

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

25. Diagnostica strumentale

25.a. Neuroradiologia

Paola Doneda

Metodiche di indagine

La Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM) rappresentano le modalità diagnostiche principali nello studio dell'anatomia e della patologia sellare/para-sellare. L'Angiografia Digitale a Sottrazione di Immagini può essere indicata nello studio delle lesioni vascolari para-sellari (aneurismi, fistole carotido-cavernose).

Tomografia Computerizzata

Le nuove apparecchiature TC a tecnologia spirale e multistrato permettono di evidenziare la maggioranza dei processi patologici che interessano la regione ipofisaria, seppure con difficoltà in caso di microadenomi. La TC rimane superiore alla RM nello studio delle modificazioni ossee primarie e secondarie e delle calcificazioni intra- e peri-lesionali.

Protocollo:

- sezioni assiali a strato sottile (2 mm) e coronali dirette (o ricostruzioni nei differenti piani dello spazio) in condizioni di base e con m.d.c. ev;
- possibilità di eseguire uno studio angio-TC con m.d.c. (per lo studio delle lesioni vascolari para-sellari).

Indicazioni:

- in urgenza:
 - sindrome da ipertensione endocranica;
 - cefalea ad insorgenza acuta;
 - disturbi visivi;
 - deficit dei nervi cranici;
- come indagini complementare alla RM:
 - per la ricerca di calcificazioni patologiche e di alterazioni ossee del basicranio indotte dalla lesione (talora responsabili di rino-liquorrea);
 - per la definizione dell'anatomia del seno sfenoidale ai fini della pianificazione chirurgica.

Risonanza Magnetica

La sensibilità superiore alla TC, la maggiore risoluzione spaziale e la multiplanarietà permettono una migliore definizione dell'origine della lesione, della morfologia e dei rapporti anatomici.

L'analisi del segnale (operata principalmente con sequenze T1) permette di riconoscere le differenti componenti lesionali: solide, cistiche, emorragiche, ad elevato contenuto proteico, adipose, ed anche calcifiche (in quest'ultimo caso con minore sensibilità rispetto alla TC).

Protocollo:

- Matrice elevata (512)
- Sezioni sottili (2-3 mm), atte ad indagare una regione ristretta, contenente molteplici strutture
- Sequenze Turbo Spin Echo (TSE) T1 coronali e sagittali: immagini a liquor "scuro", ovvero ipointenso, utilizzate sia per la definizione anatomica sia per l'analisi del segnale (*cf. fig 25a.1*).

- Sequenze TSE T2 coronali: immagini a liquor “chiaro”, ovvero iperintenso, sensibili all’aumento del contenuto in acqua (edema, lesioni scarsamente cellulate o con basso rapporto nucleo/citoplasmatico); permettono una migliore definizione delle strutture ottico-chiasmatiche nel contesto delle cisterne sovra-sellari, occupate da liquor (*cfr fig 25a.1*).
- Sequenze TSE T1 con m.d.c. (0.05 mmol/Kg): l’ipofisi, mancando di barriera emato-encefalica, si impregna vivacemente (*cfr fig 25a.1*).
- Sequenze aggiuntive:
 - Sequenze *Gradient Echo* (GRE), sensibili al calcio e alle sostanze paramagnetiche (emoglobina e suoi cataboliti)
 - Sequenze *FLAIR*, aboliscono il segnale del liquor (lesioni a segnale simil-liquorale, come i dermoidi)
 - Sequenze *SPIR*, aboliscono il segnale del grasso (lipomi, teratomi, studio post-operatorio) (*cfr fig 25a.24*)
 - Studio dinamico con m.d.c. in bolo, facilita la visualizzazione dei microadenomi, specie quelli isointensi al parenchima sano o quelli di piccole dimensioni

Indicazioni:

- Patologia endocrina (stati di ipo- o ipersecrezione ipofisaria, diabete insipido)
- Studio e *follow-up* post-chirurgico di lesioni condizionanti effetto massa (cefalea, disturbi visivi, deficit neurologici, ipopituitarismo)
- Studio e *follow-up* di lesioni clinicamente silenti, riscontrate in modo occasionale (incidentalomi).

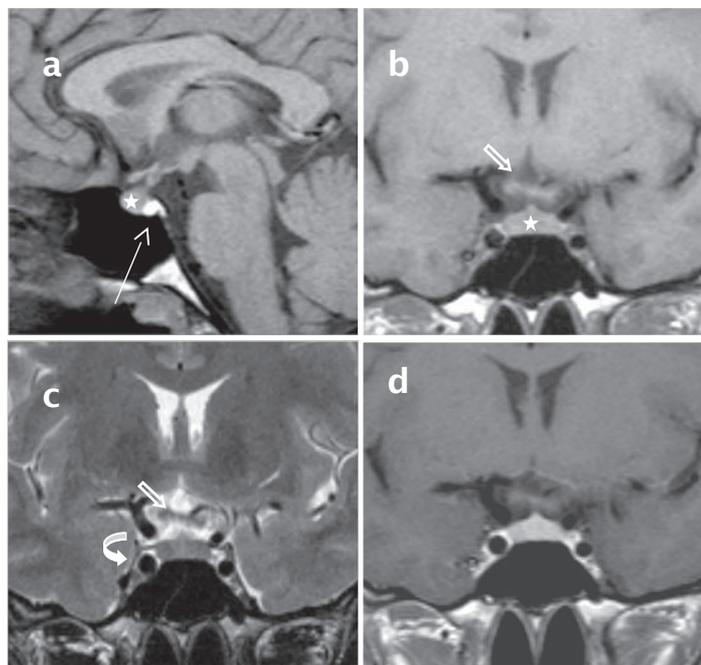


Figura 25a.1

a. sezioni sagittali TSE T1;
 b. sezioni coronali TSE T1 senza m.d.c.;
 d. sezioni coronali TSE T1 con m.d.c.;
 c. sezioni coronali TSE T2.

