



Roma, 8-11 novembre 2018

Tumori ipofisari clinicamente non-funzionanti



ITALIAN CHAPTER



PRESENTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI

Patrizia Del Monte
SSD Endocrinologia
E.O. Ospedali Galliera
Genova



Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario: **NESSUNO**



Roma, 8-11 novembre 2018

Tumori ipofisari clinicamente non-funzionanti

(NFPA): presentazione clinica e diagnosi



ITALIAN CHAPTER



PRESENTAZIONE CLINICA

PERCORSO DIAGNOSTICO

CASO CLINICO



Roma, 8-11 novembre 2018

NFPA



ITALIAN CHAPTER



- ❖ Rappresentano circa il 50% degli adenomi ipofisari.
- ❖ Si riscontrano prevalentemente tra la quarta e l'ottava decade di età.
- ❖ L'assenza di sintomi da ipersecrezione causa spesso un ritardo nella diagnosi.
- ❖ Il riscontro può anche essere «incidentale» su RM fatta per altri motivi (microadenomi in circa il 10% delle RM, macroadenomi nello 0.2-0.3%).



PRESENTAZIONE NFPA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Macroadenomi: sintomi legati all' effetto massa della lesione

Sintomi visivi (58%)

- Alterazioni campo visivo (52%)
- Alterazioni dei nervi oculomotori

Cefalea

Ipopituitarismo spesso si sviluppa in maniera lenta e insidiosa, specie nell' anziano



- ❑ Più raramente l'esordio può essere con un quadro acuto di **apoplessia ipofisaria**.
- ❑ Nel caso di estensione inferiore con erosione del pavimento sellare, si può manifestare **rinoliquorrea**.
- ❑ Raramente, quando l'adenoma è molto voluminoso e si estende e comprime regioni cerebrali adiacenti, può risultare in sintomi quali l'epilessia temporale.



PERCORSO DIAGNOSTICO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- STORIA CLINICA** inclusa ricerca anamnestica di eventuali familiarità e presenza di altre patologie endocrine concomitanti, che possono far sospettare forme familiari

- SINTOMI, ESAME OBIETTIVO**

- IMAGING IPOFISARIO**

- VALUTAZIONI OCULISTICHE e NEUROLOGICHE**

- ESAMI ORMONALI:**
 - per evidenziare deficit di funzionalità ipofisaria
 - per rilevare ipersecrezioni clinicamente silenti



SINTOMI e SEGNI di IPOPITUITARISMO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

DEFICIT di ACTH	Astenia, nausea, vomito, vertigini, ipotensione, iposodiemia, calo di peso, mialgie, ipoglicemia, rischio di shock
DEFICIT di TSH	Astenia, freddo, stipsi, aumento di peso, rallentamento, sonnolenza, depressione, mixedema, anemia, cute secca
DEFICIT di LH e FSH	Nella donna: amenorrea/oligomenorrea (anche da moderata iperPRL da deconnessione FPA); in post-menop asintomatico, osteoporosi; nel maschio: infertilità, impotenza, riduzione libido, ipotrofia muscolare, osteoporosi, riduzione forza muscolare, anemia
DEFICIT di PRL	Asintomatico
DEFICIT di GH	Aumento adipe viscerale, riduzione massa muscolare, dislipidemia, insulino-resistenza, osteoporosi, peggioramento qualità di vita, riduzione funzione sistolica e tolleranza allo sforzo, aumentato rischio cardio-vascolare



