

2. Quadri Clinici

4. Gli adenomi ipofisari

Roberto Attanasio & Renato Cozzi

4.a. Generalità

Definizione ed epidemiologia

Gli adenomi ipofisari sono lesioni che occupano spazio all'interno della sella turcica. Possono avere estensione (*cf. cap 1b a pag 15*):

- sovra-sellare, verso le strutture ottiche ed il III ventricolo, determinando alterazioni visive, cefalea ed idrocefalo
- latero-sellare, con invasione del seno cavernoso fino al lobo temporale, determinando diplopia, ptosi e oftalmoplegia e raramente epilessia temporale
- inferiore, verso il seno sfenoidale e le cellette etmoidee.

Sono le lesioni più comuni nella regione sellare, rappresentando il 10-15% dei tumori intra-cranici.

Possono essere presenti come reperto incidentale alla RMN eseguita per altre ragioni (fino al 20% di una popolazione di soggetti sani senza problemi di funzionalità ipofisaria).

Non differenze di sesso né di età.

Nella maggior parte dei casi sono lesioni singole (solo in < 1% sono multiple).

Talvolta sono nell'ambito di una MEN-1.

Classificazione

La vecchia classificazione che divideva gli adenomi in base alle **proprietà tintoriali** delle cellule costituenti (acidofili, basofili e cromofobi) non è più impiegata, perché c'è una scarsa correlazione fra le proprietà tintoriali e il tipo cellulare dell'adenoma.

Gli adenomi si distinguono attualmente sulla base di tre criteri: le dimensioni, l'invasione delle strutture circostanti e la capacità secretoria.

In base alle **dimensioni** si distinguono:

- microadenomi, inferiori ad 1 cm di diametro;
- macroadenomi, superiori ad 1 cm;
- adenomi giganti, maggiori di 3 cm;
- le lesioni di circa 1 cm vengono definite mesoadenomi.

La classificazione dimensionale non ha un significato solo anatomico, ma identifica due categorie tumorali con differenti modalità di sviluppo: i microadenomi generalmente rimangono tali, i macroadenomi di solito aumentano di dimensioni.

Inoltre, in base alla **localizzazione** gli adenomi si distinguono in:

- intra-sellari
- extra-sellari.

La presenza di **invasione macroscopica** delle strutture circostanti (seno cavernoso) riveste un significato prognostico negativo in relazione alla possibilità di guarigione chirurgica radicale.

In base alle **caratteristiche secretorie**, si distinguono:

- **adenomi clinicamente non funzionanti**, in cui le cellule tumorali non producono sostanze ormonalmente attive, oppure i prodotti della secrezione tumorale rimangono all'interno dell'adenoma, oppure i secreti non determinano una sindrome clinica corrisponden-

te (gonadotropinomi). Questi adenomi si manifestano quindi soprattutto per gli effetti di tipo massa sulle strutture circostanti (disturbi visivi/campimetrici, cefalea) e sulla funzione ipofisaria (ipopituitarismo) (cfr cap 4c a pag 55).

- **adenomi secernenti** in cui l'ipersecrezione ormonale causa sindromi cliniche tipiche:
 - ipogonadismo e galattorrea se producono PRL (cfr cap 4d a pag 58);
 - acromegalia/gigantismo se GH (cfr cap 4e a pag 63);
 - ipercortisolismo se ACTH (cfr cap 4f a pag 69);
 - ipertiroidismo se TSH (cfr cap 4g a pag 77).

Gli adenomi secernenti producono di solito un solo ormone in eccesso, ma non è rara l'ipersecrezione associata di 2 o più ormoni. L'associazione più frequente è GH e PRL.

La determinazione dei prodotti di secrezione ormonale inquadra quindi le caratteristiche cliniche dell'adenoma oppure la presenza di un'insufficienza ipofisaria causata da effetto massa della lesione adenomatosa sul tessuto ipofisario sano circostante.

Diagnosi differenziale

Gli adenomi ipofisari devono essere differenziati dalle altre lesioni della regione ipotalamo-ipofisaria (cfr cap 30 a pag 233) e dai casi di **iperplasia ipofisaria** (cfr cap 25a a pag 171), che si osservano in situazioni fisiologiche (soprattutto nel sesso femminile per azione degli estrogeni) e patologiche. Esistono poi forme di iperplasia ipofisaria senza nessuna causa apparente.

Tabella 4a.1 – CAUSE DI IPERPLASIA IPOFISARIA

| | |
|---------------------|--|
| Fisiologiche | pubertà gravidanza allattamento |
| Patologiche | ipotiroidismo primario ipogonadismo primario di lunga durata specialmente in età giovanile iperplasia delle cellule GH-secernenti per ipersecrezione eutopica o ectopica di GHRH iperplasia delle cellule ACTH-secernenti per ipersecrezione eutopica o ectopica di CRH |

Manifestazioni cliniche

Vanno sempre ricercati sintomi e segni **da ipersecrezione ormonale**:

- iperprolattinemia (cfr cap 4d a pag 58)
 - acromegalia (cfr cap 4e a pag 63)
 - ipercortisolismo (cfr cap 4f a pag 69)
 - ipertiroidismo (cfr cap 4g a pag 77)
- e sintomi e segni **da massa**:
- neuro-oftalmologici:
 - la riduzione dell'acuità visiva e/o la comparsa di danni campimetrici a carico dei settori temporali sono i sintomi principali che portano alla diagnosi di adenoma ipofisario;
 - cefalea senza caratteristiche specifiche
 - diplopia e ptosi palpebrale (per estensione laterale dell'adenoma)

- endocrini:
 - l'ipogonadismo è il più frequente, mentre gli altri deficit ipofisari sono correlati alle dimensioni dell'adenoma.

Terapia

Vedi i paragrafi relativi alle singole forme in questo capitolo.

Bibliografia

Kovacs K, Horvath E, Vidal S. Classification of pituitary adenomas. J NeuroOncol 2001, 54: 121–7.

Kontogeorgos G. Classification and Pathology of Pituitary Tumors. Endocrine 2005, 28: 27–35.

Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, and Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. Eur J Endocrinol 2007, 156: 203–16.

4.b. Patogenesi

Premessa

È difficile stabilire se le alterazioni presenti all'interno della cellula tumorale in ogni tessuto neoplastico rappresentino:

- un evento patogenetico primitivo, responsabile della trasformazione cellulare;
- un'alterazione promuovente o facilitante la progressione tumorale;
- un epifenomeno secondario alla presenza del tumore.

La dimostrazione di un nesso causale fra la presenza di un'alterazione osservata nel tumore e l'oncogenesi umana richiede, infatti, che siano soddisfatti molteplici criteri.

1. L'alterazione in questione deve essere presente in quel particolare tipo cellulare.
2. La sua espressione deve essere significativamente diversa (in eccesso o in difetto) rispetto alle cellule normali dello stesso tessuto.
3. La disregolazione del gene che si ritiene responsabile dell'alterazione osservata, deve dipendere da una mutazione somatica o da un'alterazione dei suoi fattori di controllo.
4. Il deficit o l'eccesso del fattore in questione dovrebbe influenzare qualche processo misurabile *in vitro*, quale la proliferazione o la trasformazione di un modello cellulare controllato.
5. La stessa risposta si dovrebbe osservare in un modello animale sperimentale.
6. Il deficit o l'eccesso del fattore in questione in un animale geneticamente modificato dovrebbe portare ad evidenziare le caratteristiche istologiche dell'adenoma, ma nei modelli animali in cui è stata indotta, per esempio, un'alterazione attivante di *gyp* (come si osserva in alcuni casi di acromegalia) non si sono dimostrati adenomi ipofisari, ma solo iperplasia.
7. Le risposte scatenate dal fattore in questione dovrebbero integrarsi con altri meccanismi a cascata già noti nello sviluppo normale o patologico dell'ipofisi.
8. Ogni interruzione in questa cascata di reazioni dovrebbe portare alla regressione della patologia tumorale.

Meccanismi patogenetici

Per la patogenesi degli adenomi ipofisari sono stati ipotizzati diversi meccanismi.

Influenza di ormoni ipotalamici

Esistono numerosi **dati a favore** di una dipendenza degli adenomi ipofisari da influenze ipotalamiche, tra cui i più importanti sono:

- la presenza di risposte ormonali (normali o paradosse) a stimolazione o inibizione con neuro-ormoni ipotalamici;
- la formazione di adenomi secondari da *feed-back* nelle condizioni di insufficienza ormonale prolungata periferica, quali adenomi ACTH- o TSH- o gonadotropine-secernenti in pazienti portatori, rispettivamente, di deficit enzimatico surrenalico o ipotiroidismo o ipogonadismo primario;
- la riduzione del volume tumorale durante trattamento con neuro-farmaci (dopaminergici o analoghi della somatostatina);
- l'insorgenza di recidive in alcuni pazienti ritenuti guariti da un precedente intervento neurochirurgico.

Per contro esistono importanti **dati contrastanti** con quest'ipotesi:

- la monoclonalità delle cellule adenomatose, cioè la loro derivazione da una stessa cellula trasformata;
- l'istologia, che nel caso dei tumori secernenti dimostra ipo-atrofia del tessuto circostante l'adenoma e non iperplasia, e nel caso di ipersecrezione ectopica di GHRH o CRH dimostra iperplasia e non adenoma;
- la guarigione definitiva nella maggior parte dei casi dopo neurochirurgia efficace.

Mutazioni genetiche

Geni normalmente espressi nell'ipofisi. Una serie di geni controlla le diverse tappe di sviluppo dell'ipofisi normale (*Pit-1, Prop-1, T-pit, Hesx1, Pitx2, Lhx3, Lhx4*) (cfr cap 1a a pag 13), ma loro mutazioni sono state descritte solo in particolari casi di ipopituitarismo (isolato o associato ad altri difetti embriogenetici) e mai in caso di adenomi ipofisari.

Oncogeni. Vista la monoclonalità delle cellule adenomatose, sono state ricercate mutazioni di oncogeni (*myc, ras, myb, fos, bcl*), che negli adenomi tipici non sono mai state trovate. Per contro, mutazioni di *ras* sono state descritte negli adenomi aggressivi e nei carcinomi ipofisari (cfr cap 24 a pag 164).

Una mutazione attivante di *gsp*, che porta ad un aumento della proteina trasduttrice del segnale G_{α} , è stata trovata in una certa percentuale di adenomi GH-secernenti (fino al 10%) e nei pazienti portatori di sindrome di McCune-Albright.

Per un altro oncogene, *PTTG*, il cui ruolo fisiologico è quello di regolare la separazione dei cromatidi durante la mitosi, è stata descritta un'espressione aberrante, che porta ad instabilità cromosomica e aneuploidia, come evento precoce nella cascata di eventi che porta all'oncogenesi ipofisaria.

Geni onco-soppressori. Sono geni normalmente implicati nella soppressione della crescita cellulare. La perdita di funzione avviene solo per inattivazione di entrambi gli alleli, che di solito si associa a grossolane perdite di materiale cromosomico. Questo fenomeno, noto come perdita di eterozigotà, è stato descritto nel 20% degli NFPA in una particolare regione del cromosoma 11, anche se non sembra essere coinvolto il gene *menin* (causa della MEN-1), che risiede in quella zona.

Mentre alcuni onco-soppressori, quali *p53, Rb, NM23*, non sembrano essere mutati negli adenomi ipofisari, per altri (*p16, p18, p27, GADD45*) vi sarebbero dati a favore di un coinvolgimento.

Fattori di crescita

Il legame di fattori di crescita (FGF-4, EGF, IGF-I, PDGF, b-FGF, TGF e NGF) a recettori cellulari di membrana di tipo tirosin-kinasi attiva una cascata di segnali promuoventi la crescita cellulare.

Recettori di membrana per fattori ipotalamici

Solo in casi aneddotici è stata dimostrata la presenza di mutazioni nei recettori di neuro-ormoni, quali dopamina, somatostatina, TRH, che potrebbero essere responsabili di trasduzione anormale del segnale.

Recettori ormonali

Negli NFPA sono state descritte alterazioni dell'espressione dei recettori nucleari per gli steroidi/ormoni tiroidei, che potrebbero portare ad un'alterata regolazione ormonale, modificare l'espressione di geni ipofisari ed i meccanismi regolatori della crescita cellulare.

Meccanismi post-recettoriali

La subunità regolatoria di tipo I- α della protein-kinasi A (PRKAR1 α) è mutata nel Complesso di Carney, rara patologia familiare che oltre a adenomi ipofisari comprende mixomi cardiaci, lesioni maculari cutanee pigmentate e tumori surrenalici (*cfv cap 17 a pag 137*).

Vascolarizzazione

Il suo ruolo nella genesi degli adenomi ipofisari è controverso, perché i dati sono contrastanti: alcuni l'hanno dimostrata aumentata ed altri diminuita.

In **conclusione**, l'eziologia dei tumori ipofisari non è ancora chiara e dipende probabilmente da molteplici fattori, iniziati e promuoventi. Come in tutti i tumori, l'evento iniziale responsabile della formazione dell'adenoma è probabilmente un'anomalia intrinseca in una singola cellula progenitrice. La crescita tumorale necessita successivamente di fattori promuoventi, che in alcune neoplasie ipofisarie sono rappresentati da un'alterata regolazione ipotalamica. Le altre anomalie dimostrate all'interno della cellula tumorale (espressione aumentata o diminuita di oncogeni, anti-oncogeni o fattori di crescita e loro recettori) potrebbero essere invece solo una conseguenza della trasformazione tumorale e non la causa diretta dell'oncogenesi.

Bibliografia

- Gittoes NJL. *Current perspectives on the pathogenesis of clinically non-functioning pituitary tumours. J Endocr* 1998, 157: 177–86.
- Ezzat S. *Pituitary Tumor Pathogenesis—The Hunt for Novel Candidate Genes Continues. J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5116–8.
- Melmed S. *Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. J Clin Invest* 2003, 112: 1603–18.
- Farrell WE. *Pituitary tumours: findings from whole genome analyses. Endocr Relat Cancer* 2006, 13: 707–16.

4.c. Adenomi clinicamente non funzionanti

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

Sono il tipo più frequente di adenoma ipofisario.

Eziologia

Possono essere presenti nel contesto di una MEN.

Biochimica

Iperprolattinemia da deconnessione ipotalamica, per l'interferenza della lesione sulla regolazione della PRL, normalmente inibitoria.

Ipopituitarismo.

Contesto clinico

- Danno visivo (per la compressione sulle vie ottiche): riduzione dell'acuità e difetti campimetrici mono o bilaterali con perdita della sensibilità nei settori temporali fino all'atrofia ottica; raramente diplopia.
- Cefalea
- Ipopituitarismo (soprattutto ipogonadismo)
- Galattorrea rara

Esami di base e test dinamici

Il dosaggio della PRL (da eseguire mediante diluizioni progressive, quando le dimensioni della lesione ipofisaria sono molto voluminose, per escludere *hook effect*, cfr cap 26 a pag 199) è l'esame di prima scelta per diagnosticare/escludere la presenza di macroprolattinoma (cfr cap 4d a pag 58).

Il dosaggio del GH va riservato ai casi in cui è presente il sospetto di acromegalia/gigantismo (cfr cap 4e a pag 63). Gli altri dosaggi vanno sempre eseguiti per la valutazione della funzione ipofisaria e per l'esclusione di un adenoma secernente gonadotropine.

- Cortisolemia/CLU
- FT₄, TSH
- Gonadotropine (LH, FSH)
- nel maschio testosterone
- nella femmina con amenorrea estradiolo
- IGF-I

La somministrazione isolata o combinata dei diversi ormoni ipotalamici (cosiddetto "megatest" con GHRH + CRH + TRH + GnRH) **allo scopo di valutare la riserva delle tropine ipofisarie è sconsigliata**, perché per gli assi tiroideo e gonadico non aggiunge niente alla valutazione basale degli ormoni ipofisari e periferici, mentre per l'asse surrenalico è meglio utilizzare un test più sensibile e meno costoso (ACTH test a bassa dose); l'asse GH/IGF-I va valutato (con il test GHRH + arginina) preferibilmente dopo intervento neurochirurgico e solo dopo avere iniziato le eventuali altre terapie sostitutive. **Va ricordato che sono stati segnalati casi di apoplessia dell'adenoma dopo somministrazione di neuro-ormoni ipotalamici in pazienti portatori di macroadenomi.**

Esami strumentali

RMN ipofisi
Campo visivo

Criteri Diagnostici

- Macroadenoma senza segni, sintomi o dati ormonali compatibili con ipersecrezione ormonale, salvo eventuale modesto aumento di PRL (fino a 100 ng/mL) per compressione sul peduncolo ipofisario
- Valori patologici di PRL richiedono **sempre** RMN sellare
- Considera sempre l'unità di misura della PRL (1 ng/mL \approx 25 μ U/mL)

Terapia

La terapia di scelta è l'asportazione **neurochirurgica** (cfr cap 28a a pag 213), quasi sempre per via TNS.

Quando la lesione è intra-sellare, viene riscontrata dopo l'esecuzione di RNM dell'encefalo in assenza di contesto clinico per adenoma ipofisario, e non determina né compressione delle vie ottiche né altri sintomi meccanici, bisogna considerare la presenza di incidentaloma ipofisario ed eseguire semplicemente un **monitoraggio** seriato (6-12 mesi) della RMN, perché in circa metà dei casi la lesione non cresce.

L'asportazione radicale dell'adenoma viene ottenuta fino all'80% dei casi, perché il tumore, anche se gigante (> 3 cm), raramente infiltra o invade le strutture circostanti. Dopo l'intervento neurochirurgico, il *follow-up* viene effettuato mediante RMN dopo 4 e 12 mesi, poi annuale per un numero arbitrario di anni (di solito 5) e poi più distanziato, in relazione alla presenza di residuo/recidiva post-operatorio e ai risultati dell'esame immuno-istochimico (IIC) sul pezzo operatorio.

Anche in presenza di residuo tumorale, se non vi sono altri fattori di rischio (p.e. IIC, *vedi oltre*), nel 50% dei casi non vi è progressione tumorale.

La **terapia radiante** (cfr cap 28c a pag 225) va riservata solo ai casi con dimostrata ricrescita tumorale del residuo post-chirurgico e/o a quei pazienti con elevato rischio operatorio in caso di reintervento.

Nei pazienti con residuo di adenoma vicino alle vie ottiche, Ki-67 elevato (> 3%) o IIC positiva per ACTH o GH (senza corrispettivo clinico, cosiddetti adenomi silenti), che si associa a maggiore aggressività del tumore, è necessario un *follow-up* clinico e neuroradiologico più stretto.

Anche se finora non è stata dimostrata con sicurezza l'efficacia di nessun farmaco, è stato segnalato che i **farmaci dopaminergici** (cfr cap 28b a pag 220) in alcuni casi si sono dimostrati capaci di controllare la crescita dell'adenoma, sia in pochi casi (< 20%) prima della neurochirurgia, sia più frequentemente dopo.

Bibliografia

Dekkers M, Hammer S, de Keizer RJW, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2007, 156: 217-24.

Woollons AC, Hunn MK, Rajapakse YR, et al. Non-functioning pituitary adenomas: indications for postoperative radiotherapy. *Clin Endocrinol* 2000, 53: 713-7.

Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I, et al. Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol* 2003, 58: 763-9.

Greenman Y, Tordjman K, Osher E, et al. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clin Endocrinol* 2005, 63: 39-44.

4.d. Prolattinomi e Iperprolattinemie patologiche

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

I prolattinomi hanno prevalenza di 60-100/milione e incidenza di 6-10/milione/anno e rappresentano il 44% dei tumori ipofisari.

Sono il tumore ipofisario più frequente in età pediatrica (anche se comunque rari). Netta preferenza per il sesso femminile nei microprolattinomi e iperprolattinemia idiopatica, non preferenza di sesso per i macroprolattinomi.

Eziologia

Adenoma ipofisario PRL-secernente (**macroadenoma**: 30% spesso invasivo; **microadenoma**: 70%; **secrezione mista nel 25%**: GH, ACTH, TSH)

Il prolattinoma va differenziato da:

- adenoma ipofisario clinicamente non funzionante (*cf* cap 4c a pag 55)
- lesione ipotalamica (malformativa, neoplastica, metastatica, granulomatosa)
- aumento dei valori da stress/venipuntura
- cause fisiologiche (gravidanza), iatrogene (farmaci) o altre patologie (ipotiroidismo primario, insufficienza renale, lesioni della parete toracica)
- stimolazione del capezzolo
- forme idiopatiche.

Può comparire nel quadro di MEN-1.

Biochimica

- livelli di PRL elevati (microprolattinoma: al di sopra del limite superiore di normalità; macroprolattinoma: > 100-150 ng/mL): l'entità dell'ipersecrezione può indirizzare sulla natura/dimensioni della lesione.

Contesto clinico


- **Femmina**: alterazioni mestruali, amenorrea, galattorrea
- **Maschio**: deficit erettile, deficit *libido*, ginecomastia
- Infertilità
- Difetti visivi
- Cefalea

Esami ormonali di base e test dinamici

- PRL (determinazioni multiple)
- Macroprolattina
- FSH, LH, 17 β E₂ (F)/testosterone (M)

CONSIDERA:

- la rimanente funzione ipofisaria e ipotalamica, nei casi di espanso sellare > 10 mm o ipotalamico;
- l'associazione con l'ipersecrezione di GH (*cf* cap 4e a pag 63);
- la policistosi ovarica.

 Nessun test di stimolo/inibizione della secrezione di PRL (TRH, verapamil, dopamina, dopamina+sulpiride, domperidone, ...) è **in grado di differenziare le forme organiche da quelle “funzionali”**


Esami strumentali

- RMN

Criteri Diagnostici

- Valutazione del contesto clinico (ipogonadismo (*cfr contesto clinico*), galattorrea, cefalea, disturbi visivi)
- Valori patologici di PRL (dopo l'esecuzione di prelievi multipli) e l'esclusione di forme iatrogene, fisiologiche o di macroprolattinemia richiedono sempre RMN sellare

Tabella 4d.1 – FLOW-CHART DIAGNOSTICA IPERPROLATTINEMIE

- 1) Anamnesi -> **Forme fisiologiche**: gravidanza e allattamento
- 2a) Anamnesi -> **Forme iatrogene** (estrogeni, anestesia, anti-dopaminergici: gastro-enterici (metoclopramide, sulpiride, domperidone), anti-psicotici (fenotiazine, butirrofenoni), anti-ipertensivi (reserpina, metildopa); oppioidi, anfetamine, allucinogeni, interferenti con la serotonina (anti-depressivi), verapamil; risperidone; anti-H₂ (cimetidina))
- 2b) Anamnesi ed esame obiettivo -> **Forme secondarie** (ipotiroidismo, insufficienza renale, insufficienza epatica, tumori (polmone, rene), stimoli riflessi (lesioni della parete toracica, stimolo del capezzolo, herpes zoster))
- 3) Dosaggio PRL in corso di infusione fisiologica -> **stress**
- 4) Dosaggio macroprolattina -> **macroprolattinemia** (se positiva e assenza del contesto clinico (ipogonadismo e galattorrea) fine del *work-up* diagnostico)
- 5) Valutazione anticorpi eterofili (se assenza di contesto clinico)
- 6) dopo esclusione delle forme precedenti, la presenza di iperprolattinemia richiede l'esecuzione di RMN -> **lesione ipotalamo-ipofisaria**:
 - **Lesione ipotalamica**: craniofaringioma, altre lesioni espansive cerebrali, lesioni infiltrative e/o metastatiche; trauma cranico; pregressa radioterapia ipofisaria.
 - **Lesione ipofisaria**: adenoma (considera **Acromegalia**), cisti della tasca di Rathke.
 - Caratteristiche e dimensioni:
 - **Microadenoma** (< 10 mm): **microprolattinoma**
 - Macroadenoma (> 10 mm) ( attenzione alle unità di misura del dosaggio)
 - Dosaggio PRL con diluizioni (negli espansi voluminosi)
 - < 100 µg/L: **adenoma ipofisario non funzionante**
 - > 200 µg/L: **macroprolattinoma**
 - 100-200 µg/L (*zona grigia*): *trial* con DA
 - RMN negativa: **iperprolattinemia idiopatica**

Terapia dei prolattinomi

Generalità

I farmaci dopaminergici (cfr cap 28b a pag 220) sono la prima scelta terapeutica, perché:

- normalizzano i livelli di PRL
- riducono le dimensioni dell'adenoma
- ripristinano la funzione gonadica (livelli di testosterone o flussi mestruali) e la fertilità
- fanno regredire la galattorrea.

Le loro modalità di impiego sono diverse nei micro- o macroprolattinomi.

Farmaci impiegati

Bromocriptina: capostipite dei dopaminergici, richiede molteplici somministrazioni giornaliere, frequenti effetti collaterali (nausea, vomito, ipotensione ortostatica) che limitano talvolta il raggiungimento di dosi terapeutiche.

Cabergolina: il più potente dopaminergico disponibile, a lunga durata d'azione, meglio tollerato della bromocriptina.

Altri farmaci (lisuride, pergolide, quinagolide, diidroergocriptina): scarsamente utilizzati.

Tutti i farmaci dopaminergici vanno impiegati usando inizialmente basse dosi, da aumentare progressivamente fino ad ottenere l'obiettivo terapeutico.

L'efficacia dei farmaci dopaminergici può essere ridotta dalla contemporanea assunzione di altri farmaci che ne inibiscono l'efficacia (anti-dopaminergici, quali neurolettici, metoclopramide, sulpiride, domperidone, metilDOPA, reserpina, cimetidina, ecc.).

La riduzione/normalizzazione della PRL determina spesso il ripristino di una normale funzione gonadica (> nel sesso femminile), con ricomparsa di flussi mestruali spontanei ed ovulatori. Alla donna va consigliata inizialmente una **copertura contraccettiva** meccanica, perché la normalizzazione della funzione gonadica, ripristinando la fertilità, può portare velocemente ad una gravidanza. È più raro il recupero di un concomitante iposurrenalismo o ipotiroidismo centrali.

Macroprolattinoma

Obiettivo: la normalizzazione della PRL.

A questa si associano generalmente:

- la riduzione del volume tumorale
- la regressione delle eventuali alterazioni visive
- il ripristino della funzione gonadica.

Efficacia del trattamento: i dopaminergici normalizzano i livelli di PRL e in oltre il 90% dei casi riducono marcatamente le dimensioni dell'adenoma, che frequentemente scompare.

La riduzione volumetrica è di solito correlata alla riduzione della PRL, può essere rapida (ore/giorni), con miglioramento immediato dell'acuità visiva fino alla completa normalizzazione della campimetria, e progressiva (fino alla comparsa di sella vuota); in alcuni casi può essere lenta (mesi/anni), e raramente scarsa o assente.

Talvolta la terapia farmacologica riduce i livelli di PRL senza normalizzarli. In questi casi di solito le dimensioni tumorali si riducono più lentamente. In questi casi il trattamento è ritenuto parzialmente efficace ed il paziente va monitorato con maggiore attenzione, perché si possono osservare degli "scappamenti" all'effetto del trattamento.

Nei rari casi di **resistenza al trattamento**, la terapia dopaminergica non modifica i livelli di PRL né le dimensioni tumorali.

Le **risposte** sui livelli ormonali e sulle dimensioni tumorali raramente sono **dissociate**:

- normalizzazione dei livelli di PRL senza modificazioni (o con aumento) delle dimensioni tumorali;
- scarsa soppressione della PRL ma riduzione del volume tumorale.

Posologia

- **Bromocriptina:** iniziare con 1.25 mg alla sera (durante la cena), aumentare progressivamente il numero di somministrazioni giornaliere (fino a 4 volte al giorno) e la dose in base alla tolleranza individuale. Dose massima efficace: 5-10 qid. Durante la somministrazione cronica, la dose giornaliera può essere assunta in monodose.
- **Cabergolina:** iniziare con 0.25 mg alla sera (durante la cena) 1-2 volte alla settimana; aumentare progressivamente la dose settimanale, in base alla risposta individuale e alla gravità del quadro clinico. Dose media: 1-4 mg/settimana, che può essere somministrata in una sola volta. Non esiste una dose massima. In alcuni casi di resistenza al trattamento, può essere impiegata la dose di 7-14 mg/settimana.

