

## **3. I casi particolari**



## 17. Forme genetiche e familiari di adenomi ipofisari

*Ernesto De Menis*

*Paolo Pauletto*

Gli adenomi ipofisari derivano dall'espansione monoclonale di una cellula che, per mutazioni genetiche, ha subito una trasformazione neoplastica. Tali mutazioni nella grande maggioranza dei casi sono acquisite, motivo per cui gli adenomi si presentano in modo sporadico. Secondo il modello onco-genetico di Knudsen, che prevede due alterazioni successive per sviluppare un tumore, la trasformazione neoplastica richiede l'inattivazione di entrambi i geni onco-soppressori presenti sui due cromosomi omologhi, ereditati ognuno da uno dei due genitori. I soggetti con mutazioni congenite, ereditate o "de novo", inattivanti un gene onco-soppressore hanno un solo gene normale e quindi la loro probabilità di sviluppare una neoplasia è aumentata, perché a questo scopo è sufficiente la successiva mutazione solo del gene normale superstite. Questo spiega la possibile aggregazione familiare di adenomi ipofisari, anche se tale situazione finora è stata considerata piuttosto rara e osservabile solo in entità nosografiche ben definite, quali la MEN-1, il complesso di Carney (CNC) e la sindrome di McCune-Albright (MAS). Dati recenti hanno tuttavia dimostrato che le forme familiari hanno una prevalenza più elevata, anche se la loro penetranza può apparire bassa e la neoplasia essere erroneamente considerata sporadica. Infine, sono stati identificati nuovi geni responsabili di tali forme.

### Forme familiari di adenomi ipofisari associati ad altre neoplasie endocrine e/o non endocrine

#### MEN-1

La MEN-1 è causata da mutazioni inattivanti il gene *menin* (sul cromosoma 11q13), ma il 10% dei soggetti con tale quadro clinico non presenta mutazioni identificabili.

Nella MEN-1 gli adenomi ipofisari hanno una prevalenza del 40% e tra tutti gli adenomi ipofisari quelli correlati alla MEN-1 rappresentano il 2.5% nella casistica operatoria della Mayo Clinic. Solo nel 10% dei casi l'adenoma ipofisario è la prima manifestazione isolata d'esordio della MEN e dopo circa 9 anni compare la successiva manifestazione clinica, in genere l'iperparatiroidismo. La sindrome da ipersecrezione ipofisaria può essere sostenuta anche da una secrezione ectopica di GHRH o CRH/ACTH da parte di un altro tumore neuroendocrino e quindi è estremamente importante valutare la morfologia ipofisaria (adenoma o iperplasia). L'età media alla diagnosi è di 38 anni (*range* 5-85).

Gli adenomi più frequenti sono i prolattinomi (58-88%, *cfr cap 4d a pag 58*), seguiti da quelli GH- (9-23%, *cfr cap 4e a pag 63*) e ACTH-secernenti (0-26%, *cfr cap 4f a pag 69*). Gli adenomi clinicamente non funzionanti rappresentano invece una quota minore (0-25%), rispetto a quanto osservato nei tumori sporadici (*cfr cap 4c a pag 55*). Sono frequentemente macroadenomi con caratteristiche neuroradiologiche di invasività locale.

Generalmente, in questi tumori **la risposta terapeutica alla terapia** medica o chirurgica è **minore rispetto** a quanto si osserva nelle **forme sporadiche**.

#### Complesso di Carney (CNC)

Circa il 60% dei pazienti presenta mutazioni inattivanti il gene *PRKARIA* (posto sul cromosoma 17q22-24), codificante per una proteina regolatoria della protein-kinasi A, coinvolta nel ciclo del cAMP.

Sono stati riportati circa 500 pazienti con CNC, con età media alla diagnosi di 36 anni (*range* 16-65). L'interessamento ipofisario si manifesta con aumentata secrezione di GH e/o PRL, ma il quadro clinico di acromegalia (*cf* cap 4e a pag 63) è più raro. Istologicamente si osserva iperplasia delle cellule somatotrope, che talora evolve a adenoma, anche multicentrico. Se la RMN non evidenzia l'adenoma, il trattamento primario è rappresentato dagli analoghi della somatostatina.

### **Sindrome di McCune-Albright (MAS)**

Dovuta a mutazioni attivanti post-zigotiche del gene *GNAS*, che codifica per la proteina  $G_{\alpha}$ . Circa il 20% dei pazienti sviluppa gigantismo/acromegalia (*cf* cap 4e a pag 63). Il trattamento dell'acromegalia/gigantismo risulta spesso difficile, perché i pazienti presentano anomalie cranio-facciali che possono impedire l'intervento chirurgico, hanno un elevato rischio di trasformazione sarcomatosa dell'osso dopo terapia radiante e la risposta agli analoghi della somatostatina è piuttosto incostante. Una valida alternativa in questi pazienti sembra il trattamento con pegvisomant.

### **Altre sindromi**

In alcune famiglie più membri presentano tumori ipofisari associati ad altre neoplasie, sia endocrine (es. tumori neuroendocrini, ...) che non endocrine (lipomi, carcinomi renali, ecc.). I geni coinvolti sono sconosciuti: solo in due famiglie è stata riportata una mutazione germinale della *p27*.

### **Forme familiari di adenomi ipofisari senza altre neoplasie**

In questo gruppo l'adenoma ipofisario rappresenta l'unica neoplasia. L'ipotesi che siano varianti della MEN-1 è stata esclusa dall'analisi genetica del gene *menin* e dalla recente dimostrazione che in un sottogruppo di casi è coinvolto il gene per AIP (*Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein*, posto sul cromosoma 11q13). L'inquadramento di queste forme è ancora provvisorio.

#### **IFS (*Isolated Familial Somatotropinoma*)**

Rappresenta la forma nota da più tempo, in cui più membri di una famiglia presentano acromegalia e/o gigantismo isolati. Sono state finora riportate più di 50 famiglie. L'età dei soggetti alla diagnosi ha un picco tra i 20 e 30 anni. In circa il 30-50% delle famiglie è presente una mutazione del gene AIP. È da segnalare che mutazioni germinali sono state osservate anche in un numero significativo di soggetti con somatotropinomi apparentemente sporadici insorti prima dei 25 anni.

#### **FIPA (*Familial Isolated Pituitary Adenoma*)**

Finora sono state riportate circa 70 famiglie, ma probabilmente il numero di segnalazioni aumenterà nei prossimi anni. Rispetto agli adenomi sporadici, l'età alla diagnosi è inferiore e presentano maggior tendenza ad invasione del seno cavernoso, anche se non vi sono significative differenze nelle dimensioni. Rispetto agli adenomi ipofisari della MEN-1, l'età alla diagnosi è leggermente più avanzata, vi è una minor prevalenza di macroadenomi ed i prolattinomi, pur essendo i tumori più frequenti, sono meno rappresentati, mentre si osserva una maggior prevalenza dell'acromegalia. Mutazioni di *AIP* sono riportate in una percentuale nettamente inferiore rispetto alla IFS.

## Conclusioni

Le forme familiari di adenoma ipofisario sono più frequenti di quanto ritenuto in passato. Sono pertanto necessari:

- accurata anamnesi familiare, sia per adenomi ipofisari apparentemente sporadici, sia per possibili manifestazioni di MEN-1 e CNC;
- accurata anamnesi patologica ed esame obiettivo, specie per manifestazioni che possono essere correlate a MEN-1, CNC, MAS;
- determinazione di calcemia, fosforemia e dosaggio PTH, anche in assenza di storia di MEN-1, almeno nei prolattinomi dei pazienti giovani. Tale determinazione andrebbe ripetuta dopo alcuni anni, perchè l'iperparatiroidismo può insorgere tardivamente.

Di fronte al sospetto clinico di MEN-1 e CNC, va eseguita l'analisi genomica, considerando però che in alcuni soggetti può risultare negativa.

Nei casi di IFS è opportuna l'analisi genomica per AIP, mentre attualmente non esiste un consenso per i casi di FIPA.

## Bibliografia

- Verges B, Boureille F, Goudet P, et al. Pituitary disease in MEN type 1: data from the France-Belgium MEN-1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 457-65.
- Boikos SA, Stratakis CA. Pituitary pathology in patients with Carney Complex: growth-hormone producing hyperplasia or tumors and their association with other abnormalities. *Pituitary* 2006, 9: 203-9.
- Galland F, Kamenicky P, Affres H, et al. McCune-Albright syndrome and acromegaly: effects of hypothalamopituitary radiotherapy and/or pegvisomant in somatostatin analog-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 4957-61.
- Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, et al. Germline CDKN1B/p27<sup>Kip1</sup> mutation in multiple endocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, in press.
- Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006, 312: 1228-30.
- Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 3316-23.

## 18. Le alterazioni endocrine nei pazienti pediatrici portatori di tumori cerebrali primitivi

*Ettore Seregni*

*Federica Pallotti, SS Terapia Medico-Nucleare ed Endocrinologia*

*Emilio Bombardieri, SC Medicina Nucleare*

*Maura Massimino, SC Oncologia Pediatrica*

*Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano*

I progressi delle terapie oncologiche hanno determinato un costante miglioramento della prognosi dei pazienti portatori di neoplasie cerebrali che insorgono in età pediatrica. Attualmente, oltre la metà dei bambini che si ammalano di tumori cerebrali ha la possibilità di guarire e di diventare adulto. Tuttavia, frequentemente si manifestano sequele che determinano deficit neuro-cognitivi, endocrino-metabolici e dell'accrescimento somatico.

Le **alterazioni endocrinologiche** sono **frequenti**, possono insorgere **precocemente** ed interessare **numerosi sistemi** endocrini e differenti metabolismi. Lo sviluppo dell'endocrinopatia dipende dalla sede (*cf. tab 18.1*) e velocità di crescita della neoplasia, dalle terapie anti-neoplastiche instaurate e dalle eventuali patologie associate e concomitanti. Le neoplasie che originano lungo la linea mediana, si accompagnano a deficit endocrini più estesi e marcati: tipico il manifestarsi di diabete insipido come segno d'esordio di neoplasie germinali e del craniofaringioma (*cf. cap 5 a pag 81*). Al contrario, le neoplasie sovra-tentoriali difficilmente comportano alterazioni endocrine e, in questi pazienti, le endocrinopatie sono per lo più secondarie ai trattamenti, mentre nel caso di neoplasie della fossa posteriore (medulloblastoma, ependimoma) i deficit ormonali sono quasi esclusivamente conseguenza delle terapie adottate e, in primo luogo, della radioterapia.

