



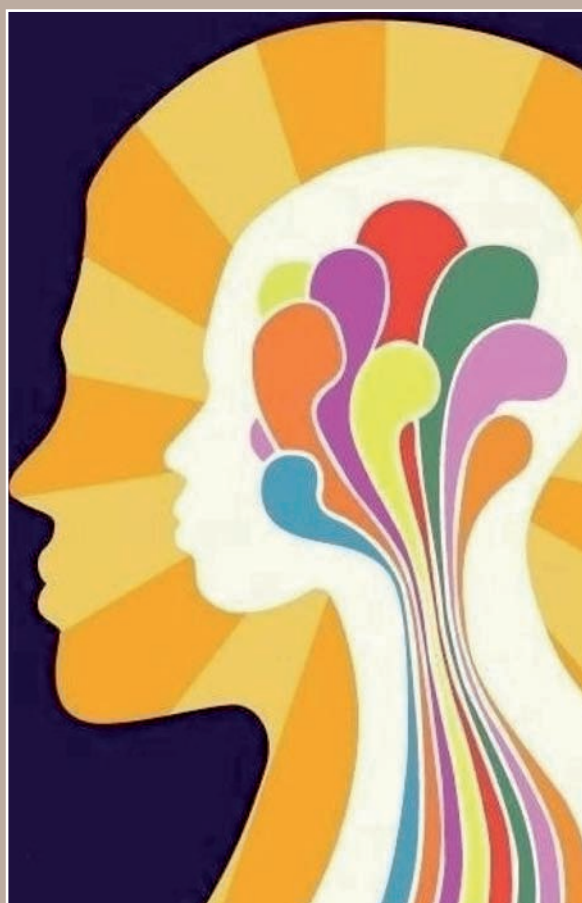
Associazione Medici
Endocrinologi



Società Italiana
di Medicina di Laboratorio

Manuali di Endocrinologia Clinica

Diagnosi e Terapia delle Malattie della Regione Ipotalamo-Ipofisaria



Roberto Attanasio, Renato Cozzi, Enrico Papini, Vincenzo Toscano

2007

Informazioni per l'uso

Questo manuale ha uno scopo eminentemente pratico: vuole essere di accompagnamento e sostegno al clinico che affronta in ambulatorio o al letto del paziente una situazione concreta. Non si dilunga quindi sulla fisio-patologia e la genetica, pur senza trascurarle, ma si occupa soprattutto della diagnostica e della terapia. Anche in questo caso affrontandole dal punto di vista pratico di chi deve chiedere degli esami biochimici o strumentali in una situazione concreta (quindi senza avere a disposizione il laboratorio di ricerca che è in grado di fare le fini diagnosi molecolari) e di chi deve proporre terapie consolidate e ampiamente disponibili, pur con le limitazioni dettate dalla normativa vigente, e non farmaci sperimentali.

Speriamo di aver fatto un'opera utile alla collettività endocrinologica italiana e vi preghiamo di segnalarci errori o omissioni.

Buon lavoro

Gli Autori

La Associazione Medici Endocrinologi (AME) ha affidato ad un gruppo di medici esperti il compito di preparare il presente Manuale. Tutti gli autori hanno assolto il compito con professionalità e competenza.

AME declina ogni responsabilità circa l'uso che potrà essere fatto delle informazioni contenute in esso, perché i risultati dei singoli esami e dei test vanno interpretati dal medico e le terapie devono essere applicate alla luce della situazione clinica concreta del singolo paziente.

Mentre AME è convinta che il volume potrà risultare molto utile a molti colleghi ed a molti pazienti, declina ogni responsabilità derivante da danni che potrebbero essere arrecati al singolo paziente dall'esecuzione degli esami e dall'applicazione delle terapie descritti in esso.

Le informazioni contenute nel presente volume sono protette dalla legge sul copyright e possono essere distribuite esclusivamente da AME. È consentito fare copie digitali o fotocopie di singole pagine se questo non avviene a scopo di lucro e se il materiale è riprodotto in facsimile. Per ogni altro genere di duplicazione inoltrare la richiesta ad AME (ame@nordestcongressi.it).