È ben riconoscibile la spontanea iperintensità della neuroipofisi (freccia). L'adenopofisi (asterisco) ha segnale isointenso alla sostanza bianca cerebrale e mostra omogenea impregnazione dopo m.d.c. Il chiasma ottico (freccia vuota) è circondato dal liquor delle cisterne sovra-sellari. La carotide interna (freccia curva) alloggia nel seno cavernoso, circondata da laghi venosi che si impregnano vivacemente.

Quadri neuroradiologici

Spettro di normalità

È straordinaria la corrispondenza tra le immagini RM e l'anatomia della regione ipofisaria. La spontanea iperintensità in T1 della neuro-ipofisi (dovuta all'alta concentrazione proteica per accumulo di vasopressina, legata alle proteine *carrier*) è indice di integrità funzionale

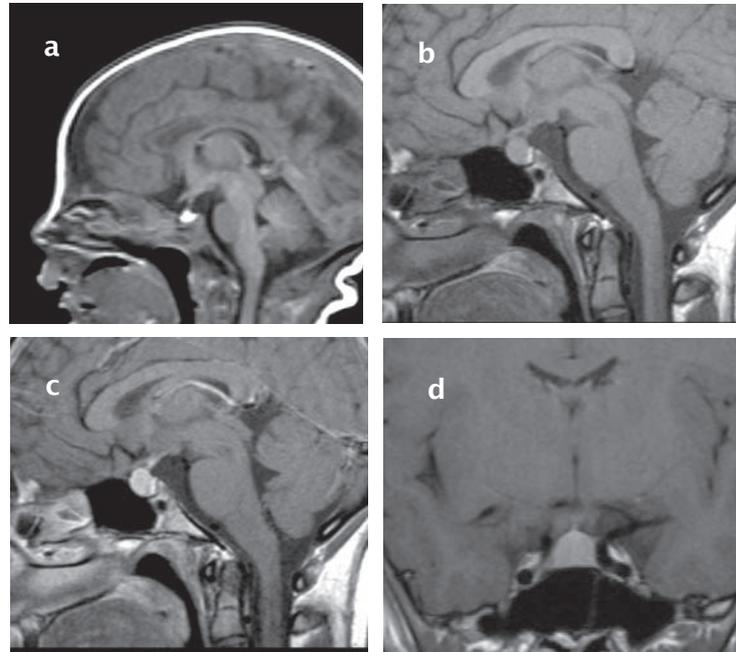
dell'asse ipotalamo-neuroipofisi. L'adeno-ipofisi, sprovvista di barriera emato-encefalica, si impregna vivacemente con m.d.c. (cfr fig 25a.1).

Da notare come esistano considerevoli variazioni fisiologiche durante le varie fasi della vita (epoca neonatale, adolescenza, gravidanza, *post-partum*) (cfr fig 25a.2).

Figura 25a.2

a. **Ipofisi neonatale:** adeno- e neuroipofisi sono entrambe iperintense in T1;

b,c,d: **ipertrofia fisiologica in giovane donna.** Il segnale dell'adenopofisi è omogeneo sia senza (b) sia con m.d.c. (c,d).



Anomalie congenite

Possono interessare l'adeno- o la neuro-ipofisi. Riconoscono come causa anomalie che interferiscono con i processi di sviluppo della tasca di Rathke e del pavimento del diencefalo.

Nanismo ipofisario (cfr cap 12 a pag 116)

Clinicamente caratterizzato da deficit di GH isolato o combinato con altri ormoni deficitari, può associarsi ad un quadro neuroradiologico normale oppure ad ipo- o aplasia dell'ipofisi con peduncolo sottile, tronco o assente; la neuro-ipofisi può essere normale o ectopica (cfr fig 25a.3).

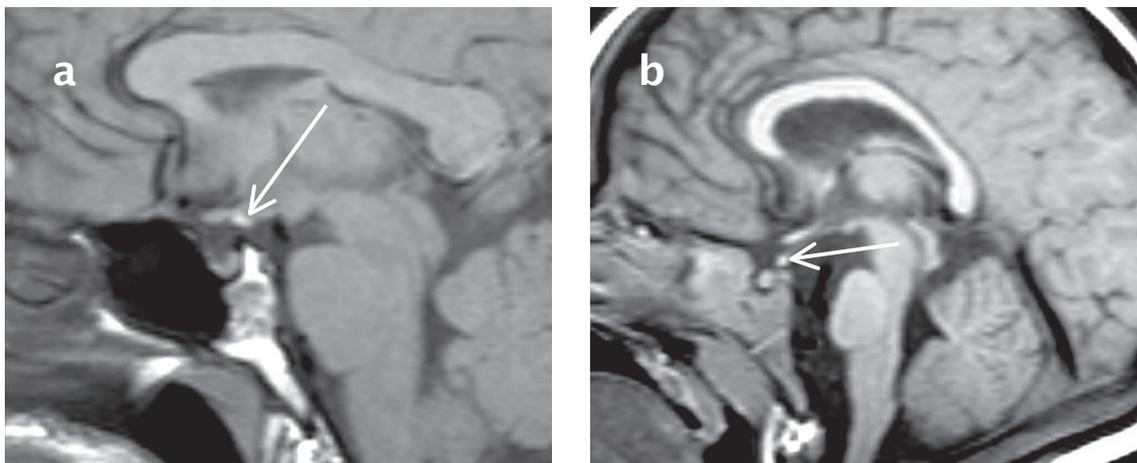


Figura 25a.3

Sezioni sagittali TSE T1: **ipoplasia dell'adeno-ipofisi.**

a: peduncolo ipofisario assente e neuroipofisi ectopica a livello dell'eminenza mediana (freccia).

b: peduncolo tronco e neuroipofisi a livello del moncone distale (freccia).

Amartoma ipotalamico

Si tratta di un'eterotopia di sostanza grigia, localizzata in sede intra-ipotalamica o para-ipotalamica, ovvero a livello del *tuber cinereum* e dei corpi mammillari.

Mostra segnale RM isointenso alla corteccia cerebrale in T1 e T2 e non si impregna dopo m.d.c. (cfr fig 25a.4).