**Tabella 18.1 – TUMORI CEREBRALI INFANTILI PRIMITIVI**

	<b>Sede</b>	<b>Frequenza</b>
Tumori della linea mediana	Craniofaringioma	5%
	Tumori germinali	3%
	Glioma del chiasma	5%
Tumori della fossa cranica posteriore	Medulloblastoma	20%
	Ependimoma	5%
	Astrocitoma cerebellare	15%
	Glioma del tronco cerebrale	10%
Tumori degli emisferi o sovra-tentoriali	Gliomi a basso grado	22%
	Gliomi ad alto grado	8%
	Altri	7%

## Deficit dell'accrescimento

Costituisce la **manifestazione più frequente** nei bambini con neoplasie cerebrali. Ralenti nella crescita, seguiti da una fase di recupero spontaneo più o meno completo, si osservano costantemente e sono legati alle terapie (in primo luogo alla chemioterapia, a cui viene fatto ricorso in maniera prolungata e con regimi intensivi), all'ospedalizzazione e a deficit nutrizionali di diversa gravità. L'arresto completo della crescita è un evento di comune riscontro in questi bambini e può essere di differente eziologia: deficit di produzione di GH, irradiazione dei corpi vertebrali (irradiazione cranio-spinale adottata nei medulloblastomi e in taluni tumori germinali) e precoce saldatura delle cartilagini di accrescimento (pubertà precoce, *cfr cap 13 a pag 121*).

Nella genesi dei deficit staturali la **radioterapia** svolge un ruolo patogenetico centrale. Tanto più precoce ed intensa è l'irradiazione, tanto più marcate e precoci saranno le alterazioni endocrine. Quando le dosi erogate sono maggiori di 30 Gy, il GHD si manifesta entro 5 anni in quasi la totalità dei pazienti, ma la sua carenza si rende evidente anche clinicamente in circa i due terzi dei casi anche per dosi inferiori. La diagnosi di GHD si avvale dei consueti criteri diagnostici (*cfr cap 12 a pag 116*). In questi casi il test di stimolo dell'ipoglicemia insulinica va eseguito con molta attenzione per il rischio non trascurabile di crisi di tipo epilettico.

La **correzione del deficit di GH** consente, nella maggior parte dei pazienti, il recupero della crescita e determina anche altri benefici (miglioramento delle *performance* neuro-cognitive, incremento della forza muscolare con riduzione e redistribuzione della massa grassa, aumento della massa minerale scheletrica, ecc.), per cui la terapia sostitutiva con GH deve essere considerata come uno strumento importante per migliorare la qualità di vita dei pazienti. Pur essendo accertato che tale terapia non comporta un rischio aumentato di recidiva o di progressione di malattia, tuttavia, la sua adozione deve essere valutata con l'oncologo pediatrico di riferimento in maniera tale da identificare al meglio i pazienti che ne possono trarre un sicuro beneficio.

## Alterazioni tiroidee

Sono frequenti e precoci nell'ambito del panipopituitarismo (nei tumori della linea mediana), oppure più tardive con danno diretto sulla tiroide secondario alla radioterapia dall'esterno (nei tumori della fossa cranica posteriore). In quest'ultima situazione, la patologia nodulare tiroidea non è infrequente e merita di essere attentamente considerata e controllata alla luce della nota azione carcinogenetica esercitata dalle radiazioni ionizzanti.

## Alterazioni gonadiche

Si riscontrano con frequenza simile a quelle tiroidee.

L'**ipogonadismo** può essere di origine **centrale**, con amenorrea primaria nella femmina e mancato sviluppo puberale nel maschio, in associazione ad altri deficit della funzione ipotalamo-ipofisaria, e **periferico**, secondario a regimi di chemioterapia adottati nel paziente in fase peri-puberale, configurando spesso quadri misti di ipogonadismo di non agevole inquadramento diagnostico e terapeutico.

Si può osservare anche **pubertà precoce** (*cfr cap 13 a pag 121*), che costituisce un evento di particolare gravità in questi pazienti, sia per il mancato raggiungimento di un'altezza definitiva ottimale, che per le ricadute psicologiche e sulla qualità di vita del paziente e del suo ambito familiare. Questo evento, infrequente, va sempre considerato nel bambino sottoposto a radio-

terapia che presenta una crescita in apparenza più che soddisfacente e con età ossea anche solo lievemente avanzata. Quadri di pseudo-pubertà precoce possono rappresentare i sintomi e i segni d'esordio di una neoplasia germinale secernente gonadotropina corionica (hCG).

### **Iposurrenalismo centrale** (cfr cap 23 a pag 160)

È il quadro meno frequente e quello di più difficile individuazione, sia per la mancanza di test affidabili che per l'abituale impiego in questi pazienti della terapia steroidea.

### **Alterazioni del metabolismo osseo**

Lo scheletro è particolarmente vulnerabile nei pazienti pediatrici con neoplasie cerebrali e sono spesso evidenti **deficit di mineralizzazione ossea**. Infatti, sul processo di mineralizzazione influiscono negativamente fattori iatrogeni (chemioterapia, radioterapia spinale, cortisonici, anti-convulsivanti), endocrini (deficit di GH, di ormoni sessuali e tiroidei), nutrizionali (ridotto apporto di calcio e proteine), e legati all'ospedalizzazione (diminuita attività fisica e ridotta sintesi di vitamina D). Se non correttamente trattato, il deficit determina il raggiungimento di un picco inadeguato di massa ossea e il rischio di sviluppare osteoporosi. La valutazione del deficit di mineralizzazione si avvale della densitometria ossea (con tutte le limitazioni legate alla sua applicazione in età pediatrica) e degli esami laboratoristici volti allo studio del bilancio calcico e dell'attivazione del metabolismo scheletrico (indici di formazione e di riassorbimento osseo).

### **Alterazioni del peso corporeo e sindrome metabolica**

Aumento del peso corporeo e gradi diversi di obesità si rinvengono con frequenza maggiore rispetto alla popolazione di riferimento nei pazienti curati e guariti per neoplasie cerebrali, soprattutto in quelli con neoplasie della linea mediana e della regione ipotalamica, nei quali è ipotizzabile un danno dei centri coinvolti nella regolazione del comportamento alimentare (cfr cap 2i a pag 37) o, comunque, del bilancio energetico. In questi soggetti l'aumento del peso corporeo si accompagna alla presenza delle alterazioni che configurano la sindrome metabolica (insulino-resistenza, ipertrigliceridemia, ridotte concentrazioni di HDL, ipertensione arteriosa). Recentemente si sono accumulate evidenze che la sindrome metabolica può costituire una complicanza tardiva, ma frequente nei pazienti oncologici sottoposti a regimi chemioterapici comprendenti il cisplatino. Questo chemioterapico viene ampiamente utilizzato nella terapia dei tumori cerebrali, e in primo luogo dei tumori germinali, per cui è ipotizzabile che la comparsa della sindrome metabolica sia indipendente dal danno ipotalamico.

### **Bibliografia**

- Spoudeas HA. Growth and endocrine function after chemotherapy and radiotherapy in childhood. *Eur J Cancer* 2002, 38: 1748-59.
- Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004, 11: 589-602.
- Hawkins MM. Long-term survivors of childhood cancers: what knowledge have we gained? *Nat Clin Pract Oncol* 2004, 1: 26-31.
- Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 2007, 18: 241-8.

## 19. Patologie ipotalamo-ipofisarie e gravidanza

Roberto Attanasio & Renato Cozzi

### Modificazioni ipofisarie indotte dalla gravidanza normale

**PRL** (*cfr cap 2d a pag 24*). Gli estrogeni gravidici stimolano le cellule lattotrope, che vanno incontro ad iperplasia ed ipertrofia (fino a costituire il 50% dell'ipofisi al termine della gravidanza). Questo provoca l'aumento della PRL (fino a 200-250 ng/mL al termine della gravidanza), che crolla immediatamente dopo il parto. I livelli rimangono lievemente aumentati durante l'allattamento.

**Asse GH/IGF-I** (*cfr cap 2e a pag 26*). A partire dalla 15-20<sup>o</sup> settimana, il sincizio-trofoblasto secreta in modo non pulsatile una variante molecolare di GH (GH-V), che aumenta le concentrazioni plasmatiche di GH fino a 10-20 ng/mL e i valori di IGF-I a livelli patologici nel III trimestre. Il GH-V scompare 24 ore dopo il parto.

**Asse ACTH-cortisolo** (*cfr cap 2c a pag 22*). La placenta produce ACTH e CRH. La cortisolemia e il cortisolo libero urinario aumentano progressivamente, raggiungendo a fine gravidanza valori pari a 2-3 volte quelli di partenza.

**Asse TSH-tiroide** (*cfr cap 2b a pag 20*): sostanzialmente invariato.

**Asse vasopressina-osmolalità** (*cfr cap 2h a pag 35*). La placenta produce una **vasopressina**, che inattiva parzialmente l'ADH endogeno, per cui è fisiologico un aumento della diuresi.

**Dimensioni ipofisarie.** Aumento progressivo: 0.08 mm per settimana in altezza, con aumento di volume del 136% a termine gravidanza, e bordo superiore che assume un aspetto convesso. Aumento dell'intensità di segnale in T1 dell'adeno-ipofisi (da non confondere con sanguinamento), che la rende meno distinguibile dalla neuro-ipofisi. Entro una settimana dal parto le dimensioni ipofisarie tornano a quelle pre-gravidiche.

### Generalità sugli adenomi ipofisari

In caso di necessità, la RMN può essere praticata anche in gravidanza, a partire dal 4<sup>o</sup> mese, senza somministrare il Gadolinio.

Nelle pazienti con adenoma ipofisario, l'aumento gravidico dell'ipofisi espone maggiormente il tumore al rischio di alterazioni vascolari, emorragia ed apoplezia (*cfr cap 15 a pag 130*), che può richiedere un intervento neurochirurgico d'urgenza.

### Prolattinoma

(*per le generalità sulla patologia, cfr cap 4d a pag 58*)

La gravidanza è un evento comune nelle donne con prolattinoma in corso di terapia.

Nella maggior parte dei casi la gravidanza ha un decorso normale: non vi è aumento dell'abortività, né della prematurità, né delle malformazioni.

