

ADENOMI IPOFISARI

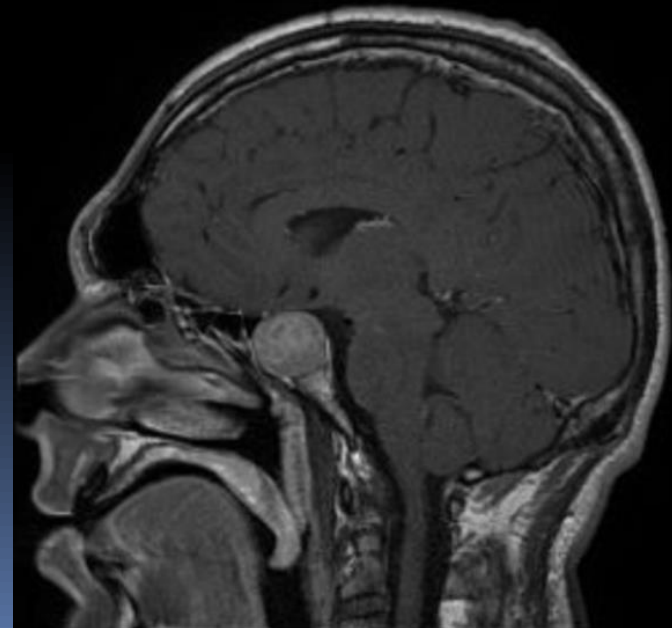
ADENOMA IPOFISARIO

Neoplasia che deriva dalla eccessiva proliferazione di uno o più stipiti cellulari che costituiscono l'adenoipofisi

