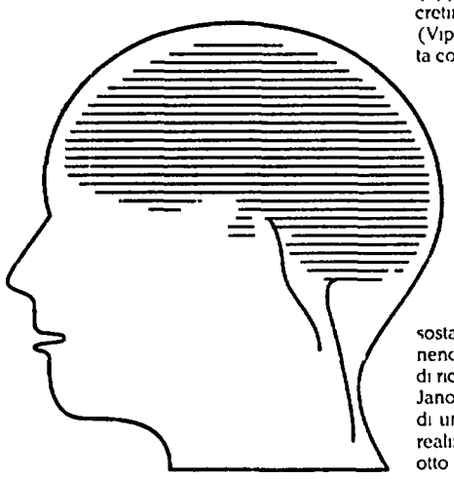
Viene da ricerche avanzate un nuovo preparato che ha come bersaglio due distinti distretti del corpo umano

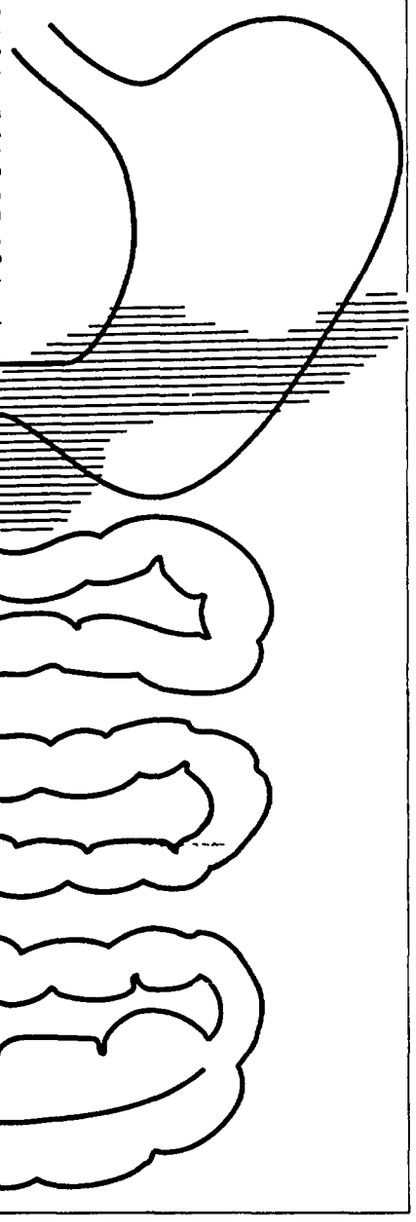
Sfida a patologie altamente drammatiche: il gigantismo e forme rare di tumori endocrini dell'apparato digerente

L'octreotide, un ormone multiforme

Un'apertura in un difficile campo della gastroenterologia

È una medicina oscura, profonda che mal si presta alla divulgazione È nel gioco di un ormone, che parte dall'interno del nostro cervello, nell'ipotalamo, che trovano spiegazione alterazioni diversissime come l'acromegalia e il gigantismo, da una parte, ma anche affezioni gastroenteropatiche, dall'altra Perché questo ormone non muove i suoi comandi solo dall'alto del nostro corpo ma lo si ritrova largamente distribuito nel sistema nervoso centrale, nei nervi periferici e, soprattutto, nel sistema gastroenteropancreatico Un ormone, insomma, contro ormoni, contro numerosi altri ormoni, in una regolazione di difficile equilibrio E, quando l'equilibrio si rompe, le conseguenze sono gravi davvero Ma facciamo un po' di storia Nel 1973, un ricercatore dell'Università Sherbrooke, in Canada Brazeau, isolava dall'ipotalamo dei mammiferi un polipeptide, formato da quattordici aminoacidi dotato di un effetto inibitore sulla secrezione dell'ormone della crescita, somatotropina o Gh Per questa sua capacità venne chiamato somatostatina Solo successivamente si accertò che la somatostatina veniva prodotta in molte altre strutture dell'organismo Sebbene il ruolo fisiologico di questo ormone debba essere ancora completamente chiarito la sua funzione consiste fondamentalmente nel controllare la produzione di altri ormoni inibendo così la secrezione dell'ormone della crescita, dell'ormone stimolante la tiroide (Tsh) da parte del lobo anteriore dell'ipofisi, dell'insulina, del glucagone, del polipeptide pancreatico (Pp), della gastrina della pepsina della secretina del peptide intestinale vasoattivo (Vip) Pertanto, la somatostatina considerata come un ormone capace di regolare praticamente tutti i processi secretivi al livello dell'apparato gastroenterico destò subito un vastissimo interesse per la possibilità di intervenire concretamente su diverse patologie endocrine, metaboliche e gastrointestinali di difficile trattamento Purtroppo, però l'utilizzo terapeutico dell'ormone naturale venne fortemente condizionato dal fatto che la somatostatina viene rapidamente degradata da numerosi sistemi enzimatici, per cui la sua emivita cioè la durata di eliminazione della metà della sostanza non supera i due o i tre minuti Tenendo presenti queste limitazioni, un gruppo di ricerca della Sandoz di Basilea, guidato da Janos Pless, si pose come obiettivo la sintesi di un analogo della somatostatina naturale, realizzando una molecola costituita di solo otto aminoacidi, il cui nome chimico è octreotide che conserva nella sua struttura la parte attiva della somatostatina però con una potenza maggiore (da venti a sessanta volte) rispetto all'ormone naturale con una maggiore durata d'azione (da sei ad otto ore) e con la possibilità di somministrazione cutanea Questo nuovo peptide inibitorio è già stato autorizzato tra l'altro, dalla Food and drug administration (Fda) l'ente statunitense preposto alla registrazione dei farmaci e ben noto per il suo rigore in materia Oltre che negli Stati Uniti l'octreotide è stato approvato in molti paesi europei