Nel microprolattinoma si è osservata una crescita asintomatica dell'adenoma nel 4.5% e sintomatica (con cefalea e disturbi visivi) solo nell'1.6%. Nel macroprolattinoma il rischio di crescita tumorale dopo la sospensione del trattamento dopaminergico è molto maggiore, arrivando al 24% dei casi (sintomatico nel 15%), ma tale rischio diminuisce notevolmente nelle pazienti trattate a lungo (> 12 mesi) con dopaminergici (DA).

### Prima della gravidanza.

I DA possono ripristinare l'ovulazione e la fertilità molto rapidamente; prima di programmare una gravidanza, è indispensabile consigliare a tutte le pazienti l'uso di contraccettivi meccanici fino alla ricomparsa di flussi mestruali regolari. Nelle pazienti con macroprolattinoma l'uso dei DA andrà proseguito almeno fino alla riduzione di volume dell'adenoma all'interno della sella turcica. Quando si sono verificate queste condizioni, è consigliabile sostituire la cabergolina con la bromocriptina (se non la si è usata dall'inizio) e sospendere la contraccezione dopo 3 mesi.

### Durante la gravidanza.

Dopo positività del test di gravidanza, sospendere la bromocriptina e proseguire con il *follow-up* clinico (trimestrale nei micro- e mensile nei macroprolattinomi). Nelle pazienti con macroprolattinoma trattate per brevi periodi o che non hanno ottenuto la riduzione del volume dell'adenoma all'interno della sella, viene consigliato il mantenimento del trattamento farmacologico.

**Il dosaggio periodico della PRL è inutile**, perché:

- i livelli di PRL aumentano nel corso della gravidanza normale;
- possono non aumentare nelle donne con prolattinoma;
- può non esserci relazione fra le variazioni di PRL e quelle del volume dell'adenoma.

**Allorché compaiono cefalea intensa o disturbi visivi**, devono essere eseguite una valutazione oculistica con campimetria e una RMN senza Gadolinio (dopo il 4° mese). Se la RMN conferma la ricrescita dell'adenoma, ricominciare il trattamento con DA, utilizzando bromocriptina la cui sicurezza è stata ampiamente dimostrata (i dati relativi a cabergolina, pur essendo tranquillizzanti, sono molto meno numerosi).

**In caso di scomparsa dei sintomi** o normalizzazione del campo visivo, proseguire la terapia con DA, altrimenti considerare la possibilità di intervento neurochirurgico o di induzione prematura del parto (se la gravidanza è abbastanza avanzata).

Nei casi in cui la terapia con DA pre-gravidica non abbia ridotto il volume tumorale, oppure nei casi in cui l'adenoma nella/e gravidanza/e precedente/i sia cresciuto, valutare la possibilità di sottoporre la paziente ad intervento chirurgico prima della nuova gravidanza, oppure continuare i DA per tutta la gravidanza con monitoraggio clinico mensile.

### Dopo la gravidanza.

**L'allattamento non provoca aumento del volume dell'adenoma, quindi la lattazione non deve essere inibita.**

L'allattamento è contro-indicato solo nei casi in cui è stato necessario riprendere (o continuare) la terapia con DA per aumento del volume tumorale.

Alla fine dell'allattamento, o dopo il parto se l'allattamento non viene espletato o consentito, eseguire un dosaggio di PRL e una RMN (se possibile in sospensione di terapia).

**Evoluzione del prolattinoma dopo la gravidanza.**

I livelli di PRL dopo la gravidanza spesso rimangono inferiori rispetto ai valori pre-gravidici e nel 10-30% rimangono normali senza terapia. Nel 27% delle pazienti le dimensioni dell'adenoma si riducono, talvolta fino alla totale scomparsa.

### Acromegalia

(per le generalità sulla patologia, cfr cap 4e a pag 63)

La fertilità è diminuita, sia per l'effetto massa dell'adenoma sull'ipofisi sana, che per la frequente associazione di iperprolattinemia, che per l'eccesso di androgeni. Tuttavia, se le cellule

gonadotrope non sono state danneggiate, la gravidanza è possibile, ma sono disponibili solo pochi studi.

La gravidanza può essere a rischio per le complicanze della malattia, quali l'ipertensione e l'insulino-resistenza, che aumenta sostanzialmente il rischio di diabete gestazionale, ma la prevalenza di aborto, prematurità o malformazioni non è aumentata.

È stato riportato che gli adenomi GH-secernenti in corso di gravidanza non modificano il loro volume, mentre è stato segnalato talvolta l'aumento del volume tumorale con sintomi compressivi.

Il monitoraggio è prevalentemente clinico ed eventualmente con campimetria e RMN, in quanto i livelli di GH aumentano a seguito della produzione dell'isoforma molecolare di origine placentare e quelli di IGF-I vengono influenzati dagli elevati livelli estrogenici.

**Suggeriamo:**

- programmare la gravidanza;
- normalizzare l'ipersecrezione di GH e IGF-I prima dell'inizio della gravidanza;
- sospendere gli analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione (SA) due mesi prima di una gravidanza programmata, e qualunque terapia GH-soppressiva dopo la positività del test di gravidanza;
- nelle pazienti già operate (anche senza normalizzazione ormonale) non sembra necessario proseguire la terapia GH-soppressiva durante la gravidanza e si può espletare il parto per via naturale;
- i dopaminergici possono essere usati con sicurezza anche in gravidanza, soprattutto la bromocriptina, ma sono efficaci soltanto in una minoranza;
- i dati sull'uso in gravidanza degli SA sono ancora troppo scarsi. Dal punto di vista teorico, sembrerebbero farmaci da evitare, perché in grado di passare la barriera placentare, con recettori espressi durante la vita fetale e azione soppressiva sui fattori di crescita, anche se nei pochi casi finora riportati non si sono avuti effetti teratogeni;
- è stato descritto un singolo caso di trattamento con Pegvisomant in gravidanza;
- in alcuni casi è stata eseguita l'adenomectomia trans-sfenoidale (associata in fase precoce ad un aumento di aborto spontaneo);
- monitorare strettamente il campo visivo nelle pazienti con macroadenoma non precedentemente operate, riservando l'esecuzione di RMN solo a quelle con spiccata ricrescita dei livelli di GH;
- nelle pazienti non operate con voluminoso macroadenoma o evidenza di riespansione, può essere valutata individualmente la prosecuzione del trattamento con SA durante la gravidanza, eseguendo uno stretto monitoraggio del campo visivo e programmando un parto cesareo per ridurre il rischio di possibile apoplessia ipofisaria indotta dalle variazioni di pressione intra-cranica in corso di travaglio;
- l'allattamento può essere consentito.

**Adenoma ACTH-secernente**

*(per le generalità sulla patologia, cfr cap 4f a pag 69)*

La gravidanza è rara in corso di ipercortisolismo florido, perché questo esercita un effetto soppressivo sull'asse ipotalamo-ipofiso-gonadico, più evidente se vi si associano iperprolattinemia e iperandrogenismo.

Nei rari casi in cui si verifica, la gravidanza in corso di ipercortisolismo è gravata da un alto tasso di complicanze materne (ipertensione, pre-eclampsia, eclampsia, scompenso cardiaco, embolia polmonare, diabete, deiscenza della ferita chirurgica dopo parto cesareo) e fetali (con aborto, prematurità, ritardo di crescita intra-uterino, morte peri-natale). Il parto è spesso

premature. Non sembrano invece aumentate le malformazioni, ma è comunque opportuno valutare il neonato per la possibile soppressione surrenalica.

A seconda del contesto clinico individuale (paziente già nota e trattata piuttosto che di nuova diagnosi, grado di ipercortisolismo e sua eziologia), si dovrà operare una delicata scelta relativa al trattamento:

- nei casi lievi o vicino al termine della gravidanza è più prudente la sola osservazione, ovviamente con la correzione delle alterazioni pressorie o metaboliche eventualmente presenti;
- nei casi più severi si dovrà valutare con molta attenzione il tipo di terapia (medica e/o chirurgica) e il momento più opportuno in cui applicarla in relazione al decorso della gravidanza, in quanto ogni intervento terapeutico non è completamente libero da rischi, sia per la madre che per il feto.

Il chetoconazolo ha possibilità terapeutiche limitate, ma può essere impiegato in attesa del momento più opportuno per la chirurgia o dopo suo insuccesso e non è teratogeno.

### **TSHoma**

(per le generalità sulla patologia, cfr cap 4g a pag 77)

La fertilità è compromessa sia dall'effetto massa, che dall'iperprolattinemia frequentemente associata e dallo stesso ipertiroidismo, e i casi riportati di gravidanza sono aneddotici.

Dal punto di vista terapeutico, l'obiettivo principale è il controllo dell'ipertiroidismo, che aumenta il rischio di aborto spontaneo, parto prematuro, basso peso alla nascita e malformazioni fetali. Per questi motivi, prima di iniziare la gravidanza è indispensabile la stabilizzazione della situazione clinica.

### **Adenoma clinicamente non funzionante**

(per le generalità sulla patologia, cfr cap 4c a pag 55)

Non sono riportati molti casi di gravidanza in pazienti con adenoma ipofisario clinicamente non funzionante, perché l'età maggiormente colpita dalla patologia è post-menopausale e nelle pazienti più giovani la fertilità è spesso compromessa irreversibilmente per l'effetto massa sulle cellule gonadotrope (oltre che per l'iperprolattinemia da deconnessione funzionale).

### **Diabete insipido in gravidanza**

(per le generalità sulla patologia, cfr cap 10 a pag 105)

Nel III trimestre si può manifestare una sindrome poliurica-polidipsica senza diabete insipido (cioè con recupero spontaneo di una normale diuresi nel periodo *post-partum*). Questa forma può dipendere da un transitorio aumento gravidico della vasopressinasi di origine placentare, che scompare subito dopo il parto. Le pazienti sono generalmente sensibili alla somministrazione di desmopressina, che può essere assunta senza effetti collaterali materni o fetali.

### **Bibliografia**

Molitch ME. Pituitary tumors and pregnancy. *GH & IGF Res* 2003, 13: S38–S44.

Polli N, Pecori Giralardi F, Cavagnini F. Cushing's Disease and Pregnancy. *Pituitary* 2004, 7: 237–41.

Bronstein MD. Prolactinomas and Pregnancy. *Pituitary* 2005, 8: 31–8.

