurezza. Abbiamo inoltre osservato un miglioramento sensibile in termini di qualità della vita, performance cardiaca, parametri antropometrici e metabolici. Sono necessari trials clinici che dimostrino i potenziali effetti benefici di questa classe farmaceutica, tesi a comprenderne i meccanismi molecolari coinvolti.

## CO11 - RECHALLENGE DI LENVATINIB IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA TIROIDEO AVANZATO: UN CASE REPORT

F. Felicetti<sup>1</sup>, A. Piovesan<sup>1</sup>, R. Berardelli<sup>1</sup>, A. Nervo<sup>1</sup>, F. Marchisio<sup>2</sup>, M. Gallo<sup>1</sup>, E. Arvat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SCDU Endocrinologia Oncologica, Dipartimento di Scienze Mediche, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Università degli Studi di Torino, Torino, <sup>2</sup>SCDU Radiologia Diagnostica ed Interventistica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Università degli Studi di Torino, Torino

Introduzione. Fino a pochi anni fa le opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato avanzato/metastatico non responsivo allo iodio-131 (I131) erano limitate ad interventi di tipo palliativo. Recentemente gli inibitori delle tirosin-kinasi (TKIs) hanno dimostrato risultati promettenti: dapprima sorafenib e successivamente lenvatinib sono stati approvati da FDA con tale indicazione. Purtroppo, dopo una risposta iniziale, l'efficacia di questa classe di farmaci può essere limitata dall'insorgenza di resistenza e le alternative terapeutiche sono tuttora scarse. Descrizione del caso. Riportiamo il caso di una paziente, sottoposta nel 2002 (all'età di 47 anni) a tiroidectomia totale, seguita da trattamento con I131 (100 mCi) per carcinoma tiroideo scarsamente differenziato (pT3N1b). Nel successivo follow-up era stata riscontrata la presenza di secondarietà in sede polmonare e di adenopatie mediastiniche per cui dapprima era stata sottoposta a reiterati trattamenti radioiodometabolici (dose cumulativa 450 mCi, senza evidenza di captazione alla scintigrafia post-dose all'ultimo trattamento) e successivamente a chemioterapia convenzionale (cisplatino+doxorubicina), senza risposta obiettiva di malattia. Nel marzo 2011 veniva avviata terapia con sorafenib (400 mg/die). A 3 mesi dall'avvio del trattamento si dimostrava una risposta parziale di malattia, tuttavia dopo pochi mesi veniva evidenziata una nuova progressione delle lesioni secondarie. Nell'agosto 2012 la paziente veniva arruolata nel trial SELECT (lenvatinib vs placebo); in corso di lenvatinib (confermata successivamente la randomizzazione al braccio in trattamento attivo) si otteneva una risposta di malattia, mantenuta fino al Novembre 2014 quando si documentava una nuova progressione e il trattamento veniva interrotto. A seguito di ulteriore marcata progressione ed in assenza di alternative terapeutiche, nel giugno 2015 veniva ripreso il trattamento con lenvatinib (24 mg/die). Dopo 3 mesi di trattamento si documentava una marcata

riduzione volumetrica delle lesioni secondarie (accompagnata da riduzione dei livelli di Tireoglobulina). A sei mesi dalla ripresa del trattamento la malattia era stabile; la paziente è attualmente in buone condizioni generali e presenta discreta tolleranza al farmaco (astenia e cefalea G2, sindrome mano-piede G1). Conclusioni. Per quanto i meccanismi fisiopatologici alla base della risposta alla ripresa del trattamento con TKIs dopo iniziale fallimento di tale terapia rimangono in gran parte non definiti, il nostro caso suggerisce come, in assenza di valide alternative terapeutiche, la ripresa del trattamento con lenvatinib possa essere presa in considerazione nei pazienti affetti da carcinoma della tiroide avanzato e refrattario al trattamento con I131.

## CO12 - UN CASO DI MICROCARCINOMA PAPILLARE DELLA TIROIDE IN TIROIDE ECTOPICA LINGUALE

E. Sabini<sup>1</sup>, A. Matrone<sup>1</sup>, S. Sellari Franceschini<sup>2</sup>, E. Fiore<sup>1</sup>, E. Molinaro<sup>1</sup>, R. Elisei<sup>1</sup>, C. Gianj<sup>1</sup>, P. Vitti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - U.O. Endocrinologia Università degli studi di Pisa, <sup>2</sup>Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica - U.O. Otorinolaringoiatria Università degli studi di Pisa

Background: Per “tiroide ectopica” si intende la presenza di tessuto tiroideo in sedi diverse da quella normale. Rappresenta la forma più frequente di disgenesia tiroidea (dal 48 al 61% nelle varie casistiche), con prevalenza che varia da 1/100000 a 1/300000 casi nella popolazione generale e da 1/4000 a 1/8000 nei soggetti con patologie tiroidee. In studi post-mortem il 7-10% degli adulti presenta tessuto tiroideo non funzionante lungo il decorso del dotto tireoglossa. La sede più comune è la lingua (90%), meno frequenti le localizzazioni sublinguali. Caso clinico: Femmina, 42 anni, giungeva alla nostra osservazione per riscontro

occasionale di normale funzionalità tiroidea senza tessuto tiroideo visibile all'ecografia del collo. All' E.O., assenza di tessuto tiroideo palpabile; disfonia con lieve difficoltà all'eloquio. L'ecografia tiroidea confermava l'assenza di tessuto tiroideo con evidenza, in regione sublinguale, di un nodulo ipoecogeno disomogeneo di 5 cm imputabile a tessuto tiroideo ectopico. La successiva RMN del collo confermava la presenza di una voluminosa neoformazione alla base della lingua, ovalare, capsulata, a struttura mista, con prevalente componente solida, di circa 5 cm con effetto massa sulle strutture circostanti. La porzione posteriore protrudeva nel lume orofaringeo causandone la parziale stenosi. In considerazione delle dimensioni, della presenza di disfonia e del rischio di ostruzione acuta delle vie aeree, veniva eseguito intervento di rimozione chirurgica di tiroide ectopica con tecnica robotica ed apposizione di tracheostomia. Il decorso postoperatorio è stato regolare, la tracheostomia è stata rimossa in 10° giornata. L'esame istologico ha deposto per “tiroide linguale ectopica con microcarcinoma papillare variante follicolare della tiroide di 0,5 cm, capsulato”. La disfonia e l'eloquio sono migliorati nel post-chirurgico. La RMN eseguita dopo 4 mesi non ha mostrato segni di recidiva nel sito chirurgico. Seppur in presenza di un microcarcinoma papillare unifocale [T1a(s)], in considerazione della sede linguale della malattia e della difficoltà di un adeguato “follow-up” ecografico, veniva deciso di eseguire terapia radiometabolica ablativa con 30 mCi di I131, con evidenza, al WBS post dose di residuo in regione mentoniera. Conclusioni: La complicità di maggior rilievo in pazienti con tiroide linguale, è la possibile trasformazione maligna (~1%). Nel microcarcinoma papillare unifocale della tiroide non è più consigliata la terapia radiometabolica ablativa, ma nel nostro caso, tale metodica ci consentirà di eseguire un preciso “follow-up” biochimico e strumentale, sia per la possibile ricrescita di tessuto tiroideo ectopico che per la possibilità, seppur remota, di recidive nel tempo.

### CO13 - UN INSOLITO CASO DI AMENORREA PRIMARIA

M. Celico<sup>1</sup>, R. Mungari<sup>1</sup>, M. Lodi<sup>1</sup>, G. Parmeggiani<sup>2</sup>, S. Bigoni<sup>2</sup>, M. R. Piemontese<sup>3</sup>, M. C. Zatelli<sup>1</sup>, E. degli Uberti<sup>1</sup>, M. R. Ambrosio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche Ferrara, <sup>2</sup>Servizio di Genetica Medica Ferrara, <sup>3</sup>Servizio di Genetica Medica San Giovanni Rotondo

Presentiamo il caso di una ragazza di 16 anni affetta da amenorrea primaria. L'esame clinico ha mostrato sviluppo puberale pari a P3B3 secondo Tanner, irtsutismo (score di Ferriman-Gallwey=12 peli androgeno-dipendenti), assenza di ipertrofia clitoridea, obesità lieve (BMI=34.9 kg/m<sup>2</sup>) e dismorfismi facciali. Gli esami ormonali hanno mostrato ipogonadismo ipergonadotropo (LH=17.0 mUI/ml, FSH=34.5 mUI/ml, 17-betastradiolo=27 pg/ml) ed iperandrogenismo (testosterone totale=1.38 ng/ml, DHEAS=362.5 mg/dl, delta-4-androstenedione=2.3 ng/ml). Sono risultati nella norma i livelli di 17-OH progesterone basali (0.56 ng/ml) e dopo stimolo con ACTH (1.23 ng/ml) e la funzione antero-ipofisaria. L'ecografia pelvica transaddominale ha mostrato utero nella norma con rima endometriale di ed ovaie regolari con pochi follicoli sub-centimetrici; MAP test negativo. L'anamnesi familiare ha rilevato la presenza infertilità femminile in alcuni familiari per via paterna e la presenza di verosimile sindrome dell'ovaio policistico nella madre. Il cariotipo costituzionale è risultato nella norma (46 XX). L'iter diagnostico genetico è proceduto, sulla base dei dismorfismi facciali (blefarofimosi, ptosi ed epicanto inverso), mediante analisi molecolare del gene FOXL2, che ha rilevato la presenza di un genotipo eterozigote per la mutazione non senso c.654C>A (p.C218X), compatibile con la diagnosi di Sindrome Blefarofimosi-Ptosi-Epicanto inverso (BPES). Sono in corso le analisi molecolari nei familiari. È stata poi iniziata terapia ormonale sostitutiva con estroprogestinici con normalizzazione dei livelli di androgeni. La BPES è una rara condizione genetica a trasmissione di tipo autosomico dominante caratterizzata dalla presenza di dismorfismi facciali caratteristici, quali appunto la blefarofimosi, la ptosi, l'epicanto inverso e il telecanto. Si presenta in forma isolata (BPES di tipo I) o associata ad insufficienza ovarica precoce (tipo II). Entrambe le forme sono dovute a mutazioni del gene FOXL2, che codifica per proteine implicate nello sviluppo delle palpebre e delle ovaie e nel mantenimento della funzione ovarica. I diversi tentativi di correlazione genotipo-fenotipo non hanno condotto a risultati univoci.

Le pazienti affette dal tipo II presentano amenorrea primaria o secondaria associata di solito ad uno sviluppo puberale regolare in presenza dei caratteristici dismorfismi facciali; gli uomini affetti hanno una normale funzione gonadale. L'iperandrogenismo è verosimilmente legato ad un'iperplasia della teca ovarica che potrebbe essere secondaria sia ad una disregolazione della steroidogenesi per la mutazione del gene FOXL2 sia ad un'iperstimolazione da parte degli aumentati livelli di LH. Il nostro caso dimostra come, mediante un'attenta valutazione del fenotipo clinico della paziente, sia stato possibile indirizzare in maniera corretta le indagini genetiche e raggiungere un definito inquadramento diagnostico.

## CO14 - UN CASO DI TROMBOSI VENOSA PROFONDA IN UN GIOVANE MASCHIO TRATTATO CON TAMOXIFENE PER INFERTILITÀ IDIOPATICA

S. Allasia<sup>1</sup>, G. Motta<sup>1</sup>, M. P. Tagliabue<sup>1</sup>, F. Lanfranco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.S. Andrologia, Seminologia, Crioconservazione, DIG, Divisione di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino

La somministrazione di tamoxifene nei maschi infertili potenzia indirettamente la secrezione di gonadotropine per inibizione del feedback negativo esercitato dagli estrogeni a livello ipotalamico ed ipofisario. L'aumentato rilascio in circolo di LH e FSH si ripercuote positivamente sulla spermatogenesi testicolare.

L'uso di tamoxifene incrementa il rischio di trombosi venosa con un meccanismo non del tutto chiaro, sebbene sia stata riportata in letteratura una riduzione dei livelli plasmatici di alcuni inibitori fisiologici della coagulazione e una resistenza alla proteina C attivata (APC). CASO CLINICO. Un uomo caucasico di anni 36 si recava in PS per comparsa di importante dolore all'arto inferiore sinistro subentrato da 48 ore. In PS parametri vitali di norma, BMI 23.5 kg/m<sup>2</sup>; all'ispezione l'arto si presentava edematoso, arrosato, caldo al tatto e di volume aumentato. I dati anamnestici raccolti rilevavano recenti viaggi in auto e in treno di lunga durata, non fumo di sigaretta, assunzione di tamoxifene 20 mg/die per infertilità idiopatica nell'ambito di un programma di fecondazione assistita, terapia interrotta da una settimana e durata tre mesi.

Gli esami di laboratorio evidenziavano come unica anomalia un netto incremento dei livelli plasmatici di D-dimero 11.12 mcg/ml (vn. < 0.8). L'eco-Doppler venoso degli arti inferiori mostrava la presenza di trombosi venosa profonda (TVP) estesa dalla vena poplitea fino all'iliaca esterna, lungo il decorso della femorale. L'Rx Torace non rilevava lesioni pleuroparenchimali. In presenza di TVP veniva iniziato trattamento scoagulante con eparina a basso peso molecolare (EBPM). Durante il ricovero embricata terapia con warfarin e sospesa la somministrazione di EBPM al raggiungimento del range terapeutico di INR (2÷3 international normalized ratio). Lo screening per trombofilia ereditaria rilevava un'aumento dell'attività del fattore VIII 201% (vn. 60 – 150) in assenza di ulteriori anomalie dei parametri coagulativi. La ricerca dei polimorfismi della protrombina, delle mutazioni del fattore V e della metiltetraidrofolato-reduttasi (MTHFR) risultava negativa. Alla dimissione si osservavano livelli di D-dimero in riduzione (6.96 mcg/ml) e segni ecografici di parziale rivascolarizzazione dell'asse venoso iliaco-femoro-popliteo sinistro. CONCLUSIONI. Gli anti-estrogeni come il tamoxifene vengono impiegati nel trattamento delle forme di azoospermia/oligozoospermia idiopatica per la loro azione sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonade con stimolazione della funzione spermatogenica testicolare. Nel caso presentato abbiamo osservato solamente un aumento dell'attività del fattore VIII che ha probabilmente amplificato la cascata coagulativa con effetto protrombotico. Pertanto in presenza di rischio tromboembolico elevato la somministrazione di tamoxifene anche se di breve durata andrebbe evitata, preferendo altre terapie nella cura dell'infertilità maschile idiopatica.

## CO15 - LIPODISTROFIA PARZIALE ACQUISITA: DESCRIZIONE DI UN CASO A NUOVA EZIOLOGIA

F. Ferrari<sup>1</sup>, C. Pelosini<sup>1</sup>, S. Magno<sup>1</sup>, G. Ceccarini<sup>1</sup>, P. F. Calabrò<sup>1</sup>, R. Jaccheri<sup>1</sup>, J. Vitti<sup>1</sup>, M. Maffei<sup>1</sup>, A. Calderone<sup>1</sup>, P. Vitti<sup>1</sup>, F. Santini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Obesità U.O. Endocrinologia I Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

Introduzione: Le lipodistrofie sono malattie sindromiche caratterizzate da una perdita selettiva del tessuto adiposo sottocutaneo. Sono spesso associate ad un quadro di insulino-resistenza, diabete mellito, dislipidemia ed epatosteatosi. Si classificano in forme parziali o generalizzate a seconda dell'estensione della perdita del tessuto adiposo e in acquisite o congenite se causate, queste ultime, da una eziologia genetica. Mentre sono note molte delle mutazioni geniche responsabili delle forme congenite risultano poco studiati i meccanismi patogenetici coinvolti nello sviluppo delle lipodistrofie acquisite che peraltro comprendono quadri fenotipici molto differenti fra loro.

Caso clinico: Descriviamo un caso di lipodistrofia parziale acquisita associata a diabete mellito, dislipidemia mista con grave ipertrigliceridemia, epatomegalia steatosica il cui fenotipo risulta simile alla lipodistrofia parziale di tipo "Dunnigan" caratterizzata da lipoatrofia degli arti superiori ed inferiori e risparmio del volto e del tronco. In questa giovane donna di 20 anni, i primi segni di lipodistrofia sono comparsi all'età di 12 anni, dopo una complessa serie di trattamenti effettuati per una leucemia mieloide acuta. La paziente è stata sottoposta a trapianto di midollo allogenico preceduto da polichemioterapia e irradiazione totale corporea (a 9 anni) e successivamente è stata trattata con immunosoppressori per una malattia del trapianto contro l'ospite (GHVD) cronica. In questa paziente la lipodistrofia di tipo Dunnigan è stata esclusa dallo screening del gene della lamina A. Discussione e conclusioni: Recentemente sono stati descritti 5 casi di lipodistrofia con caratteristiche fenotipiche e storia clinica molto simili a quelle della nostra paziente. I meccanismi patogenetici sono probabilmente multipli ed è difficile identificare il principale. Un danno irreversibile alle cellule staminali adipocitarie potrebbe essere indotto dalle radiazioni o dai chemioterapici oppure essere il risultato di una reazione autoimmune contro antigeni specifici del tessuto adiposo da parte dell'immunità cellulomediata instaurata dalla GHVD. Trattandosi di casi pediatrici è verosimile che la noxa patogena si debba realizzare in una specifica finestra temporale in cui il tessuto adiposo risulta particolarmente vulnerabile.

## CO16 - PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA DIABETOLOGICA: SINDROME RESTRITTIVA RESPIRATORIA E OBESITÀ

A. Busti<sup>1</sup>, M. T. Samà<sup>1</sup>, M. Caputo<sup>1</sup>, C. Mele<sup>1</sup>, M. Zavattaro<sup>1</sup>, A. Bisoffi<sup>1</sup>, V. Mulas<sup>1</sup>, L. Pagano<sup>1</sup>, I. Karamouzis<sup>1</sup>, G. Aimaretti<sup>1</sup>, M. G. Mauri<sup>1</sup>, C. Ponziani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

**CASO CLINICO.** Donna di 60 anni, paraplegica da 15 anni, DM2 da 10 anni in terapia con gliclazide RM. Ricovero per infezione vie urinarie, polmonite lobare dx, disidratazione e scompenso glicemico (glicemia a digiuno 398 mg/dl, HbA1c 11,2%).

In anamnesi: ipertensione arteriosa, obesità (BMI 39 kg/mq), incremento ponderale di 18 kg in 24 mesi, normale funzionalità renale (eGFR EKD-EPI 102 ml/min), non complicanze micro-macrovascolari. Durante la degenza impostata terapia insulinica basal-bolus (insulina lispro 10 UI ai pasti + insulina glargine 30 UI). OSAS notturne e sindrome restrittiva lieve alla spirometria, secondarie all'habitus. Follow-up 3 mesi: glicemie post-prandiali >200 mg/dl, HbA1c 9%. PCR elevata, persistenza di versamento pleurico dx. 6 mesi: negativizzazione degli indici di flogosi, numerose ipoglicemie pomeridiane e iperglicemia a digiuno, ulteriore incremento ponderale di 4 kg, HbA1c 7,9%. La paziente ha ridotto il livello di autonomia e attivato assistenza domiciliare. Si è quindi deciso di sospendere insulina lispro e impostata terapia con metformina 500 mg ai 3 pasti e insulina glargine 40 UI. 9 mesi: incremento ponderale (BMI 42 kg/mq), HbA1c 7,7%, eGFR MDRD:99 ml/min, persistenza di leucocituria. Scarsissima compliance alimentare, non esegue automonitoraggio glicemico. Il compenso glicemico non viene ancora considerato a target per l'età e l'assenza di complicanze della paziente. Si imposta quindi terapia con metformina 500 mg 1 cp ai tre pasti, in associazione a Exenatide LAR 2 mg 1/settimana. Non è stato ritenuto opportuno un incremento del dosaggio di metformina visto il quadro restrittivo respiratorio e la polisonnografia diagnostica per OSAS. 14 mesi: calo ponderale di 5 kg in 6 mesi, HbA1c 6,9%, glicemie a digiuno a target. Ripresa di fisioterapia. **DISCUSSIONE.** Le nuove terapie anti-diabetiche hanno modificato l'approccio al paziente diabetico, permettendone una scelta personalizzata e fisiopatologica. In accordo con gli Standard di Cura Italiani SID-AMD e con le linee guida internazionali, la metformina risulta il farmaco di prima scelta, e l'aggiunta del secondo farmaco è condizionata dal fenotipo del paziente e non dalla riduzione di glicata che risulta sovrapponibile.

**PP001 - IL FABBISOGNO INDIVIDUALIZZATO DI TIROXINA È RIDOTTO NEI PAZIENTI OBESI MA NON IN QUELLI SOVRAPPESO**

C. Virili<sup>1</sup>, S. Capriello<sup>1</sup>, M. G. Santaguida<sup>1</sup>, N. Brusca<sup>1</sup>, M. Cellini<sup>1</sup>, L. Gargano<sup>1</sup>, M. Centanni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scienze e biotecnologie medico-chirurgiche - "Sapienza" Università di Roma, Latina

La tiroxina sodica (T4) è caratterizzata da uno stretto indice terapeutico che richiede una fine individualizzazione della dose somministrata per evitare i ben noti eventi avversi. Questa necessità è particolarmente evidente nei pazienti con comorbidità come i pazienti in sovrappeso od obesi che ammontano a oltre due miliardi in tutto il mondo. Gli studi effettuati sul fabbisogno di T4 in pazienti tireopatici obesi sono stati condotti perlopiù in pazienti tiroidectomizzati o con modalità di somministrazione non standardizzate della T4. Questo studio ha lo scopo di accertare il fabbisogno giornaliero di T4 in pazienti ipotiroidici con tiroidite di Hashimoto in sovrappeso od obesi, in trattamento tiroxinico standardizzato. Tutti i pazienti hanno assunto la stessa preparazione di T4, a digiuno da almeno 3 ore e per 1 ora dopo l'ingestione dell'ormone. Criteri di esclusione sono stati la mancata compliance, l'uso recente di farmaci e/o sostanze interferenti, la presenza di malattie gastrointestinali o croniche debilitanti, la gravidanza, l'età superiore ai 60 anni. Sulla base di questi criteri sono stati inclusi nello studio 95 pazienti, dei quali 35 pazienti di controllo (C) (34F/1M; età mediana= 40 anni) con Body Mass Index (BMI) <25 kg/m<sup>2</sup> e 60 pazienti (55F/5M; età mediana= 44 anni) con BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup> che rappresentano il gruppo di studio, suddivisi in: a) sovrappeso (S) (n=26; BMI<30kg/m<sup>2</sup>); b) obesi (O) (n=34; BMI ≥30kg/m<sup>2</sup>). Una volta raggiunto un TSH compreso tra 0.5-2.5 mU/l (mediana TSH: C=1,16mU/l; S=1,24mU/l; O=1.46mU/l; p=ns), il rispettivo fabbisogno standardizzato di T4 risultava essere sovrapponibile nei pazienti normopeso e sovrappeso (1.27µg/Kg/die vs 1.27µg/Kg/die p=ns), ma significativamente ridotto nei pazienti obesi (1.06 µg/Kg/die, -17%; entrambi p<0.0001). Suddividendo i pazienti obesi in classe I (n=17; BMI<35 kg/m<sup>2</sup>) e classe II/III (n=17; BMI>35kg/m<sup>2</sup>), il fabbisogno ormonale diminuiva con l'aumentare del BMI (Cl I= 1.12 µg/Kg/die; Cl.II/III = 1.00 µg/Kg/die; p= 0.023). In conclusione: a) il fabbisogno giornaliero di T4 in pazienti normali e in sovrappeso è sovrapponibile; b) i pazienti obesi presentano una significativa riduzione del fabbisogno tiroxinico sia rispetto ai pazienti normopeso che a quelli in sovrappeso; c) i gradi più elevati di obesità sono associati ad una progressiva diminuzione del fabbisogno di T4.

## PP002 - LA CHIRURGIA BARIATRICA RIDUCE I LIVELLI SIERICI DI ORMONE ANTIMULLERIANO IN PAZIENTI OBESE CON O SENZA OVAIO POLICISTICO

F. Chiofalo<sup>1</sup>, C. Ciuoli<sup>1</sup>, R. Forleo<sup>1</sup>, O. Neri<sup>1</sup>, P. Paffetti<sup>1</sup>, G. Vuolo<sup>2</sup>, A. Tirone<sup>2</sup>, F. Pacini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze Siena, <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche Siena

L'obesità nelle donne in età fertile ha un impatto negativo sulla fertilità. La perdita di peso indotta dalla chirurgia bariatrica induce cicli ovulatori nel 74% delle pazienti. Un indice di fertilità è rappresentato dall'ormone anti-mulleriano (AMH), considerato marker di riserva ovarica e indice di gravità della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).

Scopo: valutare i livelli sierici di AMH in pazienti obese con e senza PCOS e la variazione indotta dal calo ponderale in un sottogruppo di pazienti sottoposte a chirurgia bariatrica.

Pazienti e metodi: in base ai criteri di Rotterdam abbiamo suddiviso 55 pazienti obese con età tra 18 e 39 anni (età media  $31 \pm 5$  anni, BMI medio  $45 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>) in affette da PCOS (29 pazienti, età media  $30 \pm 6$  anni, BMI medio  $44 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>) e in non affette da PCOS (26 pazienti, età media  $33 \pm 3$  anni, BMI medio  $46 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>). Le pazienti obese sono state confrontate con un gruppo di controllo normopeso di età compresa tra 18 e 38 anni, costituito da 19 pazienti senza PCOS (età media  $30 \pm 6$  anni, BMI medio  $22 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>) e da 24 pazienti con PCOS (età media  $27 \pm 4$  anni, BMI medio  $23 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>). In tutte le pazienti abbiamo effettuato il dosaggio dell'ormone antimulleriano, testosterone, androstenedione e DHEAS. 14 pazienti obese con PCOS e 18 pazienti obese senza PCOS sono state sottoposte a chirurgia bariatrica; il dosaggio dell'AMH è stato ripetuto ad un anno dall'intervento chirurgico.

Risultati: i livelli medi di AMH sono risultati più elevati nelle pazienti con PCOS normopeso ( $7.35 \pm 4.39$  ng/ml) e obese ( $5.84 \pm 3.94$  ng/ml) rispetto alle pazienti normopeso ( $2.37 \pm 2.2$  ng/ml) e obese senza PCOS ( $2.14 \pm 1.33$  ng/ml) ( $p < 0.001$ ). Vi era una correlazione negativa tra i livelli sierici di AMH e l'età ( $p = 0.004$ ) e positiva con i livelli di testosterone ( $p < 0.0001$ ), androstenedione ( $p = 0.0005$ ) e DHEAS ( $p = 0.003$ ).

Dopo calo ponderale indotto da chirurgia bariatrica (EWL % medio  $65 \pm 19\%$ ), i livelli sierici di AMH si riducevano nelle obese con PCOS ( $p = 0.02$ ) e senza PCOS ( $p = 0.04$ ).

Conclusioni: i livelli sierici di AMH risultano più elevati nelle pazienti con PCOS, indipendentemente dal peso corporeo, indicando che l'obesità di per sé non influenza i livelli di AMH. La chirurgia bariatrica determina una riduzione significativa dei livelli sierici di AMH sia nelle pazienti obese con PCOS, compatibilmente con il miglioramento della patologia, sia nelle pazienti senza PCOS, variazione probabilmente imputabile allo stato catabolico post-chirurgico.

## PP003 - UN CASO DI REMISSIONE DELLA SINDROME METABOLICA DOPO SLEEVE GASTRECTOMY

*E. Piantanida<sup>1</sup>, D. Gallo<sup>1</sup>, F. Frattini<sup>2</sup>, E. Dozio<sup>2</sup>, E. Trotti<sup>3</sup>, M. Gandolfo<sup>1</sup>, E. Peretti<sup>1</sup>, A. Lai<sup>1</sup>, L. Sassi<sup>1</sup>, M. L. Tanda<sup>1</sup>, L. Bartalena<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Varese, <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Morfologiche Varese, <sup>3</sup>Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita Varese*

Background: L'obesità viscerale è spesso complicata dalla sindrome metabolica (SM), le cui componenti includono diabete di tipo 2 (DM2), dislipidemia (basso colesterolo HDL e ipertrigliceridemia) e ipertensione arteriosa. L'incremento della prevalenza dell'obesità severa e del DM2 ha reso sempre più frequente il ricorso alla chirurgia bariatrica. La sleeve gastrectomy (SG), che è oggi una delle tecniche operatorie più utilizzate, consente di agire efficacemente sulle alterazioni metaboliche correlate all'obesità, riducendo nello stesso tempo la durata della degenza e il rischio di complicanze chirurgiche. Case report: R.R., donna di 53 anni.

Dall'adolescenza eccesso ponderale, con plurimi tentativi di adesione a regimi dietetici ipocalorici, anche in ambito riabilitativo nutrizionale. DM2 noto da 18 mesi.

Esame obiettivo: obesità viscerale di III grado (BMI 46 kg/m<sup>2</sup>, circonferenza addominale 130 cm), P.A. 130/80 mmHg. Esami ematochimici: glicemia a digiuno 214 mg/dl, HbA1c 81 mmol/mol, HDL 44 mg/dl, trigliceridi 187 mg/dl. Viene posta in terapia insulinica basale (detemir 22 UI s.c. bedtime), con miglioramento del profilo glicemico e successivo passaggio alla terapia orale (metformina 2.5 g e gliclazide 30 mg al giorno). Escluse eventuali controindicazioni, dopo valutazione nutrizionale e psicologica, completati gli esami preoperatori, la paziente viene sottoposta a SG (sospesa metformina 48 ore prima). Decorso post-operatorio regolare. Durante la degenza e nei controlli ambulatoriali successivi, i dati del monitoraggio glicemico rendono non indicata la ripresa della terapia ipoglicemizante. A 18 mesi dall'intervento, dopo un calo ponderale di 48.5 Kg (eccesso ponderale perso pari al 90.5%), i parametri del profilo glicemico e lipidico indicano la remissione del DM2 (glicemia a digiuno da un anno < 100 mg/dl, HbA1c tra 41 e 43 mmol/mol) e la regressione della SM (HDL 62 mg/dl, trigliceridi 92 mg/dl).

Conclusioni: nel caso descritto, la SG è stata efficace sia nell'indurre un consistente calo ponderale, sia nel favorire la remissione delle complicanze metaboliche correlate all'obesità viscerale di grado severo.

## PP004 - FENOTIPO METABOLICO ASSOCIATO AL POLIMORFISMO RS2274911 DEL GENE GPRC6A

A. Di Nisio<sup>1</sup>, L. De Toni<sup>1</sup>, M. S. Rocca<sup>1</sup>, G. P. Fadini<sup>2</sup>, A. Avogaro<sup>2</sup>, G. Marcuzzo<sup>3</sup>, A. Ferlin<sup>1</sup>, C. Foresta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e UOC Andrologia e Medicina della Riproduzione Padova, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Divisione Malattie del Metabolismo Padova, <sup>3</sup>Medicina del lavoro, Servizio di medicina preventiva Padova

Recenti studi hanno evidenziano il coinvolgimento dell'osteocalcina (OC), una Ggloproteina della matrice extracellulare ossea di origine osteoblastica, nella regolazione delle funzioni sistemiche. In particolare OC, nello stato sotto-carbossilato (ucOC), assume il ruolo di effettore endocrino con una ampia gamma di funzioni sistemiche: dal controllo della produzione di testosterone (T) dalle cellule di Leydig, alla proliferazione delle beta-cellule pancreatiche e secrezione di insulina, al controllo dell'insulino-sensibilità mediato dall'adiponectina. Il bersaglio molecolare di ucOC è il recettore GPRC6A, espresso nel testicolo e in un'ampia gamma di tessuti di importanza metabolica quali pancreas, tessuto adiposo, muscolo scheletrico e fegato. E' stato inoltre recentemente dimostrato come GPRC6A possa mediare gli effetti non genomici degli androgeni. Nell'uomo è stata descritta una rara variante eterozigote missense in uno dei domini transmembrana del GPRC6A, caratterizzata ad una mancata localizzazione il recettore maturo sulla membrana cellulare ed associata ad insufficienza testicolare primaria e compromissione del metabolismo energetico. Un recente studio del nostro gruppo che ha evidenziato una significativa associazione tra il polimorfismo rs2274911 nel gene GPRC6A e la funzione testicolare. In particolare, l'allele di rischio A si associava ad un rischio quasi doppio di compromissione della spermatogenesi e ad un significativo trend di livelli aumentati di LH. L'obiettivo di questo studio è di verificare il possibile ruolo del polimorfismo rs2274911 nel gene GPRC6A come fattore di rischio per lo sviluppo di compromissioni metaboliche, quali il prediabete ed il diabete di tipo 2 (T2D). Sono stati reclutati 181 soggetti (65 uomini e 116 donne, età media 46,72±9,53 anni e 49,44±8,41 anni, rispettivamente) afferenti al Centro di Medicina Preventiva dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Sono stati valutati i principali parametri antropometrici e metabolici (peso, altezza, circonferenza vita, pressione arteriosa, glicemia a digiuno, profilo lipidico) e lo screening del polimorfismo rs2274911 è stato eseguito mediante sequenziamento diretto. Indipendentemente dal genere, i genotipi GA ed AA si associavano ad un significativo aumento di BMI (P=0,013 e P=0,025 vs GG, rispettivamente), circonferenza vita (P=0,001 e P=0,022 vs GG, rispettivamente) ed indice HOMA (entrambi P=0,038 vs GG). Infine, cellule HEK-293 transfettate con le varianti polimorfiche GA e AA del gene GPRC6A, si dimostravano meno responsive alla stimolazione sia con ucOC che con DHT, come evidenziato dalla minor fosforilazione downstream di Erk1/2 (entrambi P<0,05 vs GG). Tali evidenze rendono il polimorfismo rs2274911 del GPRC6A un possibile nuovo fattore di rischio per lo sviluppo di patologie metaboliche in entrambi i sessi.

## PP005 - INTEGRAZIONE DI SELENIO IN PAZIENTI OBESI CON IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

G. Guarino<sup>1</sup>, G. Ragozzino<sup>1</sup>, E. Mattera<sup>1</sup>, T. Della Corte<sup>1</sup>, M. Sofia<sup>1</sup>, M. Letizia<sup>1</sup>, S. Gentile<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli

Razionale Il selenio (Se) è un oligoelemento presente in molti alimenti. Cofattore delle selenio-proteine, svolge un ruolo critico nella funzionalità tiroidea, nell'azione anti-ossidante e anti-infiammatoria, più di recente ne è stato valutato il ruolo nell'inibizione dell'ipertrofia degli adipociti e nell'adipogenesi. Obiettivo Scopo del lavoro è valutare eventuali miglioramenti dell'indice di massa corporea (IMC) e della funzionalità tiroidea in pazienti obesi, trattati con Se rispetto a placebo (P).

Pazienti e metodi Hanno partecipato allo studio un totale di 50 pazienti, obesi (IMC $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>), con ipotiroidismo subclinico in assenza di autoanticorpi, la cui assunzione dietetica di Se è stata determinata somministrando un questionario di frequenza alimentare. I pazienti sono stati randomizzati a trattamento con Se (Gruppo Se) (Lselenometionina 83 mcg/die) o P (Gruppo P) e sottoposti a dieta ipocalorica. Sono stati valutati IMC, HOMA-I, TSH, a 0, 6 e 12 mesi di trattamento. I dati sono stati analizzati con programma statistico SPSS/PCplus. Risultati I risultati indicano chiaramente un effetto significativo del trattamento con Se rispetto a P (dati in tabella).

Conclusioni A parità di dieta ipocalorica il gruppo Se presenta una maggiore riduzione di IMC e TSH sia a 6 che 12 mesi di trattamento rispetto al gruppo P. Questi dati rafforzano la tesi per la quale spesso l'obesità si associa ad una dieta a basso contenuto di Se, la sua integrazione è in grado di ridurre IMC e di migliorare l'azione tiroidea, ottimizzando i più importanti processi metabolici prescindendo dalla sua azione regolatoria diretta sul sistema immunitario.

	Gruppo Se				Gruppo P	
	BMI	HOMA	TSH	BMI	HOMA	TSH
Basale	34 $\pm$ 3	3,6 $\pm$ 1	6,5 $\pm$ 3,8	34 $\pm$ 2	3,5 $\pm$ 0,8	7 $\pm$ 2,6
A 6 mesi	30 $\pm$ 2	2,8 $\pm$ 1	5 $\pm$ 2	31 $\pm$ 3	3 $\pm$ 1	6,6 $\pm$ 1,5
A 12 mesi	26 $\pm$ 2	2,1 $\pm$ 0,5	4 $\pm$ 1,8	28 $\pm$ 2	2,2 $\pm$ 0,6	6 $\pm$ 1,5
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	Ns

## PP006 - CONSUMO DI LATTE E INDICE DI ADIPOSITÀ VISCERALE IN SOGGETTI ADULTI CON OBESITÀ SEVERA

L. Barrea<sup>1</sup>, C. Di Somma<sup>2</sup>, P. E. Macchia<sup>2</sup>, F. Nappi<sup>1</sup>, M. C. Savanelli<sup>1</sup>, L. Albanese<sup>2</sup>, A. Colao<sup>2</sup>, S. Savastano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.O.S. & COLEMAN Srl, Napoli, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità di Endocrinologia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Scuola di Medicina e Chirurgia, Napoli

**ABSTRACT:** Premesse: Sebbene il ruolo protettivo del consumo di latte sul peso corporeo e lo sviluppo delle comorbidità legate all'obesità sia ben conosciuto, i possibili effetti benefici del latte sulla disfunzione adipocitaria in pazienti con obesità severa non sono stati tuttora definiti. Nella pratica clinica, il diario alimentare dei 7 giorni è uno strumento fondamentale per stabilire l'abilità del paziente nella gestione del piano alimentare e soprattutto per indagare i precisi consumi di determinati alimenti.

L'indice di adiposità viscerale (VAI) è un indice sesso-specifico utilizzato come marker di distribuzione e funzione adiposa viscerale associato con il rischio cardiometabolico. Obiettivi: Valutare l'associazione tra assunzione di latte utilizzando il diario alimentare dei 7 giorni e VAI in individui con obesità severa. Pazienti e Metodi: Studio osservazionale trasversale su 226 soggetti adulti (159 donne, età 18-59 anni) con obesità severa. I dati sull'assunzione di latte sono stati raccolti utilizzando il diario alimentare dei 7 giorni. Sono stati inoltre valutati VAI e l'indice HoMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

Risultati: Il 67.7% degli individui obesi ha riferito di consumare latte. I consumatori confrontati con i non consumatori di latte presentavano valori di VAI più bassi e profilo metabolico migliore (VAI  $5.9 \pm 4.1$  vs  $7.2 \pm 4.8$   $p=0.004$ ; HoMA-IR:  $5.0 \pm 4.0$  vs  $11.5 \pm 8.2$   $p<0.001$ ).

Conclusioni: I risultati dello studio evidenziano per la prima volta l'associazione tra consumo di latte e disfunzione adipocitaria in individui con obesità severa. Questa associazione potrebbe rivestire un rilevante interesse nel contesto in cui, invece, i soggetti obesi comunemente saltano la prima colazione ed il consumo di latte viene spesso sconsigliato per il suo contenuto in grassi saturi.

## PP007 - VALUTAZIONE DELLA PREVALENZA E DEL GRADO DI STEATOSI EPATICA NELLA MALATTIA DI CUSHING: DEFINIZIONE DEL RUOLO DELLA SINDROME METABOLICA E DELL'IPERCORTISOLISMO ENDOGENO

D. Iacuniello<sup>1</sup>, M. C. De Martino<sup>1</sup>, C. Simeoli<sup>1</sup>, M. De Leo<sup>1</sup>, F. Boccadifuoco<sup>1</sup>, G. Muscogiuri<sup>1</sup>, S. Savastano<sup>1</sup>, G. Tarantino<sup>1</sup>, A. Colao<sup>1</sup>, R. Pivonello<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia - Sezione di Endocrinologia Napoli

La Malattia di Cushing (MC) è caratterizzata da uno stato di ipercortisolismo endogeno associato ad aumentata mortalità per complicanze metaboliche e cardiovascolari. La steatosi epatica (SE), caratteristica della malattia, rappresenta una probabile conseguenza della sindrome metabolica. Il ruolo svolto dall'ipercortisolismo nella patogenesi della SE non è mai stato stabilito definitivamente. L'obiettivo di questo studio è stato valutare la prevalenza e la severità di SE nei pazienti (pz) con MC in fase attiva (MCA) e di remissione (MCR) correlandole con la severità e la durata di malattia. 32 pz femmine, 25-65 aa, [16 MCA (durata di malattia: 1-10aa) e 16 MCR (durata di remissione: 1-15 aa)] sono state arruolate. La SE è stata valutata con due metodi: ecografico per determinare il grado di SE (0-3 gradi) e biochimico con il fatty liver index (FLI), un algoritmo basato su body mass index (BMI), circonferenza vita (CV), trigliceridi (TG) ed enzimi epatici (GGT). I parametri valutati sono stati: clinici [BMI, CV, pressione arteriosa (PA) e frequenza cardiaca (FC)], metabolici [glicemia a digiuno, HbA1c, Colesterolo totale (CT), HDL colesterolo (HDL-C), LDL colesterolo (LDL-C) ed enzimi epatici] ed ormonali [ACTH plasmatico, cortisolo sierico e cortisolo libero urinario (CLU)] insieme con VAI, indice indiretto dell'obesità viscerale proposto per l'identificazione precoce del rischio cardiometabolico e HOMA-IR (HI), indice di insulino-resistenza. La prevalenza di SE era 87.5% in MCA e 43.8% in MCR [grado 1 (37,5% MCA; 25% MCR); grado 2 (25% MCA, 12,5% MCR); grado 3 (25% MCA, 6,2% MCR)]. In MCA si avevano valori significativamente più elevati di BMI ( $p=0.008$ ), CV ( $p=0.023$ ), insulina a digiuno ( $p=0.018$ ), HI ( $p=0.047$ ), FLI ( $p=0.012$ ), prevalenza ( $p=0.012$ ) e grado ( $p=0.005$ ) di SE, rispetto ad MCR. Una correlazione statisticamente significativa è stata riscontrata fra FLI e HI o VAI in tutti i pz ( $p<0.001$ ;  $p=0.001$ ); HI è stato il parametro maggiormente predittivo di FLI ( $t=3,48$ ;  $p<0.001$ ). Nessuna correlazione statisticamente significativa è stata riscontrata fra FLI e livelli di cortisolo, durata di malattia o di remissione. Un trend alla correlazione statisticamente significativa è stato osservato fra il grado di SE e HI ( $p=0.067$ ) in MCA e una correlazione statisticamente significativa fra il grado di SE e VAI ( $p=0.03$ ) in MCR. In conclusione, la MC è associata ad elevata prevalenza di SE che si riduce significativamente dopo la remissione di malattia parallelamente ad un miglioramento del profilo metabolico. La SE sembra essere più una conseguenza indiretta della sindrome metabolica piuttosto che conseguenza diretta dell'ipercortisolismo.

## PP008 - VARIAZIONI DEI LIVELLI SIERICI DI IGFBP-2 IN SOGGETTI AFFETTI DA OBESITÀ GRAVE DOPO INTERVENTO DI CHIRURGIA BARIATRICA

G. Ceccarini<sup>1</sup>, C. Pelosini<sup>1</sup>, F. Ferrari<sup>1</sup>, L. Nardelli<sup>1</sup>, C. Moretto<sup>2</sup>, A. Basolo<sup>1</sup>, A. Semeraro<sup>1</sup>, A. Marioni<sup>3</sup>, P. Bucciatti<sup>3</sup>, M. Maffei<sup>1</sup>, P. Vitti<sup>1</sup>, F. Santini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Obesità U.O. Endocrinologia 1 Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana Pisa,  
<sup>2</sup>Area Chirurgica del Dipartimento di Gastroenterologia Sezione Dipartimentale di Chirurgia Bariatrica Pisa, <sup>3</sup>U.O. di Chirurgia Generale Colon Rettale A.O.U.P. Pisa

L'intervento di bypass gastrico permette di ottenere un marcato calo ponderale, stabile nel tempo ed un miglioramento o risoluzione del diabete mellito di tipo 2. I meccanismi responsabili di tali progressi non sono ad oggi completamente noti sebbene vi siano prove che questi siano il risultato delle variazioni di ormoni del tratto gastro-intestinale (GLP-1, GIP, PYY, grelina, colecistochinina), della leptina, dell'insulina e verosimilmente di altri ormoni non ancora caratterizzati. L'IGFBP 2 appartiene alla famiglia delle proteine di trasporto degli Insulin Growth Factors e sembra svolgere un ruolo nel controllo metabolico: in modelli murini l'IGFBP 2 si è dimostrata in grado di proteggere dallo sviluppo dell'obesità, promuovere il calo ponderale e migliorare il profilo glicemico.

Scopo di questo lavoro è stato quello di misurare, in un gruppo di pazienti affetti da obesità grave (51 soggetti con IMC medio di  $47,53 \pm 7,3$  kg/m<sup>2</sup>), le eventuali variazioni dei livelli sierici di IGFBP-2 (misurati con metodica ELISA) prima e dopo intervento bariatrico di bypass gastrico. Lo studio è stato condotto fino ad un anno e mezzo dall'intervento con particolare attenzione alla finestra temporale (0-3 mesi) durante la quale sono attesi i maggiori rimaneggiamenti degli ormoni regolatori del peso e delle funzioni metaboliche.

I nostri risultati mostrano che i livelli di IGFBP-2 aumentano parallelamente all'avanzare dell'età e sono significativamente più bassi nei grandi obesi (media  $\pm$  ES:  $187.2 \pm 14$  ng/ml) rispetto a soggetti normopeso di controllo ( $398.9 \pm 27.8$  ng/ml; n=42).

Dopo intervento bariatrico, i livelli di IGFBP-2 aumentano significativamente a tre giorni dalla procedura chirurgica ( $348.1 \pm 35.4$  ng/ml), indicando una dissociazione con l'andamento della perdita di peso e rimangono sovrapponibili a quelle dei controlli a distanza di un anno e mezzo dall'intervento ( $378.4 \pm 38.3$  ng/ml).

In conclusione i risultati di questo studio indicano che nel paziente grande obeso, l'IGFBP 2 potrebbe rappresentare uno dei mediatori coinvolti nella perdita di peso e nel miglioramento metabolico, rivestendo un ruolo nel raggiungimento dei risultati che seguono la chirurgia bariatrica. In questo caso l'IGFBP 2 non sarebbe da considerare soltanto una proteina di trasporto ma svolgerebbe un'azione in qualità di vero e proprio ormone.

## PP009 - L'OBESITÀ NON HA UN RUOLO DI SEMPLICE "SPETTATORE PASSIVO" NELLA PATOGENESI DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

C. Tiberti<sup>1</sup>, D. Capoccia<sup>1</sup>, G. Campagna<sup>1</sup>, S. Zampetti<sup>1</sup>, E. Anastasi<sup>2</sup>, L. Pallotta<sup>3</sup>, F. Panimolle<sup>1</sup>, F. Leonetti<sup>1</sup>, R. Buzzetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina Sperimentale, Università Sapienza Roma, <sup>2</sup>Medicina Molecolare, Università Sapienza Roma, <sup>3</sup>Medicina Interne e Specialità Mediche, Università Sapienza Roma

Introduzione. Abbiamo recentemente dimostrato che la frequenza degli autoanticorpi diretti verso il dominio 256-760 della tirosina fosfatasi 2 aumenta con l'aumentare del grado di obesità nel diabete autoimmune dell'adulto (LADA), ipotizzando che la risposta autoimmune possa essere secondaria all'infiammazione di basso grado che caratterizza l'obesità viscerale. L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare, in una popolazione di soggetti obesi adulti con o senza diabete tipo 2 (T2D), la frequenza dell'immunoreattività umorale caratteristica di tre distinti disordini autoimmuni: il diabete di tipo 1, la tiroidite di Hashimoto, e la gastrite atrofica autoimmune. Materiali e metodi. Sono stati analizzati 978 soggetti di cui 444 obesi (OB) (173m/271f; mediana età 42 anni), 322 obesi con T2D (OB-DT2) (127m/195f mediana età 52 anni) e 212 controlli adulti (CNTR) (90m/122f, mediana età 46 anni) reclutati presso l'Università Sapienza, Roma. Gli autoanticorpi (Abs) diabete-specifici anti-decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD) anti-tirosina fosfatasi 2 (IA-2IC(605- 979) e IA-2256-760) e anti-trasportatore dello zinco (ZnT8) sono stati dosati con metodo di radioimmunoprecipitazione; gli autoanticorpi tiroide-specifici anti tireoperossidasi (TPO) con metodo RIA e gli autoanticorpi gastrite atrofica-specifici (APCA) con metodo ELISA.

Risultati. Il 28.8% (128/444) dei soggetti OB , il 24.5% (79/322) degli OB-T2D ed il 17% dei CNTRL (36/212) sono risultati positivi per almeno un autoanticorpo. In particolare i soggetti OB hanno mostrato una frequenza significativamente più elevata rispetto ai CTRL ( $p=0.001$ ). I soggetti OB hanno mostrato autoanticorpi anti- IA-2256-760 significativamente più frequenti rispetto agli anti-GAD ( $p=0.01$ ), anti-IA- 2ic(605-979) ( $p<0.001$ ) e anti-ZnT8 ( $p<0.001$ ), mentre negli OB-T2D la reattività era ugualmente distribuita tra i vari autoantigeni. I TPO erano il maggior target di autoimmunità nei sieri dei tre gruppi di pazienti analizzati (OB 91/444, 20.5%; OBDT2 45/322, 14%; CTRL 21/212, 9.9%) ed erano significativamente più frequenti nei soggetti OB rispetto agli OB-DT2 e ai controlli ( $p=0.021$  e  $p=0.001$  rispettivamente). Conclusioni. L'obesità non sembra avere un ruolo di semplice spettatore passivo" nella patogenesi delle malattie autoimmuni, ma al contrario potrebbe essere in grado di promuovere l'autoimmunità, attraverso una varietà di meccanismi alla base della "infiammazione di basso grado" che la caratterizza.

## PP010 - L'HOMA-IR E LA CIRCONFERENZA DEL POLSO CORRELANO CON I PRINCIPALI PARAMETRI ECOGRAFICI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN BAMBINI OBESI

M. Capizzi<sup>1</sup>, G. Campagna<sup>1</sup>, S. Zampetti<sup>1</sup>, F. Lucantoni<sup>1</sup>, L. Pacifico<sup>2</sup>, G. Leto<sup>1</sup>, R. Buzzetti<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Medicina Sperimentale, Università Sapienza Roma, <sup>2</sup>Pediatria, Università Sapienza Roma

**Introduzione.** La circonferenza del polso, e la sua area ossea valutata mediante RMN, sono state significativamente associate all'insulino-resistenza in bambini sovrappeso/obesi identificando tale parametro di framesize quale marcatore clinico di rischio cardiovascolare (CV). Successivi lavori hanno associato la circonferenza del polso con il diabete ed il rischio CV. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare una possibile associazione tra parametri di insulino-resistenza e la circonferenza del polso, con alcuni indici ecocardiografici di rischio CV.

**Materiali e metodi.** Sono stati reclutati n=106 pazienti (55 maschi e 51 femmine, età media  $9.8 \pm 2.9$  anni). In tutti i soggetti sono stati valutati: circonferenza del polso, BMI, glicemia, insulina, profilo lipidico, inoltre, è stato calcolato l'HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). In tutti i soggetti sono stati valutati con ecocardiografia i seguenti parametri: il diametro del ventricolo sinistro in sistole (LVS), la dimensione del ventricolo sinistro in diastole (LVD), la massa ventricolare sinistra (LVM) e il grasso del tessuto epicardico (EAT). L'analisi statistica è stata condotta con il SAS v.9.4. Nella regressione multivariata (aggiustata per genere e Tanner stage) i parametri LVS, LVD, LVM ed EAT erano le variabili dipendenti, mentre la WC e l'HOMA-IR quelle indipendenti. **Risultati.** L'HOMA-IR ha mostrato significative associazioni con LVS ( $r=0.32$ ,  $p=0.0007$ ), LVD ( $r=0.33$ ,  $p=0.0007$ ), LVM ( $r=0.34$ ,  $p=0.0004$ ) ed EAT ( $r=0.28$ ,  $p=0.0045$ ). La circonferenza del polso è risultata significativamente associata con LVS ( $r=0.66$ ,  $p<0.0001$ ), LVD ( $r=0.71$ ,  $p<0.0001$ ), LVM ( $r=0.63$ ,  $p<0.0001$ ) ed EAT ( $r=0.42$ ,  $p<0.0001$ ). I risultati della regressione multivariata hanno mostrato che la circonferenza del polso, quale predittore, spiegava il 42% della variabilità del LVS ( $p<0.0001$ ), il 40% del LVD ( $p<0.0001$ ), il 40% del LVM ( $p<0.0001$ ) ed il 17% dell'EAT ( $p<0.0001$ ).

**Conclusioni.** L'HOMA-IR, e la circonferenza del polso correlano con i principali indici ecografici di rischio cardiovascolare. La circonferenza del polso si conferma come marker antropometrico di potenziale interesse per la predizione del rischio CV.

## PP011 - SCREENING DELLE ENDOCRINOPATIE SOTTESE ALL'OBESITÀ: UN RARO CASO DI ASSOCIAZIONE TRA FEOCROMOCITOMA E SINDROME DI CUSHING

C. Di Dato<sup>1</sup>, R. Pofi<sup>1</sup>, T. Feola<sup>1</sup>, A. Paganini<sup>2</sup>, A. Lenzi<sup>1</sup>, A. M. Isidori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica ed Endocrinologia "Sapienza" Università di Roma, Roma, <sup>2</sup>Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica "Paride Stefanini" Sapienza Università di Roma, Roma

Introduzione: Il paziente obeso rappresenta un'entità complessa. Escludere le endocrinopatie potenzialmente associate all'obesità è essenziale per individuare il trattamento più adeguato e ridurre le comorbidità. Caso Clinico: A gennaio 2015 giungeva alla nostra attenzione un uomo di 52 anni per obesità. L'esame obiettivo mostrava: BMI 36.2 kg/m<sup>2</sup>, circonferenza vita 113 cm, Pressione Arteriosa 150/90 mmHg. Dall'anamnesi emergeva: meningite a 27 anni, diagnosi di epilessia parziale a 51 anni, ipertensione arteriosa scarsamente controllata dall'età di 46 anni. Lo studio metabolico evidenziava un'iperglicemia a digiuno. Lo studio endocrinologico mostrava normale funzione tiroidea, ridotti livelli di ACTH e DHEAS ed elevati livelli di Cortisolo Libero Urinario (CLU). I livelli di 17-Idrossi-Progesterone, Androstenedione, Testosterone, Aldosterone e Renina risultavano nella norma, così come lo studio degli elettroliti sierici e urinari. I livelli di cortisolo plasmatico non risultavano sopprimibili sia dopo test con desametasone 1 mg overnight (1 mg DST) (91.3 nmol/L), sia dopo test con desametasone a basse dosi 2 mg in 48 h (LDDST) (111 nmol/L). L'imaging addominale con TC rivelava una formazione surrenalica destra con disomogeneo potenziamento dopo mezzo di contrasto per quota necrotica centrale (7.0 x 6.5 cm), compatibile con feocromocitoma, e una formazione surrenalica sinistra, a contenuto adiposo (2.0 cm), compatibile con adenoma. La scintigrafia con <sup>131</sup>I-metaiodobenzilguanidina evidenziava un accumulo del radiofarmaco in loggia surrenalica destra. I marcatori neuroendocrini sierici e urinari risultavano nella norma ad eccezione della Cromogranina A (CgA): 416 ng/ml (<90). Dopo adeguata preparazione farmacologica con alfa e beta bloccanti il paziente veniva sottoposto ad intervento di surrenectomia destra per via laparoscopica. Il monitoraggio post-operatorio non rilevava la necessità di una terapia cortisonica di supporto. L'esame istologico confermava la diagnosi di feocromocitoma surrenalico con immunoistochimica positiva per CgA e indice mitotico Ki67: 17%. Il follow up a tre mesi dall'intervento evidenziava una normalizzazione della CgA (35 mg/ml), dell'ACTH basale (20 pg/ml), del CLU (117 nmol/24h) ed una normale soppressione del cortisolo dopo LDDST (19 nmol/L). Conclusioni: Lo studio endocrinologico del nostro paziente obeso ha permesso di individuare e trattare la coesistenza di due endocrinopatie ad elevata morbilità e mortalità: il Feocromocitoma e la Sindrome di Cushing. Sono descritti rari casi di feocromocitomi secernenti ACTH o suoi precursori, tumori cortico-midollari misti o feocromocitomi associati ad iperplasia corticale focale. Nel nostro caso la risoluzione della sindrome di Cushing dopo surrenectomia, identifica nel feocromocitoma la sorgente, diretta o mediata dalla secrezione di altre sostanze ad attività corticotropa, dell'ipercortisolismo.

## PP012 - DEFICIT DI GH DELL'ADULTO ED IPOGONADISMO IN PAZIENTE OBESO AFFETTO DA SELLA VUOTA PARZIALE

*E. Gangitano<sup>1</sup>, D. Costantini<sup>1</sup>, R. Tozzi<sup>1</sup>, M. Vari<sup>1</sup>, S. Mariani<sup>1</sup>, A. Lenzi<sup>1</sup>, C. Lubrano<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Università Sapienza Roma*

La sella vuota è una condizione anatomica nella quale la sella turcica risulta parzialmente riempita da liquido cerebrospinale, a causa di un'erniazione dello spazio subaracnoideo. A tale evento consegue un grado variabile di appiattimento e di compressione dell'ipofisi. A seconda dell'entità dell'erniazione si distinguono sella vuota parziale, in cui meno del 50% della sella turcica è occupata da liquido cerebrospinale, e sella vuota totale in cui più del 50 % della sella turcica è occupata da liquor. Ha una prevalenza dell'8-35% ed è più frequente nel sesso femminile, nell'obesità e nelle multipare. Questa condizione patologica può associarsi a deficit ormonali singoli o multipli. Tra i più comuni ci sono l'iperprolattinemia e il deficit isolato di GH. Quest'ultimo può causare alterazioni metaboliche e funzionali di vari organi e sistemi in età adulta.

Presentiamo il caso di un paziente di 38 anni, giunto alla nostra osservazione per sindrome metabolica (diabete mellito di tipo, ipertrigliceridemia, aumento della CV). In anamnesi diagnosi di sella vuota parziale nel 2013 e orchietomia sinistra all'età di 35 anni per una condizione di criptorchidismo diagnosticato tardivamente. Il paziente lamentava debolezza, facile affaticabilità e ridotta libido. Dalla valutazione endocrinologica emergeva una riduzione dell'IGF1 basale e del testosterone plasmatico (10.29 nmol/L, v.n. 10.4-38.2). Nella norma le tropine ipofisarie. Veniva iniziata terapia sostitutiva con testosterone in gel 2 % (3 applicazioni/die) e successivamente veniva effettuato il test al GHRH + Arginina che mostrava un deficit di GH dell'adulto. Veniva quindi intrapresa terapia sostitutiva con GH ricombinante al dosaggio di 0.2 mg/die per 6 giorni a settimana contemporaneamente ad intervento dietetico. Ai controlli successivi testosterone e IGF1 risultavano nel range di normalità e il paziente mostrava miglioramento della qualità di vita per riduzione della sintomatologia, seppur aspecifica, verosimilmente associata al deficit ipofisario multiplo.

Suggeriamo di sottoporre ad una valutazione endocrinologica completa i pazienti affetti da sella vuota parziale o totale e sintomi di deficit ormonali anteroipofisari, per pianificare un corretto intervento terapeutico multidisciplinare.

## PP013 - LIVELLI CIRCOLANTI DI MARCATORI DI STRESS OSSIDATIVO (D-ROMS, BAP E AGES) IN VEGETARIANI ED IN ONNIVORI

R. M. Ruggeri<sup>1</sup>, M. Cristani<sup>2</sup>, T. M. Vicchio<sup>1</sup>, R. Certo<sup>1</sup>, G. Giuffrida<sup>1</sup>, S. Giovinazzo<sup>1</sup>, A. Sajja<sup>2</sup>, A. Alibrandi<sup>3</sup>, F. Trimarchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina clinica e Sperimentale, Università di Messina, Messina, <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze del Farmaco e Prodotti per la Salute, Università di Messina, Messina, <sup>3</sup>Dipartimento di Economia, Università di Messina, Messina

**RAZIONALE:** Lo stress ossidativo cellulare è il risultato di uno squilibrio tra produzione endogena di radicali liberi e meccanismi di difesa antiossidanti e sembra svolgere un ruolo importante nella patogenesi di un numero crescente di disordini infiammatori e immunomediati, incluse le malattie autoimmuni. Scopo del nostro studio è valutare il ruolo della dieta nell'omeostasi ossido-riduttiva dell'organismo, ponendo a confronto soggetti sani in dieta vegetariana e onnivori. **MATERIALI E METODI:** In questo studio pilota, sono stati reclutati 20 soggetti (2 M e 18 F, età  $34 \pm 12$  anni) in buona salute, con alimentazione vegetariana da >12 mesi. Su campione di siero, sono stati misurati i metaboliti reattivi dell'ossigeno (d-ROMs) e il potenziale anti-ossidante totale (BAP) [Diacron International, Italy], per valutare i livelli ossido-riduttivi totali dell'organismo, e i prodotti avanzati della glicazione (AGEs), come specifico marcatore di stress ossidativo. I dati ottenuti sono stati confrontati con una popolazione di controllo, costituita da 63 soggetti sani onnivori, comparabili per sesso ed età (6 M e 57 F; età  $34 \pm 12$  anni), già studiati per gli stessi parametri di stress ossidativo. Criteri di esclusione per l'intera popolazione di studio: fumo, storia personale di neoplasia, malattie autoimmuni o infiammatorie, infezioni in corso, insufficienza renale o diabete, assunzione di supplementi vitaminici e/o anti-ossidanti. Nessuno praticava terapia medica cronica alcuna.

**RISULTATI:** Nei soggetti vegetariani, rispetto agli onnivori, sono stati rilevati valori significativamente più bassi di d-ROMs (media: 141.27 vs 271.87 U CARR;  $P < 0.0001$ ), e tendenzialmente più alti di BAP (media: 3854.79 vs 3380.31  $\mu\text{mol/L}$ ;  $P = 0.052$ ), indicativi di ridotto stress ossidativo nei vegetariani. Infatti, l'OSI (oxidative stress index), che esprime il rapporto tra ossidanti e anti-ossidanti totali dell'organismo, è risultato significativamente più basso nei vegetariani rispetto agli onnivori (3.80 vs 7.18;  $P < 0.001$ ), e correlato ai valori di d-ROMs ( $r = 0.0921$ ;  $P < 0.0001$ ). Analogamente, gli AGEs, marcatori specifici di stress ossidativo, sono risultati più bassi nei vegetariani che negli onnivori (media: 141.69 vs 189.636 AU/g prot;  $P = 0.012$ ). **CONCLUSIONI:** I parametri di stress ossidativo, sia totali (dROMs e OSI) che specifici (AGEs) sono significativamente più bassi in soggetti sani in dieta vegetariana rispetto a soggetti onnivori, e il potenziale anti-ossidante totale è più alto nei vegetariani, in maniera tendenzialmente significativa. Ciò suggerisce un effetto positivo di tale regime alimentare sul bilancio ossido-riduttivo dell'organismo, e quindi un possibile effetto protettivo nei confronti di disordini correlati allo stress ossidativo.

## PP014 - ANALISI DEI MODELLI PREDITTIVI DELLA FUNZIONE RENALE NEL PAZIENTE AFFETTO DA OBESITA' GRAVE

G. Salvetti<sup>1</sup>, E. Mangione<sup>2</sup>, G. Ceccarini<sup>1</sup>, R. Valeriano<sup>1</sup>, G. Querci<sup>1</sup>, G. Scartabelli<sup>1</sup>, R. Jaccheri<sup>1</sup>, P. Fierabracci<sup>1</sup>, J. Vitti<sup>1</sup>, C. Doanadio<sup>2</sup>, P. Vitti<sup>3</sup>, F. Santini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Obesità U.O. Endocrinologia 1 AOUP Pisa, <sup>2</sup>U.O. Nefrologia Trapianti e Dialisi - AOUP Pisa, <sup>3</sup>U.O. Endocrinologia 1 - AOUP Pisa

Introduzione: l'obesità si associa ad iperfiltrazione ed ipertensione glomerulare ed è considerata una importante causa di danno renale. Non è ancora chiaro quale sia la formula da utilizzare, nel soggetto grande obeso, per la stima della funzione renale (FR) utilizzando la sola creatinina.

Scopo di questo studio è valutare la performance delle più comuni formule di stima della FR in soggetti con obesità grave.

Materiali e metodi: in 101 pazienti (80/21 F/M) con obesità grave (BMI media 47,7 Kg/m<sup>2</sup>), età media 46 anni, veniva misurata la clearance della creatinina (CICr) con raccolta delle urine 24 ore e stimata la FR utilizzando le formule della: MDRD, CKDEPI e Cockcroft-Gault per peso reale (C&G). I nostri pazienti avevano valori di creatininemia compresi tra 0.3 e 2.3 mg/dl, il 46.5% era iperteso ed il 31,7% era diabetico.

Risultati: la media della CICr risultava 151,4±61,9 ml/min (media±DS). La formula C&G sovrastimava la CICr (204,9±77 ml/min, p<0.0001) e le formule MDRD e CKD-EPI la sottostimavano (122,9±46 e 128±36,2 ml/min/1.73 mq rispettivamente p< 0,01).

Normalizzando la formula di C&G per la superficie corporea (C&GBSA) la media ottenuta era simile a quella della CICr nell'intera popolazione (157,7±51,2 ml/min/1,73 mq). Anche dividendo la popolazione dello studio in base al IMC in due sottogruppi, con cut-off a 45 Kg/m<sup>2</sup>, non si osservavano differenze significative in entrambi i sottogruppi fra le medie ottenute con la formula C&GBSA rispetto a quelle ottenute con la CICr (IMC < 45 Kg/m<sup>2</sup>: 145±38,3 ml/min/1,73 mq vs 145±49 ml/min rispettivamente --- IMC > 45 Kg/m<sup>2</sup>: 169±54,1 ml/min/1,73 vs 162±69,1 ml/min rispettivamente).

Conclusioni: degli algoritmi utilizzati quello di C&GBSA appare la formula più appropriata per la stima della FR (CICr) nei pazienti con obesità grave.