Monitoraggio

Controllo clinico, PRL, campo visivo, RMN, ad intervalli variabili in base alla gravità del quadro ed alla sensibilità individuale al trattamento; adeguamento della posologia fino al raggiungimento degli obiettivi.

- Nei casi gravi (importanti disturbi visivi e altri sintomi massa), controllo a brevissimo termine (settimanale) di PRL e oftalmologico.
- **In caso di ipertensione endocranica con vomito causata dall'adenoma, considera infusione ev di dopamina** (alla dose di 7 µg/kg/min).
- Nei casi senza compromissione visiva, controllo di PRL dopo 30-90 giorni.
- Nei casi con risposta ormonale e oftalmologica positiva al farmaco, controllo della RMN dopo 3 mesi nei casi gravi e dopo 6 mesi negli altri, e poi ogni 12 mesi.
- Allorché il trattamento normalizza la PRL per oltre un anno e riduce l'adenoma all'interno della sella turcica, la dose di farmaco può essere progressivamente ridotta fino alla minima che mantiene normale la PRL.
- Nei casi con normalizzazione prolungata della PRL e scomparsa dell'adenoma, può essere presa in considerazione la sospensione graduale del farmaco, con monitoraggio periodico illimitato dei livelli di PRL.
- Recentemente è stato descritto che l'impiego di cabergolina ad alte dosi (3 mg/die) nei pazienti con m. di Parkinson determina la comparsa di valvulopatia cardiaca. Pur tenendo presente che queste dosi sono molto superiori a quelle impiegate nei pazienti con macroprolattinoma, può essere prudente eseguire periodicamente esame ecocardiografico nei pazienti trattati con le dosi più elevate.

Resistenza al trattamento: i casi di resistenza assoluta al trattamento farmacologico dopo 1-3 mesi dal raggiungimento della dose massima tollerata (persistenza di danno visivo e dimensioni tumorali invariate) costituiscono l'unica indicazione in cui il trattamento neurochirurgico va preso in considerazione, in relazione al quadro clinico di base.

Terapia neurochirurgica (*cfr cap 28a a pag 213*): va riservata ai casi di resistenza al trattamento dopaminergico con persistenza di lesione che determina alterazione campimetrica, e alle donne con aspettativa di gravidanza che non hanno avuto riduzione volumetrica tumorale.

Terapia radiante: i prolattinomi sono resistenti alla radioterapia. Questa va riservata agli adenomi aggressivi resistenti ad ogni tipo di trattamento e a quelli con persistenza di iperprolattinemia e di residuo tumorale dopo intervento neurochirurgico per resistenza al trattamento medico. Per gli effetti collaterali *cfr capitolo 28c a pag 225*.

Gravidanza/allattamento: *cfr capitolo 19 a pag 143*.

Casi particolari

- Nei pazienti resistenti al trattamento con persistenza di ipogonadismo, il trattamento sostitutivo con androgeni (per l'aromatizzazione ad estrogeni) o estrogeni (per lo stimolo diretto sulle cellule PRL-secernenti) va monitorato strettamente per il rischio che questo comporta di aumento delle dimensioni tumorali.
- Il macroprolattinoma in età pediatrica si accompagna frequentemente ad ipopituitarismo che richiede trattamento sostitutivo con steroidi e L-tiroxina. Nei casi in cui l'ipopituitarismo si accompagna a GHD, il trattamento sostitutivo con GH generalmente non determina la ricrescita dell'adenoma. Nei pazienti resistenti ai dopaminergici il trattamento con GH va iniziato con cautela e va monitorato strettamente, non potendosi escludere a priori un effetto di stimolo sulla crescita dell'adenoma.

Microprolattinoma

Obiettivi del trattamento:

- ripristino di normale funzione gonadica (donna: cicli ovulatori; uomo: normali livelli di testosterone) con la dose minima efficace di dopaminergici;
- prevenzione dell'osteoporosi causata dall'ipogonadismo;
- non è necessaria la normalizzazione dell'iperprolattinemia.

Efficacia: normalizzazione di PRL nel 90% dei casi.

Farmaci

- prima scelta cabergolina, tranne che nelle donne con desiderio immediato di gravidanza, in cui si impiega bromocriptina.
- **Dosi:** usualmente inferiori a quelle impiegate nei macroprolattinomi.
 - cabergolina: 0.25-1 mg/settimana;
 - bromocriptina 2.5-10 mg/die in somministrazioni refratte.

Casi particolari

- **Gravidanza:** *cfr capitolo 19 a pag 143*
- **Incidentalomi** ipofisari: nei pazienti con microadenoma e iperprolattinemia va sempre esclusa la presenza di macroprolattinemia, condizione che non richiede trattamento.
- **Post-menopausa:** data la scarsa tendenza alla crescita volumetrica del microprolattinoma, l'iperprolattinemia non richiede trattamento dopo la menopausa.
- **Donne in età fertile senza desiderio di gravidanza:** questi casi possono essere trattati solo con terapia sostitutiva estro-progestinica (per evitare l'osteoporosi da carenza estrogenica) e non richiedono trattamento ipoprolattinemizante associato.
- **Persistenza di ipogonadismo nella donna con desiderio di gravidanza:** nei casi resistenti al trattamento dopaminergico, neurochirurgia trans-sfenoidale oppure induzione dell'ovulazione con clomifene o gonadotropine.

Bibliografia

- Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006, 65: 265-73.
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006, 27: 485-534.
- Gurlek A, Karavitaki N, Ansorge O, Wass JAH. What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *Eur J Endocrinol* 2007, 156: 143-53.

4.e. Acromegalia/Gigantismo

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

40-70/milione; 3/milione/anno

Eziologia

- Adenoma ipofisario (**macroadenoma**: 75%; **microadenoma**: 25%) GH-secernente (**secrezione mista** - PRL, TSH: 20%).
- Tumore neuroendocrino (**carcinoide polmonare** o **pancreatico**) GHRH-secernente (raro).
- La diagnosi di sede può anche risultare **negativa** (1-2%).
- Talvolta può comparire nel quadro di MEN-1, acromegalia familiare, complesso di Carney o nella s. di McCune-Albright.

Biochimica

Aumento della secrezione di **GH** (sia della secrezione basale, normalmente non dosabile, che del numero dei picchi secretori giornalieri) e **IGF-I** (fattore di crescita prodotto soprattutto a livello epatico ma anche ubiquitariamente a livello tissutale).

La **secrezione di GH** può essere variabile nei diversi giorni e nella stessa giornata (picchi secretori). La sua secrezione è modificabile da neuro-ormoni ipotalamici e dal glucosio. Utilità di prelievi multipli.

La **secrezione di IGF-I** è dipendente da GH, età, sesso, nutrizione, epatopatia, estrogeni.

Contesto clinico

- Alterazione fisionomia
- Aumento dimensioni mani e piedi
- Cefalea
- Sudorazione
- Astenia
- Galattorrea
- S. del tunnel carpale
- S. delle apnee notturne (*Sleep-apnea*)
- Struma
- Diabete mellito
- Ipertensione arteriosa
- Associazione con neoplasie
- Gigantismo in epoca pre-puberale

Esami ormonali di base e test dinamici

- prelievi basali per GH
- dosaggio IGF-I
- OGTT per GH (risposta normale, con metodica ultrasensibile: GH < 0.3 µg/L) (si osservano falsi positivi, cioè mancata soppressione, in: diabete mellito tipo 1, cirrosi epatica, malnutrizione, anoressia nervosa, uremia, depressione, obesità)
- PRL

- Testosterone (sempre, nel maschio)/ funzione gonadica nella femmina se amenorrea
- FT₄/TSH
- Cortisolo (nei macroadenomi)



IGF-I patologico e GH patologico **non richiedono OGTT** (utilità solo per tolleranza glucidica)



I test acuti con bromocriptina e octreotide sono di scarsa utilità nel prevedere la risposta del singolo paziente alla successiva terapia cronica

Esami strumentali

- RMN
- Rx torace
- ECG
- ecocardiografia
- ecografia tiroide e addome
- campimetria (nei casi di macroadenoma contiguo alle vie ottiche)
- colonscopia (da riservare ai pazienti dopo i 40 anni)
- polisonnografia (se macroglossia, roncopatia, disturbi del sonno o *sleep-apnea*)
- MOC (nei casi di ipogonadismo nelle pazienti dopo la menopausa)
- esami più approfonditi (test ergometrico, ECG-Holter, monitoraggio pressorio delle 24 ore, ecodoppler TSA) vanno riservati ai pazienti con interessamento cardio-vascolare (ipertensione arteriosa, diabete mellito, *sleep-apnea*, fumo, dislipidemia)

Criteri Diagnostici

- Valutazione del contesto clinico
- GH > 0.3* µg/L dopo OGTT e IGF-I patologica per età (attenzione ai fattori interferenti con il dosaggio di IGF-I)



Possono essere patologici valori di GH anche di 1 µg/L (considera la metodica di dosaggio del GH: RIA o ultrasensibile)

Diagnosi di attività di malattia

- **dopo intervento:** GH > 0.3 µg/L dopo OGTT e IGF-I patologica, per età e sesso.
- **durante trattamento medico:**
 nei casi trattati con SA: GH > 2.5 µg/L e IGF-I patologica per età e sesso
 nei casi trattati con pegvisomant: IGF-I patologica per età e sesso

Interpretazione dei casi discrepanti:

- ✓ **IGF-I patologica e GH < 2.5 µg/L:** attività di malattia.
- ✓ **IGF-I normale e GH > 2.5 µg/L:** considera interferenze nel dosaggio di IGF-I, altri stati patologici, malnutrizione. Considera RMN sellare. Valori di GH epidemiologicamente “non sicuri”

* alcuni AA > 0.14 µg/L; altri AA > 1 µg/L

Terapia

Obiettivi

L'opzione terapeutica ideale sarebbe l'asportazione chirurgica dell'adenoma GH-secernente. Tuttavia l'adenoma non può essere asportato radicalmente nei molti casi in cui è voluminoso e/o invasivo e la sua attività secretoria è elevata, con persistenza di attività della malattia. Per questi motivi gli obiettivi della terapia prevedono, oltre alla

- normalizzazione dei livelli di GH e IGF-I,
- anche il controllo dei seguenti parametri:
- dimensioni tumorali
 - sintomi e segni
 - patologie associate
 - qualità della vita

Sono disponibili 3 opzioni terapeutiche, neurochirurgica, radiante e farmacologica, da non considerare come mutuamente esclusive, ma come integrate e complementari.

Terapia neurochirurgica

Praticabile per via **trans-sfenoidale** (TNS) con approccio microscopico o endoscopico; solo in casi rari viene utilizzata la via **transcranica** (TrC) (*cf cap 28a a pag 213*).

Il **successo dipende da** 3 fattori indipendenti e additivi:

- dimensioni e **invasività** dell'adenoma: guarigione ottenuta nel 75-85% dei microadenomi, 50% dei macroadenomi, 20% degli adenomi invasivi (che si espandono nel seno cavernoso o sfenoidale);
- **livelli di GH:** le percentuali di guarigione sono inversamente proporzionali ai livelli di GH;

- **esperienza del neurochirurgo:** il successo dipende dal numero di casi già operati e dal numero di casi che vengono operati in un anno (dovrebbero essere almeno 20-25 all'anno).

La **terapia medica pre-chirurgica**, nonostante il razionale (diminuire i livelli di GH e ridurre le dimensioni tumorali rende l'adenoma più facilmente aggredibile), non migliora le percentuali di guarigione chirurgica. Invece, è vivamente **raccomandata** per migliorare le condizioni generali del paziente quando sono presenti comorbidità (interessamento cardiovascolare, *sleep-apnea*, scompenso gluco-metabolico, ecc).

Il **debulking** del tumore (di almeno $\frac{3}{4}$ della massa tumorale) può migliorare il successo della successiva terapia farmacologica con gli analoghi della somatostatina, specialmente nei casi in cui questi farmaci sono stati inefficaci come primo trattamento.

Monitoraggio degli effetti della terapia neurochirurgica (*cfr criteri diagnostici*). Nel paziente non trattato in precedenza con SA, la determinazione del GH può essere effettuata già nella prima settimana dopo l'intervento; negli altri casi, dopo 2-3 mesi (insieme con quella dell'IGF-I). Il controllo neuroradiologico con RM deve essere effettuato 3-4 mesi dopo l'intervento.

Terapia radiante

Le tecniche utilizzate hanno subito una grandissima evoluzione negli anni (*cfr cap 28c a pag 225*), ma quelle attualmente impiegate si possono distinguere in 2 grandi categorie: somministrazione **frazionata** della dose radiante e somministrazione di un'alta dose collimata sulla forma del tumore in unica soluzione (**radiochirurgia**).

Controllo della crescita tumorale: risultato ottimo con entrambe le metodiche.

Controllo dell'ipersecrezione ormonale: risultati molto variabili fra le diverse casistiche (dal 10 al 90% di efficacia), ritardati nel tempo (10-20 anni), gravati (almeno per quanto riguarda la tecnica frazionata) da alta percentuale di **ipopituitarismo** e da aumento di **mortalità** cerebro-vascolare e comparsa di tumori intra-cranici a distanza di tempo.

Monitoraggio degli effetti della terapia radiante (*cfr criteri diagnostici*): nell'attesa dell'efficacia della radioterapia, controllo farmacologico dell'ipersecrezione ormonale; nei casi di controllo farmacologico dell'ipersecrezione, ogni anno sospensione della terapia farmacologica GH-soppressiva, ricerca dell'ipopituitarismo e controllo mensile della secrezione di GH/IGF-I (fino a 3 mesi se in terapia con SA), riprendendo la terapia al primo controllo risultato patologico.

Terapia farmacologica

I farmaci attualmente disponibili appartengono a 3 categorie.

Dopamino-agonisti (*cfr cap 28b a pag 220*).

Efficacia: sui sintomi in molti pazienti; normalizzano l'ipersecrezione ormonale solo in < 20% dei casi. In alcuni casi determinano la riduzione del volume tumorale.

Molecole e dosi: la molecola più efficace è la **cabergolina**, da impiegare a dosi lentamente crescenti fino alle massime tollerate o a 0.5 mg/die.

Indicazioni e Precauzioni: da utilizzare soprattutto come terapia adiuvante nei pazienti con ipersecrezione ormonale moderata. La presenza di iperprolattinemia associata non è requisito per il suo impiego. Se tollerata, può essere impiegata a lungo con sicurezza.

Analoghi della somatostatina (*cfr cap 28b a pag 219*).

Efficacia: normalizzano l'ipersecrezione ormonale nel 50-70% dei casi, controllano la crescita tumorale in tutti e riducono le dimensioni dell'adenoma in gran parte dei pazienti (in molti, soprattutto se usati come terapia primaria, anche di una quota rilevante, superiore al 50% del volume iniziale), controllano efficacemente i sintomi. Il trattamento può ottenere anche la regressione delle complicanze legate alla malattia (a livello cardiaco, respiratorio, articolare), almeno in quei pazienti che non sono arrivati a stadi avanzati di irreversibilità.

Molecole e dosi: le molecole disponibili sono **octreotide** e **lanreotide**, in formulazioni ritardo a diverso dosaggio (rispettivamente LAR da 10, 20, 30 mg da iniettare im ogni 28 giorni, e autogel da 60, 90, 120 mg da iniettare im ogni 28-56 giorni). Si inizia con la dose media (LAR 20 mg/28 gg o ATG 90 mg/42 gg) che viene aggiustata in relazione al risultato ottenuto dopo 3 mesi (aumentando alla superiore se parzialmente efficace o diminuendo o allungando l'intervallo di somministrazione se i livelli di IGF-I sono scesi sotto il 50% del *range* di normalità). Il prelievo per valutare l'efficacia della terapia va fatto subito prima della successiva iniezione.

Indicazioni e Precauzioni: possono essere usati in tutti i pazienti, sia come terapia primaria (intesa sia come unico trattamento della malattia, che come primo trattamento) che adiuvante (dopo neurochirurgia inefficace, in attesa dei risultati della radioterapia). Attenzione al metabolismo glucidico, che potrebbe sia peggiorare che migliorare, e al possibile sviluppo di colelitiasi.

Il **trattamento combinato con cabergolina** normalizza l'ipersecrezione ormonale in circa il 30% dei pazienti non normalizzati dagli SA. Il risultato è indipendente dalla presenza di iperprolattinemia.

Antagonista del recettore del GH (*cf. cap 28b a pag 223*).

È una molecola di GH modificata che si lega al recettore, senza attivarlo. A causa del meccanismo d'azione, il monitoraggio dell'efficacia può essere fatto solo dosando i livelli di IGF-I (il GH tende ad aumentare specularmente alla diminuzione dell'IGF-I e con i dosaggi commerciali verrebbe dosato anche il farmaco).

Efficacia: normalizza IGF-I nel 76-90% dei pazienti resistenti/intolleranti agli analoghi della somatostatina.

Molecole e dosi: **pegvisomant** (in confezioni da 10, 15, 20 mg), da iniettare sottocute tutti i giorni. La dose iniziale è di 10 mg, da incrementare eventualmente in relazione ai risultati, ad intervalli mensili, fino a 40 mg/die. È stato suggerito di somministrare una prima dose di carico.

Indicazioni e Precauzioni: il pegvisomant è autorizzato in Italia solo come trattamento adiuvante, cioè nei pazienti con persistenza di attività di malattia già sottoposti in precedenza a terapia neurochirurgica e/o radiante e resistenti/intolleranti agli analoghi della somatostatina. Pegvisomant può essere particolarmente indicato nei pazienti con alterazioni del metabolismo glucidico, perché migliora la sensibilità all'insulina. È indispensabile monitorare la funzione epatica, perché sono stati riportati casi di epato-tossicità (fino al 15% dei pazienti), spesso reversibili alla sospensione. Sono stati segnalati alcuni casi in cui il volume del residuo tumorale è aumentato, specialmente dopo la sospensione del trattamento con analoghi della somatostatina. Nei casi in cui il residuo tumorale è vicino alle vie ottiche, il paziente va monitorato strettamente con RMN e/o campimetria per il possibile incremento volumetrico.

La combinazione di pegvisomant con analoghi della somatostatina avrebbe il vantaggio di consentire il controllo anche della crescita tumorale, ma per ora non è ammessa.

Monitoraggio degli effetti della terapia farmacologica (*cf. criteri diagnostici*)

- livelli di GH e IGF-I (in corso di pegvisomant solo IGF-I) e metabolismo glucidico (glicemia e HbA_{1c}), ad intervalli inizialmente trimestrali e successivamente semestrali; profilo lipidico ad intervalli annuali;
- ecografia addominale nei pazienti trattati con analoghi della somatostatina ad intervalli annuali;
- RMN:
 - nei pazienti *denovo* dopo 3/12 mesi ed in seguito in base al comportamento ormonale;
 - negli operati ogni 12/24 mesi;
 - nei pazienti in remissione chirurgica, dopo il primo controllo, indicazione solo in caso di ricomparsa di attività della malattia;

- monitoraggio delle comorbidità in relazione alla valutazione clinica, al controllo ormonale e ai risultati degli esami eseguiti alla diagnosi.

Scelta della terapia

Deve essere assolutamente individualizzata, tenendo conto di:

- caratteristiche cliniche del paziente (età, comorbidità)
- aspetto neuroradiologico dell'adenoma ed entità della secrezione ormonale
- caratteristiche della malattia (aggressività)
- aspettative del paziente (desiderio di fertilità, accettazione dell'indicazione chirurgica).

La neurochirurgia è l'unica terapia in grado di guarire definitivamente l'acromegalia, normalizzando la secrezione di GH e i livelli di IGF-I. La remissione dipende dalle caratteristiche neuroradiologiche e secretorie dell'adenoma. Attualmente, le terapie farmacologiche possono controllare efficacemente la malattia, cioè ottenere valori di GH "sicuri" e di IGF-I normali (condizioni che riportano alla norma la maggiore mortalità del paziente acromegalico), controllare le dimensioni tumorali, la sintomatologia e le comorbidità nella maggior parte dei pazienti.

In base a queste premesse **si raccomanda**:

- la **terapia primaria** (intesa come prima terapia) **neurochirurgica** nei pazienti con:
 - sintomi neurologici o grave alterazione visiva, con l'obiettivo di migliorare acutamente il quadro neuro-oftalmologico (anche se l'intervento non può ottenere la guarigione);
 - adenoma non invasivo, sia micro- che macro-, senza comorbidità (con l'obiettivo della guarigione);
- la **terapia primaria farmacologica** (con SA) se:
 - coesistono copatologie che determinano aumento del rischio anestesilogico/operatorio (cardio-miopia, aritmie, *sleep-apnea*) o complicanze metaboliche, con l'obiettivo di migliorare le condizioni del paziente e di portarlo in un secondo tempo alla neurochirurgia se l'adenoma ha caratteristiche compatibili con la guarigione chirurgica;
 - l'adenoma è invasivo (in cui la guarigione chirurgica è improbabile), o le condizioni cliniche sono compromesse, l'età è avanzata, c'è rifiuto della chirurgia, desiderio di fertilità, mancanza di chirurgo valido.

La terapia adiuvante va riservata ai casi di persistenza di malattia dopo chirurgia:

- dopo *debulking* efficace (> 75%), gli SA normalizzano frequentemente l'ipersecrezione;
- nei casi di resistenza/intolleranza agli SA (effetti collaterali, diabete mellito provocato o peggiorato), va impiegato il pegvisomant;
- la cabergolina va riservata ai casi di acromegalia lieve o con iperprolattinemia associata o in associazione agli SA nei casi di loro parziale efficacia;
- la radioterapia va riservata ai casi di inefficacia o rifiuto delle terapie precedenti.

Bibliografia

Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006, 355: 2558-73.

Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004, 25: 102-52.

Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 526-9.

The Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 3099-102.

4.f. Malattia di Cushing

Dati Clinici

Incidenza

5-25/milione/anno

Più frequente nelle femmine

Eziologia

- adenoma ipofisario (**microadenoma**: 95%; **macroadenoma**: 5%) ACTH-secernente (68% di tutti gli ipercortisolismi, 85% degli ACTH-dipendenti), anche nell'ambito di una MEN-1 (nel 2% di queste)
 - **iperplasia** delle cellule ipofisarie ACTH-secernenti
La malattia di Cushing va sempre differenziata dalla **sindrome di Cushing da ACTH ectopico**, sostenuta da
 - **tumore neuroendocrino** (carcinoide polmonare, pancreatico, timico; microcitoma polmonare; carcinoma midollare della tiroide; feocromocitoma) ACTH-secernente (12% di tutti gli ipercortisolismi). L'1% dei microcitomi polmonari produce ACTH. In meno dell'1% dei casi **produzione ectopica di CRH**.
 - neoplasia **occulta** (8% dei casi).
- Considera anche l'**origine iatrogena o factitia** (rara, da somministrazione di ACTH).

Biochimica

- Aumento della cortisolemia
- I valori di ACTH e cortisolemia del mattino possono essere normali, e non mostrano la caratteristica riduzione serale presente nel soggetto normale.
- L'ipercortisolismo ACTH-dipendente deve essere distinto da quello ACTH-indipendente, causato da lesioni surrenaliche.
- Ipercortisolismo può essere presente nella condizione di pseudo-Cushing (stress fisico intenso prolungato, obesità severa, PCO, depressione, alcoolismo).
- L'iperproduzione di ACTH può essere ciclica, con remissione spontanea transitoria (più o meno prolungata) della malattia, anche nelle forme ectopiche.

Contesto clinico

- obesità centripeta, faccia rotonda, gibbo dorsale, accumulo del grasso in regione sovraclaveare
- aspetto caratteristico della cute (ipotrofia, ecchimosi, strie *rubrae*, iperpigmentazione, acne, difficoltà di guarigione delle ferite)
- ipotrofia muscolare
- irsutismo, spanio-amenorrea
- edemi
- astenia
- labilità emotiva/depressione/psicosi
- ipertensione arteriosa
- intolleranza glicidica o diabete mellito
- osteoporosi
- trombofilia

- immuno-soppressione e facilità alle infezioni
- in età pediatrica arresto dello sviluppo staturale.

Le **forme molto gravi** (marcata ipotonia muscolare, con impossibilità a mantenere la stazione eretta, grave osteoporosi, grave ipopotassiemia resistente alla supplementazione, talvolta con modesto fenotipo cushingoide), anche ad esordio giovanile, devono indirizzare al sospetto di **produzione ectopica di ACTH**.

La malattia diagnosticata tardivamente e/o non trattata può essere mortale, soprattutto per le complicanze cardio-vascolari e metaboliche.

Esami ormonali di base e test dinamici

- Cortisoluria 24 ore
- ACTH
- Cortisolo plasmatico e suo ritmo circadiano
- Cortisolo salivare h 24 (ove disponibile)
- Test di inibizione con desametasone (a dosi e modalità differenti, in relazione allo stadio diagnostico)
- Test con CRH
- Test con CRH + desametasone
- Test con DDAVP



Il dosaggio di 17-idrossi-steroidi, 17-cheto-steroidi, steroidi 17-chetogenici non ha più alcun ruolo nella diagnostica contemporanea.

Esami strumentali

- RMN della sella turcica con m.d.c. paramagnetico ed eventuali sequenze dinamiche
- Cateterismo seni petrosi
- TAC Torace
- TAC Addome
- Octreoscan

Criteri Diagnostici

La diagnosi di malattia di Cushing può essere molto difficoltosa. Talvolta la sicurezza diagnostica non si raggiunge nemmeno dopo aver praticato tutti gli esami biochimici o strumentali elencati a causa della:

- mancata evidenza radiologica (fino al 50% dei casi), sia del microadenoma ipofisario ACTH-secernente (spesso di dimensioni di 2-3 mm, inferiori alla soglia di dimostrazione della RM), che del tumore ectopico ACTH-secernente (che può essere occulto alla diagnosi);
- presenza di adenomi ipofisari incidentali concomitanti;
- sovrapposizione delle risposte ormonali tra le forme ipofisarie e quelle ectopiche.

Prima di avviare le procedure diagnostiche, considera le forme esogene (compresa l'assunzione di steroidi per via topica e inalatoria) e quelle *factitiae*.

CONSIDERA: le forme di pseudo-Cushing (*cfr Biochimica*), anche se in alcuni casi il sintomo (per esempio depressione) può essere dipendente dalla forma endogena.

La diagnosi di ipercortisolismo ACTH-dipendente viene compiuta in 3 tappe (*cfr fig 4f.1*):

1. distinzione fra soggetto normale/pseudo-Cushing e ipercortisolismo
2. ACTH-dipendenza/indipendenza
3. identificazione della sede di produzione dell'eccesso di ACTH.

1. La **diagnosi di ipercortisolismo** si pone in base a:

- a. valutazione del contesto clinico;
- b. riscontro di ipercortisolemia;
- c. perdita del ritmo circadiano del cortisolo: la cortisolemia del mattino può essere normale, ma non si ha la fisiologica caduta serale (prelievo per cortisolemia o cortisolo salivare, ove disponibile, eseguito fra le h 22 e 24);
- d. perdita della soppressione della cortisolemia dopo desametasone. Il test di *screening* di primo livello è il test di Nugent (somministrazione di desametasone 1 mg po alle h 24 e dosaggio della cortisolemia alle h 8 del mattino successivo) che, usando il *cut-off* di 1.2 µg/dL, ha sensibilità del 100% (ma specificità del 42%) nell'identificare i pazienti da sottoporre ad ulteriore valutazione. In caso di mancata soppressione, eseguire il test di Liddle (desametasone 0.5 mg po ogni 6 ore per due giorni) con dosaggio della cortisolemia 6 ore dopo l'ultima somministrazione, che, usando il *cut-off* di 1.8 µg/dL, identifica correttamente il 98% dei pazienti ipercortisolemici. Farmaci come gli estrogeni (per aumento della CBG) e fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina (per aumento della degradazione del desametasone) possono dare falsi positivi (mancata soppressione) a questi test.