La diagnosi differenziale (DD) si opera con altri tumori dell'infundibolo, come i coristomi, ma la mancata impregnazione e il contesto clinico (età pediatrica, pubertà precoce, crisi gelastiche) sono assai tipici.

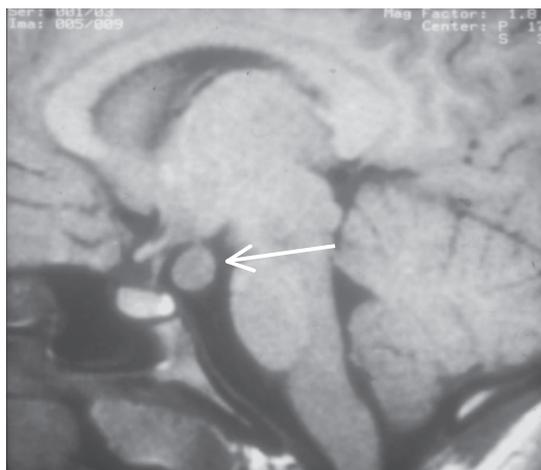


Figura 25a.4

Sezioni sagittali TSE T1: amartoma del tuber cinereum sotto forma di piccola massa pedunculata, isointensa alla corteccia cerebrale.

Cisti di Rathke

Origina da residui della tasca di Rathke o da metaplasia delle cellule dell'adeno-ipofisi.

Piccole cisti sono localizzate in sede intra-sellare, tra adeno- e neuro-ipofisi o davanti al peduncolo; grosse cisti si estendono in sede sovrasellare.

Il segnale RM è più frequentemente iperintenso in T1 ed ipointenso in T2, per l'alto contenuto proteico, e non si osserva impregnazione dopo m.d.c. (cfr fig 25a.5); talora è presente una tenue impregnazione della parete, sottile e regolare.

La DD si pone principalmente con il craniofaringioma, quando questo è costituito da un'unica cisti, e con l'adenoma cistico, la cui componente solida periferica è in genere ben riconoscibile.

Adenomi ipofisari

Costituiscono il 10-15% dei tumori primitivi cerebrali e circa il 90% delle lesioni ipofisarie, pertanto, anche in presenza di caratteristiche neuro-radiologiche atipiche, devono essere sempre inclusi tra le possibili diagnosi differenziali.

La RM è la modalità diagnostica di prima scelta.

Microadenomi

Hanno dimensioni inferiori ai 10 mm di diametro e sono quasi sempre intra-sellari. In genere sono clinicamente evidenti per un'ipersecrezione ormonale, ma il loro riscontro può essere occasionale (incidentalomi). La loro presenza può essere indicata da segni indiretti,

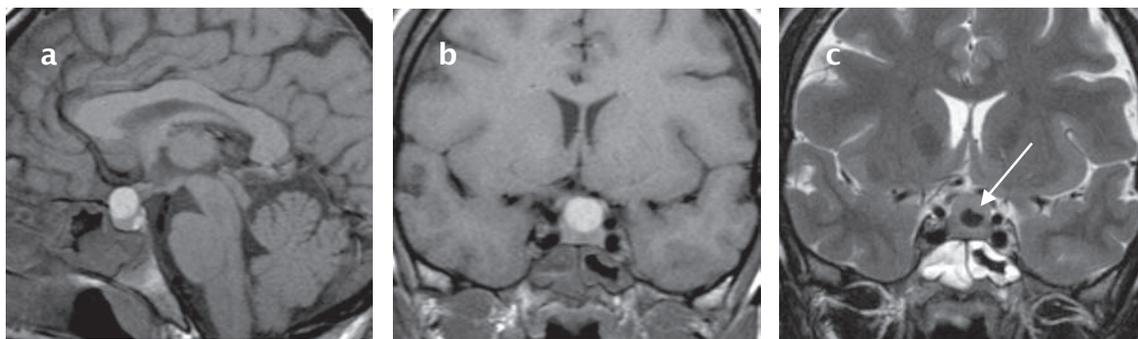


Figura 25a.5

Cisti di Rathke, localizzata davanti al peduncolo ipofisario, che si estende in sede sovrasellare, spontaneamente iperintensa in T1 per l'elevato contenuto proteico (a,b); in T2 (c) il segnale è disomogeneo per la presenza di un deposito ipointenso di detriti cellulari (freccia).

quali l'asimmetria del profilo ghiandolare superiore, lo slivellamento del pavimento sellare, la deviazione del peduncolo ipofisario (*cfr fig 25a.6*).

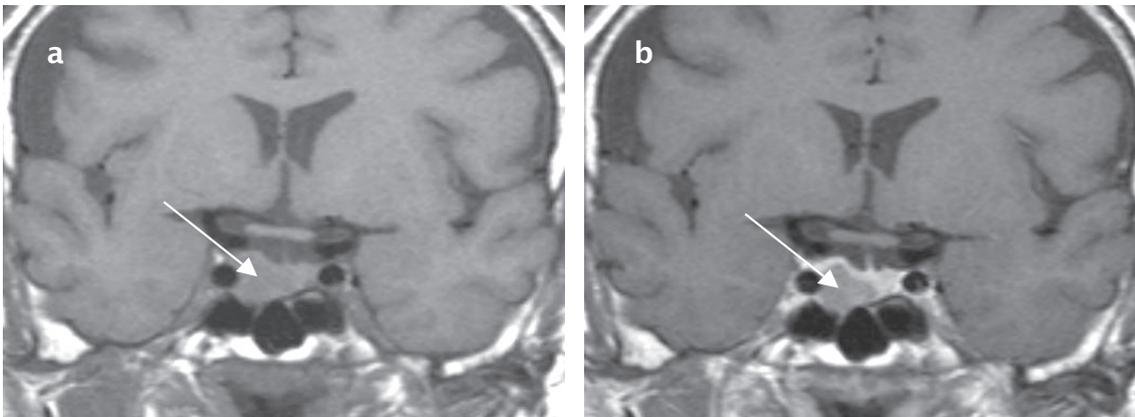


Figura 25a.6

Sezioni coronali TSE T1 senza (a) e con mdc (b): **adenoma ipofisario** (freccia), iso-ipointenso; si associano l'asimmetria del profilo ghiandolare superiore, lo slivellamento del pavimento sellare e la deviazione contro-laterale del peduncolo ipofisario. Il m.d.c. rende maggiormente ipointenso l'adenoma rispetto al parenchima sano, che si impregna vivacemente dopo m.d.c.