## PP015 - IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLE DONNE CON SINDROME DELL'OVAIO MICROPOLICISTICO (PCOS)

G. Salvetti<sup>1</sup>, E. Benelli<sup>2</sup>, G. Ceccarini<sup>1</sup>, A. Tamberi<sup>1</sup>, G. Querci<sup>1</sup>, G. Scartabelli<sup>1</sup>, I. Ricco<sup>1</sup>, C. Lippi<sup>1</sup>, P. Fierabracci<sup>1</sup>, M. Tonacchera<sup>2</sup>, P. Vitti<sup>2</sup>, F. Santini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Obesità - U.O. Endocrinologia 1 - AOUP Pisa, <sup>2</sup>U.O. Endocrinologia 1 - AOUP Pisa

**Introduzione:** La sindrome dell'ovaio micropolicistico (PCOS) rappresenta l'endocrinopatia più comune nelle donne in età fertile. Alcuni lavori associano la PCOS ad un aumento del rischio cardiovascolare.

**Scopo dello studio:** valutare in donne con PCOS quali siano i parametri associati con un aumento del rischio cardiovascolare (RCV) calcolato con l'algoritmo del Progetto Cuore e del rischio coronario (RC) calcolato con l'algoritmo di Framingham. **Metodi:** 414 donne di età (media±DS) 24,2±6,1 anni, indice di massa corporea (IMC) di 28,6±7,9 kg/m<sup>2</sup>; la diagnosi di PCOS è stata posta secondo i criteri della CC di Rotterdam del 2003; nessuna delle pazienti eseguiva terapia antiipertensiva e/o antidiabetica. La pressione arteriosa sistolica media (PAS) era 119,1±15 mmHg e la diastolica (PAD) 77,1±8,8 mmHg. Oltre ai parametri del rischio abbiamo valutato: insulina basale, leptina, testosterone totale, SHBG, androstenedione, androstenediolo, lo score di Ferriman ed i valori di paratormone (PTH) e di 25-OH Vitamina D (VD).

**Risultati:** all'analisi univariata gli algoritmi del rischio erano significativamente associati con: IMC, insulina basale, SHBG, leptina, PTH e VD. All'analisi multivariata l'IMC era il parametro maggiormente correlato con il rischio (sia RCV che RC) e spiegava circa il 20%. Unico altro parametro correlato significativamente ma inversamente con gli algoritmi del rischio era la VD che aggiungeva circa un 4%.

Dividendo la popolazione secondo l'IMC si osservava un progressivo e significativo aumento dei valori medi di PAS, PAD, glicemia basale, colesterolo totale, trigliceridi ed una progressiva riduzione dell'HDL colesterolo.

**Conclusioni:** nella nostra popolazione di PCOS il RCV ed il RC risultavano principalmente correlati con l'IMC. Per valutare se la PCOS rappresenti un fattore di rischio aggiuntivo e indipendente dall'IMC sarà necessario valutare una popolazione di controllo sovrapponibile per valori di IMC.

## PP016 - EFFETTO DEL PESO CORPOREO E DELLA SENSIBILITÀ INSULINICA SUI LIVELLI CIRCOLANTI DI BETATROFINA

R. Lupi<sup>1</sup>, C. Pelosini<sup>2</sup>, L. Nardelli<sup>2</sup>, G. Querci<sup>2</sup>, G. Ceccarini<sup>2</sup>, A. Ciccarone<sup>1</sup>, S. Del Guerra<sup>2</sup>, F. Santini<sup>2</sup>, P. Vitti<sup>2</sup>, S. Dell Prato<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Area Medica Pisa, <sup>2</sup>Medicina Clinica e Sperimentale Pisa

Introduzione. La betatrofina (nota come ANGPTL8) è una proteina prodotta principalmente dal fegato e dal tessuto adiposo ed è stata recentemente indicata, nell'animale, come un fattore ormonale in grado di promuovere la proliferazione e la massa  $\beta$ -cellulare e, quindi, migliorare la tolleranza glucidica. Nell'uomo, tuttavia, sono stati pubblicati dati discordanti sulla relazione tra peso corporeo, sensibilità, secrezione insulinica e betatrofina. Lo studio esplora queste relazioni in un campione caratterizzato da un ampio spettro di peso e sensibilità insulinica. Materiali e Metodi. Nello studio sono stati inclusi 45 soggetti, di cui 10 con Indice di Massa Corporea (IMC)  $<25$  Kg/m<sup>2</sup> (NOB 41 $\pm$ 2 anni, 4M/6F, IMC 22.7 $\pm$ 1.8), 18 con IMC 30-40 Kg/m<sup>2</sup> (Ob; 49 $\pm$ 3 anni, 10M/8F, IMC 35.8 $\pm$ 2.22) e 17 soggetti con IMC $>$ 40 Kg/m<sup>2</sup> (Ob-III; 38 $\pm$ 6 anni, 6M/11F, IMC 45.2 $\pm$ 5.3). Di questi ultimi, 8 sono stati sottoposti a chirurgia bariatrica (RYGB). I livelli di betatrofina (BT) circolante sono stati misurati su plasma raccolto in tubi contenenti Aprotinina A, con metodica ELISA. Tutti i soggetti dello studio sono stati sottoposti a OGTT (75gr) per la misurazione della glicemia (metodo enzimatico), dell'insulinemia (IRMA), calcolo dei parametri di sensibilità (HOMA-IR e Indice Matsuda) e della secrezione insulinica (HOMA-B e rapporto delle aree incrementali di insulina e glucosio; INSAUC/GLUAUC). Risultati. Ob- III presentavano valori più elevati di BT (3488 $\pm$ 582 pg/ml), HOMA-IR (5.51 $\pm$ 1.12) senza particolari differenze dell'indice Matsuda-I rispetto a NOB (BT: 923 $\pm$ 60,  $p \leq .001$ , HOMA-R: 2.39 $\pm$ 0.13,  $p \leq 0.05$ ; e Matsuda-I: 5.81 $\pm$ 0.29,  $p = \text{NS}$ ) e OB (BT: 1740 $\pm$ 249 pg/ml,  $p \leq 0.05$ , HOMA-R: 3.45 $\pm$ 0.43,  $p \leq 0.05$ ; e Matsuda-I: 4.71 $\pm$ 0.48,  $p = \text{NS}$ ). Al contrario, HOMA-B era più alto in NOB (88.04 $\pm$ 9.3%) che in Ob (43.76 $\pm$ 4.16%) e Ob-III (37.27 $\pm$ 4.62%). Previa analisi logistica eseguita nell'intera popolazione dello studio, il solo IMC emergeva come variabile indipendente associata a BT ( $p = 0.0067$ ) mentre non vi era associazione né con HOMA-IR né Indice Matsuda ( $p = 0,60$  e  $0,71$  rispettivamente). Prima di essere sottoposti a RYGB, gli 8 soggetti valutati avevano IMC 48 $\pm$ 2 kg/m<sup>2</sup>, HOMA-IR 5.4 $\pm$ 0.4, HOMA-B 51.3 $\pm$ 2.6% e BT 3300 $\pm$ 376 pg/ml. Dodici mesi dopo, RYGB IMC (38.9 $\pm$ 2.9 kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.05$ ), HOMAIR (3.0 $\pm$ 1.19;  $p < 0.05$ ) e BT (1836 $\pm$ 146 pg/ml;  $p < 0.01$ ) diminuivano in modo significativo. Conclusioni. In una casistica di soggetti caratterizzata da ampio spettro di peso corporeo e sensibilità insulinica, l'IMC ma non la sensibilità insulinica predice i livelli di betatrofina circolante. La riduzione del peso dopo chirurgia bariatrica si associa a una marcata riduzione di BT. Questi risultati supportano la conclusione che i livelli circolanti di BT siano, sostanzialmente, influenzati dal grado di adiposità.

## PP017 - ADEGUATA GESTIONE DI UNA PAZIENTE CON ACROMEGALIA: RESISTENTE O ASSENTE?

V. Cimino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia Università degli Studi di Milano Bicocca Monza

Paziente di 38 aa con storia clinica che esordisce nel 2005 con la comparsa di oligomenorrea per cui veniva messa in terapia con estroprogestinici con ricomparsa del ciclo mestruale, incremento ponderale insorgenza di cefalea, successiva sospensione dopo circa 8 mesi dall'inizio del trattamento e ricomparsa di oligomenorrea. A un dosaggio della PRL veniva documentato un valore di 112 ng/ml per cui effettuava una RMN che evidenziava un macroadenoma ipofisario. La paziente aveva notato, nei mesi precedenti, un aumento delle estremità degli arti superiori e inferiori passando da un numero di piede da 37 -> 40, aumento della peluria sul viso, addome e dorso, calo della libido, cambio del timbro della voce e alo terazione dei tratti somatici (naso camuso) e aumento degli spazi interdentali.

Inoltre lamentava cefalea al risveglio, difficoltà della capacità di concentrazione offuscamento del visus. Effettuati approfondimenti ormonali si repertavano valori di IGF-1 elevati e Gh dopo carico orale di glucosio non soppresso. Si poneva diagnosi di ACROMEGALIA. Veniva sottoposta a intervento neurochirurgico, l'esami immunoistochimico deponeva per un adenoma a secrezione mista GH e PRL.

Successivamente intraprendeva terapia con Analogo della Somatostatina LAR e Dopamino agonista; successivamente veniva sostituito l'analogo della somatostatina per inefficacia. Alla RMN di controllo veniva segnalato residuo/recidiva di adenoma ipofisario nel seno cavernoso. Nel corso degli anni la malattia si è dimostrata di difficile gestione con scarso controllo della massa e dei valori biochimici. Alla luce di tale situazione la paziente fu posta in terapia associata con Lanreotide LAR e Pegvisomant; anche questo approccio è stato successivamente sospeso per effetti collaterali. Sottoposta nuovamente a reintervento neurochirurgico, senza asportazione della massa. Posta in terapia con Analogo della Somatostatina ad alto dosaggio la malattia non appariva controllata. Nel corso degli anni peggioramento dell' ACROQOL, instabilità psicologica della paziente, massima compliance alla terapia, progressivo aumento del residuo di adenoma ipofisario nel seno cavernoso.

Il persistere di un non adeguato controllo di malattia ha portato la paziente a ulteriori consulti neurochirurgici con nuova indicazione a intervento che la paziente no ha eseguito per desiderio di una gravidanza. Visto l'alta frequenza di somministrazione di analogo con parziale beneficio si è sospesa tutta la terapia farmacologica si è effettuato monitoraggio dei parametri di GH e IGF1 che hanno evidenziato persistenza di IGF-1 ai limiti superiori della norma, ma non fuori range; miglioramento dell'ACROQOL, non comparsa di segni o sintomi di malattia attiva.

## PP018 - FUNZIONE DIASTOLICA NEI PAZIENTI ACROMEGALICI

E. Lazzaroni<sup>1</sup>, A. Sonaglioni<sup>2</sup>, L. Montefusco<sup>3</sup>, A. Rossi<sup>3</sup>, M. Baravelli<sup>2</sup>, G. Adda<sup>3</sup>, M. Arosio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Milan, Dpt of Clinical Sciences and Community Health; Unit of Endocrine Diseases and Diabetology, San Giuseppe Hospital, Multimedica Group Milan, <sup>2</sup>Unit of cardiology, San Giuseppe Hospital, Multimedica Group, Milan, Italy. Milan, <sup>3</sup>Unit of Endocrine

Diseases and Diabetology, San Giuseppe Hospital, Multimedica Group Milan  
Introduction: Acromegalic patients have an increased mortality mostly due to cardiovascular disease and the early recognition of diastolic dysfunction is very important. Recent echocardiographic parameters are nowadays available for evaluation of diastolic function. In particular the E/e' ratio is generally a more sensitive parameter than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction. An E/e' ratio < 8 is considered normal. An increase in E/e' ratio accurately reflects the upward trend in left ventricle filling pressure that is generally observed during the worsening in left ventricular relaxation.

Aim of the study: to describe myocardial features and cardiac functional alterations in acromegaly patients (A) compared to an healthy control group (C).  
Methods: In this preliminary analysis 11 acromegalic patients (7 M, 3F), mean age: 50 ± 16 years and 10 healthy controls (5 M 5F), mean age: 44 ± 9 years (p: NS) were studied. Eight patients had elevated IGF-I levels, 2 had overt diabetes mellitus and 4 had hypertension. All the subjects were evaluated with echocardiogram that included pulse-wave tissue Doppler imaging in addition to usual morphologic and functional features.

Results: Significant differences in most parameters were observed between A and C, indicative for the presence of left ventricular concentric hypertrophy and right ventricular and aortic bulb enlargement. The systolic function was not significantly different between the two populations, as demonstrated by the LVEF, which is 65 % ± 4 in A and 61.7 % ± 1.7 in C (p: NS). Also the E/A ratio was found not significantly different between A and C (1.01 ± 0.6 vs 1.4 ± 0.3, p: NS). On the contrary, the E/E' ratio resulted significantly increased, 9.3 ± 2.5 in A vs 6.1 ± 1 in C (p < 0.01). It was greater than 8 in all the acromegalic patients with non controlled diseases while in 2/3 patients with normal IGF-I and in all the control subjects it was below 8.

Conclusions: According to these preliminary data, the E/e' ratio seems to be a simple useful non invasive parameter to document early alterations of myocardial diastolic function in the acromegalic populations. Further development of this preliminary study will consist in enlarging the sample stratifying by age, duration of the disease, co-morbidities and mostly evaluating its modifications after different kinds of treatments

## PP019 - UN CASO PECULIARE DI PANIPOPITUITARISMO

I. Ionni<sup>1</sup>, M. Garofolo<sup>1</sup>, E. Sabini<sup>1</sup>, R. Giannarelli<sup>1</sup>, C. Bianchi<sup>1</sup>, F. Bogazzi<sup>1</sup>, S. Del Prato<sup>1</sup>, R. Miccoli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

Un uomo di 66 anni, era giunto alla nostra osservazione, proveniente da altro ospedale, dove era stato ricoverato in seguito alla comparsa di coma ipoglicemico (glicemia 16 mg/dl), iposodiemia e scompenso cardiaco. Un ecocardiogramma aveva evidenziato un'insufficienza aortica severa e severa insufficienza ventricolare sinistra (FE 35%), per cui era sottoposto a coronarografia, che non aveva evidenziato lesioni coronariche. All'arrivo nel nostro reparto il paziente presentava una sintomatologia neurologica caratterizzata da disorientamento temporo-spaziale, eloquio disorganizzato, disartria e dismetria. All'ipoglicemia si associava una grave iposodiemia euvolemica (Sodiemia 123 mEq/l) e ipocloremia (Cloro 79 mEq/l). La TAC cranio non segnalava focalità. L'esame clinico eseguito dopo il ripristino dell'ipoglicemia mostrava facies amimica, cute ipotrofica, ipoelastica e pallida; barba rarefatta e sopracciglia diradate soprattutto nel terzo esterno; pilizio corporeo assente; muscolatura ipotonica, ipotrofica; didimi ai limiti inferiori per volume.

Il profilo ormonale evidenziava ACTH 16 pg/ml; Cortisolo <0.4 mg/dl; FT4 0.52 ng/dl; FT3 2.03 pg/ml; TSH 0.821 mU/ml; AbTg 37 UI/ml; AbTPO 11 UI/ml; FSH 0.7 mUI/ml; LH 0.5 mUI/ml; Testosterone totale < 0.1 ng/ml; SHBG 64.6 nmol/l; PRL 2.3 ng/ml; GH 0.01 ng/ml; IGF-1 12.1 ng/ml. Sulla base del quadro clinico e delle indagini di laboratorio si poneva diagnosi di panipopituitarismo. L'imaging dell'ipofisi mediante RMN dimostrava sella vuota parziale.

Dalla storia clinica emergeva un episodio di meningoencefalite a liquor limpido, a seguito di impianto di protesi al ginocchio destro, eseguito 4 anni prima. Nel periodo successivo erano comparsi i cambiamenti della mimica facciale e di alcuni caratteri somatici, associati a astenia ingravescente, anoressia, calo ponderale di 6 Kg, dispnea ingravescente.

L'introduzione della terapia con idrocortisone e successivamente con cortone acetato determinava il ripristino dell'ipoglicemia e dell'iposodiemia. La dose di levotiroxina (assunta per ipotiroidismo, già noto) veniva modificata ed intrapresa anche terapia con testosterone transdermico. Le condizioni cliniche, in particolare disturbi cognitivi e disartria, sono progressivamente migliorate.

Sono stati descritti raramente casi di coma ipoglicemico associati a grave iposodiemia in soggetti con panipopituitarismo. La mancata identificazione di una condizione di panipopituitarismo espone a gravi rischi, ad esempio quelli derivanti da una severa ipoglicemia o dall'inappropriata esecuzione di indagini diagnostiche invasive per patologie correlate.

## PP020 - UN CASO DI INCIDENTALOMA SURRENALICO CON IPERCORTISOLISMO SUBCLINICO ACTH-DIPENDENTE

M. R. Di Giorgio<sup>1</sup>, S. Mariani<sup>1</sup>, A. Lenzi<sup>1</sup>, L. Gnessi<sup>1</sup>, C. Lubrano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Università Sapienza Roma

Introduzione: L'ipercortisolismo subclinico è quella condizione caratterizzata da ipercortisolismo biochimico in assenza delle tipiche stigmati cushingoidi. La causa è rappresentata più frequentemente dagli adenomi surrenalici cortisolo-secerenti, raramente dagli adenomi ipofisari ACTH-secerenti.

Caso clinico: Nell'Aprile 2014 giungeva alla nostra attenzione una donna di 49 anni con riscontro incidentale di massa surrenalica destra mediante ecografia addominale che eseguiva per epigastralgia.

Dall'anamnesi emergeva diagnosi di ipertensione arteriosa all'età di 47 anni, in trattamento con ACEinibitore.

L'esame obiettivo evidenziava sovrappeso (BMI 28.3 kg/m<sup>2</sup>), in assenza di miopia prossimale, pletora facciale, gibbo e striae rubrae. La risonanza magnetica (RM) dei surreni confermava la presenza della formazione surrenalica destra (28 mm), compatibile con mielolipoma. Le indagini di laboratorio mostravano: ridotta tolleranza glucidica, livelli di cortisolo libero urinario (CLU) lievemente aumentati (235 nmol/24h), ACTH sierico pari a 46 pg/mL ed una mancata soppressione del cortisolo plasmatico sia dopo test di Nugent (152 nmol/L) che dopo test di Liddle a basse dosi (165 nmol/L). Il dosaggio dell'ACTH è stato successivamente ripetuto (48 pg/mL). Si effettuava quindi test di Liddle ad alte dosi, con il risultato di valori di cortisolemia pari a 92 nmol/L. Pertanto veniva richiesta RM ipofisi che ha rivelato la presenza di microadenoma a carico della porzione destra dell'ipofisi (8 mm). Posta diagnosi di malattia di Cushing subclinica, si avviava la paziente ad intervento neurochirurgico di resezione della lesione per via transfenoidale. L'esame istologico deponeva per microadenoma ipofisario ACTH-secerente. Il follow up a 3, 6 e 12 mesi ha mostrato una normalizzazione dei livelli di CLU (145 nmol/24h) ed una normale soppressione del cortisolo dopo test di Liddle a basse dosi (38 nmol/L), con significativo miglioramento dei parametri glico-metabolici ed antropometrici. Inoltre, a distanza di un mese dall'intervento, veniva sospeso il trattamento antipertensivo vista la normalizzazione dei valori pressori.

Conclusioni: In letteratura sono descritti rari casi di incidentaloma surrenalico associato a malattia di Cushing subclinica. Nel nostro caso, l'iter diagnostico ha permesso di riconoscere una condizione di ipersecrezione di ACTH altrimenti misconosciuta, vista l'assenza di segni e sintomi caratteristici della sindrome di Cushing conclamata. L'ipercortisolismo subclinico può correlarsi ad incremento del rischio cardio-vascolare, favorendo l'insorgenza di ipertensione arteriosa, obesità, diabete mellito ed osteoporosi. L'escissione chirurgica del microadenoma ipofisario ha permesso il ripristino della normale funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surreni, con miglioramento del profilo glico-metabolico e pressorio della paziente.

## PP021 - DEFICIT DI GH IN UN PAZIENTE OBESO CON ISTIOCITOSI X

E. Gangitano<sup>1</sup>, R. Tozzi<sup>1</sup>, D. Costantini<sup>1</sup>, M. Vari<sup>1</sup>, S. Mariani<sup>1</sup>, A. Lenzi<sup>1</sup>, C. Lubrano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Università Sapienza Roma

L'istiocitosi X è una patologia rara caratterizzata dalla proliferazione aberrante di cellule di Langerhans, appartenenti al sistema monocitofagocitico, e dalla loro frequente infiltrazione a livello di numerosi organi, come ossa, cute, polmoni e ipofisi. Tale patologia si associa frequentemente a disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisario; il diabete insipido rappresenta l'alterazione endocrinologica più comune, mentre la compromissione dell'ipofisi anteriore si verifica più raramente.

Riportiamo il caso di un paziente di 25 anni giunto presso il nostro dipartimento per obesità. In anamnesi, diagnosi di istiocitosi X a 17 anni. Sovrappeso sin dall'età infantile, a 17 anni notevole incremento ponderale per immobilizzazione forzata per frattura. Riferiva cefalea di lunga data, dispepsia e pirosi. Parametri antropometrici: altezza 176 cm, peso 117 Kg, BMI 37,77 Kg/m<sup>2</sup>.

Per la cefalea il paziente è stato sottoposto a imaging dell'encefalo (RM con mdc) che ha mostrato sella vuota parziale, asimmetrica, con prevalenza sinistra e segno del peduncolo, lievemente laterodeviato a sinistra. Abbiamo quindi indagato l'assetto ormonale, focalizzandoci sulla funzionalità ipofisaria. Abbiamo eseguito dosaggio di ACTH, cortisolo plasmatico, cortisolo libero urinario, prolattina, gonadotropine, testosterone, TSH, fT3, fT4, GH e IGF-1. I dosaggi ormonali risultavano nella norma, fatta eccezione per IGF-1 (158, v.n. 219-644). Abbiamo quindi effettuato il test di stimolo con GHRH+Arginina. Tale test ha mostrato deficit di GH dell'adulto (valore di picco: 1,59 dopo 60' dall'infusione). Il peso specifico urinario era 1.027 (v.n. 1.005-1.020) e gli elettroliti plasmatici nella norma. Osmolarità plasmatica ed urinaria sono attualmente in corso.

L'alterazione endocrinologica associata ad istiocitosi X riportata più frequentemente in letteratura è il diabete insipido, che si riscontra in circa il 30% dei casi, mentre disfunzioni dell'ipofisi anteriore sono più rare. Tra queste ultime, il deficit di GH è quello più frequente e si manifesta precocemente. Vogliamo quindi sottolineare la possibilità di dover effettuare lo screening ormonale di base associato ad eventuali test dinamici in pazienti con istiocitosi X per il possibile interessamento ipofisario. In considerazione dell'evoluitività della patologia, tali pazienti necessitano di essere seguiti nel tempo con esami ematici, urinari e morfologici, al fine di correggere precocemente le alterazioni endocrinologiche che si possono instaurare.

## PP022 - LA PARTICOLARE STORIA DI UN PAZIENTE CON IPERTIROIDISMO CENTRALE

C. Cacciatore<sup>1</sup>, I. Campi<sup>2</sup>, S. Vai<sup>3</sup>, M. L. Bianchi<sup>3</sup>, B. Cangiano<sup>1</sup>, M. Bonomi<sup>1</sup>, L. Persani<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>DISCCO, Università degli studi di Milano; IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano,  
<sup>2</sup>IRCCS Fondazione Policlinico Ca' Granda, Milano, <sup>3</sup>IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

La diagnosi differenziale dell'ipertiroidismo centrale può essere spesso complicata e si basa sulla raccolta di una serie di indagini che mirano ad escludere interferenze o forme classiche di ipertiroidismo per poi arrivare ad avanzare il sospetto di una resistenza agli ormoni tiroidei (RTH $\beta$ ) o di un adenoma ipofisario TSH-secernenti (TSH-oma). Ancora troppo sovente, l'errore diagnostico porta a scelte terapeutiche inadeguate. Giungeva alla nostra osservazione un ragazzo di 22 anni affetto da Distrofia Muscolare di Duchenne per riscontro di ipertiroidismo agli esami ematici effettuati nell'ambito di follow-up per l'osteoporosi. Il paziente è in terapia cronica con prednisone alla dose di 45 mg a die alterni. Ai controlli, il TSH risultava ripetutamente normale in presenza di aumentati livelli di ormoni tiroidei liberi con anticorpi negativi. I test di diluizione del siero escludevano la presenza di interferenze nelle determinazioni di laboratorio e il paziente non assumeva biotina.

La TBG (Thyroxine Binding Globulin) e la SHBG (Sex-Hormone Binding Globulin) sono risultate nella norma, probabilmente per influenza della terapia steroidea concomitante. All'ecografia tiroidea veniva riscontrata una ipotrofia del lobo sinistro con sfumata area nodulare di circa 1 cm. Il paziente non presentava segni o sintomi riferibili ad una condizione di ipertiroidismo. Vista la controindicazione al test di soppressione con T3, veniva eseguito test di stimolo con TRH che documentava una modesta risposta del TSH. La restante funzione antero-ipofisaria era nella norma.

L'insieme di questi dati tendeva ad indicare la diagnosi di RTH $\beta$ , pertanto è stata eseguita la ricerca di mutazioni del gene THRB e del gene dell'albumina, che sono però risultate negative. Una RMN ipofisaria invece evidenziava in sede medianaparamediana sinistra una tondeggiante ipointensità di segnale di circa 3 mm compatibile con microadenoma. I nuovi dati erano quindi più suggestivi di un TSHoma.

E' stato iniziato un trial con sandostatina LAR 20 mg im ogni 28 giorni, ottenendo una immediata normalizzazione dei valori di ormoni tiroidei liberi con TSH sempre in ambito normale. Questo conferma ulteriormente la diagnosi di TSH-oma e il paziente sta proseguendo la terapia allo scopo di controllare gli effetti negativi dell'ipertiroidismo a livello osseo e cardiaco, non potendo sottoporsi ad intervento chirurgico per la sua malattia di base. Questo caso documenta la difficoltà di giungere a una diagnosi di TSH-oma in soggetti di giovane età con lesioni ipofisarie particolarmente piccole e scarsità di manifestazioni cliniche specifiche, che possono in alcuni casi essere nascoste dalle concomitanti condizioni cliniche o terapie intercorrenti.

## PP023 - ACRO-GIGANTISMO X-LINKED: CASO CLINICO CON FOLLOW UP A LUNGO TERMINE

S. Lupo<sup>1</sup>, M. Bellio<sup>1</sup>, M. R. Ambrosio<sup>1</sup>, M. C. Zatelli<sup>1</sup>, A. Beckers<sup>2</sup>, A. Daly<sup>2</sup>, E. degli Uberti<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Endocrinologia e Malattie del Ricambio Ferrara, <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège

Recentemente è stata descritta una nuova forma di acro gigantismo legata al cromosoma X dovuta a micro duplicazioni in Xq26.3 che coinvolge il gene GPR101, overespresso nei tumori ipofisari dei pazienti affetti. Clinicamente questa forma di acro gigantismo presenta caratteristiche peculiari: manifestazione precoce rispetto ad altre forme di gigantismo (generalmente nei primi due anni di vita), livelli molto elevati di GH ed IGF-1 dovuti alla presenza prevalente di macroadenomi GH e PRL secernenti, scarsa risposta agli analoghi della somatostatina a dispetto della presenza di una moderata espressione di SSTR2. Il caso clinico che descriviamo è quello di una paziente donna con una forma sporadica di acro gigantismo X-linked che ha avuto diagnosi di gigantismo all'età di 5 anni.

Clinicamente la paziente mostrava incremento ponderale ed iperfagia, presentava altezza e peso superiori al 97 ° centile per l'età ed un'età ossea di 9 anni. Gli esami ematochimici mostravano elevati livelli circolanti di GH ed IGF-1 e indagini di imaging radiologico mostravano una lesione ipofisaria ad estensione sovra sellare. All'età di 5 anni e 8 mesi la paziente è stata sottoposta ad intervento di asportazione per via TNS e a reintervento 2 mesi dopo con diagnosi istologica di adenoma ipofisario a prevalente contenuto di GH (immunoreattività per GH 80 %, prl 20 %).

Perisistevano livelli elevati di GH ed IGF-1. All'età di 6 anni e 9 mesi inizia terapia con bromocriptina senza ottenere controllo biochimico della malattia. A 7 anni inizia terapia con analoghi della somatostatina (octreotide sottocute). Per la persistenza di livelli elevati di GH ed IGF-1 a 7 anni e 6 mesi la paziente viene sottoposta a terapia radiante esterna (4640 cGy in 29 sedute).

Dopo la radioterapia per livelli persistentemente aumentati di GH ed IGF-1 viene proseguita la terapia con analoghi della somatostatina (somatostatina retard prima e poi octerotide LAR). Successivamente la paziente ha sviluppato ipotiroidismo ed ipogonadismo secondari.

Nei controlli successivi sino ad oggi (età attuale della paziente 31 anni) i livelli di IGF-1 sono stati mantenuti nei limiti di norma dalla terapia con analoghi della somatostatina. I controlli con RMN della sella turcica hanno evidenziato una sella vuota postchirurgica con un parenchima ipofisario localizzato sul fondo della sella senza segni di recidiva.

Il caso clinico descritto mostra la complessità nella gestione delle forme di acro gigantismo X-linked, per le quali sembra necessario un approccio terapeutico più aggressivo

## PP024 - LA GRAVIDANZA FAVORISCE L'INSORGENZA DI DIABETE INSIPIDO CENTRALE AUTOIMMUNE IN DONNE CON ANTICORPI ANTI CELLULE SECERNENTI VASOPRESSINA

G. Bellastella<sup>1</sup>, A. De Bellis<sup>2</sup>, L. Scappaticcio<sup>1</sup>, A. Bizzarro<sup>3</sup>, M. I. Maiorino<sup>1</sup>, D. Schettino<sup>1</sup>, M. Barrasso<sup>1</sup>, D. Giugliano<sup>1</sup>, K. Esposito<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Seconda Università di Napoli, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento Napoli, <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, seconda università di Napoli, Napoli, <sup>3</sup>Dipartimento Medico-Chirurgico di internistica Clinica e Sperimentale Napoli

Introduzione: recentemente, è stata riportata un'aumentata prevalenza di diabete insipido in donne gravide. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'influenza della gravidanza in donne con una preesistente autoimmunità ipotalamica, ma senza diabete insipido clinicamente manifesto. Pazienti e metodi: La funzione dell'ipofisi posteriore ed il comportamento degli anticorpi anti cellule secernenti vasopressina (AVPcAb) sono stati monitorati in due giovani donne con anamnesi positiva per patologie autoimmuni e con positività per AVPcAb senza manifestazioni cliniche di diabete insipido centrale (CDI). Le prime osservazioni risalgono a 5 e 7 mesi prima dell'inizio delle gravidanze. La funzione post-ipofisaria basale e dinamica e gli AVPcAb (mediante immunofluorescenza) sono stati valutati alla prima osservazione, durante la gravidanza e due anni dopo il parto.

Risultati: Il titolo anticorpale, basso/medio al controllo basale, è andato aumentando progressivamente durante la gravidanza in una paziente e nel postpartum nell'altra, con la concomitante comparsa di CDI. La terapia con desmopressina ha indotto una rapida remissione clinica. Dopo un primo tentativo di sospensione seguito da recidiva, la terapia è stata definitivamente sospesa al sesto e settimo mese post-partum nelle due donne rispettivamente, quando contestualmente alla negativizzazione degli AVPcAb si osservava la ripresa della funzione post-ipofisaria, stabilmente conservata fino al termine del follow-up.

Conclusioni: La gravidanza può favorire l'evoluzione di una forma di CDI autoimmune potenziale verso la forma clinicamente manifesta. La valutazione degli AVPcAb può essere importante in donne con storia di patologie autoimmuni, prima di avviare una gravidanza, in quanto marker predittivi di possibile CDI autoimmune gravidico o post-gravidico. Il monitoraggio del titolo degli AVPcAb e della funzione post-ipofisaria consente una diagnosi precoce ed un tempestivo avvio della terapia sostitutiva che può indurre una negativizzazione anticorpale prima che le cellule AVP-secernenti vengano irreversibilmente danneggiate, con ripristino stabile della funzione post-ipofisaria.

## PP025 - UNA LESIONE IPOFISARIA FATALE

M. Godani<sup>1</sup>, A. Montepagani<sup>2</sup>, L. Benedetti<sup>1</sup>, I. Ricco<sup>2</sup>, L. V. Camerieri<sup>2</sup>, D. Criminelli Rossi<sup>3</sup>, A. Mannironi<sup>1</sup>, M. Cappagli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologia La Spezia, <sup>2</sup>Endocrinologia La Spezia, <sup>3</sup>Neurochirurgia Genova

F.F. maschio di anni 76 (Pz) viene ricoverato per episodi sincopali. La valutazione cardiologica è negativa; l'esame neurologico nella norma. In anamnesi: ipertensione arteriosa controllata dalla terapia; moderata insufficienza renale (creatinina:1.7 mg/dl; Filtrato: 40 ml/min). La RM encefalo evidenzia "lesione espansiva a sviluppo sellare, sovra-sellare e laterale destro, che impronta il chiasma ottico, solida con impregnazione contrastografica, compatibile con macroadenoma ipofisario". Profilo ormonale:TSH: 1.40 uUI/ml; ACTH: 2.6 pg/ml (3.60-60.50); PRL: 56.8 ng/ml(4.10-18.4); GH:0.67 ng/ml (0.02-1.23); LH: 0.20 uUI/ml (2.80-6.80); FSH:0.25uUI/ml; Cortisolo: 3.2 mcg/ml (6.2-19.4). Testosterone: 0.67 ng/ml (1.20-10.19). Si pone diagnosi di: Macroadenoma ipofisario non secernente; ipocortisolismo secondario; iperprolattinemia secondaria a de-afferentazione; ipogonadismo secondario da confermare. Viene instaurata terapia con Idrocortisone: 20 mg al dì e Cabergolina: 1 gr alla settimana. Viene considerata l'opzione neurochirurgica che viene rimandata alla consulenza programmata. Il Pz è dimesso in buone condizioni generali. A distanza di circa 1 mese il Pz si ripresenta in P.S. per diplopia con deficit completo del III nervo cranico sinistro senza altre focalità neurologiche. La TC e la successiva RM evidenziano:"sensibile ingrandimento della nota lesione espansiva a sviluppo sellare-sovrasedellare con erosione del clivus, compressione e dislocazione del chiasma ottico e del III ventricolo con estensione sino al lobo frontale; considerato il rapido accrescimento e l'erosione ossea, considerare la possibile natura ripetitiva della lesione". Il Pz viene trasferito in Neurochirurgia dove esegue una TC total body che dimostra:"nodulo polmonare postero-basale sinistro di 4 cm; linfadenopatie ilari omolaterali, sottocarenali e ilari controlaterali; neoformazione di 11 mm non adenomatosa del surrene sinistro". La biopsia polmonare depone per un neoplasia neuroendocrina (microcitoma). Si pone diagnosi di microcitoma polmonare metastatico associato a lesione ipofisaria. Durante una breve e temporanea dimissione si verifica un episodio ictale imputato a emorragia ipofisaria che risulta fatale.

Commento: il Pz presentava un microcitoma polmonare metastatico ma è deceduto per episodio ictale. L'assenza di rilievo autoptico e di ulteriori elementi diagnostici non consentono di confermare la natura metastatica della estesa lesione ipofisaria non secernente, ipotizzata in seguito alla rapida progressione volumetrica. Tali metastasi, sebbene rare, sono descritte in caso di tumori mammari e polmonari. Non si può neppure escludere l'associazione alla neoplasia polmonare di un macroadenoma ipofisario a decorso fatale. L'evoluzione di questo caso consiglia, pertanto, in presenza di una macrolesione ipofisaria, di escluderne la natura secondaria ricercando una neoplasia primitiva ed, in caso di macroadenoma, di assumere tempestivi provvedimenti terapeutici.

## PP026 - PROBLEMI DI CRESCITA

M. Ferrata<sup>1</sup>, F. Dassie<sup>1</sup>, M. Battocchio<sup>1</sup>, L. Russo<sup>1</sup>, A. Spinazzè<sup>1</sup>, M. Parolin<sup>1</sup>, P. Maffei<sup>1</sup>, R. Vettor<sup>1</sup>, C. Martini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica medica III, DIMED, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Padova, Padova

Descriviamo un caso di difficile gestione terapeutica di un ragazzo di 16 anni, giunto alla nostra attenzione per un gigantismo, evoluto a partire dai 12 anni e sostenuto da un macroadenoma ipofisario GH secernente ad estrinsecazione extra sellare, con invasione del seno cavernoso dx (GH 72 ug/L, IGF1 1722 ug/L, vn 172-780), associato a iperprolattinemia (180 ug/L), con restante funzionalità ipofisaria nella norma. Il paziente riferiva saltuaria cefalea, astenia muscolare, turgore dei tessuti molli e lievi parestesie alle mani; obiettivamente: cm 192, Kg 102.4, BMI 27.8, waist 101 cm, hip 113,5 cm, adipomastia, stadio puberale P5, achantosis nigrans. Dopo 6 mesi di terapia con SSA (Lanreotide Autogel 120 mg/28 gg) GH 55,13 ug/L e IGF1 1202 ug/L, il paziente veniva sottoposto ad adenomectomia transfenoidale endoscopica, con miglioramento clinico ma persistenza di attività biochimica di malattia (GH 26.2 ug/L, IGF 1: 932 ug/L, vn 172-780) nonostante la prosecuzione del trattamento con Lanreotide e con PRL in ulteriore aumento (232.8 ug/L). Alla RM ipofisaria evidente residuo adenomatoso intrasellare (17x16x17 mm). Iniziava terapia con Cabergolina, a basse dosi per intolleranza (0.5 mg/settimana) e con Pegvisomant (sospendendo Lanreotide), la cui posologia veniva gradualmente incrementata sino a 30 mg/die sc.

Dopo 1 anno circa l'IGF 1 era normalizzato (274-279 ug/L vn 182-780), non altrettanto la PRL, graduale comparsa di ipogonadismo (testosterone 3,98 nmol/L, LH 6 U/L, FSH 9,2 U/L). Veniva documentata una progressione radiologica (19x21x18 mm) con indicazione al reintervento per via transfenoidale (diagnosi macroscopica: mucocoele). Dopo la chirurgia proseguiva il trattamento con Pegvisomant (25 mg/die) e Cabergolina (1.75 à 3.5 mg/settimana) con persistente normalizzazione dell'IGF1 e riduzione della PRL (140 ug/L); per l'ipogonadismo iniziava terapia con Testosterone gel. Nei 3 anni successivi quadro bioumorale stabile e clinica silente.

Successivamente IGF1 nuovamente in crescita (454 ug/L vn<400), PRL stabile (100 ug/L); Pegvisomant aumentato nuovamente a 30 mg/die. Morfologicamente persistenza del macroadenoma (2009: 16x11x15 mm, componente centrale emorragica), in lenta crescita negli anni (2011: 19x23x22 mm; 2015: maggior estensione nel seno cavernoso e nella cisterna sovrasellare). Il paziente solo recentemente ha acconsentito ad un nuovo intervento chirurgico e ad un'eventuale successiva RDT. Il caso descritto sottolinea come la gestione terapeutica nei giovani pazienti affetti da gigantismo non sia sempre facile; le caratteristiche biologiche della malattia, la sua insorgenza nel corso dell'età evolutiva e i possibili effetti collaterali dei trattamenti guidano le scelte terapeutiche, determinate anche dalla compliance del paziente alle proposte.

## PP027 - FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DELLE COMPLICANZE METABOLICHE E CARDIOVASCOLARI DOPO LA DIAGNOSI DI ACROMEGALIA

C. Sardella<sup>1</sup>, D. Cappellani<sup>1</sup>, C. Urbani<sup>1</sup>, L. Manetti<sup>1</sup>, G. Marconcini<sup>1</sup>, L. Tomisti<sup>1</sup>, I. Lupi<sup>1</sup>, G. Rossi<sup>2</sup>, I. Scattina<sup>1</sup>, V. Di Bello<sup>3</sup>, C. Marcocci<sup>1</sup>, F. Bogazzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, U.O. Endocrinologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana Pisa, <sup>2</sup>Unità di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) Pisa, <sup>3</sup>Dipartimento di Patologia, Università di Pisa, Pisa

Introduzione: i fattori di rischio per lo sviluppo delle complicanze metaboliche e cardiovascolari dopo la diagnosi di acromegalia non sono ancora noti

Obiettivi: identificare i fattori di rischio e il ruolo della terapia dell'acromegalia sullo sviluppo delle complicanze sistemiche dopo la diagnosi di malattia

Disegno dello studio: studio di coorte retrospettivo su 200 pazienti acromegalici

Metodi: sono state valutate le seguenti complicanze: diabete mellito (DM), ipertensione arteriosa (IA), eventi cardiovascolari acuti (MACE). Ciascun paziente è stato incluso nell'analisi di ogni complicanza se questa non era presente alla diagnosi di acromegalia, ed è stato classificato come: 1) in remissione dopo adenomectomia ipofisaria (Hx), 2) controllato con la terapia con analoghi della somatostatina (SSA) (SSAc) o 3) non controllato con gli SSA (SSAnc) al momento in cui la complicanza si verificava o, in alternativa, all'ultimo controllo disponibile. Il ruolo dei fattori di rischio e del controllo dell'acromegalia sullo sviluppo delle complicanze è stato valutato tramite analisi di regressione di Cox

Risultati: dopo la diagnosi di acromegalia, il DM compariva nel 40,8% dei pazienti, l'IA nel 35,5%, MACE nel 12,7%. Il DM si sviluppava nel 27,3% degli Hx, nel 40% degli SSAc, nel 65% degli SSAnc ( $p=0,002$ ). All'analisi di regressione, il mancato controllo di malattia era il principale fattore di rischio per lo sviluppo di DM ( $HR=3,32$ ,  $95\%CI=1,41-8,2$ ,  $p=0,006$ ). L'ipertensione compariva nel 33% degli Hx, 36,8% degli SSAc, 50% degli SSAnc ( $p=0,072$ ); l'età alla diagnosi di acromegalia ( $HR=1,059$ ,  $p=0,014$ ) e l'indice di massa corporea ( $HR=1,05$ ,  $p=0,014$ ) rappresentavano i fattori di rischio per IA. Lo sviluppo di MACE non differiva tra i 3 gruppi; l'età alla diagnosi di acromegalia ( $HR=1,09$ ,  $p=0,005$ ) e il fumo ( $HR=5,95$ ,  $p=0,001$ ) correlavano con un aumentato rischio di MACE.

Conclusioni: dopo la diagnosi di acromegalia il controllo di malattia sembra essere determinante per prevenire lo sviluppo di diabete mellito. Lo sviluppo di ipertensione arteriosa e di eventi cardiovascolari acuti è influenzato dall'età alla diagnosi di acromegalia, dal sovrappeso e dal fumo di sigaretta.

## PP028 - PRKCD COME MARKER DI COMPORTAMENTO DELLA NEOPLASIA IPOFISARIA ACTH-SECERNENTE

*E. Gentilin<sup>1</sup>, K. Benfani<sup>1</sup>, E. Riva<sup>1</sup>, C. Di Pasquale<sup>1</sup>, S. Falletta<sup>1</sup>, M. R. Ambrosio<sup>1</sup>, E. degli Uberti<sup>1</sup>, M. C. Zatelli<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Scienze Mediche - Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna Ferrara*

Gli adenomi ipofisari sono neoplasie, generalmente benigne e non metastatizzanti, che originano dalle cellule epiteliali dell'adenoipofisi. L'adenoma ipofisario ACTHsecernente rappresenta il 5-10% degli adenomi ipofisari diagnosticati. Il trattamento d'elezione è rappresentato dalla rimozione chirurgica, ma un elevato numero di pazienti presenta una malattia persistente e/o ricorrente. L'unico farmaco approvato per il trattamento dei pazienti adulti con malattia di Cushing non operabili, è il Pasireotide, un analogo della somatostatina. Nonostante siano state identificate numerose alterazioni molecolari, la patogenesi di questa neoplasia non è ancora stata chiarita. Studi recenti hanno dimostrato come PRKCD, proteina avente un ruolo importante sia nella crescita e differenziazione cellulare che nell'apoptosi, sia espressa a ridotti livelli negli adenomi ipofisari ACTH-secernenti umani e in una linea cellulare di adenoma ipofisario ACTH-secernente murino. E' stato precedentemente dimostrato che PRKCD controlla il ciclo cellulare di un modello "in vitro" di cellule tumorali adrenocorticotrope; l'aumento dell'espressione di PRKCD si associa ad un rallentamento del ciclo cellulare in fase G1/S. Tali risultati suggeriscono che questa chinasi sia coinvolta nella patogenesi dell'adenoma ipofisario ACTH-secernente.

Lo scopo del lavoro è stato approfondire il ruolo di PRKCD nella patogenesi dell'adenoma ipofisario ACTH-secernente. A tal fine, sono stati valutati gli effetti del silenziamento e dell'over-espressione della proteina PRKCD nella linea cellulare AtT-20/D16v-F2.

La riduzione dei livelli di PRKCD altera la morfologia cellulare e l'espressione di alcune proteine coinvolte nella via di trasduzione del segnale di PRKCD. Inoltre il silenziamento di PRKCD induce un aumento sia della vitalità cellulare che dell'espressione della proopiomelanocortina e dell'ormone adrenocorticotropo. Al contrario, l'aumento dei livelli di PRKCD si associa ad una riduzione della vitalità cellulare, dell'espressione di POMC e ACTH e della secrezione ormonale. La modulazione dell'espressione di PRKCD non sembra influenzare i livelli di espressione dei cinque recettori della somatostatina. L'identificazione dei processi cellulari nei quali PRKCD è coinvolta potrebbe essere utile a comprendere alcuni dei meccanismi patogenetici alla base dello sviluppo dell'adenoma ipofisario ACTHsecernente allo scopo di aprire nuove possibilità terapeutiche per il trattamento della malattia di Cushing persistente/recidivante.

## PP029 - MARKER PREDITTIVI DI RISPOSTA AL PASIREOTIDE IN ADENOMI GHSECRNENTI

C. Di Pasquale<sup>1</sup>, E. Gentilin<sup>1</sup>, M. A. Sampedro-Nuñez<sup>2</sup>, K. Benfini<sup>1</sup>, S. Falletta<sup>1</sup>, E. Riva<sup>1</sup>, M. R. Ambrosio<sup>1</sup>, M. Marazuela<sup>2</sup>, M. C. Zatelli<sup>1</sup>, E. degli Uberti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scienze Mediche Ferrara, <sup>2</sup>Endocrinología y Nutrición Madrid

Introduzione: L'acromegalia è una patologia endocrina causata da un eccesso di ormone della crescita (GH). Nella maggior parte dei casi (90-98%) è dovuta alla presenza di un adenoma ipofisario GH secernente. Le opzioni terapeutiche per il trattamento dell'acromegalia sono la chirurgia, impiegata come trattamento di prima linea e la terapia medica, principalmente basata sull'utilizzo degli analoghi della somatostatina (SSA), tra i quali octreotide, lanreotide e recentemente pasireotide (Pas). Tuttavia, un gruppo di pazienti mostra resistenza agli SSA. Le caratteristiche di questi pazienti e i fattori che determinano diversa risposta alla terapia sono attualmente di grande interesse. Lo scopo di questo studio è cercare di individuare alcuni marker molecolari che possano caratterizzare i meccanismi di resistenza alla terapia medica con SSA. Metodi: 13 colture primarie (CP) di adenoma ipofisario GH secernente sono state trattate in vitro con Pas. La vitalità cellulare è stata valutata mediante saggio ATPlite, dividendo le colture primarie in Responder (R) e Non Responder (NR).

Successivamente, mediante saggio Bioplex, è stata valutata nei tessuti tumorali la differente espressione proteica di IGF-1R, Akt, ERK 1-2, p70S6, p38 MAPK e le loro rispettive forme fosforilate.

Risultati: 3 CP trattate con Pas sono risultate R, in termini di riduzione di vitalità ( $-34\% \pm 7,8$ ; \*\*\*  $p < 0,0002$ ), le restanti 10 sono state classificate come NR. Sono stati trovati alti livelli di Akt, ERK1-2, p70S6 (rapporto pAkt/AKT, pERK1-2/ ERK1-2, pp70S6/p70S6) nei tessuti classificati come NR vs R. Al contrario, non sono state osservate differenze di espressione per IGF-1R e p38 MAPK (rapporto pIGF-1R/IGF-1R, p p38 MAPK/p38 MAPK).

Conclusione: È stato dimostrato che Akt, ERK1-2 e p70S6, proteine chiave nella via di trasduzione del segnale di mTOR, sono differentemente espresse negli adenomi ipofisari GH secernenti in accordo con la loro responsività al Pas. Inoltre questi risultati suggeriscono che la via di trasduzione del segnale di mTOR potrebbe avere un ruolo nel mediare la risposta al trattamento con Pas e contribuire alla caratterizzazione dei meccanismi di resistenza agli SSA.

## PP030 - DIAGNOSI RADIOLOGICA DIFFERENZIALE DELLE LESIONI SELLARI E PARASELLARI ATIPICHE: L'ONCOCITOMA A CELLULE FUSATE

M. Caputo<sup>1</sup>, M. Zavattaro<sup>1</sup>, C. Mele<sup>1</sup>, A. Busti<sup>1</sup>, M. Samà<sup>1</sup>, A. Bisoffi<sup>1</sup>, F. Prodam<sup>1</sup>, P. Marzullo<sup>1</sup>, L. Pagano<sup>1</sup>, G. Aimaretti<sup>1</sup>, I. Karamouzis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SCDU Endocrinologia, AOU Maggiore della Carità di Novara, Università del Piemonte Orientale Novara

Background: L'oncocitoma a cellule fusate è un raro tumore benigno della regione sellare, descritto ed inserito come distinta entità nella classificazione WHO dei tumori cerebrali nel 2007. Ad oggi, in letteratura sono stati descritti solo 25 casi.

Considerata la rarità della patologia, sono disponibili poche informazioni circa le caratteristiche radiologiche. Dal momento che il tumore è riccamente vascolarizzato, la mancata diagnosi preoperatoria può esitare in una sottostima delle difficoltà chirurgiche. Paziente: Maschio, 55 anni; in anamnesi dislipidemia mista, ipertensione arteriosa, IFG ed iperinsulinemia in obesità e familiarità per diabete mellito. A novembre 2012 accedeva presso il nostro centro per deficit erettile. Agli esami ormonali di primo livello riscontro di ipogonadismo ipogonadotropo. Restante funzionalità ipofisaria basale e campo visivo di norma. Alla RMN ipotalamo-ipofisi con mdc riscontro di lesione espansiva infundibolare che occupava il muso del III ventricolo e spingeva infero-anteriormente il chiasma ottico ed i tratti orizzontali delle arterie cerebrali anteriori. Peduncolo ipofisario ben conformato. Lesione compatibile con craniofaringioma atipico senza componente cistica. In diagnosi differenziale: meningioma e germinoma. A marzo 2013 eseguito intervento NCH di asportazione per via TNS della lesione infundibolare e successivo reintervento di revisione/rinforzo di fistola liquorale. L'esame istologico evidenziava positività HIC per vimentina, S-100, EMA e TTF-1 ed alla microscopia elettronica mitocondri rigonfi; lesione compatibile con oncocitoma a cellule fusate. Nel post-intervento assenza di residuo ma riscontro di ipopituitarismo anteriore e posteriore in trattamento sostitutivo per tutti gli assi ad esclusione di quello somatotropo per il concomitante sviluppo di diabete mellito di difficile compenso. Conclusioni: L'ipopituitarismo è spesso la sola manifestazione clinica dell'oncocitoma a cellule fusate, in modo simile alle altre lesioni sellari e soprasellari. Relativamente al comportamento radiologico, circa il 50% degli oncocitomi a cellule fusate presenta calcificazioni alle immagini TC, apprezzabili come iperintensità localizzate di segnale alle immagini T1 pesate della RMN. La peculiarità, in considerazione della ricca vascolarizzazione, è che il tumore mostra enhancement (omogeneo o eterogeneo) alla RMN, e numerosi vasi sono apprezzabili all'esame angiografico. Quindi, in caso di riscontro di lesione atipica della regione sellare, la diagnosi differenziale dovrebbe prendere in considerazione anche l'oncocitoma a cellule fusate, e, nel sospetto diagnostico, sarebbe opportuno richiedere un esame angiografico per verificare la vascolarizzazione tumorale e prevenire rischi di sanguinamento intraoperatorio.

## PP031 - EFFICACIA DELLA TERAPIA COMBINATA CON CABERGOLINA E PASIREOTIDE NELLA MALATTIA DI CUSHING

C. Graziadio<sup>1</sup>, A. Cozzolino<sup>1</sup>, E. Sbardella<sup>1</sup>, V. Hasenmajer<sup>1</sup>, E. Giannetta<sup>1</sup>, A. M. Isidori<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica ed Endocrinologia, "Sapienza" Roma

Introduzione: La malattia di Cushing è una patologia rara ad elevata mortalità e morbilità. La terapia di prima linea è rappresentata dalla adenomectomia ipofisaria per via transsfenoidale (rate di successo 25-100%; rate di recidiva 0-65%).

Nell'ambito dei farmaci neuromodulatori, la cabergolina ed il pasireotide si sono dimostrati efficaci rispettivamente nel 30% e nel 25% dei pazienti. Un solo studio in letteratura ha successivamente associato alla monoterapia con pasireotide la terapia con cabergolina, dimostrando un incremento di efficacia. Caso clinico: Nel Luglio 2014 giungeva alla nostra attenzione una donna di 35 anni con una sindrome clinica caratterizzata da: ipertensione arteriosa, insulinoresistenza con fenotipo normopeso, attacchi di panico, insonnia, astenia, calo della libido, tendenza alle ecchimosi, ipotrofia ed ipotonia muscolari, facies lunare, pletora facciale, iperandrogenismo clinico ed oligomenorrea. Gli esami di laboratorio mostravano: livelli aumentati di ACTH plasmatico, cortisolo sierico e cortisolo libero urinario (CLU), associati ad una mancata soppressione del cortisolo al test al desametasone a basse dosi. La risonanza magnetica (RM) della regione sellare mostrava un microadenoma a carico della porzione destra dell'ipofisi (6 mm Ø).

Veniva posta diagnosi di malattia di Cushing. La paziente rifiutava di sottoporsi ad intervento neurochirurgico. Veniva prescritta terapia medica con cabergolina al dosaggio iniziale di 1.5 mg/sett, incrementato progressivamente fino a 3.5 mg/sett. Dopo 12 mesi di terapia si otteneva una riduzione senza normalizzazione dei livelli di cortisolo associato ad un miglioramento della sintomatologia clinica in termini di: sensazione di gonfiore, iperandrogenismo, valori pressori, astenia. La RM mostrava stabilità del microadenoma. Veniva quindi associata terapia con pasireotide al dosaggio di 1200 µg/die. Prima dell'inizio della terapia con pasireotide, si prescriveva terapia con metformina per il trattamento dell'insulino-resistenza. Dopo due mesi di terapia combinata, si osservava un significativo miglioramento della sintomatologia clinica (riduzione del peso, normalizzazione dei livelli pressori, scomparsa della pletora) ed una riduzione superiore al 50% dei livelli di CLU. La terapia combinata è stata ben tollerata: non sono state registrate iperglicemie, nè incrementi significativi dei livelli di emoglobina glicata, in assenza di compromissione della funzionalità epatica. Attualmente, la paziente è ancora in terapia combinata ed è sottoposta a regolare follow-up. Conclusioni: La terapia combinata con cabergolina e pasireotide potrebbe rappresentare un'alternativa terapeutica al trattamento neurochirurgico in pazienti con malattia di Cushing. Il nostro caso rappresenta il primo in letteratura di terapia combinata in cui il trattamento sia stato iniziato dapprima con cabergolina in monoterapia, cui è stato associato il pasireotide.

## PP032 - VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA SURRENALICA

*D. Pasquali<sup>1</sup>, G. Accardo<sup>1</sup>, D. Esposito<sup>1</sup>, S. Iorio<sup>1</sup>, V. Amoresano Paglionico<sup>1</sup>, M. Barrasso<sup>1</sup>, A. De Bellis<sup>1</sup>, P. Mone<sup>2</sup>, D. Giugliano<sup>2</sup>, R. Marfella<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie Seconda Università degli studi di Napoli, Napoli, <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento, Seconda Università degli studi di Napoli, Napoli*

La terapia sostitutiva con glucocorticoidi, in atto da più di 50 anni, è stata considerata efficace per ottenere un buon outcome clinico nell'insufficienza surrenalica (IS). Tuttavia i pazienti con IS presentano numerose comorbidità e morte prematura, probabilmente per la scarsa fisiologia delle terapie sostitutive attuali. Le patologie cardiovascolari sono la causa più frequente di mortalità nell'IS, ma i dati della letteratura, relativi alla funzione cardiovascolare (CV) in questi pazienti, sono scarsi. Scopo dello studio è stato quello di valutare la funzione CV nell'IS in terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Inoltre ci siamo proposti di confrontare i parametri cardiovascolari e metabolici dei pazienti in terapia sostitutiva con cortisone acetato (CA) con quelli dei pazienti trattati con idrocortisone a doppio rilascio (DR-HC). Materiali e metodi: abbiamo selezionato 33 pazienti di età compresa tra 30 e 74 anni con diagnosi di insufficienza surrenalica primitiva (ISP) e secondaria (ISS), in terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Per ciascuno di essi sono stati valutati parametri antropometrici (peso, BMI), biochimici (assetto lipidico ed elettroliti sierici) ed ormonali (ACTH, cortisolo, cortisolo salivare, PRA e aldosterone). Tutti i pazienti hanno praticato Holter pressorio con valutazione di frequenza cardiaca (FC) media e pressione arteriosa (PA) media diurna e notturna, ed Holter ECG valutando presenza di extrasistoli sopraventricolari (BESV) e salve, extrasistoli ventricolari (BEV) e tachicardie ventricolari (TV). Per ciascun paziente sono state inoltre determinate le seguenti misure ecocardiografiche: frazione di eiezione (FE), presenza di insufficienza mitralica (IM), spessore del setto interventricolare (IVSTD), diametro diastolico del ventricolo sinistro (LVDD), diametro atrio sinistro (LAD). Risultati: Dei 33 pazienti arruolati, al momento solo 14 hanno terminato lo studio (10 F, 4 M). Di questi, 9 erano affetti da ISP e 5 da ISS. Nove erano in trattamento con CA alla dose media di  $37.5 \pm 12.9$  mg (6 ISP e 3 ISS), e 5 con DR-HC (4 ISP e 1 ISS) alla dose media di  $33.75 \pm 7.5$  mg. Nessun paziente ha mostrato significative alterazioni dei parametri cardiovascolari presi in esame. Non sono state inoltre evidenziate differenze statisticamente significative nei parametri cardiovascolari tra i pazienti trattati con CA e quelli trattati con DR-HC. Conclusioni: I nostri dati preliminari suggeriscono che i pazienti con IS non presentano modifiche dei parametri cardiovascolari tali da mostrare un rischio cardiovascolare più alto rispetto alla popolazione generale, indipendentemente dalla terapia sostitutiva praticata. Tuttavia è necessario ampliare la casistica per validare questi risultati e trarre delle conclusioni adeguate.

## PP033 - GESTIONE DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA DI UN ADENOMA IPOFISARIO APOPLETTICO NELLA PRATICA CLINICA: CASO CLINICO

M. Zavattaro<sup>1</sup>, M. Caputo<sup>1</sup>, A. Bisoffi<sup>1</sup>, C. Mele<sup>1</sup>, V. Mulas<sup>1</sup>, M. Marchetti<sup>1</sup>, A. Busti<sup>1</sup>, M. Samà<sup>1</sup>, L. Pagano<sup>1</sup>, G. Aimaretti<sup>1</sup>, I. Karamouzis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SCDU di Endocrinologia, AOU Maggiore della Carità di Novara, Università del Piemonte Orientale, Novara

Introduzione: l'apoplessia di un adenoma ipofisario rappresenta una temibile complicanza, la cui diagnosi è resa difficoltosa dalla scarsa specificità della sua sintomatologia (cefalea, alterazioni del visus e/o della coscienza) e, in diversi casi, dall'assenza di una pregressa diagnosi di adenoma (circa 2/3 dei pazienti). Caso clinico: uomo, 36 anni, anamnesi patologica muta. Da circa 1 mese in terapia con L-tiroxina 50 µg/die e Cabergolina 0.5 mg ½ cp/settimana per riscontro di ipotiroidismo ed iperprolattinemia su unica determinazione (44.13 ng/ml) in corso di indagini ormonali eseguite per stipsi persistente (presso ospedale straniero). In data 16.12.2015, il paziente giungeva in Pronto Soccorso riferendo cefalea modesta ad esordio improvviso ed alterazioni del visus: eseguita TC encefalo, con riscontro di lesione espansiva ipofisaria, non sanguinamenti in atto. Eseguita valutazione neurologica (assenza di Neurochirurgia nel presidio) ed avviata terapia con desametasone 0.2% 68 gtt/12 ore. Nei giorni successivi venivano eseguiti:

- CV computerizzato: nella norma - RMN ipotalamo-ipofisi con mdc: presenza di massa tondeggiante intra ed extrasellare di 36 mm, con invasione della cisterna sovrasellare e del seno cavernoso sx; modica compressione sul chiasma ottico. La lesione presenta segnale disomogeneo sia in T1 che in T2, con modesto edema perilesionale a livello della cisterna sovrasellare. Quadro clinico compatibile con macroadenoma. - Valutazione NCH: indicata exeresi della lesione per via TNS. In data 31.12.2015 il paziente eseguiva visita Neuroendocrinologica pre-intervento: riferiti DE ed alterazioni del visus, non polidipsia, poliuria ed astenia. Gli accertamenti ormonali, in corso di terapia corticosteroidica interferente, non evidenziavano valori indicativi di ipersecrezione ormonale; sospesa Cabergolina ed indicata terapia cautelativa con Cortone acetato nel post-intervento. In data 08.01.2016 eseguito intervento di exeresi della lesione per via TNS; all'esame istologico: "frammenti tissutali in necrosi ischemica massiva, compatibili con adenoma ipofisario apoplettico, non possibile l'analisi di marcatori e/o immunocitochimica a causa della necrosi". Nel post-intervento non astenia, poliuria e polidipsia; riferito miglioramento della sintomatologia oculare (nonostante un deficit del muscolo retto esterno e retto superiore OS, con diplopia orizzontale omonima). Gli accertamenti ormonali eseguiti nel post-intervento sono compatibili con ipopituitarismo anteriore, in attesa di test di stimolo di conferma. Permane indicazione a proseguire terapia con L-tiroxina e Cortone acetato. Conclusioni: il caso descritto sottolinea l'importanza di effettuare rapidamente una corretta diagnosi e terapia, al fine di ridurre la mortalità e le complicanze legate all'apoplessia intra-adenoma. La valutazione clinica e l'uso di indagini radiologiche sono strumenti imprescindibili per un corretto management di questi pazienti.

## PP034 - LA SFORTUNA NON FINISCE MAI: IL VIAGGIO DI UN PAZIENTE CON CARCINOMA IPOFISARIO

M. C. Zatelli<sup>1</sup>, C. Di Pasquale<sup>1</sup>, E. Gentilin<sup>1</sup>, M. Losa<sup>2</sup>, E. degli Uberti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dip Scienze Mediche, Università di Ferrara, Ferrara, <sup>2</sup>Dipartimento di Neurochirurgia, Istituto Scientifico San Raffaele Milano

Un uomo di 50 anni si è presentato con un difetto del campo visivo, per cui ha eseguito MRI ipofisaria con riscontro di macroadenoma ipofisario, non associato a sindrome clinica. Il paziente è stato sottoposto ad intervento trans-naso sfenoidale con diagnosi di adenomi ipofisario non funzionante, ki67<1%. Dopo 1 anno, il paziente ha presentato segni e sintomi di malattia di Cushing e recidiva di massa ipofisaria, sottoposta a seconda chirurgia con riscontro di immunopositività per ACTH e ki67 5%. Il paziente è stato sottoposto a gamma knife, con successive persistenza dell'ipercortisolismo, trattato con cabergolina prima e pasireotide poi.

Solo dopo l'aggiunta di metopirone sono stati ottenuti livelli normali di cortisolo e miglioramento della sintomatologia. Per progressione a livello ipofisario, è iniziata terapia con temozolomide. Per algie addominali, il paziente ha eseguito un'ecografia addominale con riscontro di masse epatiche risultate compatibili con metastasi epatiche da carcinoma ACTH-secernente (ki67 10-25%). Il paziente ha eseguito chemioembolizzazione con successiva necrosi della colecisti ed addome acuto. I livelli di ACTH sono incrementati per cui è stata iniziata chemioterapia con cisplatino + etoposide, senza beneficio. Il paziente è stato sottoposto ad una terza chirurgia ipofisaria per ulteriore recidiva. La patologia è progredita anche a livello epatico con comparsa di ulteriori metastasi (ki67 20%), sottoposte ad ablazione con radiofrequenza. Il paziente ha sviluppato uno stroke per cui è stata iniziata terapia con eparina, con conseguente importante sanguinamento da multiple arterie intercostali, poi embolizzate. È stato necessario inoltre un intervento di chirurgia toracica per rimuovere il sangue dalla cavità pleurica. Il paziente è stato ricoverato in terapia intensiva per shock. Il paziente ha sviluppato un quadro di iposurrenalismo per cui è stato posto in terapia sostitutiva. In seguito è stata iniziata terapia con capecitabina + temozolomide ma la malattia è recidivata a livello ipofisario prima del secondo ciclo di terapia. I livelli di ACTH erano estremamente elevati (>1600 pg/ml).

Una porzione del tessuto ottenuto durante un intervento di debulking è stato posto in coltura primaria e trattato con sunitinib, con una riduzione del 70% della vitalità cellulare. Sfortunatamente si è assistito ad una ulteriore progressione di malattia anche a livello epatico, per cui il paziente ha sviluppato una grave insufficienza epatica ed è deceduto dopo 15 mesi di lotta contro la malattia. Questo caso clinico sottolinea le molteplici problematiche della gestione di una malattia rara e grave quale il carcinoma ipofisario.

