

V Corso Aggiornamento Ame
in Endocrinologia Clinica



AGRIGENTO
Museo Archeologico

20/22 MARZO
2014

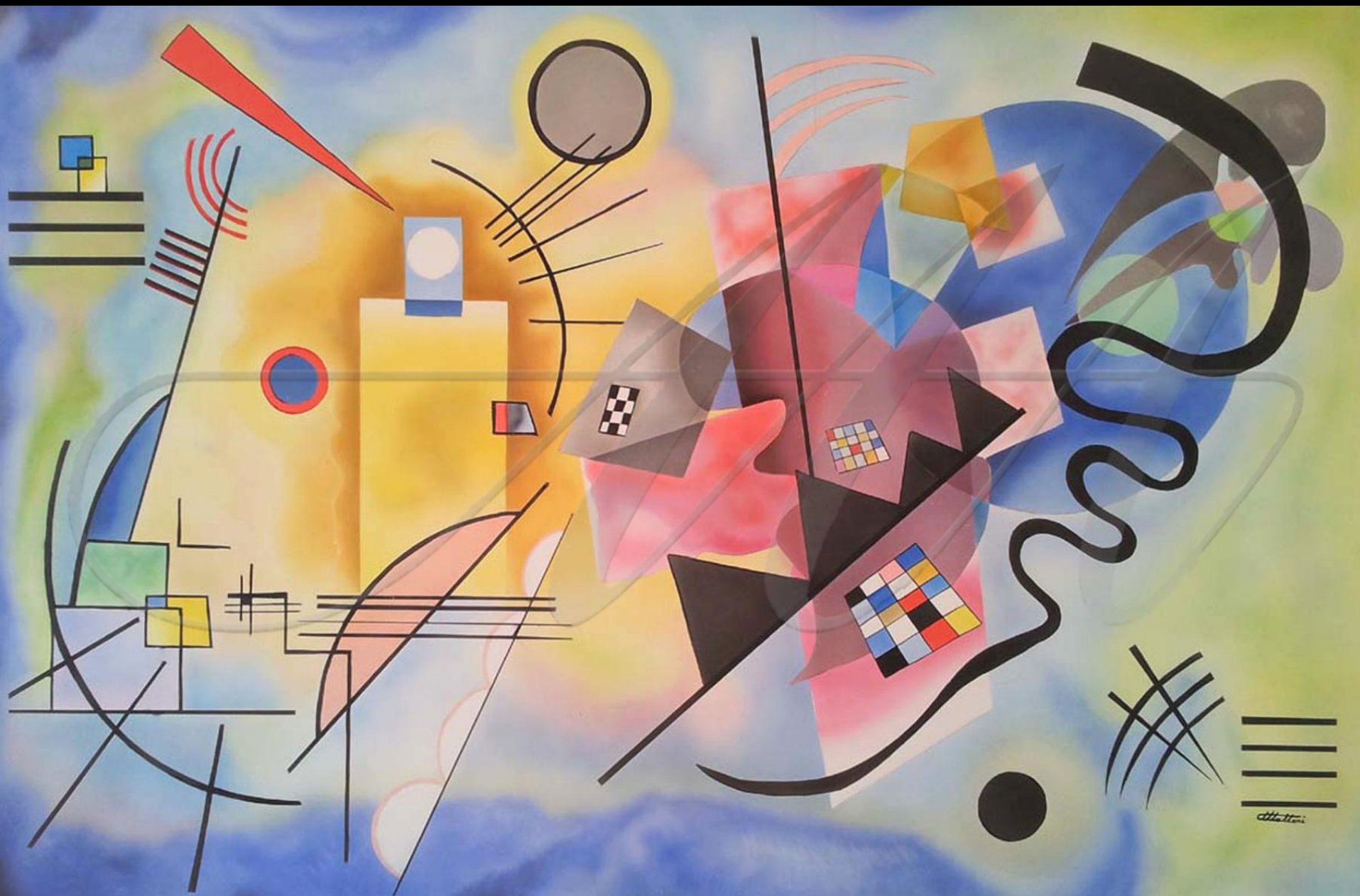
L'ipofisi e le sue patologie

Roberto Attanasio

Servizio di Endocrinologia, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano

Patologie della regione ipotalamo-ipofisaria

- Adenomi ipofisari
 - Adenomi clinicamente non funzionanti
 - Prolattinomi e iperprolattinemie patologiche
 - Acromegalia e gigantismo
 - M. di Cushing e s. di Nelson
 - TSHoma
 - Apoplessia ipofisaria
 - Adenomi familiari e sindromici
 - Adenomi aggressivi e carcinoma ipofisario
- Iperplasia e ipertrofia ipofisaria
- Craniofaringioma
- Empty sella
- Ipofisiti
- Ascetti ipofisari
- Diabete insipido
- Ipopituitarismo
 - Ipotiroidismo centrale
 - Iposurrenalismo centrale
 - Ipogonadismo ipogonadotropo
 - Deficit di GH
- Lesioni granulomatose e infiammatorie: TBC, sarcoidosi, aspergillosi, Wegener, mucocele
- Lesioni malformative: cisti di Rathke, epidermoidi, dermoidi, amartomi, diverticoli aracnoidei, cisti intermedie
- Lesioni neoplastiche: pituitomi, coristomi, gliomi, germinomi, linfomi, metastasi, cordomi, condromi, condrosarcomi, istiocitosi, meningiomi, paragangliomi, lipomi, schwannomi, gangliocitomi
- Lesioni vascolari: aneurismi, trombosi
- (Lesioni doppie)



CASO CLINICO 1

Luigi, 65 aa giunge in PS per lipotimia

Anamnesi

Riferiti deficit di memoria e astenia associati ad inappetenza con calo ponderale progressivo negli ultimi mesi

In PS

EO: PA 90/60 mm Hg, cuore torace addome ndp, peli radi, pallore cutaneo

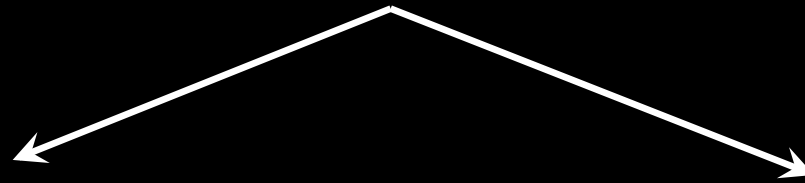
ECG e troponina: ndp, bradicardia sinusale 56 bpm

Esami ematochimici generali: da rilevare Hb 10.5 g/dL, glicemia 65 mg/dL, Na 132 mEq/L, K 4.2 mEq/L

TAC encefalo senza mdc: non segni ischemici, **lesione a partenza ipofisaria che si estende nelle cisterne sovrasellari**

QUALI ESAMI ESEGUIRE?