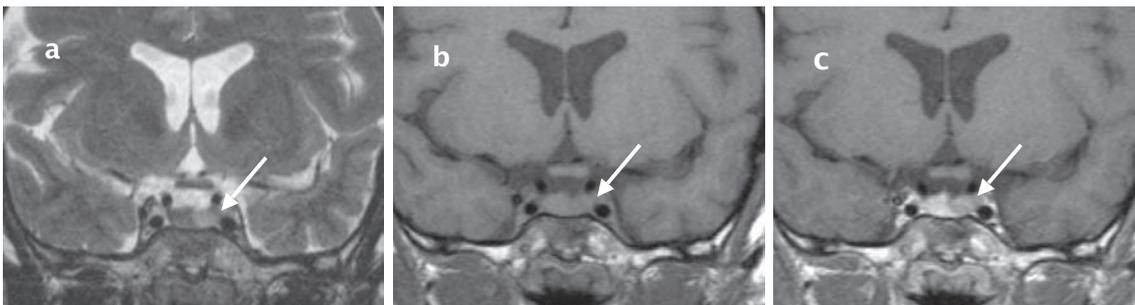


Figura 25a.7

Sezioni coronali TSE T2 (a) e TSE T1 senza (b) e con m.d.c. (c): **microprolattinoma** (freccia) iperintenso in T2, iso-intenso in T1 e relativamente ipointenso dopo m.d.c.

Mostrano segnale ipointenso nelle sequenze T1 rispetto alla ghiandola sana; nel 25% dei casi sono iso-intensi in T1, pertanto necessitano dell'utilizzo di sequenze supplementari (T2, T1 con mdc); talora esibiscono un segnale spontaneamente iperintenso in T1 per trasformazione emorragica, frequente nei prolattinomi (*cfr cap 4d a pag 58*). Nelle sequenze T2 l'80% dei microprolattinomi è iperintenso (*cfr fig 25a.7*), mentre i 2/3 degli adenomi GH-secernti (*cfr cap 4e a pag 63*) sono iso- o ipointensi in T2 rispetto alla ghiandola sana (*cfr figg 25a.8 e 25a.12*).

La somministrazione del m.d.c. accentua, nelle sequenze T1, la differenza di segnale tra adenoma, relativamente ipointenso, e adeno-ipofisi, che di norma si impregna vivacemente (*cfr figg 25a.6, 25a.7, 25a.8*).

Nella diagnosi degli adenomi ACTH-secernti (*cfr cap 4f a pag 69*), spesso inferiori ai 3 mm di diametro (picoadenomi), lo studio dinamico con m.d.c. può evidenziare un *enhancement* ritardato rispetto al tessuto sano (*cfr fig 25a.9*).

Macroadenomi

Di dimensioni superiori ai 10 mm di diametro, clinicamente evidenti per disturbi legati all'effetto massa. Per lo più non funzionanti (*cfr cap 4c a pag 55*), possono presentare una secrezione ormonale; esistono prolattinomi giganti, la cui secrezione può essere mascherata, ai test laboratoristici, dal cosiddetto "effetto gancio" (*cfr cap 26 a pag 199*); quelli secernti GH sono spesso invasivi.

Di forma ovalare o policiclica, ampliano il cavo sellare (caratteristica fondamentale!) (cfr fig 25a.10) e ne oltrepassano i confini.

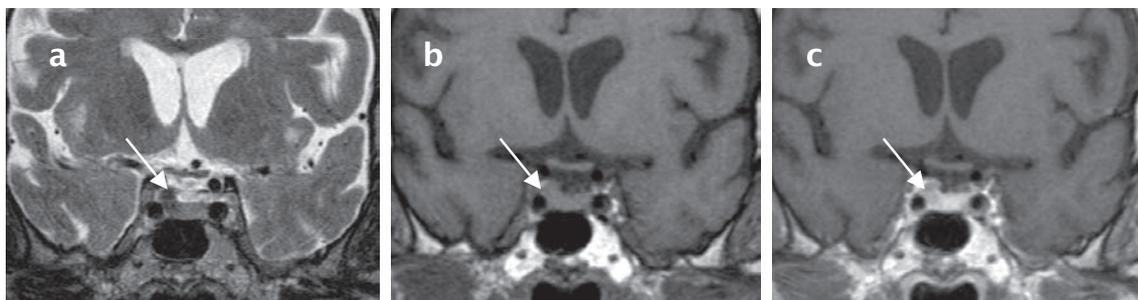


Figura 25a.8

Sezioni coronali TSE T2 (a) e TSE T1 senza(b) e con m.d.c.(c): **microadenoma GH-secernente** nel comparto laterale destro della ghiandola (freccia), che ne determina rilevanza del profilo superiore, ipointenso in T2, iso-intenso in T1 e relativamente ipointenso dopo m.d.c.