90% dei tumori ipofisari

F>M

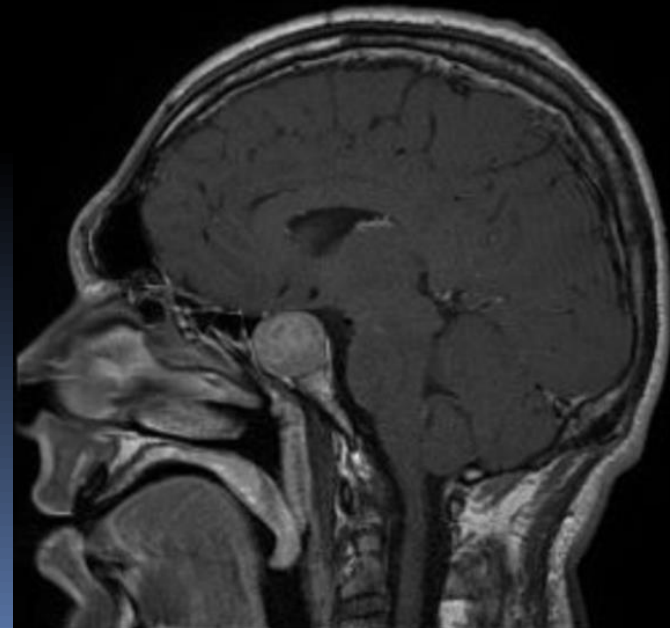
Picco di incidenza: 15-45 aa

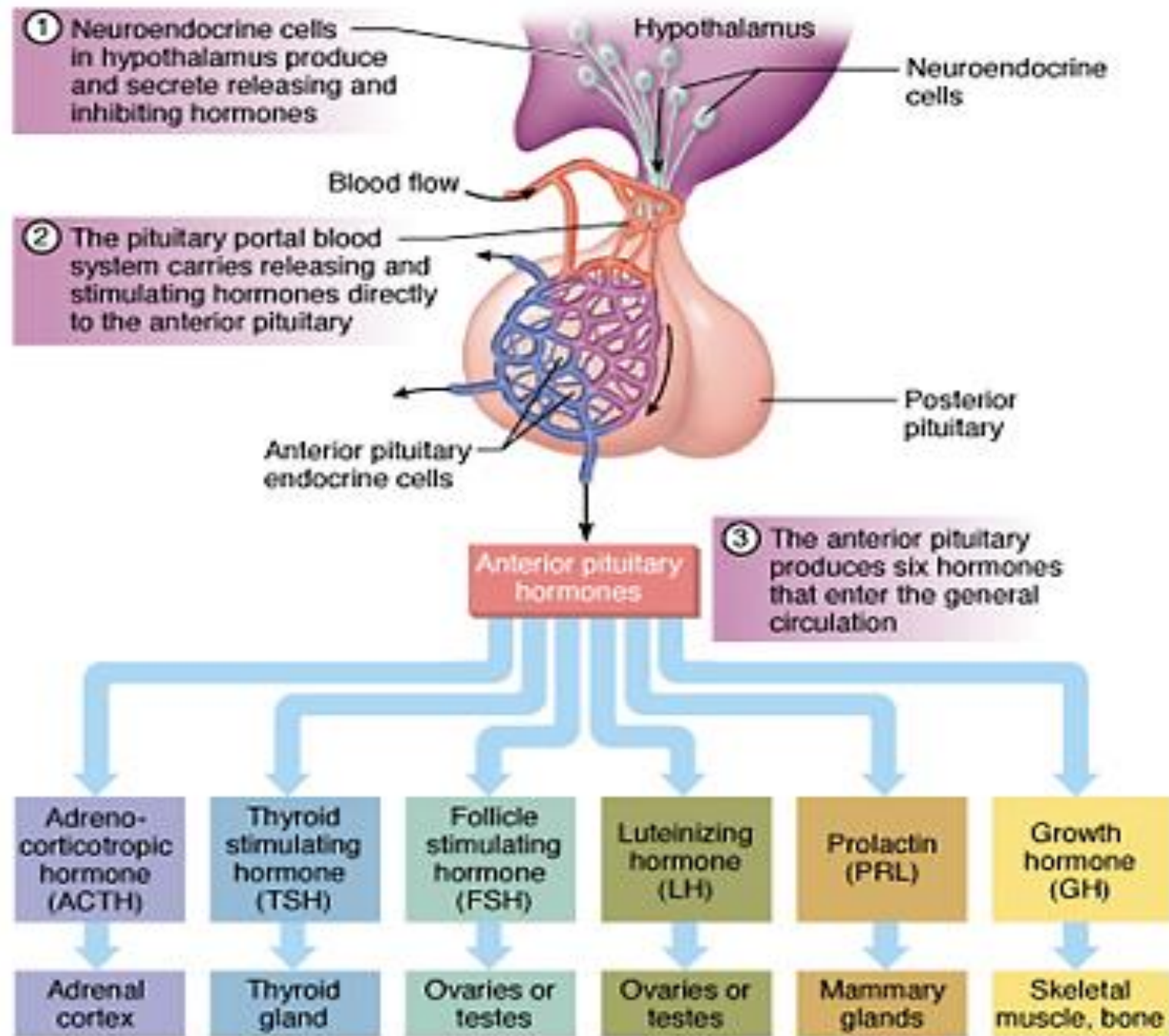


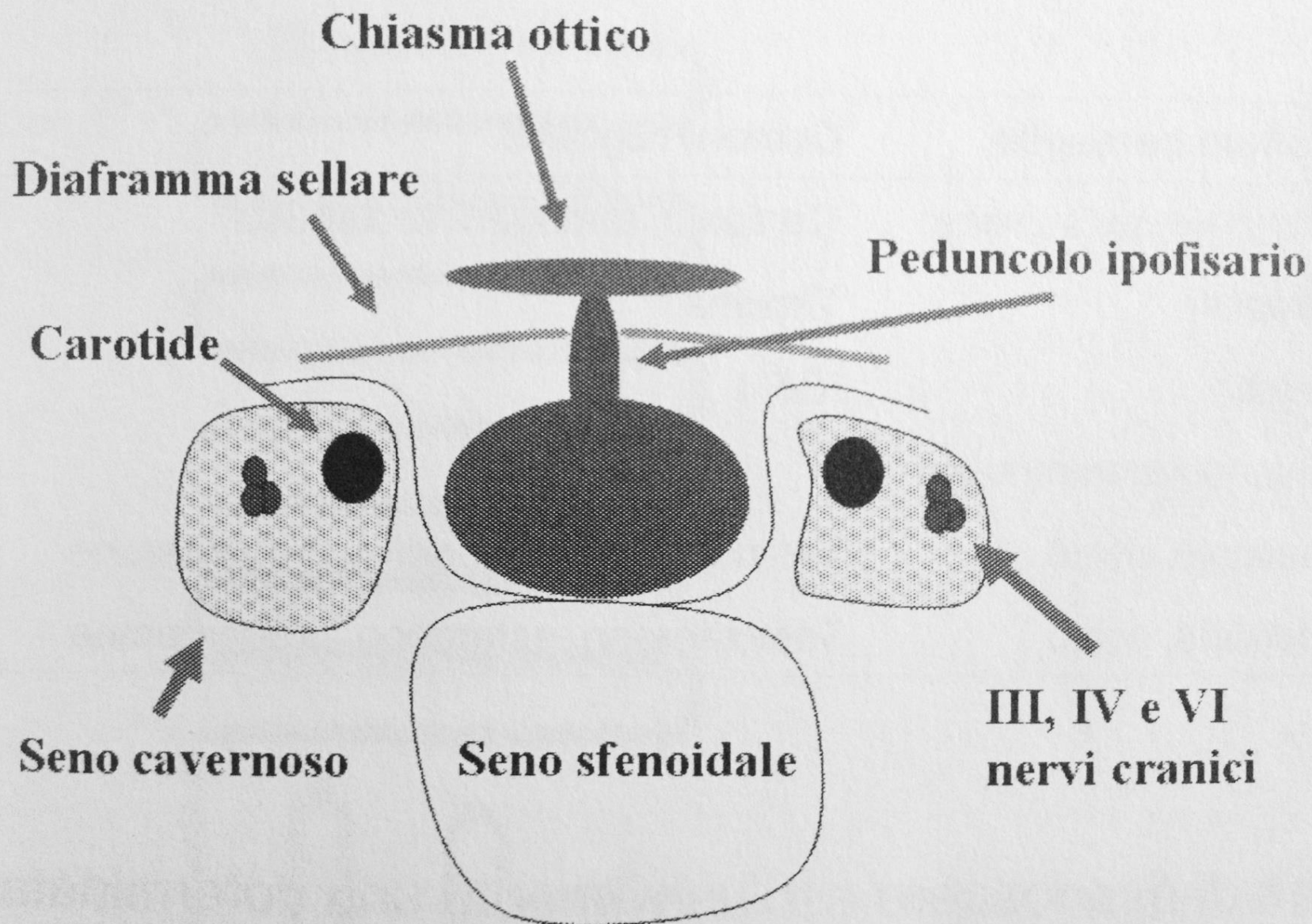
Classificazione

Micro-macroadenomi (1 cm)