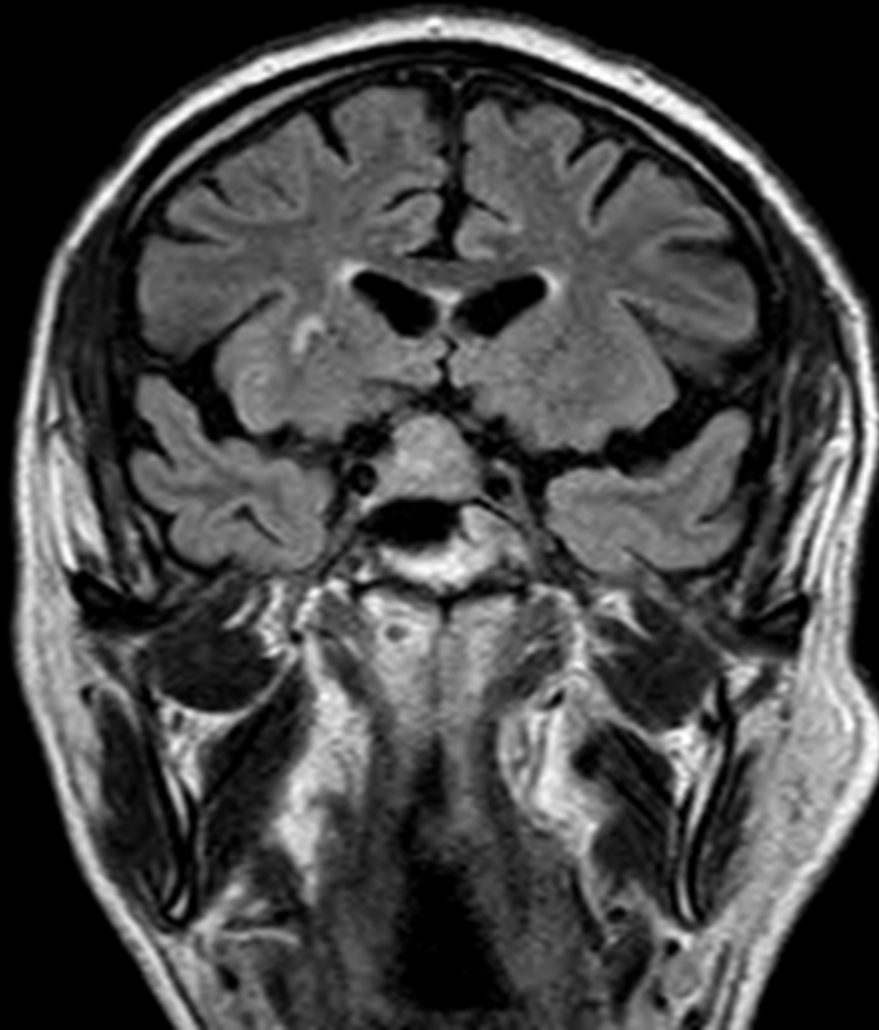
1. C'è un deficit di secrezione ormonale?
2. C'è ipersecrezione ormonale?
3. C'è coinvolgimento delle vie ottiche o compromissione del campo visivo?



Esami strumentali

Esami di laboratorio

RMN IPOFISI con mdc



QUADRO CLINICO

Frequenti

- Difetti campimetrici fino all'emianopsia bitemporale (coinvolgimento del chiasma)
- Ipopituitarismo
- Cefalea

Meno frequenti

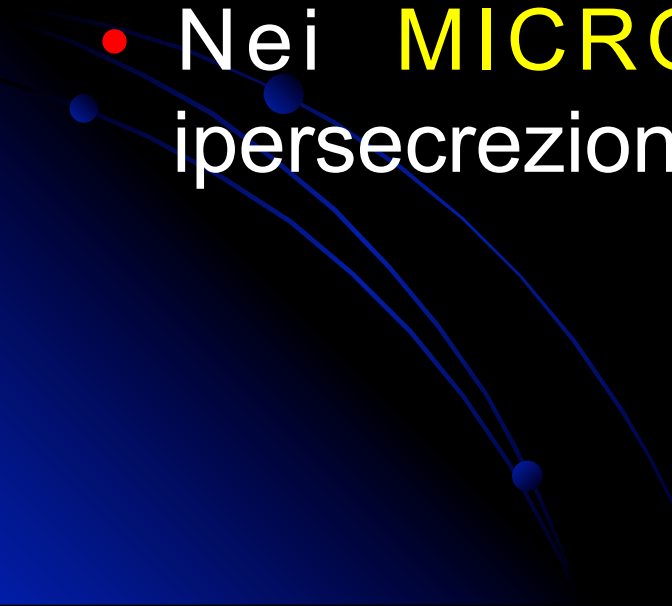
- Oftalmoplegia e diplopia (invasione del seno cavernoso con coinvolgimento dei nervi oculomotori III, IV e VI)
- Idrocefalo (invasione del terzo ventricolo)
- Rinoliquorrea (distruzione del pavimento sellare)
- Crisi epilettiche (estensione latero-sellare fino ai lobi temporali) (molto rara)

INDIVIDUARE SEGNI DI DEFICIT NEUROLOGICI

CAMPO VISIVO: quando e a chi?

- Sempre nei macroadenomi con estensione in prossimità del chiasma ottico
- Non necessario nei micro o mesoadenomi lontani da chiasma e nervi ottici
- Dopo la chirurgia ipofisaria se c'era danno visivo pre-op (o se il pz lamenta insorgenza disturbi)

ESAMI ORMONALI

- Nei **MACROADENOMI** per rilevare ipo- o ipersecrezione ormonale
 - Nei **MICROADENOMI** per rilevare ipersecrezione ormonale
- 

ASSI IPOFISARI

- PRL
 - Ipofisi-surreni
 - Ipofisi-tiroide
 - Ipofisi-gonadi
 - GH-IGF-1
 - ADH
- 

PROLATTINA

Se iper-PRL correlare i livelli ormonali alle dimensioni dell'adenoma e alla clinica

Considerare

- **Macroprolattina:** se pz asintomatico
- **Deconnessione** (fino a 100-120 ng/mL)
- **Effetto hook:** escludere sempre in pz con adenoma gigante

ASSE IPOFISI-SURRENI

Che fare? ACTH, Cortisolemia, CLU, Nugent?

NEL SOSPETTO DI DEFICIT?

Cortisolemia

NEL SOSPETTO DI IPERSECREZIONE?

CLU

TEST DI NUGENT
(ACTH)

ASSE IPOFISI-TIROIDE

Che fare? TSH reflex, FT4, FT3?

NEL SOSPETTO DI DEFICIT?

FT4

NEL SOSPETTO DI TSH-OMA?

FT4 (FT3)

TSH

ASSE IPOFISI-GONADI

Che fare? LH, FSH, E2/T, Test al GnRH?

UOMO:

Sempre: testosterone totale e PRL
in seconda battuta, se valori bassi T: LH e FSH

DONNA:

In età fertile con cicli mestruali regolari: niente

In amenorrea: LH, FSH e PRL

In menopausa: FSH

ASSE GH-IGF-I

Che fare? IGF-1, GH,
GH dopo GHRH + arginina, GH dopo OGTT?