### PP035 - IPERCORTISOLISMO SUBCLINICO IN PAZIENTE PLURITRATTATO

L. Russo<sup>1</sup>, M. Battocchio<sup>1</sup>, E. Parolo<sup>1</sup>, M. Ferrata<sup>1</sup>, P. Maffei<sup>1</sup>, F. Fallo<sup>1</sup>, R. Vettor<sup>1</sup>, C. Martini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Medica 3, Dipartimento di Medicina –DIMED–, Università di Padova, Padova

La malattia di Cushing è caratterizzata da un quadro di ipercortisolismo endogeno a genesi ipofisaria con incidenza di 1.7 casi per milione di abitanti/anno. Un paziente di 35 anni giungeva alla nostra attenzione per riscontro di ipertensione arteriosa di grado 2, lieve sovrappeso (BMI 25.5) a distribuzione prevalentemente centrale (W/H 0.99) e modesta rubeosi al volto, segni suggestivi per un ipercortisolismo. Gli esami bioumorali documentavano elevati livelli di cortisolo plasmatico ore 8 (518 nmol/L) con assenza di ritmo nictemerale, aumento del CLU, assenza di soppressione al test al desametasone a basse e alte dosi. L' ACTH era in appropriatamente elevato (74 ng/L). A completamento diagnostico veniva eseguita una RM ipofisaria. Con mdc chenon documentava sicure immagini compatibili con microadenoma e una TC addome superiore che descriveva un surrene sinistro globoso, con piccolo aspetto nodulare alla confluenza dei foglietti; la scintigrafia corticosurrenale (131I-Norcolesterolo) mostrava entrambi i surreni discretamente iperattivi. Alla luce di tali dati si concludeva per un'ipercortisolismo ACTH dipendente a genesi ipofisaria (Malattia di Cushing) e il paziente veniva sottoposto ad approccio neurochirurgico per via transfenoidale, senza miglioramento del quadro biochimico di ipercortisolismo. Nei mesi successivi veniva eseguito un sampling dei seni petrosi + stimolo con CRH che confermava l'ipersecrezione ipofisaria di ACTH, documentandone una lateralizzazione a sx. Una successiva RM descriveva un microadenoma (4 mm) a sx; l'anno successivo il paziente veniva sottoposto ad adenomectomia per via transfenoidale con iniziale necessità di una terapia sostitutiva e miglioramento del quadro clinico, ma a distanza di 6 mesi, abbiamo assistito ad una significativa ripresa biochimica di malattia (CLU aumentato su più determinazioni) per cui è stata intrapresa terapia, in regime off-label, con cabergolina (0.5 mg 1 cp x3/sett), che ha consentito la normalizzazione del CLU, della cortisolemia e dell'ACTH ore 8. Una volta che si è resa disponibile presso il nostro Centro la determinazione del cortisolo salivare è stato possibile documentare la persistenza di una mancata soppressione notturna della secrezione di cortisolo a fronte di un restante quadro biochimico controllato e una morfologia ipofisaria stabile negli anni. In questo lungo periodo (10 anni) è stata possibile una graduale riduzione posologica della cabergolina, ma non la sua sospensione (attualmente 0.5 mg ½ cp x 2/sett) e il quadro clinico di ipercortisolismo è sfumato. Permane la mancata caduta notturna del cortisolo salivare, con restante parametri nella norma. Il caso descritto conferma l'utilità del cortisolo salivare nella valutazione dell'iperattività ormonale nel Cushing.

**PP036 - SVILUPPO DI ANTICORPI ANTIGH DURANTE TERAPIA SOSTITUTIVA CON GH IN PAZIENTE CON IPOSTATURISMO NATO SGA**

*M. R. Sorrentino<sup>1</sup>, M. R. Campo<sup>1</sup>, M. L. Iannella<sup>1</sup>, A. Conserva<sup>1</sup>, A. Farese<sup>1</sup>, C. Meazza<sup>2</sup>, M. Bozzola<sup>2</sup>, M. Cignarelli<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Endocrinologia Foggia, <sup>2</sup>Medicina Interna Pavia*

Lo sviluppo di autoanticorpi anti GH in corso di terapia sostitutiva è un evento raro e può compromettere l'efficacia della terapia stessa. E' giunto alla nostra osservazione per ritardo di crescita (Aprile 2013) un bambino di 7 anni e 11 mesi, nato pretermine con parto cesareo a 35 settimane e 6 giorni, peso alla nascita 2 kg (-7.6 SDS BMI), lunghezza 41.8 cm, con forte familiarità per ipostaturismo (altezza madre 141 cm, anamnesi positiva per marcato ipostaturismo nella famiglia materna, altezza padre 168 cm). La valutazione auxologica mostrava altezza 112 cm (<3 centile -2.73 SDS altezza), peso 16.7 kg, velocità di crescita 2.6 cm/anno (SDS -3.64), età ossea 5 aa± 2 mesi, esami ematochimici, funzione tiroidea e screening celiachia nella norma. Il paziente è stato sottoposto al test GHRH+arginina con riscontro di picco di GH >80 ng/ml, livelli basali di IGF1 94 ng/ml. Abbiamo effettuato quindi test di generazione di IGF-1 che ha mostrato una scarsa risposta (IGF1 81.5 ng/ml). Considerato il peso alla nascita compatibile con SGA ed il grave ritardo di crescita abbiamo iniziato terapia sostitutiva con hGH (Ott 2013) al dosaggio di 0.035 mg/kg. Dopo 12 mesi di terapia (Nov 2014): altezza 122.5 cm (-2 SDS), velocità di crescita 7 cm/anno (SDS 2.64), IGF1 189.2 ng/ml. Dopo 18 mesi di terapia (Maggio 2015), a causa di rallentamento della velocità di crescita (-3.39 SDS) e valori di GH 85 ng/dl, sono stati dosati anticorpi anti GH, mediante test ELISA, con riscontro di titolo pari a 1:950. E' stata pertanto sospesa la terapia e dopo 3 mesi è stata effettuata la valutazione del nuovo titolo: 1/200. E' stata quindi intrapresa nuovamente terapia con hGH biosimilare e dopo 4 mesi di terapia i livelli di GH risultavano nuovamente elevati (69 ng/ml), titolo anticorpi anti GH in corso. E' in corso inoltre sequenziamento del gene del recettore del GH. Conclusioni: in presenza di rallentamento della velocità di crescita, durante terapia sostitutiva con hGH, è da ipotizzare lo sviluppo di anticorpi antiGH, a dimostrazione della possibile immunogenicità della terapia, anche in assenza di altre patologie autoimmuni o allergiche.

**PP037 - ALTERAZIONI ENDOCRINE NELLA SINDROME DI MORNING-GLORY: DESCRIZIONE DI UN CASO E REVISIONE DELLA LETTERATURA**

C. Carbone<sup>1</sup>, A. Elefante<sup>2</sup>, A. M. A. Sinisi<sup>1</sup>, C. Lambiase<sup>1</sup>, E. Campanile<sup>1</sup>, M. R. Vitagliano<sup>1</sup>, A. A. Sinisi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dip Scienze Cardio-toraciche e Respiratorie , Seconda Università degli Studi di Napoli, UOSD Andrologia AOU-SUN Napoli, <sup>2</sup>Dip Diagnostica per Immagini, Università Federico II Napoli

L'encefalocele basale sfeno-sellare (EBS) è un'erniazione del tessuto cerebrale attraverso difetti ossei della linea mediana, in particolare della lamina cribiforme dell'etmoide e dell'osso sfenoide, che può determinare una compressione sulla regione della sella turcica e danno anatomico-funzionale ipofisario. Una condizione congenita di EBS molto rara si associa all'anomalia tipo Morning-Glory del nervo ottico ed è denominata sindrome di Morning-Glory (SMG). Descriviamo qui un caso di SMG in una giovane donna di 25 a, venuta all'osservazione per amenorrea secondaria e obesità. In anamnesi interventi nella prima infanzia per palatoschisi e strabismo. Pubertà normale con cicli regolari fino a 15 anni quando comparivano prima oligomenorrea e quindi amenorrea, aumento di peso, cefalea. L'esame clinico evidenziava BMI 38.5, normale sviluppo mammario e della peluria pubica.

L'eco addome e pelvi era normale. I livelli basali degli ormoni tiroidei e surrenalici erano nella norma, mentre i livelli di estradiolo e LH erano ridotti così come quelli di IGF1. Lo studio dinamico evidenziava un deficit di GH (picco dopo Arg+GHRH <1.2 ng/mL). L'esame neuro-oftalmologico evidenziava un'anomalia tipo Morning-Glory del nervo ottico a sinistra, con nistagmo, diplopia e deficit campimetrico omolaterale. La RM evidenziava un difetto del pavimento della fossa cranica anteriore con empty sella e meningocele intra sfenoidale e intra nasale, compressione dell'ipofisi e dislocazione del chiasma ottico. L'analisi di potenziali geni (Prok2, ProkR2 e FGFR1) responsabili di ipogonadismo e anomalie della linea mediana risultava negativa. Commento e conclusioni: nel caso descritto le tipiche alterazioni neuro-oftalmiche permettono la diagnosi di SMG; la comparsa tardiva dei deficit tropinici (gonadotropine e GH) può essere dovuta alla progressiva compressione dell'ipofisi da parte dell'EBS. La revisione della letteratura ha permesso di documentare 15 casi fino al 1995 e 6 ulteriori negli ultimi 10 anni con associati deficit ipofisari. Il deficit di GH è stato riportato nell'81%, quello di gonadotropine nel 33% e di ADH nel 24%; meno frequentemente è stata descritta una compromissione tireotropica o corticotropa. La SMG è una condizione congenita rara e poco conosciuta, che richiede un controllo endocrinologico nel tempo, in quanto l'EBS può determinare un danno progressivo con comparsa tardiva dei difetti ormonali.

### PP038 - GESTIONE DI UN ADENOMA IPOFISARIO GIGANTE

V. Cambria<sup>1</sup>, N. Prencipe<sup>1</sup>, A. Masha<sup>1</sup>, F. Guaraldi<sup>1</sup>, A. Berton<sup>1</sup>, F. Zenga<sup>2</sup>, S. Grottoli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, AOU Città della Salute e della Scienza Torino, <sup>2</sup>Divisione di Neurochirurgia, AOU Città della Salute e della Scienza Torino

Durante accertamenti per amenorrea secondaria in donna di 29 anni, veniva effettuata diagnosi di acromegalia (IGF-I: 1473-1485 ng/ml, GH random: 30.7 ng/ml, nadir GH dopo OGTT: 8.4 ng/ml) in presenza di alterazioni tipiche (modificazioni del volto e delle estremità, iperidrosi), ipogonadismo normogonadotropo ed ipotiroidismo secondario; restante funzionalità ipofisaria di norma. Veniva quindi effettuata RM ipotalamo-ipofisaria con mdc che evidenziava voluminosa neoformazione espansiva (93x55 mm), a partenza endosellare con sviluppo intrasovrasellare, caratterizzata da segnale omogeneo, riduzione del segnale di diffusione e dell'ADC, possibile espressione di elevata cellularità; estensione ai seni sfenoidali e alla fossa nasale sinistra, bilateralmente ai seni cavernosi, inglobando sifoni carotidei ed arteria cerebrale media sinistra; oblitterazione delle cisterne in sede sovrassellare; in regione frontale, sollevata e deformata porzione anteriore del corpo calloso e del sistema ventricolare sovratentoriale; posteriormente oblitterazione parziale della cisterna interpeduncolare e prepontina con rimodellamento del clivus e impronta sul peduncolo cerebrale sinistro e sul profilo omolaterale del ponte. Parenchima ipofisario, peduncolo e chiasma non riconoscibili. All'esame del CV emianopsia bitemporale, ai PEV notevole riduzione del tracciato dell'occhio sinistro. Previa terapia con octreotide 300 µg/die sc, steroide e mannitolo per 15 giorni, la paziente veniva sottoposta a intervento di exeresi mediante approccio combinato endoscopico endonasale 3D e transcranico transventricolare sinistro, con l'ausilio di neuronavigatore e derivazione ventricolare esterna. Nel post-operatorio non deficit neurologici, né diabete insipido, repentino miglioramento soggettivo del CV, dell'iperidrosi e dell'edema tissutale. All'istologico positivi Ab anti-GH e anti-sinaptofisina, debolmente positivi anti-PRL, Ki67 3%, mitosi 1/10 HPF. In seconda giornata netta riduzione del GH puntiforme (6.3 ng/ml). La paziente iniziava a mobilizzarsi in terza giornata e veniva dimessa in settimana in terapia con l-tiroxina e cortisone acetato a scopo precauzionale in attesa di rivalutazione ormonale. A un mese dall'intervento, al controllo RM porzione intra-sovrassellare non più riconoscibile, assente porzione aggettante nelle cavità naso-sinusal; effetto massa marcatamente ridotto, corno frontale sinistro ancora lievemente compresso e sospinto posteriormente, iperintensità del parenchima circostante, persistenza di una componente della cisterna prepontina e della porzione intracavernosa con gettone estendentesi a sinistra tra lobo temporale e peduncolo cerebrale; anteriormente tessuto patologico fino all'apice dell'orbita; persistente impegno delle porzioni laterali del seno sfenoidale. Lieve miglioramento campimetrico superiore sinistro alla rivalutazione del CV. Agli ematochimici, come atteso, persistenza di attività della malattia (IGF-1 1442 ng/ml, GH 4.6 ng/ml). La gestione dei casi complessi è ottimale quando in team multidisciplinare.

## PP039 - MALATTIA DI CUSHING E ACROMEGALIA: ESISTE UNA REMISSIONE CLINICA DEFINITIVA? DESCRIZIONE DI DUE CASI CLINICI

D. Costa<sup>1</sup>, V. Mercuri<sup>1</sup>, T. D'Amico<sup>1</sup>, S. Gelli<sup>1</sup>, E. La Penna<sup>1</sup>, G. Bassotti<sup>1</sup>, P. Gargiulo<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dip. di Med. Sperimentale, UOC Endocrinologia A, Emergenze Metaboliche, "Sapienza"  
Università di Roma, Roma

Introduzione: L'approccio neurochirurgico è il trattamento di prima scelta negli adenomi ipofisari con un successo >85% per i microadenomi e intorno al 40-50% nei macroadenomi. Dalla letteratura emerge che spesso assistiamo ad una remissione clinica e biochimica di malattia definitiva senza terapia farmacologica. Non è tuttavia chiaro cosa si intende per "remissione definitiva".  
Caso clinico 1: P.B. all'età di 31 anni giungeva alla nostra osservazione nel Novembre 2002. Dall'anamnesi emergeva la comparsa da circa 5 anni di prognatismo, iperidrosi, aumento di volume delle estremità, dolori articolari. Un quadro biochimico ormonale ed una RM ipofisi con m.d.c. deponevano per la diagnosi di macroadenoma GH secernente. La paziente veniva quindi sottoposta ad intervento neurochirurgico per via tran sfenoidale nell'Agosto 2002. Il monitoraggio regolare mostrava un controllo completo di malattia. Ad Ottobre 2016, a distanza di 14 anni dall'intervento, per il riscontro di elevati valori di IGF1, si eseguiva OGTT che confermava la ripresa della malattia, pur in presenza di un quadro neuroradiologico di stabilità. La paziente veniva pertanto sottoposta a trattamento farmacologico con SSA.

Caso clinico 2: S.L. all'età di 40 anni giungeva alla nostra osservazione nel Marzo 1988 per comparsa da circa 4 anni di ipertricosi, acne, oligomenorrea, ipertensione arteriosa grave ed aumento ponderale. Sulla base dei risultati ormonali di base e dopo tests di soppressione e di una TC cerebrale, nel Giugno 1988 veniva posta diagnosi di Malattia di Cushing da microadenoma ipofisario. La paziente veniva sottoposta ad intervento chirurgico per via transfenoidale, con rapida regressione del quadro clinico. Nel Marzo 2003, dopo 14 anni di regolare monitoraggio clinico e biochimico, che evidenziava un controllo di malattia, compariva pressione arteriosa elevata e resistente alla terapia farmacologica, iperglicemia non controllabile con dieta e farmaci e un'alterazione ormonale dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Veniva quindi effettuata diagnosi di recidiva di Cushing e la paziente sottoposta a nuovo intervento chirurgico.

Conclusioni. In riferimento ai casi clinici presentati, si noti la lunga latenza di recidiva in patologie così differenti tra di loro e come sia indispensabile, sia nell'Acromegalia che nella Malattia di Cushing, un follow up costante e prolungato nel tempo. Non è quindi possibile dichiarare una "remissione definitiva di malattia" pur in presenza di persistente controllo clinico e biochimico della malattia. Questi pazienti dovranno essere sottoposti a monitoraggio per tutta la vita a causa delle possibili recidive riportate anche a distanza >10 anni e dell'assenza di fattore predittivo sicuro che permetta di escludere la recidiva.

## PP040 - QUALITA' DELLA VITA IN PAZIENTI AFFETTI DA GHDA: RUOLO DELLA FUNZIONE RESPIRATORIA

S. Gelli<sup>1</sup>, V. Mercuri<sup>1</sup>, T. D'Amico<sup>1</sup>, D. Costa<sup>1</sup>, F. Deluca<sup>1</sup>, G. Bassotti<sup>1</sup>, P. Gargiulo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dip. di Med. Sperimentale, UOC Endocrinologia A, Emergenze Metaboliche, "Sapienza" Università di Roma, Roma

Introduzione:Recentemente si è visto che anche i soggetti con deficit di GH dell'adulto(GHDA) presentano problemi di tipo psicosociale,nonostante abbiano statura quasi o del tutto normale.Tali pazienti riferiscono spesso: riduzione dell'energia fisica e mentale,insoddisfazione per la propria immagine corporea e scarsa memoria.E' stato dimostrato che la terapia con rhGH migliora non solo la funzione cardiorespiratoria e muscolare,ma anche cognitiva e psico-affettiva,insieme ad un aumento dell'energia e sensazione di maggiore benessere psico-fisico. I meccanismi attraverso cui il GH determina tali miglioramenti non sono chiari.Notevole importanza è stata attribuita al miglioramento della performance fisica.

Studio: Abbiamo valutato la possibile correlazione tra andamento della qualità della vita e della funzione respiratoria in pazienti con GHDA, prima e dopo 5anni di trattamento con rhGH.Sono stati selezionati 20 soggetti affetti da GHDA(13maschi, 7femmine)e deficit restrittivo respiratorio,di un'età compresa tra 22 e 71anni( $60\pm 17.1$ ),in controllo biochimico di malattia,con valori normali di IGF-1 etàcorrelati.

Gli stessi sono stati valutati prima e dopo 5 anni dall'inizio della terapia sostitutiva,per la qualità della vita,mediante QLS-H test e per la funzionalità respiratoria,tramite spirometria(prove di funzionalità respiratoria con curve flusso/volume,volume/tempo).Tali pazienti sono stati poi suddivisi in base alla durata della latenza terapeutica(in 12/20 >2anni; 8/20 <2anni)con lo scopo di valutare se la differente latenza potesse influenzare l'effetto della terapia stessa sulla funzione respiratoria e sulla qualità della vita.

Risultati: Abbiamo assistito ad un complessivo miglioramento della funzione respiratoria ed è stata osservata una differenza significativa tra i valori mediani di TLC e VR nei pazienti con latenza terapeutica <2anni(TLC=100,7%; VR=113,1%) e quelli nei pazienti con latenza terapeutica >2anni, i cui valori erano ai limiti inferiori della norma(TLC=83,45%; VR=67,15%).Il QLS-H Z-score ha evidenziato un miglioramento significativo,con valori medi di  $-1,49\pm 1,23$  alla diagnosi e  $-0,38\pm 0,82$  dopo 5 anni di terapia( $p<0,05$ ),raggiungendo i valori medi della popolazione generale.Non è emersa differenza significativa tra pazienti con differente latenza terapeutica.Tuttavia,i pazienti che iniziavano la terapia dopo più di 2 anni dalla diagnosi,presentavano valori di QLS-H Z-score alla diagnosi inferiori( $-1,68\pm 0,84$ ) ai pazienti con latenza terapeutica<2anni( $-0,59\pm 1,55$ ).

Conclusioni:l'aumento dei volumi polmonari in seguito a terapia può essere correlato ad un miglioramento della qualità della vita di tali pazienti,da attribuire ad un significativo miglioramento della performance fisica.

**PP041 - UN CASO DI DEFICIT CONGENITO MULTIPLO DI ORMONI IPOFISARI (MPHD) ASSOCIATO AD ANOSMIA CON VARIANTE GENETICA DEL GENE HESX1 (HOMEBOX GENE EXPRESSED IN EMBRYONIC STEM CELLS 1)**

C. Cacciatore<sup>1</sup>, B. Cangiano<sup>1</sup>, F. Guizzardi<sup>1</sup>, M. Moro<sup>1</sup>, L. Persani<sup>2</sup>, M. Bonomi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Divisione di medicina ad indirizzo endocrino-metabolico e laboratorio di ricerche endocrino-metaboliche Milano, <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli studi di Milano e IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Divisione di medicina ad indirizzo endocrino-metabolico e laboratorio di ricerche endocrino-metaboliche Milano

Varianti di HESX1, fattore di trascrizione coinvolto nell'ontogenesi ipofisaria, possono causare MPHDS ma anche deficit isolato di ormone della crescita o displasia setto-ottica (SOD), caratterizzata da agenesia delle strutture della linea mediana, ipoplasia del nervo ottico e ipopituitarismo. E' stato inoltre dimostrato che varianti monoalleliche di HESX1 possono causare la sindrome di Kallmann (SK), che può essere considerata una variante fenotipica lieve di SOD. Descriviamo il caso di un paziente giunto alla nostra osservazione a 21anni per scarsa crescita della barba e iposmia congenita. Riferiva uno zio materno con iposmia e problemi di fertilità. Il paziente riportava l'inizio della pubertà a quattordici anni e da sempre scarsa libido.

L'esame obiettivo mostrava un normale sviluppo sessuale (stadio Tanner G5P5). Gli esami eseguiti mostravano valori di gonadotropine basali ridotte con scarsa risposta allo stimolo con GnRH (LH basale=1.3 IU/L v.n. 1.7-8.6, LH picco=14.6 IU/L; FSH basale=1.0 IU/L v.n. 1.5-12.4, FSH picco=1.5 IU/L), valori di Testosterone totale ai limiti (TTe=12.2 nmol/L v.n.9.9-27.8) e bassi livelli di Testosterone libero calcolato (Te calcolato= 166 pmol/L v.n. >225 pmol/L). La restante funzione ipofisaria era normale inclusa la funzione tiroidea valutata con TSH-riflesso. Il test olfattometrico confermava la presenza di anosmia e la RMN mostrava una normale regione ipotalamo-ipofisaria ma agenesia dei bulbi olfattori. Veniva quindi posta diagnosi di KS e iniziata terapia sostitutiva con Testosterone. Le indagini genetiche dei geni candidati per KS non mostravano alterazioni di rilievo. Al primo controllo il paziente riferiva miglioramento del desiderio sessuale, incremento dei caratteri sessuali secondari e presenza di polluzioni notturne. Gli esami mostravano un buon compenso della funzione gonadica ma valori di funzione tiroidea suggestivi per ipotiroidismo centrale poi confermato dalla risposta ritardata e prolungata del TSH al TRH-test e dalla presenza di valori di FT4/FT3 inferiori alla norma poi trattati con LTiroxina.

L'analisi genetica è stata estesa ai geni candidati per MPHDS identificando una variante rara (MAF<0.01) in eterozigosi (c.385 G>A; p.V129I) del gene HESX1, già riscontrata in casi di MPHDS e di KS ma presente anche in rari casi controllo. Sono attualmente in corso le indagini nei famigliari del probando. Le varianti di HESX1 possono essere presenti sia in omo- che in eterozigosi. Queste ultime presentano un fenotipo generalmente meno severo e una penetranza ridotta con possibili portatori non affetti. Questo spiegherebbe l'iniziale maturazione puberale del probando che sviluppa solo in seguito un ipogonadismo centrale associato a ipotiroidismo centrale fino ad allora non diagnosticato.

## PP042 - FRATTURE VERTEBRALI MORFOMETRICHE IN ACROMEGALIA. RUOLO DELLA TERAPIA CONCOMITANTE CON L-TIROXINA

F. Maffezzoni<sup>1</sup>, S. Frara<sup>1</sup>, A. M. Formenti<sup>1</sup>, M. Mezzone<sup>1</sup>, L. Cerrì<sup>1</sup>, T. Porcelli<sup>1</sup>, F. Doglietto<sup>2</sup>, R. Maroldi<sup>3</sup>, G. Mazziotti<sup>4</sup>, A. Giustina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Università degli Studi di Brescia, <sup>2</sup>Dipartimento di Neurochirurgia, Spedali Civili di Brescia, <sup>3</sup>Il Radiologia, Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche, scienze radiologiche e sanità pubblica, Università degli Studi di Brescia, <sup>4</sup>S.C. di Medicina Interna, A.O. Carlo Poma di Mantova

L'acromegalia si associa ad un aumento della fragilità ossea e del rischio di fratture vertebrali (FV). Tuttavia i determinanti di tale rischio sono ancora oggetto di indagine e non è chiaro se il trattamento sostitutivo dell'ipopituitarismo coesistente possa influenzare la prevalenza e l'incidenza delle FV. In questo studio trasversale, quaranta pazienti acromegalici (24 M, 16 F, età media, 57 anni; range: 25-72), di cui 20 con malattia attiva, sono stati indagati per gli effetti del trattamento con L-tiroxina (L-T4) sulla prevalenza delle FV. Sette pazienti presentavano iposurrenalismo, 14 ipotiroidismo e 25 ipogonadismo (di cui 5 uomini e una donna in pre-menopausa in trattamento). I pazienti acromegalici sono stati successivamente valutati con la morfometria vertebrale e con la MOC DEXA della colonna lombare e del femore. 15 pazienti presentavano FV (37.5%) senza differenze significative per la presenza o meno di ipotiroidismo (50,0% vs 30,8%;  $p = 0,23$ ). Nei pazienti ipotiroidici, quelli con FV mostravano livelli più alti di FT4 nel siero (13,0 pg / ml, range: 7-17 vs.

9,7 pg / ml, range: 9-16;  $p = 0,02$ ) e di dose giornaliera di L-tiroxina (1,43 mcg / kg, range: 1,29-1,58 vs 0,92 mcg / kg, range: 0,7-1,1;  $p = 0,009$ ) senza correlazione di questi parametri con la BMD lombare/femorale. Le VF erano, inoltre, significativamente associate con l'età dei pazienti (odds ratio: 1,16; IC95% 1,05-1,3), l'ipogonadismo non trattato (odds ratio: 5,8; IC95% 1,4-24,2) e la durata di acromegalia attiva (odds ratio: 1,21; CI 95% 1,01-1,4), mentre nessuna associazione risultava con l'iposurrenalismo trattato, sesso, BMI e densità minerale ossea (BMD) lombare/femorale. In conclusione, questo studio fornisce una prima evidenza che un relativo overtreatment dell'ipotiroidismo centrale può influenzare il rischio di FV in pazienti con acromegalia, coerentemente con l'ipotesi fisiopatologica che l'eccesso di ormone tiroideo e l'ipersecrezione di GH abbiano effetti significativamente negativi sul rimodellamento osseo e la salute dello scheletro.

## PP043 - DIECI ANNI DI ESPERIENZA CON PASIREOTIDE NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI CUSHING IN UN SINGOLO CENTRO: CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI ED OUTCOMES

L. Trementino<sup>1</sup>, G. Michetti<sup>1</sup>, A. Angeletti<sup>1</sup>, G. Marcelli<sup>1</sup>, C. Concettoni<sup>1</sup>, M. Cardinaletti<sup>1</sup>, B. Polenta<sup>1</sup>, M. Boscaro<sup>2</sup>, G. Arnaldi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>AOU Ospedali Riuniti Ancona, *Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Ancona*, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina DIMED, *Ospedale Universitario di Padova, Unità di Endocrinologia Padova*

**Introduzione:** Pasireotide è il primo farmaco diretto a livello ipofisario approvato per il trattamento della Malattia di Cushing (MC). In questo studio riportiamo la nostra esperienza decennale con pasireotide nel trattamento dei pazienti affetti da MC. **Pazienti e Metodi:** Venti pazienti con MC de novo, ricorrente o persistente sono stati trattati con pasireotide sc c/o la Clinica di Endocrinologia di Ancona nel lasso temporale Dicembre 2003-Dicembre 2014 (12 pazienti in trials randomizzati e 8 pazienti in pratica clinica). La durata media del trattamento è stata 20.5 mesi (mediana 9 mesi; range 3-72 mesi).

**Risultati:** Il cambiamento percentuale medio ( $\pm$  SD) dei livelli di cortisolo libero urinario delle 24 ore (24h-CLU) all'ultimo follow-up è risultato  $-40.4\%$  ( $\pm 35.1$ ; range, 2-92%; riduzione mediana 33.3%) con un tasso di normalizzazione del 50% (10/20). Dieci pazienti hanno normalizzato i livelli di cortisolo salivare notturno (CSN) durante il trattamento. La normalizzazione del CSN si è associata a normalizzazione del 24h-CLU in 7/10 pazienti. Anche i livelli di cortisolo sierico ed ACTH plasmatico si sono ridotti in maniera significativa dal basale all'ultimo follow-up. Dal punto di vista clinico, vi è stata una riduzione significativa del peso corporeo e della pressione arteriosa indipendentemente dalla risposta del 24h-CLU al trattamento con pasireotide. Un peggioramento del profilo glucidico nel corso del trattamento si è verificato in tutti i pazienti eccetto uno. La prevalenza del diabete mellito è salita dal 40% (8/20) del basale all' 85% (17/20) dell'ultimo follow-up; tuttavia è stato necessario iniziare un trattamento antidiabetico solo nel 44% dei pazienti.

**Conclusioni:** Il trattamento con pasireotide si è associato a beneficio clinico e biochimico sostenuto nel tempo in circa il 60% dei pazienti. Le alterazioni del metabolismo glucidico sono una frequente complicanza del trattamento con pasireotide; tuttavia tale evento avverso appare di impatto clinico meno rilevante di quanto ritenuto potendosi gestire in circa la metà dei pazienti con interventi non farmacologici (dieta e stile di vita).

## PP044 - IL MANAGEMENT TERAPEUTICO DELLA MALATTIA DI CUSHING RECIDIVANTE: UN CASO CLINICO

R. Zaharia<sup>1</sup>, E. Le Marois<sup>1</sup>, L. Cazabat<sup>1</sup>, M. L. Raffin Sanson<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologie et Nutrition, Hopital Ambroise Paré, AP-HP Boulogne-Billancourt

**INTRODUZIONE:** la malattia di Cushing ( MC) è una malattia rara e la gestione terapeutica dei pazienti affetti dovrebbe essere discussa in sede multidisciplinare tra l'endocrinologo, il neurochirurgo, e il radioterapista. In caso di recidiva della malattia dopo adenomectomia ipofisaria per via trans-sfenoidale esistono diverse opzioni terapeutiche: il reintervento a livello ipofisario, la radioterapia e/o la terapia medica.

**CASO CLINICO:** Un paziente, nato nel 1954, giunto alla nostra osservazione in novembre 2002 per una MC con macroadenoma ipofisario 11x13mm.

Il 31/01/2003 ha beneficiato di adenomectomia ipofisaria completa per via transsfenoidale. L'esame istologico confermava la presenza di un adenoma corticotropo, (ACTH positivo > 75%, Ki67 <3%). Remissione precoce con ipocortisolismo postoperatorio.

Nel follow up, a 5 anni dell'intervento, è stato registrato la recidiva d'ipercortisolismo una nuova lesione ipofisaria alla RMN. Il 28.10.2008, dopo una valutazione multidisciplinare, il paziente è stato sottoposto a un reintervento con asportazione completa del nuovo adenoma. L'esame istologico conferma la presenza di un adenoma corticotropo, (ACTH positivo 70%, Ki67 <3%).

Normalizzazione del cortisolo nel periodo postoperatorio immediato.

Nel 2012 si è riscontrata una nuova recidiva ormonale, con una lesione a carico della regione ipofisaria sinistra di 4 mm: è stata iniziata la terapia con cabergolina 2 mg/sett per 3 mesi (non efficace) , poi con un'associazione farmacologica attiva a livello surrenale: Ketoconazole 400mg/die, Metirapone 3g/die e Mitotane 3g/die; questa terapia è risultata efficace; tuttavia è stata interrotta per la citolisi epatica persistente malgrado la sospensione di Ketoconazole.

Nel 2013, in seguito all' interruzione della terapia medica, è stata evidenziata una progressione tumorale e quindi è stato deciso una radioterapia convenzionale pituitaria, con 5400 cGy per 6 settimane di trattamento; in attesa della risposta sono stati somministrati Metopirone 2g/die e Mitotane 1.5g/die.

In aprile 2015, dopo una buona risposta tumorale iniziale alla RT, si è notato il progressivo incremento della lesione ipofisaria, sono stati aggiunti dei farmaci attivi a livello ipofisario: Pasireotide 1.2mg/die (sospeso dopo 2 mesi in quanto non era tollerato) e la cabergolina 3.5 mg/sett permettendo la stabilizzazione della malattia. Nel gennaio 2016, per progressione della lesione viene posta indicazione ad un intervento ipofisario di debulking prima di discutere il TEMODAL®. **CONCLUSIONE:** I casi di MC recidivanti dopo trattamento convenzionale sono rari. La scelta della terapia medica è una sfida per l'endocrinologo e deve essere guidata dall'efficacia della stessa, da fattori individuali del paziente, dall'esperienza e dal costo.

## PP045 - DISFUNZIONE IPOFISARIA MULTIPLA ASSOCIATA A SELLA VUOTA PARZIALE IN UNA PAZIENTE OBESA

G. Puliani<sup>1</sup>, R. Tozzi<sup>1</sup>, E. Gangitano<sup>1</sup>, D. Costantini<sup>1</sup>, S. Mariani<sup>1</sup>, A. M. Isidori<sup>1</sup>, A. Lenzi<sup>1</sup>, C. Lubrano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università Sapienza Roma

La sella vuota è una condizione anatomica caratterizzata dall'erniazione dello spazio subaracnoideo all'interno della sella turcica con compressione della ghiandola sul pavimento sellare. Sulla base dell'entità dell'erniazione si riconosce una forma parziale e una forma totale. La prevalenza della sella vuota, variabile tra il 6 e il 35%, è maggiore nei soggetti obesi, ipertesi e nelle multipare. Inizialmente considerata una diagnosi incidentale, la sella vuota può invece associarsi ad alterazioni endocrine. Le disfunzioni più comuni risultano essere l'iperprolattinemia e il deficit isolato di GH. Il deficit di gonadotropine è più raro e generalmente associato a sella vuota totale; la correlazione tra menopausa precoce e deficit gonadotropinico dovuto a sella vuota parziale non è mai stata descritta in letteratura.

Presentiamo il caso di una paziente di 49 anni, giunta alla nostra attenzione per obesità (BMI 49.9 kg/m<sup>2</sup>). In anamnesi diagnosi di microadenoma ipofisario PRL secernente associato a sella vuota all'età di 16 anni, trattato con bromocriptina. Una RM eseguita all'età di 29 anni documentava la scomparsa dell'adenoma ipofisario e la persistenza della sella vuota parziale. Riferiva 3 gravidanze a termine e menopausa precoce all'età di 42 anni (con familiarità negativa), per cui ha eseguito dosaggio delle gonadotropine risultate ai limiti inferiori della norma. Giunta alla nostra osservazione la paziente lamentava facile affaticabilità e debolezza. Eseguiva esami ematochimici di routine e valutazione endocrinologica basale che mostrava iperprolattinemia (78.2 ng/ml, v.n. 4.8-23.3), deficit di gonadotropine (LH 0.1 mUI/ml, v.n. 7.7-58.5; FSH 1.4 mUI/ml, v.n. 25.8-134.8), estradiolo 13 pg/ml (v.n. 8- 110) e normali valori di IGF-1, TSH e ACTH. L'esame obiettivo era nella norma, con assenza di galattorrea spontanea o provocata. Eseguiva RM che mostrava condizione di sella parzialmente vuota con ipofisi depiazzata a sinistra e peduncolo in asse. Per una migliore valutazione della funzione ipofisaria veniva eseguito il test di stimolo con GHRH + arginina, diagnostico per deficit di GH e il test al Synacthen (250 µg) che escludeva una insufficienza surrenalica secondaria.

Il nostro caso suggerisce che la condizione di sella vuota, anche parziale, possa associarsi a deficit ipofisari multipli responsabili di specifici quadri clinici, come la menopausa precoce. Data la variabilità della presentazione e delle alterazioni biochimiche riteniamo che i pazienti con sella vuota debbano sottoporsi a valutazione endocrinologica basale in presenza di sintomi, per valutare la necessità di sottoporsi a test dinamici ed individualizzare il trattamento.

## PP046 - CORTISONE LIBERO URINARIO COME POTENZIALE BIOMARKER NELLA DIAGNOSI DI SINDROME DI CUSHING MILD

M. Martino<sup>1</sup>, L. Trementino<sup>1</sup>, C. Concettoni<sup>1</sup>, G. Michetti<sup>1</sup>, M. Boscaro<sup>2</sup>, G. Araldi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica di Endocrinologia, Università Politecnica delle Marche Ancona, Italia,

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina DIMED, Università-Ospedale di Padova, Unità di Endocrinologia Padova, Italia

Introduzione: Nonostante il suo uso prolungato nella pratica clinica, la determinazione del cortisolo libero urinario (UFC) presenta numerosi inconvenienti dovuti a sensibilità (SE) e specificità (SP) subottimali soprattutto nel diagnosticare pazienti con Sindrome di Cushing (CS) mild.

Obiettivo: Determinare la performance di UFC e del suo metabolita cortisone (UFE) misurati attraverso metodiche accurate quali HPLC e LC-MS/MS nella diagnosi di CS.

Pazienti e Metodi: 67 pazienti CS [43 Malattia di Cushing (31 de novo, 12 persistenti/recidive), 16 CS surrenalici, 8 CS ectopici; 18 M, 49 F; età media 46.4±13.3 anni] sono stati confrontati con 49 pazienti non-CS di pari sesso ed età. Tutti i pazienti si sono rivolti al nostro reparto da Gennaio 2004 a Dicembre 2014 per sospetto ipercortisolismo. UFF ed UFE sono stati misurati mediante HPLC fino ad Ottobre 2009, successivamente mediante LC-MS/MS. Per i CS l'analisi è stata condotta sui valori medi ottenuti da almeno 2 raccolte urinarie delle 24h fornite. I range di riferimento per UFF ed UFE erano rispettivamente 9.2–45.2 µg/24h e 14.5–94.6 µg/24h. SE e SP sono state calcolate a vari cut-off analizzando la curva ROC.

Risultati: UFF ed UFE erano significativamente più elevati nei CS rispetto ai non-CS. Misurato in HPLC, UFF aveva una performance diagnostica subottimale (SE75.8%, SP 81.1%; cut-off>33.9 µg/24h). Nei campioni valutati in LC-MS/MS, UFF presentava SE 88.2% e SP 91.2% (cut-off>47.4 µg/24h). Per entrambe le metodiche UFE mostrava una performance migliore: in particolare, in LC-MS/MS mostrava SE 97.1% e SP 91.7% al cut-off>88.7 µg/24h. Stratificando i CS in base alla severità di malattia, UFE misurato in LC-MS/MS mostrava un buon profilo diagnostico con SE 92.3% e SP 91.7% (cut-off>88.7 µg/24h) anche nei CS mild (UFF<2xULN), in cui la performance di UFF era scarsa (SE 84.6%, SP 75%; cut-off>44.2 µg/24h). Nei CS di grado moderato-severo (UFF≥2xULN) UFF ed UFE mostravano un'ottimale performance diagnostica, con SE e SP 100%. La performance di UFF ed UFE nei CS non differiva considerando età, sesso, eziologia, stato di malattia.

Conclusioni: UFE misurato in LC-MS/MS sembra essere un nuovo, buon biomarker nella diagnosi di CS specie nei pazienti con ipercortisolismo mild, nei quali il dosaggio di UFF comporta un maggior rischio di errori diagnostici.

## PP047 - GESTIONE HUB AND SPOKE DI UN CASO DI INAPPROPRIATA SECREZIONE DI TSH

N. Prencipe<sup>1</sup>, A. Berton<sup>1</sup>, F. Guaraldi<sup>1</sup>, M. Caputo<sup>1</sup>, V. D'Angelo<sup>1</sup>, S. V. Di Giacomo<sup>1</sup>, M. Parasiliti Caprino<sup>1</sup>, V. Cambria<sup>1</sup>, F. Gatti<sup>1</sup>, V. Gasco<sup>1</sup>, S. Grottolì<sup>1</sup>, E. Ghigo<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Università degli Studi di Torino

Donna di 33 anni. Non familiarità per patologia tiroidea o ipofisaria. APR silente. Assunta EP a scopo contraccettivo. Nel 1/2015, per tachicardia, veniva posta diagnosi di ipertiroidismo secondario (FT4 43.6 pg/ml FT3 11.02 pg/ml TSH 3.8 µUI/ml). Alla RMN si confermava la presenza di lesione espansiva sellare sinistra con componente cistica interna (0.8 cm). Si segnalava, inoltre, autoimmunità tiroidea (TrAb e AbTPO) negativa, gozzo diffuso all'ETG tiroide e vivace e omogenea captazione alla scintigrafia con Tc99. Tachicardia, eretismo psichico, tremori e calo ponderale. Trattata per breve periodo con tiamazolo (max 15 mg) e propranololo, sospesi per bradicardia e peggioramento ormonale (FT4 36.9 pg/ml FT3 13.96 pg/ml TSH 6.67 µUI/ml). A 3/2015 si effettuava tentativo terapeutico con Octreotide LAR 20 mg con netta e precoce inibizione dei livelli ormonali ed evoluzione in ipotiroidismo franco (TSH 0.07 µUI/ml FT4 5.8 pg/ml FT3 1.51 pg/ml), quadro persistente a 2 mesi dall'iniezione. Per recidiva di tireotossicosi a 6/2015 (FT4 35.6 pg/ml FT3 9.51 pg/ml TSH 2.74 µUI/ml) effettuava nuova somministrazione di Octreotide LAR 10 mg con normalizzazione dei parametri e persistenza di eutiroidismo a 2 mesi (FT4 13.8 pg/ml Ft3 4.14 pg/ml TSH 2.91 µUI/ml). Effettuata infine un'ultima somministrazione di Octreotide LAR 5 mg a 3 mesi dalla precedente. Nel 10/2015 giunge alla nostra osservazione. Alla RMN di 10/2015 quadro morfologico stabile in cui, tuttavia, era apprezzabile la regressione dell'area cistica. I valori di alfa-subunità risultavano inibiti in corso di Octreotide LAR e di norma in sospensione protratta (0.1-0.2 mUI/ml). La restante funzionalità ipofisaria risultava di norma (PRL 21.9 ng/ml, ACTH 26 pg/ml, cortisolo 15.9 µg/dl, IGF-I 131 ng/ml). A 12/2015, per recidiva di tireotossicosi si dava indicazione a terapia con octreotide s.c. (300 µg/die) con controllo ormonale buono e precoce, nebulololo e all'intervento di exeresi eseguito in data 26/01/2016 per via endoscopica endonasale con endoscopio 3D. All'istologico si confermava positività per Ab anti-sinaptofisina e debole positività per TSH, negative le altre tropine ipofisarie. Nel post intervento controlli quotidiani di elettroliti, osmolarità plasmatica e urinaria escludevano diabete insipido centrale o altre complicanze. Nell'immediato post-operatorio ipotiroidismo secondario (ft4 8.6 pg/ml ft3 1.4 pg/ml TSH 0.305 µUI). A 1 mese dall'intervento eutiroidismo (ft4: 1.1 ng/dl ft3 2.41pg/ml TSH 1.29 µUI/ml) e normale livelli di cortisolo (cortisolo: 8.53 µg/dl). Completa regressione della sintomatologia presente alla diagnosi. La gestione di patologie rare è ottimale quando esiste una collaborazione efficace tra endocrinologia territoriale e III° livello.

## PP048 - 50 SFUMATURE DI CUSHING

M. Battocchio<sup>1</sup>, A. Rebellato<sup>1</sup>, M. Ferrata<sup>1</sup>, L. Russo<sup>1</sup>, E. De Carlo<sup>1</sup>, F. Fallo<sup>1</sup>, R. Vettor<sup>1</sup>, C. Martini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Medica 3, Dipartimento di Medicina –DIMED–, Università di Padova, Padova

L'ipercortisolismo endogeno è una condizione rara (2-5 casi per milione per anno) che comprende forme a genesi ipofisaria, surrenalica ed ectopica. Una donna di 50 anni giungeva alla nostra attenzione per comparsa dall'anno precedente di modeste stimate compatibili con Cushing senza altri elementi significativi in anamnesi.

All'esame obiettivo si rilevava lieve accumulo di adipi al collo, rubeosi al volto con iniziale facies lunaris, non strie rubre, ipertensione arteriosa di grado 2 (160/90 mmHg). Le indagini biomorali mostravano cortisolo ore 8 nella norma in assenza della fisiologica caduta notturna, CLU elevato in 2/4 determinazioni, ACTH ore 8 normale senza caduta notturna e con risposta vivace al CRH test; il test al desametasone ad alte dosi documentava una cortisolemia ai limiti della soppressione (58 nmol/L). Una RM ipofisaria evidenziava un quadro di sella parzialmente vuota senza immagini compatibili con adenoma. Lo studio iniziale veniva comunque completato con l'esecuzione di una TC addome per surreni con mdc che mostrava formazione solida al surrene sn di 15x12 mm suggestiva per adenoma e confermata alla RM. Ipotizzando comunque una genesi ipofisaria del quadro funzionale si intraprendeva terapia con cabergolina (0.5 mg 1/2 cp x2/sett) osservando una regressione dei segni di ipercortisolismo descritti in precedenza e il ripristino del ritmo circadiano di cortisolo già a pochi mesi dall'inizio della terapia. I controlli morfologici a 1 anno dall'inizio del trattamento sia a livello ipofisario che surrenalico risultavano invariati e i parametri ormonali permanevano ben controllati tanto da indurci negli anni alla graduale riduzione posologica della cabergolina. A circa 3 anni dalla diagnosi veniva tuttavia documentata la ricomparsa di segni clinici di ipercortisolismo in associazione a perdita del ritmo circadiano del cortisolo plasmatico e salivare con valori di ACTH ancora una volta inappropriatamente normali. Dopo wash-out della terapia con dopamino-agonista, le indagini biomorali riconfermavano il quadro di ipercortisolismo, ma con ACTH soppresso; il test al desametasone a basse ed alte dosi documentava mancanza di soppressione. Una RM addome superiore non rilevava variazioni rispetto alle precedenti indagini. Veniva pertanto avvalorato il sospetto clinico di autonomizzazione funzionale del nodo surrenalico sn per cui si inviava la paziente a surrenectomia sn. L'esame istologico deponeva per adenoma della corticale del surrene di tipo misto, a nodo singolo prevalente, costituito da cellule della fascicolata, senza necrosi, senza atipie, con numerosi micronoduli della corticale. Il caso descritto mette in luce possibili difficoltà nella caratterizzazione eziologica dell'ipercortisolismo endogeno e conseguentemente nella gestione terapeutica.

## PP049 - UNA NUOVA MANIFESTAZIONE ENDOCRINOLOGICA DELLA SINDROME DA DELEZIONE DEL CROMOSOMA 22

S. D'Andrea<sup>1</sup>, L. Vroonen<sup>2</sup>, M. L. Jaffrain-Rea<sup>3</sup>, S. Francavilla<sup>1</sup>, A. Beckers<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi di L'Aquila, <sup>2</sup>Dipartimento di Endocrinologia, Centro Ospedaliero Universitario, Università di Liegi, <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi di L'Aquila

La sindrome da delezione del braccio lungo del cromosoma 22 (22qDS) è la più comune e clinicamente significativa sindrome da delezione cromosomica nell'uomo.

Essa è caratterizzata da un largo spettro di manifestazioni, a cui sono stati di volta in volta associati diversi nomi, in base alle principali caratteristiche cliniche. I pazienti con diagnosi in età adulta presentano una sintomatologia differente e solitamente meno grave, rispetto al fenotipo classico del bambino, con una prevalenza di disturbi psichiatrici ed endocrini. Di seguito descriviamo il caso clinico di un 28enne magrebino con bassa statura (165 cm), ripetuti episodi di crisi epilettiche associati ad ipocalcemia ed ipoparatiroidismo (PTH 11 pg/mL). Un bilancio ormonale completo rivelava la presenza di bassi valori di IGF-1 (67 ng/mL) e deficit dell'ormone della crescita (GHD) (GH<0.1 ng/mL), che si confermava dopo test di stimolo con glucagone (valore di picco GH: 0.27 ng/mL). L'ipofisi appariva nettamente di dimensioni ridotte ad esame RMN. Recentemente la sua terza figlia deceduta dopo 5 mesi dal parto per complicanze da stenosi aortica severa era risultata affetta da 22qDS, pertanto anche i genitori sono stati sottoposti a test genetico che ha rivelato la stessa delezione nel padre in 22q11.2(TBX1x1). La prevalenza di bassa statura nei pazienti con 22qDS in età pediatrica è stimata tra il 36% ed il 67%, e solamente nel 32% di questi pazienti è stato documentato un GHD. Il 10% degli adulti con diagnosi di 22qDS non raggiunge l'altezza predetta, ma non sono stati documentati casi di GHD fra di essi. I meccanismi patogenetici alla base dell'associazione tra 22qDs e difetti dell'asse somatotropo non sono conosciuti. Il principale gene coinvolto nello sviluppo delle caratteristiche cliniche nella sindrome da delezione 22q è TBX1.

Mutazioni puntiformi in TBX1 sono state sporadicamente riportate in pazienti con diagnosi clinica della malattia ma sempre in assenza della delezione in 22q11.2.

Questo è il primo caso documentato in letteratura di associazione tra la 22qDS e GHD, a conferma dell'eterogeneità della 22qDS.

## PP050 - ASSETTO GLICO-METABOLICO IN GIOVANI ADULTI GUARITI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DIAGNOSTICATA IN ETA' PEDIATRICA

F. Felicetti<sup>1</sup>, P. Fornengo<sup>2</sup>, E. Biasin<sup>3</sup>, N. Fortunati<sup>1</sup>, P. Cavallo Perin<sup>2</sup>, F. Fagioli<sup>3</sup>, E. Brignardello<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Transizione per Neoplasie Curate in Età Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza Torino, <sup>2</sup>Medicina Generale 3, AOU Città della Salute e della Scienza Torino, <sup>3</sup>Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza Torino

### Introduzione

Oggi circa l'80% dei pazienti affetti da un tumore pediatrico guarisce e diventa un childhood cancer survivor (CCS). Tuttavia, anche con i moderni protocolli di terapia i late effects non sono rari e, fra questi, le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte non oncologica nei CCS. Oltre al danno cardiaco diretto provocato dalla radioterapia (RT) e dalla chemioterapia (CT) con antracicline, è stato ipotizzato che le terapie oncologiche possano causare alterazioni dell'assetto lipidico e rendere il plasma più aterogeno, contribuendo così all'aumentato rischio cardiovascolare che si osserva nei CCS. Scopo dello studio è valutare l'assetto glicometabolico in CCS guariti da leucemia linfoblastica acuta (LLA), in funzione dei trattamenti oncologici effettuati.

### Pazienti e metodi

Sono stati inclusi nello studio 42 pazienti consecutivi curati per LLA in età pediatrica, di età >18 anni ed off-therapy da almeno 5 anni, attualmente seguiti presso una struttura dedicata al long-term follow-up dei CCS. In funzione delle terapie effettuate per curare la leucemia, i pazienti sono stati divisi in due gruppi: TMO- (sola CT) e TMO+ (CT + trapianto di cellule staminali emopoietiche [TMO] condizionato mediante total body irradiation [TBI]). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che, oltre alla TBI, hanno ricevuto altri tipi di RT. Sono stati valutati colesterolo totale, HDL, HDL2, HDL3, LDL, Trigliceridi, sd-LDL, Apolipoproteina A, Apolipoproteina A1, Apolipoproteina B, HbA1c e PCR-hs.

Risultati 21 pazienti (M:F=14:7; età media 29,2 anni) sono stati inclusi nel gruppo TMO+ e 21 (M:F=14:7, età media 24,7 anni) nel gruppo TMO-. I livelli di colesterolo totale (200,7±37,6 vs 162,45±24,2 mg/dl, p<0,001), LDL (123,3±35,0 vs 89,3±17,3 mg/dl, p<0,001), Trigliceridi (196,1±166,2 vs 95,2±50,4 mg/dl, p<0,05), Apolipoproteina B (110,2±25,7 vs 84,8±21,0 mg/dl, p<0,005), sd-LDL (41,9±19,5 vs 20,84±9,5 mg/dl, p<0,001), HbA1c (38,6±3.6 vs 35.9±3.5 mmol/mol, p<0.02) e PCR-hs (2.9±2,7 mg/dl vs 1,1±1,0 mg/l, p<0,01), così come il rapporto Colesterolo totale/HDL (p<0,001) e quello Apo B/Apo A1 (p<0,01), sono risultati più elevati nel gruppo TMO+. Inoltre, nel gruppo TMO+ i livelli di HDL2 erano più bassi (14,3±8,8 vs 20,55±9,0 mg/dl, p<0,05).

### Conclusioni

I CCS curati per LLA mediante TMO condizionato con TBI hanno un profilo glicometabolico marcatamente più aterogeno di quelli trattati con sola CT. Tali alterazioni certamente contribuiscono a determinare l'aumento di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari osservato in questi pazienti e ne giustificano un più intenso follow-up cardio-metabolico.

**PP051 - RUOLO PROGNOSTICO DELLA CITOCHINA B-LYMPHOCYTE STIMULATOR (BLyS) NEL FOLLOW-UP DI UN'AMPIA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE NEUROENDOCRINO**

*F. Grimaldi<sup>1</sup>, C. Motta<sup>1</sup>, C. Cipri<sup>1</sup>, V. Calabrò<sup>1</sup>, V. Tonelli<sup>1</sup>, C. Pistis<sup>2</sup>, E. Tonutti<sup>3</sup>, F. Curcio<sup>3</sup>, M. Fabris<sup>3</sup>, F. Vescini<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Udine, <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche Udine, <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina di Laboratorio Udine*

Obiettivi: valutare il potenziale ruolo prognostico della citochina B-Lymphocyte Stimulator (BLyS) in un'ampia popolazione di pazienti con tumore neuroendocrino (NET). Metodi: sono stati studiati 124 pazienti consecutivi non selezionati affetti da NET (maschi 48.4%, età media 63.4±12.9 anni; durata media di malattia 5.9±4.4 anni): 36 pazienti con NET polmonare (24 carcinoidi tipici, 11 atipici, 1 carcinoma neuroendocrino a grandi cellule), 47 con NET gastro-intestinale (GE-NET) e 41 con lesioni pancreatiche (30 non secernenti e 11 secernenti: 9 insulinomi, 2 glucagonomi). In 23 casi sono state eseguite almeno 3 valutazioni sieriche di BLyS durante il follow-up e il monitoraggio della malattia (progressione, stabilizzazione o remissione) è stato eseguito in accordo ai criteri radiologici RECIST e a valutazioni biochimiche e cliniche.

I pazienti sono stati confrontati con un gruppo di 77 donatori sani, comparabili per età e sesso. I livelli sierici di BLyS sono stati dosati mediante metodica ELISA, mentre la Cromogranina A (CgA) con un metodo immunoenzimatico.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante GraphPad Prism e IBM SPSS20. Risultati: i valori sierici di BLyS risultavano significativamente maggiori nei pazienti con NET rispetto ai controlli (1274±808.6 pg/ml vs 666.5±240.3 pg/ml; p<0.0001). Un cut-off di 932 pg/ml, ottenuto dall'analisi della curva ROC, mostrava una sensibilità del 96% ed una specificità del 67% nel discriminare i pazienti dai controlli (AUC: 0.9003; 95% CI=0.8562-0.944). I valori di BLyS mostravano una debole correlazione positiva con CgA (r=0.19 e p=0.035), mentre non risultavano correlati con Ki67, grading o localizzazione del NET. Nei pazienti in remissione dopo chirurgia, i valori di BLyS mostravano un trend, non significativo, di riduzione graduale nel tempo (1478±1398 pg/ml entro 6 mesi vs 1043±514.5 pg/ml dopo 6 mesi; p=0.08). I pazienti metastatici presentavano valori tendenzialmente più elevati di BLyS rispetto ai pazienti privi di metastasi (p=0.052). I pazienti con malattia stabile mostravano valori minori di BLyS rispetto ai pazienti in progressione (1177±365.6 pg/mL vs 1521±680.9 pg/ml; p=0.046). Infine, valori di BLyS elevati al baseline non sembravano predire la progressione della malattia nel follow-up.

Conclusioni: questo lavoro è il primo condotto su un'ampia serie di pazienti con NET che ha dimostrato un potenziale ruolo diagnostico e prognostico di BLyS come nuovo marcatore di laboratorio. Valori elevati si associano alla presenza di un tumore neuroendocrino; tuttavia essi non sembrano comunque possedere un ruolo prognostico alla diagnosi, ma possono essere utili nel follow-up per identificare una malattia più severa, con tendenza alla progressione nonostante i trattamenti.

**PP052 - ALTERAZIONI TIROIDEE FUNZIONALI E MORFOLOGICHE IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL COLON-RETTO METASTATICO IN TRATTAMENTO CON REGORAFENIB. RISULTATI DI UNO STUDIO PROSPETTICO**

F. Pani<sup>1</sup>, L. Orgiano<sup>2</sup>, F. Boi<sup>1</sup>, E. Massa<sup>2</sup>, C. Maddedu<sup>2</sup>, G. Astara<sup>2</sup>, V. Pusceddu<sup>2</sup>, M. Scartozzi<sup>2</sup>, S. Mariotti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Mediche "M.Aresu" Cagliari,

<sup>2</sup>Oncologia Medica, Dipartimento di Scienze Mediche "M.Aresu" Cagliari

Introduzione: Isolate segnalazioni di disfunzione tiroidea associata a trattamento con Regorafenib, un inibitore tirosino-chinasico (TKI) recentemente approvato per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico pluritratati, sono state recentemente pubblicate. A differenza di altri TKI, non sono tuttavia ancora disponibili studi sistematici.

Scopo dello studio: Valutazione prospettica della funzione e dell'autoimmunità tiroidee e della morfologia ghiandolare prima e fino a 4 mesi di trattamento con Regorafenib (Stivarga) in pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico. Tutti i pazienti presentavano la stessa stadiazione tumorale, normale funzione tiroidea e nessuna evidenza di autoimmunità tiroidea preesistente. Materiali e metodi: Sono stati selezionati 17 pazienti (7 maschi e 10 femmine, età media  $64,2 \pm 7,8$  anni), che sono stati sottoposti al dosaggio mensile basale di FT3, FT4, TSH, anticorpi antitireoperossidasi (AbTPO), antitireoglobulina (AbTg), e a valutazione morfologica ghiandolare con ecografia color doppler. Il farmaco è stato somministrato in tutti i casi, come da protocolli standard al dosaggio pieno di 160 mg al giorno per via orale a cicli di 3 settimane ("on") e una di sospensione ("off").

Risultati: 7/17 pazienti (42%) sviluppavano ipotiroidismo in fase "on" (TSH  $7,9 \pm 4,9$ , range 18,5-7) già dal primo ciclo di terapia. 4 pazienti con maggior grado di ipotiroidismo (mediana TSH 12.5 mIU/L), mostravano il più elevato score di astenia (G3), considerato come il più frequente e serio evento avverso generale causato da questo farmaco. 2/17 (12%) pazienti sviluppavano titoli medio-alti di AbTPO (199-88 IU/ml) al primo e al secondo ciclo di terapia. 9/17 (52%) pazienti mostravano inoltre una significativa riduzione del volume ghiandolare tiroideo (da  $8,6 \pm 2,2$  ml a  $5,8 \pm 1,6$  ml) dopo 4 mesi di terapia ( $p < 0,01$ ), con associata la comparsa di ipoecogenicità di grado moderato e una significativa riduzione della vascolarizzazione parenchimale ( $p < 0.05$ ).

Conclusioni:

Questi dati preliminari indicano che il Regorafenib, come altri TKI, causa rapidamente ipotiroidismo in circa la metà dei pazienti, e probabilmente innesca anche autoimmunità tiroidea. La diagnosi precoce di ipotiroidismo appare fondamentale per la corretta interpretazione dell'astenia, e potrebbe evitare inutili riduzioni del dosaggio del farmaco. Ulteriori studi condotti con follow-up più lungo saranno necessari per meglio caratterizzare gli effetti a più lungo termine del Regorafenib sulla funzione tiroidea e sulla gestione oncologica dei pazienti.

## PP053 - ESPRESSIONE DELLA LIVINA/BIRC7 COME MARKER DI MALIGNITÀ NEI TUMORI CORTICOSURRENALICI

B. Altieri<sup>1</sup>, S. Sbiera<sup>2</sup>, S. Della Casa<sup>1</sup>, S. Steinhauer<sup>2</sup>, V. Wild<sup>3</sup>, G. Fadda<sup>4</sup>, A. Rosenwald<sup>3</sup>, A. Pontecorvi<sup>1</sup>, M. Fassnacht<sup>2</sup>, C. L. Ronchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Endocrinologia e Malattie del metabolismo, Università Cattolica del Sacro Cuore Roma, <sup>2</sup>Unità di endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Medicina Interna I, Ospedale Universitario di Wuerzburg Wuerzburg, Germania, <sup>3</sup>Dipartimento di Patologia Wuerzburg, Germania, <sup>4</sup>Divisione di Anatomia Patologica e Istologia, Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

Introduzione: La livina/BIRC7 è un membro della famiglia delle proteine inibitrici dell'apoptosi ed è coinvolta nei meccanismi di sviluppo e progressione dei tumori. In uno studio precedente, abbiamo identificato frequenti alterazioni del numero di copie (CNA) della regione cromosomica 20q13.3 codificante il gene BIRC7, in 6/24 adenomi corticosurrenalici (ACA, 25%) e in 14/22 carcinomi corticosurrenalici (ACC, 68%) (Ronchi et al., Plos One 2013). Scopo dello studio è stato la valutazione dell'espressione della livina/BIRC7 e degli altri membri del suo pathway nei tumori corticosurrenalici e la correlazione con i parametri clinico-patologici.

Metodi: L'espressione del mRNA della livina/BIRC7, delle due isoforme  $\alpha$  e  $\beta$ , di BIRC4, di casp3 e di DIABLO, è stata valutata tramite qRT-PCR in 82 tessuti surrenalici congelati (34 ACC, 25 ACA e 23 ghiandole surrenaliche normali=GSN), comprendenti 19 coppie di tumori e GSN adiacenti. La valutazione proteica della livina è stata effettuata mediante immunistochemica in 286 tessuti in paraffina (195 ACC, 67 ACA, 24 GSN), di cui 32 tumori (17 ACA e 15 ACC) precedentemente valutati nello studio dei polimorfismi genetici.

Risultati: A livello di mRNA, la livina/BIRC7 è risultata significativamente più alta negli ACC che negli ACA e negli GSN ( $0.06 \pm 0.12$  vs  $0.004 \pm 0.014$  o  $0.002 \pm 0.02$ , rispettivamente,  $p < 0.01$ ), ed è risultata costantemente più espressa nei tumori a confronto con la GSN adiacente. Non sono state evidenziate significative differenze nell'espressione di mRNA della casp3, di BIRC4 e di DIABLO tra i tre gruppi. Anche a livello proteico, la livina è risultata più espressa negli ACC in confronto con gli ACA e le GSN (H-score medio:  $2.0 \pm 0.6$  vs  $1.67 \pm 0.57$  o  $1.45 \pm 0.69$ , rispettivamente,  $p < 0.01$  per trend). Non sono state osservate correlazioni tra la livina/BIRC7 e i parametri istologici quali la dimensione del tumore, il Weiss score, l'indice proliferativo Ki67 e l'outcome clinico. Abbiamo osservato, invece, una forte correlazione tra le CNA del gene BIRC7 e l'espressione proteica della livina. In particolare la livina è risultata essere più espressa nei tumori che presentavano una CNA ( $n=14$ , di cui 12 con Hscore 2-3) rispetto ai tumori che non presentavano tale alterazione ( $n=18$ , di cui 11 con H-score 2-3,  $p=0.0001$ ). Conclusioni: Il nostro studio ha dimostrato che la livina/BIRC7 è specificatamente over-espressa nei carcinomi corticosurrenalici, suggerendo un suo possibile coinvolgimento nella tumorigenesi. Inoltre la livina/BIRC7 potrebbe rappresentare un nuovo marker di malignità nella ghiandola surrenalica ed essere proposta come nuovo bersaglio per una eventuale "target therapy".

## PP054 - EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TERAPIA CON ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO 1 E SINDROME DI ZOLLINGER-ELLISON

R. Modica<sup>1</sup>, G. Pizza<sup>1</sup>, F. Lo Calzo<sup>1</sup>, V. Ramundo<sup>1</sup>, A. Colao<sup>1</sup>, A. Faggiano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità di Endocrinologia, Università Federico II Napoli, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità di Endocrinologia, Università Federico II; Istituto Nazionale Tumori, "Fondazione G. Pascale" Napoli

### Introduzione

La sindrome di Zollinger-Ellison (ZES), dovuta a tumore neuroendocrino secernente gastrina (gastrinoma), si manifesta con ipersecrezione acida gastrica, ulcere peptiche refrattarie e ricorrenti e determina complicanze severe se non trattata. In pazienti affetti da Neoplasia Endocrina Multipla Tipo 1 (MEN1), la ZES si presenta in età precoce e la resezione chirurgica del gastrinoma è controversa poiché spesso richiede interventi demolitivi. Gli inibitori di pompa protonica (IPP) rappresentano la terapia di prima linea, sebbene sussistano alcuni dubbi sugli effetti a lungo termine, riguardanti il malassorbimento di nutrienti che richiedono acidità gastrica, l'ipergastrinemia e l'acloridria croniche e la possibile associazione con fratture ossee. Rispetto agli IPP, gli analoghi della somatostatina (SSA) sopprimono l'ipergastrinemia ed hanno anche effetto antiproliferativo.

### Obiettivo

Obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia con IPP e SSA in pazienti affetti da MEN1, ZES e gastrinoma.

### Materiali e Metodi

Sono stati valutati retrospettivamente 18 pazienti con ZES in MEN1 (12 maschi, 6 femmine, età media 36 anni) e gastrinoma localizzato al pancreas (7 pazienti), pancreas e duodeno (7 pazienti), duodeno (4 pazienti). Tutti i pazienti sono stati trattati con IPP (media 12 mesi, range 6-19) e successivamente è stata aggiunta terapia con SSA. Il follow up medio è stato 104 mesi (range 6-203).