L'**ipercortisolemia** è l'esame chiave per la diagnosi di ipercortisolismo, ma non dà alcuna informazione sulla sua natura e sede. Può essere molto variabile in giorni consecutivi anche nei pazienti con il quadro clinico più grave. **Talvolta l'ipercortisolismo è ciclico**, con fasi di remissione spontanea della malattia.

2. La **diagnosi di ACTH-dipendenza** si pone in base al riscontro di:

- a. ACTH dosabile (elevato/normale, cioè all'interno dei valori di riferimento, ma inappropriato in rapporto alla ipercortisolemia; in rari casi, a causa della ampia variabilità della sua secrezione, i valori di ACTH possono essere addirittura ai limiti inferiori della normalità), più elevato nella sindrome di Cushing da ACTH ectopico. **NOTA BENE:**
 - larga sovrapposizione tra forme ectopiche e ipofisarie
 - in alcuni casi di Cushing ectopico si riscontrano valori elevati di ACTH con metodiche poco specifiche come quelle RIA e valori nei limiti con metodiche molto specifiche (discrepanza causata dalla secrezione di alte concentrazioni di precursori dell'ACTH - derivanti da POMC - e di basse concentrazioni di ACTH 1-39);
- b. **I test con CRH** (1 µg/kg ev), considerato indicativo di origine ipofisaria quando la cortisolemia aumenta > 20% e l'ACTH aumenta > 50%, e **DDAVP** (10 µg ev), considerato indicativo di origine ipofisaria quando la cortisolemia aumenta > 20% e l'ACTH

aumenta > 35%, **non sono diagnostici di ipercortisolismo** e non sempre danno informazioni sicure sull'eziologia ipofisaria o ectopica dell'ipersecrezione di ACTH, ma **possono essere di aiuto nella distinzione fra ACTH-dipendenza e no nelle forme dubbie** (quando l'ACTH risulta dosabile ma nella parte bassa del *range* di normalità).

3. Per stabilire la **diagnosi di sede della produzione patologica dell'ACTH** considera:
 - a. inibizione significativa della cortisolemia dopo desametasone ad alta dose (8 mg *overnight* oppure 2 mg ogni 6 ore per 2 giorni con dosaggio di cortisolemia dopo 6 ore dall'ultima somministrazione): malattia di Cushing (**considera** che numerosi pazienti con produzione ectopica di ACTH si inibiscono in maniera sovrapponibile a quella dei pazienti con malattia di Cushing);
 - b. riscontro neuroradiologico di adenoma ipofisario (contemporanea negatività della TC torace): **ipercortisolismo ACTH-dipendente di origine ipofisaria**;
 - c. evidenza radiologica di tumore neuroendocrino (contemporanea negatività della RMN sellare): **ipercortisolismo ACTH-dipendente di origine ectopica**. In questo caso l'Octreoscan (scintigrafia *total-body* con octreotide marcato) può essere strumento diagnostico complementare.

 Nei casi senza dimostrazione radiologica di adenoma ipofisario/tumore neuroendocrino o nei casi con discrepanza tra *imaging* radiologico e le risposte ormonali ai test dinamici, la diagnosi di sede (centrale o ectopica) dell'ipercortisolismo viene posta solo mediante **cateterismo dei seni petrosi** (indicativo di origine ipofisaria se il gradiente centro-periferia di ACTH è > 2 in condizioni basali e > 3 dopo CRH). **Il cateterismo va praticato solo nei pazienti con diagnosi certa di ipercortisolismo, in fase di attività clinica** (senza soppressione farmacologica in corso), che non abbiano allergia a m.d.c., e anche in quei pazienti che non mostrino variazioni significative dei livelli di ACTH/CLU dopo chirurgia ipofisaria.

Talvolta è impossibile diagnosticare l'eziologia dell'ipercortisolismo. In questi casi la diagnosi viene rimandata (quando possibile) al **follow-up** successivo.

Diagnosi di remissione dopo intervento.

Livelli non dosabili di cortisolemia (< 1-2 µg/dL) e di ACTH (< 5-10 pg/mL) sono altamente predittivi di guarigione (85-100%). Il prelievo deve essere effettuato al mattino 24 ore dopo l'ultima dose sostitutiva di steroidi, 3-7 giorni dopo l'intervento neurochirurgico.

I test con DDAVP e CRH non sono utili nella valutazione di remissione.

Valori post-operatori di cortisolemia bassi ma dosabili (2-4 µg/dL) possono essere compatibili con guarigione se sopprimibili da desametasone (con i *cut-off* usati nella fase di diagnosi). I pazienti di questa categoria vanno comunque mantenuti sotto uno stretto *follow-up*.

Considera:

- nei pazienti con Cushing ciclico, bassi valori di ACTH/cortisolo dopo la chirurgia possono essere anche espressione della ciclicità della malattia;
- in alcuni pazienti guariti, la normalizzazione della cortisolemia avviene solo lentamente (in 3 mesi);

- nei casi lievi o intermittenti, valori non soppressi di cortisolo possono essere ugualmente indicativi di guarigione (per mancanza di soppressione completa del parenchima ipofisario normale prima dell'intervento).

Diagnosi di controllo di malattia durante trattamento medico

Normalizzazione della cortisolemia.

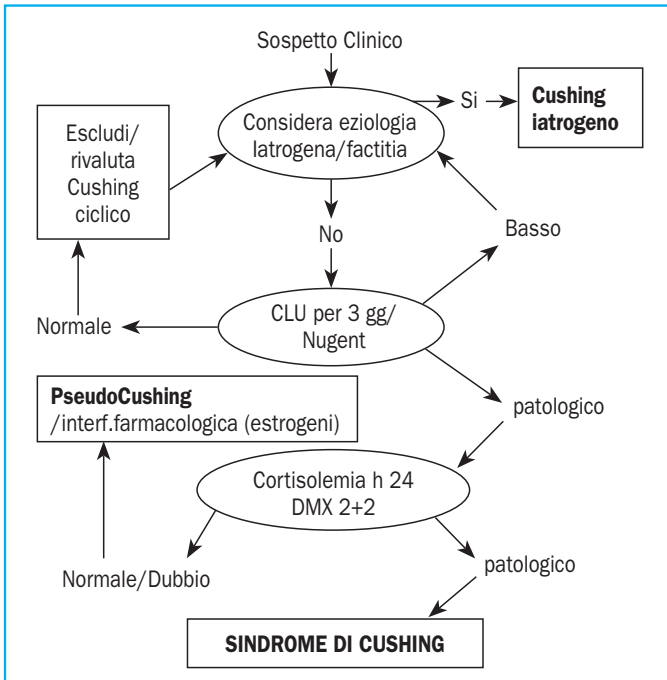
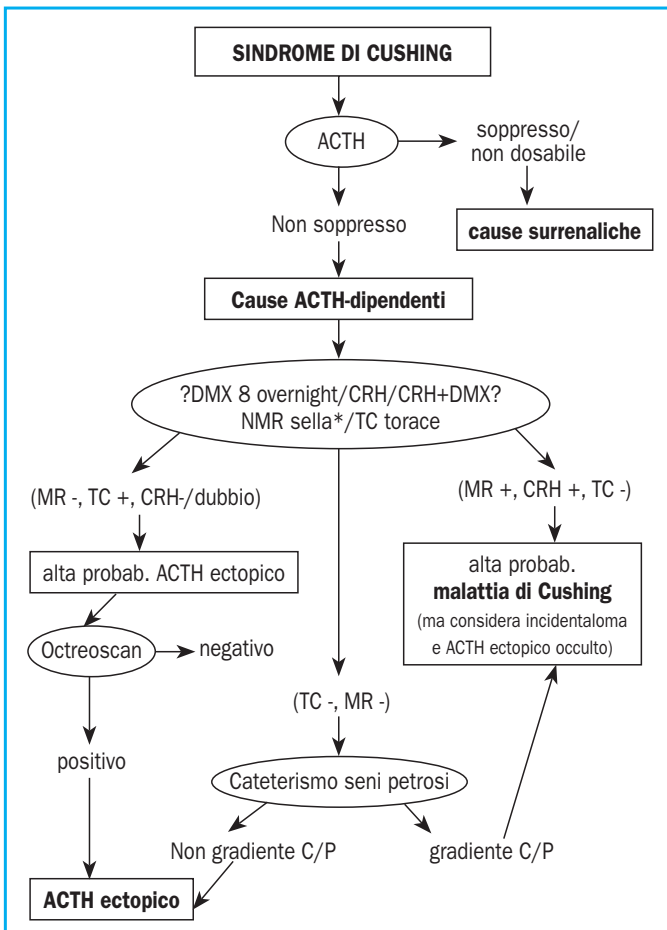


Figura 4f.1
Flow-chart diagnostica per ipercortisolismo

Note:
DMX = desametasone
*Gadolinio



Pitfalls diagnostici

Inibizione con DMX 8 mg: presente anche nelle forme ectopiche

CRH + (risposta presente al CRH): presente anche nella s. da ACTH ectopico

CRH – (risposta assente al CRH): nel 7-14% di malattia di Cushing

Cateterismo dei seni petrosi: non gradiente C/P (centro/periferia) nel 5-10% di m. di Cushing

Terapia**Obiettivi**

- Asportazione completa dell'adenoma ipofisario
- Correzione dell'ipercortisolismo
- Mantenimento di normale funzione ipofisaria.

Il trattamento di scelta è l'**adenomectomia**, che deve essere allargata a comprendere un margine di tessuto ipofisario circostante sano, mediante **neurochirurgia trans-sfenoidale** (cfr cap 28a a pag 213). **Il paziente deve essere avviato all'intervento anche in mancanza di visualizzazione pre-operatoria dell'adenoma**, ove la diagnosi biochimica di ACTH-dipendenza di origine ipofisaria sia sicura. In questi casi il neurochirurgo deve ricercare l'adenoma eseguendo un'accurata esplorazione ipofisaria. La percentuale di successo nelle migliori casistiche è del 75-90% nei casi di microadenoma e del 50-60% nei casi di macroadenoma.

Nei rari casi in cui l'esplorazione neurochirurgica della ghiandola ipofisaria non evidenzia l'adenoma, sono praticabili le seguenti opzioni:

- bisurrenectomia nei casi gravi
- terapia medica adrenolitica e rivalutazione della diagnosi a distanza (diagnosi di 3° livello, relativa alla sede ipofisaria o ectopica)
- emi-ipofisectomia (se il cateterismo dei seni petrosi pre-operatorio aveva dimostrato un gradiente di lateralità) o ipofisectomia subtotale (nei casi in cui non vi è la necessità o il desiderio di preservare la fertilità): la prima procedura non è universalmente condivisa, perchè il gradiente di lateralità è spesso ingannevole e la percentuale di guarigione è solo del 50%; la seconda è gravata da un'alta percentuale di panipopituitarismo.

La terapia neurochirurgica può anche essere presa in considerazione nei casi di **recidiva** (20-25% a 10 anni di distanza da un primo intervento che aveva causato iposurrenalismo e guarigione) con dimostrazione neuroradiologica di adenoma, ma le percentuali di successo sono inferiori a quelle del primo intervento.

Nei casi con evidenza radiologica di residuo del tumore e/o istopatologica di infiltrazione della parete sellare o della dura:

- se persiste ipercortisolismo: radioterapia accompagnata da terapia medica adrenolitica;
- senza ipercortisolismo: *follow-up* stretto.

Bisurrenectomia (con tecnica videolaparoscopica ove possibile)**Indicazioni**

- casi di persistenza di ipercortisolismo dopo chirurgia ipofisaria inefficace
- casi di recidiva senza evidenza neuroradiologica di adenoma ipofisario
- casi di grave ipercortisolismo senza visualizzazione dell'adenoma ipofisario o della fonte ectopica di ACTH.

Efficacia

- determina la guarigione immediata dell'ipercortisolismo
- richiede terapia sostitutiva steroidea cronica (*cf* cap 7 a pag 87 e cap 23 a pag 160)
- determina nel 50% dei casi la crescita dell'adenoma ipofisario (sindrome di Nelson).

Terapia medica

Indicazioni. È una terapia palliativa che va riservata a:

- attesa della procedura neurochirurgica
- dopo insuccesso della neurochirurgia in attesa di altro provvedimento
- dopo radioterapia.

Può essere mirata a 3 livelli: sull'ipersecrezione di ACTH, sulla steroidogenesi o sul recettore del cortisolo.

Gli **inibitori della steroidogenesi** sono i più impiegati e più efficaci (*cf* cap 28b a pag 219).

- **Chetoconazolo:** blocca molteplici passaggi enzimatici (enzimi citocromo P450-dipendenti, CYP11A1 e CYP11B1). È il farmaco più comunemente impiegato. La posologia va incrementata gradualmente partendo da 200 mg/die fino alla dose di 400-1200 mg/die in dosi refratte. Normalizza la cortisoloria fino al 70% dei casi. Effetti collaterali: iposurrenalismo (aggiungere terapia sostitutiva steroidea), epatotossicità (10-15% dei casi, con obbligo di sospensione; epatite grave idiosincrasica 1:15.000), ipogonadismo nel maschio. Ora è disponibile solo come galenico.
- **Mitotane:** farmaco adrenolitico che provoca la necrosi del tessuto surrenalico. Dose 2-8 g/die. Effetti collaterali: nausea, vomito, ipotiroidismo, ipercolesterolemia.
- **Aminoglutetimide:** usato alla dose di 1.5-3 g/die. Effetti collaterali: nausea, letargia, *rash* cutanei.
- **Metopirone:** non disponibile in Italia.

Neuro-farmaci con azione soppressiva sulla secrezione di ACTH.

- **Cabergolina** (*cf* cap 28b a pag 220): dati limitati, con una percentuale di successo in una sola casistica fino al 60%. Dose massima 0.5 mg/die.
- **Possibili sviluppi futuri:** rosiglitazone (8-16 mg/die), retinoidi, pasireotide (dati preliminari).

Bloccante dei recettori del cortisolo (e del progesterone)

- **Mifepristone:** sarebbe un ottimo farmaco per questa indicazione, ma non è in commercio in Italia.

Radioterapia (*cf* cap 28c a pag 225).

Indicazione: va riservata come terapia complementare nei casi di adenoma ipofisario invasivo in cui l'asportazione neurochirurgica è inefficace con persistenza di ipercortisolismo.

Efficacia: impiegando le moderne tecniche è in grado di normalizzare la cortisoloria anche a breve termine (mesi) fino al 40% dei casi.

Trattamento peri-operatorio.

Non esistono linee-guida universalmente accettate. L'asportazione dell'adenoma, quando è radicale, porta alla comparsa di iposurrenalismo che si manifesta clinicamente in 48-72 ore. L'opportunità di praticare copertura steroidea protettiva dipende dalla presenza nella *Pituitary Unit* dell'endocrinologo, che inizia la terapia adeguata allorché compaiono segni e sintomi dell'iposurrenalismo post-chirurgico (astenia, cefalea, dolori addominali, nausea, vomito, ipotensione, alterazioni del quadro idro-elettrolitico).

Noi suggeriamo i seguenti comportamenti.

- In presenza dell'endocrinologo: i pazienti non trattati pre-operatoriamente con farmaci inibitori della steroidogenesi non richiedono copertura steroidea; la determinazione

della cortisolemia può essere effettuata già dopo 24 ore dall'intervento e vanno ricercati con attenzione i segni dell'ipossurrenalismo nelle prime 48-72 ore dopo l'intervento. Il trattamento sostitutivo con cortisone acetato va iniziato al più presto allorché il dosaggio di cortisolemia o ACTH dimostra livelli indosabili o estremamente ridotti o compaiono segni clinici di ipossurrenalismo.

- In assenza dell'endocrinologo: infusione di 100-200 mg di idrocortisone nelle prime 12-24 ore, quindi cortisone acetato a dosi variabili e refratte (25/75 mg/die), in base alla durata della malattia e alla sintomatologia lamentata. Il prelievo post-operatorio per cortisolemia può essere effettuato dopo 3-6 ore dall'interruzione della terapia infusionale con idrocortisone o dopo 12-24 ore dall'ultima somministrazione di cortisone acetato.

Nei casi di guarigione, può essere necessario mantenere il trattamento steroideo sostitutivo anche per anni (o indefinitamente). Nei primi mesi talvolta si impiegano dosi sostitutive farmacologiche (cortisone acetato 50-100 mg/die) e/o si aggiunge fludrocortisone allorché presente iposodiemia/ iperpotassiemia.

Terapie complementari

Ipertensione arteriosa. Presente nel 70-80% dei pazienti (la prevalenza aumenta con l'età), può essere il primo segno della malattia. L'ipertensione può persistere anche dopo la guarigione della malattia. Nei pazienti con ipercortisolismo severo, può essere presente ipopotassiemia. La terapia standard convenzionale (tiazidici, ACE-inibitori, Ca-antagonisti) va praticata immediatamente e può essere solo parzialmente efficace. Il controllo pressorio può migliorare con l'impiego addizionale di farmaci che controllano l'ipersecrezione di cortisolo.

Diabete mellito. Presente nel 20-50%. Va trattato, a seconda della gravità dello stato metabolico, con ipoglicemizzanti orali o insulina (con somministrazioni multiple nei casi di grave resistenza).

Osteoporosi. Il 30-50% dei pazienti mostra fratture (soprattutto a livello vertebrale) che in molti casi rappresentano la manifestazione d'esordio della malattia. Il deficit di massa ossea migliora solo parzialmente dopo la remissione dell'ipercortisolismo. Il trattamento è simile a quello dell'osteoporosi da altre cause: supplementi di calcio e vitamina D, bisfosfonati, correzione dell'ipogonadismo quando presente. Il trattamento anti-riassorbitivo potrà essere poi sospeso in relazione al monitoraggio clinico ed ai risultati densitometrici.

Trombofilia. È caratterizzata da ipercoagulabilità e ridotta fibrinolisi e predispone ad eventi trombo-embolici, soprattutto dopo la chirurgia e durante cateterismo. È consigliata quindi la profilassi anti-trombotica.

Bibliografia

Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006, 367: 1605-17.

Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5593-602.

Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: Important Issues in Diagnosis and Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 3746-53.

4.g. TSHoma e Inappropriata secrezione di TSH

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

Rara

<1% dei tumori ipofisari funzionanti, << 1% dei casi di ipertiroidismo.

Qualunque età, non preferenza di sesso.

Eziologia

Adenoma ipofisario (**macroadenoma**: 92%, spesso invasivo; **microadenoma**: 8%) secernente TSH con caratteristiche variabili di bioattività.

La secrezione di TSH può essere almeno parzialmente modulata dagli ormoni tiroidei.

Secrezione mista nel 25%: GH, PRL, gonadotropine.

La diagnosi di sede può essere **negativa**.

Biochimica

FT₃ e FT₄ elevati con TSH non soppresso (anche a partire da valori inferiori a 1 mU/L).

Nel 30% dei casi senza pregressa tiroidectomia i valori di TSH possono essere normali, ma inappropriatamente elevati rispetto ai livelli di ormoni tiroidei circolanti.

Nei pazienti con pregressa tiroidectomia o nei casi di minore attività biologica del TSH i valori possono essere molto elevati.

Le caratteristiche biochimiche basali del **TSHoma** sono indistinguibili da quelle della **sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei (RTH)**, che si può manifestare clinicamente con un quadro di ipotiroidismo. Quest'ultima è una rara malattia genetica autosomica dominante, causata da mutazione del gene del recettore β per gli ormoni tiroidei. In alcuni casi la risposta all'azione degli ormoni tiroidei è variabile nei diversi tessuti bersaglio: in questi casi può essere presente un quadro di tireotossicosi parziale, che coinvolge cioè solo alcuni tessuti (*cfr diagnosi differenziale*).

Contesto clinico

- Gozzo diffuso (95%)
- Ipertiroidismo franco (50%), lieve o asintomatico
- Frequente pregressa terapia ablativa tiroidea (inappropriata)
- Difetti visivi (40%)
- Disturbi mestruali e galattorrea


Esami ormonali di base e test dinamici

- FT₃, FT₄, TSH
- TRH test
- Inibizione con T_iTre
- SHBG (eseguito solo in alcuni laboratori)

Criteria diagnostici

- **Ormoni basali:** valori aumentati sia di FT₃ che di FT₄ in presenza di valori non soppressi di TSH, uniti al riscontro di macroadenoma ipofisario sono diagnostici di TSHoma. Al contrario, nei casi con microadenoma bisogna considerare la possibilità di incidentaloma ipofisario. Adenomi ipofisari incidentali possono essere presenti anche nei pazienti con RTH.

 L'aumento di una sola frazione degli ormoni tiroidei esclude la diagnosi di TSHoma.

 È fondamentale escludere l'effetto della presenza di anticorpi eterofili interferenti con il dosaggio di FT₃ e FT₄.

- **TRH-test:** il mancato aumento del TSH dopo TRH (nel soggetto normale aumenta di 5-6 mU/L prima dei 40 anni e di 2-3.5 mU/L dopo) suggerisce ma non è diagnostico di TSHoma, per la bassa sensibilità del test (nei pazienti non trattati a livello tiroideo la non responsività del TSH al TRH ha sensibilità del 71% e specificità del 96%).
- **Inibizione con TiTre:** la mancata soppressione del TSH nel TSHoma (mentre nel soggetto normale TSH è indosabile dal 4° giorno e SHBG aumentato, e nella RTH la soppressione di TSH è incompleta e SHBG non aumenta) è il test con il maggiore valore diagnostico, ma è controindicato nell'anziano e nel **cardiopatico**.
- L'aumento dell'**alfa-subunità**⁽¹⁾ (il cui dosaggio viene effettuato solo in pochi centri di ricerca), e del suo **rapporto molare** con il TSH⁽²⁾ ha sensibilità del 83% e specificità del 65% per la diagnosi di TSHoma.
- I **marcatori periferici** dell'azione degli ormoni tiroidei (SHBG, osteocalcina, ferritina, ACE: aumento; colesterolo: riduzione) possono essere d'aiuto nella diagnosi differenziale con la RTH, soprattutto in corso di test di soppressione con TiTre.
- Nei casi senza evidenza di adenoma ipofisario, va ipotizzata la presenza di RTH (spesso familiare), che deve essere confermata dal **test genetico** (dosaggio del gene TRβ).
- La somministrazione cronica (per almeno 2 mesi) di **analoghi a lunga durata d'azione della somatostatina** può essere utile nella diagnosi differenziale dei casi problematici (soppressione del TSH dei TSHomi).

La valutazione dell'inappropriata secrezione di TSH è differente a seconda del contesto clinico: presenza di ipertiroidismo clinico oppure paziente con tumore ipofisario (*cfr fig 4g.1*).

⁽¹⁾ frazione comune agli ormoni glicoproteici (TSH, LH, FSH, hCG)

⁽²⁾ che si ottiene approssimativamente dividendo il valore della alfa-subunità in µg/L per il valore del TSH in mU/L, moltiplicando poi il risultato per 10 (v.n. < 5.7)

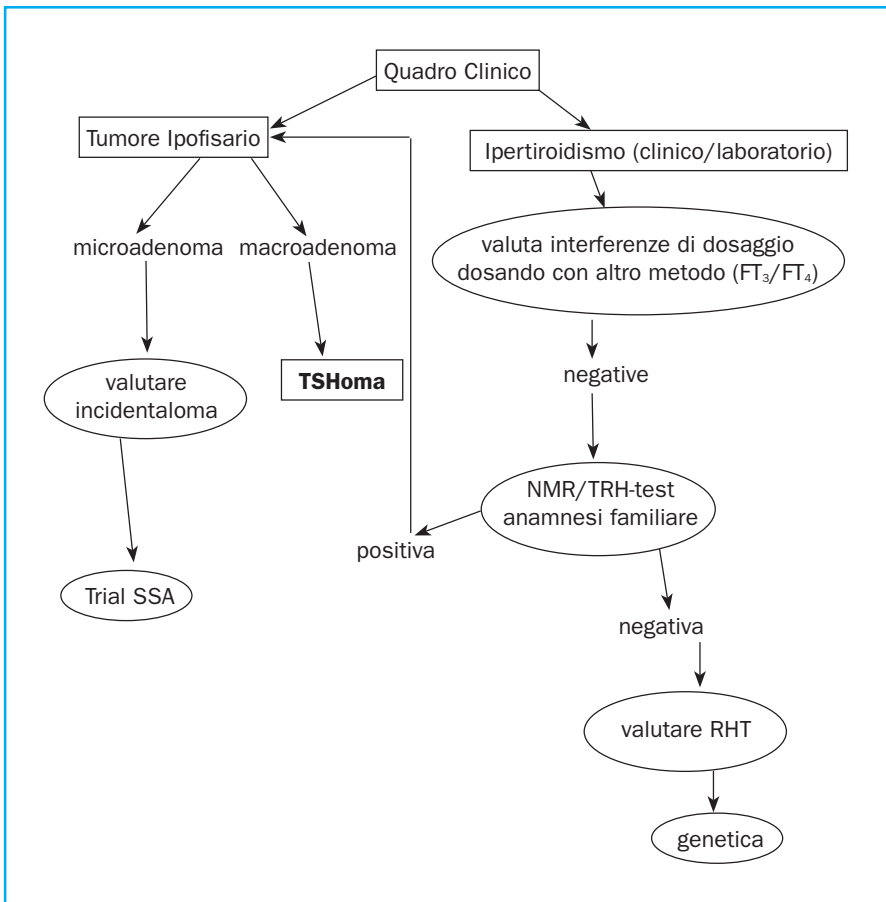


Figura 4g.1
Flow-chart
per TSHoma

Criteri di guarigione del TSHoma

- a. **Remissione nella fase post-adenomectomia ipofisaria** (5-15 giorni): valori di FT₃, FT₄ e TSH inferiori ai livelli minimi di riferimento; nel periodo successivo ripristino di valori normali di FT₃, FT₄ e TSH. Persistenza di TSH soppresso per periodi variabili.
- b. **Persistenza di malattia:** persistenza di livelli di TSH inappropriati rispetto ai valori elevati di FT₃ e FT₄.

Terapia

Obiettivi

Asportazione dell'adenoma e risoluzione dell'ipertiroidismo.

La terapia diretta alla tiroide, sia essa chirurgica, radio-metabolica o farmacologica, è un grave errore se non preceduta da terapia diretta all'ipofisi, perché può determinare un importante aumento della crescita dell'adenoma.

Terapia neurochirurgica (cfr cap 28a a pag 213).

Praticabile per via **trans-sfenoidale** (TNS) con approccio microscopico o endoscopico. Ottiene la guarigione nel 58% dei casi.

Terapia radiante (cfr cap 28c a pag 225).

Dopo neurochirurgia.

Efficacia solo parziale, dipendente dalle caratteristiche dell'adenoma residuo.

Terapia farmacologica

Gli analoghi della somatostatina (*cf. cap 28b a pag 219*) inibiscono l'ipersecrezione di TSH, riducendola di oltre il 50% nell'88% dei casi, e riportano il paziente all'eutiroidismo nella maggior parte dei casi. Essi controllano anche la crescita dell'adenoma e in molti casi ne riducono le dimensioni. Vengono usati sia come **terapia adiuvante**, nei pazienti in cui la neurochirurgia non ha determinato la guarigione, che come **terapia primaria**, nei pazienti le cui condizioni siano troppo compromesse per affrontare l'intervento neurochirurgico, dove si spera di ottenere un effetto di *shrinkage* che aumenti le probabilità di guarigione chirurgica nei casi di tumori invasivi, o come unico trattamento nel caso di adenomi invasivi.

Un'altra opzione meno efficace è costituita dai dopaminergici.

I farmaci anti-tiroidei possono essere impiegati dopo intervento NCH, con dosi e modalità usuali, in associazione agli SA, ove questi non siano pienamente efficaci, in attesa dell'effetto della radioterapia. Ove non controindicati, i beta-bloccanti possono essere impiegati in qualunque fase della malattia.