Secernenti-non secernenti





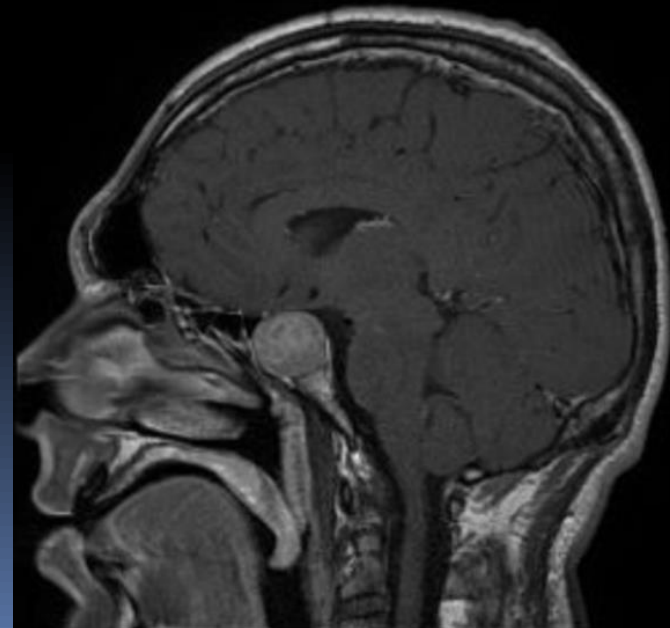


Quadro clinico

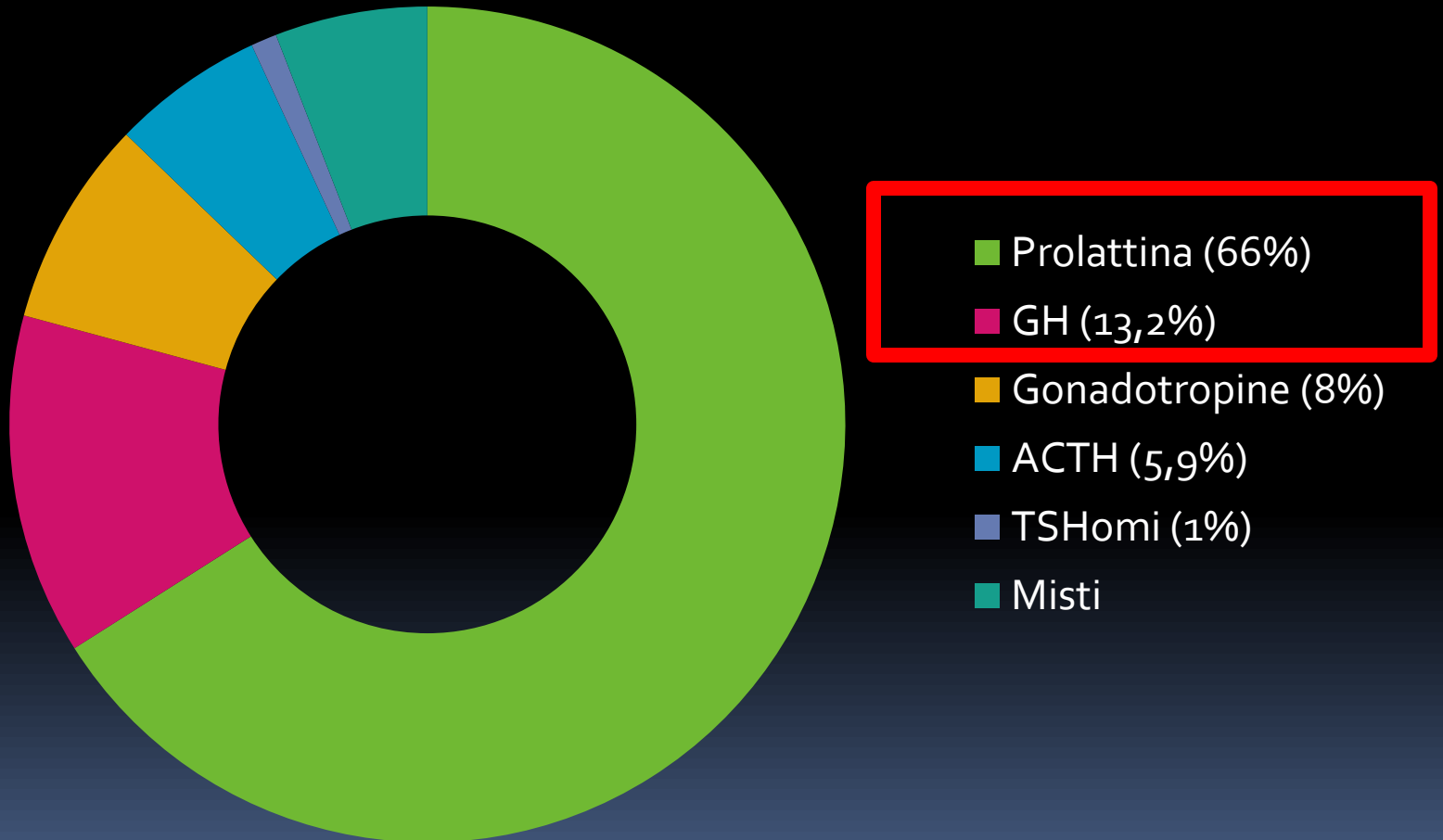
IPERPRODUZIONE ORMONALE

e/o

EFFETTO MASSA



Adenomi secernenti



Prolattina



- Proteina di 199 aa. prodotta dalle cellule lattotrope dell'adenipofisi.
- Gene sul cromosoma 6.
Dalle modificazioni del peptide originario prendono origine PRL, GH e HPL.
- Altre sedi di produzione: SNC, sistema immunitario, placenta, utero, ghiandola mammaria.

Prolattina

- Ormone fondamentale nell'indurre e mantenere la lattazione successiva al parto.
- Ruolo secondario di controllo negativo sulla funzione gonadica.
- Inibisce il rilascio di Gn-RH e conseguentemente la liberazione pulsatile di LH con assenza del picco ovulatorio. Riduce inoltre la follicologenesi e l'attività aromatasica dell'ovaio, determinando anovulazione ed ipoestrogenismo.
- Nel maschio comporta riduzione di LH e FSH, di testosterone e della spermatogenesi (ipogonadismo).

PROLATTINOMI

- Più frequentemente microadenomi
- Sesso femminile
- Forme maligne molto rare, aggressive e localmente invasive, resistenti al trattamento medico

PROLATTINOMI

Clinica

Iperprolattinemia

Effetto centrale	Effetto periferico
Inibizione della secrezione pulsatile di GnRH (per aumento del tono oppioide) ↓ Blocco della ciclicità di FSH e LH e riduzione della funzione gonadica	Interferenza con la maturazione del follicolo ovarico per blocco della secrezione di 17beta-estradiolo (donna) Riduzione della conversione di T in DHT (uomo)