PER ESCLUDERE IPERSECREZIONE:
IGF-1 + event GH

PER ESCLUDERE DEFICIT (solo in fase post-op):

GH dopo GHRH + arginina

Programmare test solo dopo aver valutato i risultati degli esami basali e aver sostituito gli assi carenti

ADH

Poliuria-polidipsia con urine ipotoniche (> 2.5-3 litri/24 ore, < 300 mOsm/kg)

Segno di compromissione anatomo-funzionale dell'ipotalamo, del peduncolo ipofisario e dell'ipofisi posteriore

Raro il diabete insipido nel pre-intervento: indagarne sempre la presenza perché di solito indica qualcosa di diverso dall'adenoma

Il diabete insipido si evidenzia **nel 10-15% degli interventi di NCH** per adenomi ipofisari

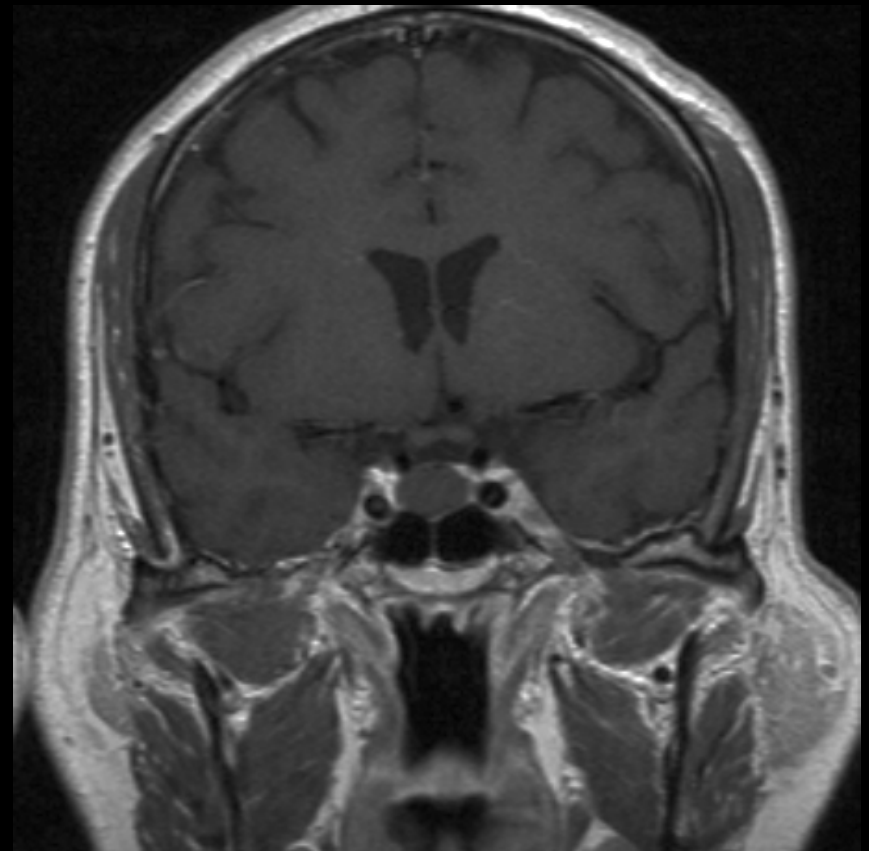
PER UNA DIAGNOSI CORRETTA

- PRL
- Cortisolemia (CLU/Nugent se sospetto Cushing)
- TSH, FT4
- Amenorrea E2/Testosterone (solo FSH se donna in menopausa)
- IGF-1

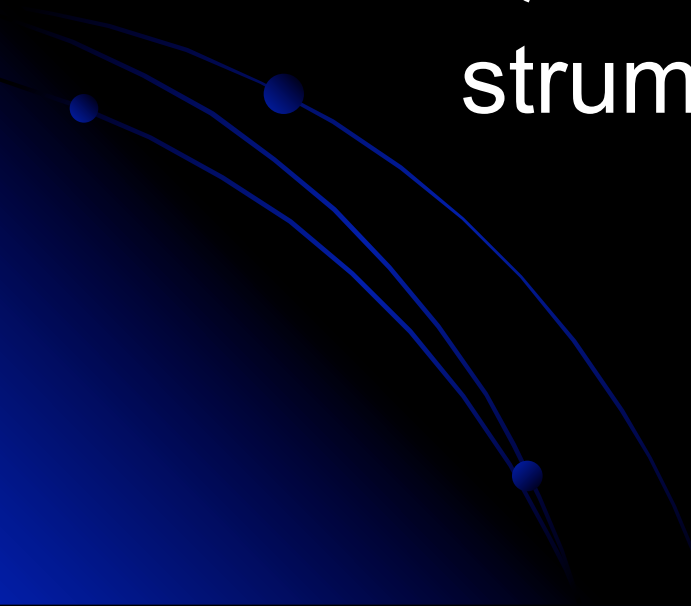


Caso 2: Luigia, anni 74

- Diagnosi di adenoma ipofisario (esame neuroradiologico eseguito per vertigini)
- Obesità, ipertensione arteriosa, osteoporosi, depressione
- Gli esami (appropriati) escludono ipersecrezioni o ipopituitarismo



L'indicazione NCH è dubbia, ma comunque rifiuta l'intervento

- Come seguirla?
 - Quali esami (biochimici/strumentali) e quando?
- 

Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

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

Columbia College of Physicians & Surgeons (P.U.F.), New York, New York 10032; Centre Hospitalier Universitaire de Liège (A.M.B.), University of Liège Domaine Universitaire du Sart-Tilman, 4020 Liège, Belgium; Stanford University (L.K.) Stanford, California 94305; Northwestern University Feinberg School of Medicine (M.E.M.) Chicago, Illinois 60611; Mayo Clinic Rochester (V.M.M.), Rochester, Minnesota 55905; Mount Sinai Medical Center (K.D.P.) New York, New York 10029; and University of Virginia Health Science Center (M.L.V.) Charlottesville, Virginia 22903

Natural History of Nonfunctioning Pituitary Adenomas and Incidentalomas: A Systematic Review and Metaanalysis

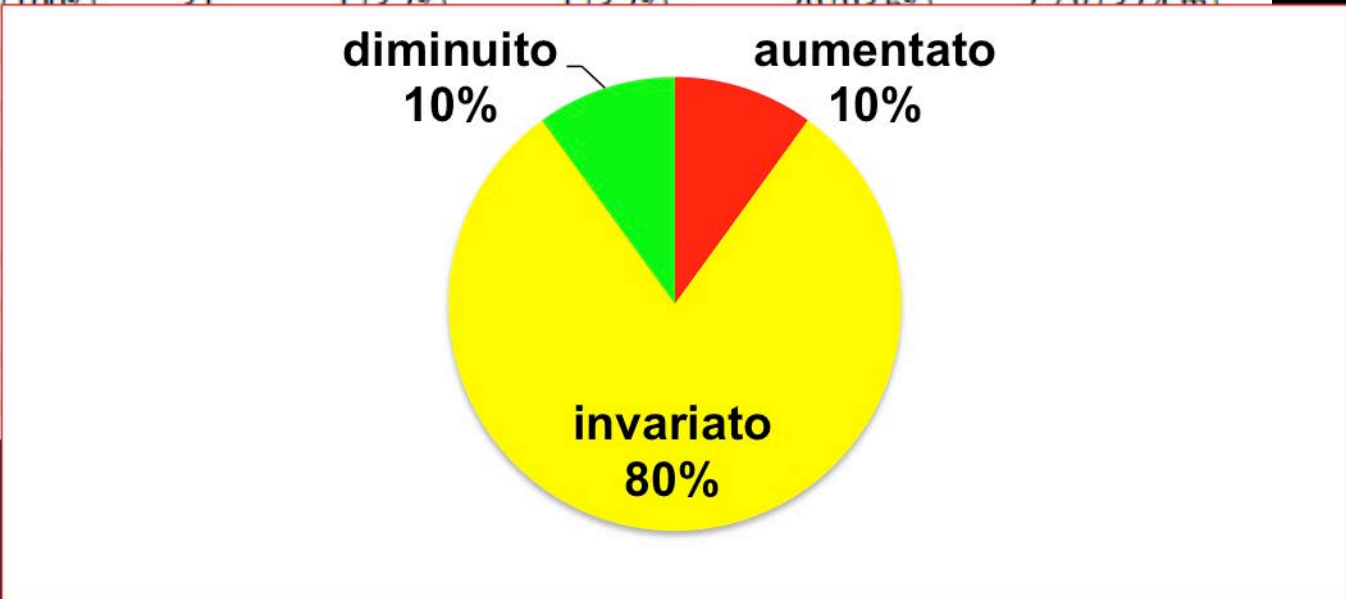
TABLE 3. Incidence of adverse events in untreated patients with PIs per 100 PYs^a