Manuali di Endocrinologia Clinica

**Diagnosi e Terapia
delle Malattie della Regione
Ipotalamo-Ipofisaria**

Roberto Attanasio, Renato Cozzi, Enrico Papini, Vincenzo Toscano

Contenuti

Elenco degli autori	pag. 5
Introduzione	pag. 9

1. Anatomia e fisiologia

<i>1. Anatomia</i>	pag. 13
1.a. Embriogenesi e geni coinvolti	pag. 13
1.b. Anatomia topografica normale della regione ipotalamo-ipofisaria	pag. 15
<i>2. Fisiologia</i>	pag. 19
2.a. Generalità	pag. 19
2.b. Asse TRH-TSH-tiroide	pag. 20
2.c. Asse CRH-ACTH-surrene	pag. 22
2.d. PRL	pag. 24
2.e. Asse GHRH-GH-IGF, sviluppo somatico e staturale	pag. 26
2.f. Asse GnRH-gonadotropine-gonadi, ciclo mestruale e sviluppo puberale	pag. 29
2.g. Somatostatina	pag. 33
2.h. Asse vasopressina-osmolalità	pag. 35
2.i. Controllo del comportamento alimentare	pag. 37
<i>3. Le interferenze farmacologiche sui diversi assi</i>	pag. 42

2. Quadri Clinici

<i>4. Gli adenomi ipofisari</i>	pag. 49
4.a. Generalità	pag. 49
4.b. Patogenesi	pag. 52
4.c. Adenomi clinicamente non funzionanti	pag. 55
4.d. Prolattinomi e iperprolattinemie patologiche	pag. 58
4.e. Acromegalia e gigantismo	pag. 63
4.f. Malattia di Cushing	pag. 69
4.g. TSHoma e inappropriata secrezione di TSH	pag. 77
<i>5. Craniofaringioma</i>	pag. 81
<i>6. Altre lesioni ipotalamiche e sindromi ipotalamiche</i>	pag. 84
<i>7. Ipofisuitarismo</i>	pag. 87
<i>8. Amenorrea ipogonadotropa</i>	pag. 94
<i>9. Deficit di GH nell'adulto</i>	pag. 101
<i>10. Diabete insipido</i>	pag. 105
<i>11. Le iponatremie di origine centrale (SIAD, CSW)</i>	pag. 109
<i>12. Ipostaturismi</i>	pag. 116
<i>13. Pubertà precoce</i>	pag. 121
<i>14. Pubertà ritardata</i>	pag. 126
<i>15. Apoplezia ipofisaria</i>	pag. 130
<i>16. Ipofisiti</i>	pag. 133

3. I casi particolari

17. <i>Forme genetiche e familiari di adenomi ipofisari</i>	pag. 137
18. <i>Le alterazioni endocrine nei pazienti pediatrici portatori di tumori cerebrali primitivi</i>	pag. 140
19. <i>Patologie ipotalamo-ipofisarie e gravidanza</i>	pag. 143
20. <i>Patologie ipotalamo-ipofisarie nell'anziano</i>	pag. 148
21. <i>Effetti endocrini di traumi cranici, emorragie subaracnoidee, tumori cerebrali</i>	pag. 152
22. <i>Il coinvolgimento ipotalamo-ipofisario nelle malattie sistemiche</i>	pag. 155
23. <i>Iposurrenalismo centrale</i>	pag. 160
23.a. <i>da pregresso trattamento steroideo</i>	pag. 160
23.b. <i>il rischio chirurgico del paziente trattato cronicamente con steroidi</i>	pag. 162
24. <i>Le recidive di adenoma, gli adenomi aggressivi e i carcinomi ipofisari</i>	pag. 164

4. Approccio multimodale al paziente con lesioni occupanti spazio in regione ipotalamo-ipofisaria

25. <i>Diagnostica strumentale</i>	pag. 169
25.a. <i>Neuroradiologia</i>	pag. 169
25.b. <i>Medicina nucleare</i>	pag. 184
25.c. <i>Neuro-oftalmologia</i>	pag. 187
25.d. <i>Olfattometria</i>	pag. 189
26. <i>Il ruolo del laboratorio: generalità sui metodi immunometrici e sui metodi basati sull'attività biologica</i>	pag. 190
27. <i>Il ruolo del patologo: istologia, immunoistochimica, biologia molecolare</i>	pag. 207
28. <i>Terapie</i>	pag. 213
28.a. <i>Terapia chirurgica</i>	pag. 213
28.b. <i>Terapia farmacologica</i>	pag. 219
28.c. <i>Terapia radiante</i>	pag. 225
29. <i>La terapia endocrina peri-operatoria nel paziente ipofisario</i>	pag. 230
30. <i>Approccio al paziente e diagnosi differenziale</i>	pag. 233