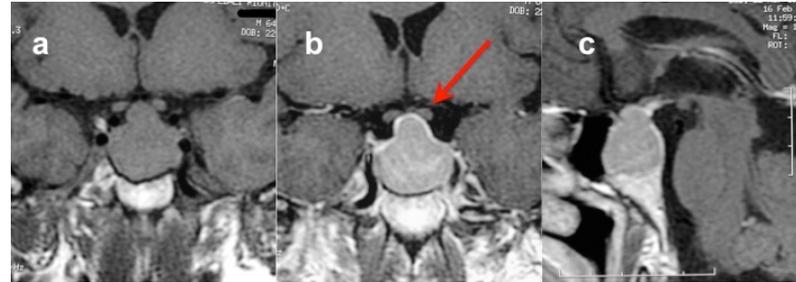
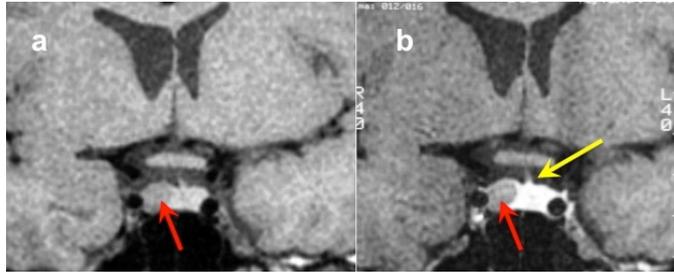
IMAGIG NEURORADIOLOGICO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Immagini R.Barbo', Endowiki.it



- L' esame di imaging ottimale per lo studio della regione ipotalamo-ipofisaria è la **RM** con mdc.
- La **TC** può essere utilizzata in caso di controindicazioni alla RM ed inoltre è un utile complemento per lo studio dell'**osso** e delle lesioni che interessano il basicranio.
- In caso di sospette alterazioni vascolari del seno cavernoso (aneurismi), utile anche angioTC.



Roma, 8-11 novembre 2018

MASSE IPOFISARIE



ITALIAN CHAPTER



Iperplasia ipofisaria	Iperplasia fisiologica della giovane Iperplasia lattotropa della gravidanza Iperplasia tireotropica dell' ipotiroidismo primario (spec. bambino) Iperplasia gonadotropica dell' ipogonadismo primario (menop precoce)
Tumori benigni	Adenomi ipofisari Craniofaringioma Meningioma Pituicitoma
Tumori maligni	Tumori a cellule germinali, Cordoma, Linfoma Malattia metastatica Carcinomi ipofisari
Cisti di Rathke	
Ipofisite linfocitaria	
M. granulomatoze	Sarcoidosi, istiocitosi, tubercoloma
Ascessi	
Anomalie vascolari	Aneurismi, fistole artero-venose



ALTERAZIONI CAMPO VISIVO

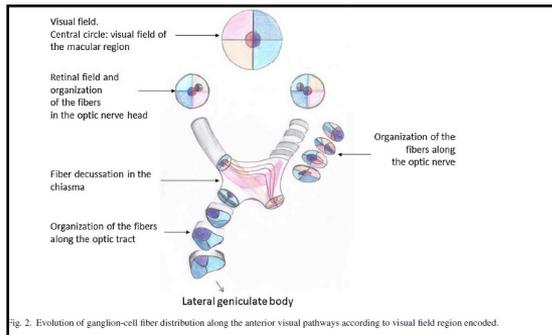
(nel 58% dei casi di macroadenomi ipofisari)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Una massa sellare che si estende verso l'alto arrivando a **comprimere il chiasma ottico causa alterazioni del campo visivo**. Per la disposizione delle fibre nel punto di decussazione, le compressioni del chiasma dal basso determinano **inizialmente un deficit dei quadranti supero-esterni (temporali)**, poi una **emianopsia bilaterale esterna**.



Inizialmente il danno è reversibile risolvendo lo schiacciamento del chiasma, **ma a lungo andare diventa irreversibile**, per degenerazione delle fibre assionali e all'esame del fundus si rileva atrofia ottica.

ELSEVIER
MASSON

Annali d'Endocrinologia 76 (2015) 210-219

Consensus

Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma²

Explorations neuro-ophthalmologiques d'un adénome hypophysaire non fonctionnel

Lucie Abouaf^{1,2,*}, Alain Vignetto^{3,4}, Maud Lebas⁵



Adenomi ipofisari che interessano il seno cavernoso possono portare a lesioni dei nervi oculomotori (III: oculomotore comune - il più frequentemente coinvolto; IV trocleare; VI abducente).

Una improvvisa comparsa di **ptosi palpebrale/diplopia con o senza cefalea** in un paziente con macroadenoma deve fare sospettare una apoplessia ipofisaria di entità variabile (parziale/completa).