- Bronstein MD, Salgado LR, de Castro Musolino NR. Medical Management of Pituitary Adenomas: The Special Case of Management of the Pregnant Woman. Pituitary 2002, 5: 99–107.*
- Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one center experience. Eur J Endocrinol 2006, 155: 279–84.*
- Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83: 727–31.*
- Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: Personal experience and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 3077–83.*

## 20. Patologie ipotalamo-ipofisarie nell'anziano

Ernesto DeMenis

Massimo Calabrò

Le peculiarità dell'anziano comprendono l'eziologia, le manifestazioni cliniche d'esordio, le difficoltà diagnostiche, legate sia al declino fisiologico della funzione ipotalamo-ipofisaria, sia alla poli-patologia e alla poli-farmacoterapia, che, assieme al quadro cognitivo, condizionano anche le scelte terapeutiche.

### Eziologia

Nel soggetto anziano si possono manifestare tutte le patologie ipotalamo-ipofisarie, ad eccezione dell'ipopituitarismo su base genetica. Tuttavia, la frequenza degli specifici quadri clinici (tumoriali, infiammatori, infettivi, ecc.) differisce da quanto osservato nelle altre fasce d'età.

Gli adenomi ipofisari rappresentano le più frequenti masse sellari: nell'anziano prevalgono nettamente gli adenomi clinicamente non funzionanti (NFPA, 65-84%, *cfr cap 4c a pag 55*), mentre i tumori secernenti sono più rari (GH-omi 9-17%, *cfr cap 4e a pag 63*; PRL-omi 4.5-10%, *cfr cap 4d a pag 58*; ACTH-omi 0-6%, *cfr cap 4f a pag 69*). I gonadotropinomi, generalmente inclusi nel gruppo dei NFPA, si rilevano tipicamente in questa fascia di età.

Alcune neoplasie primitive della regione ipotalamo-ipofisaria (craniofaringiomi *cfr cap 5 a pag 77*, istiocitosi *cfr cap 22 a pag 58*, ecc.) sono rare o eccezionali, mentre il 50% delle metastasi ipofisarie (*cfr cap 22 a pag 157*) si verifica nei soggetti sopra i 65 anni.

Le ipofisiti auto-immuni (*cfr cap 16 a pag 133*) sono rare nell'anziano e in genere associate a malattie sistemiche come la polimialgia reumatica.

L'apoplessia ipofisaria (*cfr cap 15 a pag 130*) spesso si verifica in assenza di cause scatenanti, perchè il soggetto anziano presenta fattori favorenti, quali l'ipertensione, il diabete, l'uso di farmaci (es. anticoagulanti, antiaggreganti, GnRH analoghi per la terapia del carcinoma prostatico) e di procedure diagnostico-terapeutiche (angiografie, interventi cardio-chirurgici).

### Manifestazioni cliniche

#### Effetto massa

Gli NFPA nell'anziano sono spesso tumori a lenta evoluzione; per questo motivo raramente determinano cefalea come primo sintomo, mentre frequentemente i problemi oculari, quali la riduzione visiva, sono il motivo per cui si arriva alla diagnosi. I deficit visivi spesso sono erroneamente attribuiti anche a patologie oculari concomitanti dell'età (glaucoma, cataratta, degenerazione retinica).

#### Ipopituitarismo

Molti sintomi/segni dell'ipopituitarismo (*cfr cap 7 a pag 87*) si sovrappongono a quelli dell'invecchiamento fisiologico, come la riduzione della massa magra e l'aumento della grassa, la riduzione dell'attività sessuale, la ridotta *performance* fisico-psichica, la riduzione della qualità di vita. L'iponatremia nell'anziano è spesso una spia dell'ipopituitarismo. La grande difficoltà di diagnosticare l'ipopituitarismo solo sulla base del contesto clinico è l'elemento principale del ritardo diagnostico.

## Sindromi da Iperfunzione Ipofisaria

Il sospetto diagnostico di m. di Cushing (*cf* cap 4f a pag 69) e acromegalia (*cf* cap 4e a pag 63) non differisce da quanto riportato nel soggetto più giovane, sebbene le manifestazioni dirette dell'iperfunzione endocrina siano spesso più sfumate e predominino le complicanze (danni cardio-vascolari, diabete, osteoporosi). Nelle donne la diagnosi di prolattinoma (*cf* cap 4c a pag 58) è biochimica, data la mancanza del contesto clinico che conduce a questa diagnosi nella giovane; nei maschi la riduzione della *libido*/capacità erettile e l'ipogonadismo vengono frequentemente attribuiti all'età e/o alle abitudini di vita.

## Diagnostica ormonale

### Funzione Tiroidea

La riduzione della FT<sub>4</sub> accompagnata da livelli inappropriati di TSH (non elevati) rimane il cardine per la diagnosi di ipotiroidismo centrale (*cf* cap 7 a pag 88). Particolare attenzione deve essere posta a malattie intercorrenti severe, che possono causare reperti simili; in tali casi i dosaggi ormonali devono essere ripetuti superata la fase acuta.

### Funzione Surrenalica

La cortisolemia basale rappresenta l'indagine di *screening* per l'insufficienza surrenalica secondaria (*cf* cap 7 a pag 89). Il test con ACTH 1 µg è di secondo livello, mentre l'ipoglicemia insulinica è controindicata nel soggetto anziano.

### Funzione Gonadica

La diagnosi di ipogonadismo secondario (*cf* cap 7 a pag 89) maschile può risultare difficile, confondendosi con la deficienza androgenica parziale (LOH, *late onset hypogonadism*) osservata nel fisiologico invecchiamento. Comunque, la diagnosi è basata su ridotte concentrazioni di testosterone in presenza di livelli di gonadotropine normali o basse.

### Funzione Somatotropa

La secrezione di GH ed i livelli sierici di IGF-I presentano una marcata riduzione con l'età (*cf* cap 2e a pag 26). Tuttavia i test dinamici (GHRH + Arginina; controindicato l'ITT) sono in grado di distinguere fra declino fisiologico dell'asse somatotropo e severo deficit di GH dei pazienti anziani (*cf* cap 9 a pag 101) con patologia della regione sellare.

## Diagnostica per immagini

La RMN con m.d.c. rappresenta l'esame elettivo. I criteri di interpretazione non differiscono rispetto ai soggetti più giovani.

## Trattamento

### Terapia sostitutiva

La terapia sostitutiva deve considerare il declino età-dipendente di alcune funzioni endocrine, quindi va somministrata con cautela per evitare gli effetti collaterali e l'aggravamento delle comorbidità.

**Iponadismo.** Nella donna sopra i 60 anni la terapia sostitutiva non è più consigliata. Nell'uomo la terapia sostitutiva va iniziata in presenza di diagnosi certa di ipogonadismo

ipogonadotropo, specie se sintomatico, ed in assenza di controindicazioni. Controindicazioni relative o assolute nell'anziano sono: nodulo prostatico non accertato, carcinoma prostatico, *sleep-apnea*, poliglobulia, scompenso cardiaco. L'obiettivo della terapia sostitutiva è il raggiungimento di livelli di testosterone totale plasmatico vicini ai limiti inferiori dell'intervallo di riferimento. Questo risultato viene ottenuto più facilmente con i preparati transdermici di testosterone (*cfr cap 7 a pag 91*).

**Iposurrenalismo.** Le dosi di idrocortisone o cortisone acetato che attualmente vengono impiegate sono inferiori a quelle utilizzate in passato. La terapia sostitutiva deve essere frazionata in 3 somministrazioni, il sistema più sicuro per evitare il sovra-dosaggio che determina alterazioni elettrolitiche, del metabolismo glucidico e osteoporosi. Analogamente al paziente più giovane, anche nel soggetto anziano la dose della terapia sostitutiva va aumentata in corso di situazioni "stressanti", presenti con maggiore frequenza in questa fascia di età (*cfr cap 7 a pag 91 e cap 23 a pag 160*).

**Ipotiroidismo** (*cfr cap 7 a pag 90*). La terapia sostitutiva con L-tiroxina si differenzia rispetto alle altre fasce di età perché la dose terapeutica deve essere raggiunta con molta gradualità, partendo da dosi molto basse (12.5 µg/die); generalmente la dose di mantenimento è leggermente inferiore a quella dei soggetti più giovani. Il valore di TSH non deve essere considerato nella valutazione dell'adeguatezza della dose sostitutiva in atto.

**Deficit di GH** (*cfr cap 9 a pag 102*). I benefici del trattamento con rhGH del paziente anziano con severo deficit di GH sono stati confermati in studi internazionali, ma la decisione di intraprendere la terapia deve essere ponderata rispetto ai rischi potenziali. In passato il paziente anziano presentava più frequenti effetti collaterali per l'impiego di dosi fisse ed elevate. Oggi invece, si consiglia di iniziare con una dose bassa (es. 0.1 mg/die), più compatibile con la *secretion rate* del paziente anziano. Il monitoraggio deve essere attento e rivolto in particolare ai possibili rischi di ritenzione idro-salina e di peggioramento del metabolismo glucidico. La sorveglianza deve essere rivolta anche al maggior rischio dell'anziano di presenza o comparsa di neoplasie.

### **Terapia chirurgica degli adenomi ipofisari** (*cfr cap 28a a pag 219*)

Il fattore età di per sè non rappresenta una controindicazione alla chirurgia, mentre è essenziale la valutazione anestesiológica del rischio chirurgico legato alle frequenti comorbilità. La mortalità e le complicanze della chirurgia trans-sfenoidale sono risultate sovrapponibili in ampie casistiche a quelle dei pazienti più giovani, sebbene siano forse più frequenti i disturbi elettrolitici post-operatori. Nel caso di lesioni espansive ipofisarie riscontrate in maniera occasionale ("incidentalomi") e macroadenomi clinicamente non funzionanti senza compromissione del campo visivo, è necessaria la stretta collaborazione con il Neuroradiologo ed il Neurochirurgo per selezionare i pazienti da avviare all'intervento chirurgico o da sottoporre al solo *follow-up*.

### **Radioterapia degli adenomi ipofisari** (*cfr cap 28c a pag 225*)

Il rischio di seconda neoplasia, di ipopituitarismo e di aumento della mortalità cerebrovascolare ha ridotto l'utilizzo della radioterapia nella pratica clinica. Tali effetti collaterali sono tempo-dipendenti, quindi il paziente anziano, in relazione alla sua aspettativa di vita, rappresenta il candidato ideale alla radioterapia. Tuttavia, il tasso di recidiva o di accrescimento di un eventuale residuo risulta generalmente basso, pertanto la radioterapia adiuvante va considerata solo vi è documentata evidenza di accrescimento.

### **Terapia medica degli adenomi iperfunzionanti**

**Prolattinomi** (*cfr cap 4d a pag 60*). Le donne con microprolattinoma non richiedono alcun trattamento. Negli altri casi i DA rappresentano la terapia di scelta (*cfr cap 28b a pag 220*).