Elenco degli autori

- GIANLUCA AIMARETTI, Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università del Piemonte Orientale, Novara: capitoli 2, 9.
- MARIALUISA APPEDECCHIA, SSD Endocrinologia, Istituto Nazionale Tumori, Regina Elena IRCCS, Roma: capitolo 2.
- ROBERTO ATTANASIO, Servizio di Endocrinologia e Pituitary Unit, Istituto Ortopedico Galeazzi IRCCS Milano, Divisione di Endocrinologia Ospedali Riuniti di Bergamo, Università degli Studi di Milano: capitoli 2, 4, 7, 10, 19, 25, 28, 29, 30.
- ROBERTO BALDELLI, SSD Endocrinologia, Istituto Nazionale Tumori, Regina Elena IRCCS, Roma: capitoli 2, 9.
- ROBERTO CASTELLO, Divisione di Endocrinologia e Metabolismo, Azienda Ospedaliera di Verona: capitolo 8.
- RENATO COZZI, Divisione di Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano: capitoli 2, 4, 7, 10, 19, 25, 28, 29, 30.
- LAURA DE MARINIS, Unità di Patologia Ipofisaria, Policlinico Universitario "A.Gemelli", Roma: capitolo 21.
- ERNESTO DEMENIS, Medicina Interna I, Ospedale Generale, Treviso: capitoli 1, 2, 17, 20.
- PAOLA DONEDA, Servizio di Neuroradiologia, Ospedale Niguarda, Milano: capitolo 25.
- ROMOLO M. DORIZZI, Laboratorio analisi chimico-cliniche e microbiologia, AUSL Forlì: capitolo 26.
- MARCO FAUSTINI FUSTINI, U.O. di Endocrinologia e Centro di Chirurgia dei Tumori Ipofisari, Azienda USL di Bologna, Ospedale Bellaria, Bologna: capitoli 2, 11, 15.
- PIERNICOLA GAROFALO, U.O. di Endocrinologia dell'Età Evolutiva, A.O. "V. Cervello", Palermo: capitoli 2, 12, 13, 14.
- ROBERTO LANZI, Reparto di Medicina Interna, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano: capitolo 5.
- GIOVANNI LASIO, Pituitary Unit, Divisione di Neurochirurgia, Istituto Ortopedico Galeazzi IRCCS, Milano: capitoli 1, 24, 28.
- MARCO LOSA, Reparto di Neurochirurgia, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano: capitolo 5.
- MARCELLA MONTINI, USD Neuroendocrinologia, Divisione di Endocrinologia, Ospedali Riuniti, Bergamo: capitolo 6.
- PAOLO MOGHETTI, Divisione di Endocrinologia e Metabolismo, Università e Azienda Ospedaliera di Verona: capitolo 8.
- BIANCA POLLO, Divisione di Neuropatologia, Istituto Neurologico C. Besta IRCCS, Milano: capitolo 27.
- GIUSEPPE REIMONDO, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Medicina Interna I, ASO San Luigi di Orbassano (TO): capitoli 2, 23.
- ETTORE SEREGNI, SS Terapia Medico-Nucleare ed Endocrinologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano: capitoli 18, 25.
- FEDERICA SPAGNOLLI, Centro di Chirurgia dei Tumori ipofisari, U.O. di Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna: capitolo 28.
- MASSIMO TERZOLO, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Medicina Interna I, A.S.O. San Luigi di Orbassano (TO): capitoli 2, 23.
- FERDINANDO VALENTINI, Azienda Ospedaliera "San Camillo-Forlanini", Dipartimento di Medicina Specialistica, U.O. di Endocrinologia, Roma: capitoli 16, 22.

Introduzione

Introduzione

Lo studio della fisiologia e della patologia ipofisaria ha sempre esercitato un grandissimo fascino sull'endocrinologo. La sua complessa regolazione e i suoi rapporti con il sistema nervoso centrale hanno sempre spinto l'endocrinologo ad appassionarsi allo studio di questa ghiandola, che è fondamentale per la vita quotidiana, e delle sue malattie, coadiuvato in questa ricerca dall'intervento di molti altri specialisti clinici e ricercatori di base.