Nel complesso gioco ormonale, l'octreotide, un analogo della somatostatina naturale, inibisce la secrezione cronica e in grandi quantità dell'ormone della crescita, come avviene nell'acromegalia, caratterizzata, tra l'altro, da un aumento della circonferenza del cranio, dalla prominenza degli zigomi, delle arcate sopraorbitarie e delle bozze frontali, e da prognatismo. Nel tratto gastrointestinale, invece, l'octreotide agisce come inibitore della secrezione anomala di numerosi ormoni gastrointestinali, quali l'insulina, il glucagone, la gastrina, il peptide intestinale vasoattivo e altri Questa azione giustifica l'impiego clinico dell'octreotide in quelli che vengono generalmente indicati come i tumori endocrini gastroenteropancreatici. L'octreotide, insomma, ha come bersaglio due distinti distretti del corpo umano.

LUCIO GULLO *

Una delle conquiste scientifiche più importanti di questi ultimi anni nel campo della gastroenterologia è stata la dimostrazione nel tubo digerente e nel pancreas di un sistema diffuso di cellule endocrine capaci di produrre numerosi ormoni e peptidi biologicamente attivi che svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione delle funzioni gastrointestinali Da queste cellule endocrine gastroenteropancreatiche può prendere origine in condizioni patologiche, una serie di tumori la cui caratterizzazione istopatologica e clinica è attualmente in fase avanzata Si tratta di tumori che si osservano con crescente frequenza nella pratica clinica caratterizzati sul piano biologico da una produzione eccessiva da parte delle cellule tumorali di uno o più ormoni o peptidi attivi il cui passaggio in circolo provoca sintomatologie polimorfe e spesso imponenti

I più frequenti sono gli insulinomi, che originano dalle cellule pancreatiche producenti l'insulina e che si manifestano clinicamente con sintomi e segni dovuti ad una patologica secrezione di questo ormone (crisi ipoglicemiche spesso severe con disturbi vasomotori e cerebrali anche gravi fino al coma) Nell'80 per cento circa dei casi gli insulinomi sono benigni (adenomi), per cui la rimozione chirurgica porta a guarigione completa Meno frequenti ma di natura più spesso maligna sono il gastrinoma, che può svilupparsi sia nel pancreas che nel tubo digerente, che si manifesta con ulcere gastroduodenali spesso multiple facilmente sanguinanti e resistenti alla terapia diarrea e dimagrimento il carcinoide che origina più spesso nell'intestino e che provoca una sintomatologia complessa caratterizzata da diarrea e dolori addominali rossori cutanei ipotensione palpitazioni alterazioni cardiache, cefalea, crisi asmatiche, il vipoma, che si sviluppa nel pancreas o in tessuti extrapancreatici che determina la comparsa di una diarrea acquosa imponente (si parla di colera pancreatico) e di disturbi elettrolitici severi (grave ipopotassiemia in particolare) il somatostatinoma ad origine in genere pancreatica che si manifesta con diabete perdita eccessiva di grassi con le feci dimagrimento e calcolosi della colecisti e infine il glucagonoma che si sviluppa dalle cellule pancreatiche producenti il glucagone e che si manifesta clinicamente con un eritema necrolitico cutaneo anemia, diabete perdita di peso glossite e fenomeni tromboembolici