**Acromegalia** (*cfr cap 4e a pag 65*). Il paziente acromegalico anziano presenta molto spesso un aumentato rischio anestesilogico e quindi la prima linea terapeutica può essere rappresentata dagli SA (*cfr cap 28b a pag 219*) ai quali la risposta è forse maggiore rispetto ai pazienti giovani. Gli SA possono indurre un peggioramento del metabolismo glucidico. Il pegvisomant è riservato ai casi operati senza successo e resistenti agli SA, ma non vi sono dati specifici in questa fascia di età.

**M. di Cushing** (*cfr cap 4fa pag 74*). La terapia elettiva è quella chirurgica, mentre la terapia medica è indicata in caso di fallimento della chirurgia (ed in preparazione ad essa).

## **Bibliografia**

*Smith RG, Betancourt L, Sun Y. Molecular endocrinology and physiology of the aging central nervous system. Endocr Rev 2005, 26: 203-50.*

*Minniti G, Esposito v, Piccirilli M, Fratticci A, Santoro A, Jaffrain-Rea ML. Diagnosis and management of pituitary tumours in the elderly: a review based on personal experience and evidence of literature. Eur J Endocrinol 2005, 153: 723-35.*

*Monson JB, Jonsson P. Aspects of growth hormone (GH) replacement in elderly patients with GH deficiency: data from KIMS. Hormone Res 2003, 60 Suppl 1: 112-20.*

## 21. Effetti endocrini di traumi cranici, emorragie subaracnoidee, tumori cerebrali

Laura DeMarinis

Alessandra Fusco

### Epidemiologia

Il **trauma cranio-encefalico** (TCE) è da tempo considerato come una delle possibili cause di ipopituitarismo (*cf. cap 7 a pag 87*). La reale prevalenza e le caratteristiche del problema sono peraltro assai più rilevanti di quanto sospettato precedentemente: il 25-50% dei pazienti con TCE in età adulta possono presentare gradi diversi di ipopituitarismo. L'ipopituitarismo post-traumatico è una condizione clinica di notevole importanza, considerato che la popolazione più a rischio di un trauma cranico è costituita da adulti con meno di 35 anni.

A seguito di un trauma cranico la funzione ipofisaria può modificarsi in maniera dinamica, in particolare entro i primi 12 mesi dall'evento traumatico, con possibile comparsa di nuovi deficit o risoluzione di eventuali deficit presenti nella fase immediatamente post-acuta. **Gli ormoni ipofisari danneggiati con maggior frequenza sono il GH e le gonadotropine.**

Anche le emorragie subaracnoidee (ESA) ed i tumori cerebrali a sede extra-sellare (TE) possano associarsi ad ipopituitarismo. La scarsa conoscenza di questa problematica e la particolare difficoltà diagnostica in base alla sintomatologia clinica implicano che questa condizione di ipofunzione ipofisaria e le sue complicanze a medio e lungo termine non siano né diagnosticate né trattate con adeguata terapia sostitutiva.

Nei pazienti che sopravvivono ad un'**emorragia subaracnoidea**, è stata riscontrata la presenza di almeno un deficit ipofisario in una percentuale dal 37 al 50% dei casi, quindi molto più frequente di quanto finora sospettato.

Pazienti con **tumori intra-cranici extra-sellari**, sottoposti ad intervento chirurgico di asportazione della lesione, possono sviluppare ipopituitarismo nel 10-20% dei casi. Analogamente al TCE, il danno ipofisario colpisce più frequentemente la secrezione di GH e gonadotropine.

### Patogenesi

I meccanismi del danno ipofisario in corso di TCE, ESA e/o TE non sono del tutto noti. L'ipotesi più plausibile sembra essere quella del **danno vascolare**. Infatti, l'80-90% dell'apporto di sangue all'ipofisi anteriore deriva dai vasi che attraversano il peduncolo ipofisario (*cf. cap 1b a pag 15*), struttura anatomica molto fragile. Il danno peduncolare potrebbe derivare da compressione a causa di edema, frattura del cranio, emorragia, aumentata pressione intracranica, ipossia. Gli stessi meccanismi possono danneggiare i nuclei ipotalamici, con conseguente ridotta o assente secrezione dei fattori di rilascio ipotalamici e compromissione della funzione ipofisaria.

In alternativa al danno vascolare, è ipotizzabile un **danno meccanico diretto** a livello di ipotalamo, peduncolo ipofisario e/o ipofisi anteriore. Nel caso dei tumori cerebrali, altre possibili cause sono l'incremento della pressione intra-cranica nelle masse voluminose e/o il danno vascolare in corso di intervento chirurgico.

## Quadro clinico

Variabile sulla base del numero e del tipo di deficit ipofisari presenti, ma è del tutto sovrapponibile all'ipopituitarismo da cause classiche (*cf* cap 7 a pag 87). In alcuni casi, sia per la patologia di base che per la gravità dell'ipopituitarismo, l'esordio clinico può essere drammatico, con stato comatoso e necessità di ricovero in terapia intensiva.

I sintomi più frequenti sono la comparsa di amenorrea/infertilità nella donna e calo della *libido* nell'uomo, ed, in entrambi, astenia ed incremento ponderale ingiustificato. La comparsa di diabete insipido sembra essere meno frequente di quanto si riteneva in passato.

In alcuni casi il quadro clinico può essere subdolo e la diagnosi difficile; la presenza di disabilità cognitive e psichiche croniche in un paziente con pregresso trauma cranico deve essere considerata la spia di un possibile ipopituitarismo misconosciuto.

## Diagnosi

È analoga a quella dell'ipopituitarismo da altre cause (*cf* cap 7 a pag 88).

L'anomalia morfologica della regione sellare più frequente dopo TCE è la sella vuota post-traumatica; sono state osservate anche disomogeneità di segnale, deficit di perfusione o perdita del segnale della neuro-ipofisi.

Lo *screening* ormonale va effettuato sia in pazienti con trauma di recente insorgenza, sia nei casi in cui il trauma si è verificato anni prima. Un documento di consenso pubblicato nel 2005 raccomanda lo **screening della funzione ipofisaria in tutti i pazienti con trauma cranico moderato-grave (Glasgow Coma Scale', GCS <13)**.

Va tenuto presente però che **anche traumi di lieve entità** possono danneggiare la funzione ipofisaria. Pertanto, sulla base dei dati al momento disponibili in letteratura, sarebbe opportuno eseguire lo *screening* della funzione ipofisaria anche in pazienti con GCS 13-15 che presentano alterazioni morfologiche (es. emorragia) in sede cerebrale. In caso di quadro clinico di ipopituitarismo ad insorgenza acuta (diabete insipido, iponatremia, ipotensione grave) lo *screening* ormonale della funzione ipofisaria va eseguito in tutti i pazienti, indipendentemente dalla gravità del trauma. In pazienti portatori di tumore cerebrale benigno o sottoposti ad intervento di asportazione dello stesso è indicata la valutazione della funzione ipofisaria.

Infine, in tutti i pazienti con ipopituitarismo definito idiopatico è necessaria un'accurata anamnesi che riguardi precedenti eventi traumatici o interventi chirurgici per neoplasie cerebrali.

## Terapia

Le terapie ormonali sostitutive devono essere somministrate a tutti i pazienti con TCE, ESA o TE in cui è stato diagnosticato l'ipopituitarismo, con le stesse modalità con cui viene solitamente corretto (*cf* cap 7 a pag 90).

In tutti questi casi il *follow-up* periodico è indicato, in quanto è stata osservata una variazione dinamica tempo-dipendente della funzione ipofisaria (intesa sia come miglioramento che come peggioramento), soprattutto nel primo anno dopo l'evento traumatico.

<sup>1</sup> La scala del coma di Glasgow prende in considerazione tre parametri nel paziente critico (apertura degli occhi, risposta verbale, risposta motoria), attribuendo ad ognuno un punteggio da un minimo di 1 a un massimo di 4-6, la cui somma costituisce il punteggio totale: più il coma è grave, più basso è quindi il punteggio (lieve 13-15, moderato 9-12, grave < 9).

## Bibliografia

- Benvenega S, Campenni A, Ruggeri RM, et al. Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 1353-61.
- Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 6085-92.
- 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.
- De Marinis L, Fusco A, Bianchi A, et al. Hypopituitarism findings in patients with primary brain tumors 1 year after neurosurgical treatment: preliminary report. *J Endocrinol Invest* 2006, 29: 516-22.
- Schneider HJ, Rovere S, Corneli G, et al. Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. *Eur J Endocrinol* 2006, 155: 559-66.
- Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005, 19: 711-24.

## 22. Il coinvolgimento ipotalamo-ipofisario nelle malattie sistemiche

Ferdinando Valentini

La ghiandola ipofisaria può essere coinvolta da un gran numero di patologie sistemiche di interesse internistico. In alcuni casi l'ipofisi è direttamente coinvolta dalla malattia che colpisce anche altri organi e sistemi, mentre in altri casi la malattia primaria ha effetti indiretti sulla funzione ipofisaria.

Spesso l'endocrinologo viene coinvolto da altri specialisti nella valutazione di un paziente affetto da una specifica patologia non endocrina. Spesso la diagnosi della malattia di base è già stata posta ed è quindi necessario:

- valutare la funzione dell'adeno-ipofisi in tutti i suoi assi funzionali;
- escludere un eventuale diabete insipido (*cf*r cap 10 a pag 105);
- escludere alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico (ad esempio SIADH, *cf*r cap 11 a pag 109);
- acquisire immagini RMN della regione sellare.

### Malattie infettive

La **tubercolosi** ha un particolare tropismo per le meningi della base cranica e a volte può coinvolgere la regione sellare provocando insufficienza adeno- (*cf*r cap 7 a pag 87) e/o neuro-ipofisaria (*cf*r cap 10 a pag 105 e fig 25a.26 a pag 183).

La meningite tubercolare inoltre può essere causa della sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH) (*cf*r cap 11 a pag 109).

Infine, la meningite tubercolare "guarita" può determinare, per calcificazioni della base cranica e della regione peri-peduncolare, ipopituitarismo e/o diabete insipido a distanza a volte di anni dalla guarigione della malattia. In questi casi la TC del basicranio evidenzia caratteristiche calcificazioni.