### Risultati

Gastrina e Cromogranina A (CgA) basali erano elevate in tutti i pazienti. Dopo terapia con soli IPP, gastrina e CgA rimanevano elevate in 14 pazienti (78%) e si riducevano in 4 pazienti (22%); nel 50% dei pazienti si otteneva completa risoluzione dei sintomi gastrointestinali e nel restante 50% la risoluzione era parziale. Dopo l'aggiunta in terapia di SSA, gastrina e CgA mostravano riduzione o normalizzazione in 17 pazienti (94%) e rimanevano elevate in 1 paziente (6%), inoltre in 16 pazienti (90%) si otteneva completa risoluzione dei sintomi gastrointestinali. La valutazione radiologica non ha mostrato progressione di malattia. Non sono stati registrati effetti avversi seri o inattesi durante terapia con SSA.

### Conclusioni

Questi dati suggeriscono che la terapia con SSA in pazienti affetti da MEN1 e ZES è sicura ed efficace sia nel ridurre l'ipergastrinemia, che nel risolvere la sintomatologia clinica e rispetto agli IPP ha un effetto di stabilizzazione sul tumore. Ulteriori studi sono necessari per confermare questi dati.

## PP055 - STILE DI VITA E FATTORI DI RISCHIO METABOLICI IN PAZIENTI CON TUMORI NEUROENDOCRINI DEL PANCREAS

G. Pizza<sup>1</sup>, R. Modica<sup>1</sup>, F. Lo Calzo<sup>1</sup>, V. Ramundo<sup>1</sup>, P. Buonomano<sup>1</sup>, A. Colao<sup>1</sup>, A. Faggiano<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Medicina Clinica e chirurgia, Unità di Endocrinologia, Università Federico II Napoli,  
<sup>2</sup>Istituto Nazionale dei Tumori, "Fondazione G. Pascale", Medicina Clinica e chirurgia, Unità di Endocrinologia, Università Federico II Napoli

Introduzione: E' ben noto che le componenti della Sindrome Metabolica (SM) e abitudini alimentari scorrette sono potenziali fattori di rischio per lo sviluppo di adenocarcinoma del pancreas. Nessuno studio pubblicato, indaga sul profilo metabolico e sul pattern dietetico in pazienti con tumori neuroendocrini del pancreas (pNETs). Scopo: Valutare la relazione tra parametri relativi allo stile di vita (pattern dietetico, fumo, attività fisica e familiarità per cancro), fattori metabolici e l'outcome di malattia in pazienti affetti da pNET sporadico. Pazienti e metodi: Trentatré pazienti affetti da pNET sporadico non funzionante sono stati arruolati nello studio. Trentatré soggetti matched per età e sesso sono stati utilizzati come controlli. Il peso, l'altezza, circonferenza addome, pressione arteriosa, abitudine al fumo e all'attività fisica, pattern dietetico e tutti i parametri metabolici sono stati valutati al momento della diagnosi. Sono stati valutati: glicemia a digiuno, livelli di colesterolo totale, livelli di colesterolo-LDL ed HDL, trigliceridi e concentrazione di Cromogranina A. Risultati: La diagnosi di diabete è stata fatta nel 21% dei pazienti alla diagnosi di pNET e nel 6% dei controlli ( $p=0.003$ ). Una percentuale più alta di pazienti rispetto ai controlli presentava dislipidemia ed obesità ( $p=0.008$ ). L'aderenza alla dieta mediterranea (DM) era più bassa nei pazienti rispetto ai controlli ( $p=0.047$ ). All'analisi multivariate l'ipercolesterolemia e la bassa aderenza alla DM si confermavano essere i fattori di rischio per pNET ( $p=0.01$ ).

L'indice Ki-67% e il diametro del tumore erano significativamente maggiori nei pazienti con storia familiare di cancro ( $p=0.095$ ,  $p=0.002$ ; rispettivamente). L'indice Ki-67% era significativamente più basso nei pazienti con abitudine all'attività fisica ( $p=0.007$ ). Una correlazione positiva è stata osservata tra la dimensione del tumore, il peso e i valori di pressione diastolica ( $p=0.031$ ). Ki-67% correlava positivamente con il colesterolo totale ( $p=0.013$ ) e colesterolo LDL ( $p=0.007$ ). I livelli di trigliceridi correlavano positivamente con il grading del tumore ( $p=0.025$ ).

Conclusioni: La SM e le sue componenti sono fattori di rischio rilevanti per lo sviluppo di pNET. Un maggiore controllo delle alterazioni lipidiche, dell'ipertensione e l'incremento dell'attività fisica possono ridurre il rischio di pNET e migliorarne la prognosi al suo esordio.

## PP056 - RUOLO DEL MICROAMBIENTE IN UNA LINEA CELLULARE MURINA DI FEOCROMOCITOMA SDHB SILENZIATA. VALUTAZIONE METABOLICA E FUNZIONALE

E. Rapizzi<sup>1</sup>, V. D'Antongiovanni<sup>1</sup>, S. Martinelli<sup>1</sup>, L. Canu<sup>1</sup>, T. Ercolino<sup>1</sup>, V. Giachè<sup>1</sup>, S. Richter<sup>2</sup>, G. Eisenhofer<sup>2</sup>, M. Mannelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, University of Florence, Florence, Italy, <sup>2</sup>Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

Pheochromocytomas (PHEOs) and paragangliomas (PGLs) are rare neuroendocrine tumors. About 30-40% of these tumors are due to a germ-line mutation in one of the 13 main susceptibility genes which include the genes encoding the four subunits of the succinate dehydrogenase (SDH). PHEO/PGL are mostly benign and in such cases they are cured by surgical removal. On the contrary, in PHEO/PGL due to SDHB mutations up to 80% of affected patients develop metastatic disease and no successful cure is at present available.

A factor to be considered when studying tumorigenesis is the role of microenvironment. Solid tumors are very complex tissues comprising not only cancer cells, but also non-malignant stromal cells such as endothelial cells, fibroblasts, immune cells and extracellular matrix, forming the so called tumor microenvironment. In the last few years, it has become more and more evident that the tumor microenvironment plays a pivotal role in modifying the metabolism and the functional characteristics of tumor cells, thus becoming a potential therapeutic target. To obtain an experimental model resembling the in vivo conditions of the SDHB-mutated PHEO, we evaluated the effects of SDHB silencing on metabolism and proliferation in the mouse tumor tissue-derived cell line (MTT), cultured alone or in association with mouse primary fibroblasts. SDHB silenced cells, when compared with control, showed an altered metabolism characterized by a significant increase of both glucose and lactate uptake (70% and 90%, respectively). These increases were even more evident when tumor cells were co-cultured with mouse primary fibroblasts (128% vs 48% for glucose and 194% vs 16% for lactate uptake).

Intriguingly, in co-cultures, monocarboxilase transporter 4, responsible for the transport of lactate from the intracellular space to the extracellular medium, was upregulated in fibroblasts and downregulated in both control and SDHB silenced tumor cells. Interestingly, in single cultures, SDHB silenced cells showed a decrease in cell proliferation (13% at 24h) when compared with negative control cells, but surprisingly this effect was reversed in the co-cultures. We observed that in the presence of fibroblasts, SDHB silenced cells increased their proliferation rate of 100% at 24h and of 148% at 48h versus their mono-culture counterpart, while in control cells the increase was of 37% at 24h and of 82% at 48h. Our data demonstrate, that microenvironment, here represented by fibroblasts, strongly affects tumor metabolism and growth capacity, suggesting possible new therapeutic targets.

## PP057 - EFFETTO DEL SORAFENIB, UN INIBITORE TIROSIN CHINASICO, SU UN MODELLO IN VITRO DI CARCINOMA CORTICOSURRENALICO

L. Cerquetti<sup>1</sup>, V. Renzelli<sup>1</sup>, P. Lardo<sup>1</sup>, A. Pisano<sup>1</sup>, E. Petrangeli<sup>2</sup>, V. Toscano<sup>1</sup>, A. Stigliano<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Medicina Clinica e Molecolare - Sapienza Università di Roma, Roma, <sup>2</sup>Medicina Sperimentale - Sapienza Università di Roma, Roma

La mancanza di un trattamento efficace per il carcinoma corticosurrenalico (CCS), induce la ricerca scientifica a sperimentare nuove molecole per la cura di questa grave neoplasia. Sorafenib, un inibitore di diversi recettori ad azione tirosin chinasi coinvolti nella neoangiogenesi quali il VEGF, PDGF et al, ha dimostrato la sua efficacia in numerosi modelli di tumori solidi umani in vitro e preclinici. Precedenti lavori mostrano un effetto discordante relativamente all'effetto di questa molecola nel CCS. Alcuni lavori, infatti, hanno dimostrato la capacità di sorafenib di indurre un effetto apoptotico in modelli in vitro e xenograft di CCS che era incrementato nella combinazione del farmaco con everolimus, un inibitore di mTOR. Al contrario uno studio clinico di fase II in cui il sorafenib era impiegato come trattamento di seconda/terza linea in pazienti affetti da CCS, costringeva gli sperimentatori a sospendere preventivamente il trial per un effetto peggiorativo della terapia.

Sulla base dei risultati ottenuti dal sorafenib in modelli sperimentali differenti, il nostro studio si propone di valutare il meccanismo d'azione di questo inibitore tirosin chinasi in modelli bidimensionali e tridimensionali della linea di CCS umano H295R.

I risultati ottenuti da questo studio mostrano che il sorafenib induce una inibizione della crescita cellulare caratterizzata da una evidente induzione del processo di apoptosi studiata mediante citofluorimetria. Il trattamento destabilizza le giunzioni intercellulari interferendo nella formazione del complesso VE-caderina, betacatenina come dimostrato dalla coimmunoprecipitazione di queste con il VGFR2. Il modello tridimensionale ha permesso di confermare, una disaggregazione degli sferoidi in sfere singole con evidenti danni mitocondriali e citoplasmatici, osservati mediante microscopia elettronica dopo il trattamento con sorafenib. Tuttavia, nonostante la maggior parte delle cellule sottoposte a trattamento vadano incontro ad apoptosi una percentuale di esse appaiono resistenti, dimostrando alla zimografia

un potenziale invasivo, giustificato dall'aumentata espressione delle metalloproteinasi con disregolazione della N-caderina. L'insieme di questi dati dimostrano che il sorafenib induce apoptosi nella maggior parte delle cellule della linea H295R ma non esercita questo effetto su una piccola popolazione di cellule che al contrario dimostra un atteggiamento aggressivo.

## PP058 - IPILIMUMAB COME CAUSA DI IPOFISITE: LA NOSTRA CASISTICA

S. Oddo<sup>1</sup>, M. Albertelli<sup>1</sup>, M. Giusti<sup>1</sup>, D. Ferone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Clinica Endocrinologica IST-IRCCS AOU San Martino Genova

Introduzione. L'ipilimumab è un anticorpo monoclonale di tipo IgG1 K anti-CTLA4, approvato dalla FDA da marzo 2011, per il trattamento del melanoma metastatico.

La tossicità endocrina è un evento avverso noto, ed in particolare l'ipofisite, che generalmente appare con sintomi gravi e potenzialmente fatali.

Scopo del nostro studio. Riportare la nostra esperienza riguardo ipofisiti causate da ipilimumab.

Materiali e metodi. Tramite richiesta di consulenza, sono giunti alla nostra osservazione 10 pazienti, di cui 8 maschi e 2 femmine, tra i 44 ed i 72 anni.

Risultati. Tutti i pazienti assumevano ipilimumab in quanto affetti da melanoma metastatico ed avevano mostrato sintomi dopo il IV ciclo di terapia. L'80% lamentava cefalea come sintomo d'esordio, mentre il 20% mostrava astenia, dolore addominale ed ipotensione. Nessun paziente con disfunzione ormonale era asintomatico. Dei sei pazienti che hanno eseguito la RMN sellare tre (30%) mostravano un quadro compatibile con un processo infiammatorio pituitarico, mentre nessun paziente ha avuto un riscontro di anomalie del campo visivo. Al 70% dei pazienti è stata prescritta terapia steroidea anti-infiammatoria con una pronta remissione della cefalea. Il 90% dei pazienti ha sviluppato un ipocortisolismo secondario ed il 70% ha sviluppato un ipotiroidismo secondario; nessuno di questi ha mostrato un recupero dell'asse. Il 60% ha sviluppato un ipogonadismo secondario e di questi due pazienti hanno recuperato la funzione grazie alla terapia steroidea. Il 40% ha sviluppato un deficit di GH ed uno di questi pazienti ha mostrato una remissione spontanea. Nessun paziente ha manifestato diabete insipido. Un paziente è deceduto per progressione di malattia.

Conclusioni. L'ipilimumab è una terapia efficace, ma richiede un attento monitoraggio dei segni e sintomi associati ad ipofisite. Al contrario delle più comuni ipofisiti, quella causata da ipilimumab si manifesta più comunemente nel maschio e colpisce maggiormente gli assi vitali. Nella nostra casistica la terapia antiinfiammatoria permette una rapida remissione della cefalea, ma non migliora significativamente la funzione ipofisaria.

## PP059 - SEQUENZIAMENTO TARGET DI NUOVA GENERAZIONE PER LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DI PAZIENTI AFFETTI DA IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO ISOLATO CONGENITO

I. Adolfo<sup>1</sup>, P. Pignataro<sup>1</sup>, R. Russo<sup>1</sup>, G. Bellastella<sup>2</sup>, A. Rossi<sup>3</sup>, A. M. A. Sinisi<sup>3</sup>, A. A. Sinisi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università Federico II Napoli, <sup>2</sup>Dipartimento di Geriatria, Seconda Università di Napoli, Napoli, <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Cardiotoraciche e Respiratorie, Seconda Università di Napoli, UOSD Andrologia AOU-SUN Napoli

L'ipogonadismo ipogonadotropo isolato congenito (IIC), dovuto a deficit di secrezione del GnRH ipotalamico o ad una sua mancata azione a livello ipofisario, è clinicamente e geneticamente eterogeneo. I geni implicati sono sempre più numerosi, con semplice ereditarietà mendeliana in alcuni casi e di- o oligo-genica in altri. L'analisi tradizionale di singoli geni è dispendiosa e poco efficiente, rivelando un difetto molecolare solo nel 30% dei pazienti. Il sequenziamento di nuova generazione (next, NGS) svolge ormai un ruolo importante nell'identificazione di geni-malattia nella pratica clinica. Nella diagnostica l'applicazione principale prevede l'utilizzo di NGS mirato (targeted-NGS, t-NGS), in cui è sequenziata una frazione selezionata di geni. Scopo del presente studio è stato sviluppare un metodo, basato sul t-NGS, per la diagnosi molecolare di pazienti affetti da IIC testandone l'affidabilità e la convenienza in un'analisi pilota su 18 pazienti. E' stato allestito un pannello t- NGS (HypogonaPlex) comprendente 31 geni causativi/candidati di IIC, disegnandolo in silico mediante il sistema informatico Agilent Sure Design. Come sequenze target sono state selezionate regioni codificanti, UTR, regolatorie e 100 bp fiancheggianti i siti di splicing di ciascun gene (186 regioni target, 197.454 kbp). L'arricchimento del target è stato eseguito su 18 pazienti (2 a genotipo noto) mediante HaloPlex Target Enrichment System (Agilent Technologies). Il sequenziamento è stato effettuato su piattaforma Illumina NextSeq 500. L'analisi bioinformatica è stata eseguita utilizzando il software SureCall (Agilent Technologies), la selezione delle varianti mediante una pipeline personalizzata. Le varianti selezionate e il pattern di segregazione sono stati validati mediante sequenziamento Sanger. Il pannello HypogonaPlex ha mostrato ottima sensibilità e specificità, essendo in grado di coprire tra il 98.8% e 100% delle 186 regioni target con una copertura elevata ed uniforme. Per ciascun paziente sono state identificate diverse varianti, codificanti e non, di significato ignoto. La diagnosi molecolare conclusiva è stata ottenuta in 11/18 pazienti (61.1%). I nostri dati dimostrano che HypogonaPlex rappresenta uno strumento diagnostico affidabile per i pazienti affetti da IIC. Infatti, abbiamo confermato la diagnosi molecolare in 2 pazienti a genotipo noto, nonché ottenuto una diagnosi conclusiva nel 61% dei casi. L'allestimento di ulteriori libraries di un numero maggiore di casi potrà conferire maggiore potenza statistica ai risultati. In conclusione, questo metodo rappresenta una piattaforma robusta che supera per potenza, costi, velocità, sensibilità e specificità la strategia di indagine molecolare gene-by-gene, permettendo anche di individuare il possibile contributo poligenico alla definizione del fenotipo nell'IIC.

## PP060 - CARATTERISTICHE CLINICHE E DESTINO CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI CON IPOGONADISMO PRIMITIVO, SECONDARIO E COMPENSATO

G. Rastrelli<sup>1</sup>, G. Corona<sup>1</sup>, S. Cipriani<sup>1</sup>, M. Maggi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio" Firenze

Introduzione: I livelli di testosterone (T) possono ridursi per un'insufficiente funzione testicolare (ipogonadismo primitivo; IPO1) oppure per inadeguata stimolazione testicolare dalle gonadotropine (ipogonadismo secondario; IPO2). Recentemente è stata introdotta la definizione di ipogonadismo compensato (IPOc). Scopo: Valutare se IPO1, IPO2 e IPOc identificano dei fenotipi clinici specifici. Metodi: E' stata studiata retrospettivamente una serie consecutiva di 4682 uomini rivoltisi all'Ambulatorio di Medicina della Sessualità e Andrologia dell'AOU Careggi (Firenze) per disturbi della sessualità. L'ipogonadismo è stato classificato secondo i criteri EMAS [Eugonadismo: LH $\leq$ 9.4U/L e T totale $\geq$ 10.5; IPO1: LH $>$ 9.4U/L e T totale $<$ 10.5nmol/L; IPO2: LH $\leq$ 9.4U/L e T totale $<$ 10.5nmol/L e IPOc: LH $>$ 9.4U/L e T totale $\geq$ 10.5nmol/L]. Gli IPO1, IPO2 e IPOc sono stati confrontati agli eugonadici. I dati sono corretti per età, stile di vita e comorbidità. Per una sottopopolazione di 1391 pazienti sono stati raccolti dati relativi all'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e mortalità per 8 anni di follow-up. Risultati: IPO1 e IPOc sono associati ad un'età più avanzata, mentre la sindrome metabolica si associa a IPO1 e IPO2. Gli uomini con IPO2, rispetto agli eugonadici, lamentano più frequentemente sintomi sessuali, quali la riduzione delle erezioni mattutine, del desiderio e della frequenza dei rapporti [ OR : 1.5 ( 1.2 ; 1.9 ), 1.7 ( 1.4 ; 2.0 ) 1.4 ( 1.1 ; 1.7 ) , rispettivamente;p $<$ 0.01] oltre che un'eiaculazione ritardata [OR:1.5(1.1;2.1);p=0.01]. Gli IPO1 lamentano solo riduzione della frequenza dei rapporti. Gli IPOc non lamentano sintomi in maniera significativamente maggiore rispetto agli eugonadici. Dal punto di vista clinico e biochimico, gli IPO2 sono caratterizzati da un profilo metabolico peggiore [maggior girovita (differenza media (MD):5.7(4.4-7.1); p $<$ 0.0001), pressione sistolica e differenziale (MD:2.3(0.2;4.5) e 1.7(0.1;3.3), rispettivamente;p $<$ 0.05), colesterolo totale (MD:2.8(1.2;4.5);p=0.04), trigliceridi (MD log-trasformata:0.9(0.1;0.6), p $<$ 0.0001) e minore colesterolo-HDL (MD:-2.8(-1.2;- 4.5);p $<$ 0.0001]. Essi hanno inoltre un peggiore ecocolorDoppler penieno. Tra i parametri metabolici, l'IPO1 si caratterizza rispetto agli eugonadici per il solo aumento del girovita, mentre gli IPOc non hanno alcun tratto metabolico distintivo.

Per quanto riguarda i sintomi psicologici, né gli IPO1 né gli IPO2 si differenziano dagli eugonadici, mentre gli IPOc presentano più frequentemente sintomi ossessivi, d'ansia e tratti istrionici. Durante il follow-up, non si è osservata diversa incidenza di MACE, ma la mortalità cardiovascolare era significativamente più elevata rispetto agli eugonadici in tutti e tre i gruppi. Conclusione: L'IPO2 è una condizione che rispecchia alterazioni metaboliche e si associa a maggiori sintomi sessuali. L'IPO1 e l'IPOc sono le condizioni ormonali più tipiche dell'invecchiamento e non sono caratterizzate da una sintomatologia specifica. Tutti i gruppi rappresentano categorie con maggiore mortalità cardiovascolare.

**PP061 - RUOLO DEGLI ANTICORPI ANTIOVAIO ED ANTICELLULE STEROIDOSECERNENTI QUALI MARKER DI RISCHIO DI SVILUPPO DI INSUFFICIENZA OVARICA PREMATURA IN DONNE AFFETTE DA ALTRE PATOLOGIE ENDOCRINE AUTOIMMUNI**

*E. Lucci<sup>1</sup>, M. Barrasso<sup>1</sup>, G. Bellastella<sup>1</sup>, E. Aitella<sup>2</sup>, A. Bizzarro<sup>2</sup>, K. Esposito<sup>2</sup>, A. De Bellis<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Seconda Università di Napoli, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento Napoli, <sup>2</sup>Seconda Università di Napoli, Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale Napoli, <sup>3</sup>Seconda Università di Napoli, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie Napoli*

Introduzione: Il ruolo etiopatogenetico degli anticorpi anti-cellule steroidosecernenti (SCA) nell'insufficienza ovarica prematura (POF) viene suggerito ed accettato per alcuni tipi di sindromi poliendocrine autoimmuni (SPA) che includono la POF, mentre viene tuttora discusso il ruolo predittivo di tali anticorpi e degli anticorpi antiovaio (OA) per lo sviluppo di POF in altre condizioni patologiche su base autoimmune. Scopo del presente lavoro è stato quello di valutare longitudinalmente il comportamento degli SCA, degli OA e la funzione gonadica in pazienti con malattie endocrine autoimmuni, positive per SCA e/o per OA pur in assenza di POF clinicamente conclamata e verificare se tale positività anticorpale possa causare un peggioramento della funzione ovarica nel tempo. Materiali e Metodi: Sono state arruolate 16 pazienti: 11 con malattia di Addison positive per anticorpi anti 21-idrossilasi ma anche per SCA in assenza di POF all'arruolamento e 5 con altre malattie endocrine autoimmuni, in assenza di POF, ma positive per OA. Per 7 anni, in tutte le pazienti sono stati dosati gli SCA o gli OA (mediante tecnica di immunofluorescenza indiretta), l'estradiolo e le gonadotropine in fase follicolare ed il progesterone in fase luteinica (mediante RIA). Le pazienti che hanno sviluppato la POF sono state escluse dallo studio. Risultati: Considerando la funzione ovarica durante il periodo di follow-up, le pazienti sono state raggruppate come segue: Gruppo 1: pazienti che conservavano una normale funzione ovarica e nelle quali si osservava una negativizzazione degli SCA e degli OA; Gruppo 2 : pazienti che mostravano cicli ovulatori costantemente normali, ma con un progressivo incremento dei livelli di gonadotropine ma con FSH non superiore a 12 mUI/ml e positività per SCA o OA a medio/basso titolo; Gruppo 3: pazienti con cicli inizialmente ovulatori normali, aumento nel tempo delle gonadotropine con livelli di FSH > 15 mUI/ml, costante positività per SCA e OA ad alto titolo ( $\geq 1/64$ ), che sviluppavano oligomenorrea, sub infertilità e successivamente POF. Conclusioni: Dall'analisi dei dati emerge che la comparsa di POF nelle pazienti con OA ad alto titolo, è preceduta da una lunga fase subclinica caratterizzata da cicli ovulatori normali, incremento di FSH ed LH e persistente positività di SCA ed OA. In conclusione i risultati di questo studio longitudinale indicano che gli OA, così come gli SCA, specialmente se presenti ad alto titolo, risultano essere un marcatore immunologico di stadio iniziale di ovarite autoimmune e predittivo di sviluppo di futura POF .

## PP062 - IPOGONADISMO ETÀ-CORRELATO : I VANTAGGI DEL TRATTAMENTO CON GONADOTROPINA CORIONICA UMANA

S. La Vignera<sup>1</sup>, R. A. Condorelli<sup>1</sup>, L. M. Mongioi<sup>1</sup>, L. Cimino<sup>1</sup>, A. E. Calogero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Catania

Il tradizionale trattamento farmacologico dei pazienti affetti da ipogonadismo età-correlato (LOH) è rappresentato da differenti formulazioni di testosterone (T) o, in alternativa, dalla gonadotropina corionica umana estrattiva (hCG). La terapia ormonale sostitutiva (TOS) è associata ad un potenziale incremento di ematocrito, concentrazioni sieriche di antigene prostatico specifico (PSA) e volume prostatico.

Inoltre, la ginecomastia rappresenta un condizione frequentemente associata alla TOS. Recenti evidenze hanno mostrato il ruolo delle cellule di Leydig nella 25-idrossilazione della vitamina D e l'elevata frequenza di ipovitaminosi D nei pazienti con LOH. Infine, un altro importante aspetto dell'LOH è rappresentato dalla frequenza di infertilità secondaria dovuta all'età o alla tradizionale TOS. Questo studio ha valutato 40 pazienti con LOH trattati per 6 mesi con hCG estrattiva (n=10 pazienti) e tre differenti formulazioni di T: transdermico (n=10 pazienti), undecanoato (n=10 pazienti) ed enantato (n= 10 pazienti). I parametri ormonali, antropometrici, metabolici e spermatici sono stati valutati e confrontati. Inoltre, sono stati comparati i principali parametri di sicurezza e i risultati dei principali questionari. Al termine del trattamento, il gruppo trattato con hCG mostrava concentrazioni sieriche di 25-OH-vitamina D significativamente superiori ( $p < 0.05$ ) e concentrazioni sieriche di 17-beta-estradiolo significativamente inferiori ( $p < 0.05$ ) rispetto agli altri gruppi. Inoltre, questi soggetti mostravano valori medi di ematocrito, PSA e volume prostatico significativamente inferiori ( $p < 0.05$ ) confrontati a quelli degli altri gruppi. Infine, tutti i gruppi trattati con T mostravano una significativa riduzione ( $p < 0.05$ ) della concentrazione nemaspermica e della percentuale di spermatozoi con motilità progressiva rispetto al gruppo trattato con hCG.

## PP063 - EFFETTI IN VITRO DI ZINCO, ACIDO D-ASPARTICO E COENZIMA-Q10 SULLA FUNZIONE SPERMATICA

F. Giacone<sup>1</sup>, R. A. Condorelli<sup>1</sup>, L. M. Mongioi<sup>1</sup>, V. Bullara<sup>1</sup>, S. La Vignera<sup>1</sup>, A. E. Calogero<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Catania

**Background:** Le Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS) favoriscono i processi riproduttivi a basse concentrazioni, ma ad alte concentrazioni possono danneggiare gli spermatozoi e ne riducono la capacità fertilizzante. Durante processi infettivi e/o infiammatori delle ghiandole sessuali accessorie può verificarsi una iperproduzione di ROS, che, di contro, può avere un impatto negativo sulla motilità spermatica, la frammentazione del DNA e la perossidazione lipidica. Per contrastare gli effetti deleteri dello stress ossidativo sono state sviluppate numerose formulazioni nutraceutiche contenenti molecole antiossidanti. Sul mercato farmaceutico è presente una recente formulazione contenente zinco (Zn), acido D-aspartico (D-Asp) e coenzima-Q10 (Co-Q10). Sulla base di queste premesse, l'obiettivo del presente studio è valutare gli effetti di questa combinazione sugli spermatozoi in vitro.

**Metodi:** Lo studio è stato condotto su 24 uomini ( $32.2 \pm 5.5$  anni): 12 uomini normozoospermici e 12 pazienti astenozoospermici. Gli spermatozoi ottenuti da ogni campione sono stati suddivisi in due aliquote di controllo (aliquota A e B) e un'aliquota incubata con Zn, D-Asp e Co-Q10 (aliquota C). Dopo 3 ore di incubazione, sono stati valutati i seguenti parametri: motilità progressiva, numero di spermatozoi con motilità progressiva recuperati dopo swim-up, perossidazione lipidica e frammentazione del DNA. **Risultati:** L'incubazione con Zn, D-Asp and Co-Q10 manteneva la motilità nemaspermica negli uomini normozoospermici (vs. tempo zero) e la migliorava nei pazienti astenozoospermici ( $p < 0.01$  vs. aliquota B). È stato rilevato un numero di spermatozoi con motilità progressiva recuperati dopo swimup significativamente maggiore ( $p < 0.01$  vs. aliquota B) sia negli uomini normozoospermici che nei pazienti astenozoospermici. Infine, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della perossidazione lipidica spermatica dopo incubazione con Zn, D-Asp and Co-Q10 ( $p < 0.05$  vs. aliquota B) sia negli uomini normozoospermici che nei pazienti astenozoospermici. Nessun effetto è stato osservato sulla frammentazione del DNA. **Conclusioni:** Questa formulazione nutraceutica può essere indicata in vivo nei pazienti con astenozoospermia idiopatica o in vitro durante la separazione degli spermatozoi nelle tecniche di riproduzione assistita, durante le quali gli spermatozoi sono sottoposti a un incrementato stress ossidativo.

## PP064 - IL GH ANTAGONIZZA L'EFFETTO DELLA CHEMIOTERAPIA NELL'ADENOCARCINOMA ENDOMETRIALE

E. Gentilin<sup>1</sup>, S. Falletta<sup>1</sup>, E. Riva<sup>1</sup>, C. Di Pasquale<sup>1</sup>, K. Benfini<sup>1</sup>, M. Bondanelli<sup>1</sup>, E. degli Uberti<sup>1</sup>, M. C. Zatelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scienze Mediche - Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna Ferrara

Il carcinoma endometriale è il più frequente tumore ginecologico ed è la quinta causa di morte per cancro nelle donne, in quanto diagnosticato tardivamente ad uno stadio già avanzato. Il trattamento d'elezione è in prima linea chirurgico. La chemioterapia, invece, rappresenta il miglior approccio terapeutico nei casi di malattia in stadio precoce ad alto rischio e nei casi di malattia in stadio avanzato, così come nel trattamento del carcinoma endometriale ricorrente/persistente. Cisplatino, doxorubicina e paclitaxel rappresentano gli agenti chemioterapici attualmente in uso, ma il loro potenziale terapeutico è limitato dalla farmacoresistenza. E' stato precedentemente dimostrato che l'ormone della crescita (GH) è prodotto dalle cellule endometriali sia del tessuto sano che del tessuto tumorale. E' noto che il GH autocrino aumenta l'oncogenicità delle cellule di carcinoma dell'endometrio dimostrandosi fondamentale nella progressione tumorale. Inoltre, il carcinoma endometriale rappresenta uno dei tumori più frequentemente riscontrati nei pazienti acromegalici. L'importante ruolo del GH nel favorire lo sviluppo della chemioresistenza è già stato dimostrato in modelli "in vitro" di carcinoma della mammella, dove il GH riduce gli effetti citotossici della doxorubicina. Allo scopo di investigare l'effetto dell'ormone somatotropo nei confronti dei farmaci chemioterapici utilizzati nel trattamento dell'adenocarcinoma endometriale, è stato utilizzato il modello "in vitro" rappresentato dalla linea cellulare AN3 CA. Le cellule neoplastiche sono state trattate con doxorubicina, cisplatino e paclitaxel, da soli o in combinazione con il GH, valutandone vitalità cellulare, attivazione caspasi ed espressione proteica di ERK1/2 (extracellular-signal-regulated kinases) e PRKCD (protein kinase C delta). In questo studio è stato dimostrato che il GH aumenta significativamente la vitalità delle cellule di adenocarcinoma endometriale, parametro ridotto dal trattamento con doxorubicina, cisplatino e paclitaxel. Il GH riduce significativamente l'effetto della doxorubicina e del cisplatino, ma non del paclitaxel sulla vitalità cellulare. Inoltre, il GH protegge le cellule di adenocarcinoma endometriale dall'attivazione caspasi indotta dalla doxorubicina e dal cisplatino. E' stato inoltre osservato che la doxorubicina e il cisplatino aumentano l'espressione proteica di PRKCD, effetto inibito dal trattamento con il GH. Tale fattore di crescita blocca anche l'effetto della doxorubicina sull'espressione proteica di ERK1/2.

Complessivamente, questi risultati suggeriscono che il GH possa contribuire allo sviluppo della chemioresistenza della neoplasia endometriale mediante la modulazione di PRKCD ed ERK1/2. Il presente lavoro pone le basi per ulteriori studi volti ad identificare i meccanismi implicati nella chemioresistenza indotta dall'ormone somatotropo al fine di migliorare l'efficacia e la specificità dei trattamenti terapeutici in pazienti con neoplasia endometriale.

## PP065 - UN "KING" PER LA SINDROME DI KLINEFELTER: LA TASK FORCE SIAMS

*D. Pasquali<sup>1</sup>, A. Ferlin<sup>2</sup>, E. Jannini<sup>3</sup>, a nome del gruppo KING<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova, Padova, <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, <sup>4</sup>SIAMS Italia*

La sindrome di Klinefelter (KS) è una frequente anomalia cromosomica che rimane troppo spesso non diagnosticata. Ad oggi, gli studi epidemiologici eseguiti in diversi paesi ed etnie hanno stimato una prevalenza di circa 152 casi per 100.000 maschi o 1/660. Solo il 10% dei casi è identificato in età prepuberale, mentre il 25-50% in età adulta. Di conseguenza, i risultati della ricerca medica sono, spesso, limitati dalla scarsa numerosità delle casistiche riportate. Per superare questa difficoltà, la Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità (SIAMS) ha proposto la costituzione di un gruppo di lavoro sulla KS. E' stato creato un network denominato KING (Klinefelter ItaliaN Group), che mira alla raccolta e alla condivisione dei dati dei pazienti affetti da KS e attraverso le competenze specifiche di ciascuna delle componenti del network, avere gli strumenti adeguati per studiare al meglio questa condizione. Il gruppo KING è composto da quindici unità altamente specializzate in Endocrinologia e Andrologia distribuite su tutto il territorio italiano, ha un coordinatore e ogni unità ha un investigatore principale. Metodi: E' stato creato un registro comune di dati per portare avanti una prima fase di studio retrospettivo di registro. Ogni unità KING ha raccolto i dati demografici dei pazienti KS che sono seguiti regolarmente presso le unità. Risultati: Ad oggi, sono stati registrati quattrocento e due pazienti KS da 12 su 15 unità. L'età media è di  $41,6 \pm 13,0$  anni (range: 8-76 anni). Solo diciassette soggetti KS sono stati diagnosticati prima dell'età di 18 anni (4,25%). Il numero totale di pazienti KS che entreranno a fare parte dello studio è stimato essere di circa 800 casi, corrispondente a circa il 2,9% della popolazione maschile italiana. Conclusioni: I nostri dati preliminari mostrano un tasso estremamente elevato di KS non diagnosticati rispetto alla popolazione italiana che si compone di circa 27.000.000 soggetti di sesso maschile. Questo risultato, anche se parziale, pone il problema della reale prevalenza della sindrome, almeno in Italia. Inoltre pone l'attenzione sulla rilevanza dell'utilizzo del sistema dei registri, già utilizzato nei paesi del Nord Europa per scopi statistici per circa 50 anni, dove ha offerto la possibilità di raccogliere risultati significativi. La raccolta dei dati attraverso l'uso dei registri è di grande impatto su come i dati statistici vengono generati e può essere un potente strumento per chiarire quesiti irrisolti, in particolare per lo studio delle malattie rare.

## PP066 - QUALI SONO I FATTORI MASCHILI ASSOCIATI CON LA DISFUNZIONE SESSUALE FEMMINILE?

E. Maseroli<sup>1</sup>, E. Fanni<sup>1</sup>, E. Mannucci<sup>2</sup>, M. Fambrini<sup>3</sup>, E. A. Jannini<sup>4</sup>, M. Maggi<sup>1</sup>, L. Vignozzi<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Medicina della Sessualità e Andrologia - Università di Firenze, Firenze, <sup>2</sup>Agenzia di Diabetologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, <sup>3</sup>Unità di Ginecologia e Ostetricia - Università di Firenze, Firenze, <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina dei Sistemi - Università di Roma "Tor Vergata" Roma

Viene generalmente riconosciuto che la disfunzione erettile (DE), l'eiaculazione precoce (EP) e l'eiaculazione ritardata (ER) del partner hanno un ruolo significativo nel causare disfunzione sessuale nella donna. Il presente studio ha lo scopo di valutare il ruolo della funzione sessuale del maschio, così come viene percepita dalla donna, nel determinare la disfunzione sessuale femminile. Abbiamo studiato retrospettivamente una serie consecutiva di 156 donne afferenti ai nostri ambulatori per problematiche di sessualità nel 2014. Tutte le pazienti sono state sottoposte ad una intervista strutturata e hanno completato l'Indice della Funzione Sessuale Femminile (FSFI). Il punteggio totale dell'FSFI è risultato correlato inversamente all'età del partner, alla presenza di conflitti all'interno della coppia, ad una relazione senza convivenza e all'abitudine di avere rapporti sessuali per compiacere il partner ( $p < 0.05$ ); al contrario, l'FSFI è risultato correlato direttamente alla frequenza dei rapporti, alla ricerca di una gravidanza e a rapporti mirati al concepimento ( $p < 0.05$ ). Inoltre, dai nostri dati è emerso che il punteggio totale dell'FSFI diminuiva gradualmente in funzione della riduzione del desiderio sessuale del partner, come percepita dalla paziente ( $r = -0,327$ ;  $p < 0,0001$ ), mentre non vi era alcuna correlazione significativa tra FSFI e DE, EP o ER. In un modello aggiustato per età, il desiderio ridotto del partner è risultato associato negativamente con l'FSFI totale (Wald = 9.196,  $p = 0,002$ ) e le sottoscale relative a eccitazione (Wald = 7,893,  $p = 0,005$ ), lubrificazione (Wald = 5.042,  $p = 0.025$ ), orgasmo (Wald = 9.293,  $p = 0,002$ ), soddisfazione (Wald = 12.764,  $p < 0,0001$ ) e dolore (Wald = 6.492,  $p = 0,011$ ). Il desiderio ridotto del partner era significativamente associato con i livelli di ansia somatizzata della paziente, una bassa frequenza di rapporti, uno scarso interesse del partner per il piacere della paziente e con una maggiore frequenza di masturbazione della paziente, anche dopo aggiustamento per età ( $p < 0.05$ ). Nelle donne con desiderio conservato, abbiamo riscontrato che l'FSFI era significativamente più basso quando il desiderio del loro partner era ridotto ( $p = 0,041$ ); questa associazione scompariva se anche la paziente riferiva un calo di desiderio. In conclusione, la prestazione del partner durante il rapporto, in termini di funzione erettile e tempi eiaculatori, non sembra agire come il principale fattore determinante la disfunzione sessuale nella donna, valutata tramite l'FSFI; al contrario, la sessualità femminile appare influenzata negativamente dalla percezione di un ridotto interesse sessuale da parte del partner.

## PP067 - UN CASO DI DISTROFIA MIOTONICA ASSOCIATA A GRAVE IPOTIROIDISMO E AMENORREA PRIMARIA

A. Brancatella<sup>1</sup>, G. Scartabelli<sup>1</sup>, A. Matrone<sup>1</sup>, C. Simoncini<sup>2</sup>, G. Siciliano<sup>2</sup>, P. Vitti<sup>1</sup>, F. Latrofa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, U.O. Endocrinologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana, Pisa, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana, Pisa

Background: La Distrofia Miotonica di tipo I (DM1) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da un progressivo danno muscolare, miotonia e alterazioni patologiche a carico di numerosi organi e apparati.

Le alterazioni endocrinologiche più frequentemente associate alla DM1 sono l'atrofia testicolare, l'ipotiroidismo, l'iperparatiroidismo, l'amenorrea secondaria e il deficit di GH.

Caso clinico: Soggetto di sesso femminile di 53 anni, ricoverata per comparsa da circa 3 mesi di grave astenia, malessere generalizzato e facile affaticabilità. All'anamnesi diagnosi di DM1 in età giovanile, ipotiroidismo di ndd trattato dall'età di 20 anni con levotiroxina, sospeso da un anno circa e amenorrea primaria, mai trattata. Padre deceduto in giovane età per probabile distrofia miotonica. All'esame obiettivo erano presenti ptosi palpebrale bilaterale, edema periorbitario, marcata ipotrofia muscolare generalizzata e completa assenza di sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Gli esami di laboratorio mostravano aumento di CPK e LDH, un ipotiroidismo grave (FT4 e FT3 indosabili, TSH 200 mU/ml con AbTg e AbTPO indosabili), ipoogonadismo ipergonadotropo (FSH 35,3 mUI/mL; LH 6,3 mUI/mL;

Estradiolo < 20 pg/mL; Progesterone 0,79 ng/mL), iperparatiroidismo secondario a deficit di vitamina D (PTH 267 pg/ml 25-OH vitD <7 ng/ml). L'ECG evidenziava bassi voltaggi e l'ecocardiografia un versamento pericardico senza segni di tamponamento cardiaco. Alla palpazione e all'ecografia la tiroide risultava atrofica. L'ecografia addominale evidenziava ovaie di dimensioni ridotte e utero ipoplasico. Alla densitometria ossea vertebrale il valore di BMD era 0,585 g/cm<sup>2</sup>, il T-score -4,2; a quella femorale BMD 0,530 g/cm<sup>2</sup> e T-score -2,9 rispettivamente. Veniva intrapresa terapia con dosi progressivamente crescenti di levotiroxina, con netto miglioramento della sintomatologia e, al controllo ecocardiografico, riduzione del versamento pericardico dopo circa 3 settimane di terapia. Veniva inoltre intrapresa terapia con colecalciferolo ad alte dosi.

Conclusioni: La patogenesi delle alterazioni endocrinologiche, che sono molto frequenti nella DM1, è ignota. La nostra paziente presentava un ipotiroidismo non autoimmune e, a differenza dei casi riportati in letteratura, che erano caratterizzati da amenorrea secondaria, un'amenorrea primaria. L'ipoestrogenismo cronico e il raggiungimento di un picco di massa ossea inferiore alla norma con attuale grave osteoporosi pongono il quesito sulla terapia più adatta, una volta ripristinato il normale apporto di vitamina D.

## PP068 - LA DISFUNZIONE ERETTILE, SINTOMO SENTINELLA PER LA COMPARSA DI COMPLICANZE MICROVASCOLARI NEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2

M. De Rocco Ponce<sup>1</sup>, N. Caretta<sup>2</sup>, G. Guarneri<sup>1</sup>, S. Vigili de Kreutzenberg<sup>1</sup>, U. Valente<sup>2</sup>, C. Foresta<sup>2</sup>, A. Avogaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e Divisione Malattie del Metabolismo Padova, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e UOC Andrologia e Medicina della Riproduzione Padova

### Presupposti dello studio

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) è caratterizzato da complicanze macrovascolari e micro-vascolari tra cui la retinopatia diabetica (RD) e la microalbuminuria sono noti fattori di rischio cardiovascolare. La disfunzione erettile (DE) è più frequente nei diabetici rispetto alla popolazione generale e può precedere la diagnosi di T2DM e/o l'insorgenza delle complicanze.

Scopo dello studio: Indagare la prevalenza di DE nella nostra popolazione di T2DM e l'associazione tra DE e RD e microalbuminuria anche in relazione alla modalità temporale di insorgenza. Materiali e metodi: Studio trasversale retrospettivo coinvolgente 123 pazienti T2DM seguiti presso il Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova che accedevano al normale programma di screening delle complicanze. I pazienti hanno età media  $58.2 \pm 8.4$  anni, durata media di malattia 8.7 anni, BMI  $28.8 \pm 4.7$  Kg/m<sup>2</sup> ed HbA1c  $7.5 \pm 1.4\%$ . Sono stati esclusi pazienti con DE post-chirurgica, pazienti neoplastici, con insufficienza renale o epatica avanzata e pazienti trapiantati. L'eventuale DE e la relativa epoca di insorgenza è stata valutata all'anamnesi accompagnata da questionario IIEF-5; l'eventuale albuminuria patologica ( $> 30$  mg/g creatinina) è stata valutata in almeno tre determinazioni successive nell'arco di sei mesi; l'eventuale RD è stata determinata mediante esame del fondo dell'occhio. Risultati: La prevalenza di DE, RD ed albuminuria patologica è risultata essere, rispettivamente, 65.9%, 25.2% e 23.8%. Nei pazienti con DE, rispetto ai pazienti senza DE, la prevalenza di RD e microalbuminuria era di 32.1% vs 11.9% e 27.2% vs 16.7%. La DE, inoltre, compare per prima nel 48% dei casi, contro un 13% nei quali compare prima la RD ed un 12% nei quali compare prima la microalbuminuria. L'analisi statistica ha dimostrato che, nei casi in cui la DE compare per prima, questo è indipendente da fattori di rischio comuni come ipertensione arteriosa ( $p=0.073$ ), ipercolesterolemia ( $p=0.147$ ), sovrappeso (BMI  $> 25$  Kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.212$ ) o scarso controllo glicemico (HbA1c  $> 7.5\%$ ,  $p=0.518$ ). Conclusioni: La DE nella popolazione dei T2DM mostra un'alta prevalenza. L'associazione con RD e nefropatia diabetica incipiente è indipendente da fattori di rischio come ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, sovrappeso o scarso controllo glicemico. In poco meno della metà dei casi la DE rappresenta la prima complicanza microvascolare a comparire rivestendo, quindi, un significato prognostico indipendente per il successivo sviluppo di RD e microalbuminuria con le note implicazioni sul rischio cardiovascolare.

**PP069 - UN CASO DI PSEUDOERMAFRODITISMO CON CARIOTIPO 45,X/46,X IDIC(Y), FENOTIPO MASCHILE E PRESENZA DI TESTICOLI, UNO DEI QUALI DISGENETICO**

F. Di Bari<sup>1</sup>, R. Vita<sup>1</sup>, S. Benvenga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Messina

Il cromosoma Y dicentrico [idic(Y)] è l'anomalia più frequente del cromosoma Y, ed è causato generalmente da alterato meccanismo di rottura e riunione dei cromatidi durante la meiosi, con fusione delle due estremità e perdita del frammento acrocentrico. Poiché tale riarrangiamento è instabile, si associa a mosaicismi [45,X/46,X idic(Y)]. Il fenotipo può variare da uno femminile turneriano ad uno maschile con infertilità; le gonadi possono essere streak gonads, ootestes, oppure testicoli con grado variabile di disgenesia. Sono stati descritti soltanto pochi casi di pseudoermafroditismo con cariotipo 45,X/46,X idic(Y) e presenza di testicoli. Qui riportiamo il caso di un giovane con cariotipo 45,X/46 X idic(Yq), da noi osservato all'età di 26 anni. Nato alla 38a settimana di gravidanza non complicata, primo di 3 figli, fu inizialmente valutato all'età di 3 anni per criptorchidismo destro, micropene ed ipospadia scrotale. Gli esami di laboratorio escludono un deficit enzimatico della steroidogenesi surrenalica (17OHP-progesterone 0.7 ng/ml, testosterone <20 ng/ml). Il cariotipo evidenziò mosaicissimo 45,X/46,X idic(Y). Ecograficamente la borsa scrotale sinistra era occupata da un testicolo, mentre la destra era vuota; nella pelvi, assenza di strutture similuterine e ovariche, ma presenza di masserella compatibile con piccolo testicolo destro. Pertanto il paziente veniva sottoposto ad intervento di correzione chirurgica dell'ipospadia ed a biopsia della gonade destra, che istologicamente si presentava con struttura testicolare alternata a fibrosi. Il testicolo disgenetico veniva riposizionato in sede scrotale.

Giunto alla nostra osservazione, il paziente presentava altezza 1.60 m, peso 66 kg (BMI 25.8 kg/mq) e fenotipo maschile. L'androgenizzazione appariva normale, e non vi era ginecomastia. Il testicolo destro era appena palpabile, il sinistro di 10 cc (orchidometro di Prader) e di consistenza ridotta. Ecograficamente, testicolo sinistro piccolo (10 cc), con ecostruttura ipoecogena e diffusamente disomogenea; l'epididimo presentava normali dimensioni ed ecostruttura. Il testicolo destro era atrofico (1.4 cc), ad ecostruttura ipoecogena e diffusamente disomogenea; l'epididimo era mal identificabile. Biochimicamente, FSH alto (30 mU/ml), LH altonormale (9.61 mU/ml), testosterone totale basso-normale (348 ng/dl), testosterone libero calcolato basso (6.11 ng/dl), delta-4 androstenedione e 17OH-progesterone aumentati (4.10 ng/ml e 3.40 ng/ml rispettivamente); E2, progesterone e SHBG presentavano valori di tipo "femminile" (53 pg/ml, 3.38 ng/ml e 37.7 nmol/L rispettivamente). Il 17OH-progesterone non aumentava dopo somministrazione di 250 µg i.m. di cosintropina. Lo spermioγραμμα documentava azoospermia. E' stata consigliata gonadectomia destra, dato il noto rischio oncologico (10-15%) nei pazienti con questo cariotipo.

## PP070 - LA FUNZIONE SESSUALE DI MASCHI DI COPPIE INFERTILI E FERTILI VARIA IN FUNZIONE DELLA SALUTE RIPRODUTTIVA

F. Lotti<sup>1</sup>, G. Corona<sup>1</sup>, G. Castellini<sup>1</sup>, E. Maseroli<sup>1</sup>, M. G. Fino<sup>1</sup>, M. Maggi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Medicina della Sessualità e Andrologia, Università di Firenze, Firenze

**Introduzione.** Ad oggi, la funzione sessuale dei soggetti infertili è stata scarsamente studiata. Lo scopo del nostro studio è valutare la funzione sessuale di maschi di coppie infertili distinti in tre gruppi in base alla severità del quadro spermatico, confrontandola anche con quella di soggetti fertili.

**Metodi.** Abbiamo studiato una serie consecutiva di 448 maschi con infertilità di coppia (36.8±7.9 anni). I pazienti sono stati distinti in tre gruppi: azospermici (gruppo#1;n=96), maschi con almeno un'anomalia dei parametri spermatici (#2;n=245), normozoospermici (#3;n=107;parametri spermatici≥5°centile, WHO,2010). Abbiamo reclutato un gruppo di controllo di 74 soggetti fertili di età analoga (#4;36.2±5.0anni). Le funzioni sessuale, erettile ed eiaculatoria sono state indagate utilizzando i test validati IIEF-15, IIEF-15-erectile function domain(EFD), Premature Ejaculation Diagnostic Tool(PEDT). Tratti psicopatologici, sintomi similprostatitici e stato di salute generale sono stati valutati con Middlesex Hospital Questionnaire(MHQ), NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index(NIH-CPSI) e Chronic Disease Score(CDS). Abbiamo valutato anche parametri clinici, biochimici ed ecografia peniena.

**Risultati.** La prevalenza di disfunzione erettile (DE; IIEF-15-EFD<26) ed eiaculazione precoce (PE; PEDT>8) nei maschi con infertilità di coppia era 18.3% e 12.9%. Non abbiamo osservato differenze tra i quattro gruppi per stile di vita, testosterone, parametri glico-metabolici ed eco-color-Doppler penieno. I gruppi differivano significativamente per prevalenza di DE(p<0.0001), maggiore negli azospermici. In accordo, la funzione erettile (IIEF-15-EFD) si riduceva in funzione della severità del quadro seminale, anche dopo correzione per fattori confondenti (età, CDS, MHQ, NIH-CPSI). Successivamente abbiamo valutato l'effetto di moderazione dei gruppi con diverse caratteristiche spermatiche sull'interazione tra funzione erettile (IIEF-15-EFD) e CDS, MHQ o NIH-CPSI, utilizzando un modello lineare generalizzato. Tale modello ha rivelato una significativa interazione tra MHQ o CDS e categorizzazione in gruppi seminali sull'IIEF-15-EFD. IIEF-15-EFD è risultato associato negativamente ai tratti psicopatologici (MHQ), e specialmente al sottodominio della somatizzazione nei gruppi #1,#2,#3, ma non #4. Utilizzando lo stesso modello, IIEF-15-EFD è risultato associato negativamente a CDS nel gruppo#1, ma non negli altri. Infine, il gruppo#1 presentava maggiore prevalenza di PE rispetto al #4 (p=0.001). PE si associava a MHQ nel gruppo gruppo#1, ma non #4.

**Conclusioni.** La funzione erettile si riduce in funzione della severità del quadro spermatico, indipendentemente da alterazioni organiche. Negli infertili la funzione erettile è peggiore rispetto ai fertili, e si associa negativamente ai livelli di somatizzazione. Nei soggetti azospermici si osserva la peggiore funzione erettile, che si associa ad una peggiore salute generale, e una maggior prevalenza di PE rispetto ai soggetti fertili, associata a tratti psicopatologici.

## PP071 - STATO NUTRIZIONALE IODICO, FUNZIONE TIROIDEA E ANDAMENTO DELLA GRAVIDANZA IN DONNE PROVENIENTI DA UN'AREA A MODERATA CARENZA IODICA DELLA TOSCANA

E. Gianetti<sup>1</sup>, C. Terrenzio<sup>1</sup>, E. Benelli<sup>1</sup>, S. Del Ghianda<sup>1</sup>, A. Marsili<sup>1</sup>, L. Russo<sup>1</sup>, P. Vitti<sup>1</sup>, M. Tonacchera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - Sezione di Endocrinologia - AOU Pisana Pisa

Gli ormoni tiroidei sono essenziali per lo sviluppo fetale. La gravidanza modifica la funzione tiroidea.

Scopo dello studio è stato valutare l'impatto di stato nutrizionale iodico, funzione e autoimmunità tiroidee sulla gravidanza.

211 donne toscane sono state sottoposte a 10, 15, 20, 25 e 35 settimane di gravidanza ad anamnesi, prelievo per funzione tiroidea e anticorpi anti-tiroide, ioduria, ecografia tiroidea. 69 donne risultavano affette da tiroidite cronica autoimmune (TCA) e 24 da una patologia nodulare (GN), ma solo 44 e 7 rispettivamente ne erano già a conoscenza.

Alla prima valutazione, il 18% delle donne assumeva sale iodato (S), il 32% i multivitaminici contenenti iodio (M), il 30% entrambi (E) e il 20% nessuno (N). M e E mostravano valori di ioduria e un numero di donne con ioduria adeguata (sopra 150 mcg/L) maggiori rispetto a N e S, ma la ioduria restava insufficiente nella maggioranza delle donne, sia considerando l'intero campione che solo le donne non trattate. Non è stata trovata correlazione significativa fra FT4, FT3 o TSH e ioduria, sia nelle donne tireopatiche che in quelle sane, ma quelle con ioduria inferiore a 50 mcg/L presentavano FT4 significativamente ridotto.

Il volume tiroideo aumentava significativamente durante la gravidanza, in dipendenza sia dal TSH che dalla ioduria. In donne con TCA, il titolo di anticorpi anti-tiroide diminuiva durante la gravidanza, sebbene significativamente solo per gli anticorpi anti-tireoglobulina. Il 50.6% delle gravidanze precedenti a quelle analizzate in questo studio e riferite dalle pazienti (n=158) era esitato in aborto spontaneo, senza differenze significative fra donne sane (50.0% aborti) e con TCA (49.1% aborti). Le donne già in terapia con LT4 all'inizio della gravidanza richiedevano un aumento della dose (in media del 38%) nel 40% dei casi. In conclusione, in quasi la metà delle donne tireopatiche è stata posta una nuova diagnosi, dimostrando l'utilità di uno screening universale.

Mentre S non è sufficiente durante la gravidanza, M aumentano i livelli di ioduria, ma la maggioranza delle donne rimane iodocarente. Inoltre, M sono assunti da una minoranza delle donne. Questo suggerisce la necessità di un'implementazione della supplementazione iodica, soprattutto considerando che l'FT4 diminuisce in donne con ioduria molto bassa, da cui il possibile ruolo nella comparsa di ipotiroxinemia gravidica, già correlata a ridotte capacità cognitive dei bambini. Infine, spesso ma non sempre è necessario un aumento della dose di LT4, per cui la variazione della posologia dovrebbe seguire una valutazione precoce della funzione tiroidea.

## PP072 - SBILANCIAMENTO DELLA REGOLAZIONE AUTONOMICA CARDIACA IN SOGGETTI CON SINDROME DI KALLMANN

D. Cozzolino<sup>1</sup>, A.M. A. Sinisi<sup>2</sup>, A. Rossi<sup>2</sup>, G. Palmiero<sup>1</sup>, C. La Montagna<sup>1</sup>, C. D'Amore<sup>1</sup>, R. Di Fraia<sup>2</sup>, D. Esposito<sup>2</sup>, A.A. Sinisi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dip Medicina Interna e Specialistica, Seconda Università degli Studi di Napoli, <sup>2</sup>Dip Scienze Cardio-toraciche e Respiratorie, Seconda Università degli Studi di Napoli

Nella sindrome di Kallmann (SK), una condizione di ipogonadismo congenito associata a deficit olfattivo, sono state segnalate anomalie della regolazione neuroautonomica del nodo del seno, ma non è chiaro se esista un più ampio coinvolgimento cardiaco. Scopo di questo studio è stato valutare in soggetti con SK: la morfologia e la funzione delle camere cardiache destre e sinistre e la capacità regolatoria neuroautonomica della funzione cardiovascolare sia a riposo sia in condizioni dinamiche standardizzate. In 11 maschi SK e in 11 controlli sani sono stati valutati: a) l'heart rate variability (HRV), con analisi nei domini di frequenza, e il pattern emodinamico, per mezzo di monitoraggio in continuo battito-battito, a riposo, in posizione clinostatica (resting period per almeno quaranta min) e durante tilting a 70° per dieci min per mezzo di tilt table; b) le sezioni destra e sinistra delle camere cardiache mediante ECD cardiaco standard e con supporto TDI. L'analisi statistica è stata fatta per mezzo di SPSS Package, versione 20.0. I dati sono stati espressi come media±DS e sono stati ritenuti significativi per valori di  $p < 0.05$ .

Risultati: a riposo, la componente spettrale HFRR (indice di modulazione vagale) era significativamente aumentata nei soggetti SK, mentre la componente LFRR (indice di modulazione simpatica, quando espressa come unità normalizzata, nu) e il rapporto LFRR /HFRR erano diminuiti. Durante tilt a 70°, la magnitudo ( $\Delta$  LFRR /HFRR) della risposta allo stimolo gravitazionale nei soggetti SK è stata minore rispetto ai controlli. I parametri emodinamici basali e la risposta emodinamica al tilting negli SK non erano differenti dai controlli. L'ECD mostrava un significativo incremento dei volumi delle camere sinistre e del ventricolo destro nei soggetti SK, mentre la funzione sistole/diastole ventricolare non era differente rispetto ai controlli.

Conclusioni: le anomalie della HRV suggeriscono una disfunzione della capacità regolatoria autonoma sul nodo seno-atriale nella SK e potrebbero rappresentare un elemento predittivo negativo in questi individui, considerata la sua associazione con un elevato rischio di eventi cardiovascolari. Inoltre, il modesto aumento delle camere cardiache potrebbe rappresentare un segno iniziale di coinvolgimento morfo-strutturale del muscolo cardiaco.

## PP073 - ASSOCIAZIONI TRA ORMONI TIROIDEI, SISTEMA EIACULATORIO E PARAMETRI SEMINALI: POSSIBILI MECCANISMI

F. Lotti<sup>1</sup>, E. Maseroli<sup>1</sup>, N. Fralassi<sup>1</sup>, S. Degl'Innocenti<sup>1</sup>, L. Boni<sup>1</sup>, E. Baldi<sup>1</sup>, M. Maggi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Medicina della Sessualità e Andrologia, Università di Firenze Firenze

Introduzione. E' noto che l'ipertiroidismo si associa ad eiaculazione precoce. Tuttavia, il meccanismo con cui gli ormoni tiroidei (OT) facilitano il meccanismo eiaculatorio è sconosciuto. Sebbene sia stato suggerito che l'eccesso di OT possa agire sui centri sopraspinali che controllano l'eiaculazione, nessuno studio ha mai valutato sistematicamente le associazioni tra OT e organi del tratto genitale maschile implicate nel processo eiaculatorio. Inoltre, solo studi limitati hanno valutato le correlazioni tra OT e parametri seminali, senza risultati conclusivi. Lo scopo del presente stato è quello di indagare le associazioni tra OT, organi del tratto genitale maschile valutati mediante ecografia e parametri seminali.

Metodi. Di una coorte di 172 maschi consecutivi di coppie infertili abbiamo studiato 163 soggetti ( $38.7 \pm 7.6$  anni) senza anomalie genetiche. Tutti i soggetti sono stati sottoposti nello stesso giorni a esame obiettivo, valutazione ormonale, ecografia scrotale e transrettale prima e dopo eiaculazione e spermioγραμμα, includendo la valutazione dei livelli di fruttosio (indice della funzione secretoria e contrattile delle vescichette seminali) e interleuchina 8 (sIL-8) seminali.

Risultati. Dei pazienti studiati, 145 presentavano eutiroidismo, 6 ipertiroidismo subclinico e 12 ipotiroidismo subclinico. Nessuno dei soggetti esaminati presentava iper- o ipo-tiroidismo franco. Alle analisi uni- e multi-variate, dopo correzione per età, indice di massa corporea, abitudine tabagica, astinenza sessuale, livelli di testosterone libero calcolato, prolattina e sIL-8, abbiamo osservato associazioni positive tra livelli di fT3, volume dell'eiaculato e livelli di fruttosio seminale e con parametri ecografici relativi alle vescichette seminali, quali il volume delle vescichette seminali prima e dopo eiaculazione ( $\text{adj.}r=0.354$  e  $\text{adj.}r=0.318$ ,  $p<0.0001$ ) e il loro svuotamento con l'eiaculazione ( $\Delta\text{SV volume}$ ;  $\text{adj.}r=0.346$ ,  $p<0.0001$ ). Inoltre, abbiamo osservato associazioni negative tra i livelli di fT4 e diametri di corpo e coda dell'epididimo. Infine, confrontando i soggetti con eu-, ipo- e iper-tiroidismo, abbiamo osservato un'unica differenza consistente in un maggiore riduzione del diametro longitudinale delle vescichette seminali con l'eiaculazione nei soggetti con ipertiroidismo confrontati con gli altri gruppi. Al contrario, non abbiamo osservato associazioni tra parametri seminali e OT. Conclusioni. I nostri dati supportano, per la prima volta in un modello umano, un ruolo permissivo degli OT sul sistema eiaculatorio mediante un'azione sulla contrazione delle vescichette seminali e dell'epididimo, e un effetto positivo degli OT sul volume delle vescichette seminali. Al contrario, non abbiamo osservato associazioni tra parametri seminali e OT.

## PP074 - BIOCHEMICAL PREDICTORS OF PATHOLOGIC FINDINGS AT PITUITARY MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN SECONDARY HYPOGONADAL MEN

G. Rastrelli<sup>1</sup>, G. Corona<sup>1</sup>, S. Cipriani<sup>1</sup>, M. Maggi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio" Firenze

Introduzione: L'ipogonadismo secondario (IpoS) è la forma più comune di ipogonadismo. L'IpoS può insorgere per qualsiasi alterazione dell'asse ipotalamoipofisario dovuta sia a disordini funzionali che organici. I disordini ipotalamo-ipofisari organici vengono spesso diagnosticati tramite la risonanza magnetica nucleare (RMN). La RMN è però un esame costoso e non disponibile ovunque, per questo motivo non può essere richiesto routinariamente a tutti i pazienti con IpoS. Scopo: Valutare quali caratteristiche cliniche e biochimiche dell'IpoS possono predire la presenza di reperti patologici alla RMN. Metodi: Una serie consecutiva di 141 uomini (campione esplorativo) che si sono rivolti all'Ambulatorio di Medicina della Sessualità e Andrologia dell'AOU Careggi (Firenze) per disturbi della sessualità e diagnosticati con IpoS secondo i criteri dell'European Male Ageing Study [LH<9.4 U/L e testosterone (T) totale<10.5 nmol/L] è stata sottoposta a RMN della sella turcica con mezzo di contrasto. Una coorte di 60 uomini che si sono rivolti all'Ambulatorio di Endocrinologia dell'Ospedale Maggiore di Bologna per disturbi della sessualità e diagnosticati con IpoS è stata utilizzata come campione di validazione. Risultati: Nel campione esplorativo, 37 pazienti hanno avuto un riscontro patologico alla RMN (15 microadenomi, 7 macroadenomi, 3 esiti di ipofisectomia, 1 ipoplasia ipofisaria, 2 cisti della tasca di Rathke, 8 alterazioni del peduncolo, 1 con segni radiologici di sovraccarico di ferro). Questi uomini non differivano da quelli con normale RMN, eccetto che per i valori di LH, FSH e T totale. Nel campione esplorativo, l'analisi della curva Receiver Operating Characteristic per l'accuratezza di LH, FSH e T nel predire un reperto radiologico alla RMN ha mostrato che LH e FSH hanno un'accuratezza soddisfacente (rispettivamente  $0.64 \pm 0.05$ ,  $p=0.01$  e  $0.61 \pm 0.05$ ,  $p=0.05$ ) mostrando la migliore soglia a 2.0 U/L per LH (sensibilità=64.9% e specificità=64.4%) e 4.2 U/L per FSH (sensibilità=83.3% e specificità=42.7%). Il T totale mostrava un'accuratezza con significatività statistica borderline ( $0.60 \pm 0.06$ ,  $p=0.07$ ) e la miglior soglia a 6 nmol/L (sensibilità=48.6% e specificità=79.8%). L'applicazione di queste soglie nel campione di validazione ha dimostrato che un LH<2.0 U/L ed un FSH<4.2 U/L riconoscono adeguatamente i soggetti con reperti patologici alla RMN, mentre un T totale<6.0 nmol/L non è utile in tal senso. Conclusioni: In soggetti con IpoS e disfunzione sessuale, nessuna caratteristica clinica è in grado di discriminare disordini ipotalamoipofisari organici. Alcuni parametri biochimici possono aiutare a riconoscere in quali pazienti è indicato richiedere una RMN. In particolare, un LH<2.0 U/L o un FSH<4.2 U/L riconoscono adeguatamente i pazienti con disordini ipotalamo-ipofisari organici.

## PP075 - ENCEFALOPATIA DI WERNICKE IN PAZIENTE DENUTRITA PER IPEREMESI GRAVIDICA

R. Zaharia<sup>1</sup>, P. Busieau<sup>1</sup>, C. Barsamian<sup>1</sup>, E. Le Marois<sup>1</sup>, L. Cazabat<sup>1</sup>, M. L. Raffin Sanson<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Endocrinologie et Nutrition, Hopital Universitaire Ambroise Paré, AP-HP Boulogne-Billancourt

Introduzione: L'encefalopatia di Wernicke (EW) è una complicazione associata a un inadeguato apporto di tiamina, ma la diagnosi è sottostimata. La comparsa di EW durante la gravidanza è rara ma deve essere affrontata tempestivamente in quanto può comportare danni sia materni che fetali. Riportiamo un caso di Encefalopatia di Wernicke in una paziente con iperemesi gravidica, aggravata da tireotossicosi.