L'introduzione in clinica delle moderne tecniche d'immagine (ecografia Tac arteriografia risonanza magnetica) e di numerose metodiche di dosaggio radioimmunologico degli ormoni e peptidi presenti in circolo hanno facilitato notevolmente la diagnosi di queste neoplasie almeno nei centri specialistici Per quanto riguarda la loro evoluzione una caratteristica molto importante è che spesso sono tumori a basso grado di malignità per cui a differenza dei tumori maligni di altra origine si accrescono lentamente e consentono una sopravvivenza lunga anche quando l'intervento chirurgico non è possibile o è solo palliativo Per questo motivo il controllo dei disturbi determinati dalla eccessiva secrezione di ormoni ed altre sostanze biologicamente attive da parte delle cellule neoplastiche assume un posto di primo piano nel programma terapeutico di queste neoplasie Fino a poco tempo fa questo controllo era impossibile per la mancanza di farmaci efficaci e la qualità di vita di questi malati ne risentiva negativamente In questi ultimi anni sono state identificate ed ottenute per sintesi alcune sostanze capaci di contrastare con efficacia sia la patologica secrezione tumorale di ormoni e peptidi attivi che l'azione periferica di questi Gran parte della sintomatologia dei tumori endocrini gastroenteropancreatici anche quella più grave può così essere trattata con buone probabilità di successo La più nota ed interessante di queste sostanze è l'octreotide da poco introdotto anche in Italia L'octreotide è un analogo sintetico ad azione prolungata della somatostatina peptide ampiamente diffuso nell'organismo umano

L'indicazione principale dell'uso dell'octreotide è rappresentata dal trattamento di alcuni tumori dell'ipofisi e dei tumori endocrini gastroenteropancreatici nei quali bloccando l'eccessiva secrezione ormonale migliora considerevolmente il quadro clinico Diverse esperienze cliniche sono state finora effettuate in Europa e negli Stati Uniti e tutte hanno confermato l'utilità clinica del prodotto

Un altro possibile impiego dell'octreotide (sostanza dotata anche di una potente azione inibitrice della secrezione pancreatica esocrina) è in alcune condizioni patologiche quali la pancreatite acuta le fistole pancreatiche le pseudocisti e l'ascite pancreatica nelle quali il blocco della secrezione pancreatica rappresenta uno degli obiettivi principali della terapia A questo riguardo abbiamo di recente dimostrato che l'octreotide è in grado di inibire totalmente la sintesi degli enzimi digestivi da parte delle cellule pancreatiche Poiché nella pancreatite acuta avviene una autodigestione della ghiandola da parte di questi enzimi, è ragionevole supporre che il blocco della loro sintesi abbia un effetto favorevole sul decorso della malattia Sono in corso studi clinici per verificare l'efficacia dell'octreotide nella pancreatite acuta Nelle fistole pancreatiche la sua efficacia è già stata provata da diversi studi

In conclusione l'octreotide rappresenta un farmaco di grande interesse clinico utile in diverse condizioni patologiche dell'apparato digerente finora difficili da trattare

* Istituto di clinica medica e gastroenterologia dell'Università di Bologna

Terapie all'avanguardia nella famosa Mayo Clinic

Lavora in uno dei centri medici più prestigiosi a livello internazionale, un autentico battistrada nel campo della ricerca clinica quella Mayo Clinic di Rochester, nello Stato del Minnesota, al centro dell'America, che tra l'altro si dedica in particolare agli studi sul cancro Il suo nome è Larry Kristian Kvols Professore associato di oncologia alla Mayo Medical School, 46 anni, Kvols si occupa di octreotide dal 1984 e la sua casistica, di 170 pazienti, è una delle maggiori in tutto il mondo Di recente, in una relazione dal titolo «Trattamento dei carcinoidi e delle sindromi correlate a tumori endocrini pancreatici con metastasi» Kvols ha presentato i risultati di due diversi studi, condotti con octreotide presso appunto, la Mayo Clinic Vediamoli

Nel primo sono stati trattati 65 pazienti affetti da carcinoide con metastasi in atto A 31 di essi è stata somministrata una dose di 450 microgrammi, mentre a 35 è stata data una dose maggiore (1500 microgrammi sempre per via sottocutanea), per verificare se una posologia superiore permettesse una riduzione delle dimensioni del tumore In tutti i pazienti, l'impiego di octreotide ha controllato brillantemente i sintomi, in particolare la diarrea, il «flushing» (arrossamento legato a vasodilatazione cutanea) e l'escrezione urinaria di alcuni metaboliti prodotti dal tumore In quattro dei pazienti che hanno ricevuto una dose più elevata, si è osservata una regressione parziale della massa del tumore