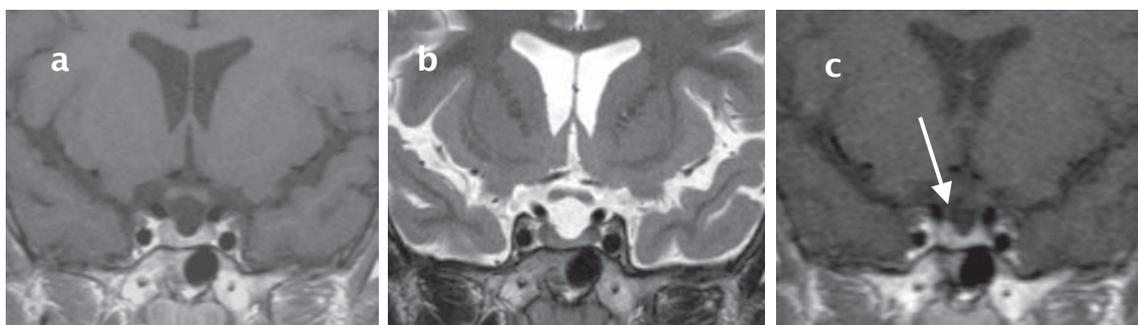


Figura 25a.9

Sezioni coronali TSE T1 con m.d.c. (a) e TSE T2 (b): **microadenoma ACTH-secernente**, evocato in (a) e (b) unicamente da una minima rilevanza del profilo ghiandolare superiore dal lato destro; lo studio dinamico con m.d.c. (c) permette di individuare una fase in cui è possibile apprezzare una disomogeneità parenchimale nella parte destra della ghiandola.

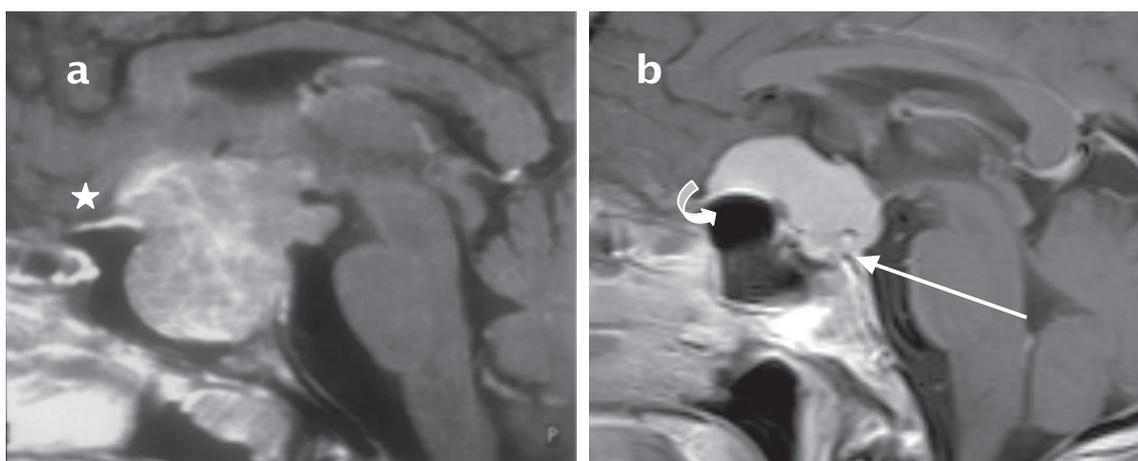


Figura 25a.10

Sezioni sagittali TSE T1 con m.d.c.

- a. **macroadenoma ipofisario** che amplia notevolmente il cavo sellare e si estende nelle cisterne sovra- e retro-sellari; da notare l'impregnazione durale lungo il *planum* sfenoidale (asterisco);
- b. **meningioma del tubercolo sellare**, che invade il cavo sellare, di normali dimensioni; l'ipofisi è riconoscibile addossata al pavimento (freccia); nota l'effetto di "blistering" sul *planum* sfenoidale, che risulta convesso (freccia curva).

L'estensione sovra-sellare comporta una compressione delle strutture ottico-chiasmatiche, meglio visualizzabili nelle sequenze T2 (*cf* fig 25a.11). Lo sconfinamento latero-sellare determina invasione del seno cavernoso.

Il segnale dei macroadenomi è tanto più disomogeneo quanto maggiori sono le dimensioni, poiché l'insufficiente vascolarizzazione favorisce l'insorgenza di aree di necrosi.

Scopo del m.d.c. è quello di localizzare la quota di tessuto adeno-ipofisario sano (*cf* fig 25a.12) e di definire meglio i confini della lesione rispetto alle strutture vicine, come il seno cavernoso, dotato di vivace impregnazione.

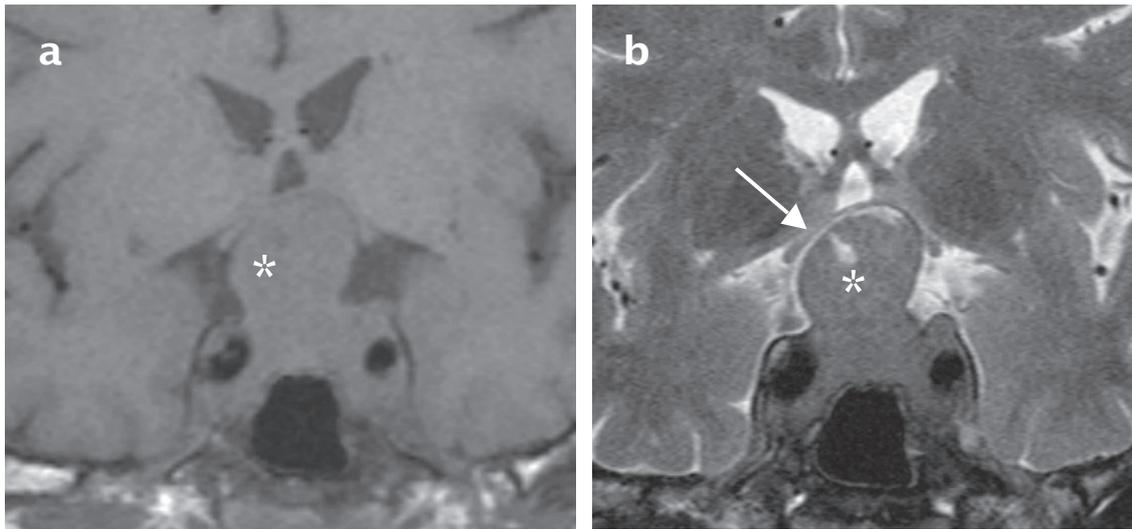


Figura 25a.11

Sezioni coronali TSE T1 (a) e TSE T2 (b): **macroadenoma** a “clessidra” con restringimento in corrispondenza del diaframma sellare e voluminosa espansione sovra-sellare; è presente una piccola componente necrotica (asterisco); nelle sequenze T2 il chiasma (freccia), nettamente improntato, è ben riconoscibile per la sua ipointensità rispetto al liquor.