Bibliografia

Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *Endocr Rev* 1996, 17: 610-38.

Valdes Socin H, Chanson P, Delemer B, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003, 148: 433-42.

5. Craniofaringioma

Roberto Lanzi & Marco Losa

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

L'incidenza annuale è di 1.3/milione. Vi è una distribuzione bimodale dell'età di insorgenza, con un primo picco fra i 5 e i 14 anni ed un secondo picco fra i 50 e i 74 anni.

Eziologia

Il craniofaringioma è un tumore benigno di derivazione epiteliale che si sviluppa lungo il dotto cranio-faringeo.

Il tumore è di tipo monoclonale e sono state dimostrate varie alterazioni cromosomiche.

La patogenesi è incerta: trasformazione neoplastica di cellule squamose embrionali non involute del dotto cranio-faringeo, oppure metaplasia di cellule adeno-ipofisarie nel peduncolo o nella ghiandola ipofisaria.

Contesto clinico

- Sintomi da ipertensione endocranica
 - Cefalea
 - Nausea e vomito
 - Sonnolenza/stato soporoso/coma
- Sintomi da compressione delle vie ottiche
 - Deficit visivo (acuità visiva e difetti campimetrici)
- Diabete insipido: poliuria e polidipsia (*cfr cap 10 a pag 105*)
- Ipopituitarismo (*cfr cap 7 a pag 87*)
 - Oligo-amenorrea/ infertilità/ impotenza
 - Astenia
 - Nei bambini:
 - deficit di crescita (*cfr cap 12 a pag 105*)
 - ritardo di sviluppo puberale (*cfr cap 14 a pag 126*)
- Diplopia
- Iperfagia

Esami di base e test dinamici

Non esistono *markers* tumorali specifici per il craniofaringioma. La valutazione ormonale permette di diagnosticare l'ipopituitarismo (*cfr cap 7 a pag 87*).

Esami strumentali

- RMN della regione sellare con mezzo di contrasto (*cfr fig 25a.21 a pag 180*)
- TAC della regione sellare senza mezzo di contrasto (permette di evidenziare eventuali calcificazioni che, se presenti, sono tipiche del craniofaringioma)

Quando sospettarlo

In età pediatrica, quando vi è arresto della crescita associato a diabete insipido.
In età adulta, quando vi sono sintomi di ipopituitarismo associati a diabete insipido e disturbi visivi.

Criteri Diagnostici

Presenza alla RMN encefalo di una lesione espansiva sovra-sellare prevalentemente cistica, che presenta alla TAC delle calcificazioni al suo interno (spesso, però, non è possibile fare una diagnosi radiologica di certezza)

Terapia

Chirurgica (cfr cap 28a a pag 213)

- Trans-sfenoidale nel caso di lesioni a prevalente sviluppo intra-sellare
- Trans-cranica nelle lesioni a prevalente sviluppo sovra- e/o retro-sellare
- Svuotamento della parte cistica del tumore mediante posizionamento di catetere intra-tumorale collegato a *reservoir* esterno (solo in pazienti con predominante componente cistica).

Radiante (cfr cap 28c a pag 225)

- Radiochirurgia stereotassica (per lesioni di dimensioni inferiori a 15 cm³ e distanti almeno 3 mm dalle vie ottiche)
- Radioterapia frazionata

È stato recentemente dimostrato che la radioterapia è efficace nel controllo della crescita tumorale nei pazienti con nuova recidiva e già sottoposti a numerosi interventi per via trans-cranica.

Brachiterapia

Instillazione sotto guida stereotassica di isotopi radioattivi (possibile solo nei tumori cistici).

Medica

- Locale: instillazione di bleomicina nella parte cistica del tumore mediante un catetere collegato ad un *reservoir* di Ommaya
- Sistemica: interferone-alfa, chemioterapici. Sono stati descritti pochi casi. È usualmente riservata ai casi più aggressivi e recidivanti nonostante terapie chirurgiche e radianti.

Monitoraggio e follow-up

Il **criterio di guarigione** post-chirurgico è l'assenza di residui neoplastici alla RMN. Per controllo di malattia si intende l'assenza di crescita della massa tumorale nel corso di ripetuti controlli neuroradiologici.

Radiologico. Dopo intervento chirurgico, RMN della sella con contrasto dopo 2-4 mesi: in caso di assenza di residui neoplastici, ripetere la RMN almeno una volta all'anno per i primi 5 anni e poi ad intervalli crescenti; in caso di residui tumorali, ridurre l'intervallo di tempo fra una RMN e l'altra. Dopo terapia radiante, ripetere la RMN ogni sei mesi per il primo anno e poi annualmente per i successivi cinque anni. In caso di stabilità del residuo, diminuire la frequenza della RMN ad un controllo ogni due anni.

Oculistico. Visita oculistica completa e campo visivo computerizzato dopo gli interventi terapeutici e poi annualmente.

Endocrino. Esami di funzionalità ipofisaria, del quadro elettrolitico e aggiustamento delle terapie ormonali sostitutive a cadenza almeno annuale.

Metabolico. Stretto controllo del regime alimentare, soprattutto nei primi mesi dopo la terapia chirurgica.

Bibliografia

- Karavitaki N, Cudlip S, Adams CBT, et al. Craniopharyngiomas. Endocr Rev 2006, 27: 371-97.*
- Adamson TE, Wiestler OD, Kleihues P, et al. Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas. J Neurosurg 1990, 73: 12-7.*
- Duff JM, Meyer FB, Ilstrup DM, et al. Long-term outcome for surgically resected craniopharyngiomas. Neurosurgery 2000, 46: 291-305.*
- Habrand J, Ganry O, Couanet D, et al. The role of radiation therapy in the management of craniopharyngiomas: a 25-year experience and review of the literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999, 44: 255-63.*

6. Altre lesioni ipotalamiche e sindromi ipotalamiche

Marcella Montini

Liana Cortesi & Miranda Testa

Le sindromi ipotalamiche rappresentano un aspetto importante e non ancora chiaramente definito della patologia neuroendocrina.

È, infatti, difficile differenziare da un punto di vista clinico una manifestazione endocrina dovuta ad un difetto ipotalamico da una di origine ipofisaria. Le patologie primitivamente ipotalamiche possono essere legate all'effetto massa di lesioni espansive o infiammatorie (*cfr tab 6.1*) o più raramente a difetti congeniti.

Dati Clinici

La **sintomatologia** legata alla presenza di una lesione espansiva ipotalamica è strettamente legata alla sede anatomica di insorgenza, alla velocità di crescita ed all'età del paziente.

Le alterazioni più frequentemente osservate nei pazienti con danno ipotalamico sono le seguenti.

- I **disturbi visivi** legati all'effetto massa delle lesioni e i **disturbi endocrini** vengono già discussi in altre sezioni (*cfr cap 4a a pag 49*).
- **Alterazioni della regolazione della sete e del bilancio idrico** (*cfr cap 2h a pag 35*): gli osmocettori ipotalamici regolano l'osmolarità serica e la conseguente escrezione di acqua attraverso la secrezione di ADH. Lesioni che interessano l'ipotalamo si accompagnano più frequentemente ad un'inibizione della liberazione di ADH, con quadro di poliuria e polidipsia, o di disidratazione e ipovolemia se non è conservato lo stimolo all'ingestione di liquidi dato dalla sete (*cfr cap 10 a pag 105*); più raramente alla sindrome da inappropriata secrezione di ADH (*cfr cap 11 a pag 109*).
- **Alterazioni del comportamento alimentare** (*cfr cap 2i a pag 37*): lesioni dei nuclei ventro-mediali comportano la perdita del senso di sazietà con **iperfagia** e progressivo incremento ponderale (le sindromi ipotalamiche sono pertanto una causa rara ma possibile di obesità). Lesioni dei nuclei ventro-laterali possono provocare alterazione del centro della fame e quindi **anoressia**.
- **Alterazioni della regolazione della temperatura corporea**: neuroni situati sia nell'area pre-ottica anteriore che nell'area dell'ipotalamo posteriore sono coinvolti nella termoregolazione. Le lesioni di queste strutture possono determinare **ipertermia di origine centrale**, l'origine ipotalamica della quale va sempre presa in considerazione dopo intervento chirurgico che coinvolge questa regione.
- **Alterazioni comportamentali e cognitive**: le lesioni ventro-mediali possono causare alterazioni dell'espressività, mentre le lesioni laterali possono causare apatia; la demenza è più tipica delle lesioni bilaterali.
- **Alterazioni del ritmo del sonno**: è possibile che il sonno sia disturbato da stati di agitazione (lesioni anteriori), oppure che vi sia sonnolenza fino a stati comatosi (lesioni posteriori).
- **Alterazioni del sistema nervoso autonomo**: si possono manifestare ipotensione, bradicardia, anomalie elettrocardiografiche e, molto più raramente, una sindrome comiziale diencefalica con episodi di aumentata attivazione autonoma con sintomi simili al feocromocitoma.
-

Patologie congenite con alterazioni endocrine

Sindrome di Kallmann (*cfr cap 8 a pag 94*)

Patologia autosomica dominante caratterizzata da ipogonadismo ipogonadotropo e anosmia/iposmia. In alcuni pazienti sono presenti atassia cerebellare, cecità ottica, labbro leporino e ritardo mentale.

Sindrome di Lawrence-Moon-Biedl

Disordine familiare, con retinite pigmentosa, polidattilia, malformazioni cardiache e anomalie ipotalamiche, tra le quali iperfagia, alterazioni della termoregolazione e ipogonadismo dovuto a deficit di secrezione di GnRH.

Deficit ormonali su base genetica

Analisi genetiche, condotte su bambini con deficit isolato di GH o con deficit combinato di ormoni ipofisari considerati idiopatici, hanno permesso di identificare mutazioni autosomiche recessive di geni regolatori e strutturali, quali il gene per il recettore del GHRH, *Pit-1*, *PROP-1* e *HSX-1*, che sono responsabili di una buona quota di disordini congeniti ipotalamo-ipofisari (*cfr cap 7 a pag 87*).

Sindromi della linea mediana

Derivano da alterazioni di grado variabile delle strutture della linea mediana (i tratti ottico e olfattivo, il setto pellucido, il corpo calloso, la commissura anteriore, l'ipotalamo e l'ipofisi). Solo le forme più gravi (oloprosencefalia) presentano difetti delle strutture ipotalamiche ed agenesia dell'ipofisi, ma anche nelle forme più lievi (palatoschisi, labbro leporino) è notevolmente aumentato il rischio di deficit di secrezione di GH o di altri ormoni ipofisari.

Nella **displasia setto-ottica**, detta anche sindrome di De Morsier, possono essere presenti ipoplasia del nervo ottico e assenza del setto pellucido. Oltre a sintomi neurologici (cecità di uno o entrambi gli occhi, nistagmo, ipotonia, deficit intellettivo), alcuni di questi pazienti presentano pubertà precoce (*cfr cap 13 a pag 121*) per danno delle inibizioni ipotalamiche sulla secrezione di GnRH, che rimane invece conservata.

Difetti congeniti della base cranica

Sono caratterizzati dall'erniazione dell'ipofisi e del peduncolo attraverso il pavimento sellare e determinano disconnessione ipotalamo-ipofisaria con conseguente quadro di ipopituitarismo (*cfr cap 7 a pag 87*) e diabete insipido (*cfr cap 10 a pag 105*).

Tabella 6.1

| PIÙ FREQUENTI TUMORI CON COINVOLGIMENTO IPOTALAMO-IPOFISARIO | MALATTIE INFIAMMATORIE CON POSSIBILE COINVOLGIMENTO IPOTALAMICO |
|---|--|
| <p>Craniofaringioma (cfr cap 5 a pag 81)</p> <p>Disgerminoma sovra-sellare: ha origine da cellule germinali primitive che sono migrate nel SNC durante la vita fetale; più frequente nei bambini, causa ipostaturismo, diabete insipido e disturbi visivi. È radio-sensibile (cfr fig 25a.23 a pag 181).</p> <p>Amartoma (cfr fig 25a.4 a pag 172): di solito situato nell'ipotalamo posteriore, spesso produce GnRH causando un quadro di pubertà precoce. Più raramente produce GHRH o CRH determinando acromegalia (cfr cap 4e a pag 63) o malattia di Cushing (cfr cap 4f a pag 69).</p> <p>Meningioma</p> <p>Metastasi (cfr cap 22 a pag 157)</p> | <p>Sarcoidosi (cfr cap 22 a pag 157 e fig 25a.25 a pag 182).</p> <p>Istiocitosi X: (cfr cap 22 a pag 158 e fig 25a.25 a pag 182).</p> <p>Ascessi.</p> <p>Meningite tubercolare: (cfr cap 22 a pag 155 e fig 25a.26 a pag 182).</p> |

Bibliografia

- Sawyer CH. Anterior pituitary neural control concepts. In Mc-Cann SM (ed) *Endocrinology: People and Ideas*. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1988: 23-37.
- Scharrer B. Neurosecretion: beginnings and new directions neuropeptide research. *Annu Rev Neurosci* 1987, 10: 1-17.
- Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, Cowan WM. Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain Res* 1976, 117: 305-12.
- Johnson AK, Thunhorst RL. The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: visceral sensory signals and mechanisms of central integration. *Front Neuroendocrinol* 1997, 18: 292-353.

7. Ipopituitarismo

Roberto Attanasio & Renato Cozzi

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

300-455/milione - 12-42/milione/anno

Eziologia

- **Lesioni espansive SNC**
 - adenomi ipofisari (**macroadenomi clinicamente non funzionanti**: effetto massa sulle tropine ipofisarie, talvolta reversibile dopo la rimozione della lesione; **secernenti**: effetto massa nei macroadenomi, effetto funzionale nei microadenomi)
 - lesioni tumorali ipotalamiche (craniofaringioma, disgerminoma, linfoma) o cerebrali
 - lesioni ipotalamiche granulomatose (istiocitosi X, sarcoidosi, TBC, malattia di Wegener)
 - apoplezia ipofisaria
 - cisti della tasca di Rathke
 - ipofisite
 - metastasi cerebrali
- Chirurgia ipofisaria/neurochirurgia
- Radioterapia
 - ipofisaria
 - ipotalamica
 - carcinoma naso-faringeo
- **Trauma cranico** (ipopituitarismo transitorio, permanente)
- **Emorragia subaracnoidea**
- **Malattie genetiche** (mutazione di **Prop-1**: deficit di GH, PRL, TSH, LH, FSH; **Pit-1**: deficit di GH, PRL, TSH; altre)
- **Idiopatica** (processo auto-immune)
- **Post-partum** (sindrome di Sheehan, *cf* cap 22 a pag 159)
- “**Empty sella**”
- **Encefalopatia ischemica**

Le cause eziologiche precedenti coinvolgono solitamente più di una tropina ipofisaria (determinando ipopituitarismo). Esistono rare **forme genetiche isolate** a carico di ogni tropina, che determinano ipopituitarismo selettivo. La più frequente interessa le gonadotropine e si manifesta con deficit di sviluppo puberale (amenorrea primaria nella femmina). Le cause più frequenti di questo ipogonadismo ipogonadotropo (caratterizzato da bassi livelli di LH, FSH e steroidi sessuali) dipendono da assenza funzionale della secrezione di GnRH da parte dei neuroni ipotalamici (per esempio s. di Kallmann associata ad anosmia) o da un difetto della sua azione per mutazione del suo recettore ipofisario.

La condizione di ipogonadismo ipogonadotropo nella femmina può essere anche di tipo funzionale: psicogena (anoressia nervosa, depressione, stress) e/o nutrizionale/dismetabolica (calo ponderale, malnutrizione, malassorbimento, esercizio fisico prolungato) (*cf* cap 8 a pag 94).

Biochimica

Deficit della produzione di ormoni ipofisari: singolo (**selettivo/isolato**), più (**multiplo**) o tutti (**panipopituitarismo**), che si manifesta con la carenza di uno o più ormoni delle rispettive ghiandole bersaglio.

Panipopituitarismo può essere associato a diabete insipido, soprattutto nei casi ad eziologia ipotalamica o post-chirurgica.

Contesto clinico

Difficile da diagnosticare in assenza di lesione espansiva ipotalamo-ipofisaria già nota

- Astenia
- Deficit della funzione sessuale (amenorrea; calo della potenza/desiderio sessuale)
- Cefalea
- Difetti visivi e/o campimetrici
- Possibile associazione con diabete insipido

Esami ormonali di base e test dinamici

Valutazione basale:

- FT₄, TSH
- Cortisolo plasmatico (o CLU)
- Ormoni sessuali:
 - **Femmina:** solo se amenorrea, LH, FSH, 17β-estradiolo¹
 - **Maschio:** gonadotropine², testosterone
- PRL (per diagnosticare la natura secretoria di un espanso sellare, *cfr cap 4d a pag 58*)

Valutazione dinamica:

- funzione ipofiso-surrenalica (*cfr sotto*)
- secrezione di GH (*cfr sotto*)


Esami strumentali

- RMN (*cfr fig 25a.3 a pag 171*)
- Visita oculistica (*fundus*, acuità visiva, campimetria)

Criteri Diagnostici

Ipotiroidismo centrale:


- FT₄ ridotta o nella fascia inferiore del *range* di normalità (rispetto ad un precedente valore più elevato)
- TSH spesso normale, anche inferiore al valore di riferimento (tra 0.1 mU/L e il valore minimo di normalità) o superiore (fino a 8-10 mU/L).

 Valori di TSH < 0.1 mU/L si osservano solo dopo intervento neurochirurgico o durante terapia sostitutiva con L-tiroxina.

¹ Opzionale.


² Opzionali per la diagnosi di ipogonadismo centrale in presenza di valori sicuramente patologici di testosterone.

Iposurrenalismo centrale:

- valori ridotti di CLU (valore diagnostico limitato)
- valori ridotti di cortisolemia (attenzione alle interferenze nel dosaggio):
 - valori $< 3 \mu\text{g/dL}$ alle ore 8 sono indicativi di iposurrenalismo e non richiedono esecuzione di test dinamici.
 - se **cortisolemia fra 3 e 18 $\mu\text{g/dL}$ (zona grigia) valutazione dinamica** (data la bassa sensibilità dei test disponibili, la valutazione dinamica è consigliata solo quando cortisolemia ore 8 $< 10 \mu\text{g/dL}$):
 - **ipoglicemia insulinica** (risultati attendibili solo se glicemia $< 35-45 \text{ mg/dL}$): nel soggetto normale picco di cortisolo $> 18-22 \mu\text{g/dL}$. Il trattamento sostitutivo steroideo nei pazienti che non raggiungono il picco di $18 \mu\text{g/dL}$ va attuato nelle condizioni di stress o considerando il contesto clinico (presenza di altri deficit).
 - **ACTH test 1 μg** (il test deve essere eseguito almeno 1-3 mesi dopo precedente intervento chirurgico su lesioni ipotalamo-ipofisarie, perchè l'atrofia corticosurrenalica da deficit di ACTH non è immediata): nel soggetto normale picco di cortisolo $> 18-22 \mu\text{g/dL}$. Picco di cortisolemia inferiore ai valori minimi va ritenuto indicativo di iposurrenalismo (completo o parziale) e trova indicazione al trattamento sostitutivo steroideo anche in relazione al contesto clinico (presenza di altri deficit ipofisari, quadro clinico).
 -  **il dosaggio dell'ACTH è inutile data la bassa sensibilità del metodo.**


Ipogonadismo centrale:

- femmina: valori di gonadotropine non dosabili o ridotti (frequentemente $\text{FSH} > \text{LH}$, *assetto ipotalamico*) o normali, associati a livelli di $17\beta\text{-E}_2$ tipici della fase follicolare precoce;
- maschio: valori ridotti di testosterone associati a livelli normali o ridotti (frequentemente $\text{FSH} > \text{LH}$) o indosabili di gonadotropine.
- Nei pazienti anziani con valori di LH, FSH e testosterone ridotti, in presenza di normalità della rimanente funzione ipofisaria considera la presenza di *late onset hypogonadism* (LOH), quadro di ipogonadismo che si osserva esclusivamente nell'anziano in assenza di lesioni espansive ipofisarie. **La differenziazione fra l'ipogonadismo centrale organico e la LOH si basa sull'entità della riduzione dei valori di testosterone (più grave nel primo).**

 FSH elevato associato a testosterone normale suggestivo di gonadotropinoma. Considera anche il danno primitivo della linea germinale.


Deficit di GH:

- poiché i livelli di GH nel soggetto normale sono indosabili per la maggior parte delle 24 ore, questo deficit va diagnosticato solo mediante **test dinamici**, di cui il più attendibile attualmente è il test **GHRH + Arginina**: il deficit viene definito grave se il picco di GH è $< 9 \mu\text{g/L}$ e parziale se è $9 \div 16 \mu\text{g/L}$. **Considera che la risposta al test dipende dal valore di BMI del soggetto testato**: per BMI < 25 , la risposta è deficitaria allorché GH $< 12 \mu\text{g/L}$; per BMI 25-30, se GH $< 8 \mu\text{g/L}$; per BMI > 30 , se GH $< 4.2 \mu\text{g/L}$.
- un valore di IGF-I inferiore alla norma riveste significato di alta probabilità di deficit secretorio di GH solo in presenza di molteplici altri difetti ipofisari; ciononostante, anche in questi casi per la prescrivibilità della terapia sostitutiva (nota 39 AIFA) va eseguito un test dinamico di stimolo della secrezione di GH a conferma del deficit.

 un valore di IGF-I inferiore alla norma in presenza di residua funzione ipofisaria normale non riveste di per sé nessun significato di deficit secretorio di GH, specialmente nei pazienti più anziani, e richiede test dinamico specifico.

Prolattinemia:

- il riscontro di iperprolattinemia lieve ($< 100 \mu\text{g/L}$) suggerisce deafferentazione ipotalamo-ipofisaria; quando molto elevata ($> 150 \mu\text{g/L}$) indica la produzione patologica dell'ormone da parte della lesione espansiva (*cfr cap 4d a pag 58*).

 Lo studio delle riserve secretorie ipofisarie mediante la somministrazione dei *releasing-hormones*, da soli o in associazione fra loro, non permette di distinguere la sede (ipofisaria/ipotalamica) del processo patologico, **può essere pericoloso** e non deve essere praticato in ambito clinico.

Terapia**Ipotiroidismo centrale**

La terapia si basa sull'impiego di tiroxina. Bisogna ricordare che l'ipotiroidismo centrale si può accompagnare ad altri deficit della funzione ipofisaria, che bisogna diagnosticare prima di cominciare il trattamento sostitutivo con tiroxina. Infatti, l'impiego di tiroxina nel paziente affetto anche da iposurrenalismo misconosciuto e non trattato può precipitare una crisi surrenalica acuta. L'efficacia della terapia con tiroxina va monitorata solo mediante il dosaggio dell' FT_4 , mentre i dosaggi del TSH e dell' FT_3 non rivestono nessun valore. I pazienti con ipotiroidismo centrale possono richiedere un dosaggio pro kg superiore a quello che viene utilizzato nei pazienti con ipotiroidismo primario.

Considera:

- i valori di FT_4 vanno mantenuti nella parte superiore del *range* di normalità;
- le interferenze del dosaggio di FT_4 durante il trattamento con altri farmaci, che rendono molto difficile valutare l'adeguatezza del dosaggio della terapia sostitutiva;

- il trattamento sostitutivo con steroidi può abbassare i valori di FT₃ per inibizione della conversione;
- il trattamento sostitutivo con GH può determinare un maggior fabbisogno di tiroxina;
- i valori di TSH nel paziente con patologia ipofisaria dipendono dalla patologia di base e/o dagli esiti chirurgici. Per questi motivi non è infrequente riscontrare valori di TSH soppressi come si osservano nell'ipertiroidismo primario: tali valori non dipendono da eccesso di dose della terapia sostitutiva, ma da difetto della regolazione del TSH. **Il riscontro di valori soppressi di TSH non richiede quindi la riduzione del dosaggio della terapia sostitutiva.**

Iposurrenalismo centrale

Analogamente all'iposurrenalismo primario, la terapia dell'iposurrenalismo centrale è stata oggetto di revisione critica nel corso degli ultimi anni, anche se non sono disponibili linee-guida utili alla cura di questa malattia.

Raccomandazioni:

- nessun dosaggio proposto per la valutazione della funzione ipofiso-surrenalica (ACTH, cortisolemia e prelievi per cortisolemia durante il trattamento sostitutivo) permette di stabilire esattamente l'adeguatezza della terapia sostitutiva steroidea;
- i parametri indiretti relativi all'azione degli steroidi (elettroliti, conta leucocitaria, glicemia, colesterolemia, esami di necrosi e colostasi epatica) possono essere utili, ma anche questi non sempre permettono di esprimere un giudizio corretto sulla terapia sostitutiva in corso.

Terapia cronica di mantenimento. Studi recenti hanno dimostrato che la "production rate" del cortisolo è inferiore a quanto ritenuto in passato. Le dosi precedentemente impiegate di cortisone acetato (37.5 mg/die) o idrocortisone (30 mg/die) sono state quindi ridotte rispettivamente a 18.75-25 mg/die e 15-20 mg/die. Non c'è quasi mai indicazione all'impiego di minerale-attivi, quali il fludrocortisone. Poiché il trattamento sostitutivo con GH può deteriorare la funzione ipofiso-surrenalica, in questi pazienti va ricercata periodicamente la comparsa di iposurrenalismo centrale.

Terapia dell'iposurrenalismo acuto. Nell'iposurrenalismo la produzione endogena di cortisolo è ridotta sia in condizioni di base, che, soprattutto, in risposta allo stress. Per questa discrepanza, il paziente con iposurrenalismo può sviluppare un quadro acuto durante eventi stressanti (specialmente febbre e interventi chirurgici). Poiché l'iposodiemia e l'aumento della creatinemia si osservano solo in un secondo tempo, per la diagnosi di tale stato è fondamentale considerare il contesto clinico (paziente noto per patologia ipotalamo-ipofisaria, oppure di nuova diagnosi con collasso circolatorio di n.d.).

Raccomandazioni:

- si utilizzano idrocortisone (100 mg ev bolo, seguiti da 100-200 mg nelle 24 ore, sia per infusione continua che a boli ogni 6 ore, anche se i livelli di cortisolemia ottenuti sono superiori a quelli osservati nel soggetto normale in condizioni di stress) e liquidi (soluzione fisiologica 1000-2000 mL/24 h);
- il dosaggio steroideo va gradualmente ridotto fino alla ripresa della terapia sostitutiva orale.

Ipogonadismo ipogonadotropo

Per la terapia nella femmina *cf* cap 8 a pag 94.

Nel **maschio** la terapia dell'ipogonadismo centrale non differisce da quella dell'ipogonadismo primitivo per quanto riguarda la sostituzione con steroidi sessuali; la fertilità può essere ripristinata dal trattamento sostitutivo con gonadotropine.

Il trattamento ha l'**obiettivo** di riportare alla norma per fascia di età i livelli di testosterone

in tutti, di indurre la pubertà nel ragazzo, di ripristinare o indurre la fertilità nell'adulto ove richiesto.

Il **testosterone** è disponibile in preparati somministrabili per via intra-muscolare, orale, transdermica.

Il testosterone enantato e il testosterone cipionato sono preparati che liberano testosterone in maniera graduale per un periodo prolungato (15-28 giorni). Dopo **iniezione im** di questi preparati, i livelli plasmatici di testosterone raggiungono inizialmente livelli elevati, che poi si riducono in modo marcato. Queste caratteristiche farmaco-cinetiche sono talvolta responsabili di un eccessivo effetto iniziale della terapia sostitutiva (e dei relativi effetti collaterali) e della successiva perdita di efficacia con ricomparsa di sintomi da ipogonadismo. Tuttavia, tali farmaci sono attualmente gli unici che hanno un costo limitato e sono prescrivibili a carico del SSN (ad eccezione della Toscana e del Piemonte, che autorizzano anche altri preparati). Il dosaggio e la frequenza di somministrazione dipendono dall'età e dal BMI del paziente. Le dosi possono variare fra 250 mg ogni 10-15 giorni nel giovane e 100 mg ogni 45-60 giorni nell'anziano. Gli effetti collaterali, più marcati nell'anziano, comprendono policitemia e *sleep-apnea*. I valori di emocromo e PSA vanno monitorati periodicamente durante il trattamento.