Nella sindrome da immuno-deficienza acquisita da **infezione da HIV** l'interessamento ipotalamo-ipofisario può essere legato ad un'infezione retrovirale diretta o al coinvolgimento della regione sellare nel corso delle molte infezioni opportunistiche tipiche di questa patologia. Tra i possibili agenti eziologici più comuni ricordiamo: *Cytomegalovirus*, *Pneumocystis Carinii*, *Toxoplasma Gondii*, vari tipi di infezioni micotiche sistemiche. Anche in assenza di infezioni sistemiche, nell'AIDS sono possibili disfunzioni ipofisarie che possono riflettere il danno ipofisario in corso di gravi malattie sistemiche. Anche l'iponatremia da SIADH (*cf*r cap 11 a pag 109) è frequente.

Le **encefaliti virali**, provocate da un ampio gruppo di virus encefalotropi, possono danneggiare in modo permanente la funzionalità ipotalamo-ipofisaria con conseguenti quadri di ipopituitarismo (*cf*r cap 7 a pag 87).

In rari casi nel decorso di **sepsi batteriche** o di **infezioni fungine sistemiche** si possono formare **ascessi** della regione sellare. Spesso si tratta di casi gravissimi e a prognosi infausta.

L'**infezione luetica** dell'ipotalamo e dell'ipofisi è un evento raro nella fase terziaria. Assume il classico aspetto della gomma luetica, che può dare sintomi "massa" sellari ed extra-sellari, così come sintomi legati all'ipopituitarismo (*cf*r cap 7 a pag 87).

## Insufficienza renale cronica

Nell'uremia si osserva un aumento della secrezione basale di **GH** e una risposta paradossa alla somministrazione di glucosio per *os* (OGTT). Nell'uremico le concentrazioni di **IGF-I** sono ridotte.

La **PRL** circolante è modicamente incrementata in molti pazienti con IRC in fase terminale in terapia dialitica, probabilmente per un aumento della secrezione più che per una riduzione della *clearance* dell'ormone. Il trapianto renale inverte questa condizione di iperprolattinemia che concorre all'ipogonadismo nell'uremia. In realtà il disturbo gonadico di questi pazienti è senza dubbio multi-fattoriale, provocato da deficit centrale e periferico della **funzione gonadica**.

L'**asse ipofisi-tiroide** è modicamente alterato nell'ambito di una "euthyroid sick syndrome".

L'**asse ipofisi-surrene** rimane integro anche in fase uremica.

## Epatopatie croniche

Nei pazienti affetti da cirrosi epatica, la secrezione di **GH** è aumentata, con risposta paradossa al glucosio. I livelli serici di IGF-I sono marcatamente ridotti, quale risultato della riduzione della sintesi epatica, con conseguente ridotto *feed-back* sulla sintesi di GH.

Le alterazioni del metabolismo degli **ormoni tiroidei** possono essere inquadrare nella "euthyroid sick syndrome".

L'**asse ipofisi-surrene** mantiene integra la sua attività anche negli stadi avanzati della cirrosi. Gli elevati livelli di CBG aumentano i valori di cortisolo plasmatici.

L'**ipogonadismo** in corso di epatopatie croniche gravi dipende da meccanismi multi-fattoriali, dove nei casi di etilismo cronico prevale il danno testicolare primario e nei casi di patologia epatica non alcolica l'alterato metabolismo periferico dell'estradiolo (aumentata aromatizzazione degli androgeni, specie dell'androstenedione). Le donne in età fertile con epatopatia cronica alcolica hanno livelli di estradiolo inferiori alla norma con incremento dell'estrone, probabilmente per alterazione del metabolismo epatico degli estrogeni. I livelli di FSH e LH sono nella norma e rispondono normalmente al GnRH.

## Malattie sistemiche gravi

In caso di malattie sistemiche gravi, si osservano varie alterazioni endocrine della funzione adeno-ipofisaria.

Nella prima settimana di uno stress maggiore di solito si evidenzia un incremento della **funzione cortico-surrenalica**, principalmente per effetto dell'aumento della sintesi e secrezione del CRH, con conseguente ipersecrezione di ACTH, cortisolo e androgeni cortico-surrenalici. Nelle settimane successive si osserva una riduzione della sintesi degli **androgeni**, con massimizzazione della secrezione degli steroidi gluco-attivi.

**PRL** e **GH** sono frequentemente stimolati da stress maggiori, malattie sistemiche gravi, traumi chirurgici e non chirurgici, con il ritorno alla normalità nelle fasi di recupero della malattia. Nelle ore iniziali di questo tipo di stress anche le **gonadotropine** ipofisarie mostrano un transitorio incremento, seguito nei giorni successivi da una progressiva riduzione con conseguente caduta dei livelli circolanti di testosterone e di estradiolo. Il deficit gonadotropinico tipico di queste condizioni cliniche riconosce vari meccanismi, quali ipercortisolismo, iperproduzione di oppioidi endogeni, iperprolattinemia, riduzione dei livelli degli ormoni tiroidei nell'ambito della "euthyroid sick syndrome".

## Neoplasie maligne metastatiche

Nell'1-12% delle casistiche autoptiche si osservano metastasi in sede ipotalamo-ipofisaria, frequentemente localizzate nell'ipofisi posteriore, che riceve sangue dal circolo sistemico tramite l'arteria ipofisaria inferiore (mentre l'ipofisi anteriore non ha un significativo apporto di sangue sistemico, essendo irrorata principalmente dal sangue del circolo portale ipotalamo-ipofisario) (*cfr cap 1b a pag 15*).

**Le neoplasie che con maggior frequenza danno metastasi nella regione sellare e sovra-sellare sono il carcinoma mammario e il polmonare.**

La gran parte di queste metastasi è asintomatica, ma si calcola che circa il 7% possa dare quadri più o meno completi di **diabete insipido** (*cfr cap 10 a pag 105*) e in una percentuale più piccola di **ipopituitarismo** (*cfr cap 7 a pag 87*).

**Nei pazienti neoplastici la presenza di una lesione espansiva in sede sellare/sovra-sellare è fortemente sospetta per metastasi in questa regione solo se associata a diabete insipido.**

## Emocromatosi e Emosiderosi

Nell'emocromatosi idiopatica e nella più frequente emosiderosi dei pazienti politrasfusi (tipica nei soggetti affetti da  $\beta$ -thalassemia maior) è frequente l'**ipogonadismo ipogonadotropo** con quadri clinici differenti in relazione all'età di insorgenza della malattia. È molto più raro il deficit di GH, di TSH e di ACTH. Il coinvolgimento ipofisario in queste patologie è più raro nelle donne in età fertile, probabilmente per l'effetto "positivo" della perdita di ferro con il sangue mestruale. I dati anatomico-patologici dimostrano che l'accumulo di ferro esercita un danno preferenziale sulle cellule gonadotrope rispetto a tutte le altre cellule secernenti dell'adeno-ipofisi.

Il **quadro RMN** è tipicamente caratterizzato da un segnale ipointenso della ghiandola nelle sequenze T1-pesate (*cfr fig 25a.17 a pag 178*).

La **terapia** di sottrazione del ferro (salassi e chelanti del ferro) non è in grado di migliorare il deficit gonadotropo, una volta che questo si sia manifestato. La terapia è quindi rivolta alla sostituzione ormonale (gonadotropine nel caso di desiderio di fertilità o steroidi sessuali in tutti gli altri casi, *cfr cap 8 a pag 94*).

## Sarcoidosi

La sarcoidosi coinvolge il sistema nervoso centrale in circa il 5% dei casi, e in un terzo di questi sono interessati ipotalamo e ipofisi. Possono essere presenti danni campimetrici ed oftalmoplegia.

Nella maggior parte dei casi la disfunzione sembra essere primitivamente ipotalamica con secondario deficit delle tropine ipofisarie e quadri di **ipopituitarismo** parziale o globale (*cfr cap 7 a pag 87*). È frequente l'**iperprolattinemia** (*cfr cap 4d a pag 58*) per compressione del peduncolo ipofisario con valori che raramente superano i 100 ng/mL. Sono relativamente frequenti disturbi del metabolismo idro-elettrolitico, spesso con quadri conclamati di **diabete insipido** (*cfr cap 10 a pag 105*) per danno dei neuroni ipotalamici secernenti ADH.

L'aspetto **neuroradiologico** della sarcoidosi ipotalamo-ipofisaria si manifesta alla RMN con immagini iperintense nelle sequenze T2-pesate (*cfr fig 25a.25 a pag 182*), mentre alla TC encefalo le lesioni sarcoidee appaiono assumere in modo netto il contrasto iodato.

La **terapia** corticosteroidica non ripristina l'alterazione della funzione ipofisaria; in questi casi è efficace solo la terapia ormonale sostitutiva.

## Istiocitosi X

L'istiocitosi X è caratterizzata dal coinvolgimento di un gran numero di organi ed apparati a causa di lesioni granulomatose composte di istiociti ricchi di lipidi, eosinofili, linfociti e plasmacellule. Ipotalamo e neuro-ipofisi sono frequentemente interessati dalla malattia.

Il **diabete insipido** (*cfr cap 10 a pag 105*) è il disturbo endocrino più comune e si osserva in circa il 50% dei casi. Frequente anche il **deficit di GH** (5-40%), con diversi aspetti clinici in relazione all'età di insorgenza della malattia (prima o dopo il termine della crescita) (*cfr cap 12 a pag 116 e cap 9 a pag 101*). In questi casi il deficit di GH è sempre secondario al difetto di sintesi e secrezione del GHRH ipotalamico. Anche l'**iperprolattinemia** (*cfr cap 4d a pag 58*), presente nella maggioranza dei pazienti, è legata al danno ipotalamico e conduce a quadri di ipogonadismo secondario.

Alle immagini in **RMN** le masse granulomatose dell'istiocitosi X appaiono come lesioni che assumono contrasto precocemente rispetto al tessuto sano circostante (*cfr fig 25a.25 a pag 182*).

Le **terapie** messe in atto per la malattia di base (corticosteroidi, poli-chemioterapia anti-blastica e radioterapia) sono raramente in grado di invertire il deficit ipotalamo-ipofisario, che necessita quindi di un'appropriata terapia ormonale sostitutiva (*cfr cap 7 a pag 87*).

## Amiloidosi

Nelle pareti vasali e nelle aree interstiziali di ipofisi di soggetti anziani normali come nei casi di amiloidosi sistemica sono frequentemente osservabili depositi microscopici di amiloide.

La funzione ipofisaria è peraltro sempre normale e sono rari i casi di ipopituitarismo (*cfr cap 7 a pag 87*) descritti nel corso di questa rara malattia sistemica.