PROLATTINOMI

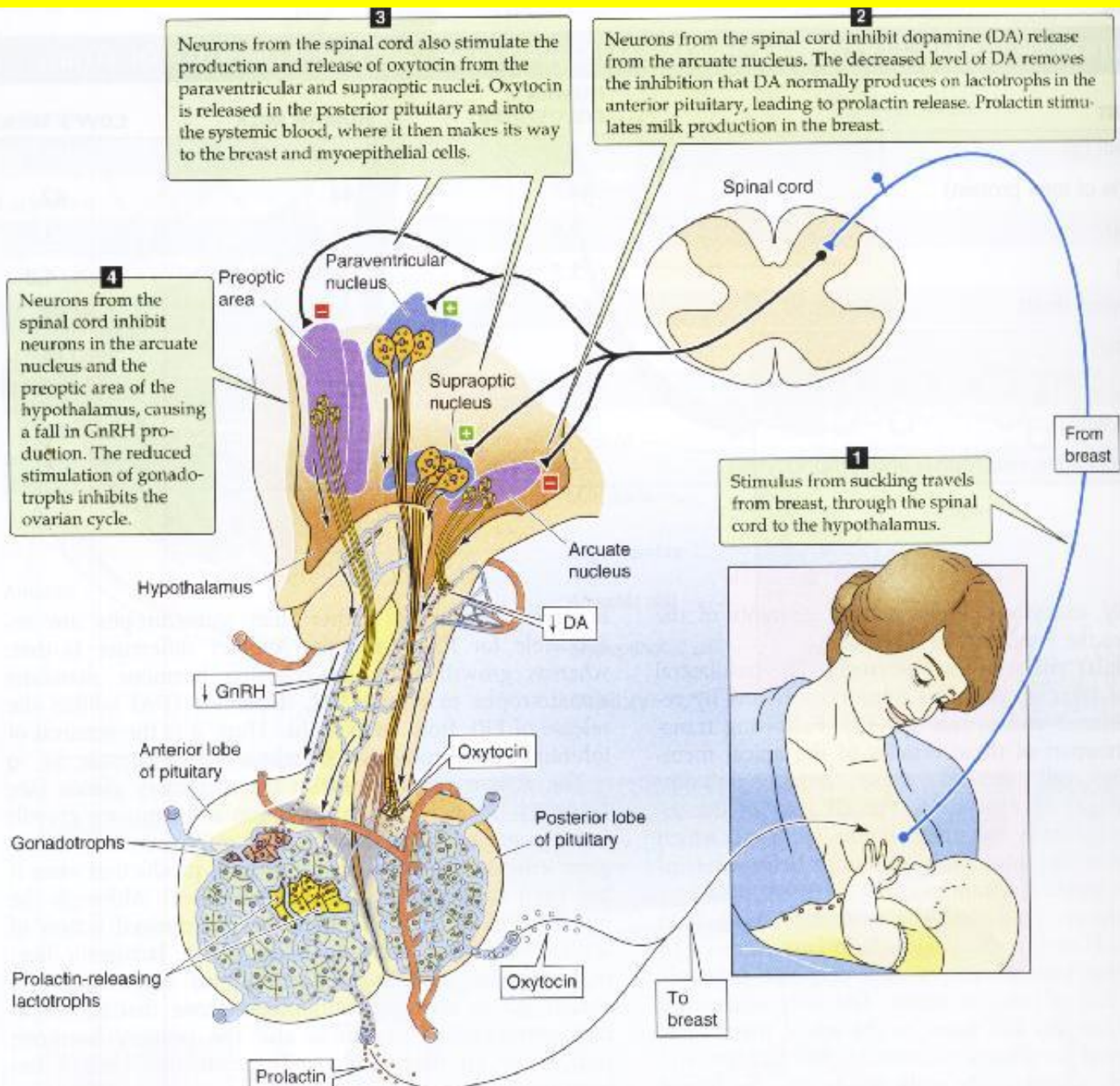
Clinica

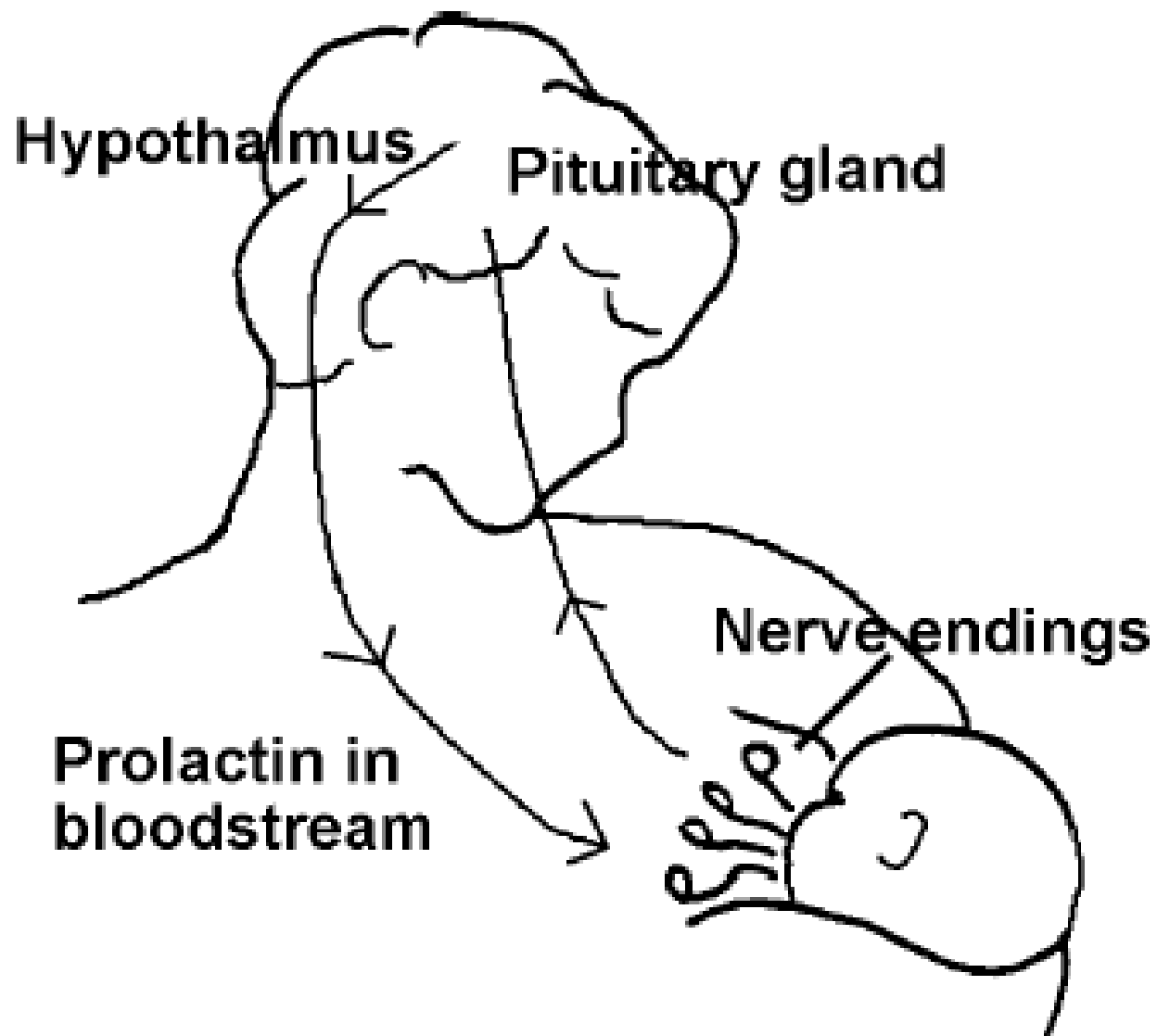
<i>NELLA DONNA</i>	<i>NELL'UOMO</i>	<i>IN ENTRAMBI I SESSI</i>
Amenorrea	Riduzione della libido	Ritardo dello sviluppo puberale
Oligomenorrea	Galattorrea	Osteoporosi
Polimenorrea	Ginecomastia	
Galattorrea	Impotenza	
Infertilità	Oligospermia	
Riduzione della libido	Infertilità	

Diagnosi differenziale (1)

CAUSE FISIOLOGICHE

- Gravidanza
- Allattamento
- Suzione del capezzolo
- Sonno
- Esercizio fisico
- Stress

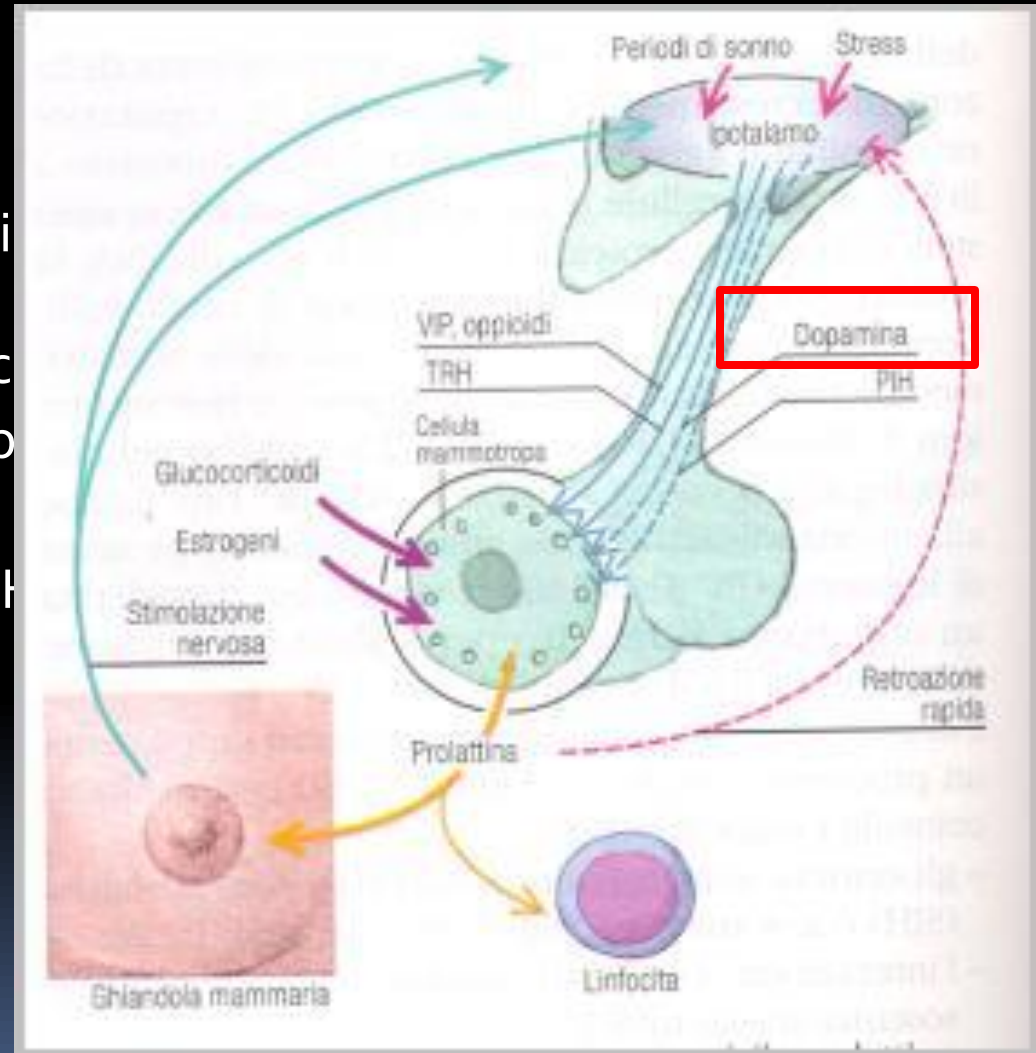




Diagnosi differenziale (2)