Il testosterone undecanoato è una formulazione **orale** priva di tossicità, che per la breve emivita richiede somministrazioni plurime giornaliere, ma che tuttavia non è in grado di normalizzare i livelli circolanti di testosterone. Gli altri preparati orali (derivati del metil-testosterone) sono da evitare, perché determinano effetti tossici a livello epatico (ittero colostatico, epatoma).

Tra le formulazioni **transdermiche**, i cerotti sono poco impiegati perché determinano frequentemente irritazione locale in sede di applicazione ed eruzioni cutanee. Sono più utilizzate le formulazioni in gel, che, somministrate una volta al dì alla dose di 50 mg/die, normalizzano frequentemente i livelli di testosterone. Questi rimangono stabili nel corso della giornata, il che riduce gli effetti collaterali osservati con i preparati iniettabili. Il gel è ben tollerato, ma nei primi minuti dopo l'applicazione bisogna evitare il contatto cutaneo con l'altro sesso per la possibilità di trasferimento della molecola.

L'impiego della terapia con **gonadotropine** va riservato a quei pazienti in cui si vuole indurre la maturazione della linea seminale per ottenere la fertilità. Essendo una terapia complessa, impegnativa e costosa, va praticata solo nel momento in cui ci sia questo preciso obiettivo.

Le **gonadotropine** si somministrano per iniezioni im:

- hCG alla dose di 1000-2000 UI due/tre volte alla settimana;
- FSH alla dose di 75-150 UI due/tre volte alla settimana.

L'FSH va somministrato contemporaneamente all'hCG fin dall'inizio nei pazienti con patologia iniziata in età prepuberale e dopo 6-12 mesi di terapia inefficace con solo hCG in quelli ad insorgenza nell'adulto. La normalizzazione del liquido seminale richiede 6-24 mesi di trattamento.

In alternativa alle gonadotropine, può essere utilizzata la somministrazione pulsatile di **GnRH** mediante pompa. Tale terapia, costosa e indaginosa, va riservata ai pazienti resistenti al precedente trattamento ed eseguita in centri specializzati per la cura della sterilità.

Deficit di GH

Cfr i cap 9 a pag 101 e 12 a pag 116

Bibliografia

Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet* 1998, 352: 127-34.
Growth Hormone Research Society Scientific Committee Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Growth hormone

deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83: 382-95.

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91: 1621-34.

Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med 2003, 139: 194-204.

Thaler LM, Blevins LS Jr. The low dose (1-microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83: 2726-9.

Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, et al. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91: 2105-11.

Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Saller B, et al. Prevalence of pituitary deficiency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Clin Endocrinol Metab 2004, 89: 4986-92.

Androgen Deficiency Syndromes in Men Guideline Task Force: Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91: 1995-2010.

8. Amenorrea ipogonadotropa

Roberto Castello & Paolo Moghetti

Definizione

Si definisce **amenorrea primaria** la mancata comparsa del menarca all'età di 16 anni con normale sviluppo mammario e pilifero; **amenorrea secondaria** è la mancanza del ciclo mestruale per almeno 3 mesi.

Quando i livelli di gonadotropine sono normali o bassi e i livelli di estradiolo ridotti o ai limiti inferiori della norma per la fase follicolare, si parla di **amenorrea ipogonadotropa**.

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

Prevalenza 14-48% di tutte le amenorree.

L'amenorrea ipotalamica funzionale, che colpisce prevalentemente giovani donne, rappresenta la più comune forma di amenorrea da cause centrali. Relativamente più rare sono le cause organiche.

Eziologia

Congenita o acquisita

- **Alterazioni organiche dell'asse ipotalamo-ipofisario**
 - Sindromi genetiche
 - s. di Prader-Willi
 - s. di Laurence-Moon-Biedl
 - Deficit isolato idiopatico di GnRH: con anosmia (s. di Kallmann) o senza (sporadico o familiare)
 - Associato ad ipoplasia surrenalica congenita
 - Deficit di gonadotropine:
 - primario
 - isolato o associato a deficit di altre tropine (*cfr cap 7 a pag 87*)
 - secondario:
 - ad iperprolattinemia (*cfr cap 4d a pag 58*): farmaci, prolattinoma, deconnessione ipotalamo-ipofisaria (lesioni espansive ipotalamo-ipofisarie, *cfr cap 4a a pag 49*, granulomatose, vascolari, ecc.)
 - a traumi cranici
 - Iatrogene: interventi chirurgici ipotalamo-ipofisari, radioterapia della regione ipotalamo-ipofisi
- **Alterazioni funzionali dell'asse ipotalamo-ipofisi** (in genere forme secondarie e reversibili, conseguenti ad alterazioni della normale secrezione pulsatile del GnRH ipotalamico)
 - Psicogene: depressione, stress, anoressia nervosa
 - Nutrizionali o metaboliche: magrezza o calo ponderale, malnutrizione, malassorbimento, diabete scompensato, esercizio fisico strenuo
 - Iatrogene: analoghi superattivi del GnRH, trattamento cronico con cortico-steroidi

Tra le condizioni in grado di indurre **amenorrea ipotalamica funzionale** si riconoscono in particolare:

- **il calo ponderale** (cospicuo e/o repentino) dovuto ad apporto calorico scarso, in senso as-

soluto o relativo, e/o a deficit di specifici nutrienti, associato spesso a veri e propri disturbi del comportamento alimentare, fino all'anoressia nervosa;

- **L'attività fisica strenua** (con maggiore frequenza negli sport di resistenza o che traggono vantaggio da una ridotta massa grassa corporea, quali la corsa di fondo, la danza, la ginnastica, il pattinaggio artistico, ecc.);
- **gli eventi stressanti di natura psicologica** (anche di tipo minore, quali ad esempio insoddisfazioni lavorative o delusioni sentimentali) associati, in molti casi, ad una ridotta capacità di adattamento alle difficoltà della vita.

Nella maggior parte dei casi vi sono contemporaneamente più potenziali fattori concomitanti: l'anoressia, ad esempio, si associa spesso ad iperattività fisica.

Nei casi in cui non è possibile individuare un fattore stressante specifico si parla di **forme idiopatiche**.

Contesto clinico

L'amenorrea ipogonadotropa assume importanza dal punto di vista clinico non soltanto per le conseguenze sulla sfera riproduttiva, ma anche, e soprattutto, per gli aspetti patologici conseguenti allo stato di **ipoestrogenismo protratto**. Questo comporta, in particolare, **alterazioni del metabolismo osseo** (osteopenia o, nei casi più gravi, anche osteoporosi conclamata) e **distrofia delle mucose genitali** con dispareunia e altri disturbi uro-genitali.

Tali condizioni sono reversibili nella maggior parte dei casi con una terapia adeguata e la risoluzione delle alterazioni endocrine. È però importante una corretta e tempestiva diagnosi, dato che un adeguato tono estrogenico nell'età giovanile è essenziale per il raggiungimento di un normale picco di massa ossea.

Diagnosi

Un'attenta **anamnesi** ed uno **scrupoloso esame obiettivo** sono elementi di grande importanza nell'inquadramento di questa patologia, permettendo di indirizzare le ipotesi e di snellire quindi l'iter diagnostico.

Tabella 8.1 – PRINCIPALI ELEMENTI PER VALUTARE L'AMENORREA IPOTALAMO-IPOFISARIA

Anamnesi

Epoca dello sviluppo puberale: telarca, pubarca, menarca
 Stato nutrizionale: alimentazione, variazioni ponderali
 Attività fisica: tipo, durata, frequenza
 Disturbi: cefalea, disturbi visivi, galattorrea, vampate, secchezza vaginale, ecc.
 Patologie pregresse o in atto: tireopatie, nefropatie croniche, diabete, ecc.
 Traumi e altre patologie craniche
 Emorragie *post-partum*
 Impiego di farmaci: ormoni, anti-depressivi, neurolettici, ecc.
 Procedure mediche: irradiazioni, interventi chirurgici, manipolazioni uterine, ecc.

Esame obiettivo

Altezza, peso, entità e distribuzione del tessuto adiposo
 Caratteri sessuali secondari (in particolare sviluppo mammario, apparato pilifero)
 Galattorrea
 Segni di altre patologie associate

Nell'anamnesi, una particolare attenzione va posta alla possibile presenza di **disturbi del comportamento alimentare**, del **tono dell'umore** e ad altri **disturbi della sfera psichica**, anche di grado "border-line". Non si devono dunque trascurare gli aspetti cognitivi e relazionali della paziente, il suo grado di soddisfazione per il lavoro, per la scuola o per altre attività svolte, con particolare attenzione ad analizzare le capacità di adattamento agli eventi stressanti della vita.

All'esame obiettivo, nel caso di un'amenorrea primaria, è innanzitutto importante stabilire se sono o meno presenti i caratteri sessuali secondari: la loro assenza, infatti, indica una mancata pregressa esposizione alla stimolazione estrogenica. Particolarmente importante rilevare micromastia e/o scarsa componente ghiandolare mammaria. In presenza di marcata magrezza, è possibile reperire *lanugo* in varie zone del corpo, che non deve essere confusa con irsutismo.

Va tenuto presente che l'**amenorrea ipogonadotropica funzionale rappresenta sostanzialmente una diagnosi di esclusione**. Oltre alle cause ovariche e uterine di amenorrea e alle patologie organiche dell'area ipotalamo-ipofisaria, andranno pertanto escluse tutte le patologie, endocrine e non, che sono possibile causa di malfunzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio: iperprolattinemia, alterazioni della funzione tiroidea, iper- e ipo-surrenalismo, malattie sistemiche.

Lo **screening ormonale** basale potrà essere eventualmente integrato con test dinamici, sulla base degli elementi preventivamente raccolti.

- Dosaggi basali
 - gonadotropine: nella femmina normale prepubere i valori di FSH sono superiori a quelli di LH (rapporto LH/FSH è <0.7). Di norma in queste pazienti i livelli delle gonadotropine sono simili a quelli prepuberi, con concentrazioni ai limiti inferiori dell'intervallo di riferimento e con FSH > LH. Quando i livelli delle gonadotropine sono ben entro la norma, si tratta più verosimilmente di una forma funzionale
 - estradiolo
 - PRL
 - TSH, FT₄
 - eventualmente testosterone (se vi sono dubbi di diagnosi differenziale con un iperandrogenismo senza irsutismo)
- **Test dinamici** (opzionali da eseguire dopo aver eseguito RM che esclude una lesione espansiva)
 - Test di stimolo con GnRH (o GnRH-analoghi) per valutare la risposta ipofisaria allo stimolo, dosando le gonadotropine prima e dopo 60', 120' e 24 ore dall'iniezione sc di 1 fl da 0.1 mg di buserelin acetato o equivalenti. Nella donna normale si ha risposta prevalente di LH (a 120' arriva a 8-10 volte rispetto al basale e a 24 ore a 5 volte rispetto al basale) rispetto a FSH (a 120' arriva a 4 volte rispetto al basale e a 24 ore a 3 volte rispetto al basale), con un rapporto LH/FSH che si mantiene intorno a 2.5. A 24 ore l'estradiolo aumenta di circa 4 volte rispetto al basale. Nell'ipogonadismo ipogonadotropo vi è una mancata o ridotta risposta delle gonadotropine, con prevalente risposta di FSH rispetto a LH. Teoricamente il test può aiutare a differenziare forme ipotalamiche e ipofisarie, anche se la sua utilità concreta in tal senso è discussa e **il test viene oggi utilizzato limitatamente**.
 - Test di stimolo con clomifene citrato. Il clomifene inibisce il legame dell'estradiolo ai recettori degli estrogeni. La conseguente riduzione del *feed-back* negativo esercitato da parte degli estrogeni circolanti sulla secrezione delle gonadotropine evoca fisiologicamente un aumento della secrezione di FSH e LH, con conseguente stimolazione dell'ovaio ed eventuale successiva mestruazione. Si somministrano 100-200 mg/die di clomifene per 5 giorni, senza necessità di indurre preventivamente un ciclo mestruale, dosando le

gonadotropine nel giorno precedente la somministrazione del farmaco e in quello che segue l'ultima somministrazione. La risposta normale di una donna adulta sana consiste in un incremento di LH (del 50-250%) e di FSH (del 30-200%). La risposta dell'LH è sempre maggiore di quella dell'FSH. Queste risposte sono in genere ridotte o assenti nel caso di lesioni organiche ipotalamiche o ipofisarie. Nel valutare la risposta a questo test, non si può comunque prescindere dai valori basali (es. una risposta di LH che da un valore basale di 0.5 mU/L arrivi a 1.1 mU/L è da considerarsi negativa). **Questo test trova comunque oggi limitata applicazione.**

- Indagini strumentali
 - L'ecografia pelvica valuta la morfologia ovarica e stima lo spessore della rima endometriale.
 - La RMN dell'area ipotalamo-ipofisaria va eseguita in tutti i casi in cui si sospettano lesioni organiche di questo distretto (*cfz eziologia*). Può invece non essere necessaria in caso di forme verosimilmente funzionali, dopo accurata valutazione ormonale.

Terapia

L'amenorrea ipogonadotropa, data la complessità e l'eterogeneità dei meccanismi patogenetici, può richiedere un approccio multi-disciplinare.

Nel caso di forme sostenute da **disturbi del comportamento alimentare**, in particolare, è richiesto un prolungato **intervento psico-terapeutico**, soprattutto con un approccio cognitivo-comportamentale, che miri in primo luogo al miglioramento delle capacità adattative della paziente rispetto ai fattori stressanti, con correzione dei comportamenti alimentari scorretti e riduzione di volumi di attività fisica che siano sproporzionati. Il recupero del peso in queste pazienti, però, non sempre è sufficiente da solo per ripristinare la ciclicità mestruale.

Una volta escluse cause organiche, per **ripristinare il ciclo mestruale** ed evitare gli effetti negativi della carenza estrogenica, la terapia è di tipo **sostitutivo** (*cfz tabella 8.2*). Le formulazioni disponibili sono varie: compresse, cerotti, gel, ovuli. La terapia estrogenica può essere anche somministrata attraverso una comune pillola contraccettiva contenente estro-progestinici.

- Le pazienti di età < 40 anni dovrebbero essere trattate con terapia estrogenica a dosi relativamente alte (ad es. estrogeni coniugati 1.25 mg, 17β-estradiolo 2 mg/die).
- Nelle donne di età > 40 anni sono opportune dosi di estrogeni più basse (ad es. estrogeni coniugati 0.625 mg, 17β-estradiolo 1 mg/die). Tale provvedimento è utile sia al miglioramento della qualità di vita della paziente, sia alla prevenzione dell'osteoporosi.
- Nel caso in cui la paziente non è stata isterectomizzata, agli estrogeni è necessario aggiungere sempre un progestinico.

Un'opzione terapeutica alternativa, nelle pazienti giovani con amenorrea ipogonadotropa funzionale, è rappresentata dalla **combinazione clomifene + progestinico**: l'impiego del clomifene sfrutta il suo meccanismo d'azione anti-estrogenico attraverso l'induzione di un picco ovulatorio di LH. Uno schema, empirico, può essere il seguente.

1. Iniziale estrogenizzazione (es. etinilestradiolo 0.02 mg per 30 giorni) o induzione del ciclo mestruale con estro-progestinici.
2. Successiva somministrazione di clomifene (100 mg/die dal 5° al 9° giorno del ciclo) e di un progestinico (1 cp/die dal 14° al 23° giorno).
3. Successivamente, si potrà ridurre la dose di clomifene ad una sola compressa, fino a sospenderla, proseguendo per alcuni cicli con il solo progestinico, nel tentativo di riattivare la normale secrezione ormonale.

L'uso del clomifene nell'amenorrea ipogonadotropa con franco ipoestrogenismo è abitualmente inefficace. Tuttavia, nelle forme funzionali può essere effettuato un tentativo con questo farmaco, combinandolo con misure volte a correggere i possibili meccanismi comportamentali.

Tabella 8.2 – TERAPIA SOSTITUTIVA PER L'AMENORREA IPOTALAMO-IPOFISARIA

• **Associazione individualizzata estrogeni + progestinici**

- Estrogeni:
 - Estradiolo, compresse da 0.37-0.5-1-2 mg, cerotto, gel, spray
 - Estriolo, compresse, ovuli da 1 mg
 - Estrogeni coniugati, compresse da 0.3-0.625-1.25 mg
- Progestinici:
 - Progesterone, capsule, ovuli da 100-200 mg
 - Medrossiprogesterone (MPA), compresse da 10-20 mg
 - Diidrogesterone, compresse da 10 mg
 - Medrogestone, compresse da 5 mg
 - Noretisterone acetato, compresse da 10 mg
 - Nomegestrolo, compresse da 5 mg

Esempio di formulazione: estradiolo 1 compressa/die per 21 giorni + diidrogesterone 1 compressa/die per 10 giorni ad iniziare dal 16° giorno di assunzione dell'estradiolo.

• **Associazioni pre-costituite di estrogeni + progestinici**

- Estrogeni coniugati 0.625 mg + MPA 2.5/5 mg (compresse)
- Estrogeni coniugati 0.625-1.25 mg + medrogestone 5 mg (compresse)
- Estradiolo 1-2 mg + diidrogesterone 10 mg (compresse)
- Estradiolo 2 mg + ciproterone acetato 1 mg (compresse)
- Estradiolo 0.5-1-2-4 mg + noretisterone 0.5-1-30 mg (compresse, cerotti)
- Estradiolo 2 mg + trimegestone 0.5 mg (compresse)
- Estradiolo 1.5-2 mg + levonorgestrel 0.075-1.5 mg (compresse, cerotti)
- Estradiolo 1 mg + drospirenone 2 mg (compresse)
- Estradiolo 1.5 mg + nomegestrolo 3.75 mg (compresse)

Qualora la paziente desideri una gravidanza, l'obiettivo primario diviene il **ripristino della funzione ovulatoria**. Tale scopo può essere raggiunto mediante stimolazione ovarica con gonadotropine o con somministrazione pulsatile di GnRH mediante pompa. **L'induzione farmacologica dell'ovulazione va eseguita solo a scopo riproduttivo**, poiché non c'è evidenza che questi schemi siano utili a ripristinare una regolare ciclicità mestruale. Tale pratica deve essere finalizzata a determinare una monofollicologenesi o una multifollicologenesi a basso regime di reclutamento follicolare (non più di 2-3 follicoli di diametro > 14 mm), onde evitare le principali complicanze di queste procedure: la sindrome da iperstimolazione ovarica e le gravidanze multiple.

1. Gonadotropine

Stimolano direttamente l'ovaio, non coinvolgendo il settore ipotalamo-ipofisario, e i protocolli impiegati sono mirati ad ottenere una follicologenesi controllata e a limitare l'incidenza di complicazioni.

- **Protocollo “step-up”**. Si inizia con FSH a basso dosaggio (37.5-75 UI/die). Queste dosi vengono somministrate fino al giorno dell’ovulazione o per almeno due settimane, salvo un fallimento di risposta, rilevato ecograficamente o con il dosaggio dell’estradiolo, che richiede di aumentare la dose di FSH di 37.5 UI/die, fino al raggiungimento di posologie di FSH pari a 225 UI/die. Quando è presente un follicolo di diametro > 18 mm, va poi somministrato hCG, alla dose di 10000 UI, eventualmente ripetibile il giorno successivo, o, in alternativa, LH a dosi variabili sulla base dello specifico protocollo (75-300 U). In presenza di tre o più follicoli di almeno 16 mm, è consigliabile non somministrare hCG o LH e fare astenere la coppia dai rapporti sessuali.
- **Protocollo “step-down”**. All’inizio del trattamento viene impiegata una dose più elevata di FSH (150 UI/die), che viene mantenuta fino al raggiungimento di un diametro follicolare > 10 mm. Successivamente, questa dose viene ridotta a 112.5 UI/die per 3 giorni e quindi a 75 UI/die fino all’induzione con hCG o LH, condotta come sopra indicato. Questo protocollo ha mostrato una durata della stimolazione minore rispetto a quella del tradizionale “step-up”, con una conseguente riduzione del numero di flaconi utilizzati e quindi riduzione dei costi, ma soprattutto più frequente risposta di tipo monofollicolare.

Il **pre-trattamento con analoghi del GnRH** per 6-8 settimane o con contraccettivi orali per 2-3 mesi **non** sembra apportare **significativi benefici in termini di gravidanze**.

2. GnRH pulsatile

Per stimolare l’ipofisi, il farmaco, un analogo sintetico dell’ormone endogeno, deve essere somministrato mimando la secrezione endogena, quindi in modo pulsatile. La sua infusione continua, infatti, determina all’opposto desensibilizzazione ipofisaria, con blocco della produzione di gonadotropine.

Il GnRH deve essere infuso con una micro-pompa portatile, che può essere fissata ad una cintura e collegata con un catetere ad una vena del braccio o al sottocute dell’addome. Il serbatoio ha un’autonomia che può arrivare a 10 giorni.

Se si sceglie la **via endovenosa**, l’assorbimento è certamente più efficace nel riprodurre le fisiologiche variazioni di livello dell’ormone, ma la procedura può causare trombosi e infiammazione della parete venosa. Per contrastare tale rischio, si può aggiungere eparina (1000 UI/mL) alla soluzione del farmaco nel serbatoio.

Il trattamento può essere iniziato al primo giorno di un ciclo indotto e va continuato fino all’ovulazione (valutata sempre con ecografia e dosaggio di estradiolo), che si verifica in media dopo 14 giorni (da 10 a 20). Quando si riscontra un follicolo peri-ovulatorio con livelli di estradiolo adeguati, può essere somministrato hCG o LH per indurre l’ovulazione, con le modalità sopra esposte. In alternativa, il trattamento infusione può essere continuato fino alla successiva mestruazione o all’eventuale gravidanza. Abitualmente è **consigliato** tuttavia **un supporto della fase luteale**, dopo che si è ottenuta l’ovulazione, dal momento che la produzione di LH endogeno ottenuta con questi protocolli spesso non è adeguata per mantenere una normale funzione del corpo luteo.

La pompa viene programmata per liberare boli di 5-10 µg/pulse ad intervalli di 60 minuti in fase follicolare e di 5 µg/pulse ogni 90 minuti in fase luteale. Nel caso di mancata risposta, la dose può essere incrementata a 10-20 µg/pulse, ma, se dopo questo incremento non si riesce ancora ad ottenere risposta, si dovrebbe considerare il passaggio ad un differente approccio (con gonadotropine).

La **via sottocutanea** richiede dosi più elevate e soprattutto presenta una minore predittività di effetto, per cui è possibile che non si raggiunga un’adeguata pulsatilità.

La terapia pulsatile con GnRH rappresenta una modalità d’induzione dell’ovulazione più fisiologica, ma è costosa e più complessa ed è praticata pertanto in pochi centri. Le percen-

tuali di ovulazione possono raggiungere il 90% e la percentuale di gravidanze per ciclo il 30%. Poiché la stimolazione pulsatile mima la normale fisiologia, l'ovulazione multipla non è un evento comune alle dosi consigliate, ma può verificarsi qualora vengano incrementate le dosi. La necessità di "indossare" la micro-pompa può essere percepita come sgradevole dalla paziente, sebbene le dimensioni attuali degli strumenti siano alquanto ridotte. È in ogni caso indispensabile, per il successo di questo approccio, dare informazioni preliminari dettagliate ed addestrare la paziente ad eseguire correttamente le semplici manovre di manutenzione della pompa.

Bibliografia

- Berga SL, Mortola F, Girton L, et al. Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 68: 301-8.
- Berga SL, Loucks T. Use of cognitive behaviour therapy for functional hypothalamic amenorrhea. *Ann NY Acad Sci* 2006, 1092: 114-29.
- Filicori M, et al. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotrophin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79: 1215-20.
- Genazzani AD, et al. Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. *Ann NY Acad Sci* 2006, 1092: 103-13.
- Macklon NS, et al. Optimizing protocols for ovulation induction. In "Female Infertility Therapy Current Practice", Eds Shoham Z, Howles CM, Jacobs HS, Martin Dunitz Ltd 1999: 75-83.
- Yen S, et al. *Endocrinologia della riproduzione*. EDS Verduci, Roma, 2000.

9. Deficit di GH nell'adulto

Gianluca Aimaretti & Roberto Baldelli

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

Ci sono pochi dati relativi all'epidemiologia dei pazienti adulti con deficit di GH (GHD), discordanti in relazione ai differenti criteri di diagnosi e inclusione.

I più recenti e significativi sono:

- Carroll et al (GH *Research Society* 1998): incidenza 10/1.000.000;
- Sassolas et al (F 1999): incidenza 12/1.000.000, prevalenza 46/1.000.000;
- Linee guida NICE (UK 2006): prevalenza di GHD insorto in età adulta 100/1.000.000 della popolazione adulta;
- Database Regione Piemonte (2006): prevalenza 71/1.000.000 della popolazione adulta.

Eziologia

Il GHD può essere espressione di un difetto isolato della funzione ipofisaria, oppure essere parte di un ipopituitarismo multiplo o totale (*cfr cap 7 a pag 87*); tali difetti possono essere congeniti oppure acquisiti in età pediatrica o in età adulta.

GHD in età pediatrica: *cfr cap 12 a pag 116*. Circa il 30-50% dei pazienti con GHD in età pediatrica mostra la persistenza di un severo GHD anche in età adulta, che richiederà il trattamento con rhGH anche dopo il completamento dello sviluppo somatico.

Il **GHD acquisito** in età adulta è secondario a patologie che coinvolgono principalmente l'area ipotalamo-ipofisaria:

- neoplasie
- granulomi
- processi infiammatori
- dopo neurochirurgia (anche per tumori cerebrali di aree extra-ipotalamo-ipofisarie) e/o radioterapia e/o terapia medica (anti-blastici)
- traumi cranici
- emorragie subaracnoidee.

Contesto clinico

Il GHD si può manifestare anche come primo e talvolta unico segno di un'alterata funzione ipofisaria.

Nell'adulto i segni e sintomi sono aspecifici, spesso sfumati e apparentemente trascurabili o difficilmente rapportabili alla carenza di GH se considerati singolarmente.

Sintomi:

- riduzione della forza muscolare e dell'attività fisica
- alterazioni della qualità della vita (QoL), con compromissione soprattutto di energia e vitalità.

Segni:

- aumento dell'adiposità specie addominale (con aumento del rapporto vita/fianchi);
- riduzione della massa magra;
- ipotrofia di cute e annessi cutanei;
- ridotta *performance* muscolare durante esercizio fisico;
- anomalie morfologiche del cuore e riduzione della *performance* miocardica soprattutto sotto sforzo;
- alterazione del profilo del metabolismo lipidico (aumento dei livelli di colesterolo totale e

della frazione LDL, riduzione dell'HDL, aumento del fibrinogeno e del PAI-I) associata ad una resistenza periferica all'insulina (con aumento del rischio di morte da cause cardiovascolari);

- riduzione della densità minerale ossea.

Diagnosi

Si basa principalmente sulla dimostrazione di una ridotta risposta del GH ai test di stimolo in pazienti con un appropriato contesto clinico per sospettare la malattia.

Il test più utile è **GHRH + Arginina**: nel soggetto normale il picco supera 16 µg/L, il deficit grave è definito da un picco < 9 µg/L. Secondo recenti evidenze tale **cut-off** andrebbe **corretto per il BMI**, in quanto l'obesità influenza la risposta del GH a tutti gli stimoli conosciuti, *cf* cap 2e pag 26:

- nei pazienti magri (BMI < 25) *cut-off* = 12 µg/L;
- nei pazienti in sovrappeso (BMI 25-30) *cut-off* = 8 µg/L;
- nei pazienti obesi (BMI > 30) *cut-off* = 4.2 µg/L

L'ultima revisione della nota AIFA 39 (novembre 2006) non ha ancora recepito tali *cut-off*. Comunque, per una maggiore accuratezza diagnostica, se ne raccomanda l'utilizzo fin d'ora soprattutto per i pazienti in sovrappeso e obesi.