Adenomi emorragici

Il 20% degli adenomi ipofisari presenta segni di emorragia, sotto forma, alla RM, di spontanea iperintensità in T1 e di ipointensità in T2, per l'effetto paramagnetico dei cataboliti dell'emoglobina (*cf* fig 25a.13). Il trattamento con dopaminergici (*cf* cap 28b a pag 220) può indurre un sanguinamento intratumorale; è importante, ai fini del *follow-up*, ottenere un'indagine RM prima di instaurare qualsiasi terapia. L'apoplezia ipofisaria (*cf* cap 15 a pag 130) può essere la manifestazione di un'emorragia massiva nel contesto di un macroadenoma (*cf* fig 25a.14).

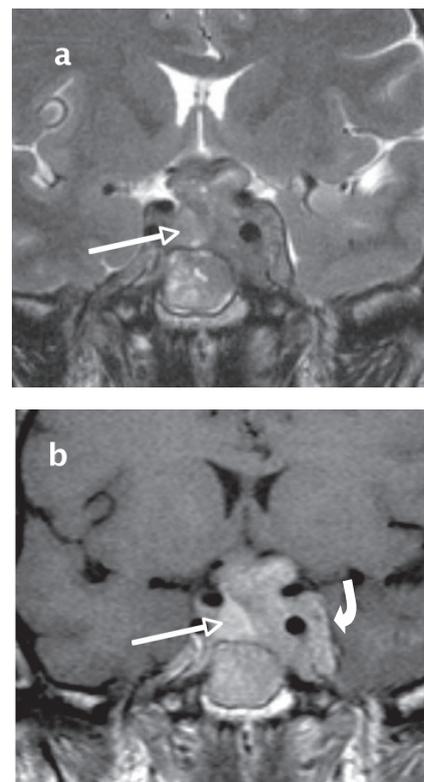


Figura 25a.12

Sezioni coronali TSE T2 (a) e TSE T1 con mdc (b): **macroadenoma GH-secernente** “invasivo”, con estensione latero- e sovra-sellare, ipointenso in T2 rispetto al parenchima sano (freccia) e relativamente ipointenso in T1 dopo m.d.c.; la carotide interna intracavernosa sinistra è interamente circondata da tessuto adenomatoso (freccia curva).

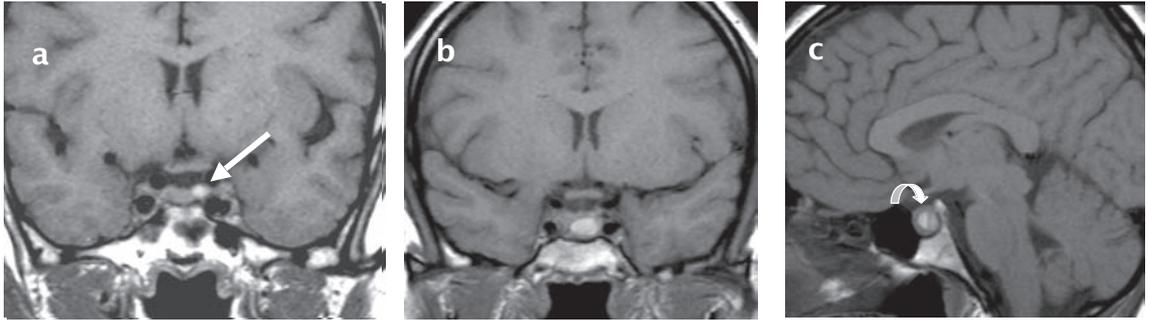


Figura 25a.13

Sequenze TSE T1 senza mdc (a): **microadenoma ACTH-secernente spontaneamente emorragico**, iperintenso (freccia); (b, c) **microadenoma PRL-secernente dopo trattamento con bromocriptina**: nell'ambito dell'emorragia intratumorale è riconoscibile un'immagine di livello per deposito di materiale corpuscolato (freccia curva).