	Incidence (100 PYs) and 95% CI	I ² ^b	P _{interaction}
Increase in size (growth)			
Macroadenoma	12.53 (7.86–17.20)	99%	0.01
Microadenoma	3.32 (2.13–4.50)	97%	
Solid	5.72 (2.28–9.16)	99%	0.01
Cystic	0.05 (0.0–0.18)	NA	
Overall	5.75 (4.99–6.51)	99%	
Apoplexy			
Macroadenoma	1.1 (0.0–2.5)	58%	0.41
Microadenoma	0.4 (0.0–1.4)	NA	
Average growth <1 mm	0.5 (0.4–0.6)	NA	0.01
Average growth 1–3.5 mm	0.2 (0.1–0.2)	NA	
Average growth >3.5 mm	14.3 (12.9–15.7)	NA	
Overall	0.2 (0.0–0.5)	32%	
New endocrine dysfunction			
Macroadenoma	11.9 (0.0–30.8)	66%	0.22
Microadenoma	4.0 (0.0–31.5)	NA	
Overall	2.4 (0.0–6.4)	43%	
Worsening of visual field			
Average growth <1 mm	0.5 (0.4–0.6)	NA	0.01
Average growth 1–3.5 mm	0.2 (0.1–0.2)	NA	
Average growth >3.5 mm	64.3 (60.1–68.5)	NA	
Overall	0.65 (0.47–0.82)	99%	

^a Median follow-up 3.9 yr (range 1–15 yr).

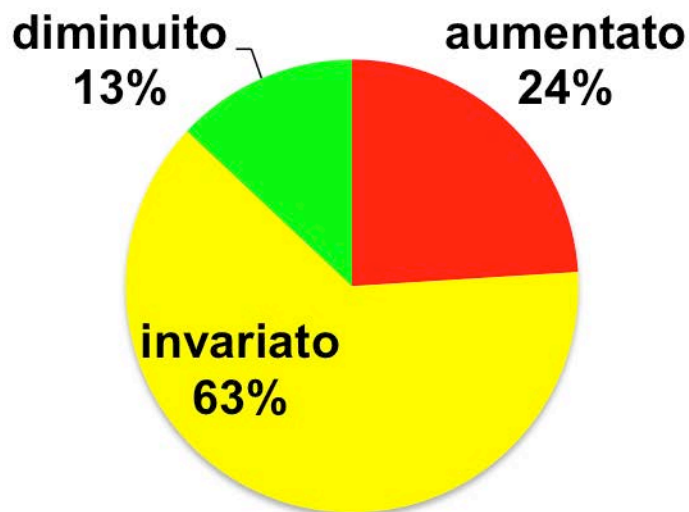
Follow-up nei microadenomi

Authors/year of publication	Microadenomas					Duration of follow up years (months)
	Incidental findings, n	Total, n	Increased, n	Decreased, n	No change, n	
Reincke et al., 1990	18 (100%)	7	1 (14.3%)	1 (14.3%)	5 (71.4%)	1.8 y (22 m)
Donovan & Corenblum 1995	31 (100%)	15	0	4 (27%)	11 (73%)	6.4 y (76.8 m)
Nishizawa et al., 1998	28 (100%)	0	0	0	0	5.6 y (67.2 m)
Feldkamp et al., 1999	67 (100%)	21	1 (2.2%)	1 (2.2%)	20 (92.6%)	2.7 y (22.4 m)
Igarashi et al., 1999	4/23					
Sanno et al., 2003	248					
Fainstein Day et al., 2004	46					
Arita et al., 2006	42					
Karavitaki et al., 2007	15/40					
Dekkers et al., 2007	6/28					
Anagnostis et al., 2011	61					



Follow-up nei macroadenomi

Authors/year of publication	Macroadenomas					Duration of follow up years (months)
	Incidental findings <i>n</i>	Total <i>n</i>	Increased <i>n</i>	Decreased <i>n</i>	No change <i>n</i>	
Reincke et al., 1990	18 (100%)	7	2 (28.6%)	0	5 (71.4%)	1.8 y (22 m)
Donovan & Corenblum 1995	31 (100%)	16	5 (31.3%)	0	11 (68.7%)	6.4 y (76.8 m)
Nishizawa et al., 1998	28 (100%)	28	2 (7%)	0	26 (93%)	5.6 y (67.2 m)
Feldkamp et al., 1999	67 (100%)	18	5 (27.8%)	1 (5.6%)	12 (66.7%)	3.7 (44.4 m)
Igarashi et al., 1999	4/23					
Sanno et al., 2003	248					
Fainstein Day et al., 2004	46					
Arita et al., 2006	42					
Karavitaki et al., 2007	15/40					
Dekkers et al., 2007	6/28					
Anagnostis et al., 2011	61					



Quale follow-up

2.1 Patients with incidentalomas who do not meet criteria for surgical removal of the tumor should receive non-surgical follow-up (2|⊕⊕○○), with clinical assessments and the following tests:

2.1.1 MRI scan of the pituitary 6 months after the initial scan if the incidentaloma is a macroincidentaloma and 1 yr after the initial scan if it is a microincidentaloma (1|⊕⊕○○). In patients whose incidentaloma does not change in size, we suggest repeating the MRI every year for macroincidentalomas and every 1–2 yr in microincidentalomas for the following 3 yr and gradually less frequently thereafter (2|⊕⊕○○).