La determinazione dell'**IGF-I** non rappresenta un mezzo diagnostico di *screening*: il valore normale non esclude il deficit, il valore diminuito lo suggerisce (soprattutto se si escludono altre cause per una carenza di IGF-I, *cf* cap 2e a pag 26, e il contesto clinico è suggestivo), ma dal punto di vista normativo, per la rimborsabilità della terapia sostitutiva con rhGH, deve essere ancora eseguito il test di stimolo per il GH.

Terapia

La terapia sostitutiva con rhGH deve essere iniziata quando le altre concomitanti terapie sostitutive di deficit endocrini sono già state ottimizzate (*cf* cap 7 a pag 116).

Esiste una **spiccata variabilità inter-individuale** nella sensibilità al GH biosintetico e ciò spiega perché le dosi di mantenimento siano assai variabili. La **dose** di rhGH è mediamente **superiore nelle donne**, sia in età fertile, se normalmente mestruate, sia in terapia sostitutiva estrogenica (orale).

La terapia con rhGH nel paziente adulto va **iniziata a dosi assai basse** e successivamente deve essere titolata sulla base dei livelli di IGF-I e dell'efficacia nel determinare la remissione di sintomi e segni clinici. A scopo clinico pratico, è consigliabile **iniziare** il trattamento con **dosi** di rhGH di 0.1-0.2 mg/die (pari a 2.5-5 µg/kg/die). L'**adeguamento posologico** dovrà essere fatto successivamente **ad intervalli di 1-2 mesi** sulla base dei valori di IGF-I, che dovranno rientrare nei limiti di norma per età (valori ottimali compresi tra 25° e 50° centile).

Una volta raggiunti livelli normali di IGF-I, l'efficacia del trattamento andrà **monitorata ad intervalli semestrali**. Per aumentare la *compliance* del paziente può essere consigliata anche la somministrazione a giorni alterni, che non espone il paziente ad una perdita di efficacia.

È consigliabile un **controllo periodico** (inizialmente semestrale poi annuale) di:

- glicemia a digiuno (HbA_{1c} nei casi di iperglicemia durante trattamento);
- FT₄ (per la possibile comparsa o peggioramento di ipotiroidismo centrale);
- cortisolemia, per l'aumento della conversione di cortisone a cortisolo (con comparsa o peggioramento di iposurrenalismo centrale).

Un dosaggio eccessivo determina invece **effetti collaterali** che ricordano i sintomi riscontrabili in pazienti con ipersecrezione di GH (*cf. cap 4e a pag 63*).

È **sconsigliato l'uso dell'rhGH** in pazienti con retinopatia diabetica proliferante e in quelli con neoplasie in atto.

Per quanto riguarda il rischio di recidiva tumorale in pazienti con deficit di GH e residuo di neoplasia ipofisaria stabile nel tempo, è stato provato che **il trattamento sostitutivo con rhGH non determina aumento del residuo**. In questi casi è raccomandato un monitoraggio neuroradiologico e campimetrico ad intervalli inizialmente semestrali e poi annuali.

Per l'**età transizionale** *cf. cap 12 a pag 119*.

Effetti del trattamento con GH

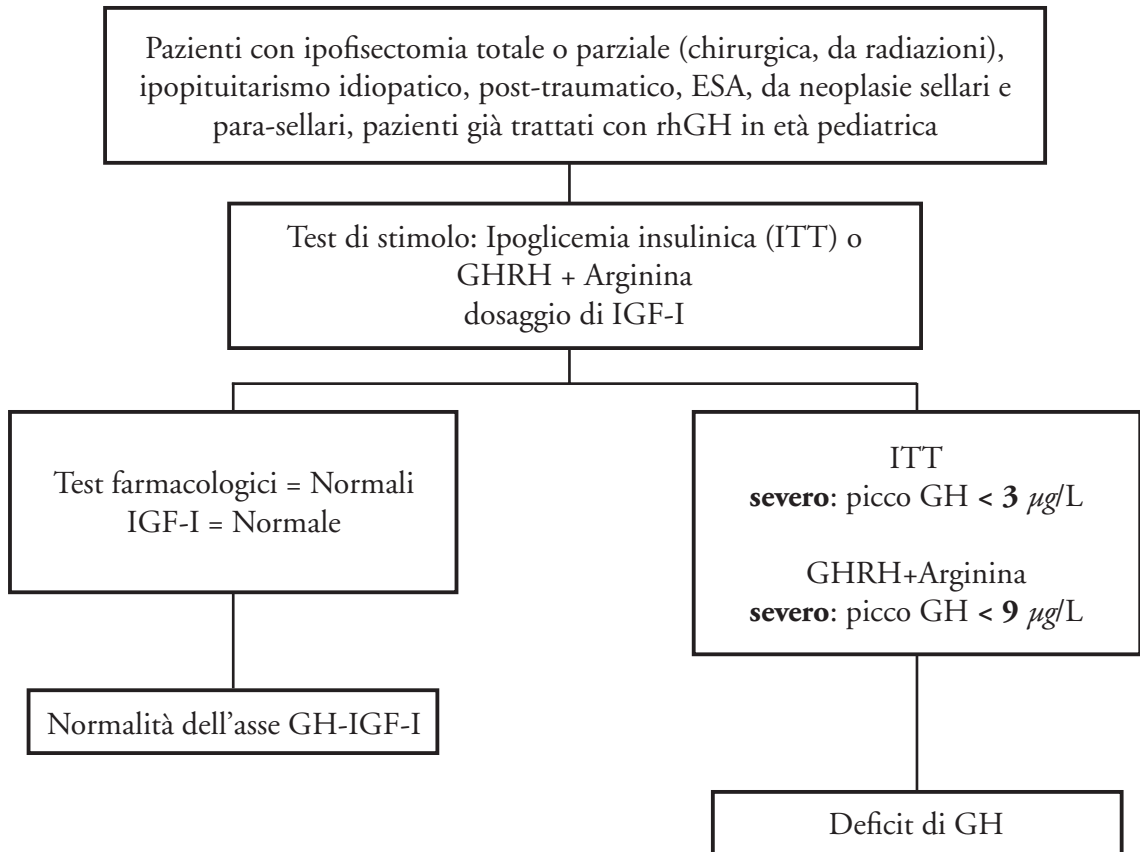
La terapia determina un effetto anabolico globale.

Di solito aumenta la **massa muscolare**: è stato dimostrato un aumento della forza isometrica, della capacità di esercizio e della *performance* fisica.

Nei primi 12 mesi di trattamento la **densità minerale ossea** (BMD) può anche ridursi e solo nel periodo successivo (18-24 mesi) si osserva un aumento della BMD del 4-10%, soprattutto a livello vertebrale. Comunque, nei pazienti adulti con GHD non sono ancora disponibili studi controllati sulla riduzione del rischio di frattura in relazione al trattamento prolungato con GH.

La terapia sostitutiva con GH ha generalmente un effetto positivo sulla **funzionalità cardio-vascolare** e di miglioramento dell'*outcome* vascolare. Il trattamento riduce i *marker* infiammatori, i livelli di colesterolo totale e LDL e aumenta quelli di HDL.

La **QoL** in terapia è ampiamente variabile. Il miglioramento è più evidente nei pazienti che hanno inizialmente la QoL più bassa.

**Figura 9.1**

Flow-chart diagnostica per il paziente adulto con deficit di GH

Bibliografia

- Growth Hormone Research Society (GRS). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency. Statement of the GRS workshop on adult GHD. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 379-81.
- National Institute for Clinical Excellence. Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. *Technology Appraisal* 2006: 64.
- Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998, 19: 203-23.
- Ghigo E, Aimaretti G, Arvat E, Camanni F. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine* 2001, 15: 29-38.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, for The Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 1621-34.
- Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F, Aimaretti G. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol* 2005, 153: 257-64.

10. Diabete insipido

Roberto Attanasio & Renato Cozzi

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

Prevalenza 1:25.000 con uguale distribuzione nei sessi.

Eziologia

Distruzione o degenerazione dei neuroni (nucleo supraottico e para-ventricolare)

- Idiopatico (processo auto-immune nel 30-50%)
- Neurochirurgia ipotalamo-ipofisaria
- Tumori primitivi ipotalamici (craniofaringiomi, disgerminomi) o metastatici alla regione ipotalamo-ipofisaria (microcitomi polmonari, leucemie, linfomi, carcinomi mammari)
- Trauma cranico
- Malattie granulomatose con localizzazione ipotalamica (istiocitosi X, sarcoidosi, TBC, ipofisite, malattia di Wegener)
- Encefalopatia ischemica
- Genetica
 - Forme familiari autosomiche dominanti
 - Forme familiari recessive legate al cromosoma X

Biochimica

Il deficit di ADH determina:

- iperosmolarità plasmatica (>300 mOsm/L) con sodiemia normale-alta (142 ÷ 150 mEq/L)
- ipo-osmolarità urinaria (<300 mOsm/L) con urine diluite (peso specifico e sodiuria bassi)

Contesto clinico

- Insorgenza rapida
- Diuresi delle 24 ore > 3 litri (> 2000 mL/m²/die nel bambino)
- Polidipsia (patologica se > 2000 mL/m²/die)
- Urine ipotoniche (peso specifico urinario poco superiore a 1000)
- Possibile associazione con altri deficit della funzione ipofisaria e/o visivi

Esami ormonali di base e test dinamici

- Esame urine e diuresi delle 24 ore per determinazione glicosuria (diagnosi differenziale con diabete mellito), peso specifico ed osmolarità
- Osmolarità plasmatica
- Valutazione plasmatica di β-hCG e α-fetoproteina
- Valutazione liquorale di β-hCG (nel dubbio di germinoma)
- Funzione ipofisaria (FT₄, cortisolo, PRL, ormoni sessuali)




Il dosaggio di ADH (praticato solo in alcuni laboratori di ricerca) non riveste utilità pratica

- test della restrizione idrica:
 - nel soggetto normale i valori di osmolarità urinaria al termine del test devono essere superiori a 600 mOsm/L e quelli plasmatici inferiori a 300 mOsm/L;
 - nel diabete insipido centrale l'assetamento aumenta l'osmolarità plasmatica, mentre quella urinaria rimane invariata;
 - nei casi di diabete insipido parziale, frequente nelle forme centrali, l'osmolarità urinaria può raggiungere valori vicini alla normalità (600 mOsm/kg), con conseguente contrazione della diuresi;
 - la somministrazione di desmopressina contrae la diuresi oraria e aumenta i valori di osmolarità urinaria (> 100-800% nelle forme complete; > 15-50% in quelle parziali).
 - nella polidipsia primaria (o psicogena) di solito aumenta l'osmolarità urinaria (500-600 mOsm/kg); nessuna risposta alla somministrazione di desmopressina, in quanto la secrezione endogena di ADH è intatta (e quindi già stimolata); nelle forme più gravi (con soppressione funzionale della secrezione di ADH): l'osmolarità urinaria aumenta dopo somministrazione di desmopressina;
 - nel diabete insipido nefrogenico (ereditario, iatrogeno) l'osmolarità urinaria rimane iso-osmotica (300 mOsm/kg), risponde poco o nulla alla somministrazione di desmopressina.

Esami strumentali

RMN con m.d.c. paramagnetico: mancata visualizzazione della neuro-ipofisi è **caratteristica della forma idiopatica o post-traumatica**. Nelle forme ipotalamiche tumorali o granulomatose l'esame dimostra la presenza di massa patologica.


 La RMN anche in assenza del segnale tipico della neuro-ipofisi deve essere ripetuta nel tempo (alcuni germinomi si evidenziano nel tempo)

Criteri Diagnostici

Valutazione del contesto clinico.

L'assetamento prolungato aumenta l'osmolarità plasmatica, mentre quella urinaria rimane invariata o si modifica solo parzialmente (nelle forme di diabete insipido parziale).

Epoca di comparsa: 1° settimana di vita, diabete nefrogenico; primi anni di vita, diabete centrale familiare; dopo i 5 anni, forme neoplastiche.

 Considera la possibilità di **diabete insipido nefrogenico acquisito** (poliuria per resistenza all'effetto dell'ADH a livello del tubulo collettore renale) nei casi di intossicazione da litio, ipercalcemia, ipopotassiemia.

Terapia

- **Obiettivo della terapia**

Ridurre la poliuria, mantenendo la diuresi delle 24 h fra 1 e 2 litri, e controllare l'equilibrio idro-osmolare.

• **Diabete insipido centrale**

L'obiettivo terapeutico viene ottenuto con la terapia sostitutiva ormonale con **desmopressina** (analogo dell'ADH con 2 aminoacidi sostituiti), che possiede una potente azione anti-diuretica, ma è priva di attività vaso-pressoria.

- **Formulazioni e dosi**

La desmopressina è disponibile in diverse formulazioni: rinile, intra-nasale *spray*, compresse, fiale. Lo *spray* e le compresse sono le formulazioni maggiormente impiegate.

- **Spray:** dose erogata per *puff* 10 µg, dose iniziale 10 µg alla sera, dose media di mantenimento 10 µg ogni 12 ore, diabete insipido grave 20 µg x 3 volte al dì. Affinché la dose erogata ad ogni *puff* corrisponda a 10 µg, è indispensabile eseguire uno spruzzo a vuoto prima di ogni somministrazione.
- **Formulazione orale:** cp 0.1 e 0.2 mg. La potenza della formulazione orale è notevolmente inferiore rispetto alla nasale: la cp da 0.1 mg equivale a 2.5-5 µg dello *spray*. Questo criterio di equivalenza è solo grossolano e non valido per tutti i pazienti, quindi nel passaggio dalla formulazione nasale a quella orale il controllo della polidipsia/poliuria deve essere rititolato nel singolo paziente. **L'assorbimento è ridotto del 40-50% quando la cp viene ingerita con i pasti.**
- **Formulazione iniettabile:** fiale da 4 µg. La somministrazione sottocutanea viene impiegata nel paziente in coma, nel periodo immediato dopo chirurgia ipofisaria (prime 72 ore), nei casi di diabete insipido grave e di intolleranza alle altre formulazioni. La somministrazione sc è molto efficace, l'emivita del farmaco è variabile da 12 a 36 ore ed è prudente iniziare con una bassa dose (1/4 – 1/8 di fiala, pari a 0.5-1 µg) per evitare il rischio di sovra-dosaggio con iposodiemia da intossicazione da acqua, che può determinare disfunzione neurologica o edema cerebrale. Per la correzione dell'iposodiemia *cfr cap 11 a pag 113*.
- **Formulazione rinile** (25-50-100-200 µg con bioattività sovrapponibile a quella dello *spray*) attualmente è di impiego molto raro e si utilizza negli stati di diabete insipido medio-grave con intolleranza alla formulazione *spray*.

Sebbene la preparazione orale sia preferita dai pazienti per la facilità di somministrazione, di conservazione e di trasporto (le formulazioni nasali vanno conservate in frigorifero), non tutti hanno una risposta adeguata con questo tipo di assunzione. **Sugeriamo quindi di iniziare la terapia con lo *spray*, in maniera che il paziente possa capire l'effetto di una terapia adeguata, e di passare poi alla terapia orale a dosi bio-equivalenti come sopra descritto.**

- **Rischi**

Nel paziente a cui viene somministrata la desmopressina, l'attività anti-diuretica non è sopprimibile: per questa ragione l'acqua ingerita non può essere eliminata normalmente. Il trattamento con desmopressina può pertanto esporre il paziente al rischio di **iponatremia** per ritenzione idrica. Questa si può sviluppare in pazienti in terapia cronica che hanno una percezione alterata dello stato di idratazione dell'organismo, in cui la malattia migliora spontaneamente con il passare del tempo. Questo rischio può essere evitato monitorando il quadro elettrolitico.

- **Altri farmaci**

Alcuni farmaci aumentano la risposta all'ADH endogeno a livello del tubulo collettore renale:

- clorpropamide (vecchio anti-diabetico non più in commercio);
- carbamazepina e suoi derivati (anti-epilettici, impiegati anche per ridurre il dolore in alcune forme di neuropatia);
- clofibrato (ipolipemizzante);
- diuretici tiazidici.

In passato questi farmaci sono stati spesso impiegati nelle forme di diabete insipido parziale, ma attualmente sono scarsamente utilizzati, vista la disponibilità della formulazione orale della desmopressina e la sua facilità di impiego nelle forme più leggere di diabete insipido. Il loro impiego può determinare iposodiemia.

- **Diabete insipido nefrogenico**

Nell'infanzia il riconoscimento precoce di questa patologia è cruciale, perché il trattamento evita la comparsa del ritardo fisico e mentale che deriva da episodi ripetuti di disidratazione e ipernatremia.

La diuresi può essere ridotta mediante una dieta iposodica e ipoproteica, l'impiego di tiazidici e di FANS. Viene suggerita una terapia a gradini successivi.

1. Dieta iposodica e ipoproteica, che riduce il volume dei soluti che arriva al tubulo renale.
2. Idroclorotiazide (25 mg x 1-2 volte al dì) + eventuale amiloride (che ne potenzia l'effetto). Il diuretico provoca ipovolemia, che a sua volta determina un aumento del riassorbimento di sodio e acqua a livello del tubulo prossimale; questo meccanismo diminuisce quindi la disponibilità di acqua nel tubulo collettore (sede di azione dell'ADH) e riduce la diuresi.
3. Se persiste poliuria sintomatica, aggiungere FANS (indometacina 2 mg/kg). I FANS agiscono inibendo la sintesi delle prostaglandine renali, ad azione antagonista dell'ADH a livello del tubulo renale: l'effetto finale dei FANS è quindi la diminuzione della diuresi, che nei pazienti con diabete insipido nefrogenico è del 25-50% (risposta parzialmente additiva a quella dei diuretici tiazidici).
4. Nei pazienti resistenti a questi trattamenti, aggiungere desmopressina a dosi maggiori.

- **Diabete insipido adipsico e ipernatremia essenziale**

La perdita/mancanza del senso della sete (**ipo/adipsia**) è una condizione che dipende da lesioni ipotalamiche strutturali congenite o acquisite e può essere associata o meno a diabete insipido. L'introduzione forzata di acqua normalizza l'equilibrio idro-osmolare e quindi la sodiemia; nel caso in cui sia presente diabete insipido, l'idratazione va accompagnata dalla terapia sostitutiva con desmopressina.

In altri pazienti il recettore dell'osmolarità (osmocettore) è *resettato* verso l'alto (**ipernatremia essenziale**). In questi casi le alte concentrazioni di sodio vengono riconosciute come normali, per cui l'apporto idrico riduce la liberazione di ADH e l'acqua percepita come "in eccesso" viene escreta in urine diluite.

 È sempre da evitare la correzione troppo rapida dell'ipernatremia.

Bibliografia

- Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000, 343: 998-1007.
- De Bellis A, Colao A, Bizzarro A, et al. Longitudinal study of vasopressin-cell antibodies and of hypothalamic-pituitary region on magnetic resonance imaging in patients with autoimmune and idiopathic complete central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 3825-9.
- Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, et al. Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005, 18: 631-45.

11. Le iponatremie di origine centrale (SIAD e CSW)

Marco Faustini Fustini

Generalità sulle iposodiemie

Definizione

Per **iponatremia** si intende una concentrazione di sodio < 135 mEq/L: essa riflette la ritenzione di acqua libera da parte dell'organismo oppure la perdita di sali in eccesso rispetto all'acqua.

Per **pseudo-iponatremia** si intende il riscontro di valori falsamente bassi di sodiemia, per artefatti tecnici dovuti alla presenza nel circolo di quantità eccessive di glucosio, lipidi o proteine. La pseudo-iponatremia in termini quantitativi di solito è modesta.

Prevalenza/Incidenza

L'iponatremia è il più frequente disordine elettrolitico osservato nel paziente ospedalizzato (fino al 15-30% dei ricoverati).

Eziopatogenesi delle iposodiemie

- Inadeguata capacità renale di escrezione dell'acqua
 - Ipovolemia
 - Perdite renali di sodio: diuretici, diuresi osmotica (glucosio, urea, mannitolo), insufficienza surrenalica, nefropatie sodio-disperdenti, *cerebral salt wasting* (CSW), perdite di bicarbonato (acidosi tubulare renale, vomito), chetonuria
 - Perdite extra-renali di sodio: diarrea, vomito, emorragie, sudorazione eccessiva (maratoneti), sequestro di liquidi nel "terzo spazio" (ostruzione intestinale, peritonite, pancreatite, ustioni, traumi muscolari)
 - Ipervolemia
 - Scompenso cardiaco congestizio
 - Cirrosi epatica
 - Sindrome nefrosica
 - Insufficienza renale (acuta e cronica)
 - Gravidanza
 - Volemia sostanzialmente normale
 - Diuretici tiazidici
 - Ipotiroidismo
 - Insufficienza surrenalica
 - S. da inappropriata secrezione di ADH (SIADH)
 - Diminuito introito di sali (bevitori di birra)
- Eccessivo introito di acqua
 - Polidipsia primaria
 - Iatrogeno

Scopo di questo capitolo è la diagnosi e il trattamento delle forme di iponatremia di origine cerebrale.

Le iposodiemie centrali

Eziologia

- Malattie ipotalamo-ipofisarie
 - esiti di chirurgia trans-sfenoidale
 - tumori della regione sellare
- Malattie acute del SNC
 - traumi cranici
 - emorragie subaracnoidee
 - interventi chirurgici per tumori cerebrali
 - meningiti e ascessi

Contesto clinico

I sintomi clinici sono in relazione al grado di iponatremia, ma anche alla velocità con cui le alterazioni si manifestano (a parità di livelli di sodiemia, il paziente con insorgenza acuta ha sintomi più gravi), per cui i limiti sotto-riportati devono essere intesi solo in senso orientativo:

- Sodiemia > 125 mEq/L: il paziente può essere asintomatico
- Sodiemia 120-125 mEq/L: nausea, confusione, cefalea, difficoltà a concentrarsi, crampi muscolari, facilità a cadere a terra
- Sodiemia 115-120 mEq/L: stupore, allucinazioni
- Sodiemia < 115 mEq/L: convulsioni, coma, fino in casi estremi all'arresto respiratorio e alla morte

Biochimica

- Iponatremia (< 135 mEq/L; severa < 120-125 mEq/L)
- Osmolarità plasmatica (pOsm) inferiore alla norma
- Urine inappropriatamente concentrate: osmolalità urinaria (uOsm) > 100 mOsm/kg (di solito > 300 mOsm/kg); rapporto tra uOsm e pOsm superiore ad 1
- Aumentata escrezione urinaria di sodio (> 40 mEq/L)
- Ipouricemia (< 4 mg/dL)

Nei pazienti con iponatremia di origine centrale occorre distinguere due situazioni, molto simili dal punto di vista biochimico, ma assai diverse nella patogenesi e nel trattamento:

- SIAD, sindrome da inappropriata anti-diuresi (in passato SIADH)
- CSW (“*cerebral salt wasting*”), sindrome da perdita di sali di origine cerebrale.

SIAD (sindrome da inappropriata antidiuresi)

È la causa più frequente di iponatremia centrale. Fino a pochi anni fa era nota come sindrome da inappropriata secrezione di ormone anti-diuretico (SIADH), ma il termine di SIAD sembra essere più appropriato, poiché non tutti i pazienti presentano aumento dei livelli circolanti di AVP. Le prime descrizioni della sindrome si riferivano a casi di secrezione paraneoplastica di AVP, svincolata da stimoli fisiologici per la secrezione dell'ormone. **Molte altre condizioni** (*cfr tabella*) **possono associarsi ad anti-diuresi inappropriata.**

Tabella 11.1 – CAUSE DI SIAD

Tumori: carcinoma (polmonare, pancreatico, ureterale, duodenale, naso-faringeo), mesotelioma, timoma, linfoma

Patologie polmonari: polmoniti virali e batteriche, tubercolosi, ascesso polmonare, empiema, aspergillosi

Patologie del SNC: encefalite, meningite, tumori e ascessi cerebrali, trauma cranico, ematoma subdurale, ictus, emorragia sub-aracnoidea, sindrome di Guillain-Barrè

Infezione da HIV

Nausea

Chirurgia maggiore addominale o toracica

Dolore: soprattutto post-operatorio e a localizzazione toracica o cranica

Farmaci:

- analoghi di AVP: DDAVP/vasopressina (usati per diabete insipido, varici sanguinanti, malattia di von Willebrand, enuresi notturna)
- potenziano la liberazione di AVP:
 - sulfaniluree
 - anti-depressivi triciclici: amitriptilina
 - antiblastici: vinblastina, vincristina, ciclofosfamide, cisplatino
 - nicotina
 - agonisti dopaminergici
 - inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina: fluoxetina, sertralina
 - antipsicotici: tioridazina, aloperidolo
 - oppiacei
 - ossitocina
 - ecstasy
 - amiodarone
 - ciprofloxacina
- potenziano l'azione renale di AVP: clorpropamide, ciclofosfamide, FANS, paracetamolo, clofibrato, carbamazepina, oxcarbazepina
- meccanismo sconosciuto: ACE-inibitori, melfalan

Per quanto riguarda la **patogenesi**:

- un terzo dei pazienti con SIAD ha valori elevati di ADH (secrezione di AVP completamente svincolata dall'osmolalità plasmatica);
- altri presentano una soppressione della secrezione di AVP per livelli di natremia più bassi (125-135 mEq/L) rispetto a quanto avviene normalmente, per una sorta di "alterata taratura" degli osmo-recettori ("reset osmostat");
- altri ancora hanno livelli bassi o indosabili di AVP anche in presenza di iponatremia e SIAD;
- sono state recentemente identificate mutazioni attivanti il recettore di AVP a livello renale, con presenza di urine inappropriatamente concentrate in assenza di AVP.

Indipendentemente dalla causa scatenante, l'iponatremia che accompagna la SIAD può essere severa (<125 mEq/L) e portare il paziente a sviluppare rapidamente sintomi e segni di compromissione del SNC; il quadro clinico dipende dalle alterazioni neuronali dovute all'edema secondario all'ipotonicità.

CSW (“cerebral salt wasting”)

Fu descritta inizialmente nel 1950 in pazienti con malattie del SNC e disordini neurologici associati ad iponatremia, segni clinici di deplezione di volume intra-vascolare e perdita renale di sodio. Nell’ambito delle iponatremie centrali è meno frequente della SIAD.

La CSW si manifesta soprattutto nelle emorragie subaracnoidee, ma anche dopo ictus, nelle meningiti carcinomatose o infettive, nelle neoplasie del SNC, dopo intervento neurochirurgico.

La **patogenesi** della CSW non è stata completamente chiarita. Sono stati proposti due diversi meccanismi.

- **Ridotta stimolazione simpatica renale:** l’insulto cerebrale acuto porta alla riduzione del riassorbimento di sodio nel tubulo prossimale e all’aumento della sua eliminazione urinaria. La diminuzione del tono simpatico renale ridurrebbe anche la secrezione di renina ed aldosterone, determinando natriuresi senza concomitante perdita di potassio.
- **Meccanismo di tipo umorale:** il SNC libera uno o più fattori natriuretici (peptide natriuretico atriale, ANP, peptide natriuretico cerebrale, BNP), che riducono il riassorbimento di sodio e che inibiscono anche direttamente la liberazione di renina ed aldosterone.

Il quadro clinico della CSW tipicamente compare entro i primi dieci giorni dopo l’insulto neurologico e si risolve in 3-4 settimane. Esso è caratterizzato dalla **deplezione di volume intra-vascolare**, causato dalla riduzione del riassorbimento tubulare di sodio con natriuresi, che si manifesta con:

- poliuria, bilancio idrico e del sodio negativi nelle 24-48 ore che precedono la comparsa dell’iponatremia
- ipotensione, che si accentua in ortostatismo
- secchezza delle mucose.