Caso clinico: Paziente di 32 anni, alla 19+1 settimana di gravidanza, ricoverata per insorgenza di iperemesi gravidica ricorrente. Durante la gravidanza, insorta fisiologicamente, si era manifestato una tireotossicosi gestazionale (TSH < 0.1 mIU/L , FT4 31 pmol/l, in assenza di marcatori di autoimmunità), inappetenza ed iperemesi ricorrente, associata ad un calo ponderale di 24 kg ( 92kg, IMC:35kg/m<sup>2</sup> prima della gravidanza). Dai familiari viene riferita da alcuni giorni la comparsa di uno stato confusionale, associato a disorientamento spazio-temporale, sporadiche allucinazioni, amnesia anterograda ed ipostenia diffusa associata ad atassia. La consulenza psichiatrica ha escluso un disturbo psicotico. Tenendo conto del quadro clinico una encefalopatia di Wernicke è stata sospettata e quindi è stata iniziata una terapia di prova con dosi elevate di tiamina e.v. (500 mg x 3/die ).

Evoluzione favorevole, la sintomatologia neurologica si è migliorata rapidamente, scomparsa dei vomiti permettendo alla paziente di riprendere l'alimentazione orale. Il neurologo ha confermato un'encefalopatia metabolica chiedendo una risonanza magnetica cerebrale, effettuata a 76 ore dell'inizio della terapia infusione, che è risultata normale. Gli esami ematochimici hanno evidenziato una denutrizione con carenza polivitaminica:

Albumina: 33.8g/l (40-48.9)

Pre-albumina 0.13g/l (0.21-0.36)

Tiamina: 32 mmol/l ( 126 – 250)

Vitamina A 0.6 µmol/l (1.5-2.7)

Vitamina B6 13 mol/l ( 20-134)

25 OH Vit D < 4 ng/ml

La tireotossicosi gestazionale si è autolimitata (TSH 0.37 mIU/l , FT4 13 pmol/l). Lo sviluppo fetale è stato regolare, tuttavia ai controlli successivi la paziente ha riferito la persistenza di alcuni deficit della memoria.

Conclusione: L'Encefalopatia di Wernicke, pur essendo una patologia rara in gravidanza, deve essere sempre sospettata in pazienti con iperemesi ricorrente associata a tireotossicosi gestazionale. Nel caso in cui sia sospettata è fondamentale una somministrazione tempestiva di tiamina ad alte dosi in quanto una diagnosi errata o tardiva può comportare la comparsa di danni neurologici irreversibili, aborti e decessi.

## PP076 - PREVALENZA DEGLI AUTOANTICORPI ORGANO-SPECIFICI IN PAZIENTI CON TIREOPATIA AUTOIMMUNE

T. Pilli<sup>1</sup>, V. Cenci<sup>1</sup>, G. Massari<sup>1</sup>, G. Busonero<sup>1</sup>, B. Porcelli<sup>2</sup>, A. Tabucchi<sup>2</sup>, A. Pini<sup>2</sup>, A. Spreafico<sup>2</sup>, V. Fossombroni<sup>2</sup>, C. Scapellato<sup>2</sup>, F. Pacini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, <sup>2</sup>Emergenza urgenza e servizi diagnostici, AOUS Siena

Introduzione. Una caratteristica delle malattie autoimmuni è la loro propensione ad aggregarsi nello stesso individuo o in più individui della stessa famiglia. In base alla loro associazione si distinguono quattro tipi di Sindromi Autoimmuni Multiple (MAS): MAS di tipo 1 (almeno 2 tra candidiasi cronica, ipoparatiroidismo cronico, morbo di

Addison); MAS di tipo 2 (morbo di Addison+tireopatia autoimmune e/o diabete mellito di tipo 1); MAS di tipo 3 (tireopatia autoimmune+altre malattie autoimmuni); MAS di tipo 4 (associazione di malattie che non rientrano nelle MAS di tipo 1,2 e 3).

Nella storia naturale delle patologie autoimmuni vengono identificate tre fasi distinte: a) potenziale (presenza di autoanticorpi circolanti) b) subclinica (presenza di alterazione subclinica della funzione dell'organo bersaglio) e c) clinica (comparsa di sintomi e segni della malattia).

Scopo. Gli obiettivi dello studio sono: 1) determinare la prevalenza degli autoanticorpi organo-specifici [Ab anti surrene, Ab anti ovaio, Ab anti ipofisi, Ab anti cellule parietali gastriche (PCA), Ab anti transglutaminasi (AbTG), Ab anti decarbossilasi dell'acido glutammico (AbGAD), Ab anti recettore nicotinico muscolare in pazienti con tireopatia autoimmune e 2) definire lo stadio di malattia nei pazienti risultati positivi per uno o più comorbidità autoimmuni.

Pazienti e Metodi. Quattrocentocinquantacinque pazienti [397 F/58 M; 52.2±15 (m±SD) anni], con tiroidite cronica autoimmune (416/455) o morbo di Basedow (39/455), sono stati arruolati prospetticamente. Gli Ab anti surrene, anti ovaio, anti ipofisi e PCA sono stati misurati tramite saggio ad immunofluorescenza indiretta, gli AbTG e GAD mediante saggio immunoenzimatico e gli Ab anti recettore nicotinico muscolare tramite saggio radioimmunologico.

Risultati. Sono risultati positivi 3/349 pazienti (0,86%) per Ab anti surrene, 1/108 (1,85%) per Ab anti ovaio, 1/295 (0,34%) per Ab anti ipofisi, 32/293 (10,9%) per PCA, 22/391 (5,6%) per AbGAD, 7/293 (2,4%) per AbTG e 4/321 (1,25%) per Ab anti recettore nicotinico muscolare. Le prevalenze dei quattro tipi di MAS sono: 1.7% per la tipo 2, 4.2% per la tipo 3A, 10.8% per la tipo 3B, 3.8% per la tipo 3C, 2.4% per la tipo 3D e 5.9% per la tipo 4; non abbiamo osservato alcun caso di MAS tipo 1.

Conclusioni. La MAS più frequente è quella di tipo 3B in particolare l'associazione tra tireopatia e gastrite cronica atrofica. Le forme potenziali sono le più comuni permettendo di programmare un'opportuno follow-up per una diagnosi precoce ed un tempestivo trattamento.

## PP077 - RECUPERO E CRIOCONSERVAZIONE DEI GAMETI IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI KLINEFELTER SOTTOPOSTI A TESE

M. Zavattaro<sup>1</sup>, S. Allasia<sup>1</sup>, G. Motta<sup>1</sup>, E. Fenocchio<sup>1</sup>, A. Bertagna<sup>1</sup>, C. Di Bisceglie<sup>1</sup>, M. Tagliabue<sup>1</sup>, F. Lanfranco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.S. Andrologia, Seminologia, Crioconservazione, DIG, Divisione di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino

Razionale dello studio: la sindrome di Klinefelter (SK) rappresenta la più frequente causa d'infertilità maschile su base genetica ed è responsabile del 10-15% delle azoospermie non ostruttive ed oligospermie severe. Recenti studi hanno tuttavia evidenziato l'esistenza di foci di spermatogenesi residua (parziale o completa) all'interno dei testicoli di soggetti con SK e, attraverso moderne tecniche di estrazione testicolare (TESE/micro-TESE), è possibile recuperare e crioconservare i gameti in previsione di un'eventuale procreazione medicalmente assistita. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la percentuale di recupero di spermatozoi in pazienti affetti da SK sottoposti a TESE/micro-TESE. Soggetti e metodi: sono stati arruolati consecutivamente pazienti affetti da SK afferenti al nostro centro che accettavano, dopo opportuna informazione, di effettuare TESE o micro-TESE. In ciascuno è stata valutata l'adeguatezza dei campioni biotici prelevati, l'assetto ormonale, le terapie intraprese e il tempo intercorso tra diagnosi e procedura.

Risultati: tra i 91 pazienti affetti da SK seguiti nel nostro centro (88 con cariotipo 47XXY e 3 con mosaicismo 46XY/47XXY) 13 soggetti (14.3%, tutti con cariotipo 47XXY) sono stati sottoposti a procedura di estrazione testicolare degli spermatozoi (3 TESE; 10 micro-TESE). La popolazione in oggetto presentava alla diagnosi valori elevati di gonadotropine, come atteso (LH  $15.33 \pm 12.8$  mUI/ml; FSH  $22.23 \pm 14.06$  mUI/ml), con testosterone totale ai limiti inferiori dell'intervallo di normalità ( $2.83 \pm 0.76$  ng/ml). L'età media alla procedura era di  $28.5 \pm 10.7$  anni, con un tempo medio di  $2.29 \pm 2.67$  anni tra diagnosi ed esecuzione della procedura. In 4 pazienti è stata avviata terapia con testosterone prima della procedura. All'interno della popolazione in studio in 2 casi (15.4%) è stato possibile il recupero con successiva crioconservazione: si trattava di un soggetto di 42 anni, con testosterone totale alla diagnosi di 2.56 ng/ml e di un paziente di 30 anni, con testosteronemia basale di 0.9 ng/ml e già in terapia sostitutiva con testosterone da 1 anno prima della TESE. In entrambi i casi il tempo trascorso tra diagnosi e procedura di recupero è stato inferiore ai 12 mesi. Si segnala infine come in un paziente (19 anni, mosaicismo 46XY/47XXY) sia stata possibile la crioconservazione di gameti eiaculati, senza dover ricorrere a metodiche invasive.

Conclusioni: la percentuale di recupero di spermatozoi riscontrata presso il nostro centro si discosta da quelle riportate in letteratura (variabili tra 21-72%). Tale differenza è parzialmente spiegata dal numero limitato di soggetti studiati, anche se non sono da escludere ulteriori fattori interferenti, quali le difficoltà nell'informare e proporre ai pazienti tale procedura.

**PP078 - IL DOSAGGIO DELL'ORMONE ANTIMÜLLERIANO NELLA DIAGNOSI E CARATTERIZZAZIONE FENOTIPICA DELLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO**  
*D. Livornese<sup>1</sup>, F. Tosi<sup>1</sup>, F. Zamboni<sup>1</sup>, A. Schiavone<sup>1</sup>, G. Salvagno<sup>2</sup>, S. Flamigni<sup>1</sup>, C. Bonin<sup>3</sup>, J. M. Kaufman<sup>4</sup>, E. Bonora<sup>1</sup>, P. Moghetti<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Verona, <sup>2</sup>Laboratorio Analisi, Verona, <sup>3</sup>Ostetricia e Ginecologia, Università e AOUI di Verona, Verona, <sup>4</sup>Laboratory for Hormonology and Department of Endocrinology, Ghent University, Ghent (Belgio)*

La diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) si basa sulla combinazione di iperandrogenismo, oligo-anovulazione e aspetto ecografico ovarico, dopo esclusione di forme secondarie. La valutazione accurata di questi elementi, tuttavia, presenta diverse difficoltà, in particolare per quanto riguarda il criterio ecografico. Il dosaggio dell'ormone antimülleriano (AMH) è stato recentemente proposto come nuovo criterio diagnostico, in particolare come alternativa a quello ecografico. Per verificare tale possibilità e i principali determinanti dei livelli di AMH in queste donne, l'AMH è stato misurato (dosaggio ELISA Gen2) in 83 donne con PCOS e 28 donne sane, ben caratterizzate. In particolare, in questi soggetti gli androgeni sono stati valutati mediante cromatografia liquida/spettrometria di massa e dialisi all'equilibrio, la sensibilità insulinica (nelle sole donne con PCOS) mediante clamp euglicemico iperinsulinemico, l'ecografia ovarica è stata effettuata da un operatore esperto, ogni qualvolta possibile per via transvaginale. I valori di AMH erano più alti nelle donne con PCOS rispetto ai controlli ( $12,0 \pm 1,0$  vs  $5,1 \pm 0,7$  ug/L,  $p < 0.001$ ) e nelle pazienti con fenotipo classico rispetto a quelle con altri fenotipi clinici. I livelli di AMH correlavano positivamente con numero dei follicoli e volume ovarico, ma anche con livelli di LH, androgeni ovarici e sensibilità insulinica. Nell'analisi multivariata gli androgeni rimanevano predittori indipendenti di AMH anche quando nel modello venivano inclusi gli altri parametri associati a questo ormone. La performance dell'AMH nella diagnosi di PCOS (mediante curva ROC, considerando le sole pazienti con diagnosi di PCOS formulata in modo indipendente dall'aspetto ecografico) risultava inferiore rispetto al conteggio dei follicoli ovarici. In conclusione, i livelli di AMH sono aumentati nelle donne con PCOS, particolarmente in quelle con il fenotipo classico, e si associano alle alterazioni ecografiche caratteristiche della sindrome. I livelli di AMH risultano associati anche ad altre caratteristiche endocrino-metaboliche di questi soggetti e in particolare, positivamente e in modo indipendente, ai livelli degli androgeni. La performance dell'AMH nel predire la diagnosi di PCOS è inferiore a quella dell'ecografia.

**PP079 - DIABETE MELLITO E IPOGONADISMO AD INSORGENZA TARDIVA:  
IL RUOLO DEL POLIMORFISMO DEL GENE DELL'OSSIDO NITRICO SINTASI  
ENDOTELIALE GLU298ASP**

*N. Delli Muti<sup>1</sup>, G. Tirabassi<sup>1</sup>, R. Lamonica<sup>2</sup>, G. Balercia<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento Scienze Cliniche E Molecolari Ancona, <sup>2</sup>Dipartimento Di Economia Ancona*

Nitric oxide has been associated with insulin-resistance and type 2 diabetes mellitus (T2DM). In fact, it has been demonstrated that systemic inhibition of NO synthesis significantly deteriorates glucose tolerance by increasing insulin-clearance and by inhibiting insulin secretion. In this regard, has been suggested an association between a single nucleotide polymorphism (Glu298Asp variant) of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene and increased risk of T2DM. However, the role of this polymorphism in favouring of T2DM has not been investigated in hypogonadism, in which low testosterone and obesity are believed to play the major role. In this study we aimed to evaluate whether eNOS gene single nucleotide polymorphism (Glu298Asp variant) might give a relevant contribution also to the onset of hypogonadism-associated T2DM. Registration of patients who attended our andrology unit between 2010 and 2013 was retrospectively reviewed and 110 hypogonadal Italian men were considered. Patients were clinically and biochemically evaluated and detection of eNOS Glu298Asp polymorphism was performed using PCR and DNA sequencing. After splitting the sample according to the three genetic variants (i.e. eNOSGG, eNOSGT, eNOSTT), no difference was evident in age, body mass index (BMI) and total testosterone. Conversely, T2DM prevalence, glycemia and glycated hemoglobin were significantly higher in eNOSTT than in eNOSGT and eNOSGG. Logistic regression analysis showed that, after adjustment for age, BMI and total testosterone, eNOSTT was positively and significantly associated with T2DM.

Conversely, eNOSGG genotype seemed to play a nearly protective role against DM in hypogonadism. In conclusion, our study suggests that Glu298Asp of the eNOS gene is a risk factor also for hypogonadism-associated T2DM. In view of the potential diagnostic implications, further studies must be carried out in order to elucidate the rarely studied role of genetic background in hypogonadism-related T2DM.

## PP080 - IL SELENIO PREVIENE LO STRESS OSSIDATIVO: I SUOI EFFETTI IN FIBROBLASTI ORBITARI DI PAZIENTI CON OFTALMOPATIA BASEDOWIANA

G. Rotondo Dottore<sup>1</sup>, M. Leo<sup>1</sup>, R. Chiarini<sup>1</sup>, S. Sellari Franceschini<sup>2</sup>, G. Casini<sup>3</sup>, L. Cestari<sup>3</sup>, M. Nardi<sup>3</sup>, P. Vitti<sup>1</sup>, C. Marcocci<sup>4</sup>, M. Marinò<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UO di Endocrinologia I Pisa,

<sup>2</sup>Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica e Molecolare, UO di Otorinolaringoiatria Pisa, <sup>3</sup>Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica e Molecolare, UO di Oculistica Pisa,

<sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UO di Endocrinologia II Pisa

Razionale La terapia con selenio, noto agente antiossidante, si associa ad un miglioramento dell'oftalmopatia Basedowiana (OB) di grado lieve. In questo studio abbiamo valutato l'azione del selenio nei fibroblasti orbitari di pazienti con OB. Materiali e Metodi Venivano preparate colture primarie di fibroblasti provenienti dal tessuto fibroadiposo orbitario di 6 pazienti con OB sottoposti ad orbitotomia decompressiva, e di 6 soggetti di controllo, sottoposti a chirurgia per patologie non coinvolgenti il tessuto fibroadiposo orbitario (fibroblasti non-OB). Lo stress ossidativo veniva indotto mediante trattamento H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> per 24 ore a dose non citotossica (5 mM), con o senza pre-trattamento con selenio (Selenio-metil-seleniocisteina) a dose non citotossica (10 mM). Lo stress ossidativo veniva valutato mediante dosaggio del glutatione disolfuro (GSSG) negli estratti cellulari. Veniva inoltre valutato il rilascio nel mezzo di coltura di alcune citochine pro-infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-1 $\beta$ ) coinvolte nella patogenesi dell'OB, e quello di acido ialuronico (HA). Risultati Il trattamento con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> determinava un aumento significativo del rilascio di GSSG, sia nei fibroblasti OB che non-OB. Tale effetto veniva prevenuto significativamente dal selenio, ma non dalla metilcisteina (usata come controllo negativo), senza differenze tra fibroblasti OB e non-OB. Analogamente, il trattamento con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> era seguito da un aumento significativo del rilascio di TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-1 $\beta$ . Nei fibroblasti OB, limitatamente a TNF- $\alpha$  ed IFN- $\gamma$ , tale aumento veniva prevenuto significativamente dal selenio, ma non dalla metilcisteina, mentre il selenio non aveva effetti sull'IL-1 $\beta$ . Nei fibroblasti non-OB l'effetto del selenio veniva osservato solo per il TNF- $\alpha$ . Tuttavia, vi era una differenza significativa tra fibroblasti OB e non-OB riguardo al TNF- $\alpha$ , essendovi negli ultimi un effetto meno marcato del selenio. Il trattamento con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> non determinava variazioni significative del rilascio di HA, che tuttavia veniva ridotto significativamente dal selenio nei fibroblasti OB, ma non nei fibroblasti non-OB. Conclusioni Il selenio previene lo stress ossidativo indotto da H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nei fibroblasti orbitari e determina una riduzione di alcune citochine il cui rilascio è associato all'induzione dello stress ossidativo stesso. Gli effetti del selenio sono simili in fibroblasti OB e non-OB, tranne che nel caso del TNF- $\alpha$ , su cui il selenio ha un effetto più marcato nei fibroblasti OB.

Il selenio riduce in maniera significativa il rilascio di HA nei fibroblasti OB, ma non nei fibroblasti non-OB. I nostri risultati mostrano un'azione diretta del selenio nei fibroblasti orbitari, che potrebbe spiegare, almeno in parte, gli effetti dello stesso in vivo nei pazienti con OB.

## PP081 - CORRELAZIONE TRA IPEROMOCISTEINEMIA, AUTOIMMUNITA' ED INFIAMMAZIONE NELL' IPOTIROIDISMO POST-CHIRURGICO

M. G. Santaguida<sup>1</sup>, N. Brusca<sup>1</sup>, F. Ciccone<sup>2</sup>, S. Capriello<sup>1</sup>, C. Virili<sup>1</sup>, M. Cellini<sup>1</sup>, L. Gargano<sup>3</sup>, M. Centanni<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma, Latina, <sup>2</sup>UOC Medicina Nucleare, Ospedale Sant'Andrea, "Sapienza" Università di Roma, <sup>3</sup>UOC Endocrinologia – Santa Maria Goretti Latina, <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma, Latina - UOC Endocrinologia – Santa Maria Goretti Latina

L'iperomocisteinemia è un fattore di rischio trombotico e cardiovascolare. Un significativo incremento dei suoi livelli sierici è stato riportato in alcune patologie autoimmuni, suggerendo anche un suo ruolo come molecola pro-infiammatoria ed immunostimolante. La correlazione tra iperomocisteinemia e ipotiroidismo è stata descritta, talvolta in maniera contraddittoria, ma scarse sono le evidenze sul ruolo dell'autoimmunità tiroidea in questa associazione. Scopo del nostro studio è stato valutare i livelli di omocisteina in relazione alla presenza di autoimmunità tiroidea in pazienti con ipotiroidismo post chirurgico. Sono stati selezionati 114 pazienti sottoposti a tiroidectomia totale per carcinoma differenziato della tiroide (CTD) nei quali sono stati dosati i livelli di TSH, TPOAb, TgAb, omocisteina (HCY), VES, ferritina e vitamina B12. I livelli di TSH sierico (mediana=86 mU/l) erano elevati in tutti i pazienti. All'esame istologico, 53 pazienti presentavano un gozzo nodulare senza evidenza di infiltrato linfocitario peritumorale ("non autoimmuni"), 32 pazienti presentavano anche un infiltrato linfocitario peritumorale ("non autoimmuni +ILP"), e 29 pazienti rispettavano i criteri diagnostici della tiroidite cronica linfocitaria ("autoimmuni"). Ottantanove pazienti su 114 (78%) mostravano valori elevati di omocisteina (>12 µmol/l). I pazienti autoimmuni mostravano livelli di omocisteina significativamente maggiori sia rispetto ai pazienti non autoimmuni con o senza infiltrato (21.0 vs 15,9 vs 15,8 µmol/l; p=0,0015 e p= 0,0028, rispettivamente), sia rispetto ai due gruppi unificati (p=0.0006). I livelli di vitamina B12 e quelli del TSH non differivano nei tre gruppi. Sulla base dei valori di omocisteina rilevati, l'intero campione è stato stratificato in tre gruppi: HCY normale (<12 µmol/l) (gruppo A, n=23), fino a 2 volte i valori normali (tra 12 e 24 µmol/l) (gruppo B, n=72), oltre 2 volte i valori normali (>24 µmol/l) (gruppo C, n=19). Anche in questo caso non vi era nessuna correlazione tra i livelli di HCY e quelli del TSH (p=ns), ma si osservava una correlazione inversa con i livelli di vitamina B12 (A vs C p= 0.025; B vs C p=0.012).

Infine, i livelli di HCY mostravano una correlazione positiva con alcuni indici infiammatori: nei 3 gruppi, infatti, parallelamente all'incremento dei valori di HCY si assisteva ad un incremento sia dei livelli di VES (A vs C p=0.038) che della ferritina (A vs C p=0.0063). Questi risultati indicano un significativo incremento dell'omocisteina sierica in corso di ipotiroidismo acuto post-chirurgico. Tale associazione è indipendente dai valori di TSH ed è principalmente ascrivibile alla natura autoimmune della patologia tiroidea ed al suo sottostante correlato flogistico.

## PP082 - UN CASO DI CARCINOMA TIROIDEO SCARSAMENTE DIFFERENZIATO: QUALI ALTERNATIVE TERAPEUTICHE DOPO IL FALLIMENTO DEGLI INIBITORI DELLE TIROSIN-CHINASI?

M. T. Samà<sup>1</sup>, A. Piovesan<sup>2</sup>, M. Gallo<sup>2</sup>, E. Arvat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino, Città della Salute e della Scienza Torino, <sup>2</sup>Endocrinologia Oncologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino, Città della Salute e della Scienza Torino

Contesto: Il carcinoma differenziato tiroideo (CDT) è caratterizzato da una sopravvivenza a 10 anni dell'80%-95%. In una minoranza di CDT la perdita di efficacia del radioiodio (I131) si associa a rischio di recidiva e minor sopravvivenza. È stato recentemente descritto il carcinoma tiroideo scarsamente differenziato (CTSD), con caratteristiche morfologiche e cliniche intermedie tra CDT e carcinoma tiroideo anaplastico. Il trattamento dei CDT e CTSD refrattari allo I131 è stato per lungo tempo sconsigliato data la scarsa risposta a chemioterapia tradizionale e radioterapia esterna. Recentemente 2 farmaci della classe degli inibitori delle tirosinchinasi (TKI) (Sorafenib e Lenvatinib) hanno mostrato maggiore efficacia e sono pertanto riconosciuti trattamento di scelta in questi casi. Talora però, dopo una iniziale risposta ai TKI, si può verificare una progressione di malattia (PD). Caso Clinico: Nell'aprile 2014, GC (F, 56 anni) fu sottoposta a tiroidectomia e linfadenectomia del comparto centrale e laterocervicale destro per diagnosi citologica di proliferazione follicolare su un nodo tiroideo destro rapidamente cresciuto. All'istologico: CTSD (5,5 cm) con aspetti ossifili al lobo destro, carcinoma papillare variante follicolare (0,6 cm) al lobo sinistro e metastasi linfonodali laterocervicali destre (1/20), pT3mN1b. Eseguita ablazione del residuo con I131 192 mCi in sospensione di Levotiroxina con evidenza di Tireoglobulina (Tg) 397 ng/dl, anticorpi antiTg negativi e captazione da parte del residuo tiroideo alla scintigrafia.

Successivamente Tg "on therapy" elevata (1441 ng/dl) ed evidenza di recidiva locale e a livello cervicale nel tratto C3-C5. Non essendo indicata stabilizzazione neurochirurgica per rischio di sezione midollare, ha eseguito radioterapia esterna (30 Gy) e Zoledronato. Nel novembre 2014 ha iniziato Sorafenib, 400 mg/die (dose massima tollerata) con iniziale risposta biochimica (Tg da 4750 a 913 ng/dl) e di immagine, ma escape a maggio 2015 con Tg incrementata (3777 ng/dl) e PD cervicale, polmonare e scheletrica. Si è passati quindi a Lenvatinib (24 mg/die), con risposta biochimica (Tg 1227 ng/dl) e di immagine a 3 mesi, ma necessità di riduzione posologica (14 mg/die) per tossicità. A 6 mesi (dicembre 2015), è stata evidenziata PD polmonare e scheletrica, ed è stato necessario posizionamento di tracheostomia per recidiva cervicale. Da gennaio 2016 è stata avviata terapia citostatica con Platino e Doxorubicina.

Conclusioni: Nel carcinoma tiroideo refrattario alla terapia con I131, il trattamento con TKI rappresenta un'opzione terapeutica efficace. Nei CTSD la risposta ai TKI potrebbe essere minore e, in caso di fallimento, resta da definire una adeguata strategia terapeutica.

**PP083 - RILIEVO ALLA FNAB DI UNA CITOLOGIA INDETERMINATA. E' UTILE L'IMPEGO NEL SINGOLO CASO DELLA SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY (SWE) COME ULTERIORE MEZZO DISCRIMINANTE FRA NODULO BENIGNO O NODULO MALIGNO?**

*S. Gay<sup>1</sup>, M. Balestra<sup>1</sup>, C. Martino<sup>1</sup>, M. Giusti<sup>1</sup>, S. Schiaffino<sup>2</sup>, E. Monti<sup>1</sup>, G. Turtulici<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>UO endocrinologia IRCCS San Martino Genova, <sup>2</sup>UO Radiologia, ospedale Evangelico Genova*

L'approccio al nodulo tiroideo risultato a citologia indeterminata alla FNAB è problematica di grande interesse in endocrinologia. L'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) e l'elastosonografia (USE) sono tecniche di imaging ancillari: sono sospetti per malignità i noduli di aumentata consistenza. La shear wave elastosonography (SWE) è una metodica di recente acquisizione con minor operatore-dipendenza rispetto all'USE, la cui accuratezza diagnostica è ancora in discussione (Tian W et al. *Medicine* 2015). Viene riportato il ruolo delle tecniche ancillari comprensive della SWE in due casi selezionati della nostra casistica preliminare.

PA: donna di 80 anni con macronodulo solido di 35 mm del lobo destro senza caratteri US di sospetto, quadro Thy 3f alla FNAB, strain index all'USE (ELX 2/1 1.1) ed i valori di picco (P index 1.0) e time-to-peak (TTP 1.3) alla CEUS sospetti per malignità. Il valore di kPa alla SWE è risultato di 40. All'intervento la diagnosi è stata di adenoma follicolare.

GD: donna di 39 anni con macronodulo solido di 33 mm del lobo destro con caratteri US di modesto sospetto; quadro Thy 3f alla FNAB, i valori di ELX 2/1, P-index TTP sono risultati rispettivamente di 1.1, 0.94 e 1.1. All'SWE il valore di rigidità è risultato di 75 kPa. All'istologia il quadro è risultato di adenoma follicolare con mPTC di conflitto.

I due casi documentano dati simili di US, USE e CEUS con una diversa rigidità alla SWE (40 vs 75 kPa) in presenza di istologia benigna sovrapponibile. E' in corso la raccolta di dati per stabilire un cut-off istituzionale del valore di kPa. In 41 casi al momento disponibili il range di rigidità dei noduli a citologia indeterminata è risultato compreso fra 25 – 100 kPa. Dai dati preliminari raccolti non emerge correlazione fra strain index alla USE e kPa alla SWE nè tra indici CEUS e SWE.

In precedenza abbiamo osservato un ruolo diagnostico dell'indice ELX 2/1 alla USE semi-quantitativa in 97 noduli (Giusti et al 2016) con citologia indeterminata di cui era disponibile il dato istologico ed è stato possibile determinare con una analisi ROC un valore di cut-off. Noduli con un ELX 2/1>1 hanno, con una sensibilità del 88% ed una specificità del 84%, una probabilità di essere maligni aumentata di 4 volte. Fine della valutazione anche in SWE è quella di ottenere dati sufficienti per una nuova analisi ROC che identifichi un cut-off e permetta un confronto predittivo delle due metodiche.

## PP085 - SIGNIFICATO PROGNOSTICO DELLA MINIMA ESTENSIONE EXTRATIROIDEA NEL CARCINOMA PAPPILLARE DELLA TIROIDE NON SOTTOPOSTO A LINFOADENECTOMIA PROFILATTICA

R. Forleo<sup>1</sup>, M. G. Castagna<sup>1</sup>, F. Barbato<sup>1</sup>, F. Maino<sup>1</sup>, N. Fralassi<sup>1</sup>, F. Pacini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Sezione di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università di Siena, Siena

In accordo con le più recenti linee guida, in presenza di minima estensione extratiroidea (MEE), il tumore papillare della tiroide (PTC) viene classificato come ad “intermediate risk” di persistenza/recidiva di malattia. Abbiamo ipotizzato che l’impatto clinico della MEE possa essere invece correlato alle dimensioni del tumore e che tumori di piccole dimensioni con MEE possano essere, per tale motivo, “upstaging”. Obiettivo dello studio è stato quindi quello di valutare il significato prognostico della MEE in pazienti con PTC non sottoposti a linfoadenectomia profilattica e di correlarlo con le dimensioni del tumore. Abbiamo retrospettivamente valutato 504 pazienti con PTC (T1-T3NX): 118/504 (23.4%) presentavano una MEE e 386/504 (76.6%) presentavano un tumore intratiroideo (TI). Ad un follow-up mediano di 8.3 anni, un outcome sfavorevole (persistenza/recidiva/decesso; PRD) si osservava in 21/118 (17.8%) pazienti con MEE e in 33/386 (8.5%) pazienti con TI ( $p=0.006$ ) e la presenza di MEE si associava ad un rischio 2.0 volte superiore di avere un outcome sfavorevole [OR: 2.0 (1.254-3.455,  $p=0.004$ )]. Abbiamo successivamente suddiviso i pazienti con MEE sulla base delle dimensioni del tumore; il tasso di PRD aumentava con l’aumentare delle dimensioni del tumore ( $p=0.0002$ ):  $\leq 1$  cm (2/37, 5.4%),  $>1.0-\leq 2.0$  cm (9/60, 15%) e  $>2.0$  cm (10/21, 47.6%). In particolare un diametro tumorale  $>2.0$  cm si associava ad un rischio 3 volte superiore di avere PRD rispetto al tumore con dimensioni comprese tra  $>1.0-\leq 2.0$  cm [OR: 3.2 (1.490-7.777,  $p=0.0002$ )] e 9 volte superiore rispetto al tumore con dimensioni  $\leq 1$  cm [OR: 8.8 (2.128-36.469,  $p=0.002$ )]. Infine, quando confrontavamo l’outcome clinico tra pazienti con ( $n=118$ ) e senza MEE ( $n=386$ ), in accordo con il diametro tumorale, osservavamo come questo non fosse significativamente differente sia nei pazienti con tumore  $\leq 1$  cm (PRD: 5.4% versus 3.4%,  $p=0.63$ ) che nei pazienti con tumore  $>1.0-\leq 2.0$  cm (PRD: 15% versus 9.2%,  $p=0.31$ ), mentre risultava significativamente peggiore in presenza di MEE nei pazienti con diametro tumorale  $>2$  cm (PRD: 47.6% versus 17.3%,  $p=0.007$ ). In conclusione, la MEE rappresenta un fattore prognostico sfavorevole soprattutto nei tumori di dimensioni superiori ai 2 cm mentre la presenza di MEE non sembra condizionare l’outcome clinico di tumori di più piccole dimensioni, suggerendo come, in assenza di altre caratteristiche sfavorevoli, tumori di piccole dimensioni con MEE potrebbero essere classificati e quindi gestiti come i tumori “low risk”.

**PP086 - PROGNOSI DEL MICROCARCINOMA PAPILLARE DELLA TIROIDE: STUDIO DI CONFRONTO CON IL CARCINOMA PAPILLARE TIROIDEO DI MAGGIORI DIMENSIONI**

*F. Barbato<sup>1</sup>, M. G. Castagna<sup>1</sup>, M. C. Campopiano<sup>1</sup>, F. Maino<sup>1</sup>, R. Forleo<sup>1</sup>, N. Fralassi<sup>1</sup>, F. Pacini<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento Di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Sezione di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università di Siena, Siena*

Negli ultimi anni una particolare attenzione è stata rivolta alla possibilità di stratificare i pazienti con microcarcinoma papillare della tiroide (mPTC) sulla base di quello che è il loro reale rischio di avere un outcome sfavorevole. Obiettivo dello studio è stato quindi quello di valutare retrospettivamente, l'outcome clinico nel follow-up a lungo termine di 304 pazienti con mPTC e di confrontarlo con quello di 445 pazienti con carcinoma papillare di maggiori dimensioni (>1.0 cm, PTC). Ad un follow-up mediano di 7.3 anni, 278/304 (91.4%) pazienti con mPTC erano in remissione clinica (RM), 23/304 (7.6%) presentavano persistenza di malattia; il tasso di recidiva e di mortalità era 0.6% e 0.3%, rispettivamente. L'outcome clinico correlava con le metastasi linfonodali (mLN) ( $p < 0.0001$ ) e con il sesso maschile ( $p = 0.01$ ). Fattori prognostici sfavorevoli per la presenza di mLN erano l'età  $\leq 45$  anni ( $p = 0.001$ ) e la presenza di minima estensione extratiroidea (MEE) ( $p < 0.0001$ ). Sulla base di tali risultati i pazienti con mPTC venivano suddivisi in 3 gruppi: "lowest risk" ( $n = 197$ , 64.8%, tumore intratiroideo); "low risk" ( $n = 45$ , 14.8%, tumore con MEE); "intermediate risk" ( $n = 62$ , 20.4%, mLN con o senza MEE). Il tasso di RM correlava significativamente con l'estensione di malattia alla diagnosi: nei "low risk" l'outcome clinico risultava simile ai "lowest risk" (95.6% versus 96.4%,  $p = 0.67$ ) e significativamente migliore rispetto a quello degli "intermediate risk" (95.6% versus 72.6%,  $p < 0.0001$ ). La presenza di mLN alla diagnosi ("intermediate risk") si associava ad un rischio 8 volte superiore di avere un outcome sfavorevole quando confrontati con i "low risk" [OR : 8.2 ( 1.645 - 54 . 255,  $p = 0.002$  ].

Quattrocentoquarantacinque pazienti con PTC venivano successivamente suddivisi negli stessi 3 gruppi ["lowest risk" ( $n = 228$ , 51.2%), "low risk" ( $n = 93$ , 20.9%) e "intermediate risk" ( $n = 124$ , 27.9%)] e confrontati con il mPTC. L'outcome clinico era significativamente migliore nel mPTC sia nei pazienti a "lowest risk" (RM 96.4% versus 87.7%,  $p = 0.004$ ) che nei pazienti a "low risk" (RM 95.6% versus 79.6% nel PTC,  $p = 0.02$ ). Al contrario, nei pazienti ad "intermediate risk" non si osservava alcuna differenza tra il mPTC ed il PTC (RM 72.6% versus 62.9%,  $p = 0.24$ ). I risultati di questo studio evidenziano come la MEE potrebbe non condizionare l'andamento della malattia nel mPTC che potrebbe quindi essere considerato e gestito come un "low risk". Al contrario in presenza di mLN, il mPTC dovrebbe essere gestito sia in termini di terapia che di monitoraggio, come le stesse modalità adottate per il tumore tiroideo di maggiori dimensioni.

## PP087 - BRONCOCELE CAPTANTE IL RADIOIODIO: RARO CASO DI FALSO POSITIVO DURANTE IL FOLLOW-UP DI UNA PAZIENTE CON CARCINOMA DIFFERENZIATO TIROIDEO

C. Mele<sup>1</sup>, A. Bisoffi<sup>1</sup>, M. Caputo<sup>1</sup>, M. T. Samà<sup>1</sup>, A. Busti<sup>1</sup>, M. G. Mauri<sup>1</sup>, G. Aimaretti<sup>1</sup>, L. Pagano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale Novara

**Introduzione.** Il radioiodio viene utilizzato per la diagnosi e il trattamento del carcinoma differenziato della tiroide. Le cellule tiroidee, infatti, rispetto ad altri tipi cellulari, esprimono maggiormente il sodio-iodio symporter (NIS), che consente la captazione dello iodio.

Abbiamo riportato il caso di una donna di 58 anni, affetta da carcinoma papillare tiroideo, che presentava alla scintigrafia total body (WBS), una captazione polmonare in corrispondenza di broncoceli.

**Caso clinico.** Nel 2013 la paziente veniva sottoposta ad intervento di tiroidectomia totale per uno struma multinodulare. L'esame istologico rivelava la presenza, nel lobo sinistro, di un carcinoma papillare variante follicolare, multifocale, pT1aNxMx. Dopo 6 mesi veniva effettuato un trattamento radiometabolico a scopo ablativo in sospensione di terapia: la tireoglobulina (Tg) era 0.3 ng/mL con anticorpi antitireoglobulina (AbTg) positivi (331 UI/mL); la WBS terapeutica mostrava una captazione di incerta attribuzione nell'emitrace sinistro per cui si effettuava una TC con mdc, che documentava la presenza di opacità acinari e un ispessimento dei bronchi periferici in corrispondenza delle captazioni scintigrafiche. Successivamente, durante terapia soppressiva, gli AbTg erano stabilmente positivi senza evidenza ecografica di ripresa locoregionale di malattia. Pertanto si effettuava la seconda terapia radiometabolica in sospensione: la Tg era indosabile con AbTg positivi ma in riduzione (153 UI/mL) rispetto al primo trattamento e la WBS terapeutica mostrava una persistente captazione in corrispondenza delle lesioni polmonari. La successiva TC con mdc confermava invariate tali lesioni, riferibili in prima ipotesi a broncoceli.

Durante il primo test di stimolo con rhTSH, la WBS diagnostica non documentava captazioni patologiche, mentre la FDG PET/TC rivelava la presenza di una captazione (SUV 8.17) in corrispondenza delle immagini descritte come broncoceli. Pertanto la paziente veniva sottoposta a lavaggio bronco-alveolare ed esame citologico, compatibile con processo flogistico/infiammatorio che giustificava la captazione PET.

Attualmente, considerando la progressiva riduzione degli AbTg, la paziente presenta una risposta indeterminata al trattamento.

**Conclusioni.** Il nostro è il secondo caso di broncocele captante all'esame scintigrafico descritto. Per ridurre l'incidenza dei falsi positivi nell'interpretazione della WBS alcuni autori suggeriscono l'utilizzo della SPECT/TC, ma la disponibilità di questa tecnica è ancora limitata e alcuni risultati possono comunque rimanere ambigui. Per tale motivo è importante correlare l'imaging scintigrafico con il dato clinico e biochimico del paziente, nonché con l'imaging radiologico.

## PP088 - NUOVI APPROCCI DIAGNOSTICI DELLA GENETICA DEL CARCINOMA NON MIDOLLARE FAMILIARE DELLA TIROIDE: PRO E CONTRO

D. Pasquali<sup>1</sup>, A. Torella<sup>2</sup>, G. Accardo<sup>1</sup>, D. Esposito<sup>1</sup>, A. De Bellis<sup>1</sup>, S. Iorio<sup>1</sup>, V. Amoresano Paglionico<sup>1</sup>, D. Salvatore<sup>3</sup>, E. Lucci<sup>1</sup>, K. Esposito<sup>4</sup>, V. Nigro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli, <sup>2</sup>Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento di Biochimica, Biofisica e Patologia Generale, Seconda Università degli studi di Napoli e Istituto Telethon di genetica e medicina Napoli, <sup>3</sup>Dipartimento di Endocrinologia e oncologia molecolare e clinica, Università Federico II Napoli, <sup>4</sup>Dipartimento di Internistica clinica e Sperimentale "Magrassi-Lanzara", Seconda Università degli studi di Napoli, Napoli

Il carcinoma non midollare familiare della tiroide (FNMTC) è una patologia rara, caratterizzata dalla presenza di carcinoma tiroideo in due o più membri della stessa famiglia. La probabilità di diagnosi di FNMTC aumenta fino al 99% se i membri della famiglia affetti sono tre o più di tre. Il gene o i geni causativi del FNMTC non sono stati ancora definiti. Recentemente è stata descritta la variante G534E di HABP2 in una famiglia con sette membri affetti da carcinoma della tiroide la cui presenza, però, non è stata confermata in studi successivi. Metodi: Abbiamo utilizzato l'approccio del whole exome sequencing (WES) mediante selezione delle sequenze esomiche con piattaforma Haloplex e next generation sequencing (NGS) su piattaforma Illumina HiSeq nel tentativo di chiarire le basi e le caratteristiche genetiche del FNMTC. Tra cinque famiglie affette da FNMTC, abbiamo selezionato per il nostro studio quattro famiglie composte da due fratelli (DG1, DG2), due sorelle (DP1 e DP2), due sorelle (M1 e M2) e tre sorelle (C1, C2 e C3) affetti e C4 non affetto, rispettivamente. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a tiroidectomia totale, terapia radio metabolica e terapia soppressiva con LT4. Il periodo medio di follow up è stato di 90±8 mesi con assenza di segni biochimici e strumentali di recidiva.

Risultati: Il coverage medio è stato 100x per i dieci soggetti studiati. L'analisi di varianti nuove o con frequenza massima inferiore a 0,02 ci ha permesso di filtrare, dopo aver sottratto le varianti presenti nel controllo sano, alcune posizioni genomiche condivise da tre sorelle affette (C1, C2 e C3) e da DG1 e DG2. Tra 28.000 varianti per soggetto, la variante G534E di HABP2 si è confermata essere assente, inoltre, nessuna variante patogenetica di BRAF è stata riscontrata nei 9 pazienti studiati. Studi di validazione sono in corso per confermare la/le nuove varianti con maggiore potenziale patogenetico. Conclusioni: Il nostro approccio suggerisce di applicare la WES come strumento aperto di caratterizzazione molecolare in tumori con familiarità, senza focalizzarsi unicamente verso i geni già noti. A fronte della rapidità dell'acquisizione dei risultati vi è, di contro, la difficoltà nella identificazione adeguata della/e varianti patogenetiche prima di trarre conclusioni.

## PP089 - SE E QUANDO INTERRUPERE IL FOLLOW-UP NEI PAZIENTI CON TUMORE DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE; STUDIO RETROSPETTIVO

S. Corvisieri<sup>1</sup>, A. Piccardo<sup>2</sup>, M. Cabria<sup>2</sup>, F. Bertagna<sup>3</sup>, M. Bertoli<sup>3</sup>, M. Tampellini<sup>4</sup>, B. Puligheddu<sup>1</sup>, F. Arecco<sup>1</sup>, F. Orlandi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.C.D.U. di Endocrinologia, Ospedale Humanitas – Gradenigo, Università di Torino Torino, <sup>2</sup>Divisione di Medicina Nucleare, Ospedale Galliera Genova, <sup>3</sup>Divisione di Medicina Nucleare, Università di Brescia e Spedali Civili Brescia, <sup>4</sup>Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga Orbassano (TO)

Introduzione: il tumore differenziato della tiroide (DTC) è la più frequente patologia oncologica in endocrinologia e presenta una percentuale di recidiva a 10 anni <1% nelle forme low risk; la maggior parte delle recidive viene identificata entro 5 anni dalla remissione clinica. Attualmente non è prevista l'interruzione del follow-up che viene pertanto condotto a vita. Obiettivo dello studio è stato quello di verificare il tasso di recidiva nella nostra casistica di DTC e valutare se e quando è possibile interrompere il follow-up.

Metodi: sono stati valutati retrospettivamente 491 pazienti (100 maschi, 391 femmine) con diagnosi di DTC afferenti ai centri di Torino, Genova e Brescia. Dopo la remissione clinica di malattia (no-evidence of disease – NED), basata sulla negatività della Tireoglobulina (Tg) stimolata (<1 µg/l) e dell'ecografia del collo (US), sono stati valutati annualmente la Tg (Tg), il TSH, gli anticorpi anti-Tg e l'US.

Risultati: la mediana di follow-up è risultata essere di 106 mesi; i pazienti sono stati classificati in 73 very low risk (VLR - 14.9%), 243 low risk (LR - 49.5%) e 154 high risk (HR - 31.3%); in 21 (4.3%) pazienti la classificazione del rischio non è stata possibile.

9/491 (1.8%) pazienti hanno presentato recidiva di malattia (RD) che è stata diagnosticata dopo 68.7 mesi (mediana) dalla tiroidectomia; di questi casi 1/9 era VLR, 1/9 LR, 6/9 HR e 1/9 non determinato. 5/9 (55.6%) hanno presentato RD entro 5 anni dalla NED, 7/9 entro 10 anni (2/9 fra 5 e 10 anni) e 2/9 dopo 10 anni (uno dopo 13 e uno dopo 24 anni). 8/9 pazienti presentavano una RD a livello dei linfonodi loco-regionali e, in 4/8 casi, la RD è stata evidenziata mediante US; solo in 1 caso la RD è stata evidenziata mediante Tg.

Conclusioni: sulla base di questi dati, nei pazienti VLR e LR DTC dopo 5 anni dalla NED, riteniamo opportuno suggerire di limitare i programmi di follow-up ad una US da effettuare ogni 2 o 3 anni, evitando di effettuare il dosaggio della Tg; inoltre ci sembra accettabile suggerire di interrompere il follow-up dopo 10 anni dalla NED. I programmi classici di follow-up (Tg e US annuali) possono essere riservati ai pazienti con HR DTC e a quelli con caratteristiche istologiche più aggressive. Questo approccio potrebbe portare ad un miglioramento del rapporto costo/beneficio.

**PP090 - SIGNIFICATO CLINICO DELL'ANDAMENTO DI TIREOGLOBULINA (TG), ANTICORPI ANTI-TIREOGLOBULINA (ABTG) ED ECOGRAFIA DEL COLLO (NUS) IN PAZIENTI CON MICROCARCINOMA PAPILLARE DELLA TIROIDE (MPTC) TRATTATI CON TIROIDECTOMIA TOTALE MA NON ABLATI CON 131I**

A. Matrone<sup>1</sup>, A. Faranda<sup>1</sup>, E. Molinaro<sup>1</sup>, L. Agate<sup>1</sup>, V. Botticci<sup>1</sup>, D. Viola<sup>1</sup>, L. Valerio<sup>1</sup>, C. Gianì<sup>1</sup>, L. Torregrossa<sup>2</sup>, P. Piaggi<sup>3</sup>, P. Vitti<sup>1</sup>, R. Elisei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - U.O. Endocrinologia 1 - Università degli Studi di Pisa, Pisa, <sup>2</sup>Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica - Unità Operativa di Anatomia Patologica - Università degli Studi di Pisa, Pisa, <sup>3</sup>Phoenix Epidemiology and Clinical Research Branch National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease - National Institutes of Health, Phoenix, Arizona, Phoenix, AZ, United States Phoenix

**Background:** La tireoglobulina (Tg) e gli anticorpi anti-tireoglobulina (AbTg) rappresentano la base del follow up post-chirurgico dei pazienti con DTC. Se il significato di questi parametri è chiaro per chi ha eseguito la terapia radiometabolica ablativa (RRA), non sempre è così nel caso dei non ablati, ad esempio nei microcarcinomi (mPTC).

**Materiali e Metodi:** Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati epidemiologici e clinico-patologici di 293 pazienti consecutivi con mPTC trattati chirurgicamente presso il nostro Dipartimento (2005-2012). I criteri di inclusione sono stati l'unifocalità, l'assenza di invasione extracapsulare e la presenza di almeno tre determinazioni di Tg, AbTg ed ecografia del collo (nUS) eseguite presso il nostro centro. Abbiamo escluso i pazienti che avevano eseguito la RRA. Lo scopo del nostro studio è stato quello di comprendere il significato dell'andamento di Tg e AbTg nel corso del follow up.

**Risultati:** Abbiamo suddiviso i nostri pz in gruppo A (238 pz) (AbTg <20 mU/L) e gruppo B (55 pz) (AbTg > 20 mU/L) e seguiti nel tempo (media 5.1, mediana 5 aa). Nel Gruppo A, 159/238 (66.8%) pz [A1] avevano una Tg <0,5 ng/ml già al primo controllo post chirurgico, 42/238 (17.65%) pz [A2] tra 0,5-1 ng/ml e 37/238 (15,55%) pz [A3] con Tg > 1 ng/ml; al termine del follow-up solo in 35/238 (14,7%) pz i valori di Tg erano > 1 ng /ml, 4/159 (2,5%) pz di A1, 12/42 (28,6%) pz di A2, e 19/37 (51,4%) pz di A3. In tutti i pz (238/238) la nUS era negativa per metastasi linfonodali all'inizio ed al termine del follow-up. Nel gruppo B, in tutti i pazienti (55/55), abbiamo osservato una diminuzione >20% degli AbTg e la nUS è risultata negativa. Analizzando il TSH nei sottogruppi, si nota come il TSH iniziale (bTSH) nel sottogruppo A1 (Media 0,93±1,95 - Mediana 0,22) sia significativamente minore del TSH finale (fTSH) (Media 1,36±6,05 - Mediana 0,42) (p<0.05), così come nel sottogruppo A3, il bTSH (Media 3,73±9,74 - Mediana 1,12), sia significativamente maggiore che il fTSH (Media 0,78±0,77 - Mediana 0,51) (p<0,01).

**Conclusioni:** Il mPTC unifocale, dopo 5 anni di follow up, mostra un eccellente outcome in assenza di recidive. L'andamento di Tg e AbTg, correlato anche con il valore del TSH, sembra fornire informazioni limitate rispetto all'ecografia del collo, probabilmente per la buona prognosi. Allo stato dell'arte non è comunque consigliato sospendere il follow up di questi pz che dovrebbe proseguire per altri 5-10 aa.

## PP091 - RUOLO PROGNOSTICO DELLA TIREOGLOBULINA POST-OPERATORIA, PREABLAZIONE CON I-131, SULL'EVOLUZIONE CLINICA DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO TIROIDEO (CDT)

G. Sapuppo<sup>1</sup>, M. Tavarelli<sup>1</sup>, A. Caff<sup>1</sup>, E. Mangione<sup>1</sup>, D. Tumino<sup>1</sup>, S. Squatrito<sup>1</sup>, G. Pellegriti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Ospedale Garibaldi Nesima Catania

Razionale: Valutare il ruolo della Tireoglobulina (Tg) post-operatoria, antecedente all'ablazione con I-131, sull'evoluzione clinica a lungo termine in pazienti con CDT seguiti presso il nostro Centro dal 1990 al 2014.

Materiali E Metodi: Analisi retrospettiva di una serie consecutiva di 1881 pazienti tiroidectomizzati per CDT e sottoposti a trattamento con I-131. F 1418 (75.4%) e M 463 (24.6%) (rapporto 1/3.1), età media alla diagnosi 45.9 aa (mediana 45, range 12-85), follow-up medio 54.9 mesi (mediana 43.5, range 12-286). L'istotipo era papillifero in 1695 pazienti (90.1%) e follicolare in 186 (9.9%). Abbiamo classificato i pazienti in accordo con le classi di rischio dell' European Thyroid Association: rischio molto basso 102 pazienti; basso 533 e alto 1246. I valori post-operatori di Tg sono stati valutati in ipotiroidismo (mediana TSH di 56.5 mU/mL), suddividendoli in 4 classi (Tg inferiore a 1; Tg tra 1 e 2; Tg tra 2 e 10 e Tg maggiore di 10 ng/ml). Dopo la terapia con I-131 tutti i pazienti sono stati periodicamente seguiti con dosaggio della Tg, degli AAT, con ecografia del collo ed ulteriori indagini morfologiche quando necessario.

Risultati: Si evidenziava un crescente aumento dei casi malattia all'ultimo controllo all'aumentare della Tg dalla classe 1 alla classe 4. Oltre il 50% dei pazienti con valori di Tg post-operatoria > 10 ng/ml presentavano persistenza/recidiva di malattia (nel 75% dei casi erano presenti metastasi linfonodali e/o a distanza).

Tabella 1

Tireoglobulina (n.1881)	Malati	Solo Tg	Mts linfonodali	Mts a distanza	Entrambe
Tg ≤ 1 (702)	1.1% *	0.3%	0.1%	0.4%	0.3%
1 < Tg ≤ 2 (196)	5.6%	2%	0.5%	1%	2%
2 < Tg ≤ 10 (535)	14.2%	6.7%	3%	2.6%	1.9%
Tg >10 (448)	55.1%	14.1%	15.2%	14.7%	11.2%

\*4 pazienti con AAT positivi

I pazienti con metastasi a distanza erano più frequentemente di sesso maschile (34.4%), con età superiore a 45 anni, con istotipo papillifero nel 79% e follicolare nel 21% e metastasi linfonodali alla diagnosi in circa il 57%.

Conclusioni: Il valore post-operatorio della Tg, prima dell'ablazione con I-131, è predittivo dell'evoluzione clinica a lungo termine e utile nella pianificazione del follow-up successivo. E' strettamente correlato ai fattori di rischio del tumore e del paziente. In particolare i pazienti con valori di Tg ≤ 1 ng/ml erano guariti all'ultimo controllo, dopo un follow-up di 54.9 mesi, nel 99% vs il 45% dei pazienti con valori di Tg > 10 ng/ml, che frequentemente presentavano malattia loco-regionale e/o a distanza.

## PP092 - UN CASO DI CARCINOMA PAPILLARE DELLA TIROIDE IN PAZIENTE CON POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIARE (FAP)

L. Puleo<sup>1</sup>, L. Torregrossa<sup>2</sup>, I. Ianni<sup>1</sup>, L. Lorusso<sup>1</sup>, L. Agate<sup>1</sup>, E. Molinaro<sup>1</sup>, A. Tacito<sup>1</sup>, F. Basolo<sup>2</sup>, P. Vitti<sup>1</sup>, R. Elisei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, <sup>2</sup>Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa, Pisa

Introduzione: Le sindromi polipoidi intestinali, come la FAP, la sindrome di Cowden e la sindrome di Peutz-Jeghers, sono spesso associate a manifestazioni extraintestinali tra cui i carcinomi differenziati della tiroide. Circa l'1-2% dei pazienti con FAP sviluppa un carcinoma papillare della tiroide (PTC) e circa il 10% dei pazienti con sindrome di Cowden sviluppa un carcinoma follicolare della tiroide (FTC). RET-PTC1 e RET-PTC3 sono le alterazioni geniche più frequentemente descritte nei pazienti con PTC e FAP.

Caso Clinico: Nel Settembre 2013 giungeva per la prima volta alla nostra attenzione, inviata dai colleghi della Gastroenterologia, una ragazza di 25 anni affetta da FAP. Lo studio della funzionalità tiroidea metteva in evidenza uno stato di eutiroidismo con anticorpi antitiroide assenti e calcitonina indosabile; l'ecografia del collo mostrava una tiroide di dimensioni normali con un nodulo tiroideo in sede paraistmica destra ipoecogeno, alonato, di 0.7 cm. L'esame citologico su agoaspirato di tale nodulo deponeva per "sospetto carcinoma papillare della tiroide (TIR4)". L'analisi molecolare su preparato citologico metteva in evidenza la presenza di una mutazione puntiforme dell'esone 15 (codone 600) del gene B-RAF. Nel Novembre 2013 la paziente veniva pertanto sottoposta ad intervento di tiroidectomia totale e l'esame istologico deponeva per "carcinoma papillare della tiroide variante classica (0,9 cm) multifocale, bilaterale, focalmente infiltrante i tessuti lassi peritiroidei con metastasi linfonodali in due linfonodi peritiroidei [pT3(m)N1aMx]". Dopo 4 mesi dall'intervento chirurgico la paziente veniva sottoposta a radioablazione del tessuto tiroideo con I131(30 mCi) in eutiroidismo previo stimolo con rhTSH e la scintigrafia totale corporea post-terapia metteva in evidenza captazione del radiofarmaco in regione cervicale anteriore da riferire a tessuto tiroideo residuo. La paziente veniva successivamente sottoposta ad ulteriore trattamento con alte attività di I131 per persistenza di tessuto tiroideo residuo con valori di tireoglobulina stimolata con rhTSH post-terapia pari a 8 ng/ml. La scintigrafia totale corporea post-terapia con alte attività di I131 (100 mCi) risultava negativa per captazione di radiofarmaco.

Conclusioni: Ad oggi nessun caso di PTC con mutazione di BRAF era stato mai descritto nei pazienti con FAP. Così come è stata descritta una possibile cooperazione tra funzione di APC alterata e aumento della funzione di RET, allo stesso modo, potrebbe essere ipotizzata una cooperazione tra APC e BRAF. L'analisi genetica per la ricerca della mutazione di APC è attualmente in corso.

## PP093 - SUCCESSO TERAPEUTICO DI LENVATINIB IN SECONDA LINEA IN UN CASO DI CARCINOMA FOLLICOLARE DELLA TIROIDE AVANZATO

E. Sabin<sup>1</sup>, A. Matrone<sup>1</sup>, L. Valerio<sup>1</sup>, C. Giani<sup>1</sup>, L. Pieruzzi<sup>1</sup>, E. Molinaro<sup>1</sup>, D. Viola<sup>1</sup>, L. Agate<sup>1</sup>, D. Volterrani<sup>2</sup>, S. Mazzeo<sup>2</sup>, P. Vitti<sup>1</sup>, R. Elisei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - U.O. Endocrinologia Università degli studi di Pisa, <sup>2</sup>Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia - U.O. Diagnostica per Immagini e Radioterapia Università degli studi di Pisa

Background: L'utilizzo dei farmaci inibitori delle tirosino-kinasi (TKI) è un'arma importante nella pratica clinica per la gestione dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide (DTC) localmente avanzato e/o metastatico refrattario al radioiodio ed in progressione clinica. Dopo i dati dello studio SELECT, il Lenvatinib è stato approvato da FDA per il trattamento del DTC in fase avanzata. Caso clinico: Femmina, 55 anni, trattata con tiroidectomia totale e terapia radiometabolica con <sup>131</sup>I, per carcinoma follicolare della tiroide (2,5 cm), minimamente invasivo [T2N0M0]. Nel corso del follow up, per comparsa di metastasi linfonodali, ossea sternale, polmonari ed epatiche ha eseguito diverse terapie radiometaboliche (attività totale 548 mCi) fino alla scomparsa della iodocaptazione. Per la metastasi ossea sternale ha eseguito asportazione chirurgica con posizionamento di protesi e RT esterna (81Gy). Per progressione di malattia ha intrapreso all'estero nel 2012 terapia con Vandetanib. Nel 2014 veniva ricoverata presso la nostra U.O. dove l'esame TC total body e la successiva 18fdgPET confermavano una netta progressione di malattia ossea (~5 cm – SUV 38), epatica (~14 cm – SUV 40) e polmonare (micrometastasi multiple con max 6 mm – SUV 3).

Veniva pertanto sospesa terapia con Vandetanib e dopo wash-out terapeutico, intrapresa terapia con Lenvatinib al dosaggio di 24 mg/die. Dopo 3 mesi, per eventi avversi di grado 3 (astenia, diarrea massiva con calo ponderale del 20%), la terapia veniva ridotta a 20 mg/die e successivamente a 14 mg/die, con netto miglioramento delle condizioni cliniche e ripresa della normale attività lavorativa. Già dopo 6 mesi al controllo con 18fdgPET, si notava una netta riduzione del SUV della lesione ossea (12 ex 38), epatica (21 ex 40) e la scomparsa dell'attività metabolica a livello polmonare.

Dopo 15 mesi di terapia, l'ultimo controllo TC ha confermato la netta riduzione dimensionale della lesione ossea (~3 cm), epatica (~7 cm) e delle lesioni polmonari (diam max 2 mm) che apparivano in parte devascularizzate e necrotiche.

Conclusioni: La terapia con Lenvatinib rappresenta, ad oggi, un ausilio importante nel trattamento dei pazienti con DTC localmente avanzato e/o metastatico refrattari al radioiodio ed in progressione di malattia. Nella nostra paziente, dopo 15 mesi di terapia, nonostante la progressiva riduzione del dosaggio, la malattia risulta stazionaria con una significativa riduzione dell'attività metabolica rilevata alla PET a fronte di una buona qualità di vita.

**PP094- RIARRANGIAMENTO KIF5B/RET: CARCINOMA PAPILLARE DELLA TIROIDE VARIANTE SCLEROSANTE DIFFUSA METASTATICO O ADENOCARCINOMA POLMONARE METASTATIZZATO ALLA TIROIDE?**

C. Gianì<sup>1</sup>, D. Viola<sup>1</sup>, L. Torregrossa<sup>2</sup>, S. Mazzeo<sup>3</sup>, A. Matrone<sup>1</sup>, C. Ugolini<sup>2</sup>, M. G. Fontanini<sup>2</sup>, F. Basolo<sup>2</sup>, P. Vitti<sup>1</sup>, R. Elisei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dip.to di Medicina Clinica e Sperimentale, U.O. Endocrinologia 1 Pisa, <sup>2</sup>Dip.to di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica Pisa, <sup>3</sup>Dip.to di radiologia diagnostica, interventistica e medicina nucleare Pisa

Il carcinoma papillare della tiroide variante sclerosante diffusa (DSVPTC) è una variante rara del PTC con una prevalenza di 0,3-5,0% nei PTC. E' tipico dei soggetti giovani con caratteristiche cliniche ed anatomico-patologiche peculiari. Presentiamo il caso di un soggetto maschio di 39 anni sottoposto a tiroidectomia e linfadenectomia latero-cervicale bilaterale radicale per DSVPTC. Al primo trattamento radiometabolico (dopo 40 giorni dall'intervento chirurgico) presentava all'ecografia multiple metastasi linfonodali latero-cervicali bilaterali con tireoglobulina (Tg) <0,1ng/ml in assenza di anticorpi antiTg (AbTg). La scintigrafia totale corporea dopo 100mCi di <sup>131</sup>I evidenziava il solo residuo tiroideo. La TC total-body confermava la presenza delle metastasi linfonodali latero-cervicali, mostrava metastasi linfonodali mediastiniche, un nodulo sub-centimetrico spiculato all'apice del polmone sinistro e numerose focalità cerebellari di tipo secondario. La revisione dei preparati istologici confermava la diagnosi di DSVPTC, con immunoistochimica positiva per TTF1 e negativa per Tg. L'analisi molecolare del tessuto tiroideo tumorale escludeva sia qualsiasi alterazione tipica del tumore tiroideo (RAS, BRAFV600E, RET/PTC) che del tumore polmonare (ALK, EGFR e KRAS). Tuttavia veniva individuato il riarrangiamento-KIF5B/RET, descritto ad oggi solo in un piccolo (1-2%) sottogruppo di adenocarcinoma polmonare (a pattern solido o papillare) ed in particolare riscontrato in soggetti giovani, non fumatori e detti "triple markers negativi" (tumore polmonare negativo per le mutazioni EGFR, KRAS e EML4/ALK). A distanza di 6 mesi dalla diagnosi il paziente decedeva. Sebbene la revisione dei preparati istologici avesse confermato la diagnosi di DSVPTC, sia il comportamento clinico che il tipo di alterazione genica deponevano a favore di una diagnosi di carcinoma polmonare metastatizzato alla tiroide. Per dirimere questo dubbio abbiamo revisionato la nostra casistica di DSVPTC: abbiamo identificato 15 casi su 6000 carcinomi tiroidei (0,3%) diagnosticati negli ultimi 10 anni. L'età media alla diagnosi era di 23 anni (11-32), tutti presentavano un TNM avanzato; 14/15 pazienti avevano AbTg a titolo elevato; dopo una media di follow-up di 7 anni, 11/15 (73%) pazienti mostravano una persistenza strutturale di malattia con metastasi a distanza in quasi il 50% dei casi, ma nessuno era deceduto. Dei 15 tessuti a nostra disposizione nessuno mostrava il riarrangiamento-KIF5B/RET. In conclusione, le evidenze che il riarrangiamento KIF5B/RET non è presente nel DSVPTC, che i soggetti con DSVPTC sono giovani e tutti con elevato titolo di AbTg e che nessuno di loro è deceduto dopo anni dalla diagnosi sono a favore dell'ipotesi diagnostica che il nostro paziente fosse affetto da adenocarcinoma polmonare metastatizzato alla tiroide.