2.1.2 VF testing in patients with a pituitary incidentaloma that enlarges to abut or compress the optic nerves or chiasm on a follow-up imaging study (1|⊕⊕⊕⊕). We sug-

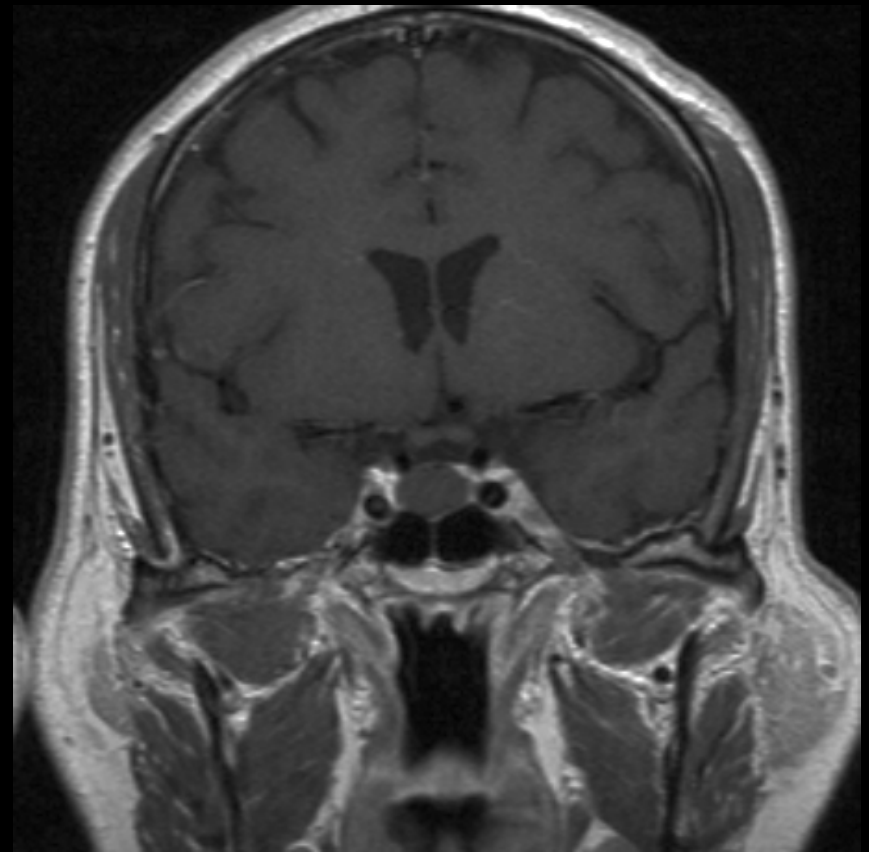
2.1.3 Clinical and biochemical evaluations for hypopituitarism 6 months after the initial testing and yearly thereafter in patients with a pituitary macroincidentaloma, although typically hypopituitarism develops with the finding of an increase in size of the incidentaloma (1|⊕⊕○○). We suggest that clinicians do not need to test for hypopituitarism in patients with pituitary microincidentalomas whose clinical picture, history, and MRI do not change over time (2|⊕⊕○○).

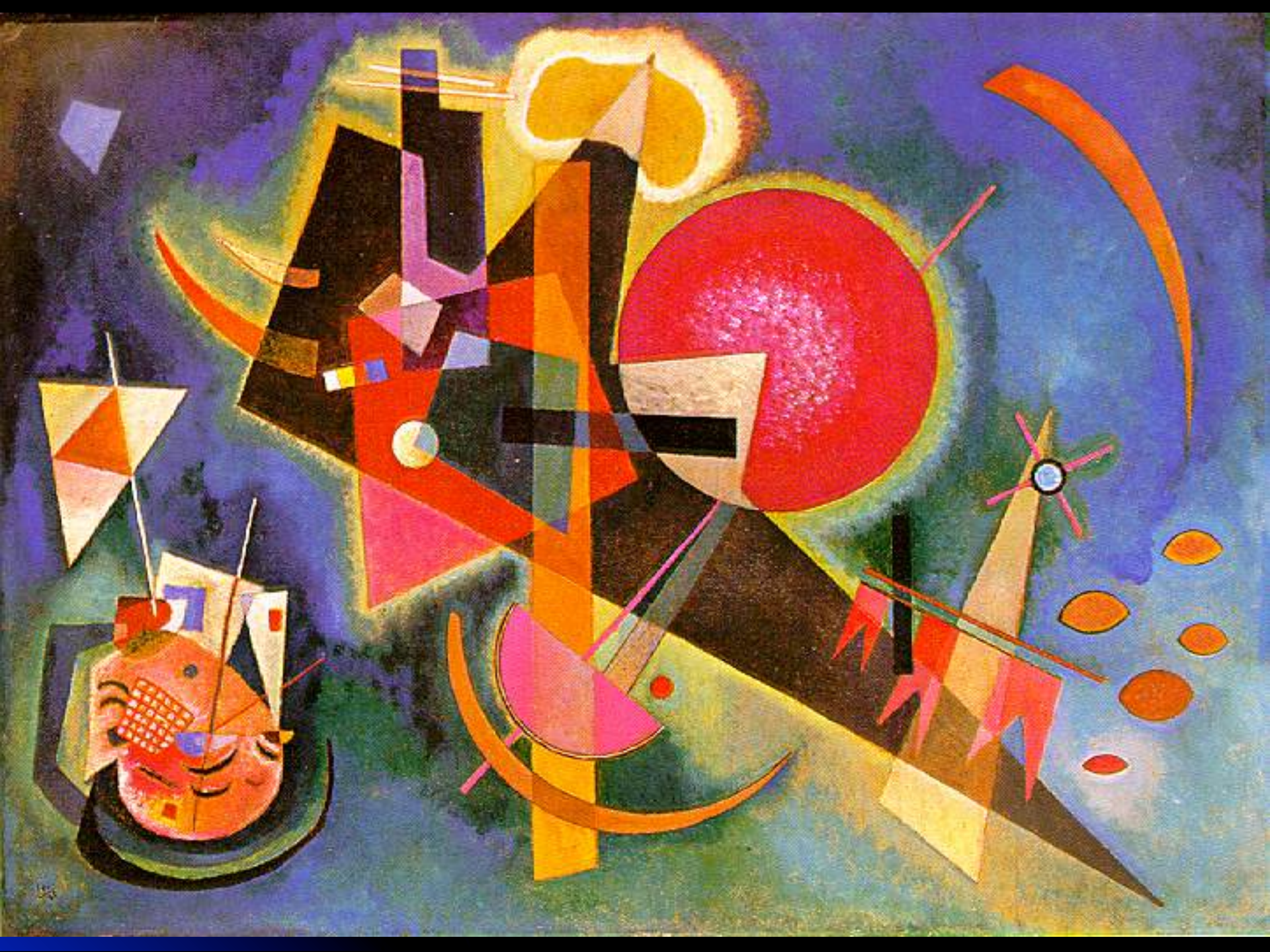
Altre strategie ?

- **Attesa:** nessuna, senza sintomi/segni di endocrinopatia
- **PRL** (singolo dosaggio)
- **Screening ormonale iniziale** (PRL/IGF1/ Nugent), da ripetere solo se nuovi segni/sintomi endocrini
- **Controllo RM a 6/12 mesi** e controllo ormonale se aumento delle dimensioni. Controlli successivi solo per comparsa di sintomi endocrinologici o neurologici

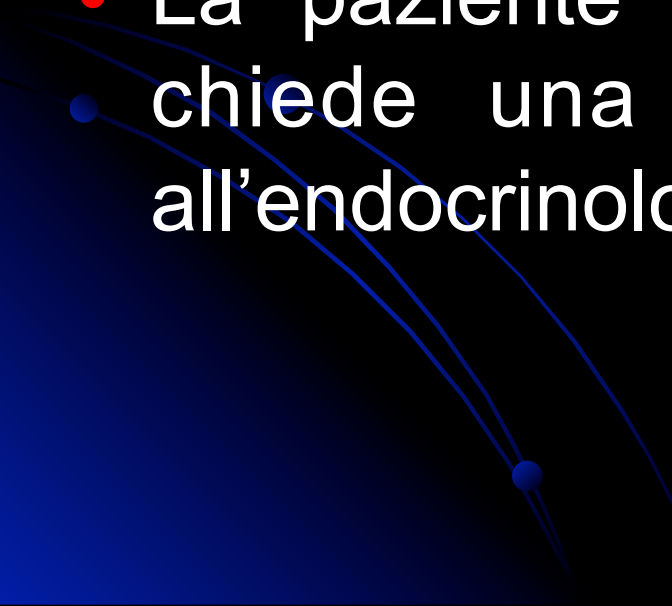
Luigia 3 anni dopo (77 anni)