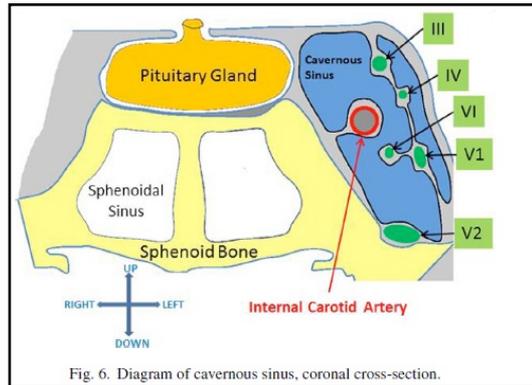


Fig. 6. Diagram of cavernous sinus, coronal cross-section.

La **paralisi completa del III nc** comprende **ptosi palpebrale completa con paralisi dell'elevazione, abbassamento e adduzione dell'occhio e midriasi.**



Roma, 8-11 novembre 2018

ESAMI OFTALMOLOGICI



ITALIAN CHAPTER



Gli esami oftalmologici negli adenomi che giungono a contatto delle vie ottiche devono comprendere:

- il campo visivo**
- l'esame della pupilla e del fundus**
- il controllo della motilità oculare e dell'eventuale ptosi**
- l'acuità visiva**

I pazienti con perdita della vista da molto tempo devono essere informati della possibilità che la perdita del visus non sia reversibile e fare esami per valutare il grado di danno al nervo ottico:

- **OCT** (optical coherence tomography) per misurare lo spessore delle fibre nervose retiniche
- eventuali potenziali visivi evocati



DIAGNOSTICA ORMONALE



ITALIAN CHAPTER

➤ PER RICONOSCERE IPOPITUITARISMO

Spesso è di vecchia data, il paziente si è adattato e non vengono messi in relazione i sintomi alla causa che li provoca.

Deficit a carico di almeno un asse è stato dimostrato nel 60-85% dei macroadenomi.

I deficit ipofisari più frequenti sono quelli di gonadotropine e di GH, seguiti dal deficit di TSH (20-50%) e quindi di ACTH.

Molto raro il diabete insipido (ma si può manifestare in caso di apoplessia ipofisaria).



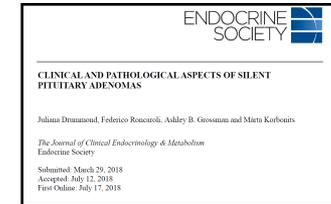
DIAGNOSTICA ORMONALE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

➤ PER RILEVARE IPERFUNZIONI CLINICAMENTE SILENTI



«The clinical and biochemical picture of pituitary adenomas reflects a continuum between functional and silent adenomas: while some adenomas are truly silent, others may show some evidence of biochemical hypersecretions or may have subtle clinical signs, and therefore may be referred to as clinically silent or **whispering adenomas**»



Roma, 8-11 novembre 2018

ADENOMI SILENTI



ITALIAN CHAPTER



- **Molti NFPA** (fino all'80% dei NFPA e il 50% di tutti i macroadenomi) sono in grado di produrre gonadotropine o loro subunità, essendo quindi dei **gonadotropinomi** all'immunoistochimica, anche se nella maggior parte dei casi la secrezione è insufficiente a causare una sindrome.

Particolare rilevanza clinica hanno:

- gli **adenomi corticotropi silenti** (fino al 10% dei NFPA), alcuni dei quali producono precursori dell' ACTH, che possono presentare maggiore aggressività;
- gli **adenomi GH-secernenti silenti** (2-4%, più frequentemente sparsamente granulati), talora a secrezione pluri-ormonale (GH/PRL o GH/PRL/TSH) - e per i quali è descritta una maggiore invasività.



Lo studio della presenza di **fattori di trascrizione specifici per le diverse linee ipofisarie**, inserito nella **4 ed. della classificazione WHO del 2017** per i tumori ipofisari con immunoistochimica negativa per gli ormoni ipofisari:

- SF1** per la derivazione **gonadotropinica**
- PIT 1** per la derivazione da cellule producenti **GH/Prolattina/TSH**
- TPIT** per la linea **corticotropa**

ha ristretto sempre di più la percentuale di NFPA certamente privi di ogni potenzialità secretoria («**null cell**»), che possono avere un andamento più invasivo.