È noto come la ricerca clinica applicata, utilizzando i neuro-ormoni, scoperti nei primi anni '70, abbia permesso un grandissimo miglioramento delle nostre conoscenze in questo campo.

La diffusione sempre più vasta di indagini strumentali non invasive ha inoltre permesso di valutare in maniera molto accurata l'aspetto fisio-patologico delle varie sindromi.

La grande disponibilità attuale degli strumenti diagnostici ha enormemente facilitato negli ultimi anni la diagnosi di queste malattie, che spesso sono croniche e che purtroppo influenzano ancora negativamente la qualità di vita dei pazienti. Questo permette ora che vengano diagnosticate e ricevano un primo trattamento anche nei centri di primo livello, mentre in passato solo pochi centri di eccellenza erano in grado di affrontarle correttamente.

Da questa considerazione nasce la necessità di diffondere e migliorare la conoscenza di queste malattie, che sono rare e che spesso vengono ancora diagnosticate con grande ritardo, arrivando quindi rapidamente e correttamente alla diagnosi, per poter poi iniziare il trattamento più appropriato.

Un anno fa l'AME ha offerto ai propri soci un contributo pratico molto significativo che riguardava i test di funzionalità ipofisaria: nel manuale venivano descritte in maniera chiara, semplice e precisa le indicazioni, le modalità di impiego, il modo di valutarli ed i limiti dei test di funzione ipofisaria.

L'obiettivo di questo secondo manuale è stato ancora più ambizioso: il Consiglio Direttivo dell'AME ha deciso di dedicare un secondo manuale alla clinica, diagnosi e trattamento delle patologie della regione ipotalamo-ipofisaria. In questo manuale trovate descritte queste patologie nella maniera più accessibile, molto pratica, il più possibile aggiornata e (speriamo) completa. Il testo è corredato anche da parti fondamentali per la comprensione e la diagnosi di queste malattie, come il laboratorio, l'anatomia-patologica e la neuroradiologia.

Questo manuale ha visto la partecipazione di moltissimi colleghi, endocrinologi e non, che lavorano in questo settore e che hanno maturato una grandissima esperienza "sul campo". Troverete quindi tutta la loro competenza e bravura, che vi aiuterà a capire meglio come diagnosticare e trattare queste malattie. Tutti gli autori vi hanno profuso il meglio della loro conoscenza e competenza.

Gli editori confidano quindi di essere riusciti a fornire al socio AME una nuova opera, completa, che sia utile sul campo, quindi uno strumento da tenere sempre a disposizione sulla propria scrivania, da consultare in maniera veloce e pratica quando ci si trova di fronte ad un caso che non si sa come affrontare, e che si vorrebbe trattare con la competenza degli autori più accreditati.

Gli editori vogliono infine ringraziare vivamente tutti gli autori dei vari capitoli, che hanno dedicato il loro tempo e la loro passione per trasmettere in queste pagine il meglio della loro competenza. Senza il loro entusiasta contributo, questo manuale non esisterebbe.