## Invecchiamento

Nel corso dell'invecchiamento fisiologico vi sono molte alterazioni endocrine ipofisarie.

La **secrezione di GH** declina in modo progressivo con l'età, come dimostrato dai risultati della secrezione di GH nelle 24 ore e dalla riduzione consensuale dell'IGF-I. Questa riduzione della secrezione di GH, per cui è stato coniato il termine di somatopausa, è prevalentemente legata alla riduzione dell'ampiezza e della durata dei picchi secretori del GH durante il sonno ed è legata all'aumento del tono somatostatinergico ipotalamico. È ancora in fase di studio clinico il significato definitivo di queste variazioni degli aspetti neuroendocrini nell'invecchiamento fisiologico.

In assenza di malattie sistemiche gravi, l'**asse ipofisi-surrene** rimane integro anche nell'anziano.

## Malnutrizione

La malnutrizione riduce la produzione di **IGF-I** e si associa ad un incremento della secrezione basale di **GH** per la riduzione del *feed-back*. Le risposte del GH al carico glucidico sono paradossalmente aumentate.

## Neoplasie Endocrine Multiple e Sindromi Polighiandolari

Nel corso della **MEN-1** sono frequenti (42%) tumori ipofisari associati a tumori insulo-pancreatici e ad iperplasia delle paratiroidi (*cfr cap 17 a pag 137*). Raramente sono la prima manifestazione della malattia.

Nelle **sindromi polighiandolari auto-immuni** il coinvolgimento dell'ipofisi è raro. Infatti, l'ipofisite auto-immune (*cfr cap 16 a pag 133*) si associa a queste sindromi solo in casi eccezionalmente rari. Sono stati trovati anticorpi anti-cellule lattotrope in circa il 7% dei pazienti con questi disturbi auto-immuni (ma la secrezione di PRL rimane nella norma), e anticorpi anti-cellule ADH-secerenti nel 31% dei soggetti affetti da diabete insipido idiopatico.

## Ipotiroidismo primario

Nell'ipotiroidismo primario non trattato si può osservare un'iperattivazione delle cellule tireotrope, con possibile iperplasia: specialmente in età pediatrica questa iperfunzione a volte mima una lesione espansiva ipofisaria ("**feed-back adenoma**" *cfr oltre*), con componente anche sovra-sellare.

È presente **iperprolattinemia**, legata all'effetto del TRH sulle cellule lattotrope dell'ipofisi. La sintesi e la secrezione del **GH** sono ridotte, così come le risposte ai test provocativi.

**Cortisolo e ACTH** sono nella norma, così come la secrezione delle **gonadotropine** nei soggetti adulti.

## Adenomi da *feed-back*

In corso di iposurrenalismo primario (malattia di Addison), di sindromi adreno-genitali e di ipogonadismo primario ad insorgenza pre-puberale possono comparire espansioni del tessuto ipofisario. Al giorno d'oggi si tratta di eventi di eccezionale rarità, poiché le terapie sostitutive sono quasi sempre istituite con relativa tempestività.

## Sindrome di Sheehan

Nella gravidanza gli estrogeni determinano iperplasia ipofisaria, che può raggiungere dimensioni considerevoli a termine (*cfr cap 19 a pag 143*). L'aumento del volume ipofisario costituisce la base anatomo-funzionale della sindrome, che viene causata da una necrosi ipofisaria acuta dopo un parto complicato, per ipotensione acuta sistemica determinata da grave emorragia *post-partum* non adeguatamente trattata. In passato era una delle cause più frequenti di panipopituitarismo (*cfr cap 7 a pag 87*), ma oggi è diventata rarissima per le migliorate condizioni di assistenza clinica al parto.

Speciale attenzione deve essere prestata solo al caso della donna affetta da diabete mellito pre-gravidico, che ha una particolare vulnerabilità per eventi infartuali intra-ghiandolari, spesso presenti in modo minimo già nel periodo *pre-partum* ed evoluti fino alla necrosi grave nel *post-partum*.

## Bibliografia

Carlson HE. Pituitary function in systemic disorders. In Melmed S ed. "The Pituitary" Blackwell Science Inc 2nd ed. 2002: 613-27.

## 23. Iposurrenalismo centrale

Giuseppe Reimondo & Massimo Terzolo

### 23.a. Da pregresso trattamento steroideo

I gluco-corticoidi sono utilizzati nel trattamento di numerose condizioni patologiche. Tra i molteplici effetti collaterali della terapia steroidea cronica va considerata l'azione di *feed-back* negativo sulla produzione endogena dell'ACTH, con conseguente riduzione della sintesi di cortisolo e iposurrenalismo. Il **tempo richiesto per il raggiungimento dell'effetto soppressivo** dipende non solo dalla dose, dalla durata e frequenza della terapia o dallo schema di somministrazione, ma anche dalle caratteristiche individuali del paziente. Per evitare la potenziale comparsa degli effetti collaterali legati al trattamento steroideo, è necessario ridurre la posologia dello steroide alla minor dose in grado di controllare la malattia. Per evitare invece la comparsa di iposurrenalismo, la posologia va ridotta con gradualità. Pur non essendo disponibili linee guida in merito, le seguenti **indicazioni pratiche** (*cf. tab 23a.1*) permettono di **identificare i pazienti a maggior rischio** di sviluppare una soppressione funzionale dell'asse HPA.

**Tabella 23a.1**

Dose e durata del trattamento steroideo	Possibilità di iposurrenalismo	Raccomandazioni
Prednisone > 20 mg/die per più di tre settimane	Alta	<b>Durante il trattamento</b> , le condizioni di stress acuto non richiedono incremento di dose. <b>Alla sospensione, trattamento</b> come in tutti i pazienti con insufficienza surrenalica secondaria, senza che sia necessario eseguire l'ACTH-test per la valutazione della funzione surrenalica. Il periodo di trattamento sostitutivo è dipendente da molti fattori individuali. Tale variabilità influenza anche la tempistica del monitoraggio clinico e laboratoristico. Primo controllo a 1 mese dalla sospensione, con dosaggio di cortisolo alle ore 8 dopo 24-48 ore di sospensione della terapia sostitutiva: la persistenza di valori di cortisolo < 100 nmol/L (4 µg/dL) pone l'indicazione a proseguire indefinitamente la terapia; valori compresi tra 100 e 250 nmol/L (4-9 µg/dL) pongono l'indicazione a proseguire temporaneamente la terapia sostitutiva e alla rivalutazione periodica anche con ACTH test.
Steroidi per meno di tre settimane (a qualunque dosaggio) o steroidi somministrati a giorni alterni	Bassa	Basse dosi di gluco-corticoidi durante situazioni di stress maggiore (eventi traumatici, interventi chirurgici, ipertensione elevata)
Prednisone 10 - 20 mg/die per più di tre settimane o < 10 mg/die per periodi prolungati	Intermedia	Test di valutazione della riserva surrenalica solo dopo interruzione troppo rapida del trattamento o in previsione di intervento chirurgico.

Per gli altri steroidi considera le dosi equivalenti (cfr tab 23a.2)

Tabella 23a.2 – EQUIVALENZA DEGLI STEROIDI	
Cortisone	25 mg
Idrocortisone	20 mg
Deflazacort	6 mg
Prednisone	5 mg
Metil-prednisolone	4 mg
Triamcinolone	4 mg
Desametasone	0.75 mg
Betametasone	0.75 mg

**Glucocorticoidi per via inalatoria** in soggetti asmatici. Nonostante il ridotto numero di studi controllati, i glucocorticoidi per via inalatoria manifestano un effetto sistemico. Per questo motivo, va considerata la possibilità di un'insufficienza surrenalica sub-clinica in tutti i pazienti trattati cronicamente con steroidi per via inalatoria. Tuttavia, il rischio di sviluppare insufficienza surrenalica o crisi addisoniane acute nei pazienti sottoposti a trattamento con dosi convenzionali di steroide per via inalatoria è molto modesto.

Bisogna comunque considerare come il livello di evidenza associato a queste raccomandazioni sia subottimale, poiché l'iposurrenalismo iatrogeno da trattamento steroideo cronico è argomento di difficile valutazione, affrontato in maniera limitata da parte degli endocrinologi. Tuttavia, va sottolineato che la diffusione del trattamento steroideo cronico e le potenziali gravi conseguenze negative dell'iposurrenalismo consigliano una maggior attenzione verso questi pazienti.

**Raccomandazione:** l'iposurrenalismo iatrogeno è largamente sottostimato nella pratica clinica ed è compito dell'endocrinologo affrontare questa difficile problematica con tutti quei colleghi (anestesisti, chirurghi, reumatologi, pneumologi) che impiegano dosi terapeutiche di steroidi per periodi prolungati.

### Bibliografia

- Pensabeni-Jasper T, Panush RS. Review on corticosteroid usage: observations at a community hospital. *Am J Med Sci* 1996, 311: 234-9.
- Nieman LK, Kovacs WJ. Pharmacologic use of glucocorticoids. *UpToDate* 2007.
- Christy NP. Principles of systemic corticosteroid therapy in nonendocrine disease. In: *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, 3<sup>rd</sup> ed, Bardin CW (Ed), BC Decker, New York, 1988, p. 104.
- Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999, 159: 941-55.
- Masoli M, Weatherall M, Holt S, et al. Inhaled fluticasone propionate and adrenal effects in adult asthma: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006, 28: 960-7.

## 23.b. Il rischio chirurgico del paziente trattato cronicamente con steroidi

Gli interventi chirurgici rappresentano una condizione potente di stress. I livelli di ACTH aumentano in concomitanza dell'incisione e durante tutta la durata dell'intervento, ma la maggiore quantità di ACTH e cortisolo viene secreta nell'immediato periodo post-operatorio, come risposta al dolore, dopo la perdita dell'effetto anestetico.

Durante l'intervento chirurgico, l'incremento della secrezione di cortisolo è molto **variabile**, a causa dei farmaci concomitanti, dell'età e della patologia in atto. Nel soggetto normale la produzione di cortisolo da parte della ghiandola surrenalica è di circa 5-7 mg/m<sup>2</sup>/die; manovre chirurgiche minori aumentano la produzione giornaliera di cortisolo fino a 50 mg/die, interventi maggiori a 75-100 mg/die; solo raramente, in condizioni di estremo stress, la produzione di cortisolo supera i 200 mg al giorno.