CAUSE FARMACOLOGICHE

- Antagonisti dopaminergici (butirrofenoni, tioxanteni)
- Tiapridici (sulpiride, metoclopramide)
- Inibitori della sintesi di dopamina
- Antidepressivi
- Antagonisti istaminergici
- Oppiacei
- Verapamil
- Estrogeni (a dosi elevate)
- Antiandrogeni



Diagnosi differenziale (3)

CAUSE PATOLOGICHE

- IPOFISARIE (PROLATTINOMA, adenoma a secrezione mista, adenomi non secernenti)
- IPOTALAMO-IPOFISARIE (tumori primitivi e secondari, empty sella, malattie infiltrative, sezione del peduncolo, terapia radiante)
- iperPRL idiopatica
- Ipotiroidismo primitivo
- PCOS
- Tumori produttori estrogeni
- Cirrosi epatica
- IRC

Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Shlomo Melmed, Felipe F. Casanueva, Andrew R. Hoffman, David L. Kleinberg, Victor M. Montori, Janet A. Schlechte, and John A. H. Wass

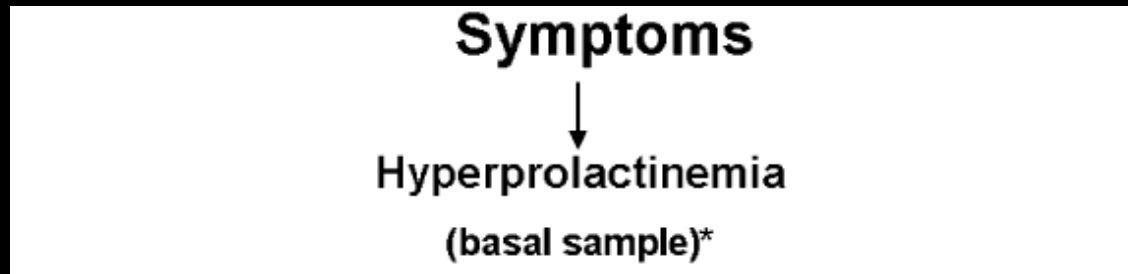
J Clin Endocrinol Metab, February 2011, 96(2):273–288

Clinical Endocrinology (2006) 65, 265–273

Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas

Felipe F. Casanueva*, Mark E. Molitch†, Janet A. Schlechte‡, Roger Abs§, Vivien Bonert¶, Marcello D. Bronstein**, Thierry Bruett††, Paolo Cappabianca‡‡, Annamaria Colao§§, Rudolf Fahlbusch¶¶, Hugo Fideleff***, Moshe Hadani†††, Paul Kelly‡‡‡, David Kleinberg§§§, Edward Laws¶¶¶, Josef Marek****, Maurice Scanlon††††, Luis G. Sobrinho‡‡‡‡, John A.H. Wass§§§§ and Andrea Giustina¶¶¶¶

Algoritmo diagnostico



Valori normali di PRL < 25 µg/L (donna)/ 20 µg/L (uomo)

Una singola determinazione è sufficiente per la diagnosi (evitare eccessivo stress da venipuntura). In caso dubbio dosaggio a intervalli di 15-20 minuti

In iperPRL asintomatica valutare MACROPROLATTINEMIA

Macroprolattinemia

L'85% della PRL nel siero si trova sotto forma di monomero, il restante 15% sotto forma di polimeri.

Macroprolattinemia: predominanza di polimeri; queste forme sono biologicamente meno attive e non danno sintomatologia franca (alcuni paucisintomatici: 20% galattorrea, 45% oligomenorrea).

Studi retrospettivi hanno dimostrato che il 40% delle iperPRL sono macroprolattinemie

Algoritmo diagnostico

Anamnesi patologica

Anamnesi fisiologica

Anamnesi farmacologica

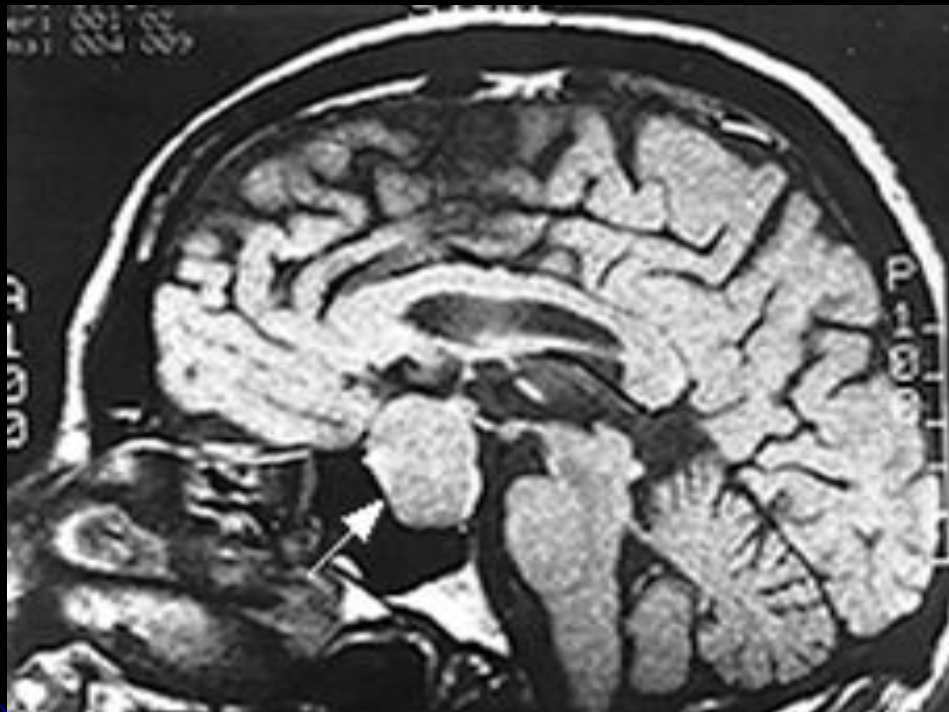
Esame obiettivo (spremitura del capezzolo per galattorrea)

Valutazione laboratoristica: TSH reflex, funzionalità epatica e renale, HCG



RMN con mdc

Prolattinoma e RMN



RMN con gadolinio della regione ipotalamo-ipofisaria

Terapia

TERAPIA MEDICA (DOPAMINO-AGONISTI)

TERAPIA CHIRURGICA :

solo in pazienti con resistenza ai dopamino-agonisti, con macroadenomi che hanno già dato segni compressivi e con tendenza all'aumento di dimensioni.