- PRL 74 ng/mL (RGE) → 13 in OFF
- CLU 35/52/68 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (< 80)
- ACTH 35/32/28 pg/mL
- Cortisolemia basale 22 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (< 25), dopo Nugent 1 $\mu\text{g}/\text{dL}$
- FT4 12.5 pg/mL
- FSH 35 U/L
- Osteoporosi: alendronato da 3 anni (t score -2.4)
- Ipertensione arteriosa controllata farmacologicamente
- Depressione invariata
- Obesità



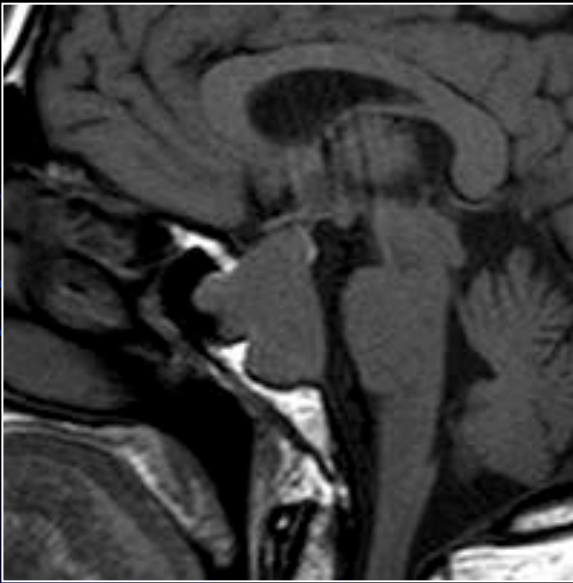
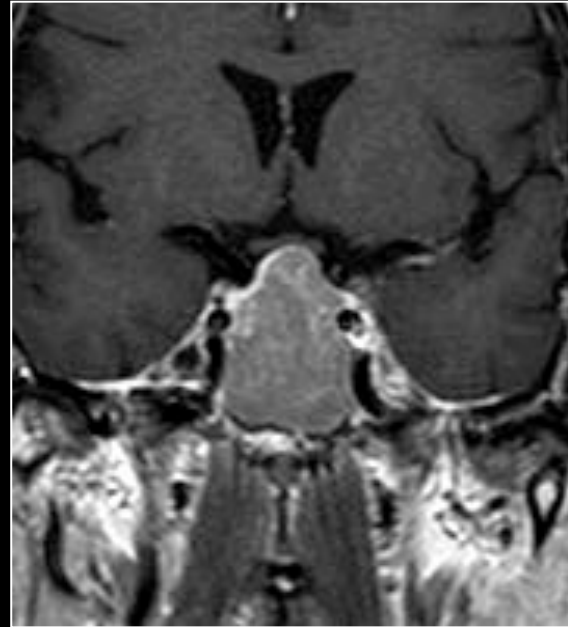
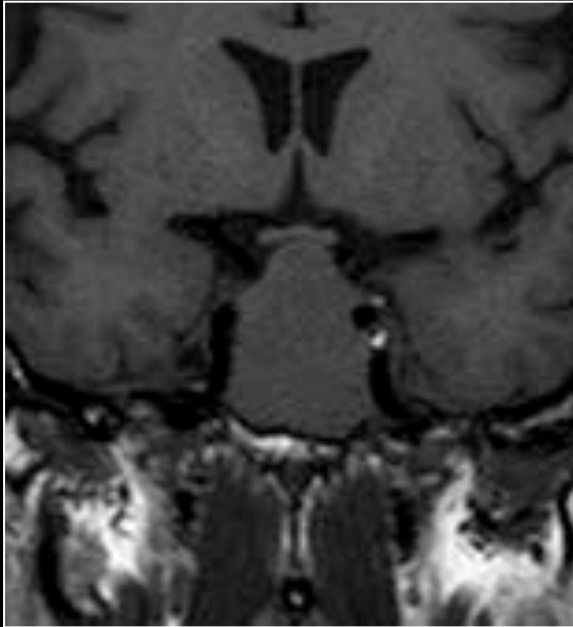


Caso 3: Teresa, 64 aa


- Ipertesa (2 farmaci), dislipidemica
 - Diagnosi di NFPA a seguito di disturbi visivi (deficit campimetrico accertato)
 - La paziente è stata inviata al NCH che chiede una valutazione pre-operatoria all'endocrinologo
- 

Esami già disponibili

- PRL 14 ng/mL
- Cortisolemia 16.8 $\mu\text{g/dL}$, ACTH 12 pg/mL, CLU 33 $\mu\text{g/24 h}$
- FT₄ 10.7 pg/mL, TSH 1.08 mU/L
- GH 0.1 ng/mL, IGF-I 87 ng/mL
- FSH 38.8 U/L, LH 10.8 U/L



L'indicazione NCH è incontrovertibile!

- Servono altri esami?
 - Quali indicazioni date per la gestione perioperatoria?
 - Le caratteristiche neuroradiologiche condizionano le vostre scelte? E come?
- 

- Paziente in buone condizioni
- Normale funzione ipofisaria
- Adenoma ben aggredibile e ipofisi normale visualizzabile
- NCH esperto

Indicazioni

- Non necessita di copertura steroidea peri-operatoria
- Eseguire monitoraggio clinico e del bilancio idrico (fino al 10° giorno)
- Prelievo per elettroliti e cortisolemia in 1° e 3° giornata (e poi in relazione al bilancio idrico e ai primi risultati)