### Raccomandazioni

Si consiglia di inquadrare i pazienti sottoposti a trattamento cronico con glucocorticoidi secondo le raccomandazioni espresse nel precedente capitolo (*cf. cap 23a a pag 160*). In questi pazienti la modalità di somministrazione degli steroidi è indicata nella tabella sottostante.

Nei pazienti ad incerta definizione funzionale dell'asse HPA (glucocorticoidi a dosi intermedie (10-20 mg/die di prednisone o equivalenti) o per periodi < 3 settimane) si deve:

- eseguire un test di stimolo per valutare la riserva funzionale surrenalica se vi è un tempo sufficiente,
- oppure iniziare il trattamento con glucocorticoidi dal pre-operatorio.

Tuttavia, non vi è accordo sui test da utilizzare e la loro interpretazione non è univoca. Infatti, la risposta deficitaria all'**ACTH-test** può predire l'insorgenza di complicanze chirurgiche solo in alcuni pazienti, mentre in altri la risposta allo stress chirurgico rimane normale. Il test con ACTH a basse dosi (1 µg) e il test con insulina sono oggi ritenuti i test più affidabili per la definizione della soppressione dell'asse HPA. È generalmente acquisito che una risposta normale (*cut-off* di 18 µg/dL) non richieda un incremento della dose peri-operatoria di glucocorticoidi.

 È del tutto ingiustificato trattare con glucocorticoidi tutti i pazienti che nei 6-12 mesi precedenti l'intervento chirurgico sono stati trattati per più di una settimana con dosi di prednisone > 5 mg/die (o dosi equivalenti di altri cortisonici).

**Uso prolungato di steroidi per via inalatoria o topica:** nonostante la possibilità di una soppressione surrenalica sub-clinica, l'impiego sistematico di steroidi in preparazione all'intervento chirurgico non è raccomandato, a meno che non vi sia un quadro clinico suggestivo per iposurrenalismo.

I pazienti che assumono glucocorticoidi cronicamente vanno monitorati attentamente, in quanto gli steroidi, sopprimendo la risposta reattiva, possono contribuire all'insorgenza di complicanze infettive post-operatorie.

**Tabella 23b.1 – INDICAZIONI PER LA COPERTURA STEROIDEA PERI-OPERATORIA NEI PAZIENTI IN TERAPIA CON GLICOCORTICOIDI ESOGENI**

<b>Procedure minori o che richiedono la sola anestesia locale</b>	Non sono necessarie dosi supplementari. Proseguire l'usuale dose di steroidi con cui il paziente è in terapia.
<b>Stress chirurgici moderati</b>	Proseguire con l'usuale dose di steroidi. Somministrare 50 mg di idrocortisone ev bolo appena prima della procedura e 25 mg ogni 8 ore nelle 24 ore successive all'intervento. In seguito, tornare all'usuale dose terapeutica.
<b>Stress chirurgici maggiori</b>	Proseguire con l'usuale dose terapeutica. Somministrare 100 mg di idrocortisone ev bolo prima dell'induzione dell'anestesia e 50 mg ogni 8 ore per 24 ore. Ridurre il dosaggio, dimezzandolo ogni giorno, fino alla dose di mantenimento.

### Bibliografia

- Udelsman R, Norton JA, Jelenich SE, et al. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 64: 986-94.
- Raff H, Norton AJ, Flemma RJ, Findling JW. Inhibition of the adrenocorticotropin response to surgery in humans: Interaction between dexamethasone and fentanyl. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 65: 295-8.
- Lamberts SW, Bruining HA, deJong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997, 337: 1285-92.
- Salem M, Tainsh RE, Bromberg J, et al. Perioperative glucocorticoid coverage: a reassessment 42 years after the emergence of a problem. *Ann Surg* 1994, 219: 416-25.
- Glowniak JV, Loriaux DL. A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. *Surgery* 1997, 121: 123-9.
- Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002, 287: 236-40.
- Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003, 139: 194-204. Erratum in: *Ann Intern Med* 2004, 140: 315.
- Welsh GA, Manzullo EF, Nieman LK. The surgical patient taking glucocorticoids. *UpToDate* 2007.

## 24. Le recidive di adenoma, gli adenomi aggressivi e i carcinomi ipofisari

Giovanni Lasio

Melina Castiglione & Martin Lorenzetti & Francesco Costa

Innanzitutto è necessario distinguere fra **residui post-trattamento** che manifestano una tendenza alla crescita e **vere recidive** dopo sicura guarigione, tenendo presente che una vera recidiva può comparire anche a più di 15 anni dal trattamento iniziale. Dal punto di vista clinico è chiaramente diversa l'importanza della persistenza di un residuo tumorale o della comparsa di una recidiva di un adenoma clinicamente non funzionante, rispetto a quella di un adenoma secernente.

### Le recidive

La letteratura è abbastanza scarna sull'argomento recidive degli adenomi ipofisari e loro trattamento.

La percentuale di recidiva vera degli **adenomi clinicamente non funzionanti** (cfr cap 4c a pag 55) varia fra 0 e 16%, ma solo il 7% di questi pazienti sviluppa sintomi legati alla ricrescita del tumore. Un nuovo intervento, talvolta seguito dalla radiochirurgia (cfr cap 28c a pag 225), o il trattamento radiochirurgico da solo controllano la malattia a lungo termine in più del 90% dei casi.

La definizione di recidiva degli **adenomi GH-secernenti** (cfr cap 4e a pag 63) è complessa, perché dipende dai criteri che sono stati adottati per definire il risultato del primo intervento. La recidiva degli adenomi GH-secernenti rappresenta fino al 18% dei casi. Un nuovo intervento è curativo nel 48% dei casi, mentre una percentuale significativamente più alta di controllo della malattia (IGF-I normale per età e GH < 2-2.5 µg/L) (fino al 90%) si raggiunge con il trattamento medico (con SA/pegvisomant) in associazione o meno alla radiochirurgia.

Le recidive degli **adenomi ACTH-secernenti** (cfr cap 4f a pag 69) sono più frequenti (fino al 35%) e possono comparire anche 20 anni dopo la remissione dell'ipercortisolismo. Un nuovo intervento, oppure il trattamento radiochirurgico, possono essere efficaci nel 60% dei pazienti. Vi è poi da ricordare che nel 35% dei casi sono state osservate nuove recidive dopo II chirurgia efficace. Tanto il re-intervento quanto la radioterapia/radiochirurgia espongono il paziente ad un rischio elevato di ipopituitarismo.

I **prolattinomi** (cfr cap 4d a pag 58) operati recidivano in percentuali assai variabili, fra il 20 e l'80% dei casi. Tuttavia, va ricordato che attualmente l'indicazione neurochirurgica è riservata solo ai pazienti intolleranti o resistenti al trattamento farmacologico. Per questi motivi la chirurgia è frequentemente associata alla radioterapia/radiochirurgia. Comunque, va considerato che i pazienti con prolattinoma resistente al trattamento farmacologico possono frequentemente recidivare e richiedono pertanto uno stretto *follow-up*.

In ogni caso un secondo intervento è gravato da maggiori rischi e da un tasso di complicanze più elevato; dopo radiochirurgia può manifestarsi ipopituitarismo, mentre assai meno frequente è la comparsa di deficit di nervi cranici.

### Gli adenomi aggressivi e i carcinomi

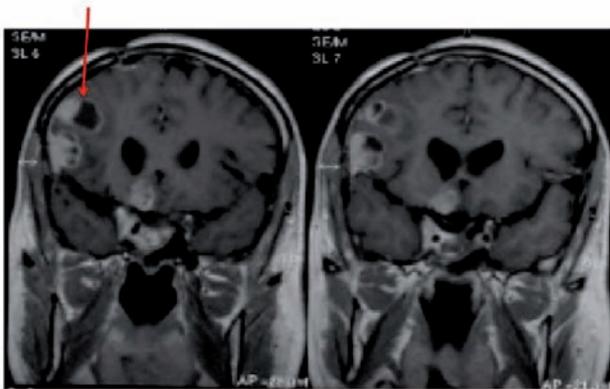
Gli adenomi ipofisari realmente aggressivi sono rari e non rappresentano più del 2% di tutti i tumori. Sono caratterizzati dalla macro-invasività e dalla crescita rapida. È difficile

asportarli radicalmente e mostrano una notevole tendenza a recidivare in tempi rapidi. Un obiettivo più realistico rispetto alla guarigione è, quindi, quello del controllo della malattia.

In questi pazienti le caratteristiche istologiche tipiche della malignità sono assenti e tutti i metodi sviluppati per accertare la capacità proliferativa di questi tumori (per esempio la valutazione di Ki67-MIB-1) danno risultati troppo variabili e spesso contraddittori.

**La presenza di metastasi a distanza (cfr fig 24.1) è la caratteristica peculiare del carcinoma ipofisario.** Sono tumori molto rari (ne sono riportati 130 casi in letteratura), che possono derivare da qualsiasi istotipo di adenoma ipofisario. In molti casi sono inizialmente adenomi benigni, a crescita lenta, che col passare del tempo assumono caratteristiche di malignità.

Non esistono protocolli di trattamento di queste rare lesioni ed anche regimi molto aggressivi, che comprendono l'intervento quanto più radicale possibile, la radioterapia-radiochirurgia e la chemioterapia, nonché il trattamento di eventuali metastasi, sono associati con una sopravvivenza relativamente breve.



**Figura 24.1**  
 Metastasi corticali da carcinoma ipofisario

## Bibliografia

- Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. Clinical review: Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 3089-99.
- Kontogeorgos G. Classification and pathology of pituitary tumors. *Endocrine* 2005, 28: 27-35.
- Lopes MB, Scheithauer BW, Schiff D. Pituitary carcinoma: diagnosis and treatment. *Endocrine* 2005, 28: 115-21.
- Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, et al. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer* 1997, 79: 804-12.
- Ragel BT, Couldwell WT. Pituitary carcinoma: a review of the literature. *Neurosurg Focus* 2004, 16: E7.
- Scheithauer BW, Fereidooni F, Horvath E, et al. Pituitary carcinoma: an ultrastructural study of eleven cases. *Ultrastruct Pathol* 2001, 25: 227-42.
- Laws ER Jr, Fode NC, Redmond MJ. Transsphenoidal surgery following unsuccessful prior therapy. An assessment of benefits and risks in 158 patients. *J. Neurosurg* 1985, 63: 823-29.
- Sheehan JP, Jagannathan J, Pouratian N, Steiner L. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature and our experience. In "Pituitary Surgery: a Modern Approach", Laws ER, Sheehan JP, eds. Karger 2006: 185-205.