Roma, 8-11 novembre 2018

ESAMI ORMONALI ALLA DIAGNOSI: PROLATTINA



ITALIAN CHAPTER



La distinzione tra NFPA e prolattinoma è fondamentale perché cambia la terapia

- **Valori di prolattina aumentati ma < 100-200 ng/ml in un macroadenoma sono espressivi di disregolazione della prolattina da deviazione del peduncolo da parte di un NFPA.**
- Considerare anche dosaggio della prolattina dopo diluizione del siero, per evitare hook-effect, che causa sottodosaggio in caso di prolattinemia molto elevata.
- Considerare la valutazione del «recupero» della prolattina monomera, per escludere interferenze da macroaggregati (macroprolattinemia).



Roma, 8-11 novembre 2018

ASSE ACTH-CORTISOLO



ITALIAN CHAPTER



PER RICONOSCERE IPOFUNZIONE

- **Cortisolo ore 8**
 - se > 15 mcg/dl esclude ipocort
 - se < 3 mcg/dl indica ipocort
- **ACTH ore 8**

Test di stimolo del cortisolo con ACTH se livelli basali di cortisolo in area grigia

PER RICONOSCERE UN CORTICOTROPINOMA SUBCLINICO

Test di soppressione del cortisolo co desametasone 1 mg h 23 (in presenza di adeguato contesto clinico)

Ulteriori indagini se mancata soppressione



Roma, 8-11 novembre 2018

ASSE IPOFISI-TIROIDE



ITALIAN CHAPTER



❑ FT4 e TSH, sia per escludere la presenza di un ipotiroidismo secondario che per rilevare un adenoma TSH-secernente

Il riscontro di un ipotiroidismo centrale è talora nella pratica clinica – specie nell’anziano - il primo «spunto» che porta alla diagnosi di adenoma ipofisario

Il TSH reflex perde la diagnosi di ipotiroidismo centrale

Il riscontro di FT4 ridotto con TSH normale non sempre è causato da ipotiroidismo centrale, ma vanno escluse altre interferenze (farmaci) o problemi di metodica di dosaggio

La correzione dell’ipotiroidismo va avviata subito dopo avere iniziato la correzione dell’ipocorticosurrenalismo se presente



Roma, 8-11 novembre 2018

ASSE IPOFISI-GONADI



ITALIAN CHAPTER



□ Per la diagnosi di ipogonadismo ipogonadotropo

- **LH e FSH** (nelle donne in post-menop LH e FSH bassi sono uno dei primi segni di ipopituitarismo)
- **estradiolo** (F in pre-menopausa)
- **testosterone totale** (M)



Roma, 8-11 novembre 2018

ASSE GH IGF-1



ITALIAN CHAPTER



IGF-1

OGTT per GH se IGF-1 aumentata



CASO CLINICO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

V.T. maschio, nato 1937, sposato con un figlio, non precedenti patologie di rilievo note. Riferisce astenia da qualche tempo.

Ottobre 2015: giunge in PS per intensa cefalea e comparsa da un giorno di ptosi palpebrale sin.

Paresi III nc sin

Emianopsia bitemporale al campo visivo.