## PP095 - RUOLO PROGNOSTICO DELL'ANALISI DEI POLIMORFISMI GERMINALI DEL VEGF-A NEL CARCINOMA DIFFERENZIATO TIROIDEO (CDT)

V. Marotta<sup>1</sup>, C. Sciammarella<sup>1</sup>, C. Gambardella<sup>2</sup>, M. De Palma<sup>3</sup>, L. Santini<sup>2</sup>, C. Pivonello<sup>1</sup>, R. Pivonello<sup>1</sup>, M. Chiofalo<sup>4</sup>, L. Pezzullo<sup>1</sup>, P. Macchia<sup>1</sup>, A. Colao<sup>1</sup>, A. Faggiano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II Napoli, <sup>2</sup>Seconda Università di Napoli, Napoli, <sup>3</sup>Ospedale Cardarelli Napoli, <sup>4</sup>INT Pascale Napoli

Introduzione: La costituzione di nuovi vasi sanguigni è un evento cruciale nel meccanismo di progressione neoplastica. L'efficienza della neo-angiogenesi è regolata da fattori di natura ereditaria, in particolare dalla presenza di diverse varianti polimorfiche di alcuni geni di regolazione. Sebbene tale processo sia estremamente complesso, il VEGF-A è il principale fattore angiogenico. Ad oggi i polimorfismi del VEGF-A sono stati associati alla prognosi di diverse forme di cancro, ma non esistono ancora studi prognostici sul cancro della tiroide. Pazienti e Metodi: Abbiamo progettato uno studio multicentrico retrospettivo. Prelievi di sangue venoso sono stati praticati ai pazienti in follow-up post-chirurgico per CDT, seguiti presso i centri coinvolti (Università Federico II di Napoli, INT Pascale, Seconda Università di Napoli, Ospedale Cardarelli di Napoli). Quattro polimorfismi (rs699947, rs833061, rs2010963, rs3025039) sono stati selezionati in base al probabile impatto funzionale ed a pregressi studi di associazione con la prognosi del cancro. La genotipizzazione è stata praticata attraverso metodo TaqMan (Applied biosystems StepOnePlus™). Le caratteristiche clinico-patologiche alla diagnosi sono state raccolte retrospettivamente ed hanno permesso di classificare ogni paziente per il rischio di recidiva (secondo le linee guida American Thyroid Association). L'analisi è stata effettuata sia considerando i genotipi come tre variabili categoriche separate (omozigote variante frequente versus eterozigote versus omozigote variante rara), sia applicando i modelli dominante (omozigote variante frequente versus omozigote variante rara+eterozigote) e recessivo (omozigote variante frequente+eterozigote versus omozigote variante rara). Frequenze alleliche e linkage disequilibrium (LD) sono stati analizzati attraverso il software HAPLOVIEW. Obiettivo primario dello studio è il tasso di ricorrenza. Risultati: Sono stati inclusi 249 pazienti con mediana di follow-up di circa 4 anni. Le frequenze alleliche sono compatibili con quelle riportate nel database della NCBI. Le frequenze genotipiche rispettavano l'equilibrio di Hardy-Weinberg ( $p > 0.05$ ). 226 pazienti sono stati classificati a basso-intermedio rischio di recidiva. I genotipi omozigoti variante rara dei polimorfismi rs699947 and rs833061 (A/A e C/C, rispettivamente) erano associati ad un tasso di ricorrenza significativamente inferiore ( $p = 0.035$  e  $0.031$ ). L'analisi aplo-tipica ha evidenziato che rs699947 and rs833061 erano in LD ( $D' = 1$ ). Tale combinazione genotipica ha dimostrato un valore predittivo positivo malattia non ricorrente del 97.3% (95%CI 85.84-99.93). Conclusioni: L'analisi dei polimorfismi germinali del VEGF-A può avere un ruolo nella stratificazione prognostica del CDT per individuare, nella categoria dei soggetti con basso-intermedio rischio di recidiva, un sottogruppo di pazienti con ottima prognosi.

## PP096 - UN CASO DI STRUMA OVARIII

*E. Monti<sup>1</sup>, G. Pera<sup>1</sup>, S. Gay<sup>1</sup>, L. Mortara<sup>1</sup>, M. Giusti<sup>1</sup>, B. Spina<sup>1</sup>, V. G. Vellone<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>UOC Clinica Endocrinologica IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria, San Martino Genova, <sup>2</sup>UOC Anatomia Patologica IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria, San Martino Genova*

Premessa: Lo struma ovarii è una rara tipologia di teratoma ovarico costituito principalmente da tessuto tiroideo. La sua malignità si verifica nel 5-10% dei casi.

Tuttavia, solo circa il 5% degli struma maligni sono metastatici, con metastasi soprattutto a peritoneo e fegato. A causa della rarità di questo tumore, l'esperienza terapeutica è limitata per cui non ci sono trattamenti standardizzati. Descrizione della Paziente: Donna caucasica di 52 anni, in fase perimenopausale, sottoposta ad intervento di annessiectomia bilaterale per neoformazione ovarica destra di 6 cm, riscontrata incidentalmente all'ecografia pelvica e confermata alla RM. La paziente era asintomatica. L'anamnesi personale appariva negativa per tireopatie, quella familiare negativa per storia di tumori ovarici o endocrini. La massa non era palpabile e non era presente ascite. L'intervento è stato effettuato per via videolaparoscopica e la massa ovarica destra è stata frammentata prima della sua estrazione, per cui non è stato possibile formulare una stadiazione. L'istologia è stata di carcinoma tiroideo papillare variante follicolare (FvPTC) insorto su teratoma cistico trifiletico. Nel focus di carcinoma tiroideo era presente ampio citoplasma, spesso oncocitario, con alcuni elementi a "cellule alte" e con numerosi grooves e pseudoinclusi. L'architettura era follicolare, solida, cribrata ed in cordoni. Le indagini immunoistochimiche effettuate hanno mostrato positività per citochina 19, focale positività per galectina e negatività per HBME-1. L'analisi mutazionale (BRAF V600E) è stata negativa. L'ovaio sinistro appariva normale. Gli esami ormonali mostravano condizione di eutiroidismo. L'ecografia tiroidea documentava la presenza di almeno 3 noduli di 4-11 mm, senza caratteristiche US di sospetto. Ad un follow-up ginecologico a 3 mesi dall'intervento la paziente si presenta in apparente benessere soggettivo, senza segni ecografici di recidiva. All'intervento di tiroidectomia l'esame istologico ha mostrato iperplasia nodulare.

Conclusioni: Non è presente una linea guida dello struma ovarii a causa della sua rarità e si tende a seguire per il carcinoma tiroideo in struma ovarii le linee guida del carcinoma tiroideo. I dati presenti in letteratura propendono per un intervento di tiroidectomia totale con successiva ablazione con 131I. Anche nel nostro caso di FvPTC in struma ovarii l'impossibilità di una stadiazione del tumore a causa della frammentazione della massa ha suggerito la tiroidectomia e la successiva ablazione in rhTSH con 30 mCi di 131-I. Rarità della neoplasia ed incertezza sulla stadiazione sembrano giustificare un trattamento più aggressivo di quello oggi suggerito dalle linee guida sul DTC. E' probabile un follow-up analogo a quella del tumore tiroideo

**PP097 - EVOLUZIONE DEI NODULI TIROIDEI TIR-2 ALLA CITOLOGIA DA AGOASPIRATO SOTTILE (FNAC) CON ASPETTI DI TIPO IPERPLASTICO (NODULI BENIGNI IPERPLASTICI- NBI)**

S. Giovinazzo<sup>1</sup>, R. Certo<sup>1</sup>, G. Giuffrida<sup>1</sup>, A. Campenni<sup>2</sup>, R. M. Ruggeri<sup>1</sup>, F. Trimarchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina clinica e Sperimentale, Università di Messina, Messina, <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali; Università di Messina, Messina

**Introduzione.** Una diagnosi citologica TIR-2 è generalmente considerata rassicurante e suggerisce di limitare le procedure diagnostiche, anche in considerazione del dato che solo il 5% dei noduli riscontrati, spesso incidentalmente, all'ecografia (fra il 13 e il 67%) sono maligni.

**Scopo del lavoro.** Valutare prospetticamente l'evoluzione di noduli tiroidei TIR-2, con aspetti di tipo iperplastico (NBI).

**Materiali e Metodi.** In questo studio prospettico, sono stati inclusi 170 pazienti (26 M, 144 F, età aa.  $51.9 \pm 14.1$  DS, diametro massimo nodulare cm  $2.53 \pm 0.85$ , AbTg e AbTPO-negativi, assenza di autonomia) con FNAC conclusiva per NBI. Di questi, 74 (12 M e 62 F, età aa.  $34.5 \pm 7.5$  DS) sono trattati con L-T4 a dosi semi-soppressive (TSH  $0.16 \text{ uIU/ml} \pm 0.15$ ), mentre 96 (14 M e 82 F, età aa.  $57.6 \pm 10.7$  DS) sono sotto controllo senza terapia (TSH  $1.44 \text{ uIU/ml} \pm 0.85$ ). I pazienti sono stati sottoposti a rivalutazione ecografica a 12 mesi. In presenza di un aumento volumetrico e/o di una modifica dei caratteri ecografici (ecogenicità, vascolarizzazione, margini) è stata ripetuta la FNAC (FNAC-2).

**Risultati.** Al controllo ecografico a 12 mesi, un aumento volumetrico nodulare è stato riscontrato in 56 pazienti (33%; 12M e 44 F), di cui 16 in terapia con T4. In 44/56 (12 M e 32 F) la FNAC-2 confermava il risultato precedente (NBI), mentre in 12 donne, di cui 5 in terapia con L-T4, la FNAC-2 è risultata suggestiva per lesione indeterminata o neoplastica (8 TIR3b, 2 TIR4, 2 TIR5). Tutte e 12 le pazienti sono state tiroidectomizzate. Alla verifica istologica, 8 erano affette da carcinoma differenziato della tiroide. Dei 44 pazienti con FNAC-2 indicativa di benignità, 16 sono stati tiroidectomizzati in considerazione dell'aumento volumetrico del nodulo  $> 40\%$  (diametro massimo cm  $3.49 \pm 0.86$ ). L'istologia, negativa in 10, ha dimostrato la presenza di un microcarcinoma intra-nodulare in 6 pazienti (1 M e 5 F, età media aa.  $41.5 \pm 6.6$  DS).

**Conclusioni.** Nella nostra serie di pazienti con lesione benigna (TIR2) iperplastica (NBI), nel 33% si è registrato incremento volumetrico del nodulo nel breve (12 mesi), indipendentemente dalla terapia con T4. Nei noduli andati incontro ad incremento volumetrico, la percentuale di malignità è stata del 13% (8% di tutti i noduli). Queste osservazioni suggeriscono che i noduli benigni iperplastici sono suscettibili di trasformazione neoplastica e richiedono un più attento monitoraggio ecografico e FNAC.

## PP098 - RARE CAUSE SECONDARIE DI OBESITÀ MORBIGENA: INSULINOMA INOPERABILE ASSOCIATO A MEN1

C. Mele<sup>1</sup>, A. Brunani<sup>2</sup>, B. Damascelli<sup>3</sup>, M. Scacchi<sup>4</sup>, G. Aimaretti<sup>1</sup>, P. Marzullo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia, Dip.to di Medicina Traslazionale, Univ. del Piemonte Orientale Novara, <sup>2</sup>Divisione di Medicina Riabilitativa, Osp. S. Giuseppe, IRCCS Istituto Auxologico Italiano Piancavallo (VB), <sup>3</sup>Divisione di Radiologia Interventistica, Istituto Nazionale Tumori Milano, <sup>4</sup>Divisione di Medicina Generale, Osp. S. Giuseppe, IRCCS Istituto Auxologico Italiano Piancavallo (VB)

Introduzione. L'insulinoma è una causa infrequente di obesità da elevato introito calorico, atto ad antagonizzare gli episodi ipoglicemici. Gran parte degli insulinomi insorge sporadicamente, tuttavia nel 5-8% dei casi essi si sviluppano nel contesto della MEN-1. Presentiamo il caso di una paziente affetta da obesità severa secondaria ad insulinoma associato a MEN-1. Caso clinico. Nel 2007 una paziente di 72 anni afferiva al nostro Centro con un quadro di defedamento da obesità severa ed incoercibile (BMI 42.2 Kg/m<sup>2</sup>) complicata da insufficienza respiratoria in BPCO ed OSAS, cardiopatia ipertensiva e sindrome depressiva. L'anamnesi degli ultimi 5 anni era caratterizzata dalla comparsa di crisi ipoglicemiche progressivamente ingravescenti che avevano costretto la paziente a frequenti accessi ospedalieri (glicemia <20mg/dL, insulina non ridotta). Un precedente tentativo di test del digiuno era risultato infruttuoso. L'ecoendoscopia pancreatica e la RMN documentavano una formazione ipoecogena di 1,5 cm alla testa pancreatica che, dato il contesto clinico, suggeriva una diagnosi di insulinoma, mentre l'Octreoscan era risultato negativo. Considerate le scadenti condizioni cliniche, dopo aver documentato una risposta solo parziale al diazossido (600-800 mg/die) e assente agli SSA, si decideva di sottoporre la paziente a embolizzazione arteriosa transcateretere dell'insulinoma. In seguito a ciò, si poté documentare la completa regressione degli eventi ipoglicemici, il conseguente significativo decremento ponderale (-20 Kg), e il recupero dell'ipossiemia preesistente. Ai seguenti controlli radiologici, la lesione pancreatica appariva notevolmente ridotta di dimensioni con atteggiamento necrotico. Durante il followup, una RMN sellare con mdc, eseguita per riscontro di ipogonadotropinemia isolata, documentava la presenza di microadenoma ipofisario non funzionante. Non si repertavano segni biochimici e strumentali di iperparatiroidismo primitivo. Il quadro clinico orientava dunque per MEN-1. Dopo circa 6 anni dalla procedura ablativa, la comparsa di blandi eventi ipoglicemici suggeriva l'insorgenza di una minima attività residua dell'insulinoma, controllata agevolmente dalla reintroduzione di diazossido a dosi medio-basse (200 mg/die). L'età e le comorbidità della paziente sconsigliano tutt'ora la procedura chirurgica. Non si segnalano altri eventi durante i successivi follow-up. Conclusioni. In rari casi, l'obesità può derivare da un'endocrinopatia misconosciuta che va adeguatamente indagata con work-up mirato. Laddove la causa dell'obesità sia un insulinoma inoperabile, la strategia terapeutica può avvantaggiarsi dell'approccio locoregionale mediante embolizzazione arteriosa che, oltre ad aver determinato la riduzione della massa tumorale e migliorato le condizioni cliniche e la qualità di vita della nostra paziente, consente di evitare le potenziali conseguenze della chirurgia pancreatica in soggetti con obesità morbigena.

## PP099 - ACROMEGALIA SECONDARIA AD ADENOMA IPOFISARIO CLINICAMENTE AGGRESSIVO IN PAZIENTE CON SINDROME MEN-I

E. Nazzari<sup>1</sup>, A. Reborà<sup>1</sup>, M. Boschetti<sup>1</sup>, D. Ferone<sup>1</sup>, M. Giusti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia, Ospedale San Martino Genova

Case report: un uomo di 59 anni è giunto alla nostra attenzione per acromegalia secondaria alla presenza di macroadenoma ipofisario GH-secernente clinicamente aggressivo. Il paziente riferiva nel 2004 diagnosi di acromegalia in MEN-I (concomitante iperparatiroidismo primitivo operato) per cui era stato avviato a terapia medica di prima linea con analoghi della somatostatina. Alla luce della resistenza alla terapia, il paziente era stato sottoposto ad intervento neurochirurgico di adenomectomia per via transfenoidale (2006) e successivo avvio di terapia medica con antagonista del recettore del GH (pegvisomant) con rapida recidiva della lesione adenomatosa e conseguente radioterapia convenzionale. I successivi controlli clinico-strumentali hanno mostrato un buon controllo di malattia fino al 2010, quando si è osservata una lenta ma progressiva ripresa di malattia con consensuale incremento dimensionale del noto residuo. Nell'aprile 2013 abbiamo pertanto avviato terapia con l'analogo della somatostatina di seconda generazione pasireotide LAR al dosaggio di 40 mg im ogni 28 giorni (uso compassionevole) con assenza di risposta biochimica ma conseguente peggioramento del profilo glicometabolico; inoltre il controllo RM sella con mdc eseguito a 3 mesi dall'avvio di pasireotide ha mostrato ulteriore incremento della lesione (31x34x32 mm). In conseguenza della resistenza alle terapie convenzionali e dell'impossibilità di eseguire un secondo intervento neurochirurgico, il paziente è stato avviato a terapia off-label con temozolomide 150 mg/m<sup>2</sup>/die; tuttavia GH e IGF-I si sono mantenuti elevati nel corso dei 4 mesi di trattamento unitamente all'evidenza di ulteriore crescita dell'adenoma (39x34x43 mm). Abbiamo pertanto considerato la possibilità di effettuare una terapia radio-recettoriale alla luce dell'elevato uptake dell'adenoma rilevato alla PET-TC con Ga-DOTATATE, ma questa possibilità terapeutica è stata esclusa in considerazione dell'iniziale compressione sul tronco encefalico (compressione che potrebbe essere ulteriormente aggravata dalla terapia stessa). Dopo aver discusso con i colleghi oncologi l'alternativa tra una chemioterapia citotossica o una terapia biologica alla luce dei recenti dati in letteratura riguardo all'utilizzo di Everolimus o Bevacizumab, abbiamo infine optato per sottoporre il paziente a trattamento con cisplatino+etoposide. Nonostante i segni radiologici di iniziale risposta, il paziente è deceduto dopo aver completato il terzo ciclo di chemioterapia. Conclusioni: ad oggi gli adenomi ipofisari clinicamente aggressivi rappresentano una sfida in quanto risultano resistenti alle terapie convenzionali e mostrano un pattern di crescita invasivo. Una migliore comprensione dei meccanismi alla base della tumorigenesi potrebbe fornire in futuro le basi per l'utilizzo di nuove target-therapies in questi pazienti, considerando anche la scarsa risposta di queste lesioni alla chemioterapia citotossica.

## PP100 - APPENDIX INSULIN SECRETING NEUROENDOCRINE TUMOR IN A DIABETIC PATIENT: A CHALLENGING DIAGNOSIS

M. Lombardi<sup>1</sup>, M. Battezzati<sup>2</sup>, A. Muni<sup>3</sup>, F. Grosso<sup>4</sup>, E. Ansaldo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O. Medicina Interna, Ospedale di Pontremoli, <sup>2</sup>U.O. Endocrinologia e Malattie Metaboliche Ospedale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, <sup>3</sup>U.O. Medicina Nucleare Ospedale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Alessandria, <sup>4</sup>Oncologia Ospedale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

Context: Tumor-induced hypoglycemia is a rare entity and it is mainly due to pancreatic insulinomas. Non-islet cell tumor hypoglycemia is really exceptional and ectopic insulin secretion has been previously suggested.

Case description: A 79 year-old type 2 diabetic man, after over 30 years of poorly controlled diabetes, observed an unexplained improving of glycemic control with recurrent hypoglycemia. He progressively reduced insulin doses, till suspension, with persistent frequent hypoglycemia. A fasting test documented symptomatic hypoglycemia with unappropriated elevated insulin and C-peptide. CT scan and endoscopic ultrasound did not reveal any pancreatic lesion. A Ga68-Dotanoc showed a focal pathological right pelvic uptake, corresponding to an oval enhancing lesion at the targeted CT images. The patient was submitted to surgical excision of that mass, revealing an appendix neuroendocrine well differentiated tumor with lymph nodes metastasis and partial insulin immunohistochemistry staining. After surgery no other hypoglycemic events were documented; to control diabetes insulin therapy needed to be reintroduced.

Conclusion: Extra-pancreatic insulin secreting tumors are very rare and their diagnosis in diabetic patients can be challenging. This is, to our knowledge, the first reported case of ectopic insulinoma, arising from the appendix. In diabetic patients, unexplained hypoglycemia needs to be investigated and, after the exclusion of pancreatic insulinomas, ectopic insulin secretion has to be considered.

## PP101 - PARAGANGLIOMA PARAVESCICALE METASTATICO CON MUTAZIONE SDHB RESISTENTE ALLA TERAPIA CON SUNITINIB

A. Stigliano<sup>1</sup>, P. Lardo<sup>1</sup>, L. Cerquetti<sup>1</sup>, V. Renzelli<sup>1</sup>, L. Zelano<sup>1</sup>, E. Petrangeli<sup>2</sup>, V. Toscano<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Medicina Clinica e Molecolare Roma, <sup>2</sup>Medicina Sperimentale - Sapienza Università di Roma, Roma

Pz maschio di aa 54 veniva in ambulatorio circa 3 anni fa, per sudorazione importante in seguito ad asportazione di paraganglioma della parete vescicale eseguita un anno prima (esame istologico: paraganglioma 7 cm con Ki67 8-10%, cromogranina +, sinaptofisina +, NSE + proteina S100+) diagnosticato durante un'ecografia addominale eseguita per episodio di ematuria e dolore addominale. Venivano eseguiti esami ematici volti ad escludere la presenza di ipersecrezione ormonale (metanefrine nelle urine delle 24 ore, cromogranina A, acido vanilmandelico) risultati nella norma. L'esame genetico dimostrava una mutazione a carico della SDHB. Una RM addome con mdc mostrava una formazione ovalare, a livello dell'asse iliaco esterno di destra in regione otturatoria di 19x15 mm, verosimile linfonodo patologico, poi parzialmente asportata, ed ulteriori linfonodi sub centimetrici lungo gli assi iliaci ed in regione inguinale bilateralmente. Dopo tre mesi dall'intervento la PET FDG mostrava captazione patologica (SUV 8.13) in corrispondenza della regione otturatoria destra. Per valutare le possibilità terapeutiche, venivano eseguite PET al Gallio che non documentava la presenza di recettori per la somatostatina e PET m-IBG, che non evidenziava alterazioni incorporanti l'analogo radiomarcato della noradrenalina. Dopo tre mesi la TC evidenziava incremento delle dimensioni del linfonodo patologico e ulteriore linfonodo in sede interaortocavale; pertanto si eseguiva nuova asportazione del linfonodo di maggiori dimensioni, sede di ripetizione neoplastica. Dopo 5 mesi dall'intervento una FDG-PET dimostrava la ripresa di malattia. Per la rapida progressione della patologia ed in considerazione della mutazione genetica diagnosticata, si decideva di iniziare terapia con Sunitinib 50 mg cp sospeso per 2 mesi per effetti avversi gastrointestinali, poi riassunto per un totale di 7 mesi di t e r a p i a .

Il successivo controlloradiologico e videnziava parziale regressione delle tumefazioni linfonodali precedentemente note e comparsa di nuove localizzazioni linfonodali , ma un successivo controllo a 3 mesimostrava nuova progressione della malattia.

Otto mesi fa si decideva dunque di iniziare trattamento chemioterapico (Ciclofosfamide, Vincristina, Decarbazina). Dopo il secondo ciclo chemioterapico, il controllo radiologico mostrava riduzione di dimensione dei linfonodi toracici ed addominali con persistenza delle lesioni ossee con crollo vertebrale. Dopo il terzo ciclo alla TC si osserva una ulteriore riduzione delle formazioni linfonodali toracoaddominali, riduzione significativa dell'idroureteronefrosi e quadro osseo invariato. Il caso dimostra che non tutti i paragangliomi con mutazioni SDBH sono responsivi al sunitinib e che in rari casi il triplice trattamento CVD sia migliorativo e gravato da minori effetti collaterali.

## PP102 - VANDETANIB NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO: ESISTONO FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO?

L. Valerio<sup>1</sup>, V. Botticci<sup>1</sup>, A. Tacito<sup>1</sup>, F. Casella<sup>1</sup>, C. Romei<sup>1</sup>, P. Vitti<sup>1</sup>, R. Elisei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, U.O. Endocrinologia Pisa

**SCOPO DELLO STUDIO:** Vandetanib (V) rappresenta una nuova strategia terapeutica nel trattamento del carcinoma midollare della tiroide (CMT) metastatico. Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'esistenza di fattori epidemiologici, clinici e genetici in grado di predire la risposta al trattamento con V in pazienti (pz) con CMT localmente avanzato o metastatico in trattamento per almeno 12 mesi.

**MATERIALI E METODI:** Quarantacinque pz con CMT localmente avanzato o metastatico, in progressione o sintomatico, afferiti al nostro Centro tra il 2007 e il 2014, già trattati chirurgicamente e con altre terapie sistemiche, sono stati arruolati in uno dei trial clinici con V o hanno intrapreso l'assunzione di V nella forma commerciale. Nel corso del follow up sono stati effettuati controlli clinici, biochimici (CEA e calcitonina) e strumentali (TAC total-body). Tutti i pz hanno effettuato terapia con V per almeno 12 mesi.

**RISULTATI:** Lo screening genetico dei 45 pz ha evidenziato che 7/45 (15.6%) erano forme ereditarie e 38/45 (84.4%) erano casi sporadici. Lo studio delle mutazioni somatiche è stato effettuato in 36/38 (94.7%) pz ed è stato osservato che 34/36 (94.4%) erano portatori di una mutazione somatica (33 di RET e 1 di RAS). Tuttavia, la presenza di mutazioni di RET non sembrava essere un fattore predittivo di risposta al trattamento con V. Tutti e tre i pz con mutazione V804M di RET, nota per conferire "in vitro" resistenza a V, hanno risposto al trattamento. Nel nostro gruppo di studio la localizzazione delle metastasi non correlava con l'outcome. In 36/45 (80%) pz si è osservata la comparsa di eventi avversi (AE) con correlazione tra presenza di AE e risposta al trattamento con V ( $p=0.01$ ). Osservando l'outcome a lungo termine si è avuta una risposta morfologica di malattia in 39/45 (86.7%) pz associata ad una risposta biochimica. Survival era dell'85% a sei mesi dall'inizio del trattamento con una mediana di 48 mesi.

**CONCLUSIONI:** Dal nostro studio è emerso che la comparsa di AE è il solo fattore predittivo di risposta al trattamento con V. Inoltre, nei pz con CMT avanzato, le mutazioni somatiche di RET sono molto frequenti e anche pz con mutazioni "resistenti" al trattamento con V hanno avuto una risposta di malattia. Infine, il nostro gruppo di studio, è il più grande descritto in un singolo Centro, ed è rappresentativo di serie più numerose come quelle dello studio ZETA.

## PP103 - CARCINOMI MIDOLLARI TIROIDEI CALCITONINA-NEGATIVI

M. T. Samà<sup>1</sup>, R. Rossetto Giaccherino<sup>1</sup>, M. Gallo<sup>2</sup>, F. Felicetti<sup>2</sup>, F. Maletta<sup>3</sup>, N. Bonelli<sup>1</sup>, A. Piovesan<sup>2</sup>, N. Palestini<sup>4</sup>, E. Ghigo<sup>1</sup>, E. Arvat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino, Città della Salute e della Scienza Torino, <sup>2</sup>Endocrinologia Oncologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino, Città della Salute e della Scienza Torino, <sup>3</sup>Anatomia Patologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino, Città della Salute e della Scienza Torino, <sup>4</sup>Chirurgia Generale, Città della Salute e della Scienza Torino

**CONTESTO:** Il carcinoma midollare tiroideo (CMT) è un tumore maligno relativamente raro che origina dalle cellule parafollicolari C della tiroide, la cui caratteristica è la produzione di Calcitonina (CT). Fino ad ora sono stati riportati in letteratura solo 15 casi di grandi CMT calcitonina-negativi, e i criteri per la diagnosi e il follow-up sono ancora controversi.

**PAZIENTI E METODI:** Abbiamo valutato retrospettivamente tutti i casi di CMT diagnosticati tra il 2004 e il 2014, raccolti nel database del reparto di Anatomia Patologica del nostro Ospedale e successivamente seguiti presso il nostro centro, e abbiamo selezionato tutti i pazienti con diagnosi istologica di CMT ma livelli preoperatori di CT normali/bassi. Abbiamo quindi analizzato le caratteristiche cliniche alla diagnosi, i dati istologici e immunoistochimici e il follow-up di questi casi, confrontandoli con i dati riportati in letteratura.

**RISULTATI:** Tra tutti i casi di CMT seguiti nel nostro centro, abbiamo selezionato 4 pazienti. Tutti (3 maschi, 1 femmina, età alla diagnosi media $\pm$ DS 60.2 $\pm$ 5.4 anni) erano CMT sporadici, riscontrati nel contesto di un nodulo tiroideo isolato. In 3 pazienti i livelli pre-operatori di CT erano normali, mentre l'immunoistochimica risultava focalmente positiva per CT in 2 pazienti e negativa in 1 caso. In un paziente i livelli di CT erano ai limiti superiori della norma, ma non adeguati alla notevole dimensione tumorale, mentre l'immunoistochimica era focalmente positiva per CT. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tiroidectomia totale e tre casi su 4 non presentavano coinvolgimento linfonodale alla diagnosi. La prognosi si è dimostrata favorevole in tutti i casi, che non hanno mostrato evidenza di recidiva al momento dello studio.

**CONCLUSIONI:** Sebbene il CMT calcitonina-negativo sia un'entità rara, livelli sierici bassi/normali di CT non possono escludere completamente la diagnosi, quando sospettata. La prognosi di questi tumori sembra essere favorevole; tuttavia, data la rarità della malattia ed in assenza di raccomandazioni unanimi, per il follow-up di questi pazienti, in accordo con la letteratura, consigliamo l'esecuzione periodica dell'ecografia cervicale, oltre che della tomografia computerizzata addominale e della radiografia del torace. Discussa è l'utilità del dosaggio della CT e dell'Antigene Carcino Embrionale (CEA), sebbene in alcuni casi si siano rivelati markers di recidiva di malattia.

## PP104 - UN CASO DI SINDROME DELLE NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE 2B (MEN2B) CON ANOMALIE SCHELETRICHE MULTIPLE

A. Matrone<sup>1</sup>, G. de Gennaro<sup>1</sup>, G. Scartabelli<sup>1</sup>, C. Romei<sup>1</sup>, A. Tacito<sup>1</sup>, F. Casella<sup>1</sup>, E. Molinaro<sup>1</sup>, P. Vitti<sup>1</sup>, R. Elisei<sup>1</sup>, F. Latrofa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - U.O. Endocrinologia 1 Pisa

Background: La MEN 2B, è una rara malattia genetica, autosomica dominante, dovuta ad una mutazione germinale del gene RET, generalmente M918T, più raramente A833F, che spesso si presenta come mutazione “de novo”.

Fenotipicamente è caratterizzata dal carcinoma midollare della tiroide (MTC) e, ad espressività variabile, da feocromocitoma (PHEO) (mono- o bilaterale), anomalie scheletriche, oftalmologiche, neurinomi mucosi multipli e ganglioneuromatosi diffusa. La patologia si presenta molto precocemente e il decesso è solitamente in età adolescenziale, pertanto solo il 25% dei soggetti ha la possibilità di trasmettere la mutazione alla progenie.

Caso clinico: Femmina, 24 aa giungeva alla nostra osservazione per FNAC sospetto per carcinoma tiroideo (TIR4). L' E.O. evidenziava una tachicardia sinusale costante (~120 bpm). Diverse erano le alterazioni scheletriche, marcata cifo-scoliosi toracolombare con convessità a destra, assenza di indice ed anulare della mano destra, ipoplasia del mignolo della mano sinistra, multiple cicatrici chirurgiche con ipometria femorale sinistra (~10 cm vs femore destro), piede destro cavo-varo e piede sinistro valgo-pronato. L'ispezione di bocca e cavo orale mostrava ipertrofia labiale con neurinomi mucosi multipli linguali. Alla palpazione, la tiroide presentava dimensioni e consistenza aumentata con voluminosi noduli palpabili; in LC sinistra, multiple formazioni nodulari adese ai piani profondi. In fossa iliaca sinistra si palpava una voluminosa massa (~10 cm). La funzionalità tiroidea era nella norma con AbTg positivi (303 UI/ml); Calcitonina (18679 pg/ml) e CEA (98,6 ng/ml) erano molto elevati così come metanefrine (1913 ng/ml) e normetanefrine (144000 ng/ml) urinarie. L'ecografia tiroidea e la TC collo mostravano due noduli ipoecogeni con calcificazioni a spruzzo (~3 cm) e numerose linfadenopatie in LC sinistra (diam max 4 cm). La TC addome evidenziava una tumefazione surrenalica sinistra di 16 cm e una destra di 4 cm; reperto accessorio era un megacolon associato a coprostasi. La ricerca per mutazioni germinali note del gene RET sugli esoni classici (5,8,10,11,13,14,15,16) e non classici (2,6,7,9,18) risultava negativa.

Conclusioni: L'espressività fenotipica della MEN 2B è abbastanza caratteristica con aspetto marfanoide, alterazioni mucose tipiche, megacolon, MTC e PHEO. Nel nostro caso oltre a MTC e PHEO sono presenti manifestazioni scheletriche meno frequenti, sebbene già segnalate in alcuni casi di cui però non è nota l'analisi genetica. Le mutazioni genetiche riportate in letteratura, sono poche, specifiche e sempre a carico del gene RET. L'assenza di tali mutazioni nel nostro caso ci ha indotto ad eseguire l'analisi dell'esoma che potrebbe aprire uno scenario su nuovi geni coinvolti nella MEN 2B, al momento sconosciuti.

**PP105 - CORRELAZIONE TRA L'ANDAMENTO DEL CA19.9 SIERICO E LA PROGRESSIONE DI MALATTIA STRUTTURALE IN UN GRUPPO DI PAZIENTI CON CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE (CMT)**

*L. Lorusso<sup>1</sup>, C. Romei<sup>1</sup>, G. Pellegrini<sup>2</sup>, E. Molinaro<sup>1</sup>, L. Agate<sup>1</sup>, V. Bottici<sup>1</sup>, R. Elisei<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Endocrinologia 1, Università di Pisa, Pisa, <sup>2</sup>UO Laboratorio di Analisi chimico cliniche Pisa*

**INTRODUZIONE:** il Ca19.9 è un fattore prognostico di mortalità nei pazienti con CMT, indipendente dal tempo di raddoppiamento della calcitonina. Ad oggi non è noto se vi sia una correlazione tra la positivizzazione al Ca19.9 e la progressione della malattia strutturale.

**SCOPO DELLO STUDIO:** 1) valutare l'andamento del Ca19.9 in un gruppo di pazienti con CMT; 2) valutare l'eventuale correlazione tra positivizzazione al Ca19.9 sierico e la progressione di malattia. **MATERIALI E METODI:** abbiamo dosato il Ca19.9 sierico (V.N: <39 U/mL; n° medio di prelievi: 3,4 ± 1,0) nel corso del follow-up di 107 pazienti con CMT avanzato afferiti presso il nostro Dipartimento tra gennaio 2012 e dicembre 2015. Ogni paziente è stato sottoposto a ristadiazione di malattia mediante TC total-body secondo i RECIST e l'eventuale progressione di malattia è stata correlata con l'andamento del Ca19.9. **RISULTATI:** 8/107 pazienti (7,5%) erano già positivi al Ca19.9 al primo prelievo, 11/107 (10,3%) si positivizzavano nel corso del follow-up e 88 (82,2%) rimanevano negativi. Tra i pazienti già positivi, 4/8 (50%) presentavano un incremento dei valori di Ca19.9 (del 63%, 140%, 183% e del 48%, rispettivamente) associato a decesso senza progressione di malattia in 2 casi, a decesso con progressione di malattia in 1 caso e a stazionarietà di malattia senza decesso in 1 caso; 4/8 (50%) pazienti già positivi mantenevano valori di Ca19.9 stazionari senza progressione di malattia né decessi. Tra i pazienti positivizzati al Ca19.9, 4/11 (36,4%) mostravano progressione di malattia associata a decesso in 3 pazienti mentre 7/11 (63,6%) presentavano una stazionarietà di malattia associata a decesso in 1 caso. Tra gli 88 pazienti negativi, 14 (15,9%) presentavano progressione di malattia associata a decesso in 3 casi e 74 (84,1%) stazionarietà di malattia con 6 decessi. Tra i 3 gruppi non vi era alcuna differenza significativa riguardo la progressione di malattia ( $p=0,24$ ). La mortalità era più alta nel gruppo Ca19.9 positivo (pazienti già positivi + pazienti positivizzati) rispetto al gruppo negativo ( $p=0,0006$ ). **CONCLUSIONI:** 1) il 10,3% dei pazienti presentava nel corso del follow-up una positivizzazione del Ca19.9; 2) al termine del follow-up il 17,8% dei pazienti risultava positivo al Ca19.9 confermando la percentuale di positività precedentemente osservata; 3) la positivizzazione del Ca19.9 si associava a progressione di malattia nel 36,4% dei casi; 4) non vi era alcuna differenza significativa riguardo la progressione di malattia tra il gruppo di pazienti già positivi al Ca19.9, quello dei positivizzati e quello dei negativi.

## PP106 - ESPRESSIONE DEL RECETTORE DELLA CALCITONINA (CTR) NEL CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE (CMT)

V. Cappagli<sup>1</sup>, C. Soares Potes<sup>2</sup>, L. Bueno Ferreira<sup>3</sup>, C. Eloy<sup>3</sup>, C. Romei<sup>1</sup>, M. Sobrinho-Simões<sup>3</sup>, P. Soares<sup>3</sup>, P. J. Wookey<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità Operativa di Endocrinologia 1, Università di Pisa, Pisa, Italia, <sup>2</sup>Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portogallo, <sup>3</sup>Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto (Ipatimup) Porto, Portogallo, <sup>4</sup>Department of Medicine at Austin Health, University of Melbourne Parkville, Australia

Background: L'espressione del CTR è stata descritta in diverse linee cellulari tumorali e in tessuti tumorali primitivi, tra cui il CMT. Scopo di questo studio è stato valutare l'espressione del CTR nel CMT e la sua correlazione con le caratteristiche clinicopatologiche e molecolari del tumore.

Materiali e metodi: Utilizzando un anticorpo monoclonale (31/01-1H10) l'espressione immunohistochimica del CTR è stata valutata in 75 tessuti di CMT, considerando l'estensione e l'intensità di colorazione, e semi-quantificata con uno score utilizzato poi per la correlazione con le caratteristiche clinicopatologicomolecolari tumorali. Negli stessi tessuti tumorali è stata inoltre semi-quantificata anche l'espressione della calcitonina (CT) e correlata con l'espressione del CTR. Infine, mediante real-time PCR (RT-PCR), è stata quantificata l'espressione dell'mRNA del CTR in 4 campioni a fresco (sia nel tessuto tumorale che nel tessuto normale circostante) e in due linee cellulari derivate da CMT (TT e MZ-CRC-1). Risultati: 62/75 campioni (82.7%) erano positivi per CTR, mentre 13/75 (17.3%) erano negativi. In tutti i campioni positivi la localizzazione del recettore era citoplasmatica. Una correlazione statisticamente significativa è stata trovata tra l'espressione di CTR e lo stato wild-type del tumore per mutazioni di RET o RAS ( $p=0,04$ ), l'assenza di uno stroma tumorale desmoplastico ( $p=0,04$ ), l'espressione citoplasmatica di PTEN ( $p=0,03$ ) e l'espressione dell'osteopontina (OPN) ( $p=0,009$ ).

Anche l'espressione della CT correlava in maniera statisticamente significativa con quella del CTR ( $p=0,001$ ). Abbiamo inoltre osservato una associazione positiva con il sesso femminile e i tumori di più piccole dimensioni. Mediante RT-PCR abbiamo osservato una maggior espressione nel tessuto tumorale rispetto al tessuto normale e nelle due linee cellulari rispetto al tessuto tumorale primitivo. Conclusioni: L'associazione tra CTR e caratteristiche di minor aggressività tumorale potrebbe suggerirne un ruolo come marker di buona prognosi; inoltre, la sua correlazione con l'OPN, marker di differenziazione delle cellule parafollicolari C, e il suo ruolo, già dimostrato, nella differenziazione cellulare (es. TT cells e osteoclasti), potrebbero suggerirne un ruolo anche nella differenziazione cellulare tumorale e non.

## PP107 - CO-OCCURRENCE OF MEN1 SYNDROME AND MEDULLARY THYROID CANCER

E. Pardi<sup>1</sup>, R. Elisei<sup>1</sup>, C. Romei<sup>1</sup>, V. Belardi<sup>1</sup>, S. Borsari<sup>1</sup>, C. Marcocci<sup>1</sup>, F. Cetani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicina Clinica e Sperimentale Pisa <sup>2</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, U.O.2, Sezione Endocrinologia Pisa

We report the case of a patient with concurrent MEN1 syndrome and medullary thyroid cancer; a very rare combination of neoplasms. The patient, a 47-year-old male, presented the classic triad typical of MEN1, with primary hyperparathyroidism treated with inferior right and left parathyroidectomy, non-functioning pancreatic lesions, pituitary prolactin-secreting microadenoma, together with non-functioning adrenocortical adenoma and multiple cutaneous lipomatosis. He also had a medullary thyroid carcinoma. The co-existence of tumors overlapping the phenotypic features of MEN1 and MEN2A, as shown in MENX-affected rats, firstly suggested the investigation of the cyclin-dependent kinase inhibitor CDKN1B/p27 gene. No CDKN1B gene mutation was detected by sequencing the genomic DNA of the patient. Therefore, we performed the genetic screening of the MEN1 gene and identified a germline frameshift mutation in exon 2 (c.249\_252delGTCT), one of the most recurrent alteration in MEN1 patients. One of the two patient's son, with asymptomatic PHPT, neuroendocrine multifocal pancreatic lesions and lipoma, was positive for the MEN1 mutation, but neither the healthy parents or the brother shared the same mutation, suggesting that the germline variant compared in the proband as a de novo mutation. A somatic RET tyrosine kinase receptor gene mutation in exon 16 (Met918Thr) was identified in the thyroid carcinoma but not in the peripheral blood leukocytes, suggesting a sporadic presentation of the medullary tumor. To study a possible genetic predisposition of medullary thyroid carcinoma due to the presence of the germline MEN1 mutation we performed loss of heterozygosity (LOH) analysis. We studied the DNA extracted from the blood and the parathyroid, pancreatic and thyroid tumors of the patient by using two polymorphic microsatellites (D11S449 and PYGM) narrowing the MEN1 locus (11q13). Allelic loss of the MEN1 locus was detected in both the parathyroid and pancreatic lesions, confirming the role of the tumor suppressor menin, biallelic inactivated, in the development of the MEN1-related tumors. The thyroid tumor had the retention of the two alleles at 11q13, suggesting that the medullary thyroid cancer likely developed sporadically in this patient, due to the somatic gain-of-function mutation in the RET gene.

We conclude that in this patient the medullary thyroid carcinoma might not be considered another endocrine manifestation of MEN1, being the coexistence of such two rare conditions coincidental, each ones having distinct genetic causes.

## PP108 - VALUTAZIONE SULLO STATO DI SODDISFAZIONE PER IL TRATTAMENTO CON LIRAGLUTIDE IN PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO TIPO 2

V. Cimino<sup>1</sup>, E. Tuveri<sup>2</sup>, S. Bonfadini<sup>3</sup>, A. Contartese<sup>4</sup>, P. Desenzani<sup>5</sup>, B. Guazzini<sup>6</sup>, C. Mauri<sup>7</sup>, I. Nosari<sup>8</sup>, A. Rossi<sup>9</sup>, R. Terranova<sup>10</sup>, G. Lepore<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia Università di Milano Bicocca Ospedale San Gerardo di Monza, Monza, <sup>2</sup>Azienda Ospedaliera di Melegnano (MI) Melegnano, <sup>3</sup>Ospedali Civili di Brescia, Brescia, <sup>4</sup>AZ.OSP. DESIO E VIMERCATE Desio, <sup>5</sup>Ospedale di Montichiari Montichiari, <sup>6</sup>AOP MELEGNANO Cad S.Giuliano, Milano, <sup>7</sup>Ospedale SANT'ANNA di Como, Como, <sup>8</sup>Humanitas Gavazzeni Bergamo, <sup>9</sup>Ospedale SAN GIUSEPPE Milano, <sup>10</sup>OSP MARIANO COMENSE (CO) Mariano Comense, <sup>11</sup>Ospedale Papa Giovanni XXIII Bergamo

Nella fisiopatologia del diabete di tipo 2 (DMT2) svolgono un ruolo determinante differenti alterazioni quali l'insulino-resistenza, un difetto relativo di secrezione insulinica, l'iperglucaonemia. Il DMT2 è progressivo e nel tempo è necessaria l'intensificazione del trattamento per raggiungere e mantenere gli obiettivi glicemici e prevenire o rallentare la progressione delle complicanze. La metformina è indicata come terapia di primo livello dalle linee-guida, che prevedono diverse opzioni quando la stessa diventa insufficiente, tra cui l'avvio della terapia insulinica basale.

Tale trattamento pur presentando l'efficacia ipoglicemizzante maggiore è spesso procrastinato per i potenziali effetti collaterali, quali l'incrementato rischio di ipoglicemie, l'incremento ponderale e la ridotta qualità di vita. Tra i farmaci innovativi la liraglutide è in grado di migliorare il compenso glicemico senza aumentare il rischio di episodi ipoglicemici e con effetto favorevole sul peso corporeo, pur avendo anch'essa lo svantaggio della somministrazione iniettiva. Per valutare l'impatto della terapia con liraglutide sulla qualità di vita abbiamo somministrato un questionario che indagava la soddisfazione per il trattamento del diabete a 312 pazienti che avevano intrapreso una terapia con Liraglutide, per scadente compenso glicemico, da almeno sei mesi. Il questionario, che è validato e ampiamente utilizzato per misurare le conseguenze psicologiche della gestione del DMT2, ha dimostrato la soddisfazione dei pazienti per la terapia con liraglutide e, in particolare, l'accettazione del passaggio dalla terapia orale a quella iniettiva, che in passato è sempre stato vissuto con grande ansietà e preoccupazione.

## PP109 - L'IPOTIROIDISMO E' UN FATTORE DI RISCHIO PER L'INSORGENZA DI DIABETE MELLITO TIPO 2?

M. T. Samà<sup>1</sup>, A. Bisoffi<sup>1</sup>, C. Mele<sup>1</sup>, A. Busti<sup>1</sup>, M. Zavattaro<sup>1</sup>, M. Caputo<sup>1</sup>, L. Pagano<sup>1</sup>, G. Mauri<sup>1</sup>, G. Aimaretti<sup>1</sup>, C. Ponziani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

**CONTESTO:** E' noto che gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo nel metabolismo glucidico e nello sviluppo dell'insulino-resistenza; inoltre, in pazienti affetti da ipotiroidismo conclamato o subclinico, dopo ottimizzazione del compenso tiroideo, è stata dimostrata una normalizzazione della secrezione insulinica glucosio-indotta. In un recente studio di coorte l'ipotiroidismo conclamato e la forma subclinica nei pazienti trattati con statine, sono risultati essere fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di Diabete Mellito di tipo 2 (DM).

**PAZIENTI E METODI:** Abbiamo valutato retrospettivamente i dati di pazienti seguiti presso l'ambulatorio delle dislipidemie della nostra divisione. Sono stati inclusi i pazienti non affetti da DM al momento della prima valutazione e di cui fosse disponibile un valore basale di TSH e un follow-up di almeno 5 anni. Abbiamo suddiviso i pazienti in 2 gruppi: gruppo A coloro che hanno sviluppato DM nel corso del follow-up e gruppo B coloro che non hanno sviluppato alterazioni del metabolismo glucidico. Per ogni gruppo abbiamo valutato i dati antropometrici e i valori basali di TSH, correlandoli con il rischio di sviluppare DM.

**RISULTATI:** Abbiamo selezionato 118 pazienti, affetti da dislipidemia e posti in trattamento con statine entro un anno dalla prima valutazione. I pazienti del gruppo A (13/118 pazienti=11.0%; 7M, 6F) presentavano età media±DS 63.15±11.27 anni e Body Mass Index (BMI) media±DS 28.88±4.13 Kg/m<sup>2</sup>; per quanto riguarda il TSH, l'84.6% dei pazienti presentava TSH <2.5 µUI/ml, mentre il restante 15.4% valori compresi tra 2.5 e 4.0 µUI/ml. In nessun caso il TSH era >4.0 µUI/ml. I pazienti del gruppo B (105/118 pazienti=89.0%; 32M, 73F) presentavano età media±DS 62.45±11.32 anni e BMI media±DS 25.07±3.96 Kg/m<sup>2</sup>; nel 74.3% dei pazienti abbiamo riscontrato valori di TSH <2.5 µUI/ml, tra 2.5 e 4.0 µUI/ml nel 20.0% e >4.0 µUI/ml nel restante 5.7%. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in termini di TSH (p=0.23), mentre abbiamo riscontrato una differenza significativa per quanto riguarda il BMI (p= 0.001). Il valore di TSH non è risultato correlato allo sviluppo di DM (p=0.25). **CONCLUSIONI:** L'associazione tra ipotiroidismo subclinico o conclamato e DM è stata di recente descritta in letteratura. Il nostro lavoro non conferma questi dati. In particolare il rischio di sviluppare DM non è risultato essere correlato ai valori di TSH nei pazienti in terapia con statina.

## PP110 - SICUREZZA DI LIRAGLUTIDE NEI PAZIENTI CON IRC E POTENZIALI EFFETTI SULLA FUNZIONALITA' RENALE

A. Busti<sup>1</sup>, M. Zavattaro<sup>1</sup>, M. Caputo<sup>1</sup>, M. T. Samà<sup>1</sup>, A. Bisoffi<sup>1</sup>, C. Mele<sup>1</sup>, L. Pagano<sup>1</sup>, I. Karamouzis<sup>1</sup>, F. Prodam<sup>1</sup>, C. Ponziani<sup>1</sup>, G. Aimaretti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslationale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Novara

**INTRODUZIONE.** La safety di liraglutide è stata confermata e approvata anche in pazienti affetti da IRC moderata (valori di filtrato glomerulare compreso tra 30 e 60 ml/min MDRD).

Oltre alla safety, dati di follow-up a 12 mesi precedentemente pubblicati dal Nostro Gruppo di Lavoro, in accordo con la più recente letteratura, hanno documentato come l'utilizzo di liraglutide in pazienti affetti da IRC lieve/moderata fosse egualmente efficace in termini di HbA1c e BMI, osservando un progressivo miglioramento della funzionalità renale e riduzione della microalbuminuria. **STUDIO.** Sulla base delle precedenti osservazioni si è voluto verificare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con liraglutide in aggiunta a metformina a basso dosaggio o analogo insulinico basale, in pazienti diabetici complicati da IRC moderata/severa. Sono stati osservati per 12 mesi 14 pazienti (9 Femmine e 5 Maschi) di età media  $68,50 \pm 7,90$  anni, BMI  $34,34 \pm 7,8$  kg/m<sup>2</sup>, con storia di DM tipo 2 da  $16,78 \pm 10,25$  anni, complicato da nefropatia diabetica con compromissione moderata/severa della funzionalità renale (eGFR MDRD  $34,79 \pm 6,41$  ml/min). Liraglutide è stata somministrata al dosaggio massimo tollerato (1,2 – 1,8 mg/die). A 12 mesi è stata documentata una riduzione significativa di HbA1c ( $p < 0,01$ ), glicemia a digiuno, BMI e pressione arteriosa diastolica ( $p < 0,05$ ), indipendentemente dal filtrato glomerulare. In tutti i soggetti la creatinina ha presentato un trend in discesa, con significativo incremento del filtrato a 6 mesi (eGFR MDRD  $37,98 \pm 7,16$  ml/min,  $p < 0,05$ ) e a 12 mesi (eGFR MDRD  $39,12 \pm 9,21$  ml/min  $p < 0,01$ ).

Nove pazienti presentavano microalbuminuria patologica, in riduzione dopo 12 mesi (ACR  $44,39 \pm 67,47$  vs  $15,80, 16,31$  mmol/mg;  $p < 0,1$ ). In un unico paziente il follow-up è stato prolungato a 24 mesi, documentando un ulteriore miglioramento del filtrato glomerulare (eGFR  $41,35$  ml/min vs  $46,41$  ml/min).

**CONCLUSIONI.** In accordo con dati preliminari in letteratura, la casistica conferma sia la sicurezza di liraglutide in pazienti con IRC severa, sia la capacità di migliorare la funzionalità renale e ridurre la microalbuminuria. Nel modello animale è noto che la liraglutide ha effetto diuretico, natriuretico, e di riassorbimento dei bicarbonati con meccanismo intracellulare diretto e recettore-mediato tubulare prossimale e vascolare, favorendo la filtrazione renale. Tali dati potrebbero suggerire l'utilizzo di liraglutide in pazienti diabetici, ipertesi e complicati da IRC anche severa, non solo con lo scopo di migliorare il compenso glicemico, ma anche recuperare la funzionalità renale stessa.

**PP111 - IL RUOLO DELLA RELAZIONE PAZIENTE-MEDICO NEI PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 2 (T2DM) TRATTATI CON INSULINA – EVIDENZE DALLO STUDIO MOSAIC**

*B. Linetzky<sup>1</sup>, D. Jiang<sup>2</sup>, B. Curtis<sup>2</sup>, M. Orsini Federici<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Eli Lilly Buenos Aires, <sup>2</sup>Eli Lilly and Company Indianapolis, <sup>3</sup>Eli Lilly Italia S.p.A. Sesto Fiorentino*

MOSAIC è uno studio multinazionale, prospettico, osservazionale, progettato per identificare i fattori che influenzano l'intensificazione del trattamento insulinico nei pazienti con T2DM. Abbiamo esplorato come gli aspetti della relazione paziente-medico (comunicazione, processo decisionale e stile interpersonale) correlano con l'esperienza del paziente per il trattamento insulinico, usando i dati di 4341 partecipanti che hanno completato l'Interpersonal Processes of Care (IPC) e l'Experience with Insulin Therapy Questionnaires (EWITQ). È stata utilizzata la trasformazione Z di Fisher per calcolare i coefficienti di correlazione. La popolazione in studio comprendeva il 50% di femmine, l'età media era 61.2 anni ( $\pm 11.0$ ) e il tempo dalla diagnosi 12.3 anni ( $\pm 7.9$ ). L'HbA1c al baseline era 8.2% ( $\pm 1.9$ ).

Il punteggio totale IPC è risultato statisticamente correlato sia all'esperienza della terapia insulinica riportata dal paziente ( $r=0.17$ ;  $p<0.0001$ ) che alla fiducia del paziente nel raggiungere determinati obiettivi con tale terapia (sottoscala autoefficacia) ( $r=0.19$ ;  $p<0.0001$ ). Altri risultati sono mostrati nella Tabella 1.

La direzione positiva (compassione, processo decisionale focalizzato sul paziente) e negativa (comunicazione affrettata, discriminazione) delle correlazioni in questo studio indicano che la relazione paziente-medico è associata con l'esperienza del trattamento insulinico riportata dal paziente; sono in corso ulteriori attività sullo studio MOSAIC per determinare se questa associazione è predittiva di outcomes clinici differenti su un periodo di 2 anni.

		Punteggio totale EWITQ	Sottoscala auto-efficacia
Comunicazione	Comunicazione affrettata	$r = -0.30$ ; $p < .0001$	$r = -0.23$ ; $p < .0001$
	Preoccupazione suscitata	$r = 0.23$ ; $p < .0001$	$r = 0.20$ ; $p < .0001$
	Risultati spiegati	$r = 0.26$ ; $p < .0001$	$r = 0.25$ ; $p < .0001$
Processo decisionale	Processo decisionale focalizzato sul paziente	$r = 0.17$ ; $p < .0001$	$r = 0.20$ ; $p < .0001$
Stile interpersonale	Compassionevole, rispettoso	$r = 0.27$ ; $p < .0001$	$r = 0.25$ ; $p < .0001$
	Discriminatorio	$r = -0.19$ ; $p < .0001$	$r = -0.14$ ; $p < .0001$
Punteggio totale IPC		$r = 0.17$ ; $p < .0001$	$r = 0.20$ ; $p < .0001$

## PP112 - UTILIZZO DI UN INDICATORE COMPOSITO IN AGGIUNTA ALL'HBA1C

S. M. Kirkman<sup>1</sup>, I. Conget<sup>2</sup>, D. Cao<sup>3</sup>, M. Wong<sup>3</sup>, J. Reviriego<sup>3</sup>, D. Kendall<sup>3</sup>, M. Orsini Federici<sup>4</sup>

<sup>1</sup>UNC Diabetes Care Center Chapel Hill, <sup>2</sup>Hospital Clínic i Universitari Villarroel Barcelona,

<sup>3</sup>Eli Lilly and Company Indianapolis, <sup>4</sup>Eli Lilly Italia S.p.A. Sesto Fiorentino

Nei pazienti con diabete di tipo 2 (T2D), il controllo intensivo della glicemia riduce in modo significativo le complicanze del diabete, eppure meno del 50% dei pazienti con T2D ha una HbA1c (A1C) <7%. I pazienti con livelli elevati di A1C al basale (BL) possono ottenere riduzioni clinicamente rilevanti dell'A1C con il trattamento insulinico, ma spesso non raggiungono l'obiettivo di una riduzione <7% come suggerito dalle linee guida. Abbiamo utilizzato un database integrato di 53 studi clinici con insulina lispro per sviluppare una misura combinata dell'A1C per identificare i pazienti con T2D che rispondevano al trattamento (responders). La popolazione analizzata ha incluso 9869 pazienti con T2D (età media ± DS, 57.9 ± 9.8 anni; 52% maschi), trattati con qualsiasi regime insulinico, che avevano un valore di A1C al BL e almeno un altro rilievo post-BL. I soggetti responders sono stati definiti come i pazienti con un valore di A1C <7% all'endpoint associato ad una riduzione assoluta (AA) ≥1% o a una riduzione relativa (AR) ≥10% dell'A1C rispetto al BL. La percentuale dei responders è stata valutata a 12 e 24 settimane, analizzando i dati per i sottogruppi età, BMI, e A1C al BL. È stata valutata anche la concordanza tra AA e AR. In totale, meno del 41% dei pazienti ha raggiunto una A1C <7%. Meno del 62% risultavano responders in base ad AA o AR. L'AR ha identificato una percentuale di responders più elevata rispetto a AA. I sottogruppi in base all'età e al BMI hanno avuto percentuali simili di responders. La percentuale di responders è stata più elevata nei pazienti con A1C al BL ≥9% che in quelli con A1C al BL <9%. La concordanza tra AA e AR a 12 (94.4%) e a 24 (96.0%) settimane è risultata elevata. Le valutazioni combinate dell'A1C hanno identificato un numero maggiore di pazienti con risposte clinicamente significative al trattamento insulinico. L'elevata concordanza tra AA e AR suggerisce che l'aggiunta di una qualsiasi delle due definizioni di responder all'A1C < 7% può essere utile nella gestione dei pazienti e nella valutazione della qualità del trattamento.

	12 settimane				24 settimane			
Categoria	N	HbA1c <7%	AA	AR	N	HbA1c <7%	AA	AR
Popolazione totale	6506	29.6%	62.3%	65.7%	4908	40.6%	72.6%	75.5%
HbA1c (%) al basale								
<9	391	38.8%	51.8%	57.1%	2907	49.5%	63.4%	67.9%
≥9	258	15.6%	78.1%	78.8%	2001	27.5%	85.9%	86.4%

## PP113 - FARMACOLOGIA IN VITRO DI LY IGLAR (LY2963016), UNA NUOVA INSULINA GLARGINE

R.A. Owens<sup>1</sup>, S. D. Kahl<sup>1</sup>, X. Ruan<sup>1</sup>, C. Zhang<sup>1</sup>, M. F. Farmen<sup>1</sup>, J. S. Moyers<sup>1</sup>, M. D. Michael<sup>1</sup>, E. Romoli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Eli Lilly and Company Indianapolis, <sup>2</sup>Eli Lilly Italia S.p.A. Sesto Fiorentino

Gli analoghi dell'insulina basale, con una durata d'azione sufficiente per la copertura nel corso delle 24 ore, sono importanti per una gestione appropriata del controllo glicemico nel paziente diabetico.

LY IGLar (LY2963016, insulina glargine), un analogo dell'insulina con la stessa sequenza aminoacidica di LANTUS® (insulina glargine [origine rDNA]; Sanofi-Aventis), differisce dall'insulina umana per l'aggiunta di due residui di arginina all'estremità C-terminale della catena-B e la sostituzione dell'asparagina nella posizione A21 con una glicina. Queste modifiche spostano il punto isoelettrico in modo tale che l'analogo dell'insulina glargine sia solubile a un pH acido ma precipiti dopo l'iniezione a un pH fisiologico neutro. Le proprietà farmacologiche di 6 lotti indipendenti di LY IGLar e LANTUS sono state confrontate utilizzando uno spettro di determinazioni biologiche in vitro. Mediante analisi del legame recettoriale competitivo, l'affinità,  $K_i$ , di LY IGLar è risultata pari a  $0.41 \pm 0.01$ ,  $0.45 \pm 0.03$  e  $16.0 \pm 0.4$  nM, rispettivamente per il recettore dell'insulina umana, isoforme A (hIR-A) e B (hIR-B), e per il recettore dell'IGF-1 umano (hIGF-1R). Queste affinità sono risultate comparabili a quelle osservate per LANTUS, pari rispettivamente a  $0.40 \pm 0.02$ ,  $0.45 \pm 0.04$  e  $15.5 \pm 0.6$  nM. La concentrazione che produce il 50% dell'effetto massimo, EC50, di LY IGLar necessaria per stimolare la fosforilazione di hIR-A e hIR-B è risultata simile a quella di LANTUS. Sia LY IGLar che LANTUS sono risultati efficaci in modo massimale con concentrazioni EC50 equivalenti nella stimolazione della lipogenesi de-novo dal glucosio. Il potenziale mitogeno di LY IGLar e LANTUS nella linea cellulare dominante hIGF-1R, Saos-2, è risultato essere rispettivamente  $0.53 \pm 0.03$  e  $0.53 \pm 0.03$  nM. Sono stati effettuati confronti statistici per le risposte  $K_i$ /EC50 in ciascuna determinazione mediante metodi di correzione per confronti multipli Sidak e Holm-Bonferroni, con un livello di significatività definito come  $\alpha=0.05$ . I risultati hanno dimostrato che le proprietà farmacologiche in vitro di LY IGLar non sono risultate significativamente differenti rispetto a LANTUS, supportando pertanto LY IGLar come terapia alternativa per i pazienti diabetici.

**PP114 - SICUREZZA, FARMACOCINETICA (PK) E FARMACODINAMICA (PD) DI DULAGLUTIDE UNA VOLTA ALLA SETTIMANA IN PAZIENTI ANZIANI CON DIABETE DI TIPO 2 (T2D)**

*C. Loghini<sup>1</sup>, K. Schneck<sup>1</sup>, X. Cui<sup>1</sup>, Y. Chien<sup>1</sup>, R. Gentilella<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Eli Lilly and Company Indianapolis, <sup>2</sup>Eli Lilly Italia S.p.A. Sesto Fiorentino*

**Contesto:** L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare sicurezza, PK e PD di dulaglutide in pazienti anziani dopo dosi sottocutanee (0.5, 0.75 e 1.5 mg) somministrate per 6 settimane.

**Metodi:** In questo studio a gruppi paralleli, in doppio cieco, 37 pazienti ambosessi con T2D ( $\geq 65$  anni) sono stati randomizzati a placebo o dulaglutide. Sono stati effettuati prelievi di sangue per le valutazioni PK e PD. Le analisi PD, comprendenti il glucosio, il peptide C, l'insulina e l'emoglobina glicosilata (A1C), sono state effettuate sui valori assoluti e sulle variazioni rispetto al giorno -1.

**Risultati:** I pazienti erano di età compresa tra 65 e 76 anni (26 tra 65 e 69 anni; 10 tra 70 e 75 anni; 1  $>75$  anni). Le dosi di dulaglutide sono risultate sicure e ben tollerate. La maggior parte degli eventi avversi (AE) era di natura gastrointestinale e di lieve intensità: tutti si sono risolti senza alcun trattamento. L'incidenza di AE è stata generalmente simile in tutti i dosaggi e paragonabile al placebo. La PK di dulaglutide nei pazienti anziani con T2D è risultata in linea con quella precedentemente descritta nei pazienti  $<65$  anni, caratterizzata da una fase di assorbimento lento e da una lunga emivita di eliminazione. L'esposizione sistemica a dulaglutide era generalmente dose-correlata e l'accumulo a 6 settimane è stato circa 1.5 volte rispetto al giorno 1.

Con una eccezione, riduzioni statisticamente significative rispetto al placebo dell'area sotto la curva per il glucosio sierico (da -98.0 a -197 mg·h/dL), della glicemia a digiuno (da -13.9 a -27.7 mg/dL), e delle concentrazioni del glucosio post-prandiale misurate 2 ore dopo il pasto (da -26.3 a 59.5 mg/dL), sono state osservate ai giorni 3 e 38 con tutte le dosi. Tutti i dosaggi di dulaglutide hanno determinato una riduzione significativa dell'HbA1c in confronto con il placebo.

**Conclusione:** Sulla base dei dati di sicurezza, PK e PD, dulaglutide 1.5 mg una volta alla settimana può essere somministrata nei pazienti di età  $\geq 65$  anni senza necessità di aggiustamento della dose.

**PP115 - DULAGLUTIDE UNA VOLTA ALLA SETTIMANA NON AUMENTA IL RISCHIO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI (CV) NEL DIABETE DI TIPO 2: UNA METANALISI CV PRE-DEFINITA DEGLI EVENTI CV AGGIUDICATI IN MODO PROSPETTICO**

*K. Ferdinand<sup>1</sup>, P. Sager<sup>2</sup>, C. Atisso<sup>3</sup>, F. T. Botros<sup>3</sup>, R. Gentilella<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup>Tulane University School of Medicine New Orleans, <sup>2</sup>Sager Consulting California,*

*<sup>3</sup>Eli Lilly and Company Indianapolis, <sup>4</sup>Eli Lilly Italia S.p.A. Sesto Fiorentino*

I pazienti con diabete di tipo 2 (T2D) hanno un rischio di malattie cardiovascolari (CV) aumentato da 2 a 4 volte rispetto ai soggetti non diabetici. Dulaglutide (DU) è un agonista settimanale del recettore del glucagon-like peptide-1, recentemente approvato per il trattamento del T2D.

Questa metanalisi ha valutato il rischio CV in pazienti T2D trattati con DU in 9 studi randomizzati di sicurezza e efficacia (durata media [mediana] del trattamento: 333 [358] giorni). Gli eventi CV riportati sono stati aggiudicati in modo indipendente da un commissione che valutava gli endpoint clinici in cieco. L'endpoint primario era la combinazione di morte da cause CV, infarto del miocardio (MI) non fatale, ictus non fatale, o ospedalizzazione per angina instabile (evento avverso CV maggiore [MACE] a 4 componenti). Ulteriori endpoint predefiniti, combinati e individuali, comprendevano la rivascolarizzazione coronarica aggiudicata, l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, e la mortalità per qualsiasi causa. È stato utilizzato il modello di regressione di Cox per i rischi proporzionali stratificato per studio per valutare l'hazard ratio (HR) e il suo intervallo di confidenza (IC); il modello comprendeva il trattamento come effetto fisso con 2 livelli per il fattore (DU o controllo).

L'analisi ha incluso 6010 pazienti randomizzati (DU: 3885; tutti i confronti [attivi o placebo]: 2125); l'esposizione cumulativa a DU o ai controlli era, rispettivamente, 3941 e 2223 pazienti/anno. Le caratteristiche demografiche e della malattia CV al basale erano ben bilanciate tra i gruppi.

Ventisei (0.67%) pazienti nel gruppo DU vs. 25 (1.18%) nel gruppo che includeva tutti i comparatori hanno avuto un evento primario MACE-4. Il trattamento con DU non è risultato associato con un aumento del rischio di un evento MACE-4 rispetto ai trattamenti di confronto (HR: 0.57; IC al 98.02% corretto: 0.30, 1.10). I risultati per i MACE a 3 e 6 componenti, e per la mortalità per qualsiasi causa, erano in linea con quelli dell'analisi primaria (HR <1.0 per tutti).