Questo studio ha confermato come la posologia ottimale preveda l'impiego di bassi dosaggi all'inizio con un progressivo incremento della dose e della frequenza di somministrazione del farmaco, fino al controllo clinico dei sintomi La sopravvivenza media di questo gruppo dall'inizio della terapia ha superato i 36 mesi un periodo di gran lunga superiore a quello registrato in pazienti trattati in precedenza con varie combinazioni di farmaci chemioterapici

Nel secondo studio condotto da Kvols, l'octreotide è stato somministrato a 41 soggetti adulti con diversi tipi di tumore endocrino pancreatico, che nel 56 per cento dei casi non aveva risposto ad altri trattamenti In una percentuale elevata dei casi l'eccesso di produzione ormonale da parte del tumore è stata ridotta con un contemporaneo miglioramento dei sintomi aumento di peso e scomparsa dell'eritema necrolitico nei pazienti con glucagonoma, diminuzione del fabbisogno di farmaci antiulcera nei pazienti con gastrinoma, miglioramento dell'ipoglicemia e della diarrea negli insulinomi e vipomi fin dal primo giorno di trattamento

Esiti limitati finora di interventi chirurgici, radianti e farmacologici

Si potrà vincere l'acromegalia?

Sono le modificazioni del volto, delle mani dei piedi, oltre a gravi disturbi metabolici, a rendere penosa e invalidante questa malattia L'acromegalia, piuttosto rara, è dovuta generalmente ad un tumore benigno dell'ipofisi, che secerne cronicamente grandi quantità di ormone della crescita Ora la somministrazione di octreotide ha portato in questi pazienti risultati sorprendenti

ENIO MARTINO *

L'acromegalia è una malattia relativamente rara dovuta nella quasi totalità dei casi ad un tumore benigno dell'ipofisi capace di secernere cronicamente elevate quantità di ormone della crescita (Gh Growth hormone) In rari casi invece, l'acromegalia è sostenuta da una secrezione ectopica dell'ormone (cioè da cellule che normalmente non sono deputate a secernere Gh) e in particolare da tumori maligni soprattutto pancreatici e del polmone Le modificazioni indotte dall'ormone della crescita sull'organismo non sono effetti diretti del Gh stesso ma vengono mediate da altre sostanze note con il termine di somatomedine prodotte essenzialmente dal fegato e controllate a loro volta dall'ormone della crescita Il termine di acromegalia è stato usato per la prima volta da Pierre Marie oltre un secolo fa per indicare l'impressionante accrescimento delle estremità sintomo tipico di questa malattia

Anche se l'acromegalia non è molto frequente essa è altamente invalidante non solo per le implicazioni psicologiche legate alle modificazioni del volto delle mani dei piedi e in definitiva dell'aspetto generale dell'individuo, ma per le complicanze connesse con la presenza del tumore in quella zona del cranio nota come sella turcica dove è contenuta l'ipofisi, e soprattutto per quelle generali che interessano tutto l'organismo, in particolar modo l'ipertensione arteriosa le malattie del cuore e il diabete mellito Pertanto un'adeguata e corretta terapia è indispensabile, ma ha rappresentato sempre un impegno notevole e complesso che si deve avvalere della collaborazione di endocrinologi di neurochirurghi e di radioterapisti

Qualsiasi presidio terapeutico si propone di normalizzare la secrezione dell'ormone della crescita o almeno di ridurla rimuovendo, quando è possibile il tumore ipofisario, di prevenire le recidive e di conservare la secrezione degli altri ormoni ipofisari, indispensabili per una vita normale

La terapia chirurgica effettuata oggi nella maggior parte dei casi per via transfenoidale – raggiungendo cioè la sella turcica sede del tumore per via transnasale senza aprire la calotta cranica – ha il vantaggio di asportare la massa tumorale e di correggere rapidamente l'eccesso di Gh che circola nel sangue Però questo intervento che va eseguito in centri altamente specializzati non è sempre risolutivo Infatti le recidive del tumore sono frequenti e si ha una ripresa della sintomatologia clinica della malattia