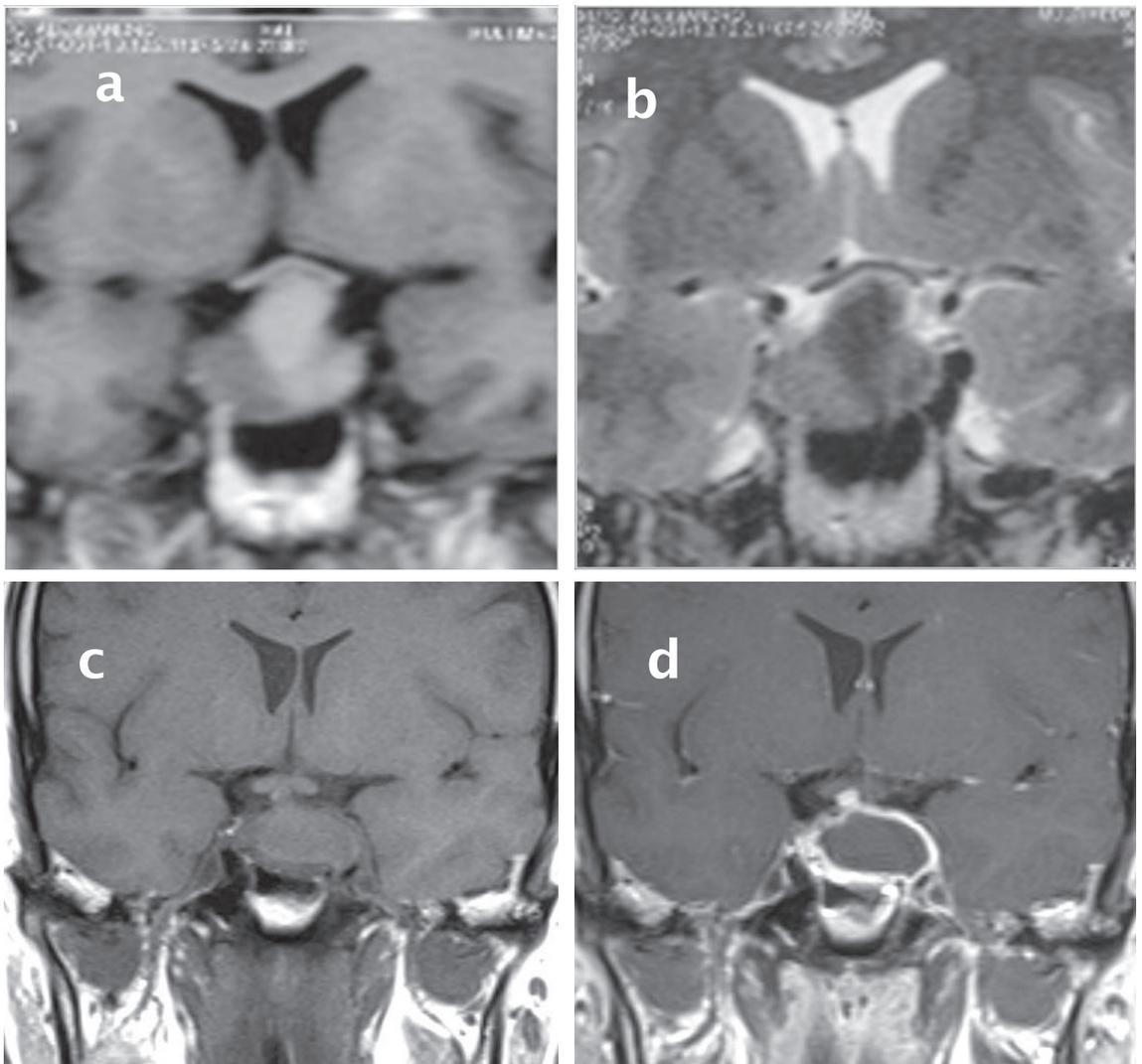


Figura 25a.14

Sezioni coronali TSE T1 senza m.d.c. (a) e TSE T2 (b): **emorragia massiva in un macroadenoma PRL-secernente**, iperintensa in T1 ed ipointensa in T2.

Sezioni coronali TSE T1 senza (c) e con m.d.c. (d): **apoplessia non emorragica di un macroadenoma GH-secernente**; il tessuto infartuato mostra un'impregnazione periferica dopo m.d.c.

Considerazioni pre-chirurgiche

L'invasione del seno cavernoso condiziona la possibilità di rimuovere interamente l'adenoma e quindi il risultato chirurgico (*cf* cap 28a a pag 213). Spesso il macroadenoma presenta profilo laterale bombato con impronta sul seno cavernoso, aspetto che non è correlato alla sua invasione. Quest'ultima è certa, alla RM, solo quando la carotide intra-cavernosa è interamente circondata da tessuto patologico (*cf* fig 25a.12); è esclusa quando si interpone chiaramente tessuto ghiandolare sano. Il sospetto di invasione del seno cavernoso può essere suggerito da criteri neuroradiologici più sottili (contatto con i 2/3 della circonferenza carotidea, ingombro del solco venoso, sconfinamento oltre la linea inter-carotidea laterale).

È necessario escludere anche anomalie della posizione del chiasma e del decorso della carotidi interne (*cf* fig 25a.15), aneurismi della carotide interna, setti ossei anomali nel seno sfenoidale.

Valutazione post-chirurgica

La RM di valutazione dell'exeresi chirurgica va eseguita almeno 3 mesi dopo l'intervento; se eseguita più precocemente, il materiale riassorbibile stipato nel cavo sellare (surgicell, grasso) e le aderenze tumorali possono simulare la persistenza della lesione tumorale (*cf* fig 25a.16). Utili le sequenze SPIR per abolire il segnale del grasso (iperintenso in T1), che può persistere per lungo tempo.

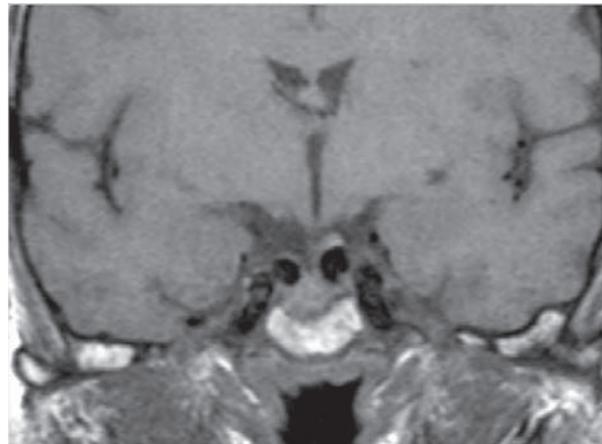


Figura 25a.15

Sezione coronale TSE T1 senza m.d.c.: il tratto paraclinoideo di entrambe le **carotidi interne**, riconoscibili come "vuoto di segnale", mostra **decorso medializzato**.