Questi risultati indicano che DU non aumenta il rischio di eventi MACE nei pazienti T2D. Lo studio in corso sugli outcomes CV, REWIND, valuterà ulteriormente la sicurezza CV di DU.

## PP116 - GLI EFFETTI DI DULAGLUTIDE UNA VOLTA ALLA SETTIMANA SULLA FUNZIONE RENALE NEGLI STUDI CLINICI

K. D. Tuttle<sup>1</sup>, T. McKinney<sup>2</sup>, J. A. Davidson<sup>3</sup>, G. Anglin<sup>4</sup>, K. D. Harper<sup>5</sup>, F. T. Botros<sup>5</sup>, R. Gentilella<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Providence Medical Research Center, University of Washington School of Medicine Washington, <sup>2</sup>Retired Professor of Medicine, Eli Lilly and Company Indianapolis, <sup>3</sup>UT Southwestern Medical Center Dallas, <sup>4</sup>Eli Lilly Canada Inc Toronto, <sup>5</sup>Eli Lilly and Company Indianapolis, <sup>6</sup>Eli Lilly Italia S.p.A Sesto Fiorentino

Dulaglutide (DU) è un agonista del recettore del glucagon-like peptide-1 a somministrazione settimanale, approvato per il trattamento del diabete di tipo 2 (T2D). Sono stati descritti casi post-marketing di riduzioni acute della funzionalità renale correlate ad altre terapie basate sulle incretine. Modelli sperimentali di diabete, tuttavia, suggeriscono l'assenza di danno renale con queste terapie. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti di DU (1.5 mg e 0.75mg) sulla funzione renale e sugli eventi avversi (AEs) in analisi post-hoc di studi clinici con placebo (PBO) e comparatori attivi (AC). La creatinina sierica (sCr), la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), e il rapporto albumina/creatinina urinaria (UACR) sono stati valutati utilizzando dati integrati di 9 studi completati di fase 2 e 3.

Non sono state osservate differenze nella sCr e nella eGFR al basale o durante il trattamento con DU e AC (durata mediana del trattamento 51 settimane [range interquartile, 25-54]). I valori di UACR durante il periodo di trattamento sono risultati lievemente ma significativamente più bassi per DU che per AC. Non sono state osservate differenze significative per sCr e eGFR tra DU e PBO (3 studi) o tra DU e glargina (2 studi). AEs indicativi di un potenziale danno renale acuto sono stati riportati ad un tasso pari a 3.4, 1.7 e 7.0 eventi per 1000/pazienti anno di esposizione, rispettivamente, per DU (n=12; N=4006), AC (n=3; N=1541) e PBO (n=2; N=703). Nel complesso, il trattamento di pazienti con T2D con DU negli studi clinici non ha modificato la funzione renale o aumentato il tasso di AEs correlati a patologia renale.

Valutazioni della funzione renale e dell'albuminuria durante il trattamento con DU e AC<sup>a</sup>

Tempo	Trattamento	Mediana (range interquartile) [valore di p <sup>b</sup> ]					
		sCr		eGFR <sup>c</sup>		UACR	
		n	mg/dL	n	mL/min/1.73m <sup>2</sup>	n	mg/g
Basale	AC	1417	0.83 (0.71-0.96)	1417	92.4 (78.2-101.6)	1409	10.6 (5.3-29.2)
	DU	2836	0.84 (0.71-0.98)	2836	91.3 (77.6-101.5)	2807	8.9 (4.4-27.4)
26 settimane	AC	1365	0.84 (0.72-0.98)	1365	90.2 (76.3-100.0)	1337	8.9 (4.4-27.4)
	DU	2735	0.85 (0.72-1.00) [0.133]	2735	89.7 (75.3-100.2) [0.234]	2659	8.0 (4.4-21.2) [0.013]
52 settimane	AC	1204	0.84 (0.72-0.98)	1204	89.7 (75.6-98.8)	1185	8.9 (4.4-25.9)
	DU	2445	0.85 (0.72-1.00) [0.561]	2445	89.4 (75.2-99.3) [0.513]	2390	8.0 (4.0-21.2) [0.035]
78-104 settimane	AC	477	0.83 (0.70-0.96)	477	91.4 (77.8-99.7)	460	8.9 (4.4-27.5)
	DU	965	0.81 (0.69-0.95) [0.542]	965	92.5 (79.7-101.4) [0.223]	918	8.9 (4.4-25.7) [0.029]

<sup>a</sup>I comparatori attivi (AC) si riferiscono ai gruppi combinati di sitagliptin, exenatide (due volte al giorno), insulina glargina e metformina.

<sup>b</sup>Valori di p da un modello a effetti misti per misure ripetute dei logaritmo della variabile di risposta, con termini aggiustati per studio, trattamento, tempo, e valori basali di creatinina sierica, rapporto albumina/creatinina urinaria (UACR), ed emoglobina A1C.

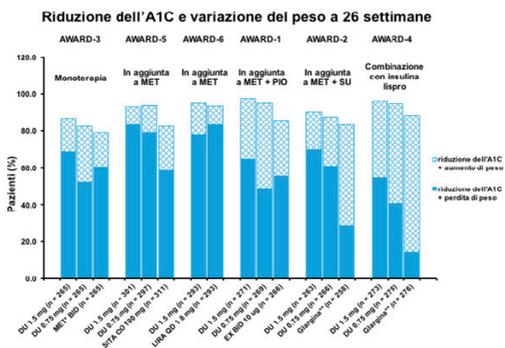
<sup>c</sup>eGFR è calcolato mediante il Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) e il valore di creatinina sierica.

## PP117 - CORRELAZIONE TRA LA VARIAZIONE DI PESO E IL CONTROLLO GLICEMICO CON IL TRATTAMENTO CON DULAGLUTIDE UNA VOLTA ALLA SETTIMANA IN PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 2

G. Umpierrez<sup>1</sup>, K. Pantalone<sup>2</sup>, A. Kwan<sup>3</sup>, A. Zimmermann<sup>3</sup>, L. Fernandez Lando<sup>3</sup>, R. Gentilella<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology, Emory University School of Medicine Atlanta, <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Cleveland Clinic Cleveland, <sup>3</sup>Eli Lilly and Company Indianapolis, <sup>4</sup>Eli Lilly Italia S.p.A. Sesto Fiorentino

Dulaglutide, un agonista del recettore del GLP-1 a somministrazione una volta alla settimana, è stata studiata nel programma di studi clinici AWARD in pazienti adulti con diabete di tipo 2. In 6 studi testa-a-testa di fase 3, dulaglutide ha dimostrato riduzioni significative dell'A1C ed effetti sul controllo del peso. Al fine di valutare la correlazione tra le variazioni di peso e il controllo glicemico nei pazienti trattati con dulaglutide sono stati analizzati i dati a 26 settimane dell'A1C e del peso corporeo derivati dai 6 studi. A causa delle differenze nel disegno dello studio, della terapia di background e delle caratteristiche basali, le analisi sono state effettuate per singolo studio piuttosto che per raggruppamento dei dati degli studi. Nei vari studi, l'87-97% e l'83-95% dei pazienti trattati rispettivamente con dulaglutide 1.5 mg e 0.75 mg hanno mostrato riduzioni dell'A1C. Tra i pazienti con riduzione dell'A1C, la maggior parte dei pazienti trattati con dulaglutide 1.5 mg ha avuto una perdita di peso (55-83%), mentre il 41-79% nel braccio dulaglutide 0.75 mg ha perso peso. È stata osservata una correlazione minima tra le variazioni dell'A1C e il peso (IRI <0.3, tutte le valutazioni). Le caratteristiche al basale relative a sesso, età, durata del diabete, A1C, peso corporeo e BMI non sono risultate correlate con differenti variazioni di peso. Riassumendo, dulaglutide ha mostrato un effetto dose-dipendente sulla perdita di peso corporeo e sulla riduzione dell'A1C. Dulaglutide è un'opzione terapeutica efficace, con contemporanea riduzione dell'A1C e perdita di peso osservate attraverso tutto lo spettro di trattamenti per il diabete di tipo 2.



**PP118 - ADULT LOW BLOOD SUGAR SURVEY (ALBSS) E INSULIN TREATMENT SATISFACTION QUESTIONNAIRE (ITSQ) PATIENT-REPORTED OUTCOMES (PROS) NEGLI STUDI CON INSULINA GLARGINE LY2963016 (LY IGLAR) E INSULINA GLARGINE LANTUS® (IGLAR)**

*M. Perez-Nieves<sup>1</sup>, R. K. Pollom<sup>1</sup>, A. M. DeLozier<sup>1</sup>, R. Duan<sup>1</sup>, S. Kabul<sup>1</sup>, L. L. Ilag<sup>1</sup>, E. Romoli<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Eli Lilly and Company Indianapolis, <sup>2</sup>Eli Lilly Italia S.p.A Sesto Fiorentino*

LY IGLar e IGLar sono insuline glargine con identiche sequenze aminoacidiche. In due studi clinici di fase 3 che hanno confrontato LY IGLar e IGLar, di cui uno in pazienti con diabete mellito di tipo 1 in terapia insulinica basal-bolus (ELEMENT 1 [LY IGLar, n=268; IGLar, n=267]) e uno in pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento con ipoglicemizzanti orali con o senza precedente insulina basale (ELEMENT 2 [LY IGLar, n=376; IGLar, n=380]), sono stati valutati il timore di ipoglicemia e la soddisfazione al trattamento, usando rispettivamente i parametri ALBSS e ITSQ di PRO. L'ALBSS comprende due domini, il comportamento e l'ansia, ed è valutato mediante una scala di Likert a 5 punti, dove punteggi più alti indicano un maggiore timore di ipoglicemia. L'ITSQ comprende cinque domini, il disagio al trattamento, la flessibilità nello stile di vita, il controllo glicemico, il controllo dell'ipoglicemia e la soddisfazione per il dispositivo usato per la somministrazione dell'insulina, ed è valutato mediante una scala di Likert a 7 punti, dove punteggi convertiti più alti indicano una maggiore soddisfazione per il trattamento. In entrambi gli studi, nel confronto tra LY IGLar e IGLar, i modelli di analisi della covarianza non hanno indicato differenze significative tra gruppi di trattamento; i confronti tra trattamenti tramite ALBSS e ITSQ non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra LY IGLar e IGLar nelle variazioni dal basale alla Settimana 52 e all'endpoint (ELEMENT 1) o dalla Settimana 4 alla Settimana 24 e all'endpoint (ELEMENT 2). Nello studio ELEMENT 1, LY IGLar e IGLar hanno mostrato miglioramenti nell'ITSQ relativamente al disagio al trattamento, al controllo glicemico e alla soddisfazione per il dispositivo usato per la somministrazione dell'insulina. Inoltre IGLar ha mostrato miglioramenti nel controllo dell'ipoglicemia e LY IGLar in entrambi i domini dell'ALBSS. Nello studio ELEMENT 2, entrambi i gruppi di trattamento hanno indicato un miglioramento del controllo glicemico valutato con l'ITSQ; LY IGLar ha anche mostrato un miglioramento del dominio della soddisfazione per il dispositivo usato per la somministrazione dell'insulina. In conclusione, i pazienti trattati con LY IGLar negli studi ELEMENT 1 e ELEMENT 2 hanno riportato livelli analoghi di timore per l'ipoglicemia e di soddisfazione per il trattamento insulinico rispetto ai pazienti trattati con IGLar.

## PP119 - ETÀ CRONOLOGICA ED ETÀ VASCOLARE IN UOMINI CON DISFUNZIONE ERETTILE: UNO STUDIO LONGITUDINALE

G. Rastrelli<sup>1</sup>, G. Corona<sup>1</sup>, E. Mannucci<sup>1</sup>, M. Maggi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio" Firenze

Introduzione: I parametri dell'ecocolordoppler penieno (ECDP) predicono l'incidenza di eventi cardiovascolari (CV) maggiori (ECVM), in particolare in pazienti che, per i fattori di rischio CV convenzionali, sarebbero ritenuti a "basso rischio". Nonostante questa loro utilità, l'ECDP non è raccomandato per la valutazione routinaria di pazienti con disfunzione erettile (DE). Scopi: Valutare se la differenza tra età vascolare, definita secondo l'algoritmo di rischio SCORE, ed età cronologica ( $\Delta$ età) è in grado di predire l'insorgenza di ECVM in soggetti con DE, indipendentemente da altri fattori di rischio CV, compresi i parametri ECDP. Metodi: E' stata studiata in maniera retrospettiva una serie consecutiva di 2853 uomini che si sono rivolti all'Ambulatorio di Medicina della Sessualità e Andrologia dell'AOU Careggi (Firenze) per DE. Tra questi, 85.4% (n=2437) avevano un'anamnesi negativa per pregressi ECVM e sono quindi stati analizzati. Nello studio longitudinale sono stati inclusi 739 soggetti senza storia pregressa di ECVM. L'età vascolare è stata definita secondo l'algoritmo di rischio SCORE e per le analisi è stata presa in considerazione la differenza tra l'età vascolare e quella cronologica ( $\Delta$ età). Risultati: Una maggiore  $\Delta$ età si associa con numerosi fattori di rischio CV convenzionali (storia familiare di malattie CV, basso grado di istruzione, glicemia, trigliceridi e sindrome metabolica) e non convenzionali (gravità della DE, frequenza dell'attività sessuale, abuso di alcol, paternità, relazioni extraconiugali, ipogonadismo compensato e bassi livelli di prolattina). La  $\Delta$ età si associa negativamente con i parametri ECDP, tra cui la velocità di picco sistolico basale e dinamico e l'accelerazione basale ( $\beta$ =-0.125, -0.113 e - 0.134, rispettivamente, tutti  $p<0.0001$ ). Nello studio longitudinale, la  $\Delta$ età si associa con l'incidenza di ECVM. Dividendo la popolazione in base alla mediana dell'età (56 anni), alla storia familiare di malattie CV e alla presenza di sindrome metabolica, l'associazione tra  $\Delta$ età e ECVM si mantiene solo nei soggetti a basso rischio, anche dopo correzione per fattori confondenti [hazard ratio (HR)=1.09(1.03-1.16), 1.05(1.01-1.10) e 1.08(1.01-1.16) rispettivamente per soggetti giovani, senza familiarità CV o senza sindrome metabolica, tutti  $p<0.05$ ], compresi i parametri ECVP. Conclusioni: In soggetti che si rivolgono al medico per DE, la  $\Delta$ età si associa con un profilo cardio-metabolico avverso e con l'incidenza di ECVM in uomini a basso rischio. La predizione degli ECVM da parte della  $\Delta$ età è indipendente da altri fattori di rischio, compresi i parametri ECDP, cosicché questo parametro potrebbe essere utilizzato come un marker surrogato, economico e privo di effetti avversi, di danno vascolare penieno.

## PP120 - COME DEFINIRE L'IPOGONADISMO? RISULTATI DA UNA POPOLAZIONE DI UOMINI CON DISTURBI DELLA SESSUALITÀ

G. Rastrelli<sup>1</sup>, G. Corona<sup>1</sup>, M. Tarocchi<sup>1</sup>, E. Mannucci<sup>1</sup>, M. Maggi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio" Firenze

Introduzione: Quali siano le soglie di testosterone (T) ed i sintomi necessari per poter definire l'ipogonadismo ad insorgenza tardiva (late onset hypogonadism; LOH) è tuttora argomento di discussione. Scopo dello studio è quello di i) verificare l'associazione tra T totale e T libero calcolato (TLc) con i sintomi sessuali e ii) identificare le soglie di T totale e TLc per distinguere i soggetti sintomatici da quelli asintomatici. Metodi: E' stata studiata in maniera retrospettiva una serie consecutiva di 4890 uomini che si sono rivolti all'Ambulatorio di Medicina della Sessualità e Andrologia dell'AOU Careggi (Firenze) per un disturbo della sessualità.

Sono stati raccolti parametri clinici e biochimici. La relazione tra la prevalenza dei sintomi ed i valori di T totale e TLc sono stati valutati tramite le curve LOESS. Risultati: Una grave riduzione delle erezioni spontanee, del desiderio sessuale ed una grave disfunzione erettile (DE) sono stati riscontrati rispettivamente nel 14.6%, 2.7% e 60.2% dei pazienti in studio. La contemporanea presenza di DE grave e grave riduzione delle erezioni spontanee o del desiderio era riportata rispettivamente dal 12.7% e 1.9% dei pazienti. Una grave riduzione delle erezioni spontanee e del desiderio erano riportati contemporaneamente dall'1.0% dei pazienti. La presenza contemporanea di tutti e tre i sintomi era presente nel 0.8% dei soggetti. L'analisi della curva Receiver Operating Characteristic (ROC) mostrava che sia il T totale che il TLc mostravano la maggiore accuratezza nell'identificare soggetti con due sintomi quando questi erano la grave riduzione delle erezioni spontanee e quella del desiderio sessuale (area sotto la curva ROC [AUC]=0.670±0.04 e 0.747±0.04, rispettivamente per il T totale ed il TLc, entrambi p<0.0001). L'aggiunta del terzo sintomi, la DE grave, migliorava ulteriormente l'accuratezza (AUC=0.681±0.05 e 0.784±0.04, rispettivamente per il T totale ed il TLc, entrambi p<0.0001). Il calcolo dello Youden index ha mostrato che le migliori soglie per identificare uomini con LOH sono 10.4 nmol/L per il T totale e 225-260 pmol/L per il TLc. Conclusioni: La contemporanea presenza di una grave riduzione delle erezioni mattutine e del desiderio sessuale è un aggregato sintomatologico che, insieme a valori di T totale <10.4 nmol/L e TLc <225 pmol/L, definiscono il LOH in una maniera specifica e basata sulle evidenze.

## PP121 - IPEROMOCISTEINEMIA E DEFICIT DI FOLATI: UN POSSIBILE RUOLO NELLA DISFUNZIONE ERETTILE?

A. Sansone<sup>1</sup>, M. Sansone<sup>1</sup>, M. Romano<sup>1</sup>, F. Romanelli<sup>1</sup>, P. Sgro<sup>2</sup>, A. Lenzi<sup>1</sup>, L. Di Luigi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di medicina sperimentale, sezione fisiopatologia medica Roma,

<sup>2</sup>Dipartimento di scienze umane, motorie e della salute Roma

**Introduzione** Una funzione endoteliale adeguata e un corretto metabolismo dell'ossido nitrico (NO) sono cruciali per un'erezione soddisfacente. L'omocisteina (Hcys) ed i folati (FA) giocano un ruolo fondamentale su tali fattori e quindi anche sull'erezione che sembra risentire di una deficienza di FA e/o dall'iperomocisteinemia.

**Obiettivo** Osservare l'associazione fra disfunzione erettile (DE) e livelli sierici di FA, Hcys, B12 e testosterone.

**Metodi** 10 pazienti affetti da DE (Gruppo A; età  $56,3 \pm 10,15$  anni) e 8 adulti sani (Gruppo B; età  $46,6 \pm 9,52$  anni) sono stati reclutati dal nostro ambulatorio andrologico del Dipartimento di Medicina Sperimentale. Ciascun partecipante è stato sottoposto ad un prelievo ematico effettuato al mattino a digiuno ed analizzato tramite elettrochemiluminescenza e HPLC. Sono stati esclusi pazienti con comorbidità cardiovascolari, ormonali e metaboliche. La presenza di DE è stata valutata attraverso l'International Index of Erectile Function 5 (IIEF 5). Risultati Il gruppo A ha presentato rispetto al gruppo B un livello sierico di FA significativamente inferiore ( $5,82 \pm 2,04$  vs  $9,57 \pm 3,1$  ng/ml  $p < 0,01$ ) ed un livello sierico di Hcys significativamente superiore ( $13,41 \pm 3,47$  vs  $7,66 \pm 1,88$   $\mu\text{mol/L}$   $p < 0,001$ ). I livelli di testosterone sierici ( $3,63 \pm 1,13$  vs  $4,27 \pm 1,53$  ng/ml  $p = 0,19$ ) e B12 ( $405,43 \pm 157,43$  vs  $350,5 \pm 85,46$  pg/ml  $p = 0,18$ ) non sono significativamente differenti fra gruppo A e B, rispettivamente. Il punteggio IIEF 5 è stato significativamente fra i due gruppi ( $12,83 \pm 4,4$  vs  $23,32 \pm 3,5$   $p < 0,01$ ). Nel gruppo A Hcys e FA correlano positivamente ( $r = 0,44$   $p = 0,27$ ) mentre nel gruppo B correlano negativamente ( $r = -0,639$   $p = 0,088$ ).

**Discussione** I risultati mostrano l'associazione significativa fra DE, deficit di FA ed iperomocisteinemia. L'iperomocisteinemia danneggia la funzionalità endoteliale attraverso diversi meccanismi: diminuita espressione dell'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) e sua inibizione, induzione dell'endotelina-1, attivazione del recettore-1 per l'angiotensina II, soppressione della sintesi di prostanoidi, del fattore iperpolarizzante di derivazione endoteliale e del solfuro di idrogeno. La correlazione positiva fra FA e Hcys suggerisce che il deficit di FA danneggi direttamente l'erezione, non solo causando iperomocisteinemia. Il 5-metiltetraidrofolato è un substrato per la sintesi di tetraidrobiopterina (BH4), cofattore di eNOS. Se disaccoppiata dal cofattore, eNOS produce O<sub>2</sub> - invece di NO. Il deficit di BH4 causa il disaccoppiamento di eNOS dal suo cofattore, con iperproduzione di O<sub>2</sub> - e carenza di NO. A sua volta O<sub>2</sub>- reagisce con NO producendo perossinitrito che ossida BH4 causando la sua dissociazione da eNOS ed attivando un circuito vizioso.

**PP122 - DISFUNZIONE ERETTILE E NEUROPATIA AUTONOMICA CARDIACA: STUDIO DI PREVALENZA IN UNA POPOLAZIONE CON DIABETE TIPO 1 E TIPO 2**  
G. Defeudis<sup>1</sup>, E. Maddaloni<sup>1</sup>, R. Strollo<sup>1</sup>, R. Del Toro<sup>1</sup>, A. Palermo<sup>1</sup>, S. Manfrini<sup>1</sup>, P. Pozzilli<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Unità di Endocrinologia e Diabetologia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Tra le complicanze del diabete la disfunzione erettile (DE) assume una posizione importante, con una prevalenza che varia dal 32% al 90%, risultando essere il primo segnale di diabete in circa il 12-30 % degli uomini. Diversi i fattori implicati nella patogenesi di DE nei pazienti diabetici e tra questi la neuropatia autonoma cardiaca (CAN) la cui prevalenza varia tra l'1-90% nei pazienti con diabete di tipo 1 (DM1) e il 20-73% nei pazienti con diabete di tipo 2 (DM2). Lo scopo di questo studio è stato valutare la prevalenza della CAN utilizzando test cardiovascolari validati in una popolazione con DM1 e DM2 in presenza di DE. Sono stati selezionati 26 pazienti con DM1 (età: 42.33±13.28 anni) e 23 pazienti con DM2 (età: 62.58±6.8 anni), entrambi con DE. I test cardiovascolari sono stati effettuati con il Neurotester Meteda®. La CAN è stata valutata effettuando le manovre di "deep breathing", di "lying to standing", di "Valsalva" e osservando le variazioni della pressione arteriosa in clino ed ortostatismo.

Tra i 26 pazienti con DM1 (HbA1c: 7.83% ± 0.96; durata della malattia: 23.78±12.14 anni; BMI: 27.47 ± 3.12) e DE, 6 soggetti (23.1%) hanno presentato CAN, di cui 5 allo stadio iniziale (early CAN) ed 1 allo stadio avanzato (definite CAN). Nel gruppo dei 23 pazienti con DM2 (HbA1c: 7.54% ± 1.19; durata della malattia: 11.52 ± 7.11 anni; BMI: 31.84 ± 4.87) e DE, 14 soggetti (60.8%) hanno presentato CAN di cui 10 con early CAN e 4 con definite CAN. E' stata eseguita una regressione lineare multipla per prevedere la CAN in rapporto all'età, all'HbA1c e alla durata della malattia. Solo l'età è risultata statisticamente significativa per predire la CAN (beta=0,674, p < 0.0001).

I nostri dati preliminari hanno mostrato l'associazione intercorrente tra CAN e DE in soggetti con DM1 e DM2, mostrando come la durata della malattia e la presenza di una complicanza come la DE abbia coinvolto una percentuale di soggetti con DM1 sostanzialmente bassa (23.1%). Il gruppo di pazienti con DM2 ha presentato la CAN in quasi i 2/3 della popolazione (60.8%) con DE. Alla luce di tali dati e per poter avere una comprensione maggiore sul linkage tra DE e CAN e dei potenziali nuovi trattamenti della DE in una popolazione con DM1 e DM2 sarà sicuramente necessario aumentare la dimensione del campione e valutarne le variazioni rispetto a gruppi controllo di diabetici senza DE e sani.

## PP123 - L'IPERCORTISOLISMO FUNZIONALE ASSOCIATO A DIABETE MELLITO PEGGIORA LA FUNZIONE SESSUALE NEI MASCHI AFFETTI DA IPOGONADISMO LATEONSET

G. Tirabassi<sup>1</sup>, G. Corona<sup>2</sup>, G. Lamonica<sup>3</sup>, M. Cutini<sup>1</sup>, A. Lenzi<sup>4</sup>, M. Maggi<sup>5</sup>, G. Balercia<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche Ancona,  
<sup>2</sup>Endocrinology Unit, Azienda Usl di Bologna, Maggiore-Bellaria Hospital Bologna,  
<sup>3</sup>Department of Economy, School of Economy, Polytechnic University of Marche Ancona,  
<sup>4</sup>Andrology, Pathophysiology of Reproduction and Endocrine Diagnosis Unit, Policlinic Umberto I, University of Rome "La Sapienza" Roma, <sup>5</sup>Department of Clinical Physiopathology, Andrology Unit, University of Florence, Firenze

L'ipercortisolismo funzionale è determinato da condizioni capaci di attivare cronicamente l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ed è stato dimostrato avere un ruolo negativo in diverse complicazioni. Tuttavia, nessuno studio ha valutato la possibile influenza dell'ipercortisolismo funzionale associato a diabete mellito sull'ipogonadismo maschile e sulla funzione sessuale. Abbiamo mirato ad individuare tutte le associazioni fra le misure della disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con il testosterone e con la funzione sessuale negli uomini contemporaneamente affetti da diabete mellito ed ipogonadismo ad esordio tardivo. Sono stati valutati retrospettivamente quindici soggetti con diabete mellito ed ipogonadismo ad insorgenza tardiva che soffrivano di ipercortisolismo funzionale e quindici soggetti con diabete mellito ed ipogonadismo ad esordio tardivo che non presentavano un ipercortisolismo funzionale. Sono stati considerati parametri clinici, ormonali e sessuali. I soggetti ipercortisolemici hanno mostrato valori più alti di indice di massa corporea, di circonferenza vita ed emoglobina glicata, e valori più bassi di testosterone rispetto a quelli normocortisolemici. Tutti i parametri sessuali, ad eccezione della funzione orgasmica, erano significativamente peggiori nei soggetti ipercortisolemici rispetto a quelli normocortisolemici. I pazienti ipercortisolemici hanno mostrato valori più elevati di cortisolo dopo desametasone e cortisolo libero urinario, nonché una risposta minore di ACTH dopo il test con CRH (area sotto la curva dell'ACTH) rispetto a quelli normocortisolemici. Non è stata trovata una significativa associazione mediante l'analisi di regressione di Poisson tra variabili ormonali e sessuali nei pazienti normocortisolemici. Nei soggetti ipercortisolemici erano evidenti associazioni negative e significative della risposta del cortisolo dopo CRH (area sotto la curva del cortisolo) con la funzione erettile ( $\beta$ : - 0,0008; p: 0.015) e con il punteggio totale dell' IIEF score (International index of erectile function) ( $\beta$ : -0,0006; p: 0.001). Questo studio suggerisce per la prima volta l'influenza della disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene sulla funzione sessuale nei pazienti con ipogonadismo ad insorgenza tardiva e diabete mellito associato.

**PP124 - LA DISREGOLAZIONE DELL'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-SURRENE INCREMENTA L'ACCUMULO DEL GRASSO CORPOREO CENTRALE NEGLI UOMINI AFFETTI DA DIABETE MELLITO E IPOGONADISMO LATE-ONSET**

*G. Tirabassi<sup>1</sup>, G. Muscogiuri<sup>2</sup>, M. Cutini<sup>1</sup>, A. Colao<sup>2</sup>, G. Balercia<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche Ancona, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II di Napoli, Napoli*

**OBIETTIVI:** L'ipercortisolismo funzionale (FH) è una condizione che si verifica in alcuni stati clinici, come la depressione maggiore, disturbi alimentari, numerose condizioni psichiatriche e diabete mellito (DM) e che esercita diversi effetti sistemici negativi. Non esistono dati sul ruolo potenzialmente dannoso dell'ipercortisolismo funzionale sulla composizione corporea. In questo studio retrospettivo abbiamo mirato a valutare l'influenza della disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) sulla composizione corporea negli uomini affetti da ipogonadismo late-onset (LOH).

**METODI:** Sono stati valutati quattordici soggetti affetti da FH (FH-LOH) e diciotto soggetti non affetti (N-LOH). Sono stati considerati parametri clinici, ormonali ed antropometrici.

**RISULTATI:** I due gruppi presentavano un'età ed un peso comparabili. I pazienti FHLOH avevano livelli più bassi di testosterone totale [ $2 \pm 0.27$  vs  $2.31 \pm 0.26$  ng/ml,  $p:0.003$ ] e libero [ $38.7$  (36.1-41.3) vs  $46.1$  (40.4-52.7) pg/ml,  $0.006$ ] paragonato ai soggetti N-LOH. La quantità di grasso addominale è stata maggiore nei soggetti FH-LOH che nei N-LOH anche dopo la correzione per il testosterone totale. Nessuna delle correlazioni bivariate fra le misure della composizione corporea e le variabili ormonali è risultata positivamente e significativamente correlata con il grasso tronculare ( $r:0.933, p<0.001$ ) ed addominale ( $r:0.852, p<0.001$ ) e negativamente correlata con la massa magra nelle gambe ( $r:-0.607, p:0.021$ ). Tutte queste associazioni sono state ulteriormente confermate dall'analisi mediante regressione lineare nei soggetti FH-LOH (rispettivamente non standardizzate  $\beta:10.988, p<0.001$ ;  $\beta:1.156, p<0.001$ ;  $\beta: -7.675, p:0.021$ ). L'analisi di regressione multivariata ha confermato il cortisolo AUC come predittore del grasso tronculare e addominale nei soggetti FH-LOH. **CONCLUSIONI:** La disregolazione dell'asse HPA nei soggetti con DM associato a LOH sembra essere coinvolta nell'accumulo del grasso addominale.

## PP125 - PSICOFARMACI E DISFUNZIONE ERETTILE

R. Mazzilli<sup>1</sup>, M. Delfino<sup>1</sup>, F. Benedetti<sup>1</sup>, J. Elia<sup>1</sup>, S. Olana<sup>1</sup>, C. Iorio<sup>1</sup>, V. Toscano<sup>2</sup>, F. Mazzilli<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Unità di Andrologia, A.O. Sant'Andrea, Università "Sapienza" Roma, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Unità di Endocrinologia, A.O. Sant'Andrea, Università "Sapienza" Roma

SCOPO: valutare: a) la prevalenza di soggetti in trattamento con psicofarmaci in una popolazione di soggetti affetti da disfunzione erettile (DE); b) l'interferenza degli stessi sull'assetto ormonale; c) gli eventuali effetti di farmaci pro-ereettili.

MATERIALE E METODI: Sono stati studiati n.1537 soggetti affetti da DE. Sono stati effettuati: esame clinico, profilo ormonale e metabolico; è stato utilizzato il questionario IIEF-5 per valutare la presenza di DE (total score  $\leq 21$ ) in condizioni basali e dopo eventuale trattamento con PDE5-i. Sono stati esclusi soggetti con: diabete mellito, pregressa prostatectomia e ipogonadismo.

RISULTATI: La prevalenza di soggetti in trattamento con psicofarmaci (da almeno 3 mesi prima della comparsa di DE) è risultata essere del 9.1% (140/1537). I 140 soggetti sono stati suddivisi in 4 gruppi in base ai farmaci utilizzati: Gruppo A: n.11/140 soggetti (7.8%) in terapia con antipsicotici atipici; Gruppo B: n. 42/140 soggetti (30.0%) in terapia con benzodiazepine; Gruppo C: n.25/140 soggetti (17.9%) in terapia con antidepressivi (SSRI, SNRI o ADT); Gruppo D: n.62/140 soggetti (44.3%) in terapia mista: (antidepressivi e/o antipsicotici atipici e/o benzodiazepine e/o stabilizzanti dell'umore). L'età media è risultata significativamente ridotta nel Gruppo A ( $42.5 \pm 14.0$  anni) rispetto ai restanti 3 gruppi (Gruppo B  $51.4 \pm 13.8$ , Gruppo C  $55.5 \pm 12.6$  e Gruppo D  $51.3 \pm 10.5$ ;  $p < 0.05$ ). Non è stata evidenziata alcuna variazione del profilo ormonale, ove si eccettuino valori di prolattina significativamente più elevati nei Gruppi A e D vs Gruppi B e C ( $p < 0.05$ ). In n.120 (85.7%) soggetti è stata prescritta terapia con PDE5-i; l'efficacia totale (total score  $\geq 22$ ) è risultata essere del 41.6% (50/120 soggetti) ed è risultata significativamente maggiore nel Gruppo B (63.2%) vs Gruppo C e D (28.6% e 29.6%;  $p < 0.05$ ). In particolare, n. 92 soggetti sono stati trattati con modalità on demand (efficacia nel 42.3% dei casi) e 28 soggetti con modalità once a day (efficacia nel 39.2% dei casi; n.s.). Confrontando i vari sottogruppi, l'efficacia è risultata significativamente maggiore, nella modalità on demand, nel Gruppo B rispetto al Gruppo D (62.9% vs 28.6%;  $p < 0.05$ ).

CONCLUSIONI: Questo studio evidenzia la prevalenza non trascurabile di soggetti in trattamento con psicofarmaci che presentano DE, e ribadisce, in accordo con altri dati presenti in letteratura, la possibilità, da parte dei PDE5-i, di neutralizzarne gli eventuali effetti negativi sulla funzione sessuale.

L'efficacia terapeutica non è uniforme, poiché molte sono le variabili (età, effetti sulla psiche della patologia di base, tipologia e la modalità di somministrazione dei farmaci).

## PP126 - EFFETTI BENEFICI DELL'ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA SULLA SALUTE OSSEA

M. C. Savanelli<sup>1</sup>, L. Barrea<sup>1</sup>, M. Rubino<sup>2</sup>, E. Scarano<sup>2</sup>, A. Renzullo<sup>2</sup>, S. Savastano<sup>2</sup>, A. Colao<sup>2</sup>, C. Di Somma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IOS & Coleman S.r.l. Napoli, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia, Università Federico II Napoli

**INTRODUZIONE:** Una maggiore aderenza alla Dieta Mediterranea (MD) si è mostrata in grado di migliorare la salute dell'osso e vi è evidenza che componenti specifici di questa dieta possano svolgere un ruolo importante nella prevenzione dell'osteoporosi e del rischio di frattura.

**SCOPO:** Valutare l'associazione tra l'aderenza alla MD e la salute ossea.

**METODI:** 408 soggetti sani (105 M, 313 F, 50±14 anni) sono stati reclutati nell'ambito degli Ambulatori Specialistici del "Campus Salute Onlus" organizzati per promuovere e diffondere la cultura della prevenzione primaria delle malattie in Piazza del Plebiscito a Napoli dal 17 al 20 Ottobre 2013 e dal 9 all'11 Ottobre 2014. In tutti i partecipanti sono stati valutati l'aderenza alla MD, utilizzando un breve questionario di 14 elementi (PREDIMED), il BMI, la pressione arteriosa, il T-score e la BMD mediante ultrasonografia del calcagno (QUS). L'aderenza alla MD, attraverso il PREDIMED, è stata valutata come segue: uno score da 0-5 indicava scarsa aderenza; uno score tra 6-9 indicava media aderenza, uno score ≥10 indicava elevata aderenza.

**RISULTATI:** La prevalenza di osteoporosi e osteopenia era del 7.7% e del 46.0%, rispettivamente. Il 9.6% dei soggetti aveva scarsa aderenza, il 60.5% aveva una media aderenza, il 29.9% aveva un'alta aderenza alla MD. Vi era una correlazione positiva tra T-score ed il punteggio PREDIMED ( $r=0.250$ ,  $p<0.001$ ). Mentre, al modello di probabilità proporzionale odd un più alto T-score correlava positivamente con un maggiore consumo di componenti tipici della MD, in particolare olio extravergine d'oliva (EVOO), frutta, pesce, vegetali e legumi, e negativamente con il consumo di carne. All'analisi di regressione multipla, tra l'aderenza alla MD e i singoli componenti delle MD, i migliori predittori del T-score erano EVOO, pesce e frutta.

**CONCLUSIONI:** I nostri dati preliminari mostrano una significativa correlazione tra l'aderenza alla MD e la salute ossea. L'associazione tra MD e la salute delle ossa mette in evidenza i potenziali effetti benefici dell'intervento nutrizionale che promuova un modello di cucina mediterranea. Tuttavia sono sicuramente necessarie ulteriori indagini per chiarire il ruolo di tale dieta e dei suoi singoli componenti sulla salute delle ossa.

## PP127 - OSTEOPOROSI MASCHILE ED IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA

M. Zavattaro<sup>1</sup>, C. Mele<sup>1</sup>, A. Busti<sup>1</sup>, M. Samà<sup>1</sup>, A. Bisoffi<sup>1</sup>, M. Marchetti<sup>1</sup>, M. Caputo<sup>1</sup>, I. Karamouzis<sup>1</sup>, L. Pagano<sup>1</sup>, G. Aimaretti<sup>1</sup>, M. G. Mauri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SCDU Endocrinologia, AOU Maggiore della Carità di Novara, Università del Piemonte Orientale Novara

Introduzione: l'osteoporosi maschile rappresenta una patologia spesso non diagnosticata, con caratteristiche fisio-patologiche peculiari (diverse alterazioni ormonali e maggiore incidenza delle forme secondarie rispetto al sesso femminile) ed importanti implicazioni sanitarie e sociali. È stimato che circa il 30% degli uomini sia soggetto a fratture osteoporotiche nel corso della vita, con tassi di mortalità e di complicanze superiori rispetto alle donne.

Caso clinico: uomo, 70 anni. In anamnesi: gastrectomia totale per carcinoide (ben differenziato; Ki67 2%) e trauma cranico con ematoma subdurale nel 2005. Giunto alla nostra attenzione ad agosto 2012 nel sospetto di iperparatiroidismo primitivo per riscontro di elevati valori di PTH (352 pg/ml) in corso di ricovero c/o Neurologica per paraparesi cronica. All'EO: grave cifoscoliosi; consentiti solo brevi spostamenti laterali; marcata ipotrofia ed ipotonia muscolare. Apparato pilifero scarsamente rappresentato. Restante obiettività di norma.

Gli accertamenti eseguiti evidenziavano: -Ipocalcemia (7.8 mg/dl), severa ipovitaminosi D (<4 ng/ml), ipocalciuria ed ipofosfaturia, compatibili in prima ipotesi con iperparatiroidismo secondario. -MOC lombare e femorale DEXA: osteoporosi severa (T-score collo: -5.7; T-score L1- L4: - 4.6) -Ipopituitarismo anteriore a carico degli assi tireotropo, somatotropo e gonadotropo; livelli di cortisolo boarderline dopo test di stimolo con ACTH 250 mcg (secondario TCE). -EMG: miopatia primitiva cronica. -RMN colonna: spondiloartrosi con osteofitosi, discopatia e mielopatia diffusa; deformità a cuneo di D12. Avviata terapia con L-tiroxina 50 mg/die, Colecalciferolo 100.000 UI 1fl/mese per 3 mesi, Calcio Carbonato 2g/die; si soprassedeva ad avviare terapia sostitutiva con testosterone ed rhGH. Alla dimissione quadro clinico nettamente migliorato, incremento della forza muscolare, deambulazione consentita. Alle successive visite di controllo calcemia a target (8.8 mg/dl) con vitamina D in miglioramento (29,7 ng/dl) e livelli di PTH in netta riduzione (79 pg/ml); buon compenso tiroideo. Stante il quadro clinico-radiologico avviata terapia con Zoledronato 5 mg ev, Testosterone gel 2% 2 pressioni/die e Colecalciferolo 10.000 UI XXX gtt/settimana. All'ultimo followup: valori di calcemia, vitamina D e PTH a target; buon compenso degli assi tireotropo e gonadotropo. Quadro clinico e densitometrico in netto miglioramento (T-score collo -2.6; T-score L1-L4 -1.3). In attesa di iniziare la terapia con rhGH che per il momento il paziente rifiuta.

Conclusioni: il caso descritto mostra gli effetti di un severo deficit di vitamina D che, in associazione al quadro di osteoporosi a genesi multifattoriale ed ipostenia della muscolatura prossimale, contribuisce ad aumentare il rischio di caduta e fratture. È pertanto fondamentale un corretto e tempestivo inquadramento diagnosticoterapeutico per poter prevenire tali complicanze.

## PP128 - OSTEOPOROSI MASCHILE IDIOPATICA

R. Lauretta<sup>1</sup>, V. Giannetta<sup>1</sup>, M. Minnetti<sup>1</sup>, N. Tahani<sup>1</sup>, A. Petrozzi<sup>1</sup>, D. Costantini<sup>1</sup>, D. Gianfrilli<sup>1</sup>, E. Romagnoli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale Roma

Introduzione: L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da riduzione della massa ossea e deterioramento della microarchitettura del tessuto scheletrico, con conseguente aumentata fragilità e incrementato rischio di frattura. L'incidenza delle osteoporosi secondarie è elevata nel maschio (60-70% circa). Meno comune è il riscontro di forme idiopatiche che possono manifestarsi, soprattutto nel giovane adulto, con quadri molto gravi.

Caso Clinico: Nel marzo 2015 giungeva alla nostra attenzione un uomo di 32 anni con riscontro di diffusa riduzione del tono calcico e deformazione a cuneo in D7 rilevati durante una radiografia della colonna effettuata per incidente motociclistico. La densitometria ossea evidenziava un quadro di osteoporosi lombare (T-score -3,3 DS) e osteopenia del collo femorale (T-score -2,1 DS).

L'anamnesi del paziente risultava negativa per l'assunzione di farmaci o sostanze interferenti con la massa ossea e per familiarità per fratture da fragilità. Per il

persistere del dolore rachideo il paziente eseguiva, dopo circa tre mesi dall'incidente, una Risonanza Magnetica della colonna che rilevava la presenza di ulteriori fratture del soma di L4 e L5, in assenza di ulteriori traumi. Il paziente veniva sottoposto ad esami ematochimici di routine, esami clinici e di laboratorio volti ad escludere patologie scheletriche e/o malattie endocrine come possibili cause di osteoporosi secondaria. Lo screening autoimmunitario escludeva la malattia celiaca, i reumatismi infiammatori cronici e/o le connettiviti sistemiche. La biopsia ossea risultava negativa escludendo cause rare di osteoporosi secondaria. Lo studio dei familiari evidenziava la presenza di una relativa riduzione della massa ossea anche nel fratello di 29 anni (T-score lombare - 2,3 DS). Nonostante l'assenza di manifestazioni cliniche tipiche dell'osteogenesi imperfetta, lo screening genetico è stato richiesto ed è attualmente in corso. Si poneva dunque diagnosi di osteoporosi severa idiopatica associata a fratture vertebrali multiple; pertanto, in considerazione della giovane età, si optava per una terapia anabolica (teriparatide) unitamente a calcio e vitamina D 800 UI. Il paziente, dopo 6 mesi di terapia, riferiva netto miglioramento della sintomatologia algica in assenza di effetti collaterali. Conclusioni: Il nostro caso evidenzia come l'osteoporosi non vada considerata una patologia ad esclusivo appannaggio del sesso femminile, bensì una malattia metabolica dell'osso che può colpire allo stesso modo entrambi i sessi. Soprattutto nel maschio è necessario condurre un iter diagnostico approfondito volto ad escludere le numerose cause che possono indurre una forma secondaria della malattia. Una particolare attenzione deve inoltre essere rivolta soprattutto al giovane adulto al fine di individuare la terapia più efficace.

## PP129 - PREDIZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA IN PAZIENTI CON INCIDENTALOMA SURRENALICO

V. Morelli<sup>1</sup>, C. Eller-Vainicher<sup>2</sup>, S. Palmieri<sup>1</sup>, E. Cairoli<sup>1</sup>, A. S. Salcuni<sup>3</sup>, A. Scillitani<sup>4</sup>, V. Carnevale<sup>5</sup>, S. Corbetta<sup>6</sup>, M. Arosio<sup>7</sup>, S. Della Casa<sup>8</sup>, G. Muscogiuri<sup>8</sup>, I. Chiodini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano, <sup>2</sup>UO di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Cà Granda Milano, <sup>3</sup>UO di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Cagliari, <sup>4</sup>UO Endocrinologia, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" IRCCS San Giovanni Rotondo (FG), <sup>5</sup>UO di Medicina Interna, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" IRCCS San Giovanni Rotondo (FG), <sup>6</sup>UO di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano, Policlinico San Donato IRCCS San Donato Milanese (MI), <sup>7</sup>UO di Malattie Endocrine e Diabetologia, Ospedale San Giuseppe, Gruppo Multimedita, Università di Milano, <sup>8</sup>UO di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

**Introduzione.** L'ipercortisolismo subclinico nei pazienti con incidentaloma surrenalico (IS) è associato ad un aumento del rischio di frattura vertebrale (FxV). Tuttavia, non è chiaro quale sia il miglior parametro di attività dell'asse ipotalamoipofisi- surrene (HPA) per identificare i soggetti a rischio di FxV.

**Scopo dello studio:** determinare il miglior parametro di attività dell'asse HPA nel determinare il rischio di FxV in pazienti con IS. **Disegno dello studio:** Si tratta di uno studio multicentrico condotto in 4 centri Italiani di riferimento per lo studio e la cura dei pazienti con masse surrenaliche. Lo studio ha un braccio trasversale ed un braccio prospettico. Nel braccio trasversale abbiamo valutato l'accuratezza degli indici di attività dell'asse HPA nell'identificare i pazienti con AI e FxV (FxV prevalente). Nel braccio prospettico abbiamo valutato se i parametri di attività dell'asse HPA, risultati predittivi di FxV prevalente, fossero anche in grado di predire la comparsa di una nuova FxV (FxV incidente) in pazienti con AI seguiti per oltre due anni. **Pazienti e Metodi:** Sono stati inclusi solo pazienti con AI monolaterale, senza sintomi classici di ipercortisolismo (444 pazienti nel braccio trasversale e 126 pazienti nel braccio prospettico). Abbiamo misurato i seguenti parametri: cortisolo dopo test di soppressione notturno con 1 mg di desametasone (1mgDST), il cortisolo libero urinario delle 24h (CLU), e l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), la densità minerale ossea (DMO) alla colonna (LS) e femore mediante densitometria ossea a doppio raggio e la presenza di FxV mediante morfometria semiquantitativa. **Risultati.** I livelli di cortisolo dopo 1mgDST  $\geq 2.0$   $\mu\text{g/dL}$  sono risultati essere il miglior criterio per identificare sia i pazienti con FxV prevalente (sensibilità 73.6%, specificità 70.5%) sia i pazienti con FxV incidente (sensibilità 80%, specificità 68.8%). Durante il follow-up, i pazienti con AI e cortisolo dopo 1mgDST  $\geq 2.0$   $\mu\text{g/dL}$  hanno mostrato un rischio di FxV incidente 12 volte maggiore rispetto ai soggetti con AI e cortisolo dopo 1mgDST  $< 2$   $\mu\text{g/dL}$  (odds ratio=10.27, 95% intervallo di confidenza=3.39–31.12,  $p < 0.0001$ ), indipendentemente da età, sesso, LS-DMO e presenza di FxV prevalente all'arruolamento. **Conclusioni.** Nella popolazione di pazienti con AI senza sintomi di ipercortisolismo i livelli di cortisolo dopo 1mgDST  $\geq 2.0$   $\mu\text{g/dL}$  rappresentano il miglior criterio per identificare i soggetti con FxV prevalente e incidente.

## PP130 - ULTRASONOGRAFIA OSSEA QUANTITATIVA DELLE FALANGI IN DONNE IN POSTMENOPAUSA TRATTATE CON INIBITORI DELL'AROMATASI

A. Catalano<sup>1</sup>, N. Morabito<sup>1</sup>, E. Morini<sup>1</sup>, R. M. Agostino<sup>2</sup>, G. Basile<sup>1</sup>, G. Natale<sup>3</sup>, A. Lasco<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Policlinico Universitario di Messina  
<sup>2</sup>Dipartimento di Patologia Umana, Università di Messina  
<sup>3</sup>Metabolismo Minerale e Nefrologia Clinica Ospedale di Vibo Valentia

La perdita di massa ossea si verifica frequentemente in donne trattate con inibitori dell'aromatasi (IA) per tumore mammario (TM). Oggetto del nostro studio è stato quello di stimare lo stato osseo con lo studio ecografico quantitativo delle falangi (QUS) e mediante DXA, e di valutare il turnover osseo in donne che ricevono terapia con IA.

Sono state reclutate 60 donne in post-menopausa (età media  $61.64 \pm 8.33$  anni) con TM e 42 soggetti di controllo. Sono stati misurati i seguenti parametri QUS: AD-SoS, UBPI, BTT e la BMD al tratto L1-L4 della colonna vertebrale e al collo femorale mediante DXA; sono state valutate le radiografie vertebrali basali e dopo 18 mesi per ricerca di eventuali fratture vertebrali (FV) e dosati ogni 9 mesi i livelli sierici di fosfatasi alcalina ossea (B-Alp) e del telopeptide carbossi-terminale del collagene di tipo I (CTX), come markers rispettivamente di neoformazione e riassorbimento osseo.

Il FRAX, algoritmo che stima il rischio di frattura dell'anca e di fratture osteoporotiche maggiori a 10 anni, è risultato significativamente associato ad ADSoS (rispettivamente  $r = -0.381$ ,  $p = <0.001$  e  $r = -0.370$ ,  $p <0.001$ ), UBPI (rispettivamente  $r = -0.434$ ,  $p = <0.001$  e  $r = -0.409$ ,  $p = <0.001$ ) e BTT (rispettivamente  $r = -0.309$ ,  $p = 0.002$  e  $r = -0.340$ ,  $p = 0.001$ ). Le variazioni percentuali della mediana della AD-SoS [rispettivamente  $-3.71$  ( $-5.38 - 0.11$ ) vs.  $-0.7$  ( $-4.15 - 0.83$ ),  $p = 0.02$ ] e BTT [ $-8.4$  ( $-14.91 - -3.53$ ) vs.  $-1$  (rispettivamente  $-5.72 - 3.75$ ),  $p <0.001$ ] erano significativamente differenti tra donne in terapia con IA e controlli, e lo stesso è stato osservato per le variazioni percentuali della BMD della colonna lombare [rispettivamente  $-2.94$  ( $-5.67 - -0.43$ ) vs.  $-0.69$  ( $-1.21 a 0.11$ ),  $p = 0.001$ ], e del collo del femore BMD [rispettivamente  $-2.5$  ( $-6.39 - 0.83$ ) vs.  $-0.3942$  ( $-1.49 - 1.29$ ),  $p = 0.01$ ]. Inoltre, nei soggetti trattati con IA, è stato osservato un aumentato turnover osseo con variazioni percentuali di B-Alp e CTX significativamente diverse rispetto ai controlli ( $p <0.01$ ). La modifica di AD-SoS è stata associata alla variazione della densità minerale ossea a livello della colonna ( $\beta 0.16$ , SE 0.08,  $p = 0.04$ ) e dei livelli di B-Alp ( $\beta -0.04$ , SE 0.02,  $p = 0.04$ ). Il nostro studio mostra che la valutazione delle falangi con metodica QUS fornisce una valida stima della compromissione della salute ossea anche in donne con TM in trattamento con IA.

## PP131 - IDENTIFICAZIONE DI UNA NUOVA MUTAZIONE DEL GENE GNA11 IN UN CASO DI IPERCALCEMIA PERSISTENTE

*E. Piantanida<sup>1</sup>, D. Gallo<sup>1</sup>, L. D'Agruma<sup>2</sup>, R. Casalone<sup>3</sup>, E. Bianconi<sup>1</sup>, P. Premoli<sup>1</sup>, E. Spreafico<sup>1</sup>, A. Lai<sup>1</sup>, L. Sassi<sup>1</sup>, M. L. Tanda<sup>1</sup>, L. Bartalena<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Degli Studi dell'Insubria, SC Endocrinologia, ASST Sette Laghi Varese, <sup>2</sup>Servizio di Genetica Medica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo, <sup>3</sup>SSD Citogenetica e Genetica Medica, ASST Sette Laghi Varese*

Background. L'ipercalcemia è un'anormalità metabolica di frequente riscontro tra i comuni esami ematochimici. L'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) è una condizione geneticamente determinata, rara e di solito asintomatica, caratterizzata da ipercalcemia moderata persistente, associata a ipocalciuria e concentrazioni plasmatiche di PTH normali o lievemente aumentate. Ereditata con modalità autosomica dominante, è causata da mutazioni inattivanti dei geni CASR (Calciumsensor receptor), GNA11 (G-protein subunit  $\alpha 11$ ) e AP2S1 (adaptor-related protein complex 2, sigma 1 subunit). Case report: B.S., uomo di 37 anni, giunto all'osservazione per ipercalcemia persistente asintomatica. Nessun precedente di rilievo, salvo frattura del 3° metatarso destro, 3 mesi prima. Gli esami all'ingresso mostravano ipercalcemia lieve (tra 11 e 11.3 mg/dl in controlli seriati negli ultimi 6 mesi), con valori normali di albuminemia (4.01 g/dl) e creatininemia (0.74 mg/dl), ipofosforemia (2.39 mg/dl), ipovitaminosi D (25-OH vitamina D 15 ng/ml), livelli di PTH inappropriatamente normali in più rilevazioni (tra 31 e 27 pg/ml), rapporto clearance del calcio/clearance della creatinina 0.01. Ecografia del collo negativa per paratiroidi iperplastiche o adenomatose. Escluse le principali cause non endocrine di ipercalcemia sulla base della normalità di elettroforesi siero-proteica e immunofissazione, scintigrafia ossea total body con 99mTc etilen-difosfato (esclusivo iperaccumulo dell'indicatore nella sede della recente frattura), marcatori tumorali e angiotensin-converting enzyme. Densitometria ossea femorale nella norma, a livello lombare osteopenia (BMD 0.983 g/cm<sup>2</sup>, T-score -2.0, Z-score -2.9). Nel sospetto di FHH si esegue, previa acquisizione del consenso informato, l'analisi molecolare, che identifica la mutazione c.1025C>T nell'esone 7 del gene GNA11 allo stato eterozigote. La stessa mutazione si riscontra nella madre del probando.

E'attualmente in corso la valutazione completa del profilo fosfo-calcico. Conclusioni: il caso descritto ha consentito l'identificazione di una nuova mutazione del gene GNA11, finora mai descritta in letteratura, che potrebbe affiancarsi alle già note mutazioni responsabili della FHH.

## PP132 - EXENDIN-4 ALTERA LA DIFFERENZIAZIONE OSTEOBLASTICA DI CELLULE MESENCHIMALI STROMALI UMANE

P. Luciani<sup>1</sup>, B. Fibbi<sup>1</sup>, C. Deledda<sup>1</sup>, S. Benvenuti<sup>1</sup>, C. Giuliani<sup>1</sup>, A. Peri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Exendin-4 è una molecola appartenente alla classe di analoghi a lunga durata d'azione del glucagon-like peptide-1 (GLP-1), impiegata come antidiabetico. Le sue azioni biologiche si espletano con meccanismi che possono essere dipendenti o indipendenti dal recettore del GLP-1, mediante l'attivazione di tre distinte vie intracellulari (cAMP/PKA, PI3K/Akt, e MAPK). Oltre alla nota attività ipoglicemizzante, gli analoghi del GLP-1 hanno mostrato effetti biologici su numerosi tipi cellulari; sul tessuto osseo, tuttavia, il loro effetto è ancora poco studiato e i dati a disposizione sono in parte contrastanti. Lo scopo di questo studio è stato pertanto quello di valutare l'effetto dell'exendin-4 sulla componente osteoblastica dell'osso.

A questo scopo abbiamo utilizzato un modello cellulare costituito da cellule mesenchimali stromali di midollo osseo umano (MSC), che in vivo rappresentano i precursori di osteoblasti, condroblasti e adipociti. Le colture cellulari di MSC sono costituite da precursori variamente commissionati, capaci di differenziare anche in vitro sotto opportuni stimoli differenziativi.

Il trattamento delle MSC con exendin-4 non altera la morfologia e il pattern di espressione dei marcatori mesenchimali di superficie (CD105, CD90, CD44, CD166, CD73, CD29) valutato mediante citofluorimetria a flusso.

Exendin-4 ha dimostrato di alterare la capacità differenziativa in senso osteoblastico delle MSC, valutata sia in termini di espressione genica di marcatori specifici (RUNX-2 e ALP) che di deposizione di matrice extracellulare (colorazione con rosso Alizarina). Infatti, l'esposizione a exendin-4 durante la differenziazione osteoblastica in vitro determina una riduzione significativa dei parametri analizzati. Tuttavia quando il trattamento con exendin-4 viene iniziato 7 giorni prima dell'induzione osteoblastica, si osserva un aumento della differenziazione rispetto al controllo.

Inoltre, mentre a tempi brevi (24-72h) non si osserva alcun effetto sulla proliferazione cellulare, mantenendo le MSC in coltura in presenza di exendin-4 per diverse generazioni (da p0 a p4) abbiamo dimostrato un aumento del numero delle cellule rispetto al controllo.

Questi risultati, seppure preliminari, potrebbero indicare un effetto complesso di exendin-4 su una componente poco commissionata delle cellule MSC. I dati attualmente disponibili fanno ipotizzare che exendin-4 possa agire su questa componente inibendone il differenziamento e aumentandone la capacità proliferativa; questa duplice azione aumenterebbe il numero di precursori in grado di rispondere, in seguito, allo stimolo differenziativo.

## PP133 - DIFFERENZE DI GENERE NELL'INCIDENZA ED ESPRESSIONE CLINICA DELLE OSTEOPOROSI SECONDARIE NELLA REAL-LIFE

S. Frara<sup>1</sup>, F. Maffezzoni<sup>1</sup>, A. M. Formenti<sup>1</sup>, M. Mezzone<sup>1</sup>, C. Ronchini Ferreira<sup>1</sup>, P. A. Soldini<sup>2</sup>, R. Maroldi<sup>2</sup>, A. Giustina<sup>1</sup>, G. Mazziotti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università degli Studi di Brescia, <sup>2</sup>^ Radiologia, ASST Spedali Civili Brescia

Nella popolazione generale, le fratture da fragilità correlano con i valori di densità minerale ossea (BMD) e risultano più frequenti nelle donne rispetto agli uomini. Nelle osteoporosi secondarie, è noto che la BMD è meno affidabile nel predire il rischio fratturativo, ma in tale contesto clinico non sono chiare eventuali differenze di genere per frequenza e condizionanti le fratture vertebrali (FV). In questo studio di coorte, abbiamo misurato la BMD lombare e femorale e valutato la prevalenza delle FV morfometriche in 287 pazienti (226F, 61M, età mediana 61anni, range 18-94), con sospetta osteoporosi secondaria afferenti consecutivamente al nostro centro nel 2015. 82 pazienti (78F, 4M) assumevano glucocorticoidi sistemici, 14 soggetti (8F, 6M) erano in terapia anti-retrovirale, 72 donne in trattamento adiuvante per adenocarcinoma mammario, 41 pazienti (24F, 17M) erano acromegalici, 46 pazienti (15F, 31M) affetti da ipopituitarismo, 17 donne avevano un ipertiroidismo primitivo, 8 pazienti (7F, 1M) iperparatiroidismo primitivo e 7 (5F, 2M) celiachia. All'esame DEXA, 75 pazienti (26.1%) presentavano valori normali di BMD, 84 (29.3%) avevano osteopenia, 112 (39%) avevano osteoporosi e 16 soggetti di età inferiore ai 50anni (5.6%) avevano uno Z-score  $\leq -2.0$ SD. La prevalenza di osteoporosi o di Z-score  $\leq -2.0$ SD risultava maggiore nei pazienti con celiachia (100%), nell'iperparatiroidismo primitivo (87.5%) e nell'ipertiroidismo primitivo (60%), mentre risultava più bassa nell'acromegalia (18.7%) e nell'ipopituitarismo (17.4%). La prevalenza di osteoporosi o Z-score  $\leq -2.0$ SD era maggiore nelle donne rispetto agli uomini (46% vs 13.1%;  $p < 0.001$ ), mentre quest'ultimi presentavano più frequentemente una BMD normale rispetto alle donne (52.5% vs 19.0%;  $p < 0.001$ ). FV morfometriche sono state riscontrate in 94 pazienti (32.8%), di cui 39 con FV multiple e 14 di grado severo. Non veniva riscontrata una differenza statisticamente significativa nella prevalenza delle FV tra le diverse forme di osteoporosi secondaria. Inoltre, la prevalenza di FV risultava comparabile nei due sessi (M33.2% vs F31.1%;  $p = 0.76$ ). Tuttavia, le fratture risultavano essere più frequentemente multiple (68.4% vs 34.7% dei fratturati;  $p = 0.008$ ) e di grado severo (31.6% vs 10.7% dei fratturati;  $p = 0.02$ ) nei maschi rispetto alle femmine, senza significativa correlazione con i valori di BMD. In conclusione, i dati di questo studio osservazionale suggeriscono che gli uomini esposti a malattie o terapie potenzialmente osteopenizzanti tendono a sviluppare una osteoporosi secondaria più severa rispetto alle donne. I valori densitometrici non rappresentano un predittore clinico di questa differenza di genere in quanto significativamente più elevati nei pazienti di sesso maschile. I nostri dati rafforzano la necessità di una maggiore attenzione per l'osteoporosi maschile, in particolare nelle forme secondarie.

## PP134 - PREVALENZA E CARATTERISTICHE DELL'IPERCALCEMIA SINTOMATICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

C. Aresta<sup>1</sup>, E. Passeri<sup>2</sup>, S. Corbetta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOS Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano, IRCCS Policlinico San Donato San Donato Milanese (MI), <sup>2</sup>UOS Endocrinologia, IRCCS Policlinico San Donato San Donato Milanese (MI)

Introduzione: l'iperparatiroidismo primitivo (IPP) si presenta come una condizione biochimica asintomatica nel 70-90% dei pazienti; i sintomi sono legati alla presenza di osteoporosi e più raramente di nefrolitiasi. Osteoporosi e nefrolitiasi sono sintomi correlati all'ipersecrezione di PTH, mentre i sintomi correlati all'ipercalcemia sono meno definiti e più rari.

Scopo dello studio: definire la prevalenza dei sintomi correlati all'ipercalcemia nei pazienti con IPP e le caratteristiche cliniche e biochimiche dei pazienti che sperimentano i sintomi da ipercalcemia rispetto ai pazienti asintomatici.

Disegno dello studio: lo studio ha analizzato retrospettivamente i dati di pazienti IPP che presentavano alla diagnosi sintomi correlati all'ipercalcemia: stato confusionale/apatia, ipostenia della muscolatura prossimale degli arti, nausea, vomito, stipsi, disidratazione. Le caratteristiche cliniche e biochimiche di tali pazienti sono state confrontate con quelle dei pazienti IPP asintomatici.

Pazienti e metodi: sono stati arruolati 112 pazienti IPP giunti all'osservazione della UO Endocrinologia dell'IRCCS Policlinico San Donato, che dispone di DEA, dal 2006 al 2016.

Risultati: sintomi correlati all'ipercalcemia sono stati diagnosticati nel 16% dei pazienti IPP (n=18, 3 maschi, 15 femmine): 66% sperimentava disturbi gastroenterici, 55% stato confusionale/apatia. Due terzi dei pazienti sintomatici sono stati ricoverati a causa della severità dei sintomi. Confrontati con i pazienti IPP asintomatici, i pazienti con sintomi erano più anziani [73.0 (62.5-81.5) vs 65.0 (55.5-74.0) anni, P=0.027; mediana (range interquartile)] senza differenza tra i sessi. I pazienti sintomatici presentavano livelli di calcio ionizzato [1.52 (1.44-1.91) vs 1.39 (1.28-1.47) mmol/L, P<0.0001], calcemia corretta per albumina [12.6 (11.4-13.8) vs 10.7 (10.3-11.3) mg/dl, P<0.001], PTH [422.0 (200.0-704.0) vs 130.0 (90.8-189.8) pg/ml, P<0.0001] e fosfatasi alcalina [104.0 (92.2-122.3) vs 79.5 (60.2-116.0) U/L, P=0.01] più elevati rispetto a quelli nei pazienti IPP asintomatici. I livelli sierici di 25OHvitaminaD erano simili nei due gruppi [14.0 (7.2-22.2) vs 20.1 (10.3-26.7) ng/dl, P=0.13]. La creatininemia era simile nei due gruppi [0.9 (0.7-1.1) vs 0.7 (0.6-0.9)], ma il filtrato glomerulare stimato (eGFR) era inferiore nei pazienti sintomatici [71.0 (43.0-96.0) vs 90.5 (71.8-104.8), P=0.015] e un ridotto eGFR era più frequente nei pazienti sintomatici (42% vs 5%, P=0.05). La prevalenza della patologia e dei fattori di rischio cardiovascolari era simile nei due gruppi, ma i pazienti IPP sintomatici assumevano un numero di farmaci superiore [5 (3-7) vs 3 (2-5), P=0.05].

Conclusioni: i sintomi correlati all'ipercalcemia si riscontrano nel 16% dei pazienti IPP e sono direttamente correlati alla severità dell'IPP; l'età avanzata, la ridotta funzione renale e la politerapia costituiscono fattori di rischio.