Per curare l'acromegalia viene usata anche dall'esterno, sulla regione del tumore la terapia radiante in genere come completamento della terapia chirurgica o quando questa non sia possibile La radioterapia richiede un lungo periodo di tempo per essere efficace e non sempre la risposta è buona Infine, non è da trascurare l'eventuale danno a carico delle altre parti dell'ipofisi non interessate dal tumore con conseguente insufficienza ipofisaria globale (panipopituitarismo)

Il fatto quindi di non poter disporre di mezzi terapeutici del tutto efficaci e sicuri ha portato clinici farmacologi e endocrinologi a cercare altre strade e a sviluppare in particolare una terapia medica dell'acromegalia Fino a qualche anno fa i farmaci a disposizione dell'endocrinologo erano pochi, la loro efficacia era molto limitata e non sempre erano tollerati dai pazienti per i non trascurabili effetti collaterali La bromocriptina che era il farmaco più usato era efficace in circa il 15 per cento dei pazienti acromegalici L'attenzione delle ricerche di base e di quelle cliniche si è rivolta perciò verso un fattore la somatostatina che gioca un ruolo importante nella complessa regolazione della secrezione dell'ormone della crescita Si tratta di un peptide isolato per la prima volta diciassette anni fa da alcune strutture del sistema nervoso centrale, e in particolare dall'ipotalamo un'area del cervello in connessione con l'ipofisi e che, mediante la secrezione di particolari sostanze chiamate neuro-ormoni, regola l'attività dell'ipofisi stessa

La somatostatina svolge numerose azioni sul sistema endocrino ed extraendocrino una delle più importanti è quella di inibire la secrezione dell'ormone della crescita Di conseguenza si è cercato di impiegare questa sostanza nella cura dell'acromegalia ma il suo uso è stato per molto tempo limitato sia per l'estrema brevità della sua azione (due-tre minuti), che imporrebbe una somministrazione continua sia per la non specificità dei suoi effetti Queste difficoltà sono state in gran parte superate con la sintesi in laboratorio di un analogo della somatostatina (octreotide) che ha un'attività uguale se non maggiore di quella della sostanza naturale una durata d'azione più lunga e anche un'azione maggiormente selettiva

Questo farmaco è stato da pochi anni impiegato in alcuni centri clinici e universitari qualificati di vari paesi nella terapia dell'acromegalia I risultati sono stati sorprendenti La sua somministrazione sottocutanea (tre volte al giorno) si accompagna non solo ad una netta riduzione o normalizzazione delle quantità di Gh e delle somatomedine presenti nel sangue ma anche ad un miglioramento di tutte le manifestazioni cliniche della malattia

Sono fatti positivi che si manifestano già nei primi mesi di terapia e che continuano durante il trattamento a lungo termine Si attenua o scompare la cefalea intensa molto spesso presente nei pazienti acromegalici, migliora o scompare il diabete mellito, si riduce lo spessore della pelle il volume delle mani dei piedi, della lingua I pazienti possono rimettere al dito l'anello che per l'aumento del volume delle dita avevano dovuto togliere e gli arti inferiori in particolare i piedi riprendono le dimensioni usuali ciò che consente di poter tornare a calzare le scarpe di sempre Così, la vita di relazione di queste persone diventa più semplice E anche il volume del tumore ipofisario tende a ridursi In riferimento alla vasta esperienza accumulata con questo farmaco presso la Cattedra di endocrinologia dell'Università di Cagliari mi piace ricordare quanto un paziente acromegalico ci ha detto dopo alcuni mesi di terapia con octreotide «Prima ero appesantito e non riuscivo a nuotare ora mi sembra di stare a galla senza nuotare

Talvolta la terapia con questo farmaco è accompagnata da alcuni effetti collaterali soprattutto gastrointestinali e da un possibile aumentato rischio di formazione di calcoli biliari per cui essa va condotta sotto stretto controllo clinico e di laboratorio

In conclusione, questo farmaco si è dimostrato efficace ed è indicato nei pazienti acromegalici che non possono essere sottoposti all'asportazione chirurgica del tumore o che sono insensibili alla terapia chirurgica o a quella radiante a buon diritto rappresenta un nuovo trattamento di una vecchia malattia

* Ordinario di Endocrinologia all'Università di Cagliari

È un documento eccezionale Nelle quattro foto sono rappresentati in successione i terribili cambiamenti che hanno devastato il volto di una donna acromegalica ripresa a nove sedici, trentatrè e cinquantadue anni Dapprima è una bella bambina e una graziosa adolescente poi nel volgere di trent'anni, la fisionomia muta drammaticamente e il naso la mandibola ingrossati, segnano ormai i tratti di una maschera