L’ipovolemia determina emoconcentrazione, incremento relativo (rispetto ai valori abituali) di ematocrito, albuminemia e azotemia, e stimola i barocettori ipotalamici a secernere AVP, come risposta appropriata alla riduzione di volume. La PVC (pressione venosa centrale) è ridotta, ma la sua misurazione non può essere impiegata come procedura di *routine* e viene riservata ai pazienti più gravi.

Tabella 11.2 – Diagnosi differenziale tra SIAD e CSW

| Parametri | SIAD | CSW |
|---|----------------------------|-------------------|
| Sodiemia | ridotta | |
| Sodiuria | > 40 mmol/L | |
| Osmolalità Plasmatica | ridotta | |
| Osmolalità Urinaria | inappropriatamente elevata | |
| uOsm/pOsm | > 1 (non sempre) | |
| Diuresi | bassa/normale | alta |
| Volume ECF | aumentato | ridotto |
| PVC | normale/aumentata | ridotta |
| Modificazioni posturali PA e polso periferico | assenti | presenti |
| Albuminemia | normale | aumentata |
| Ematocrito | normale | aumentato |
| Rapporto Azotemia/Creatinemia | ridotto | aumentato |
| Uricemia | ridotta | normale/ridotta |
| Potassiemia | normale | normale/aumentata |
| Sete | normale | normale/aumentata |

Terapia

I fattori da considerare nella scelta della terapia sono la gravità dell'iposodiemia, la sua durata e la presenza di sintomi correlati.

Nell'iponatremia di origine centrale è fondamentale differenziare SIAD e CSW: poiché nella CSW è presente ipovolemia, la terapia è differente.

Se l'iponatremia è insorta da oltre 48 ore (iponatremia cronica), aumenta il rischio che una correzione troppo rapida dell'osmolalità plasmatica determini una sindrome osmotica demielinizzante (**mielinolisi pontina ed extra-pontina**), complicanza rara quanto temibile. La correzione di un'iposodiemia acuta (per esempio la post-operatoria o insorta da meno di 48 ore) sembra meno associata al rischio di mielinolisi pontina.

D'altra parte, anche le conseguenze sul SNC della grave iponatremia di per sé possono essere devastanti, talora fatali (**encefalopatia iponatremica**).

Per ridurre il rischio di sindrome osmotica demielinizzante è **indispensabile evitare la correzione troppo repentina dell'osmolalità plasmatica: l'incremento della sodiemia non deve essere superiore a 8-10 mEq/L nelle 24 ore (aumento massimo 0.5 mEq/ora)**.

Nella **SIAD** la terapia dipende dal grado di iposodiemia e dalla presenza di sintomi.

- **Iponatremia lieve** (130-135 mEq/L) e **pauci-sintomatica** (senza segni di interessamento del SNC legati all'iponatremia): semplice **restrizione idrica** (circa 700 cc di acqua nelle 24 ore).

- **Severa iponatremia sintomatica** (<125 mEq/L) o iponatremia moderata (<130 mEq/L) ma insorta acutamente (< 48 ore) e sintomatica: elevato rischio di encefalopatia iponatremica -> **soluzione salina ipertonica** (NaCl 3%).

Nella **CSW** il cardine della terapia è il **ripristino del deficit di volume extra-cellulare e di sodio**. In questi pazienti l'atteggiamento di attesa e la restrizione idrica rappresentano un vero e proprio errore metodologico. In questi casi si impiegano **soluzioni saline ipertoniche** (NaCl 3%).

Modo di impiego della soluzione salina ipertonica

La velocità di infusione è variabile secondo l'acqua corporea totale (dipendente da peso corporeo, età, sesso), l'entità dell'iponatremia e la concentrazione di sodio della soluzione che viene infusa (secondo la formula di Adroguè e Madias, *cf* tab 11.3).

1. Determinare la velocità di correzione desiderata della sodiemia:
 - nelle situazioni lievi 0.5 mEq/L/ora;
 - nelle situazioni gravi 2 mEq/L/ora (per max 3-4 ore).
2. Determinare la velocità di infusione secondo la formula sottostante.
3. In corso di infusione monitorare ogni 2-4 ore stato clinico, elettroliti sierici ed osmolalità plasmatica.
4. Per evitare danni, le variazioni della sodiemia dovrebbero essere max di 8-10 mEq/L nelle prime 24 ore e max di 18-20 mEq/L nelle prime 48 ore.
5. Sospendere l'ipertonica e passare alla fisiologica quando il paziente è asintomatico oppure quando la sodiemia ha superato 125 mEq/L.
6. Quando la natremia è stabilmente superiore a 130-134 mEq/L (ridotto rischio di sviluppare encefalopatia iponatremica), potranno essere somministrate tavolette di sale per via orale.

Tabella 11.3 – FORMULA SEMPLIFICATA DI ADROGUÈ E MADIAS PER CALCOLARE L'INCREMENTO DELLA SODIEMIA INDOTTO DALL'INFUSIONE DI 1 LITRO DI SOLUZIONE A DIVERSO CONTENUTO DI SODIO

$$\text{Incremento di sodiemia} = ([Na]_{inf} - [Na]_{pl}) / (TBW + 1)$$

dove: $[Na]_{inf}$: concentrazione di sodio nella soluzione infusa
 $[Na]_{pl}$: concentrazione plasmatica di sodio
 TBW: acqua corporea totale

$$TBW = \text{peso corporeo} \times F$$

dove F = 0.6 nei bambini e negli uomini adulti, = 0.5 nelle donne adulte e negli uomini anziani, = 0.45 nelle donne anziane

Per esempio: donna di 78 anni e 65 kg con sodiemia di 115 mEq/L sintomatica
 Usando soluzione ipertonica al 3% (che contiene 513 mEq/L di sodio), l'incremento della sodiemia con l'infusione di un litro della soluzione è: $(513 - 115) / ((65 \times 0.45) + 1) = 10.14$ mEq/L. Scegliendo prudenzialmente di ottenere un incremento di sodiemia di 8 mEq/L nelle prime 24 ore, la quantità di soluzione da infondere è di circa 800 mL/24h, quindi la velocità di infusione sarà di circa 33 mL/h.

L'imminente disponibilità di farmaci **antagonisti del recettore V2 della vasopressina** (tolvaptan, satavaptan, lixivaptan) renderà probabilmente più agevole la terapia della SIAD e di altre condizioni di iponatremia euvolemica o ipervolemica. Tuttavia, poiché questi farmaci sono controindicati nelle condizioni di iponatremia ipovolemica, ciò renderà ancora più stringente la necessità di differenziare la SIAD dalla CSW.

Bibliografia

Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000, 342: 1581-9.

Batjes MGH. Hyponatremia in acute brain disease. *Eur J Intern Med* 2002, 13: 9-14.

Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007, 356: 2064-72.

12. Ipostaturismi

Piernicola Garofalo

Definizione

Convenzionalmente si definisce di bassa statura ogni bambino la cui **statura** attuale si collochi al di sotto del 3° centile o al di sotto di -2 DS rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso (utilizzando carte di riferimento ottenute dalla popolazione italiana).

Una corretta definizione della statura deve comunque tener conto anche del centile riferito alla statura dei genitori, il cosiddetto **target genetico** (cfr tab 12.1).

Oltre al valore della statura in sé, è importante stabilire la **velocità di crescita** (parametro dinamico) del bambino in esame: **quando la velocità di crescita è inferiore al 25° centile su base annua o inferiore al 10° centile per un periodo di sei mesi**, è opportuno attivare uno stretto monitoraggio dei parametri auxologici; **quando invece la velocità di crescita è inferiore al 3° centile**, il bambino deve essere avviato prontamente ad un percorso diagnostico mirato.

Tabella 12.1 – COME SI CALCOLA IL TARGET GENETICO

Maschi = (Statura padre + Statura madre + 13)/2

Femmine = (Statura padre + Statura madre - 13)/2

Il valore ottenuto va considerato come valore medio, con una variabilità accettata di ± 6.5 cm.

Classificazione degli ipostaturismi

Le iposomie possono dipendere da malattie endocrine ed extra-endocrine.

- **Malattie endocrine:**
 - disordini dell'asse GH/IGF-I;
 - disordini del metabolismo calcio-fosforico: rachitismo, pseudo- e pseudo-pseudo-ipo-paratiroidismo;
 - ipotiroidismo;
 - ipercortisolismo;
- **Malattie extra-endocrine:**
 - cromosomiche: s. di **Turner**, s. di Down;
 - scheletriche e dismorfiche: osteo-condro-distrofie, acondroplasia, ecc.;
 - sindromi complesse: s. di Silver-Russel, s. di Prader-Willi, tesaurismosi, ecc.;
 - sistemiche e croniche: cardiopatie, nefropatie, pneumopatie, epatopatie, emopatie, neoplasie, infettive (TBC, AIDS), gastro-enteriche (malattia infiammatoria intestinale), malnutrizione, malassorbimento (**celiachia**), acidosi metabolica, immuno-deficienze, fibrosi cistica.

Considera poi anche:

- la **bassa statura familiare**: il bambino raggiunge il suo bersaglio genetico (dipendente dalla statura dei genitori);
- il **ritardo costituzionale di crescita**: ritardo dell'età ossea e staturale rispetto alla cronologica, con raggiungimento ritardato di altezza normale;

- gli stati di **deprivazione psico-sociale**, che determinano deficit di crescita la cui normalità viene ripristinata al venir meno delle cause scatenanti;
- **pubertà precoce** (*cfr cap 13 a pag 121*) e s. adreno-genitali, con iniziale crescita staturale accelerata, ma precoce saldatura delle epifisi e altezza definitiva inferiore al bersaglio genetico.

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

La frequenza della bassa statura così definita coinvolge il 3% della popolazione pediatrica.

Eziologia

Le probabilità che un bambino con ipostatura abbia una bassa statura patologica, sono estremamente ridotte: infatti, **soltanto il 10% circa delle basse stature è su base organica**.

Le condizioni epidemiologicamente più rilevanti di **bassa statura** sono **idiopatiche** (senza causa certa). Fra esse le principali sono:

- il **ritardo costituzionale di crescita** (*cfr cap 14 a pag 126*);
- la **bassa statura familiare**, detta anche NVSS (*Normal Variant Short Stature*) o bambino basso-normale (*cfr tab 12.2*).

Va ricordata inoltre la **bassa statura psico-sociale**, anch'essa da considerare idiopatica, presente in situazione di disagio affettivo-emozionale (familiare, scolastico, ...), talvolta clinicamente non apparente ed anamnesticamente non segnalato o addirittura non rilevato dal contesto parentale.

Tabella 12.2 – DEFINIZIONE DI BAMBINO BASSO NORMALE O NVSS

1. Statura ridotta, ma in armonia con il bersaglio genetico
2. Normale velocità di crescita
3. Età ossea in armonia con l'età anagrafica
4. Statura adulta prevista ridotta (anche < 3° centile), ma in armonia con il bersaglio genetico

Classificazione dei deficit dell'asse GH-IGF-I

- congeniti (deficit di GH; insensibilità al GH):
 - da *distress* neonatale;
 - da mutazione genetica: gene per il GH, per il recettore del GHRH, per il recettore del GH (s. di Laron), delezione o mutazioni del gene dell'IGF-I, geni per fattori di trascrizione che regolano l'embriogenesi ipofisaria (*Hesx1*, *Prop-1* e *Pit-1*), gene *SHOX*;
 - malformazioni della linea mediana con compromissione della zona ipotalamo-ipofisaria;
- acquisiti:
 - tumori ipotalamo-ipofisari;
 - istiocitosi X;
 - malattie infiammatorie del SNC;
 - idrocefalia;
 - traumi cranici;
 - anomalie vascolari.

Contesto clinico

In generale la **presentazione clinica** può non essere di aiuto, rilevandosi soltanto un deficit staturale in assenza di note cliniche dismorfiche degne di nota.

È indispensabile valutare scrupolosamente l'obiettività e la storia clinica, ponendo attenzione ad esempio a pregressi **traumi cranici** o a bambini nati piccoli per età gestazionale o **SGA** (*Small for Gestational Age*) (cfr tab 12.3).

Tabella 12.3 – VALUTAZIONE CLINICA INIZIALE

1. Età staturale (espressa in centili assoluti ed in rapporto al *target* genetico)
2. *Target* parentale (espresso in centili)
3. Età ossea e rapporto età staturale/età ossea
4. Velocità di crescita nel corso degli ultimi 6-12 mesi
5. BMI e variazioni ponderali nel corso degli ultimi 3-6 mesi
6. Valutazione obiettiva ed anamnestica completa
7. Stadiazione puberale sec. Tanner (cfr tab 2f.1 a pag 29 e 2f.2 a pag 30)
8. Valutazione affettivo-comportamentale

Diagnosi

Ricerca (cfr tab 12.4):

- **malattia celiaca**
- patologia **tiroidea** (forme spesso clinicamente pauci-sintomatiche o silenti).
- nelle ragazze con bassa statura severa determinare **cariotipo** e **FSH** alla ricerca di disgenesi gonadica/**S. di Turner** non sempre fenotipicamente riconoscibili (**ricorda** che la disgenesi presenta sempre un'età ossea normale per l'età anagrafica, diversamente da quanto avviene per le altre condizioni di bassa statura endocrina).

La determinazione dell'**IGF-I** in questa fase riveste significato diagnostico solo quando i suoi valori sono al di sopra del 50% centile: in questi casi la presenza di deficit di GH è assai improbabile e questo dato evita ulteriori costose indagini di livello successivo.

Tabella 12.4 – INDAGINI DI SCREENING

1. Routine completa
2. Anticorpi per m. celiaca (anti-transglutaminasi)
3. FT₄ e TSH (eventuale dosaggio di anticorpi anti-tiroide)
4. IGF-I
5. nelle femmine FSH e cariotipo

INDAGINI DIAGNOSTICHE MIRATE

1. Test di stimolo per GH (clonidina, arginina, ipoglicemia insulinica, arginina+GHRH) o valutazione della secrezione spontanea
2. Test di stimolo con GnRH per FSH, LH
3. PRL, cortisolo, ACTH
4. PTH
5. RMN ipotalamo-ipofisi
6. Genetica molecolare per difetti singoli/multipli di GH e tropine ipofisarie

Tabella 12.5 – UTILITÀ DEL DOSAGGIO DI IGF-I

Molto utile:

- deficit ipotalamo-ipofisari multipli (<2.0 DS)
- *follow-up* dei pazienti in trattamento con GH (posologia e *compliance*)
- insensibilità, bio-inattività del GH (s. di Laron e simili)

Utile:

- test di *screening* nell'esclusione di deficit di GH (se >50° centile)

Di dubbia utilità:

- test di *screening* per la valutazione del deficit di GH (sensibilità 70% per valori compresi fra -1 e -2 DS)

N.B. Stante l'estrema variabilità dei sistemi di dosaggio dell'IGF-I (*cfr cap 26 a pag 201*) sarebbe ideale che ogni centro possedesse i propri *standard* di riferimento.

Terapia

Il trattamento delle condizioni di carenza di GH prevede la sostituzione dell'ormone mancante (*cfr tab 12.6*).

Tabella 12.6 – INDICAZIONI ALL'IMPIEGO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA

SSN, nota AIFA 39

- Deficit di GH in età evolutiva
- Deficit di GH in età adulta
- Insufficienza renale cronica in età evolutiva
- S. di Turner in età evolutiva
- S. di Prader Willi in età evolutiva

Usi non convenzionali

- Small for gestational age* (FDA – EMEA)
- Idiopathic Short Stature* (FDA)

A seconda delle varie condizioni eziopatogenetiche, dell'età del soggetto e degli obiettivi terapeutici da raggiungere, gli schemi posologici sono diversi (*cfr tab 12.7*), privilegiando:

- in **età evolutiva**, un buon raggiungimento della statura adulta;
- in **età di transizione**, un corretto raggiungimento del picco di massa osteo-muscolare;
- in **età adulta**, una buona qualità di vita, oltre al miglioramento dei parametri metabolici e delle *performance* cardiache (*cfr cap 9 a pag 101*).

Qualora coesistano altri deficit ipofisari, si provvederà alla sostituzione ormonale adeguata per ogni singolo asse endocrino.

Tabella 12.7 – TERAPIA CON GH: SCHEMI POSOLOGICI CONSIGLIATI

- Deficit di GH in età evolutiva: 25-35 µg/kg/die
- Deficit di GH in età transizionale: 14-18 µg/kg/die
- Deficit di GH in età adulta: 2.5-5 µg/kg/die
- Insufficienza renale cronica in età evolutiva: 45-55 µg/kg/die
- Sindrome di Turner in età evolutiva: 30-40 µg/kg/die
- Sindrome di Prader-Willi in età evolutiva: 30-40 µg/kg/die

Monitoraggio e follow-up

Il trattamento con GH richiede periodici controlli auxologici ed ematochimici:

- ogni 6 mesi, indagini di *routine* con emocromo, **velocità di crescita** e **IGF-I**;
- ogni anno, **età ossea**, in modo anche da poter valutare periodicamente la **statura adulta prevista** (metodo di Tanner o Bayley & Pinneau).

Il sospetto di rischio neoplastico del trattamento con GH non ha finora trovato evidenze significative né in età evolutiva né nell'adulto, ma è comunque buona norma mantenere il valore di **IGF-I non oltre il 75° centile in età evolutiva e non oltre il 50° in età adulta**.

Nelle condizioni di danno organico o funzionale completo dell'ipofisi il deficit di GH per definizione non è passibile di guarigione spontanea nel tempo. Esiste invece un numero elevato di casi di bassa statura con deficit di GH parziale, isolato, in cui si osserva la remissione del deficit una volta completata la fase di sviluppo somatico, in cui la richiesta di GH è massimale. Questa osservazione richiede che tutti questi soggetti senza evidenza di danno organico e con deficit singolo di GH vengano **ri-testati** una volta che abbiano raggiunto la statura definitiva, ma non ancora completato tutti i mutamenti somatici e psicologici tipici dell'adulto, dopo 3-6 mesi di sospensione della terapia. Questo periodo di passaggio prende il nome di fase di **transizione**. Generalmente il 50-70% di tali pazienti non mostra più carenza di GH, valutando la risposta ai test di stimolo dinamici secondo i *cut-off* proposti per l'età transizionale. In questi pazienti la somministrazione di GH esogeno potrà essere sospesa definitivamente. Invece nei casi in cui il deficit si conferma, il trattamento deve essere continuato fino ai 22-24 anni a dosi appropriate per l'età (*cf* tab 12.7), per il raggiungimento del picco di massa ossea, e poi a dosi adulte.

Bibliografia

- Cacciari E, Milani S, Balsamo A, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest* 2006, 29: 581-92.
- Chiumello G, et al. Il bambino che non cresce. In "Endocrinologia Pediatrica", Collana Monografica SIP. Pacini ed. Pisa 2000: 89-96.
- De Sanctis V. Segni e sintomi in medicina dell'adolescenza. Ed. Scripta Manent, Milano 2005.
- Ranke MB. *Diagnosics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. Karger ed, Basel 2003.
- Pescovitz OH, Eugster EA. *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations, and Management*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004.
- Hochberg Z. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*. Karger ed, Basel 1999.
- Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004, 363: 1977-87.
- Hintz R. Growth Hormone treatment of idiopathic short stature: Clinical Studies. *GH & IGF Res* 2005, 15: S6-8.
- Rapaport R, Tuvemo T. Growth and growth hormone in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 2005, 94: 1348-55.
- Federico G, et al. Assessment of serum IGF-1 concentration in the diagnosis of isolated childhood-onset GH deficiency: A proposal of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). *J Endocrinol Invest* 2006, 29: 732-7.

13. Pubertà precoce

Piernicola Garofalo

Definizione

L'età di inizio della pubertà fisiologica (*cfr cap 2fa pag 29*) è influenzata da fattori endogeni (genetici) ed esogeni (ambientali).

Nel corso dell'ultimo secolo vi è stato un progressivo abbassamento dell'età media di comparsa dell'evento puberale. Attualmente si definisce **precoce** la comparsa di caratteri sessuali secondari prima degli **otto anni** nelle femmine e dei **nove anni** nei maschi (pari a 2.5-3 DS rispetto all'età di comparsa normale).

Si intende come pubertà **anticipata** (*early puberty*), che è usualmente una variante non patologica, un evento puberale che si collochi fra otto e dieci anni nella femmina e fra nove e undici anni nei maschi.

Esistono infine delle forme puberali incomplete o parziali, solitamente auto-limitanti, caratterizzate da **telarca** (sviluppo mammario) **isolato** nella femmina e/o da **pubarca** (comparsa di peluria pubica) **isolato** in entrambi i sessi. Si presentano molto precocemente nella prima infanzia ed abitualmente non progrediscono verso una forma completa di pubertà precoce.

Dati clinici

Prevalenza/Incidenza

Prevalenza nella popolazione generale <1%, con rapporto F/M circa 10:1. Il rapporto F/M è 1:1 nelle forme che esordiscono **al di sotto dei cinque anni, quando la causa è prevalentemente neoplastica** o secondaria a condizioni sindromiche che includono la pubertà precoce, per es. s. di McCune-Albright, sindromi adreno-genitali, sclerosi tuberosa.

Le **forme idiopatiche**, di gran lunga le più frequenti (circa l'80%), sono a quasi esclusivo appannaggio del sesso femminile, con **età di esordio fra sei ed otto anni**.

Eziologia

- **Cause centrali: pubertà precoce vera o centrale isosessuale (gonadotropino-dipendente)**
 - **neoplastiche:** amartomi, astrocitomi, gliomi, germinomi, ependimomi, pinealomi
 - **non neoplastiche**
 - idiopatica (nel 90% delle femmine e nel 50% dei maschi)
 - alterazioni del SNC
 - congenite: neurofibromatosi, idrocefalo, cisti aracnoidee, mielo-meningocele
 - acquisite: malattie infiammatorie, encefaliti, meningiti, traumi
 - ipotiroidismo primario
 - pregressa irradiazione del SNC
- **Cause periferiche: pseudo-pubertà precoce (GnRH e gonadotropino-indipendente)** iso-sessuale e contra-sessuale
 - **neoplastiche:** tumori hCG-secernenti delle gonadi, fegato, retro-peritoneo, mediastino; tumori surrenalici androgeno- o estrogeno-secernenti
 - **non neoplastiche:** s. di McCune-Albright, s. adreno-genitale, cisti ovariche, testotossicosi (mutazione congenita attivante del recettore per LH); estrogeni esogeni

- È possibile infine che **forme originariamente periferiche inneschino una pubertà precoce vera centrale** (s. adreno-genitale, s. di McCune-Albright, tumori surrenalici steroi-do-secernenti).

Contesto clinico

- comparsa precoce dei caratteri sessuali secondari (la loro maturazione è armonica solo nelle forme centrali gonadotropino-dipendenti)
 - nella femmina telarca;
 - in entrambi i sessi pubarca;
 - nel maschio gonadarca (aumento bilaterale del volume testicolare, limite minimo 4 mL) solo nelle forme centrali;
- aumento della velocità di crescita;
- accelerazione della maturazione ossea.

Quando sospettare una pubertà precoce

Nella femmina

- comparsa di telarca **prima di otto anni** accompagnato da:
 - avanzamento dell'età ossea > 2 anni rispetto all'età anagrafica
 - rapporto età ossea/età staturale > 1
 - statura adulta prevista inferiore a -2 DS rispetto al *target* parentale
- comparsa di telarca e/o pubarca e/o menarca prima degli otto anni

Nel maschio

- comparsa peluria pubica, ispessimento e pigmentazione scrotale **prima dei nove anni**
- nelle forme centrali comparsa di gonadarca (aumento del volume testicolare > 4 mL) prima dei nove anni
- nelle forme gonadotropino-indipendenti assenza di gonadarca o asimmetria dello sviluppo testicolare

In entrambi i sessi

- rapida progressione dello sviluppo puberale, della velocità di crescita staturale e dell'età ossea

Esami ormonali di base e test dinamici (cfr oltre: iter diagnostico)

I dati di laboratorio raramente consentono una diagnosi di certezza; vanno comunque sempre normalizzati per stadio puberale.

Gli ormoni sessuali indirizzano alla diagnosi di pubertà precoce e le gonadotropine alla loro sede.

- estradiolo, testosterone
- livelli basali di FSH e LH:
 - fisiologicamente in fase prepuberale FSH > LH
 - con l'inizio della pubertà LH diventa maggiore di FSH
 - con il progredire della pubertà aumenta la pulsatilità di LH
 - un valore di LH > 4 mU/L è indicativo di attivazione puberale
 - un rapporto LH/FSH >0.7 nelle femmine e >1 nei maschi è indicativo di attivazione puberale

Valori sovrapponibili a quelli fisiologici si riscontrano nelle forme gonadotropino-dipendenti; al contrario, nelle forme gonadotropino-indipendenti i valori di gonadotropine possono essere non dosabili.

- FT₄, TSH
- DHEA-S, 17-OH-progesterone, cortisolemia, ACTH
- β -hCG, CEA, α -fetoproteina.
- test di stimolo con GnRH

Esami strumentali

- Radiografia polso e mano sinistra per determinazione dell'età ossea (metodi consigliati Greulich & Pyle e Tanner TW2)
- Ecografia pelvica per studio volumetrico di utero ed ovaie
 - diametro longitudinale dell'utero: bambina prepubere 26-34 mm; pubertà precoce >34 mm;
 - rapporto corpo/collo dell'utero: bambina prepubere 1/3-1/2; pubertà precoce 1/1-2/1;
 - volume uterino (< 2.3 mL), rima endometriale;
 - volume ovarico: bambina prepubere <3 mL; pubertà precoce >3 mL;
 - numero follicoli ovarici: bambina prepubere <4; pubertà precoce multifollicolare;
 - volume dei follicoli: bambina prepubere fino a 9 mm³; pubertà precoce >9 mm³ o follicoli cistici.
- Ecografia scrotale: sempre utile per valutare morfologia, volume, ecogenicità dei testicoli e la presenza di eventuali masse testicolari
- RMN cranio-encefalica con m.d.c.: indispensabile nei casi ad esordio molto precoce (< 5 anni), utile in tutti i casi con rapida progressione e dopo traumi cranici
- Rx scheletro: solo nel sospetto di s. di McCune-Albright, per ricerca di displasia ossea
- Rx torace/TAC torace: solo nel sospetto di tumori hCG-secernenti
- Ecografia surrenalica: raramente utile, tranne che nei casi di s. adreno-genitale

Iter Diagnostico

Anamnesi

- familiarità
- età di insorgenza e rapidità della progressione puberale
- pregressa patologia neoplastica o flogistica del SNC, pregressi trattamenti farmacologici (estrogeni, gonadotropine, androgeni, steroidi anche per uso topico, anabolizzanti steroidi, chemioterapici) o radioterapici (per neoplasia SNC), pregressi traumi cranici

Esame obiettivo

- peso, altezza (espressa in centili, sia per popolazione generale che per *target* parentale, *cfr cap 12.1 a pag 116*), BMI;
- stadio puberale secondo classificazione di Tanner (*cfr tab 2f.1 a pag 29 e 2f.2 a pag 30*) con particolare attenzione alla presenza di **telarca** nella femmina (stadio **B2**) e di **gonadarca** nel maschio (testicoli > 4 mL, stadio **G2**). Il pubarca (stadio PH2) in entrambi i sessi è raramente il primo segno puberale e quasi sempre esprime un'attivazione puberale periferica.
- segni clinici accessori: presenza di macchie caffè-latte (neurofibromatosi, s. di McCune-Albright), alterazioni neurologiche e/o oftalmologiche (patologia espansiva del SNC), ipotiroidismo.