## PP135 - GRAVISSIMA IPOCALCEMIA DOPO TRATTAMENTO CON DENOSUMAB

V. Cimino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia Università di Milano Bicocca Monza

Paziente di 74 anni, in anamnesi IRC stadio V, diabete mellito insulino trattato, ipertensione arteriosa, dislipidemia. Completamente autonoma nelle attività di vita quotidiana affetta da severa osteoporosi complicata da frattura del femore. Alla luce della storia clinica la paziente viene studiata per poter intraprendere una adeguata terapia per l'osteoporosi; esegue MOC DEXA che evidenzia a livello lombare T-score ToT -4,1 (L3/L4 - 4,8), a livello femorale T-Score - 4-7. Venivano quindi eseguiti dosaggi ematochimici che evidenziavano buoni valori di calcemia, grave ipovitaminosi D, lieve iperparatiroidismo, elevati valori di CTX, ipocalciuria, tracciato elettroforesico nella norma. La paziente eseguiva RMN delle anche su indicazione dell'ortopedico che evidenziava edema nella regione della frattura femorale. Veniva adeguata la terapia supplementativa di Calcio per OS e Vitamina D. La paziente apparentemente compliante ai trattamenti farmacologici in atto. Veniva posta indicazione a terapia con Anticorpo monoclonale (Denosumab 60 mg). Esegue, come da scheda tecnica monitoraggio della Calcemia postsomministrazione del farmaco; in 23° giornata la paziente lamenta tremori diffusi, parestesie, cardiopalmo, viene quindi trasferita in PS dal 118. Riscontro di severa ipocalcemia e iperparatiroidismo, viene trattata con calcio gluconato in vena (3fl + 3 fl). Successivo miglioramento della sintomatologia e normalizzazione dei valori di Calcemia. In PS esegue valutazione nefrologica. In 27° giornata la paziente ricorre nuovamente alle cure del 118 per ricomparsa dei sintomi come per tetania. In PS eseguiva dosaggio della Calcemia (4.9 mg/dL), PTH (1698 pg/mL) si intraprendeva infusione di Calcio gluconato (3 fl + 3 fl) con lieve miglioramento dei valori di Calcio (6,6 mg/dL) veniva quindi ricoverata in nefrologia dove vengono somministrate in totale EV 14 fl di Calcio gluconato fino alla normalizzazione della Calcemia (9,1 mg/dL). Veniva riadeguata la terapia per OS con supplementazione di Vitamina D e Calcio. Ai Successivi controlli normalizzazione dei valori di Calcemia/ Calciuria, PTH, CTX, permaneva grave ipovitaminosi D. Vista la rarità dei casi descritti in letteratura di così gravi ipocalcemie sono state fatte delle ipotesi a posteriori: mancata diagnosi di iperparatiroidismo primitivo prima dell'insorgenza dell'IRC? Condizione di Osteomalacia? Algodistrofia? Mancata correzione dell'ipocalciuria/ipovitaminosi D prima dell'inizio del trattamento? Malattia da malassorbimento? Sottovalutazione dei valori di CTX pre-trattamento con Denosumab?

## PP136 - LE OSCILLAZIONI GLICEMICHE INFLUENZANO I LIVELLI DI TSH IN SOGGETTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1 INDIPENDENTEMENTE DALLE VARIAZIONI DEGLI ORMONI TIROIDEI

G. Bellastella<sup>1</sup>, L. Scappaticcio<sup>1</sup>, M. I. Maiorino<sup>1</sup>, K. Esposito<sup>2</sup>, D. Giugliano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento, Seconda Università di Napoli, <sup>2</sup>Dipartimento Medico Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

Il diabete mellito tipo 1 spesso si associa a patologie tiroidee autoimmuni. E' anche noto che l'ipertiroidismo può peggiorare il compenso glicemico in soggetti diabetici nonché aumentare il rischio di chetoacidosi; l'ipotiroidismo determina una condizione di insulino-resistenza dovuta a una minore capacità di traslocazione del GLUT-4. Il diabete mellito tipo 2 scarsamente controllato è frequentemente associato ad alterazioni transitorie della funzione tiroidea con livelli di TSH nel range dell'ipotiroidismo subclinico che si normalizzano col miglioramento del compenso glico-metabolico. Tuttavia mancano studi sui rapporti tra variabilità glicemica e funzione dell'asse ipofisi-tiroide nel diabete tipo 1. Scopo del presente studio è stato quello di valutare il ruolo del compenso glicemico e della variabilità glicemica sui livelli di TSH e degli ormoni tiroidei in soggetti con diabete mellito tipo 1.

Pazienti e metodi: i livelli di FT3, FT4, TSH, glicemia e HbA1c sono stati valutati in 43 pazienti affetti da diabete tipo 1 (19 F e 24 M). La variabilità glicemica è stata investigata mediante CGM (continuous glucose monitoring, 72h) calcolando i relativi indici mediante il software EasyGV. I pazienti già affetti da ipotiroidismo, ipertiroidismo o patologia tiroidea autoimmune sono stati esclusi.

Risultati: il valore basale medio di TSH era  $2.49 \pm 1.24$   $\mu$ UI/ml con livelli di TSH compresi tra 0.2 e 8.0 in tutti i pazienti. I livelli di FT3 ed FT4 risultavano nella norma in tutti i pazienti (FT3:  $3.16 \pm 0.63$  pg/ml; FT4:  $10.5 \pm 2.70$  pg/ml). Il 30% dei pazienti presentava un discreto compenso glicemico (HbA1c:  $7.9 \pm 1.18\%$ ; Glicemia  $223 \pm 93$ mg/dl). Non è stata osservata alcuna correlazione tra le frazioni tiroidee libere e la glicemia, l'HbA1c e gli indici di variabilità. Al contrario, i livelli di TSH correlavano inversamente con la glicemia ( $r = -0.4$ ;  $p = 0.02$ ), con l'indice CONGA (continuous overlapping net glyceamic action) ( $r = -0.3$ ;  $p = 0.04$ ) e con l'HBGI (High blood glucose index) ( $r = -0.3$ ;  $p = 0.05$ ) ma non con l'HbA1c ( $r = -0.1$ ;  $p = 0.47$ ).

Conclusioni: I risultati di questo studio preliminare suggeriscono che la variabilità glicemica giornaliera influenza significativamente i livelli di TSH indipendentemente dalle variazioni degli ormoni tiroidei nei pazienti con diabete tipo 1. Pertanto, in tali pazienti è consigliabile verificare in più occasioni i livelli di TSH quando presentano valori da ipotiroidismo subclinico, ricontrollandolo dopo aver stabilizzato i profili glicemici e prima di instaurare terapia sostitutiva tiroxinica, soprattutto in assenza di movimento autoanticorpale e di alterazioni ecografiche caratteristiche.

## PP137 - TERAPIA CON IDROCORTISONE A RILASCIO MODIFICATO (PLENADREN) IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMITIVA E SECONDARIA

R. Forleo<sup>1</sup>, T. Pilli<sup>1</sup>, S. Cardinale<sup>1</sup>, V. Cenci<sup>1</sup>, F. Pacini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Siena

Introduzione. L'insufficienza corticosurrenalica è una malattia potenzialmente letale. Non vi è consenso sulle dosi e regimi ottimali della terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Lo schema convenzionale prevede multiple somministrazioni giornaliere di idrocortisone a rilascio immediato o cortisone acetato con alternanza di picchi e decrementi non fisiologici della cortisolemia, variabilità del profilo di esposizione al cortisolo e la possibilità di non assumere il farmaco con ricadute in termini di efficacia e sicurezza. La terapia convenzionale è stata, inoltre, associata a mortalità prematura, elevata frequenza di ospedalizzazioni/infezioni, ridotta qualità della vita, alterato profilo metabolico e ridotta densità minerale ossea. L'idrocortisone a rilascio modificato (Plenadren, Shire) comporta un rilascio immediato del principio attivo seguita da una liberazione lenta che riesce a mimare il ritmo di secrezione fisiologica del cortisolo e prevede un'unica somministrazione

giornaliera. L'uso di Plenadren è stato associato a riduzione del peso corporeo, della pressione arteriosa e a miglioramento del metabolismo glucidico.

Scopo. Gli obiettivi del presente studio sono: 1)confrontare il profilo giornaliero di cortisolo e ACTH e l'esposizione dell'organismo al cortisolo in corso di terapia convenzionale e con Plenadren e 2)valutare l'andamento di parametri fisici (peso corporeo, composizione corporea, pressione arteriosa), glicico (glicemia e insulinemia basali e dopo carico glucidico, HbA1c)-metabolici (colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi) e ossei (T score, BMD, osteocalcina e cross laps sierici) a 3, 6 e 12 mesi di trattamento.

Materiali e metodi. Otto pazienti [4 M/4 F; età' 49.6±15.7 (m±SD)] di cui 5 con insufficienza surrenalica primitiva (4 autoimmuni e 1 iatrogeno) e 3 secondaria sono stati arruolati prospetticamente. Peso, pressione ed HbA1c sono stati misurati ogni 3 mesi mentre la composizione corporea, l'assetto lipidico e la valutazione dei parametri ossei dopo 12 mesi di trattamento.

Risultati. I profili giornalieri del cortisolo erano più fisiologici in terapia con Plenadren e l'esposizione dell'organismo al cortisolo, calcolato come area sotto la curva, risultava uguale o addirittura ridotta in terapia con Plenadren a dosi equivalenti. Peso, pressione, colesterolo, trigliceridi, T-score e BMD femorali non subivano variazioni significative. L'HbA1c tendeva a ridursi in 2 pazienti di cui uno con diabete mellito, la massa magra tendeva all'aumento mentre quella grassa alla riduzione, Tscore e BMD lombari tendevano a migliorare e consensualmente l'osteocalcina tendeva all'aumento mentre i cross-laps sierici alla riduzione. Conclusioni. Il trattamento con Plenadren a dosi equivalenti ha dimostrato un potenziale effetto benefico sul metabolismo glucidico e osseo e sulla composizione corporea senza osservare crisi addisoniane e/o aumento delle infezioni.

**PP138 - MIGLIORAMENTO DEL PROFILO DEL CORTISOLO SERALE E NOTTURNO IN PAZIENTI AFFETTI DA INSUFFICIENZA SURRENALICA (IS) TRATTATI CON IDROCORTISONE A DOPPIO RILASCIO (HC-DR): CORRELAZIONE CON IL MIGLIORAMENTO DEL PROFILO METABOLICO**

*C. Simeoli<sup>1</sup>, R. Ferrigno<sup>1</sup>, M. C. De Martino<sup>1</sup>, R. S. Auriemma<sup>1</sup>, C. Pivonello<sup>1</sup>, M. Negri<sup>1</sup>, D. Iacuanello<sup>1</sup>, G. Di Gennaro<sup>1</sup>, A. Colao<sup>1</sup>, R. Pivonello<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia, Università Federico II Napoli, Napoli*

In pazienti affetti da IS, i glucocorticoidi (GC) convenzionali in duplice (BID) o triplice (TID) somministrazione giornaliera non sono in grado di mimare il ritmo fisiologico di secrezione endogena del cortisolo, con un significativo impatto su morbilità e mortalità. In particolare, elevati livelli serali di cortisolo si associano ad alterata tolleranza ai carboidrati, insulino-resistenza ed obesità viscerale. Studi condotti in pazienti affetti da IS primaria, passati dall' HC TID all' HC-DR, hanno dimostrato un miglioramento del profilo circadiano del cortisolo e del profilo metabolico. Lo scopo di questo studio è quello di valutare il profilo del cortisolo sierico e il suo impatto sul profilo metabolico in pazienti affetti da IS primaria e secondaria trattati con cortisone acetato (CA) BID prima e 6 mesi dopo lo "switch" a HC-DR. Otto pazienti sono stati sottoposti a multipli dosaggi di cortisolo sierico nelle 24 ore, prima e 6 mesi dopo lo "switch" all' HC-DR. I campioni sono stati raccolti ogni 3 ore per 24 ore, dalle 7 alle 7 del giorno successivo. L'AUC del cortisolo è stata valutata analizzando 6 fasce orarie (7-13), (13-19), (19-1), (1-7), (19-7) e (7- 7). La media dell'AUC (7-13) è risultata 5,76% ( $p = 1$ ) superiore, mentre le medie dell' AUC (13-19), (19-1), (1-7) e (19-7) sono risultate rispettivamente 5,92% ( $p = 0.6$ ), 48.69% ( $p = 0,008$ ), 25.08% ( $p = 0,031$ ) e 40.12% ( $p = 0.008$ ) inferiori con l'HC-DR rispetto al CA BID. L'AUC (7-7) è risultata 14,4% ( $p = 0,148$ ) inferiore con l'HC-DR rispetto al CA BID. Il picco pomeridiano evidenziato in corso di terapia con CA non è stato osservato con l'HC-DR. La riduzione dell' AUC (19-1) e (1-7) è risultata significativamente correlata ad una diminuzione della glicemia ( $r = 0.99$ ;  $p < 0.001$ ) e ad un aumento dell' indice di insulino-sensibilità (ISI) 120' dopo OGTT ( $r = 0.99$ ;  $p < 0.001$ ), ad una riduzione dei trigliceridi ( $r = 0,95$ ;  $p < 0.001$ ) e della circonferenza vita ( $r = 0,98$   $p < 0.001$ ). In conclusione, l'HC-DR ha indotto un significativo miglioramento nel profilo di esposizione al cortisolo, riducendo l'"over-exposure" ai GC nel tardo pomeriggio, sera e notte, evitando il secondo picco pomeridiano osservato durante il trattamento con CA BID. Ne risultava significativamente migliorato il profilo di tolleranza ai carboidrati ed insulino-resistenza, adiposità viscerale e quadro lipidico.

Ulteriori studi sono necessari per confermare ed ampliare questi dati preliminari su un più ampio numero di pazienti.

## PP139 - UN CASO DI GRAVE ESOFALMO BILATERALE ASSOCIATO A IPERTIROIDISMO SUBCLINICO

A. Brancatella<sup>1</sup>, G. Scartabelli<sup>1</sup>, A. Matrone<sup>1</sup>, M. Cosottini<sup>2</sup>, G. Lazzarotti<sup>2</sup>, M. Marinò<sup>1</sup>, C. Marcocci<sup>1</sup>, P. Vitti<sup>1</sup>, F. Latrofa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, U.O. Endocrinologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana Pisa, <sup>2</sup>Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, U.O. Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana, Pisa

Background: La presenza di esoftalmo, specie se associato a ipertiroidismo, pone il sospetto di oftalmopatia basedowiana (OB). Altre cause di esoftalmo, seppur rare, vanno comunque tenute in considerazione.

Caso clinico: Femmina di 60 anni. Da circa 3 mesi, comparsa di diplopia, sensazione di fastidio oculare, lacrimazione spontanea e grave esoftalmo. Da circa 5 anni in trattamento con tiamazolo (MMI) per diagnosi di morbo di Basedow. All' anamnesi patologica remota si segnalava unicamente un trauma cranico di lieve entità circa 10 anni prima, a seguito di un episodio sincopale. All'esame obiettivo si rilevava un esoftalmo bilaterale con marcata iniezione congiuntivale, chemosi e paralisi dell'abducente destro. La palpazione e l'ecografia tiroidea evidenziavano un voluminoso gozzo (173 mL); in trattamento con MMI 2,5 mg/die la funzionalità tiroidea era nella norma (FT4 0,80 ng/dL FT3 2,02 pg/mL TSH 1,4 mU/ml) e gli autoanticorpi (AbTg, AbTPO e TRAb) erano negativi. La captazione tiroidea di <sup>131</sup>I era elevata (3h:53,3% ; 24h:90,3%). L'esame RM eseguito per valutare i muscoli oculari, non mostrava alterazioni tipiche di OB ma come reperto accessorio segnalava la presenza di una probabile fistola carotido-cavernosa verosimilmente di tipo indiretto, comprovata all'angiografia superselettiva dei vasi intracranici. La lesione veniva corretta con approccio endovascolare. Dopo la sospensione di MMI la funzionalità tiroidea restava nella norma nonostante la somministrazione dei mezzi di contrasto iodati. Il quadro oculare migliorava nettamente già dopo un mese dall'intervento sulla fistola.

Conclusioni: La fistola carotido-cavernosa è una rara causa di esoftalmo, per lo più monolaterale. La diagnosi differenziale con l'OB non è in genere molto complessa, vista l'associazione dell'OB con l'ipertiroidismo autoimmune. Nel nostro caso, la presenza di un quadro di oftalmopatia grave, associata ad un lieve ipertiroidismo con gozzo ha reso la diagnosi difficoltosa; l'assenza di autoimmunità, la presenza all'esame RM di una sospetta fistola carotido cavernosa dimostrata all'angiografia, l' assenza di alterazioni dei muscoli oculari tipiche di OB ed il netto miglioramento dopo l'intervento chirurgico hanno permesso di escludere l' OB.

## PP140 - DIAGNOSTICA DELLA SIADH AL LETTO DEL MALATO: GRAVE IPONATRIEMIA SECONDARIA A MISCONOSCIUTO MORBO DI ADDISON

C. Campana<sup>1</sup>, B. Carloni<sup>1</sup>, N. Musso<sup>1</sup>, M. Giusti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Clinica Endocrinologica, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Genova

Nel nostro ospedale la consulenza endocrinologica per iponatriemia da sospetta SIAHD è un evento frequente. Negli ultimi 3 mesi 16 soggetti con natriemia <130 mEq/L sono giunti alla nostra attenzione. Alla consulenza il range della natriemia era 99-130 mEq/l. La diagnosi finale è stata: SIADH (n=4), "mal gestione" di DI (n=3), pseudoiponatriemia (n=4) ed iponatriemia da altra eziologia (n=5). Il trattamento ha sempre portato alla risoluzione dell'iponatriemia in un tempo compreso fra 24-312 ore.

Si presenta il caso di un maschio di 23 anni con handicap psichico giunto in PS per episodi di vomito, astenia e stato soporoso insorti dopo vaccinazione antiinfluenzale.

Dopo l'accettazione il paziente è stato valutato dal neurologo (TC cerebrale, EEG). Il rilievo di iponatriemia (99-104 mEq/l) ha suggerito la valutazione nefrologica (conferma dell'avviata somministrazione di salina 0.9%). Dopo 4 h di salina il rilievo di natriemia di 98 mEq/l ed il perdurare dello stato comatoso ha portato all'avvio di una ipertonica ed al trasferimento in rianimazione. A 48 h dall'ingresso le ulteriori valutazioni cardiologica (PAS <100 mmHg), infettivologica (rachicentesi?), nefrologica (Na 123 mEq/l) ed internistica (Na 121 mEq/l) non hanno portato ad una diagnosi. Disponibili in quel momento erano natriuria (75 mEq/l) ed cortisolemia (58 nmol/l). Dopo 96 h la valutazione endocrinologica ha fatto rilevare la melanodermia ed il parziale miglioramento della natriemia (132 mEq/l) dopo avvio di idrocortisone (200 mg/die ev) per l'ipotensione (PAS 95 mmHg). L'ACTH richiesto (153 pg/ml) ha confermato una misconosciuta diagnosi di morbo di Addison dopo 120 h dall'ingresso in PS. Traferito in endocrinologia, in cortone acetato (50 mg/die) e fludrocortisone (0.1 mg/die), ha presentato rapido miglioramento clinico. Alla dimissione dopo 168 h natriemia 136 mEq/l, renina 30.8 pg/ml, osm (P) 283 mOsm ed osm (U) 360 mOsm. Per indagare l'eziologia del morbo di Addison sono stati valutati quantiferon ed autoimmunità, risultati negativi.

In conclusione si documenta la difficoltà diagnostica in corso di iponatriemia. Spesso le condizioni critiche del paziente richiedono l'inizio della sua correzione prima che possa essere completato il processo diagnostico. Un attento monitoraggio dei livelli di sodio è indispensabile. Centrale è il ruolo del nefrologo ma la diagnostica può richiedere l'intervento endocrinologico. L'inquadramento eziologico è necessario per dimettere il paziente con una corretta terapia. Nel caso in oggetto la banale osservazione clinica avrebbe potuto ridurre la latenza della completa terapia sostitutiva. Si rileva infine come la finale diagnosi eziologica può avere un limite nei metodi di laboratorio disponibili.

## PP141 - IMPATTO ECONOMICO DELL'IPONATREMIA NEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI: UNA META-ANALISI

G. Corona<sup>1</sup>, C. Giuliani<sup>2</sup>, G. Parenti<sup>3</sup>, G. Colombo<sup>4</sup>, A. Sforza<sup>1</sup>, M. Maggi<sup>5</sup>, G. Forti<sup>6</sup>, A. Peri<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Unità di Endocrinologia, Osp. Maggiore-Bellaria Bologna, <sup>2</sup>Dip.to di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università di Firenze, Firenze, <sup>3</sup>Unità di Endocrinologia, Osp.di Careggi Firenze, <sup>4</sup>Dip.to di Scienze Farmacologiche Pavia, <sup>5</sup>Unità di Andrologia, Osp. di Careggi, Dip.to di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università di Firenze, <sup>6</sup>Unità di Endocrinologia, Osp. di Careggi, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università di Firenze

L'iponatremia è il disordine elettrolitico più frequente nei pazienti ospedalizzati e determina importanti complicanze sia quando acuta, in quanto è causa di edema cerebrale, sia quando lieve e cronica poiché si associa a deficit cognitivi e dell'equilibrio, aumentato rischio di cadute, osteoporosi e fratture. Essa è inoltre associata ad un aumento significativo della mortalità. Considerando l'impatto dell'iponatremia su morbilità e mortalità, non deve sorprendere che tale disordine elettrolitico risulti associato ad un aumento della durata della degenza ospedaliera e dei costi, come dimostrato in numerosi studi. Allo scopo di chiarire l'effettivo impatto dell'iponatremia sulla durata dell'ospedalizzazione e sui costi, abbiamo condotto una meta-analisi analizzando tutti gli studi fino ad oggi pubblicati che confrontavano la durata della degenza ospedaliera tra pazienti con e senza iponatremia. Abbiamo identificato 46 studi che soddisfacevano i criteri di inclusione, per un totale di 3940042 pazienti, dei quali 757763 (19.2%) erano iponatremici. Abbiamo dimostrato che l'iponatremia è associata con un significativo prolungamento della degenza ospedaliera (in media 3.30 giorni in più rispetto ai pazienti normonatremici), sia quando i pazienti vengono analizzati complessivamente sia quando separati in base alle comorbidità. I pazienti iponatremici presentano inoltre un rischio di riospedalizzazione dopo la dimissione più alto rispetto ai normonatremici (OR=1.32[1.18; 1.48]; p<0.0001). Una analisi di meta-regressione ha mostrato come la durata dell'ospedalizzazione secondaria all'iponatremia sia maggiore nei soggetti di sesso maschile e negli anziani. Abbiamo inoltre osservato un'associazione negativa tra il cut-off di sodiemia utilizzato e le comorbidità associate. Al contrario non abbiamo osservato alcuna associazione tra la durata della degenza, la sodiemia e le comorbidità associate (scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, insufficienza renale, cirrosi, diabete mellito). Infine quando abbiamo considerato i dati ottenuti dagli studi condotti negli USA (n=8), abbiamo osservato che i costi sanitari riferibili ai pazienti iponatremici sono stati più elevati rispetto a quelli necessari per i pazienti normonatremici (circa 3000 dollari in più per paziente). Concludendo questa meta-analisi conferma come l'iponatremia sia associata ad una maggiore durata della degenza ospedaliera e a costi sanitari più elevati. Questi dati confermano che questo squilibrio elettrolitico, che è spesso sottodiagnosticato e non correttamente trattato, rappresenta invece un problema importante, sia per la salute del paziente, sia in termini di utilizzo di risorse.

## PP142 - EFFETTI DEL PLENADREN IN UN GRUPPO DI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA SURRENALICA SECONDARIA A PATOLOGIA IPOTALAMO-IPOFISARIA

R. Giordano<sup>1</sup>, V. Gasco<sup>2</sup>, F. Guaraldi<sup>2</sup>, A. Rampino<sup>1</sup>, N. Prencipe<sup>2</sup>, E. Ghigo<sup>2</sup>, S. Grottoli<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Scienze Cliniche e Biologiche Torino, <sup>2</sup>Scienze Mediche Torino

L'insufficienza surrenalica secondaria (Secondary Adrenal Insufficiency, SAI) è dimostrato da alcuni studi associarsi ad un'aumentata morbilità e mortalità, soprattutto per una maggior frequenza di patologie cardiovascolari. Un ruolo importante pare esercitare l'impiego di una terapia sostitutiva con glucocorticoidi (GC) a dosaggi sovrafisiologici ed incapaci di riprodurre il fisiologico profilo del cortisolo, oltre che alla concomitanza di altri deficit ipofisari non adeguatamente corretti. Al fine di ottimizzare la terapia sostitutiva GC, negli ultimi anni sono stati sintetizzati composti a rilascio modificato dell'idrocortisone, tra cui il Plenadren (PL), dimostratosi capace di modificare alcuni fattori di aumentato rischio cardiovascolare in pazienti con insufficienza surrenalica primaria.

In una casistica selezionata di 8 pazienti (6M, 2F) con SAI da patologia ipotalamoipofisaria (4 craniofaringiomi operati, 3 macroadenomi ipofisari operati, 1 post TBI), in terapia da almeno 12 mesi con idrocortisone a rapido rilascio (HC, 20 mg al dì) o cortone acetato (CA, 25 mg al dì) sono stati valutati gli effetti del PL (20 mg al dì in monosomministrazione) dopo 3, 6 e 12 mesi (5 pazienti) su alcuni parametri antropometrici (peso, BMI e giro vita), metabolici (glicemia a digiuno, HbA1C, quadro lipidico) e sulla QoL valutata mediante questionario specifico ADDIQoL.

La terapia con PL ha significativamente ridotto il peso, il BMI ed il giro vita già dopo 3 mesi ( $p < 0.05$ ) e tale riduzione si è mantenuta per tutta la durata della terapia con PL. Nessuna variazione statisticamente significativa si è invece osservata dopo PL per quanto riguarda i livelli medi di glicemia, HbA1C, colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi. Dopo 3 mesi di terapia con PL, la QoL è migliorata in termini di percezione dello stato di salute e di capacità lavorativa in 2 pazienti. In 1 paziente è stata ridotta di circa il 50% la dose di l-T4, mentre non è stata apportata alcuna variazione delle concomitanti altre terapie sostitutive, ove presenti. In conclusione, i risultati preliminari della nostra casistica di pazienti con SAI in terapia con il Plenadren dimostrano che tale terapia esercita effetti positivi su alcuni parametri antropometrici e sulla QoL ma non su parametri metabolici.

## PP143 - PATOLOGIA TIROIDEA NEL PAZIENTE GRANDE ANZIANO RICOVERATO IN AREA CRITICA: PREVALENZA E APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA

M. Giannetti<sup>1</sup>, S. Bernardini<sup>1</sup>, U. Dell'Agello<sup>1</sup>, M. G. Malatesta<sup>1</sup>, G. Pasqualetti<sup>1</sup>, F. Monzani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Geriatria AOUP Pisa

**Razionale:** Le patologie tiroidee sono molto diffuse nella popolazione generale con una prevalenza stimata di circa il 3-5%, interessando maggiormente il sesso femminile ed aumentando con l'avanzare dell'età. Poche informazioni esistono circa la reale epidemiologia delle tireopatie nei pazienti grandi anziani ricoverati per patologia acuta e sull'appropriatezza della terapia farmacologica effettuata.

**Pazienti e Metodi:** Sono stati inclusi tutti i pazienti di età superiore ai 65 anni ricoverati consecutivamente presso la U.O. Geriatria Universitaria dell'AOUP dal 1 Ottobre 2013 al 30 Giugno 2015 per patologia acuta. All'ingresso in reparto è stata raccolta un'accurata anamnesi, e nei pazienti con riferita tireopatia, è stato eseguito prelievo per la determinazione del profilo ormonale tiroideo e degli autoanticorpi circolanti. I pazienti sono stati classificati come eutiroidei (TSH 0,5-4,0 mU/L), ipertiroidei (TSH<0,5 mU/L) o ipotiroidei (TSH >4,0 o >7,0 mU/L).

**Risultati:** Sono stati arruolati 2058 pazienti (55,7% F, età media 83,5±7,9 anni) ricoverati per patologia acuta: 275 (14%; 66,9% F) presentavano una patologia tiroidea nota. Di questi 139 (50,5%) erano affetti da tiroidite cronica autoimmune (TH), 73 (26,5%) da gozzo multinodulare non tossico (GMN), 45 (16,4%) da gozzo multinodulare tossico (GMNT) e 14 (5,1%) da carcinoma differenziato della tiroide. Infine, 4 pazienti (1,5%) presentavano tireotossicosi da amiodarone. Dei pazienti affetti da GMN, 38 (52,1%) erano stati sottoposti a lobectomia o tireodectomia subtotale. Di quelli affetti da carcinoma 9 (64,3%) erano stati sottoposti a tireodectomia totale e terapia radio metabolica, 4 (28,5%) a lobectomia ed 1 (7,2%) a nessuna terapia. All'ingresso in reparto 157 pazienti (57,1%; 116 con TH e 41 con ipotiroidismo post chirurgico) assumevano L-T4 e 15 (5,4%) metimazolo. Sul totale dei pazienti in trattamento con L-T4, 41 (39%) risultavano ipotiroidei (19/41 con TSH>7 mU/L) mentre 16 (15,2%) presentavano ipertiroidismo iatrogeno. Dei pazienti in trattamento con metimazolo, 8 (66,6%) permanevano ipertiroidei. **Conclusioni:** Nonostante i limiti metodologici di uno studio retrospettivo, la prevalenza di patologia tiroidea nota nel paziente grande anziano ricoverato in area critica è molto elevata, con una lieve prevalenza nel sesso femminile (66,9% Vs 53,9% dei non tireopatici). Il 54,2% dei pazienti in terapia con LT4 ed il 66,6% di quelli in terapia con metimazolo ricevono un trattamento inadeguato. Nell'insieme questi risultati suggeriscono la necessità di un'accurata valutazione dell'effettiva necessità di terapia sostitutiva con LT4 (considerando la necessità di valori di riferimento del TSH età correlati) e di un periodico controllo del profilo tiroideo per l'elevato rischio di ipertiroidismo iatrogeno.

**PP144 - APLOTIPI DEL MICROSATELLITE D7S 6440, LOCALIZZATO NELL'INTRONE 9 DEL GENE HIPK2, COME MARCATORI MOLECOLARI DELLA TIROIDITE DI HASHIMOTO**

R. M. Ruggeri<sup>1</sup>, F. Trimarchi<sup>1</sup>, A. Campenni<sup>2</sup>, T. M. Vicchio<sup>1</sup>, S. Giovino<sup>1</sup>, L. Lavra<sup>3</sup>, A. Ulivieri<sup>3</sup>, S. Schiaccchitano<sup>3</sup>, S. Benvenega<sup>1</sup>, M. Trovato<sup>4</sup>

<sup>1</sup>UOC Endocrinologia, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, University of Messina, Messina, <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali; Università di Messina, Messina, <sup>3</sup>Laboratorio di Ricerca Biomedica, Università Niccolò Cusano Roma, <sup>4</sup>Dipartimento di Patologia Umana, University of Messina, Messina

La tiroidite di Hashimoto (TH) è la più comune tireopatia autoimmune, e la sua incidenza è in progressivo aumento nei paesi a sufficiente nutrizione iodica o che hanno adottato la iodoprofilassi. La TH è considerata una malattia multifattoriale, in cui lo sviluppo della risposta autoimmune contro antigeni tiroidei è facilitato da un terreno genetico predisponente, ancora non del tutto caratterizzato, verosimilmente poligenico. Geni coinvolti nella regolazione dell'apoptosi, come TP53, possono contribuire alla suscettibilità genetica a sviluppare la tireopatia autoimmune, dal momento che l'apoptosi, oltre a prevenire/contrastare la crescita tumorale, regola normalmente la maturazione e la funzione delle cellule T e B coinvolte nella risposta immune, attraverso la delezione di cellule immuni autoreattive o non reattive. Il gene HIPK2, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7 fra 7q32 e 34, svolge un ruolo chiave nella regolazione dei meccanismi di arresto della proliferazione cellulare e di induzione dell'apoptosi, mediante l'attivazione della proteina p53. Una alterata espressione di tale gene (perdita di eterozigosità, riduzione dei trascritti di mRNA) è stata descritta nei tumori differenziati della tiroide. Il nostro studio si propone di indagare la frequenza e la distribuzione degli aplotipi del microsatellite D7S6440 di HIPK2 nella TH, per valutare se possano rappresentare potenziali marcatori di suscettibilità genetica alla malattia.

**Materiali e metodi.** Sono stati analizzati 109 campioni di DNA genomico estratto da linfociti contenuti nel sangue periferico di 79 pazienti con TH e 30 soggetti controllo. La caratterizzazione del microsatellite è stata effettuata tramite analisi per "sequence length polymorphism" (SSLP). La frequenza degli aplotipi e la loro distribuzione è stata esaminata in entrambi i due gruppi.

**Risultati.** Sono stati caratterizzati 5 differenti aplotipi del microsatellite D7S 6440 rispettivamente, O14, O15, O14/15, O15/16, O14/16. Di questi, gli aplotipi O14 e O14/15 sono stati riscontrati sia nei pazienti con TH che nel gruppo dei controlli. Invece gli aplotipi O15, O15/16, e O14/16 sono stati individuati esclusivamente nei pazienti con TH. **Conclusioni.** Gli aplotipi intragenici del micro satellite D7S6440 O15, O15/16, O14/16 potrebbero rappresentare nuovi marcatori diagnostico-molecolari di TH.

## PP145 - STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO IN APERTO PER VALUTARE L'EFFICACIA DELL' ASSOCIAZIONE SELENIO EMETIMAZOLO NELLA TERAPIA DELL'IPERTIROIDISMO

M. Leo<sup>1</sup>, G. Rotondo Dottore<sup>1</sup>, M. L. Di Cera<sup>2</sup>, L. Sassi<sup>2</sup>, P. Premoli<sup>2</sup>, P. Vitti<sup>1</sup>, L. Bartalena<sup>2</sup>, C. Marcocci<sup>3</sup>, M. Marino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UUOO di Endocrinologia I Pisa,

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Endocrinologia Varese,

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UUOO di Endocrinologia II Pisa

**Razionale** Le selenoproteine svolgono un importante ruolo antiossidante durante la sintesi degli ormoni tiroidei. In condizioni di deficit di selenio, la protezione dai radicali liberi è inadeguata con conseguenti possibili danni tissutali e/o funzionali. Lo stato ipermetabolico dell'ipertiroidismo determina la liberazione di radicali liberi nei tessuti periferici. Diversi studi su animali ipertiroidi o pazienti con Morbo di Basedow (MB) hanno mostrato elevati livelli di radicali liberi sia nella tiroide che nei tessuti periferici.

Tali sostanze potrebbero contribuire alla presentazione dell'antigene conseguente al danno del tessuto e peggiorare i segni e sintomi dell'ipertiroidismo nei tessuti periferici.

Alcuni studi, hanno suggerito un effetto benefico del selenio e di altri antiossidanti nei pazienti con ipertiroidismo. Scopo dello studio Valutare l'effetto del selenio in pazienti con ipertiroidismo da MB in terapia con metimazolo (MMI), sul controllo biochimico e sugli effetti periferici dell'ipertiroidismo. Pazienti e Metodi Venivano arruolati 30 pazienti affetti da MB con ipertiroidismo non trattato e randomizzati in due gruppi: Gruppo MMI (15 pazienti): MMI in dosi scalari; Gruppo MMI-Selenio (15 pazienti): MMI più selenio 167 mcg/die. I pazienti venivano valutati al tempo 0, e dopo 45 e 90 giorni.

**Risultati** Al tempo 0 i due gruppi erano simili per età, sesso, seleniemia, volume tiroideo, durata dell'ipertiroidismo, peso, BMI, frequenza cardiaca all'ECG, valori di FT4, FT3, TRAb, SHBG, colesterolo totale e sintomi da ipertiroidismo (valutati mediante questionario). La somministrazione di selenio si associava ad un aumento significativo della seleniemia ( $P=0.0006$ ) nel gruppo MMI-Selenio. Non vi erano differenze significative tra i due gruppi sia a 45 che a 90 giorni in termini di controllo dell'ipertiroidismo (FT4 ed FT3 sierici). Analogamente, i marcatori di azione periferica degli ormoni tiroidei (frequenza cardiaca, SHBG, colesterolo totale) non erano diversi tra i due gruppi, sia a 45 che a 90 giorni, così come non lo erano il punteggio dei sintomi da ipertiroidismo ottenuto mediante questionario, i livelli di TRAb ed il peso corporeo.

**Conclusioni** Il selenio non sembra influenzare l'efficacia della terapia con MMI sulla funzione tiroidea e sulle manifestazioni di ipertiroidismo a breve termine. Non è tuttavia da escludere che il selenio possa avere un'azione positiva a lungo termine, per dimostrare la quale saranno necessari ulteriori studi.

## PP146 - IL RUOLO DELLA SUPPLEMENTAZIONE DEL SELENIO NELLA TIROIDITE DI HASHIMOTO E NELL'IPOTIROIDISMO SUBLCLINICO

A. Andreadi<sup>1</sup>, M. E. Rinaldi<sup>2</sup>, G. Vancieri<sup>2</sup>, B. Capuani<sup>1</sup>, D. Pastore<sup>1</sup>, M. Romano<sup>2</sup>, A. Galli<sup>2</sup>, F. Pozzi<sup>2</sup>, A. Bellia<sup>3</sup>, D. Della Morte<sup>1</sup>, M. Cerilli<sup>2</sup>, D. Lauro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata" Roma, <sup>2</sup>UOC di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Policlinico Tor Vergata Roma, <sup>3</sup>Dipartimento Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata", UOC di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Policlinico Tor Vergata Roma

<sup>1</sup>Dipartimento Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata" Roma, <sup>2</sup>UOC di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Policlinico Tor Vergata Roma, <sup>3</sup>Dipartimento Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata", UOC di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Policlinico Tor Vergata Roma

La tiroidite cronica autoimmunitaria colpisce il 10% della popolazione femminile e il 2% di quella maschile. Negli ultimi anni, si è visto che potrebbe esistere una correlazione inversa tra la concentrazione ematica di selenio e l'incidenza della tiroidite autoimmunitaria. Si è notato che una importante carenza di selenio potrebbe essere associata ad un maggiore invaso di macrofagi e un aumento della necrosi del parenchima ghiandolare tiroideo. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto della aggiunta di 100 mg selenio nelle concentrazioni ematiche del titolo anticorpale (AbantiTg e AbantiTPO) e della Tireotropina (TSH).

Sono stati arruolati 47 pazienti con ipotiroidismo subclinico e diagnosi di tiroidite di Hashimoto; i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, con e senza terapia sostitutiva con L-Tiroxina (LT4). Il campione era composto da 8 uomini e 39 donne e l'età media era di 47.1 anni; 31 pazienti erano già in terapia con LT4 e sono 16 in monoterapia con selenio. Senza apportare nessuna modifica alla dose terapeutica di LT4, in tutti i pazienti è stata aggiunta una compressa di selenio. Dopo un mese di terapia, nel gruppo con monoterapia con selenio, c'è stata una riduzione significativa del TSH (p value:0.008) (pre TSH: 4.66 / 1.6 DS - post TSH: 2.66/1.8 DS); nel gruppo con terapia con LT4 e selenio non si è verificata una riduzione del TSH. (p value: 0.47). Per quanto riguarda i valori del FT3, FT4 e degli AbantiTPO e AbantiTG si è verificata solo la tendenza a diminuire ma che non era comunque significativa. Se questo dato sulla riduzione del TSH sarà rinfocfermato in un campione più ampio, la supplementazione con selenio potrebbe essere considerata come un primo step per l'approccio terapeutico per i pazienti con ipotiroidismo subclinico e tiroidite di hashimoto prima di iniziare la terapia sostitutiva con LT4.

## AUTORI POSTER

- M. Abdul-Ghani CO02  
G. Accardo PP032, PP088  
J. Adams CO02  
G. Adda PP018  
I. Adolfo PP059  
L. Agate PP090, PP092,  
PP093, PP105  
R.M. Agostino PP130  
G. Aimaretti CO16, PP030,  
PP033, PP087,  
PP098, PP109,  
PP110, PP127  
E. Aitella PP061  
M. Alatrach CO02  
L. Albanese PP006  
M. Albertelli PP058  
A. Alibrandi PP013  
S. Allasia CO14, PP077  
B. Altieri PP053  
M.R. Ambrosio CO13, PP023,  
PP028, PP029  
V. Amoresano  
Paglionico PP032, PP088  
E. Anastasi PP009  
A. Andreadi PP146  
A. Angeletti PP043  
G. Anglin PP116  
E. Ansaldo PP100  
F. Arecco PP089  
C. Aresta PP134  
G. Arnaldi PP043, PP046  
M. Arosio PP018, PP129  
E. Arvat CO11, PP082,  
PP103  
G. Astarà PP 052  
C. Atisso PP 115  
F. Atzori CO06  
R.S. Auriemma PP138  
A. Avogaro PP004, PP068  
G. Baghino CO06  
E. Baldi PP073  
G. Balercia PP079, PP123,  
PP124  
M. Balestra PP083  
M. Baravelli PP018  
F. Barbato PP085, PP086  
M. Barrasso PP024, PP032,  
PP061  
L. Barrea PP006, PP126  
C. Barsamian PP075  
L. Bartalena PP003, PP131,  
PP145  
G. Basile PP130  
A. Basolo PP008  
F. Basolo PP092, PP094  
G. Bassotti PP039, PP040  
M. Battezzati PP100  
M. Battocchio PP026, PP035,  
PP048  
A. Beckers PP023, PP049  
V. Belardi PP107  
G. Bellastella CO05, PP024,  
PP059, PP061,  
PP136  
A. Bellia PP146  
M. Bellio PP023  
F. Benedetti PP125  
L. Benedetti PP025  
E. Benelli PP015, PP071  
K. Benfini PP028, PP029,  
PP064  
S. Benvenga PP069, PP144  
S. Benvenuti PP132  
R. Berardelli CO11  
S. Bernardini PP143  
A. Bertagna PP077  
F. Bertagna PP089  
M. Bertoli PP089  
A. Berton PP038, PP047  
C. Bianchi PP019  
M.L. Bianchi PP022  
E. Bianconi PP131  
E. Biasin PP050  
M. Biffoni CO03  
S. Bigoni CO13

A. Bisoffi	CO16, PP030, PP033, PP087, PP109, PP110, PP127	P.F. Calabrò	CO15
A. Bizzarro	CO05, PP024, PP061	V. Calabrò	PP051
F. Boccadifuoco	PP007	A. Calderone	CO15
F. Bogazzi	PP019, PP027	A.E. Calogero	PP062, PP063
F. Boi	CO06, PP052	P.G. Calzavara- Pinton	CO04
M. Bondanelli	PP064	V. Cambria	PP038, PP047
N. Bonelli	PP103	L.V. Camerieri	PP025
S. Bonfadini	PP108	G. Campagna	PP009, PP010
L. Boni	PP073	C. Campana	PP140
C. Bonin	PP078	E. Campanile	PP037
M. Bonomi	PP022, PP041	A. Campenni	PP097, PP144
E. Bonora	PP078	I. Campi	PP022
S. Borsari	PP107	M.R. Campo	PP036
M. Boscaro	PP043, PP046	M.C. Campo- piano	PP086
M. Boschetti	PP099	B. Cangiano	PP022, PP041
F.T. Botros	PP115, PP116	L. Canu	PP056
V. Bottici	PP090, PP102, PP105	D. Cao	PP112
J.L. Bouillot	CO01	M. Capizzi	PP010
M. Bozzola	PP036	D. Capoccia	PP009
A. Brancatella	PP67, PP139	M. Cappagli	PP025
M. Bratault	CO01	V. Cappagli	PP106
E. Brignardello	PP050	D. Cappellani	PP027
A. Brunani	PP098	S. Capriello	PP001, PP081
N. Brusca	PP001, PP081	B. Capuani	PP146
P. Buccianti	PP008	M. Caputo	CO16, PP030, PP033, PP047, PP087, PP109, PP110, PP127
L. Bueno		C. Carbone	PP037
Ferreira	PP106	S. Cardinale	PP137
V. Bullara	PP063	M. Cardinaletti	PP043
P. Buonomano	PP055	N. Caretta	PP068
P. Busieau	PP075	C. Carette	CO01
G. Busonero	PP076	B. Carloni	PP140
A. Busti	CO16, PP030, PP033, PP087, PP109, PP110, PP127	V. Carnevale	PP129
R. Buzzetti	PP009, PP010	R. Casalone	PP131
M. Cabria	PP089	F. Casella	PP102, PP104
C. Cacciatore	PP022, PP041	G. Casini	PP080
A. Caff	PP091	M.G. Castagna	PP085, PP086
E. Cairoli	PP129	G. Castellini	PP070
		A. Catalano	PP130
		P. Cavallo Perin	PP050

I. Cazabat CO01, PP044,  
PP075

G. Ceccarini CO15, PP008,  
PP014, PP015,  
PP016

M. Celico CO13

M. Cellini PP001, PP081

V. Cenci PP076, PP137

M. Centanni PP001, PP081

M. Cerilli PP146

L. Cerquetti PP057, PP101

L. Cerri PP042

R. Certo PP013, PP097

L. Cestari PP080

F. Cetani PP107

R. Chiarini PP080

Y. Chien PP114

I. Chiodini PP129

F. Chiofalo PP002

M. Chiofalo PP095

A. Ciccarone PP016

F. Cicone PP081

M. Cignarelli PP036

L. Cimino PP062

V. Cimino PP017, PP108,  
PP135

C. Cipri PP051

S. Cipriani PP060, PP074

C. Ciuoli PP002

A. Colao CO08, PP 006,  
PP007, PP054,  
PP055, PP095,  
PP124, PP126,  
PP138

M. Colombi CO04

G. Colombo PP141

C. Concettoni PP043, PP046

R.A. Condorelli PP062, PP063

I. Conget PP112

A. Conserva PP036

A. Contartese PP108

S. Corbetta PP29, PP134

F. Cordero CO08

G. Corona PP060, PP070,  
PP074, PP119,  
PP120, PP123,  
PP141

S. Corvisieri PP089

M. Cosottini PP139

D. Costa PP039, PP040

D. Costantini PP012, PP021,  
PP045, PP128

A. Cozzolino PP031

D. Cozzolino PP072

D. Criminelli  
Rossi PP025

M. Cristani PP013

X. Cui PP114

F. Curcio PP051

B. Curtis PP111

M. Cutini PP123, PP124

S. Czernichow CO01

L. D'Agruma PP131

A. Daly PP023

B. Damascelli PP098

T. D'Amico PP039, PP040

C. D'Amore PP072

S. D'Andrea PP049

V. D'Angelo PP047

G. Daniele CO02

V. D'Antongio-  
vanni PP056

F. Dassie PP026

J.A. Davidson PP116

A. De Bellis CO05, PP024,  
PP032, PP061,  
PP088

E. De Carlo PP048

R. De Fronzo CO02

G. de Gennaro PP104

M. De Leo PP007

M.C. De  
Martino PP007, PP138

M. De Palma PP095

M. De Rocco  
Ponce PP068

L. De Toni PP004

G. Defeudis PP122

E. degli Uberti CO13, PP023,  
PP028, PP029,  
PP034, PP064

S. Degl'  
Innocenti PP073

S. Del Ghianda PP071  
 S. Del Guerra PP016  
 S. Del Prato CO02, PP016,  
 PP019  
 R. Del Toro PP122  
 C. Deledda PP132  
 M. Delfino PP125  
 S. Della Casa PP053, PP129  
 T. Della Corte PP005  
 D. Della Morte PP146  
 U. Dell'Agnello PP143  
 N. delli Muti PP079  
 A.M. DeLozier PP118  
 F. Deluca PP040  
 P. Desenzani PP108  
 F. Di Bari PP069  
 V. Di Bello PP027  
 C. Di Bisceglie PP077  
 M.L. Di Cera PP145  
 C. Di Dato PP011  
 R. Di Fraia PP072  
 G. Di Gennaro PP138  
 S.V. Di Giacomo PP047  
 M.R. Di Giorgio PP020  
 L. Di Luigi PP121  
 A. Di Nisio PP004  
 C. Di Pasquale PP028, PP029,  
 PP034, PP064  
 C. Di Somma CO08, PP006,  
 PP126  
 C. Doanadio PP014  
 M. Doga CO04  
 F. Doglietto PP042  
 C. Dordoni CO04  
 E. Dozio PP003  
 R. Duan PP118  
 T. Duong CO02  
 G. Eisenhofer PP056  
 R. Eldor CO02  
 A. Elefante PP037  
 J. Elia PP125  
 R. Elisei CO12, PP090,  
 PP092, PP 093,  
 PP094, PP102,

PP104, PP105,  
 PP107  
 C. Eller-  
 Vainicher PP129  
 C. Eloy PP106  
 T. Ercolino PP056  
 D. Esposito PP032, PP088  
 D. Esposito PP072  
 K. Esposito CO05, PP024,  
 PP 061, PP088,  
 PP136  
 M. Fabris PP051  
 G. Fadda PP053  
 G.P. Fadini PP004  
 A. Faggiano PP054, PP055,  
 PP095  
 F. Fagioli PP050  
 S. Falletta PP028, PP029,  
 PP064  
 F. Fallo PP035, PP048  
 M. Fambrini PP066  
 E. Fanni PP066  
 A. Faranda PP090  
 A. Farese PP036  
 M.F. Farmen PP113  
 M. Fassnacht PP053  
 F. Felicetti CO11, PP050,  
 PP103  
 E. Fenocchio PP077  
 T. Feola CO10, PP011  
 K. Ferdinand PP015  
 A. Ferlin PP004, PP065  
 L. Fernandez  
 Lando PP117  
 D. Ferone PP058, PP099  
 F. Ferrari CO15, PP008  
 M. Ferrata PP026, PP035,  
 PP048  
 R. Ferrigno PP138  
 B. Fibbi PP132  
 P. Fierabracci PP014, PP015  
 M.G. Fino PP070  
 E. Fiore CO12  
 S. Flamigni PP078  
 M.G. Fontanini PP094

C. Foresta	PP004, PP068	R. Giannarelli	PP019
R. Forleo	PP002, PP 085, PP086, PP137	E. Giannetta	CO07, CO10, PP031
A.M. Formenti	CO04, PP042, PP133	V. Giannetta	PP128
P. Fornengo	PP050	M. Giannetti	PP143
G. Forti	PP141	R. Giordano	PP142
N. Fortunati	PP050	S. Giovinazzo	PP013, PP097, PP144
V. Fossombroni	PP076	G. Giuffrida	PP013, PP097
N. Fralassi	PP073, PP085, PP086	D. Giugliano	CO05, PP024, PP032, PP136
S. Francavilla	PP049	C. Giuliani	PP132, PP141
S. Frara	CO04, PP042, PP133	M. Giusti	PP 058, PP083, PP096, PP099, PP140
F. Frattini	PP003	A. Giustina	CO04, PP042, PP133
F. Frusone	CO03	L. Gnessi	PP020
A. Galli	PP146	M. Godani	PP025
D. Gallo	PP003, PP131	C. Graziadio	PP031
M. Gallo	CO11, PP082, PP103	F. Grimaldi	PP051
C. Gambardella	PP095	A. Grossman	CO07
M. Gandolfo	PP003	F. Grosso	PP100
E. Gangitano	PP012, PP021, PP045	S. Grottoli	PP038, PP047, PP142
L. Gargano	PP001, PP081	F. Guaraldi	PP038, PP047, PP142
P. Gargiulo	PP039, PP040	G. Guarino	PP005
M. Garofolo	PP019	G. Guarneri	PP068
V. Gasco	PP047, PP142	B. Guazzini	PP108
F. Gatti	PP047	F. Guizzardi	PP041
S. Gay	PP083, PP096	K.D. Harper	PP116
S. Gelli	PP039, PP040	V. Hasenmajer	PP031
S. Gentile	PP005	C. Huerta	CO02
R. Gentilella	PP114, PP115, PP116, PP117	D. IacuanIELLO	PP007, PP138
E. Gentilin	PP028, PP029, PP034, PP064	M.L. Iannella	PP036
E. Ghigo	PP047, PP103, PP142	L.L. Ilag	PP118
V. Giachè	PP056	I. Ionni	PP019, PP092
F. Giaccone	PP063	M.T. Ionta	CO06
E. Gianetti	PP071	C. Iorio	PP125
D. Gianfrilli	CO10, PP128	S. Iorio	PP032, PP088
C. Giani	PP090, PP093, PP094	A.M. Isidori	CO03, CO07, CO10, PP011, PP031, PP045
C. Giani	CO12	R. Jaccheri	CO15, PP014

M.L. Jaffrain-Rea PP049  
 E. A.Jannini PP065, PP066  
 D. Jiang PP111  
 S. Kabul PP118  
 S.D. Kahl PP113  
 I. Karamouzis CO16, PP030, PP033, PP110, PP127  
  
 J.M. Kaufman PP078  
 D. Kendall PP112  
 S.M. Kirkman PP112  
 A. Kwan PP117  
 C. La Montagna PP072  
 E. La Penna PP039  
 S. La Vignera PP062, PP063  
 A. Lai PP003, PP131  
 C. Lambiase PP037  
 G. Lamonica PP123  
 R. Lamonica PP079  
 F. Lanfranco CO14, PP077  
 P. Lardo PP057, PP101  
 A. Lasco PP130  
 F. Latrofa PP067, PP104, PP139  
  
 R. Lauretta PP128  
 D. Lauro PP146  
 L. Lavra PP144  
 E. Lazzaroni PP018  
 G. Lazzarotti PP139  
 E. Le Marois PP044, PP075  
 A. Lenzi CO03, CO10, PP011, PP012, PP020, PP021, PP045, PP121, PP123  
  
 M. Leo PP080, PP145  
 F. Leonetti PP009  
 G. Lepore PP108  
 M. Letizia PP005  
 G. Leto PP010  
 B. Linetzky PP111  
 C. Lippi PP015  
 D. Livornese PP078  
 F. Lo Calzo PP054, PP055

M. Lodi CO13  
 C. Loghin PP114  
 M. Lombardi PP100  
 L. Lorusso PP092, PP105  
 M. Losa PP034  
 F. Lotti CO09, PP070, PP073  
  
 C. Lubrano PP012, PP020, PP021, PP045  
  
 F. Lucantoni PP010  
 E. Lucci PP061, PP088  
 P. Luciani PP132  
 I. Lupi PP027  
 R. Lupi PP016  
 S. Lupo PP023  
 P.E. Macchia PP006, PP095  
 E. Maddaloni PP122  
 C. Maddedu PP052  
 M. Maffei CO15, PP008  
 P. Maffei PP026, PP035  
 F. Maffezzoni CO04, PP042, PP133  
  
 M. Maggi CO09, PP060, PP066, PP070, PP073, PP074, PP119, PP120, PP123, PP141  
  
 S. Magno CO15  
 F. Maino PP085, PP086  
 M.I. Maiorino CO05, PP024, PP136  
  
 M.G. Malatesta PP143  
 F. Maletta PP103  
 L. Manetti PP027  
 S. Manfrini PP122  
 E. Mangione PP014  
 E. Mangione PP091  
 M. Mannelli PP056  
 A. Mannironi PP025  
 E. Mannucci PP066, PP119, PP120  
  
 M. Marazuela PP029  
 G. Marcelli PP043  
 M. Marchetti PP033, PP127  
 F. Marchisio CO11

C. Marcocci	PP027, PP080, PP107, PP139, PP145	V. Mercuri	PP039, PP040
G. Marconcini	PP027	M. Mezzone	CO04, PP042, PP133
G. Marcuzzo	PP004	R. Miccoli	PP019
R. Marfella	PP032	M.D. Michael	PP113
S. Mariani	PP012, PP020, PP021, PP045	G. Michetti	PP043, PP 046
M. Marinò	PP080, PP139, PP145	M. Minnetti	PP128
A. Marioni	PP008	R. Modica	PP054, PP055
S. Mariotti	CO06, PP052	P. Moghetti	PP078
R. Maroldi	CO04, PP042, PP133	E. Molinaro	CO12, PP090, PP092, PP093, PP104, PP105
V. Marotta	PP095	P. Mone	PP032
A. Marsili	PP071	L.M. Mongioi	PP062, PP063
S. Martinelli	PP056	L. Montefusco	PP018
C. Martini	PP026, PP035, PP048	A. Montepagani	PP025
C. Martino	PP083	E. Monti	PP083, PP096
M. Martino	PP046	F. Monzani	PP143
P. Marzullo	PP030, PP098	N. Morabito	PP130
E. Maseroli	PP066, PP070, PP073	V. Morelli	PP129
A. Masha	PP038	C. Moretto	PP008
E. Massa	PP052	E. Morini	PP130
G. Massari	PP076	M. Moro	PP041
A. Matrone	CO12, PP067, PP090, PP 93, PP094, PP104, PP139	L. Mortara	PP096
E. Mattera	PP005	C. Motta	PP051
C. Mauri	PP108	G. Motta	CO14, PP077
G. Mauri	PP109	J.S. Moyers	PP113
M.G. Mauri	CO16, PP087, PP127	V. Mulas	CO16, PP033
S. Mazzeo	PP093, PP094	R. Mungari	CO13
F. Mazzilli	PP125	A. Muni	PP100
R. Mazzilli	PP125	G. Muscogiuri	PP007, PP124, PP129
G. Mazziotti	CO04, PP 042, PP133	N. Musso	PP140
T. McKinney	PP116	F. Nappi	PP006
C. Meazza	PP036	L. Nardelli	PP008, PP016
C. Mele	CO16, PP030, PP033, PP087, PP098, PP109, PP110, PP127	M. Nardi	PP080
		G. Natale	PP130
		E. Nazzari	PP099
		M. Negri	PP138
		O. Neri	PP002
		A. Nervo	CO11
		V. Nigro	PP088
		I. Nosari	PP108
		S. Oddo	PP058

S. Olana PP125  
 L. Orgiano CO06, PP052  
 F. Orlandi PP089  
 M. Orsini  
 Federici PP111, PP112  
 R.A. Owens PP113  
 L. Pacifico PP010  
 F. Pacini PP002, PP076,  
 PP085, PP086,  
 PP137  
 P. Paffetti PP002  
 A. Paganini PP011  
 L. Pagano CO16, P 030,  
 PP033, PP087,  
 PP109, PP110,  
 PP127  
 A. Palermo PP122  
 N. Palestini PP103  
 L. Pallotta PP009  
 S. Palmieri PP129  
 G. Palmiero PP072  
 F. Pani CO06, PP052  
 F. Panimolle PP009  
 K. Pantalone PP117  
 M. Parasiliti  
 Caprino PP047  
 E. Pardi PP107  
 G. Parenti PP141  
 G. Parmeggiani CO13  
 M. Parolin PP026  
 E. Parolo PP035  
 G. Pasqualetti PP143  
 D. Pasquali PP032, PP065,  
 PP088  
 E. Passeri PP134  
 D. Pastore PP146  
 G. Pellegrini PP105  
 G. Pellegriti PP091  
 C. Pelosini CO15, PP008,  
 PP016  
 G. Pera PP096  
 E. Peretti PP003  
 M. Perez-  
 Nieves PP118  
 A. Peri PP132, PP141

L. Persani PP022, PP041  
 E. Petrangeli PP057, PP101  
 A. Petrozzi PP128  
 L. Pezzullo PP095  
 P. Piaggi PP090  
 E. Piantanida PP003, PP131  
 A. Piccardo PP089  
 M.R.  
 Piemontese CO13  
 L. Pieruzzi PP093  
 P. Pignataro PP059  
 T. Pilli PP076, PP137  
 A. Pini PP076  
 A. Piovesan CO11, PP082,  
 PP103  
 A. Pisano PP057  
 C. Pistis PP051  
 C. Pivonello PP095, PP138  
 R. Pivonello PP007, PP095,  
 PP138  
 G. Pizza PP054, PP055  
 R. Pofi CO10, PP011  
 B. Polenta PP043  
 R.K. Pollom PP118  
 A. Pontecorvi PP053  
 C. Ponziani CO16, PP109,  
 PP110  
 B. Porcelli PP076  
 T. Porcelli PP042  
 C. Pozza CO10  
 F. Pozzi PP146  
 P. Pozzilli PP122  
 P. Premoli PP131, PP145  
 N. Prencipe PP038, PP047,  
 PP142  
 F. Prodam PP030, PP110  
 L. Puleo PP092  
 G. Puliani CO03, PP045  
 B. Puligheddu PP089  
 V. Pusceddu PP052  
 G. Querci PP014, PP015,  
 PP016  
 M.L. Raffin  
 Sanson CO01, PP044,  
 PP075  
 G. Ragozzino PP005

A. Rampino PP142  
 V. Ramundo PP054, PP055  
 E. Rapizzi PP056  
 G. Rastrelli PP060, PP074,  
 PP119, PP120  
 A. Rebellato PP048  
 A. Rebora PP099  
 V. Renzelli PP057, PP101  
 A. Renzullo PP126  
 J. Reviriego PP112  
 I. Ricco PP015, PP025  
 S. Richter PP056  
 M.E. Rinaldi PP146  
 E. Riva PP028, PP029,  
 PP064  
 L. Rizza CO03  
 M.S. Rocca PP004  
 E. Romagnoli PP128  
 F. Romanelli PP121  
 M. Romano PP146  
 M. Romano PP 121  
 C. Romei PP102, PP104,  
 PP105, PP106,  
 PP107  
 E. Romoli PP113, PP118  
 C.L. Ronchi PP053  
 C. Ronchini  
 Ferreira PP133  
 A. Rosenwald PP053  
 R. Rossetto  
 Giaccherino PP103  
 A. Rossi PP059, PP072  
 A. Rossi PP018, PP108  
 G. Rossi PP027  
 G. Rotondo  
 Dottore PP080, PP145  
 X. Ruan PP113  
 M. Rubino PP126  
 R.M. Ruggeri PP013, PP097,  
 PP144  
 L. Russo PP071  
 L. Russo PP026, PP035,  
 PP048  
 R. Russo PP059

P. Sabatino CO08  
 E. Sabini CO12, PP019,  
 PP093  
 P. Sager PP115  
 A. Saija PP013  
 A.S. Salcuni PP129  
 G. Salvagno PP078  
 D. Salvatore PP088  
 G. Salvetti PP014, PP015  
 M.T. Samà CO16, PP030,  
 PP033, PP082,  
 PP087, PP103,  
 PP109, PP110,  
 PP127  
 M.A. Sampedro-  
 Nuñez PP029  
 A. Sansone PP121  
 M. Sansone PP121  
 M.G.  
 Santaguida PP001, PP081  
 F. Santini CO15, PP 008,  
 PP014, PP015,  
 PP016  
 L. Santini PP095  
 G. Sapuppo PP091  
 C. Sardella PP027  
 L. Sassi PP003, PP131,  
 PP145  
 M.C. Savanelli CO08, PP006,  
 PP126  
 S. Savastano PP006, PP007,  
 PP126  
 E. Sbardella CO07, PP031  
 S. Sbiera PP053  
 M. Scacchi PP098  
 C. Scapellato PP076  
 L. Scappaticcio CO05, PP024,  
 PP136  
 E. Scarano CO08, PP126  
 G. Scartabelli PP014, PP015,  
 PP067, PP104,  
 PP139  
 M. Scartozzi CO06, PP052  
 I. Scattina PP027  
 D. Schettino PP024  
 S. Schiaccchi-  
 tano PP144

S. Schiaffino PP083  
 A. Schiavone PP078  
 K. Schneck PP114  
 C. Sciamma-  
 rella PP095  
 A. Scillitani PP129  
 S. Sellari  
 Franceschini CO12, PP080  
 A. Semeraro PP008  
 A. Sforza PP141  
 P. Sgrò PP121  
 G. Siciliano PP067  
 C. Simeoli PP007, PP138  
 C. Simoncini PP067  
 A.M.A. Sinisi PP037, PP059,  
 PP072  
 A.A. Sinisi PP037, PP059,  
 PP072  
 P. Soares PP106  
 C. Soares  
 Potes PP106  
 M. Sobrinho-  
 Simões PP106  
 M. Sofia PP005  
 P.A. Soldini PP133  
 A. Sonaglioni PP018  
 M.R. Sorrentino PP036  
 B. Spina PP096  
 A. Spinazzè PP026  
 A. Spreafico PP076  
 E. Spreafico PP131  
 S. Squatrito PP091  
 S. Steinhauer PP053  
 A. Stigliano PP057, PP101  
 R. Strollo PP122  
 A. Tabucchi PP076  
 A. Tacito PP092, PP102,  
 PP104  
 M.P. Tagliabue CO14, PP077  
 N. Tahani PP128  
 A. Tamberi PP015  
 M. Tampellini PP089  
 M.L. Tanda PP003, PP131  
 G. Tarantino PP007

M. Tarocchi PP120  
 M. Tavarelli PP091  
 R. Terranova PP108  
 C. Terrenzio PP071  
 C. Tiberti PP009  
 G. Tirabassi PP079, PP123,  
 PP124  
 A. Tirone PP002  
 L. Tomisti PP027  
 M. Tonacchera PP015, PP071  
 V. Tonelli PP051  
 E. Tonutti PP051  
 A. Torella PP088  
 L. Torregrossa PP090, PP092,  
 PP094  
 V. Toscano PP057, PP101,  
 PP125  
 F. Tosi PP078  
 R. Tozzi PP012, PP021,  
 PP045  
 L. Trementino PP043, PP046  
 F. Trimarchi PP013, PP097,  
 PP144  
 E. Trotti PP003  
 M. Trovato PP144  
 D. Tumino PP091  
 G. Turtulici PP083  
 K.D. Tuttle PP116  
 E. Tuveri PP108  
 C. Ugolini PP094  
 A. Ulivieri PP144  
 G. Umpierrez PP117  
 C. Urbani PP027  
 S. Vai PP022  
 U. Valente PP068  
 R. Valeriano PP014  
 L. Valerio PP090, PP093,  
 PP102  
 G. Vancieri PP146  
 M. Vari PP012, PP021  
 V.G. Vellone PP096  
 M. Venturini CO04  
 F. Vescini PP051  
 R. Vettor PP026, PP035,  
 PP048

T.M. Vicchio	PP013, PP144
S. Vigili de Kreutzen- berg	PP068
L. Vignozzi	PP066
D. Viola	PP090, PP093, PP094
C. Virili	PP001, PP081
R. Vita	PP069
M.R. Vitagliano	PP037
J. Vitti	CO15, PP014
P. Vitti	CO12, CO15, PP008, PP014, PP015, PP016, PP067, PP071, PP080, PP090, PP092, PP093, PP094, PP102, PP104, PP139, PP145
D. Volterrani	PP093
L. Vroonen	PP049
G. Vuolo	PP002
V. Wild	PP053
M. Wong	PP112
P.J. Wookey	PP106
R. Zaharia	CO01, PP044, PP075
F. Zamboni	PP078
S. Zampetti	PP009, PP010
M.C. Zatelli	CO13, PP023, PP028, PP029, PP034, PP064
M. Zavattaro	CO16, PP030, PP033, PP077, PP109, PP110, PP127
L. Zelano	PP101
F. Zenga	PP038
C. Zhang	PP113
A. Zimmermann	PP117