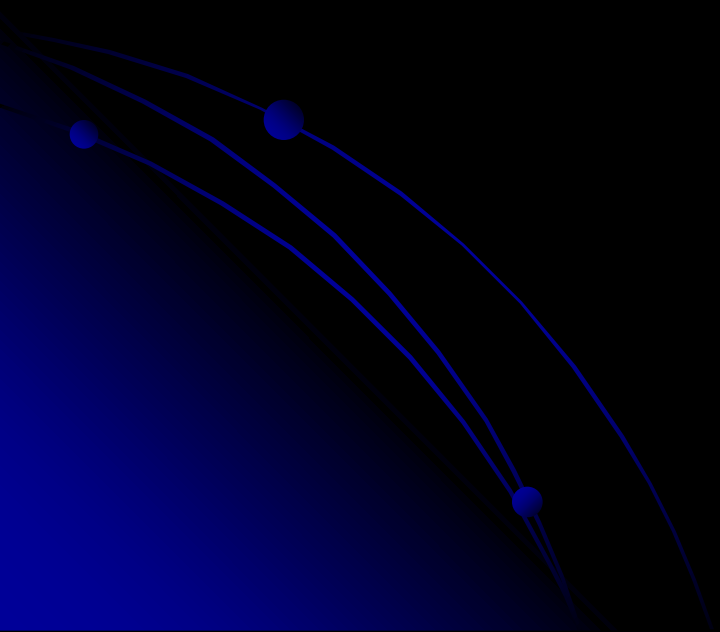
RADIOTERAPIA

Terapia chirurgica

VIA TRANSFENOIDALE

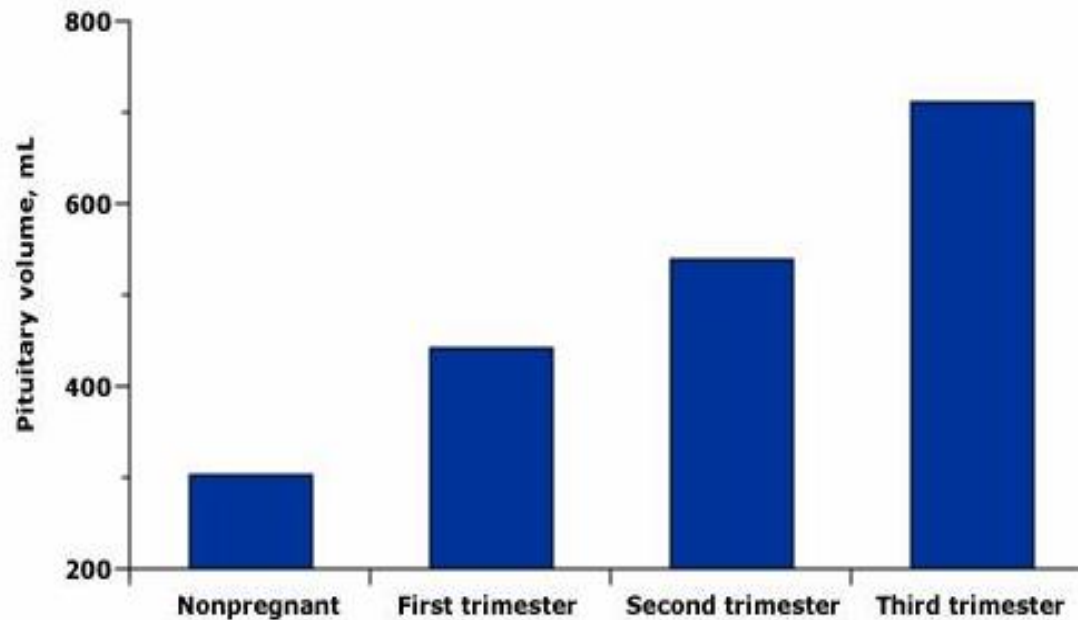
VIA CRANIOTOMICA

Prolattinomi e gravidanza



Estrogeni e volume ipofisario

Pregnancy increases pituitary volume



Pituitary volume, as assessed by magnetic resonance imaging, in the nonpregnant state and during pregnancy in 19- to 23-year-old normal women. There is a progressive increase in pituitary volume during pregnancy. Data from Gonzales, JG, Elizondo, G, Saldivar, D, et al, *Am J Med* 1988; 85:217.

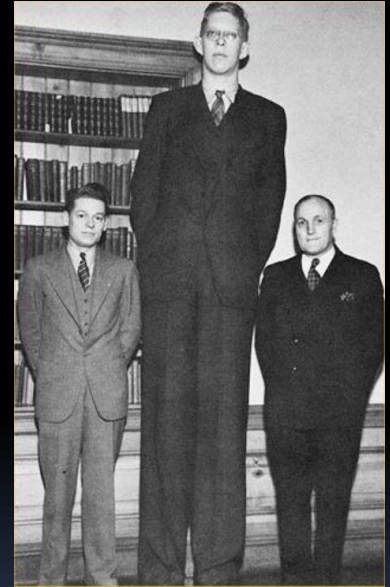
In alcuni casi...

- Miglioramento del volume del prolattinoma o una riduzione o normalizzazione dei valori di PRL, fino al quadro della “sella vuota”.
- Effetto forse mediato da necrosi e microinfarti indotti dagli stessi estrogeni sulle cellule adenomatose.
- Rischio di crescita del prolattinoma in gravidanza basso per microprolattinomi (2.6%) ed i macroprolattinomi trattati chirurgicamente prima della gravidanza (5%). Alto per i macroprolattinomi trattati con dopaminergici (31%).
- Fondamentale un attento follow-up della gravida per scongiurare un aumento di volume ghiandolare.

SOMATOTROPINOMI (GH-secernenti)

Si manifestano clinicamente in relazione all'età di insorgenza:

GIGANTISMO IPOFISARIO se prima della saldatura epifisaria (eccessiva crescita lineare, generalmente armonica)



ACROMEGALIA se dopo la saldatura epifisaria

EPIDEMIOLOGIA

- INCIDENZA: 2,8-4 casi/milione di abitanti/anno
- PREVALENZA: 38-69 casi/milione di abitanti
- ETA' ALLA DIAGNOSI: 4° decade di vita
- SESSO: F/M= 1,2/1
- RITARDO NELLA DIAGNOSI: 7-10 aa

ACROMEGALIA

cause

IPOFISARIA (98%)

Eccessiva secrezione di GH

Adenoma GH-secrente

Adenoma misto (30% PRL-GH)

Carcinoma ipofisario GH-secrente

EXTRAPOFISARIA (<2%)

▪ Eccessiva secrezione di GH

Adenoma ectopico (seno sfenoidale o parafaringeo)

NET pancreatico

▪ Eccessiva secrezione di GHRH

Neoplasie ipotalamiche (amartoma, coristoma, ganglioneuroma)

Ectopico periferico (NET pancreatico, carcinoma a piccole cellule del polmone)