Esami biochimici e strumentali**Prima tappa: definizione di pubertà precoce**

- nella femmina aumento di 17- β -estradiolo: *cut-off* 13.6 pg/mL;
- nel maschio aumento di testosterone: *cut-off* >19 ng/dL.
- età ossea

Seconda tappa: definizione di gonadotropino-dipendenza/indipendenza

- FSH, LH basali
- nei casi dubbi di gonadotropino-dipendenza: test di stimolo con GnRH per FSH e LH
- nel caso in cui i livelli di FSH dopo stimolo con GnRH non consentono una chiara distinzione, è indicativo il livello di picco di LH dosato con metodi di nuova generazione (Chemiluminescenza, ICMA) superiore a 5-6.9 U/L nella femmina e >9.6 U/L nel maschio.
- ecografia pelvica

Terza tappa: definizione eziologica

- *forme gonadotropino-dipendenti o centrali:*
 - nel sospetto di ipotiroidismo: FT₄, TSH
 - β -hCG
 - RM encefalo con Gadolinio
- *forme gonadotropino-indipendenti o periferiche:*
 - nel sospetto di una s. adreno-genitale con fenotipo lieve: 17-OH-progesterone, cortisolo e ACTH basali ed eventuale test di stimolo con ACTH per 17-OH-progesterone
 - nel sospetto di patologia neoplastica surrenalica: CLU, cortisolo, ACTH, DHEA-S, 17-OH-Progesterone, ecografia addominale
 - nel sospetto di patologia neoplastica gonadica: ecografia scrotale
 - nel sospetto di patologia neoplastica disembrigenetica: β -hCG, α -feto-proteina, Rx torace, TC torace
 - nel sospetto di s. di McCune-Albright: Rx scheletro

Quarta tappa: diagnostica molecolare genetica (in centri di riferimento)

- nel sospetto di s. adreno-genitale: CYP21
- nel sospetto di s. di McCune-Albright: Gs α
- nel sospetto di testotossicosi: recettore LH.

Terapia**Dipende dall'eziologia.**

Neoplasie: rimozione della neoformazione ed eventuale terapia complementare (chemioterapia/ radioterapia).

Pubertà precoce vera, centrale (GnRH-dipendente)

L'**obiettivo** del trattamento è il rallentamento/arresto dello sviluppo puberale per ottenere il raggiungimento di una buona statura finale.

GnRH analogo (*cfr cap 28b a pag 221*) (triptorelina, leuprorelina) alla dose media iniziale di 0.3 mg/kg fino alla dose massima di 3.75 mg ogni tre-quattro settimane. In alternativa, somministrazione trimestrale alla dose media di 11.25 mg per via iniettiva.

Raramente è necessario iniziare il trattamento con piccole dosi quotidiane (50 μ g/kg/die) con dose massima di 0.1 mg/die sc per evitare la stimolazione iniziale (*flare-up*), che, seppur raramente, può verificarsi con le alte dosi di prodotto *depot*.

La terapia andrebbe protratta fino al raggiungimento di un'età ossea pari a 12 anni circa, onde ottimizzare il picco di crescita rapida puberale, che in genere corrisponde ad un'età anagrafica di circa undici anni. Il menarca abitualmente si presenta in maniera spontanea 12-18 mesi dopo la sospensione del trattamento.

Il monitoraggio dell'efficacia del trattamento si basa su:

- riduzione della velocità di crescita staturale (età staturale) e della maturazione scheletrica (età ossea);
- determinazione del livello di estradiolo (nelle femmine, *gold standard* <10 pg/mL) e di testosterone (nel maschio < 20 ng/dL);
- progressione dello stadio puberale.

I controlli vanno eseguiti semestralmente e l'età ossea annualmente; i casi non responsivi richiedono tempi ravvicinati e modalità più approfondite di verifica della diagnosi iniziale.

Pubertà precoce periferica (GnRH indipendente)

Pazienti con **s. adreno-genitale**: idrocortisone (10-20 mg/die in tre dosi, per sopprimere la secrezione di ACTH e la steroidogenesi surrenalica) e fluoro-idrocortisone (50-100 µg die in dose unica, per correggere il deficit di minerale-attivi).

Chetoconazolo (*cf. cap 28b a pag 219*) (300-600 mg/die in due somministrazioni) per sopprimere la steroidogenesi indipendentemente dalla sua genesi (gonadica o surrenalica).

Nelle forme severe non responsive: **inibitori dell'aromatasi** (*cf. cap 28b a pag 221*) (letrozolo 1.25-2.5 mg/die in unica somministrazione, anastrozolo 0.5-1 mg/die in unica somministrazione, testolattone 40 mg/kg/die in tre somministrazioni) molto efficaci nel bloccare la maturazione scheletrica.

Molto spesso si associa un GnRH analogo, sebbene concettualmente non indicato, perché le forme periferiche spesso finiscono con l'innescare l'evento puberale centrale GnRH-mediato. In questi casi l'aggiunta del GnRH analogo migliora significativamente la risposta clinica.

Bibliografia

- Buzi F, et al. *Pubertà precoce. Minerva Pediatrica* 2001, 53: 37-41.
- De Sanctis V. *Segni e sintomi in medicina dell'adolescenza. Scripta Manent Ed, Milano* 2005.
- Boscherini B, Scirè G. *Prontuario di terapia per il pediatra endocrinologo. Carocci Ed, Roma* 2005.
- Ranke MB. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents. Karger Ed, Basel* 2003.
- Pescovitz OH, Eugster EA. *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations, and Management. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia* 2004.
- Hochberg Z. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology. Karger Ed, Basel* 1999.
- Prabhakaran R, Misra M. *Disorders of Puberty in Current Pediatric Therapy. 18th Edition Saunders Elsevier, Philadelphia* 2006: 341-6.

14. Pubertà ritardata

Piernicola Garofalo

Definizione

Assenza di caratteri sessuali secondari ad un'età **cronologica oltre le 2 DS** rispetto all'età media di comparsa dell'evento puberale nella popolazione generale (*cfr cap 2f a pag 29*):

- nelle **ragazze** mancata comparsa del telarca a **13 anni** o del menarca a **15 anni**;
- nei **ragazzi** mancata comparsa della peluria pubica o mancato aumento volumetrico dei testicoli (ancora < 4 mL) a **14 anni**.

Qualora all'età di 16 anni lo sviluppo mammario e pubico fossero normali, ma non fosse ancora comparso il menarca, si parlerà di amenorrea primaria e non di ritardo puberale.

Dati clinici

Prevalenza/Incidenza

Può interessare fino al 3% della popolazione.

Rapporto **M/F** fino a **10:1** (esattamente l'inverso di quanto avviene per la pubertà precoce, *cfr cap 13 a pag 121*).

Eziologia

- **Il ritardo costituzionale della crescita e dello sviluppo puberale (RCCP)** è di gran lunga la più frequente causa di pubertà ritardata, che copre fino all'80% dei casi.
- Forme **secondarie** a patologia cronica:
 - endocrina: ipotiroidismo, iperprolattinemia (*cfr cap 4d a pag 58*), deficit di GH (*cfr cap 9 a pag 101*);
 - extra-endocrina: celiachia, fibrosi cistica, talassemia (*cfr cap 22 a pag 157*), m. di Crohn.
- Condizioni di **stress fisico** (ballerine, maratonete), **psichico** (disagio affettivo-emozionale), con o senza **malnutrizione** clinicamente evidente (es. anoressia).
- Cause propriamente organiche di **ipogonadismo** (condizioni di solito permanenti):
 - **primario - ipergonadotropo**: es. s. di Turner o s. di Klinefelter;
 - **secondario – ipogonadotropo**:
 - s. di Kallmann (*cfr cap 8 a pag 94*);
 - panipopituitarismo (*cfr cap 7 a pag 87*): post-chirurgico, post-irradiazione, da difetti genetici della morfologia o della funzione ghiandolare.

Contesto clinico

La presentazione del RCCP è tipica: familiarità, bassa statura con ritardo puberale, età ossea in armonia con l'età staturale, ridotta velocità di crescita e mancata comparsa dell'avvio puberale oltre i 13 anni nelle ragazze (telarca) od oltre i 14 nei maschi (gonadarca) (*cfr tab 14.1*).

Tabella 14.1 – PRESENTAZIONE CLINICA DEL RITARDO COSTITUZIONALE DELLA CRESCITA E DELLO SVILUPPO PUBERALE (RCCP)

- Familiare
- Transitorio
- Prognosi spontaneamente benigna
- Inizio puberale usualmente entro 14 anni nella femmine e 16 anni nel maschio
- Anche l'attivazione surrenalica (adrenarca) che precede la pubertà risulta ritardata
- Altezza maggiore di - 2 DS rispetto sia all'età cronologica che al target parentale
- Velocità di crescita ridotta (10° centile)
- Età ossea ritardata rispetto all'età cronologica ma in armonia con l'età staturale
- L'avvio puberale correla con l'età ossea e non con l'età cronologica

Iter Diagnostico

Anamnesi

Deve riportare il maggior numero di informazioni possibili:

- modalità dello sviluppo puberale dei genitori
- curva di crescita nel corso degli ultimi anni
- precedenti stati patologici gravi e/o trattamenti medico-chirurgici (per es. cardiopatie congenite)
- ridotto apporto calorico
- riduzione recente del peso corporeo
- turbe dell'alvo
- cefalea
- disturbi del *visus*
- ipo-anosmia (anche nei familiari: s. di Kallmann)
- attività fisica intensa
- stress emotivi (es. separazione dei genitori)
- rendimento scolastico ridotto.

Esame obiettivo

- statura espressa in centili (se possibile anche apertura delle braccia e rapporto tronco/arti)
- stadio puberale secondo classificazione di Tanner (*cfv tab 2f.1 a pag 29 e 2f.2 a pag 30*)
- presenza di adrenarca
- peso e BMI
- pressione arteriosa (elevata nei deficit enzimatici di 17- α -idrossilasi e 17/20-liasi)
- utile valutare l'odorato, la vista, l'udito, alterazioni morfologiche cranio-facciali e del palato (patologia della linea mediana), oltre ad eventuali ritardi mentali

Va ricordato che in genere il paziente con **ritardo puberale** costituzionale ha anche **bassa statura**, mentre quello con **ipogonadismo ipogonadotropo**, sia maschio che femmina, **ha statura normale per l'età anagrafica**. Inoltre il paziente ipogonadico frequentemente presenta fenotipo eunucoide (arti lunghi rispetto al tronco), anche se ciò può non essere rilevabile nelle valutazioni iniziali.

Esami di laboratorio

- *routine* completa
- urinocoltura
- anticorpi anti-transglutaminasi

- FT₄, TSH
- PRL
- estradiolo, testosterone, FSH, LH
- test di stimolo della secrezione di GH (*cf. cap 12 a pag 119*) e dosaggio di IGF-I nei casi in cui sia presente il sospetto clinico di deficit dell'accrescimento
- cortisolemia, ACTH
- test con GnRH ove i valori basali di entrambe le gonadotropine siano estremamente ridotti e quindi vi sia un fondato sospetto di ipogonadismo ipogonadotropo: in tali casi la risposta di FSH/LH dopo stimolo è non oltre 3-4 mU/mL
- genetica molecolare alla ricerca di eventuali mutazioni a carico dei principali geni coinvolti nell'organo-genesi della regione ipotalamo-ipofisaria: *KAL, Hsx1, Prop1, LHX3, DAX1*
- cariotipo nei casi con fenotipo sospetto per disgenesi gonadica e gonadotropine elevate.

Tabella 14.2 – DIAGNOSI DIFFERENZIALE

| | Ritardo di sviluppo puberale | Ipogonadismo ipogonadotropo |
|------------------------------|--------------------------------------|---|
| Familiarità | Positiva per ritardo puberale | Positiva (incostante) per deficit olfattivi |
| Statura | Bassa | Buona |
| Età ossea | Fortemente arretrata | In armonia con l'età anagrafica o comunque con la statura |
| Progressione puberale | Ritardata ma continua fino alla fine | Arresto |
| Genetica | Normale | Alterata (non sempre) |

Esami strumentali

- età ossea (TW2, Greulich-Pyle): da ricordare che l'età ossea "puberogena" è di solito 11.5 anni nella femmina e 13 anni nel maschio
- ecografia addomino-pelvica e/o scrotale per valutare il grado di attivazione epitelio-stromale (ecogenicità) del testicolo, il reclutamento ed il grado di maturazione follicolare dell'ovaio
- RMN ipotalamo-ipofisi ove indicata.

Terapia

La gestione del **ritardo costituzionale** richiede *counselling* accurato ed esperienza. In linea teorica, trattandosi di semplice ritardo transitorio, non è necessario alcun trattamento. Spesso però, specie nei ritardi estremi oltre i 16 anni, può essere opportuno avviare un **trattamento ciclico non continuativo con steroidi sessuali**, da un lato per tranquillizzare la famiglia e dall'altro per evitare un severo disagio psicologico negli adolescenti ancora impuberi. Di solito si preferiscono piccole dosi di estrogeni nella femmina (2.5-5 µg/die di etinilestradiolo per os, o 12.5 µg/die di estradiolo per via transdermica, o 25 µg/die di estradiolo emidrato in gel

per tre-sei mesi) e di testosterone nel maschio (50 mg/al mese di testosterone in formulazione depot per via iniettiva per tre mesi consecutivi, da ripetere eventualmente dopo sei-dodici mesi in base a valutazione clinica della stadiazione puberale). L'uso delle formulazioni in gel non è ancora standardizzato.

In presenza di ritardo puberale da **ipogonadismo ipergonadotropo** (insufficienza ovarica o testicolare), la terapia elettiva è ugualmente l'**induzione** o la **progressione dello sviluppo puberale** tramite la somministrazione di estrogeni ed androgeni secondo schemi crescenti ed in ragione dello stadio puberale e dell'età ossea e staturale raggiunta dal soggetto, in modo da non comprometterne la statura definitiva. Nella s. di Klinefelter, caratterizzata da alta statura, la somministrazione di testosterone è utile a fermare l'eccessiva crescita staturale e a correggere il parziale ipogonadismo che causa anche la tipica ginecomastia. Per quanto riguarda la **capacità di procreare** dei soggetti con danno gonadico di qualsiasi patogenesi, al momento le probabilità sono scarse, ma le tecniche di procreazione medicalmente assistita lasciano intravedere qualche spiraglio anche per questi ragazzi.

In presenza di **ipogonadismo ipogonadotropo**, nel **maschio** il trattamento sarà inizialmente con solo testosterone a dosi crescenti fino a 250 mg im al mese, allo scopo di indurre e completare il processo puberale. Per ottenere la spermatogenesi, occorre aggiungere la terapia gonadotropinica, dapprima con solo hCG (1000/2000 U im per 2-3 volte alla settimana per sei mesi), aggiungendo poi anche FSH (fino alla dose di 150 U im per 2-3 volte alla settimana). Il tempo necessario per ottenere la spermatogenesi con il trattamento combinato è di 8-12 mesi. Nelle **femmine** l'approccio iniziale è estrogenico, per il completamento dei caratteri sessuali secondari e per il corretto sviluppo dell'utero. Si utilizza etinilestradiolo per os, a partire da 5-10 µg die per i primi sei mesi (oppure estradiolo gel 50-75 µg die, oppure estradiolo cerotto da applicare una o due volte alla settimana con cessione di 12.5-25 µg/die), quindi si raddoppiano le dosi dell'estrogeno per i successivi sei mesi e si aggiunge un progestinico a basso dosaggio (es. didrogesterone o medrossiprogesterone 5 mg/die per dieci giorni consecutivi) in modo da indurre la comparsa del flusso. La prospettiva procreativa in mani esperte è ottima, grazie all'induzione ovulatoria con terapia gonadotropinica combinata.

Bibliografia

- Boscherini B, Scirè G. *Prontuario di terapia per il pediatra endocrinologo*. Carocci Ed, Roma 2005.
- De Sanctis V. *Segni e sintomi in medicina dell'adolescenza*. Scripta Manent Ed, Milano 2005.
- Bernasconi S, Predieri B, Forese S, Mughetti L. *Ritardo dello sviluppo puberale: quando e come trattare? Collana monografica "Endocrinologia Pediatrica"* Pacini Ed, Ospedaletto-Pisa 2000: 165-9.
- Ranke MB. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. Karger Ed, Basel 2003.
- Pescovitz OH, Eugster EA. *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations, and Management*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004.
- Hochberg Z. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*. Karger Ed, Basel 1999.
- Traggiai C, Stanhope R. *Delayed Puberty*. *Best Pract Res: Endocrinology of Puberty*, 2002, 16: 153-64.

15. Apoplessia ipofisaria

Marco Faustini-Fustini

L'apoplessia ipofisaria è il quadro anatomo-clinico che accompagna l'emorragia/infarto dell'ipofisi in un paziente con pre-esistente tumore ipofisario. Questo termine identifica anche casi di emorragia/infarto spontanei avvenuti in ipofisi non coinvolte da processi espansivi, come nel caso della sindrome di Sheehan (la necrosi ischemica ipofisaria *post-partum*) che si manifesta clinicamente solamente per l'ipopituitarismo che ne consegue (*cf* cap 7 a pag 87). Le emorragie asintomatiche all'interno di voluminosi adenomi ipofisari esulano invece dal quadro classico dell'apoplessia ipofisaria.

Dati Clinici

Incidenza

L'incidenza dell'apoplessia ipofisaria acuta o subacuta varia tra il 2 e il 9% nei tumori ipofisari. Casi sporadici sono stati eccezionalmente riportati in pazienti con altre patologie espansive sellari, quali le cisti della tasca di Rathke, le ipofisiti linfocitarie (*cf* cap 16 a pag 133), altri processi infiammatori della regione sellare (*cf* cap 22 a pag 157).

Eziologia

La grande maggioranza dei casi di apoplessia ipofisaria avviene in pieno benessere, in persone affette da una patologia espansiva sellare (solitamente un adenoma ipofisario) di cui non sono a conoscenza. Alcuni fattori vengono ritenuti favorenti (*cf* tab 15.1).

Tabella 15.1 – PRINCIPALI FATTORI FAVORENTI L'INSORGENZA DI APOPLESSIA IPOFISARIA

- Ipertensione arteriosa
- Diabete mellito
- Terapia ipocoagulante
- Terapia anti-aggregante piastrinica
- Interventi chirurgici
- Test di stimolo con ormoni ipotalamici (GnRH, TRH, CRH)
- Terapia con analoghi del GnRH
- Terapia con dopamino-agonisti (nei prolattinomi)
- Estro-progestinici a scopo contraccettivo
- Trauma cranico
- Sesso maschile

L'apoplessia porta a stravasamento di materiale necrotico-emorragico in una cavità sellare precedentemente intaccata da erosioni di parete provocate dal pre-esistente processo espansivo, con lo sviluppo rapido di **fenomeni compressivi sulle strutture vicine** (nervi cranici contenuti nel seno cavernoso, chiasma ottico, diencefalo, sistema ventricolare, peduncolo cerebrale, arteria cerebrale media) e **compromissione della funzione ipofisaria** per meccanismi vari, quali aumento della pressione intra-sellare, compressione del peduncolo ipofisario o dei vasi portali, vaso-spasmo, estensione del processo necrotico-emorragico alla porzione ancora normale dell'adeno-ipofisi.

Contesto clinico

Il quadro clinico si compone di una triade classica:

- cefalea intensa, sovente accompagnata da nausea e/o vomito;
- deficit visivo a rapida insorgenza, spesso con oftalmoplegia, talora tanto grave da condurre a cecità o ad ipovisione severa permanente;
- alterazione dello stato di coscienza, talora con segni di irritazione meningea.

La gravità del quadro clinico è ampiamente variabile: esistono forme ad esordio subacuto, in cui i disturbi visivi possono essere minimi o completamente assenti (o talmente fugaci da essere interpretati come aura nell'ambito di un attacco di emicrania) e l'alterazione dello stato di coscienza può essere minima; in altri casi si osserva invece la rapida progressione verso uno stato di coma, che, in casi estremi, può essere irreversibile. La cefalea è solitamente frontale, retro-orbitale o fronto-temporale, particolarmente severa e non raramente resistente ai comuni anti-dolorifici, talora accompagnata a rigidità nucale.

Diagnosi

Spesso tardiva. Il quadro clinico neurologico e i sintomi di irritazione meningea portano ad ipotizzare altre malattie (emorragia subaracnoidea, meningite, emicrania, neurite ottica, ictus ischemico). Nelle forme ad esordio subacuto possono mancare il deficit visivo e l'oftalmoplegia.

Nei casi in cui la TAC cerebrale venga effettuata senza mezzo di contrasto, come in urgenza in Pronto Soccorso, l'apoplezia ipofisaria può sfuggire alla diagnosi radiologica, soprattutto nelle fasi precoci.

La tecnica radiologica di scelta è la RM (*cfr fig 25a.14 a pag 176*). In fase acuta, le indagini di laboratorio mostrano spesso ipopituitarismo, che determina anche ipoglicemia e/o iponatriemia, le quali, isolatamente o congiuntamente, possono talora complicare il quadro clinico. Nelle forme ipersecrenti si può osservare il miglioramento o la regressione completa dello stato ipersecretorio.

Terapia

I casi con rapido deterioramento dell'acuità visiva sono **di pertinenza neurochirurgica**.

Le forme con interessamento visivo non grave o assente e quelle ad **esordio subacuto** possono essere trattate in maniera conservativa con **glucocorticoidi** (desametasone ev a dosi variabili da 2 a 16 mg/die, secondo la gravità del caso). Non esistono linee guida in merito.

Nei casi di peggioramento del quadro clinico delle forme lievi, il paziente deve essere avviato rapidamente alla terapia neurochirurgica (solitamente per via trans-sfenoidale).

La **percentuale di recupero della funzione ipofisaria** a distanza dall'evento acuto è assai variabile nelle diverse casistiche (11-57%) e dipende da:

- gravità ed estensione dell'apoplezia all'esordio;
- tempestività nella diagnosi e nel trattamento;
- esperienza del neurochirurgo (nei casi trattati chirurgicamente).

Il diabete insipido centrale permanente è un evento raro (circa 5-10%).

Il recupero della funzione visiva, parziale o totale, varia considerevolmente (35-100%), soprattutto in rapporto alla precocità della decompressione chirurgica, nei casi più gravi, e all'esperienza dell'*equipe* medica, in generale.

La **mortalità**, in passato assai elevata (fino al 75%), è oggi certamente più contenuta (0-15%).

Bibliografia

- Abbott J, Kirkby GR. *Acute visual loss and pituitary apoplexy after surgery. BMJ* 2004, 329: 218-9.
- Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, Gittoes NJL. *Acute management of pituitary apoplexy – surgery or conservative management? Clin Endocrinol* 2004, 61: 747-52.
- Cardoso ER, Peterson EW. *Pituitary apoplexy: a review. Neurosurgery* 1984, 14: 363-73.
- Faustini-Fustini M, Goldoni A, Roncaroli F, Frank G. *Choosing the best pre-operative management for large pituitary adenomas. Emerging questions. J Endocrinol Invest* 1999, 3: 417-8.
- Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CBT, Wass JAH. *Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. Clin Endocrinol* 1999, 51: 181-8.

16. Ipofisiti

Ferdinando Valentini

Dati Clinici

L'ipofisite linfocitica o auto-immune è un disordine neuroendocrino caratterizzato da flogosi auto-immune dell'ipofisi associata a vari gradi di disfunzione ipofisaria. La flogosi può coinvolgere solo l'ipofisi anteriore, può colpire prevalentemente la neuro-ipofisi, o può coinvolgere entrambe.

Esiste anche una forma granulomatosa.

Prevalenza/Incidenza

Nel sesso femminile è più frequente (rapporto F:M = 6:1) e tende a presentarsi in epoca più precoce (a 35 ± 13 anni *vs* 45 ± 13 anni del maschio). Una significativa percentuale manifesta la malattia in gravidanza o nel *post-partum*. È comunque molto rara, con un'incidenza annua stimata di un caso ogni 9 milioni di abitanti.

Eziologia

L'eziologia è sconosciuta, come per la maggior parte delle patologie auto-immuni.

Contesto clinico

La presentazione clinica è variabile e comprende 4 categorie di sintomi:

- sintomi "massa";
- ipopituitarismo parziale o globale;
- diabete insipido;
- iperprolattinemia.

I sintomi "massa", quali cefalea e disturbi visivi (prevalentemente campimetrici), sono quelli dominanti.

Per quanto riguarda l'ipopituitarismo (*cfr cap 7 a pag 87*), prevale in questa malattia il difetto dell'ACTH seguito dai deficit di TSH, FSH/LH e GH. Il deficit della PRL si manifesta solo nel *post-partum* con l'impossibilità di allattare il neonato.

Il diabete insipido (*cfr cap 10 a pag 105*) è la conseguenza sia della distruzione dei neuroni ipotalamici infundibolari che della compressione sul peduncolo ipofisario. L'iposurrenalismo secondario può mascherare i sintomi del diabete insipido, la cui manifestazione clinica "riemerge" dopo la correzione del deficit di steroidi.

L'iperprolattinemia è la manifestazione meno frequente, ma può comunque determinare amenorrea/oligomenorrea con o senza galattorrea e nei rari casi maschili essere causa di disfunzione erettile con grave riduzione della *libido*.

Esami di base e test dinamici

Deficit preferenziale di ACTH e TSH rispetto a quello di gonadotropine e GH (*cfr cap 7 a pag 87*).

La comparsa di un disturbo della secrezione latte, espressione di deficit di PRL, rinforza il sospetto clinico di ipofisite.

Non sono attualmente disponibili per l'utilizzo nella pratica clinica metodi di determinazione di auto-anticorpi contro antigeni ipofisari.

Esami strumentali

RMN con Gadolinio (*cfr fig 25a.27 a pag 183*).

Quando sospettarla

Masse ipotalamo-ipofisarie che si presentano con segni e sintomi “massa”, associati a quadri clinico-ormonali di iposurrenalismo e/o ipotiroidismo specie in donne gravide o nel *post-partum*. Diabete insipido quale esordio di una massa ipofisaria nell’adulto.

Criteri Diagnostici

La diagnosi può essere molto spesso difficile rispetto alle patologie ipofisarie più comuni (macroadenomi ipofisari e craniofaringiomi). La diagnosi di certezza è solo istologica su tessuto ipofisario ottenuto da intervento chirurgico effettuato nel sospetto di patologia neoplastica ipofisaria. I criteri caratteristici alla RMN (che consentono la diagnosi nel 40% dei casi, *cfr cap 25a a pag 183*) sono:

- simmetria della massa ipofisaria;
- **omogeneità del segnale pre- e post-contrastografico;**
- integrità e simmetria del pavimento sellare;
- **ispessimento del peduncolo ipofisario;**
- assenza della deviazione peduncolare;
- omogeneità dell’impregnazione al contrasto;
- estensione sovra-sellare sproporzionata all’entità della massa sellare;
- perdita del segnale della neuro-ipofisi.

Terapia

La terapia delle ipofisiti auto-immuni è al momento solo sintomatica, diretta a:

- correggere l’ipopituitarismo;
- ridurre i sintomi “massa” attraverso:
 - neurochirurgia ipofisaria;
 - farmaci immuno-soppressori (corticosteroidi, azatioprina, metotrexato);
 - l’impiego della radioterapia è controverso.

La neurochirurgia, oltre ad essere determinante in molti casi di compressioni sovra-sellari minacciose per le vie ottiche, è l’unico mezzo che permette di giungere alla diagnosi di certezza. In alcuni casi con sicurezza diagnostica molto elevata è giustificato il trattamento conservativo. Occasionalmente si è osservata la risoluzione spontanea del processo infiammatorio.

Bibliografia

- Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Martin GP, Peter CB, Noel RR. Autoimmune Hypophysitis. *Endocr Rev* 2005, 26: 599-614.
- Cheung CC, Ezzat S, Smyth HS, Asa SL. The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1048-53.
- Rivera JA. Lymphocytic Hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary* 2006, 9: 35-45.
- Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Ezzat S. Clinical case seminar: lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80: 2302-11.
- Gutenberg A, Volkmar H, Puchner MJA, et al. Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations. *Eur J Endocrinol* 2006, 155: 101-7.