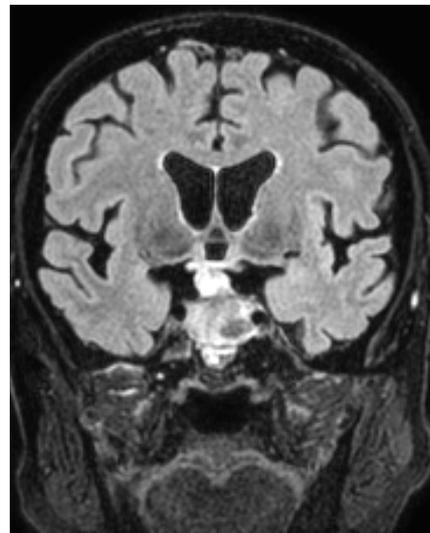
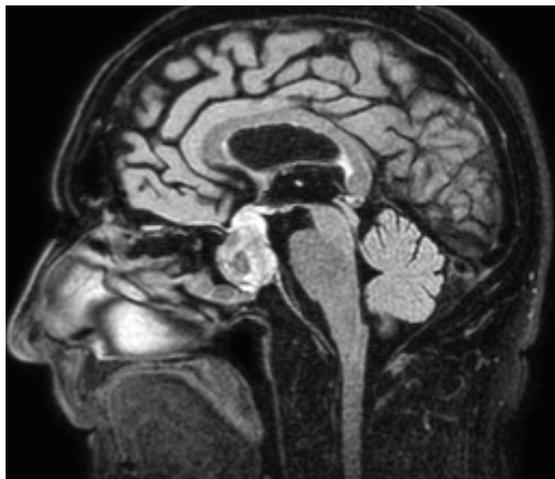
CASO CLINICO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- **TC** cerebrale d'urgenza: lesione sellare e parasellare, riferibile a **macroadenoma ipofisario**, con area di spontanea iperdensità di verosimile natura ematica, in quadro compatibile con **apoplessia ipofisaria**
- **RM** conferma **adenoma sellare/sovrasellare di 30 mm**, che **impronta il chiasma** e presenta rapporti di contiguità con il **sifone cavernoso bilat**, con **invasione della loggia cavernosa a sin**





CASO CLINICO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Esami ormonali :

- Cortisolo 0.6 mcg/dl, ACTH 5 pg/ml (**ipocorticosurrenalismo secondario**)
- TSH 0.23 μ U/ml, FT4 0.38 ng/dl (**ipotiroidismo secondario**)
- LH 0.9 mIU/L, FSH 3 mIU/L, testosterone 0.03 ng/ml (**ipogonadismo secondario**)
- IGF-1: 46 ng/ml (**deficit di GH**)

Non poliuria/polidipsia



CASO CLINICO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Viene impostata terapia cortisonica e nei giorni seguenti viene introdotta anche L- tiroxina.
- Il paziente è poi sottoposto a intervento NCH per via transfenoidale.
- L' immunohistochimica rileva debole positività per LH e FSH ed è negativa per i restanti ormoni ipofisari; Ki67 1%.



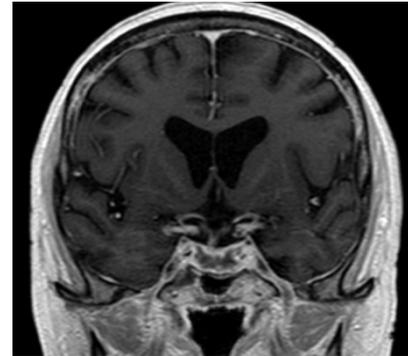
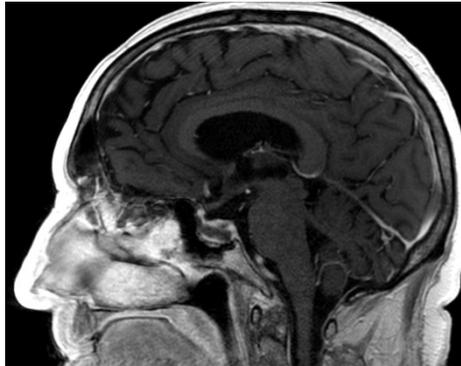
CASO CLINICO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Dopo l'intervento la vista e la ptosi palpebrale sin migliorano nettamente.
- Prosegue le terapie sostitutive per l'ipopituitarismo, che permane.
- La RM 4/016 denota completa scomparsa della componente sovrasellare, mentre permane un residuo intrasellare, stabile ai controlli successivi.





CONCLUSIONI



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- ❑ **Pensare a NFPA** in presenza di sintomi/segni clinici di sospetto, che possono essere subdoli, specie nell'anziano;

- ❑ **Percorso diagnostico appropriato** con:
 - ❑ **esami ormonali** per evidenziare ipofunzioni
per evidenziare iperfunzioni clinicamente silenti
 - ❑ **imaging neuroradiologico**
 - ❑ **valutazioni oculistiche e neurologiche appropriate, se l'adenoma giunge in contatto del chiasma o si estende nei seni cavernosi**

- ❑ **Importanza del team multidisciplinare**

- ❑ **Importanza del rapporto con il Medico di Medicina Generale**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Grazie!