ACROMEGALIA

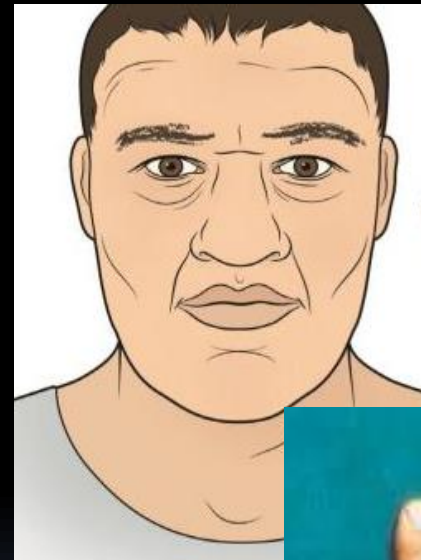
Clinica

Modificazioni somatiche

Prominenza arcate sopraccigliari e zigomatiche, prognatismo mandibolare, diastasi dentaria, allargamento piramide nasale

Ingrossamento delle estremità

Visceromegalia, poliposi del colon







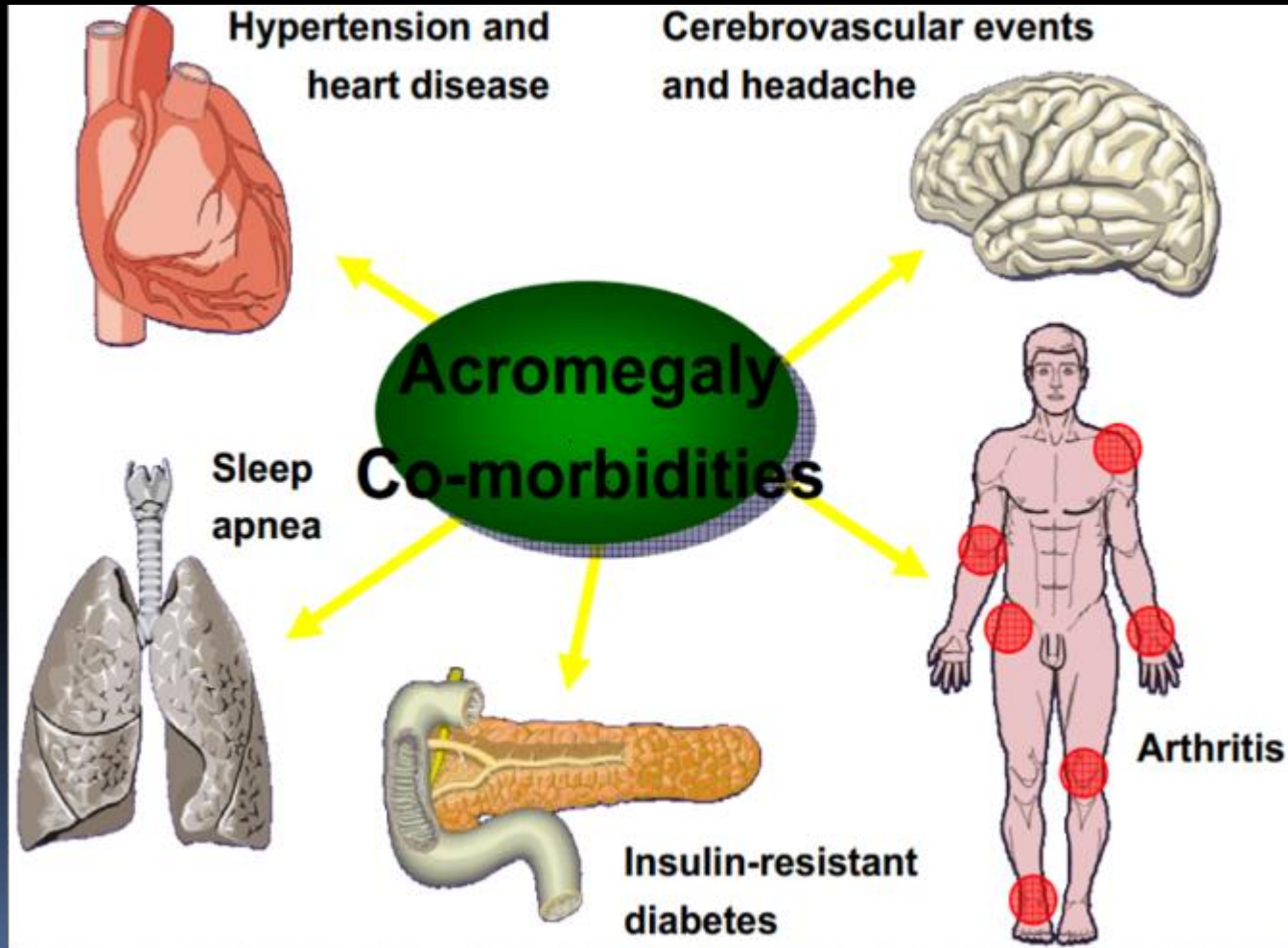




SEGNI NEUROLOGICI (effetto massa)

- Cefalea
- Disturbi del CV (emianopsia bitemporale)
- Diplopia, Oftalmoplegia
- Rinoliquorrea
- Idrocefalo ostruttivo
- Epilessia temporale (rara)
- Apoplessia ipofisaria (cefalea acuta, diplopia, amaurosi).

ACROMEGALIA complicanze



COMPLICANZE

- Malattie del sistema cardiovascolare
- Malattie metaboliche
- Artropatia
- Neuropatia
- Malattie del sistema respiratorio
- Neoplasie

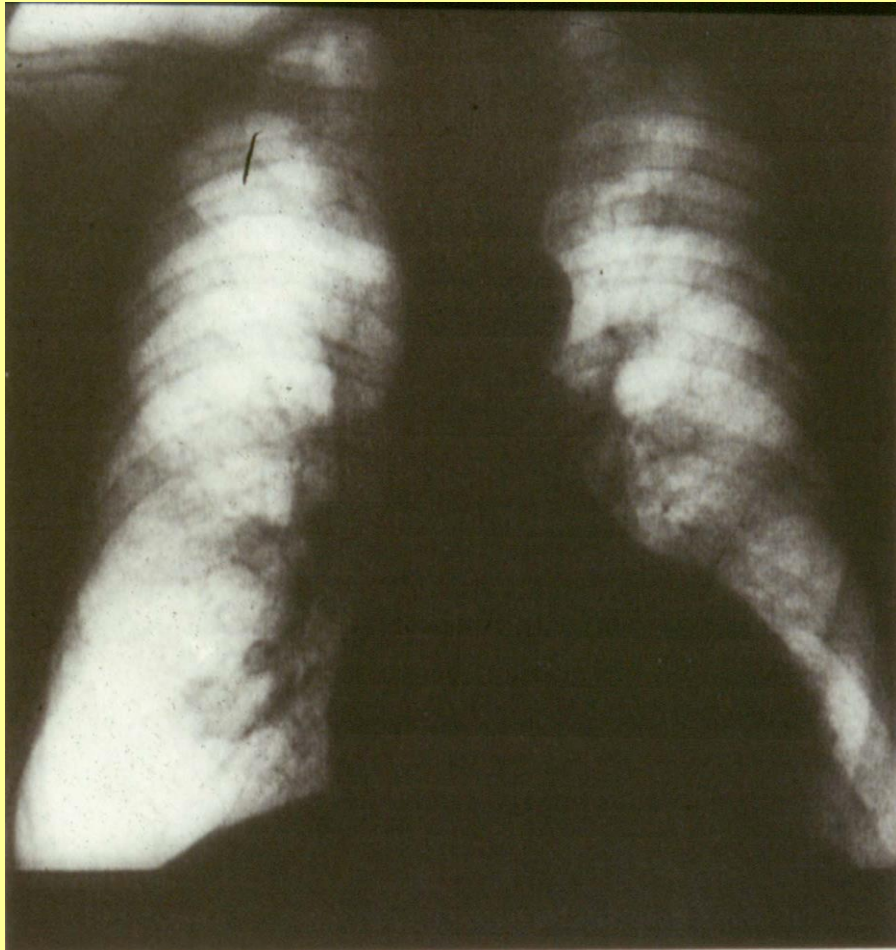
COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI

CARDIOMIOPATIA:

- Ridotta funzione diastolica
- Aumento della massa ventricolare sx;aritmie
- Iperplasia fibrosa del tessuto connettivo

IPERTENSIONE

- Peggioramento delle condizioni cardiologiche



basale



dopo terapia

ACROMEGALIA

Screening delle complicanze

Colonscopia

Visita cardiologica con ecocardiogramma

Polisonnografia

Visita oculistica + campo visivo

Ecografia tiroidea

ESAMI DI SECONDO LIVELLO

- Colonscopia
- Visita cardiologica con ecocardiogramma
- Polisonnografia
- Visita oculistica + CV
- Ecografia tiroidea

In assenza di manifestazioni somatiche...

Pazienti con 2 o più tra le seguenti caratteristiche:

- ✓ **Diabete mellito di nuova diagnosi**
- ✓ **Artralgie diffuse**
- ✓ **Ipertensione arteriosa di nuova diagnosi o mal controllata**
- ✓ **Patologie cardiache (ipertrofia biventricolare, disfunzione sistolica/diastolica)**
- ✓ **Cefalea**
- ✓ **Iperidrosi**
- ✓ **Stanchezza cronica**
- ✓ **Perdita della vista**
- ✓ **Sindrome del tunnel carpale**
- ✓ **Sindrome delle apnee notturne**
- ✓ **Progressiva malocclusione dentaria**
- ✓ **Poliposi colon**

Algoritmo diagnostico

Sospetto clinico



GH* - IGF1 (età-correlato)

GH normale/↓
IGF1 nei limiti

DIAGNOSI IMPROBABILE

discrepanza
casi dubbi



GH ↑
IGF1 ↑

DIAGNOSI CONFERMATA

OGTT (GH > 0.4 ng/ml)

DIAGNOSI CONFERMATA



RMN ipofisi con mdc

ACROMEGALIA

Terapia

NEUROCHIRURGIA COME TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA

TERAPIA MEDICA QUANDO LA CHIRURGIA E' CONTROINDICATA O IL PAZIENTE RIFIUTA:

ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA LONG-ACTING

DOPAMINO-AGONISTI/DOPASTATINE

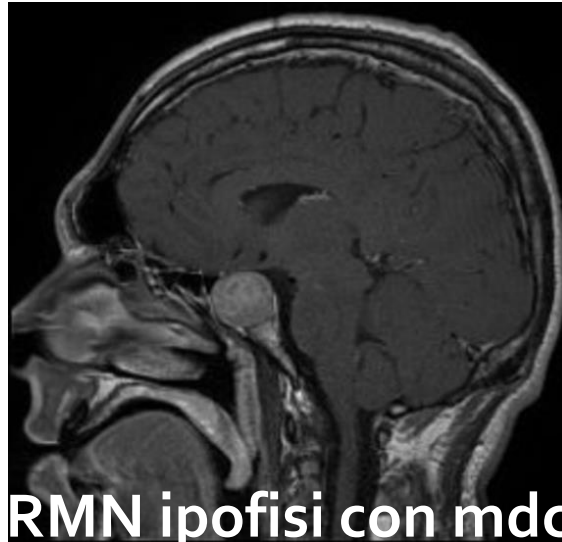
PEGVISOMANT

PASIREOTIDE

Sospetto clinico di iperproduzione ormonale



Conferma laboratoristica

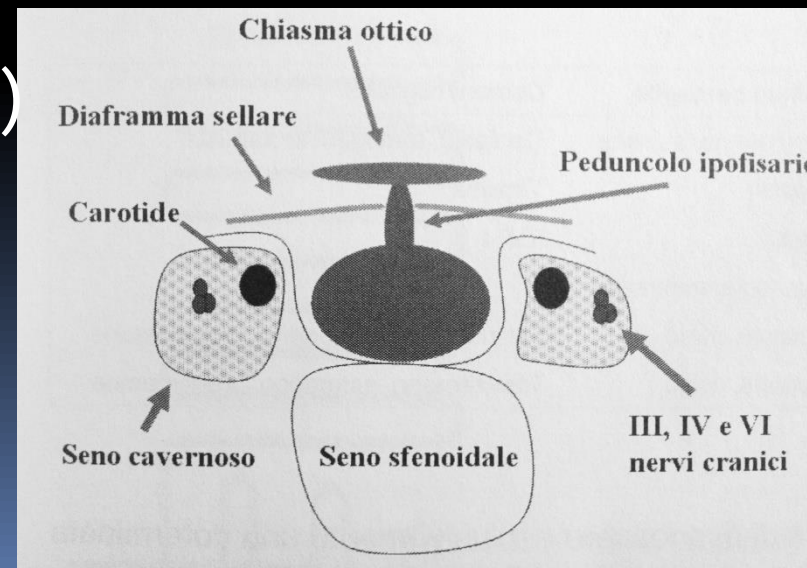


**valutazione laboratoristica altre tropine ipofisarie
(coproduzione/deficit)**

CV (se evidenza di contatto con n.ottici o chiasma ottico)

Sintomi da effetto massa

- Cefalea
- Disturbi del CV (emianopsia bitemporale)
- Diplopia, oftalmoplegia
- Rinoliquorrea
- Idrocefalo ostruttivo
- Epilessia temporale (rara)
- Ipopituitarismo
- Iperprolattinemia



INCIDENTALOMA IPOFISARIO

Processo espansivo a livello della sella turcica scoperto incidentalmente durante indagini neuroradiologiche eseguite per motivi non correlati al sospetto di patologia ipotalamo-ipofisaria (epilessia, traumi...)

10% della popolazione

Per lo più adenomi non secernenti e microadenomi

INCIDENTALOMA IPOFISARIO

Clinical Practice Guideline

Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Pamela U. Freda, Albert M. Beckers, Laurence Katznelson, Mark E. Molitch, Victor M. Montori, Kalmon D. Post, and Marv Lee Vance

Escludere sindromi da ipersecrezione ormonale (anche nei pazienti asintomatici)

Prolattinemia

Prolattinemia in campioni diluiti (solo nei macroadenomi voluminosi)

IGF-I

GH (solo in pazienti con IGF-I elevato)

Screening biochimico per sindrome di Cushing (solo in pazienti con sospetto clinico)

Screening minimo per escludere ipopituitarismo

FT₄, cortisolemia, testosterone totale

LH, FSH, IGF-I, TSH (

RMN con mdc per meglio definire natura ed estensione dell'adenoma