Gli editori

Abbreviazioni, Sinonimi e Sigle Internazionali

AA: autori	IRMA: ImmunoRadioMetric Assay (metodica radio-immunometrica)
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme (enzima di conversione dell'angiotensina)	IS: International Standard (standard di riferimento internazionale)
ACTH: AdrenoCortico Tropic Hormone	ITT: Insulin Tolerance Test (test dell'ipoglicemia insulinica)
ADH: AntiDiuretic Hormone (ormone antidiuretico o vasopressina)	KDa: kilodalton
AgRP: Agouti-Related Peptide	LAR: Long-Acting Repeatable
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco	LDL: Low Density Lipoproteins (lipoproteine a bassa densità)
AIP: Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein	LH: Luteinizing Hormone (ormone luteinizzante)
ALS: Acid Labile Subunit (subunità acido-labile)	Lhx: LIM Homeobox
ANP: Atrial Natriuretic Peptide (peptide natriuretico atriale)	LIM: Lens Intrinsic Membrane protein
ATG: autogel	LINAC: Linear accelerator (acceleratore lineare)
AVP: arginin-vasopressina	LOH: Late Onset Hypogonadism (ipogonadismo dell'anziano)
BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor	M: maschio
bid: bis in die (somministrazione ogni 12 ore)	MALDI: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization
BMD: Bone Mineral Density (densità minerale ossea)	MAS: McCune-Albright Syndrome
BMP-4: Bone Morphogenetic Protein 4	MC4-R: MelanoCortin 4- Receptor
BMI: Body Mass Index (indice di massa corporea)	MCH: Melanin-Concentrating Hormone
BNP: Brain Natriuretic Peptide (peptide natriuretico cerebrale)	m.d.c.: mezzo di contrasto
cAMP: cyclic Adenosin-Mono-Phosphate	ME: Microscopia Elettronica
CART: Cocaine-Amphetamine Regulated Transcript	MEN: Multiple Endocrine Neoplasia (neoplasia endocrina multipla)
CBG: Cortisol Binding Globulin (proteina legante il cortisolo)	min: minuto
CKK: colecistochinina	MOC: mineralometria ossea computerizzata
CD: Cluster of Differentiation	MS: Mass Spectrometry (spettrometria di massa)
CEA: Carcino-Embrionic Antigen	MSH: Melanocyte Stimulating Hormone
Cfr: confronta	NCH: neurochirurgo
CLU: Cortisolo Libero Urinario	NFPA: Non Functioning Pituitary Adenoma (adenoma ipofisario non funzionante)
CNC: CarNey Complex (complesso di Carney)	NGF: Nerve Growth Factor (fattore di crescita nervoso)
cp: compressa	NM23: protein expressed in Non Metastatic cells
CPHD: Combined Pituitary Hormone Deficiency	NO: Nitric Oxide (ossido nitrico)
CRH: Corticotropin Releasing Hormone	NPY: neuropeptide Y
CSW: Cerebral Salt Wasting (sindrome da perdita di sali di origine cerebrale)	NSE: Neuron Specific Enolase
CV: coefficiente di variazione	NVSS: Normal Variant Short Stature (bassa statura familiare)
DA: dopaminergici (o dopamino-agonisti)	OGTT: Oral Glucose Tolerance Test (carico orale di glucosio)
DD: diagnosi differenziale	ORX: oressina
DDAVP: des-arginin-vasopressina (o desmopressina)	OXM: oxintomodulina
DHEA-S: Di-Hydro-Epi-Androstenedione Sulphate	PA: pressione arteriosa
DHT: Di-Hydro-Testosterone	PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor 1 (inibitore dell'attivatore del plasminogeno)
DMX: desametasone	PAS: Periodic Acid Schiff
DOTA: 1,4,7,10-tetra-azacyclo-dodecane- <i>N,N',N'',N'''</i> -tetra-acetic acid	PDGF: Platelet Derived Growth Factor (fattore di crescita derivato dalle piastrine)
DS: deviazione standard	PEG: PoliEtilenGlicole
DTPA: Dietilen-Triamino-Pentacetic Acid (acido dietilen-triamino-pentacetico)	PET: Positron Emission Tomography (tomografia ad emissione di positroni)
E₂: estradiolo	Pit1: gene coinvolto nell'organogenesi ipofisaria (detto anche Pou1)
ECF: ExtraCellular Fluid (liquido extracellulare)	Pitx: Paired-like homeodomain Transcription factor
ECG: elettrocardiogramma	POMC: ProOpioMelanoCortina
EDTA: EtylenDiaminoTetraacetic Acid (acido etilen-diamino-tetraacetico)	PRKAR1a: subunità regolatoria di tipo I-a della protein-kinasi A
EE: Ematossilina-Eosina	PRL: prolattina