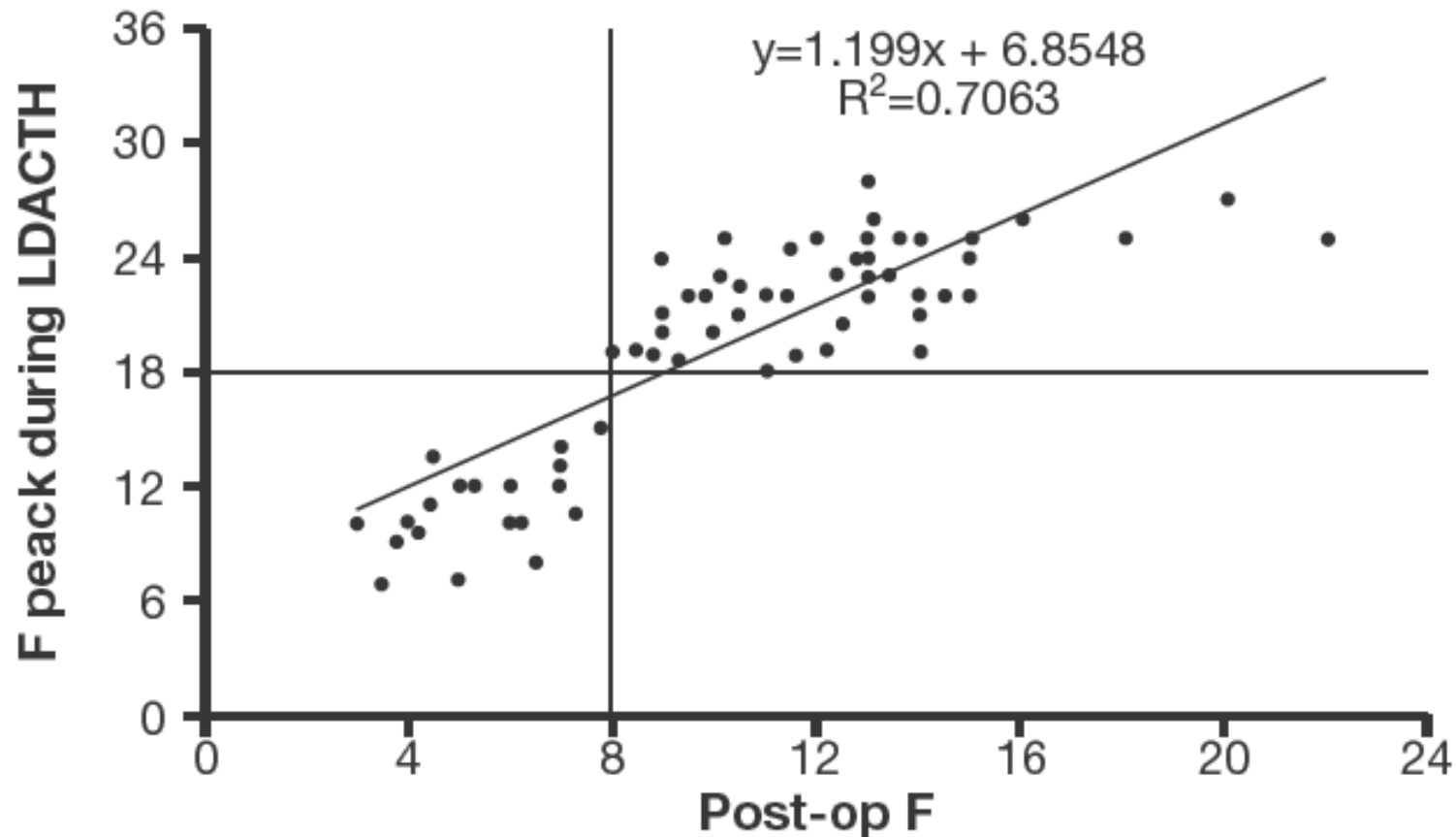
Decorso

- Netto miglioramento della vista
- 1° giornata: benessere, PA 140/90 mmHg, bilancio idrico OK, Na 145 mEq/L
- 2° giornata: benessere, PA 130/85 mmHg, bilancio idrico OK, Na 143 mEq/L
- 3° giornata: benessere, PA 145/95 mmHg, bilancio idrico OK, Na 146 mEq/L
- Cortisolemia 10 $\mu\text{g/dL}$, FT₄ 10 pg/mL

Perioperative cortisol can predict hypothalamus-pituitary-adrenal status in clinically non-functioning pituitary adenomas

R. Cozzi¹, G. Lasio², A. Cardia², G. Felisati³, M. Montini⁴, and R. Attanasio^{2,4}

¹Division of Endocrinology, Niguarda Hospital; ²Pituitary Unit, Galeazzi Institute IRCCS, Milan; ³Chair of ENT, S. Paolo Hospital, University of Milan, Milan; ⁴Division of Endocrinology, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy





CASO CLINICO 4


CP, maschio, 60 anni
panipopituitarismo diagnosticato da 3 anni
(dopo 1 anno da grave trauma cranico)

TERAPIA IN CORSO:

- Cortone Acetato 25 mg 1/2 cp (ore 8.00) + 1/2 cp (ore 14.00)
- Levotiroxina 75 µg x 3 e 50 µg x 4 vv/sett
- Androgel 50 mg 1 bust/die
- GH 0.2 mg/die x 7 gg/settimana
- Omeprazolo 10 mg/die
- DiBase 20 gtt/sett

ESAMI DI LABORATORIO: nella norma

Riferisce episodio di gastroenterite con vomito e diarrea da alcuni giorni: chiede come comportarsi con la terapia sostitutiva con cortisone



In programma tra due mesi intervento chirurgico di colecistectomia

COME COMPORTARSI?

GASTROENTERITE

- Lasciare immutata la terapia farmacologica in atto?
- Modificare la terapia? Come?

INTERVENTO CHIRURGICO

- Lasciare immutata la terapia farmacologica in atto?
- Consigliare adeguata terapia durante l'intervento?
- Quale schema?

DOSAGGI DELLA TERAPIA STEROIDEA

Insufficienza surrenalica primaria

20-25 mg/die di idrocortisone

25-37.5 mg/die di cortisone acetato

Insufficienza surrenalica secondaria

15–20 mg/die di idrocortisone

18.7-25 mg/die di cortisone acetato

(se test borderline → 10 mg/die o solo copertura
in caso di stress)

Somministrare in 2-3 vv al giorno con 2/3 o ½ dose alla mattina dopo colazione

Terapia steroidea intra-operatoria

La secrezione giornaliera di cortisolo in risposta ad un intervento chirurgico maggiore in un adulto sano è di 75-150 mg (raramente > 200 mg nelle prime 24 ore)

La concentrazione di cortisolo **ritorna nella norma entro 24-48 h** dallo stress chirurgico, salvo complicanze

Di fronte a pazienti con insufficienza surrenalica il medico dovrebbe impostare una terapia sostitutiva steroidea con **dosi equivalenti che non eccedano la normale risposta allo stress** chirurgico (Salem, Ann Surg 1994)

La terapia deve essere modificata sulla base della durata e della severità dell' intervento chirurgico

La maggior parte degli schemi proposti in fase peri- e post-operatoria porta a un overtreatment

Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery

Caroline Jung and Warrick J Inder

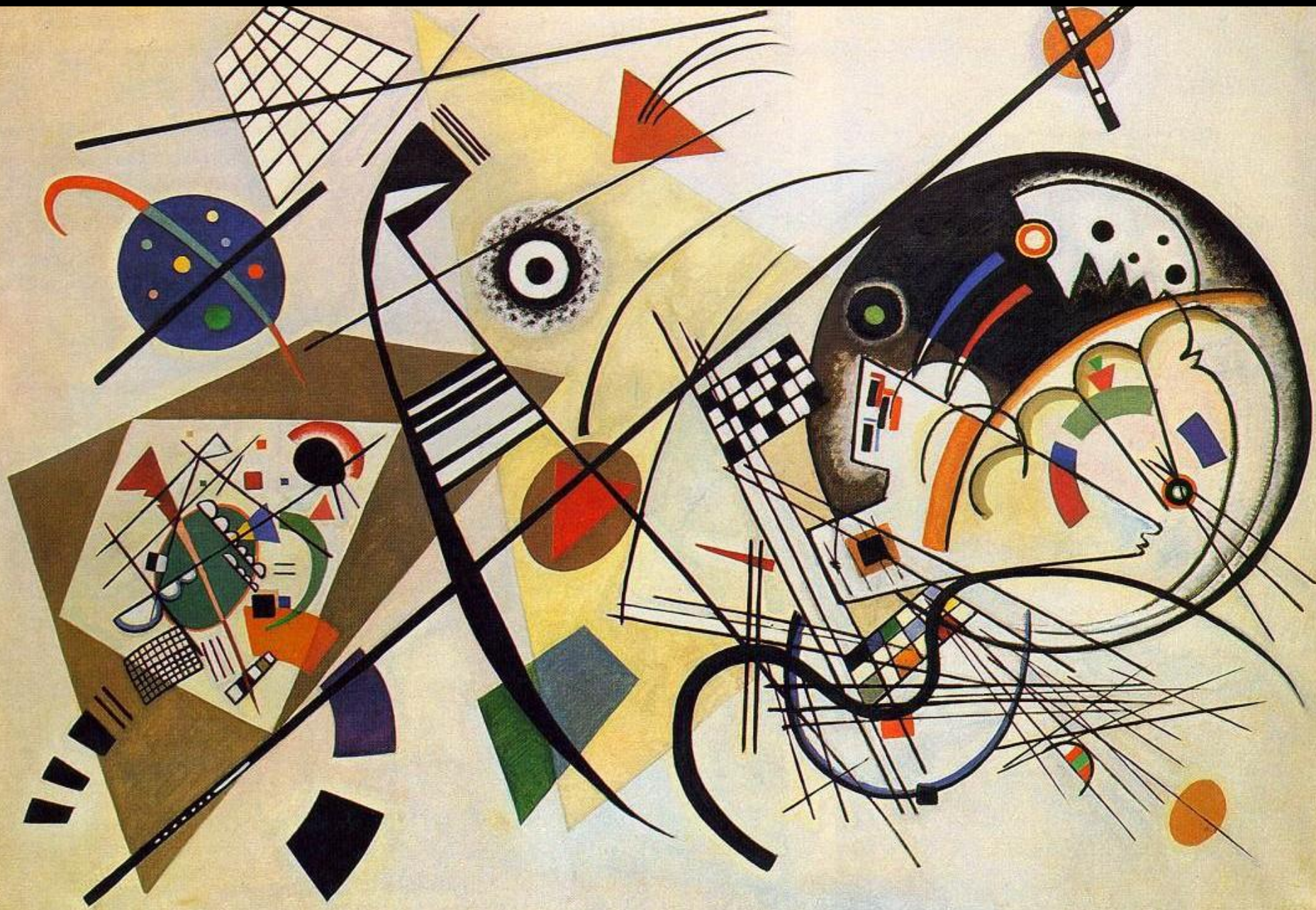
MJA 2008; 188: 409–413

3 Guidelines for glucocorticoid supplementation in patients with adrenal insufficiency

Surgical stress	Glucocorticoid dosage*	Medical stress	Glucocorticoid dosage
Minimal		Minimal	
< 1 hour under local anaesthesia (eg, for routine dental work, skin biopsy)	Usual replacement dose, 15–30 mg hydrocortisone/day	Non-febrile cough or upper respiratory tract infection	Usual replacement dose, 15–30 mg hydrocortisone/day
Minor		Minor	
Critical illness/intensive care		Critical illness/intensive care	
Major trauma	Maximum 200 mg/day intravenous hydrocortisone (eg, 50 mg 6-hourly, or by continuous infusion)	Septic shock	Maximum 200 mg/day intravenous hydrocortisone (eg, 50 mg 6-hourly, or by continuous infusion)
Life-threatening complication			
Liver resection	uncomplicated cases		
Pituitary adenomectomy			
Dental procedures under general anaesthesia, orthognathic surgery, severe facial trauma	Usual replacement dose next day		
Total joint replacement	replacement dose in uncomplicated cases		
Abdominal hysterectomy			
Severe		Severe	
Cardiothoracic surgery	Intravenous hydrocortisone 150 mg/day (eg, 50 mg 8-hourly). Taper over next 2–3 days to usual replacement dose in uncomplicated cases	Pancreatitis	Intravenous hydrocortisone 150 mg/day (eg, 50 mg 8-hourly). Taper once clinical condition stabilises
Whipple's procedure		Myocardial infarction	
Oesophagogastrectomy		Labour	
Total proctocolectomy			
Liver resection			
Pituitary adenomectomy			
Dental procedures under general anaesthesia, orthognathic surgery, severe facial trauma			
Critical illness/intensive care		Critical illness/intensive care	
Major trauma	Maximum 200 mg/day intravenous hydrocortisone (eg, 50 mg 6-hourly, or by continuous infusion)	Septic shock	Maximum 200 mg/day intravenous hydrocortisone (eg, 50 mg 6-hourly, or by continuous infusion)
Life-threatening complication			

TERAPIA CON IDROCORTISONE EV IN CORSO DI STRESS

STRESS MEDICO CHIRURGICO	DOSE DI IDROCORTISONE EV
MINORE colonscopia, chirurgia addominale in day surgery)	25 mg in bolo il giorno dell' intervento
MODERATO (chirurgia in regime di ricovero ospedaliero)	25 mg in bolo (pre- anestesia) 50-75 mg in infusione continua per 24 ore
SEVERO pancreatite, chirurgia maggiore (inclusa cardiochirurgia e trapianti)	25 mg in bolo (pre- anestesia) 100-125 mg in infusione continua per 24 ore
CRITICO shock settico	50-100 mg in bolo ogni 6-8 ore oppure 0.18 mg/kg/h in infusione continua



Take home messages

Incidentaloma ipofisario alla diagnosi:

- escludere ipersecrezioni (sempre): PRL, CLU/ Nugent, IGF-I
- escludere iposecrezioni (nei macro): cortisolemia, FT4, cicli mestruali/testosterone totale
- Operare NFPA grossi e con danno visivo

Incidentaloma ipofisario follow-up:

- Micro: ripetere RM dopo 12 mesi (e poi dopo 2-3 aa)
- Macro: ripetere RM e valutazione ipopituitarismo dopo 6-12 mesi e poi annuale
- Operare quelli che crescono (confronto con prima RM e non solo con precedente!!!)

Take home messages-3

Adenomi clinicamente non funzionanti

- Nella valutazione pre-op gli esami indispensabili sono cortisolemia e FT4
- La supplementazione steroidea peri-operatoria per adenomectomia TNS non deve essere la regola ma valutata caso per caso, in relazione alla funzione surrenalica pre-intervento, all'estensione dell'adenoma, all'esperienza del NCH e al quadro clinico generale
- Il monitoraggio quotidiano post-op, clinico, bilancio idrico (fino al 10° giorno), elettroliti e cortisolemia, permette di iniziare per tempo le supplementazioni necessarie

Take home messages-4

Iposurrenalismo centrale

- è sempre meno grave di quello primario
- la terapia sostitutiva va potenziata in occasione di eventi acuti stressanti
- la supplementazione deve essere differenziata in relazione a stress/tipo di intervento, ma non deve essere superiore alla risposta fisiologica dell'organismo sano allo stress: max 200 mg/die di cortisolo nelle prime 24 ore, con ritorno alla norma entro 48 ore



Grazie a tutti dell'attenzione