EGF: Epidermal Growth Factor (fattore di crescita epidermico)	Prop1: prophet of Pit1 (gene coinvolto nell'organogenesi ipofisaria)
ESA: emorragia subaracnoidea	PTTG: Pituitary Tumor Transforming Gene
ev: endovena	PVN: ParaVentricular Nuclei (nuclei paraventricolari)
F: femmina	PYY: peptide YY
FANS: anti-infiammatorio non steroideo	qid: quater in die (somministrazione ogni 6 ore)
FDG: fluoro-desossi-glucosio	QoL: Quality of Life (qualità della vita)
FFA: Free Fatty Acids (acidi grassi liberi)	RE: Reticolo Endoplasmatico Rugoso
FGF-4: Fibroblast Growth Factor 4	rhGH: recombinant human GH
FIPA: Familial Isolated Pituitary Adenoma	RIA: RadioImmunoAssay (metodica radioimmunologica)
fi: fiata	RM/RMN: Risonanza Magnetica Nucleare
FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery	RT: Radioterapia
FSH: Follicle Stimulating Hormone (ormone follicolo stimolante)	RTH: Resistance to Thyroid Hormones (sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei)
FT₃: Free Triiodothyronine (triiodotironina libera)	s: sindrome
FT₄: Free Thyroxine (tiroxina libera)	SA: analoghi della somatostatina
GALP: Galanin-Like Peptide (peptide simil Galanina)	sc: sottocute
GC: gascromatografia	SDS: Standard Deviation Score
GFAP: GlialFibrillar Acidic Protein (proteina gliofibrillare acida)	SF 1: Splicing Factor 1
GH: Growth Hormone (ormone della crescita o somatotropo)	SGA: Small for Gestational Age (piccolo per l'età gestazionale)
GHD: Growth Hormone Deficiency (deficit di GH)	SHBG: Sex Hormone Binding Globulin (globulina legante gli ormoni sessuali)
GHRH: Growth Hormone Releasing Hormone	SHOX: Short stature Homeobox
GLP-1: Glucagon-Like Peptide 1	SI: Sistema Internazionale
GNAS: Guanine Nucleotide Alpha Stimulating	SIAD: sindrome da inappropriata anti-diuresi
GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone (anche LHRH)	SIADH: sindrome da inappropriata secrezione di ADH
GRE: Gradient Echo	SNC: sistema nervoso centrale
gtt: gocce	SPET: Single Photon Emission Tomography (tomografia da emissione di singolo fotone)
h: ora	SPIR: Selective Partial Inversion Recovery
HbA_{1c}: emoglobina glicata	SS: somatostatina
hCG: human Chorionic Gonadotropin (gonadotropina corionica)	SSN: Sistema Sanitario Nazionale
HDL: High Density Lipoproteins (lipoproteine ad alta densità)	SSTR: Somatostatin SubType Receptor (sottotipo recettoriale della somatostatina)
Hesx1: Homeobox gene expression in Embryonic Stem cells	TAC/TC: Tomografia Assiale Computerizzata
HIV: Human Immunodeficiency Virus	TBC: tubercolosi
HPA: Hypothalamic Pituitary Adrenal (ipotalamo-ipofiso-surrene)	TCE: trauma cranio-encefalico
HPLC: High Pressure Liquid Chromatography (cromatografia in fase liquida ad alta pressione)	TE: tumori cerebrali a sede extra-sellare
5-HT: 5-Hydroxy-Triptamine (serotonina)	TGF: Tumor Growth Factor (fattore di crescita tumorale)
ICF: IntraCellular Fluid (liquido intracellulare)	tid: ter in die (somministrazione ogni 8 ore)
ICMA: Immuno-Chemi-Luminescence Assay (metodica immunochemiluminescente)	TNS: trans-naso-sfenoidale
IFS: Isolated Familial Somatotropinoma	TR: Thyroid hormone Receptor (recettore per gli ormoni tiroidei)
IGFBP: Insulin-like Growth Factor Binding Protein (proteina legante IGF-I)	TrC: transcranico
IGF-I: Insulin-like Growth Factor I (in passato Somatomedina C)	TRH: Thyrotropin Releasing Hormone
IGF-II: Insulin-like Growth Factor II (in passato Somatomedina A)	TSA: Tronchi Sovra-Aortici
IIC: ImmunolstoChimica	TSE: Turbo Spin Echo
IMRT: Intensity Modulated RadioTherapy (RT a intensità modulata)	TSH: Thyroid Stimulating Hormone (tireotropina)
in: intranasale	UI: Unità Internazionali
IPSS: Inferior Petrosal Sinus Sampling (cateterismo dei seni petrosi inferiori)	VIP: Vasoactive Intestinal Polypeptide (peptide intestinale vasoattivo)
IRC: insufficienza renale cronica	VLDL: Very Low Density Lipoproteins (lipoproteine a bassissima densità)

€ 40,00