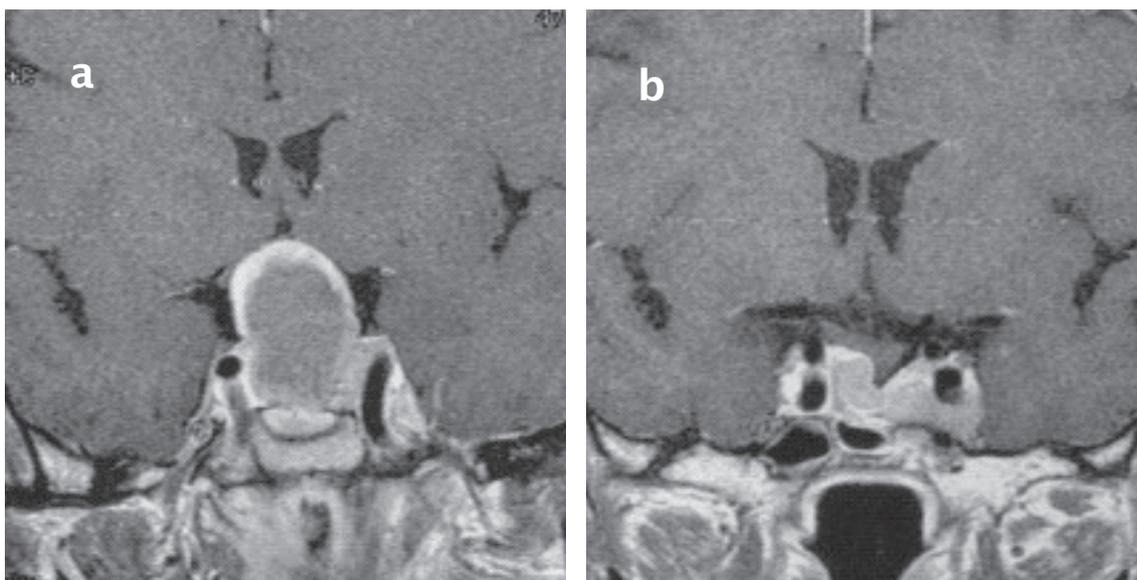


Figura 25a.16

Sezioni coronali TSE T1 con mdc dopo **intervento di asportazione** di un **macroadenoma non secernente**:
 in (a), dopo una settimana dall'intervento, la presenza di surgicell stipato nel cavo sellare e le aderenze tumorali simulano la persistenza della lesione;
 in (b), dopo tre mesi dall'intervento, è chiaramente riconoscibile il residuo tumorale.

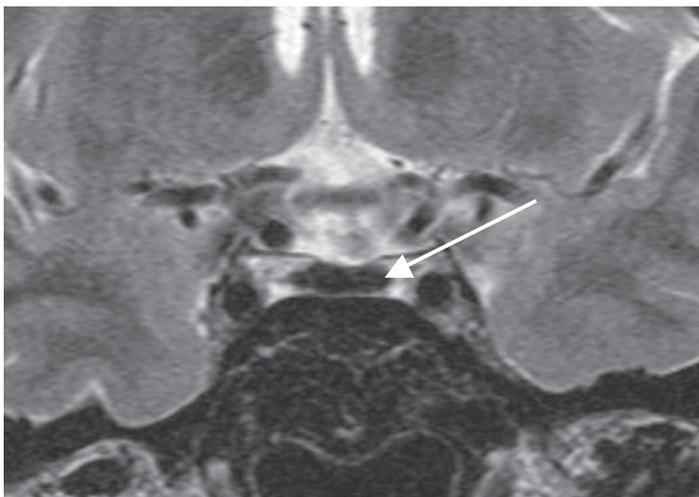


Figura 25a.17

Sezione coronale TSE T2: **beta-talassemia maior**. L'accumulo di ferro, con effetto paramagnetico, nel parenchima ipofisario, rende la ghiandola nettamente ipointensa (freccia).

Ipopituitarismi acquisiti

Oltre al macroadenoma non secernente (*cf* cap 4c a pag 55), con effetto compressivo sul parenchima sano, vanno ricordate l'emosiderosi in corso di *beta-thalassemia maior* (*cf* fig 25a.17), la s. di Sheehan (infarto ipofisario nel *post-partum*) (*cf* cap 22 a pag 159) ed il trauma cranico con lesioni dell'ipotalamo o sezione del peduncolo ipofisario (*cf* cap 21 a pag 152).

Diagnosi differenziale delle masse para-sellari

Numerosi processi patologici primari e secondari interessano la regione sellare/para-sellare: oltre agli adenomi, i meningiomi, i craniofaringiomi e le lesioni vascolari del seno cavernoso sono solo i più frequenti.

È importante considerare ipotesi alternative alla massa, che non beneficiano della chirurgia (ipertrofia fisiologica) o per le quali questa potrebbe essere addirittura catastrofica (aneurismi intra-sellari), che necessitano di un approccio chirurgico particolare (meningiomi del diaframma sellare, cisti di Rathke) o della sola biopsia (ipofisite linfocitica (*cf* cap 16 a pag 133), metastasi (*cf* cap 22 a pag 157)).

È fondamentale ricordare che non è possibile interpretare le immagini e fornire le più probabili diagnosi differenziali ignorando il contesto clinico.

Lesioni para-sellari

Meningiomi

Originano dal tubercolo sellare, dal *planum* sfenoidale, dal diaframma sellare, dalla dura del seno cavernoso, dalla grande e piccola ala dello sfenoide.

Mostrano segnale RM isointenso in T1 e T2, con rapida, intensa ed omogenea impregnazione dopo m.d.c., in virtù della ricca vascolarizzazione; può associarsi impregnazione della dura circostante, infiltrata (*cf* fig 25a.18). È possibile osservare stenosi della carotide intra-cavernosa per opera del tessuto patologico e modificazioni ossee del basicranio (*cf* fig 25a.10).

La DD si opera principalmente con il macroadenoma.

Aneurismi

Originano dalla carotide intra-cavernosa o dal tratto sopra-clinoideo, sede frequente di aneurismi giganti.

Sono caratterizzati da vuoto di segnale della porzione pervia e aspetto lamellare periferico con iso-iperintensità sia in T1 sia in T2, dovuto al flusso vorticoso e all'esistenza di trombi murali. Si impregnano disomogeneamente dopo m.d.c. (*cf* fig 25.a19). Con TC e angio-TC

appaiono come lesioni tondeggianti o polilobulate dai contorni ben definiti, con impregnazione a stampo; è possibile il rilievo di calcificazioni parietali.

Nel caso di aneurismi trombizzati, la principale DD si pone, soprattutto alla TC, con il meningioma, il macroadenoma ed il craniofaringioma.

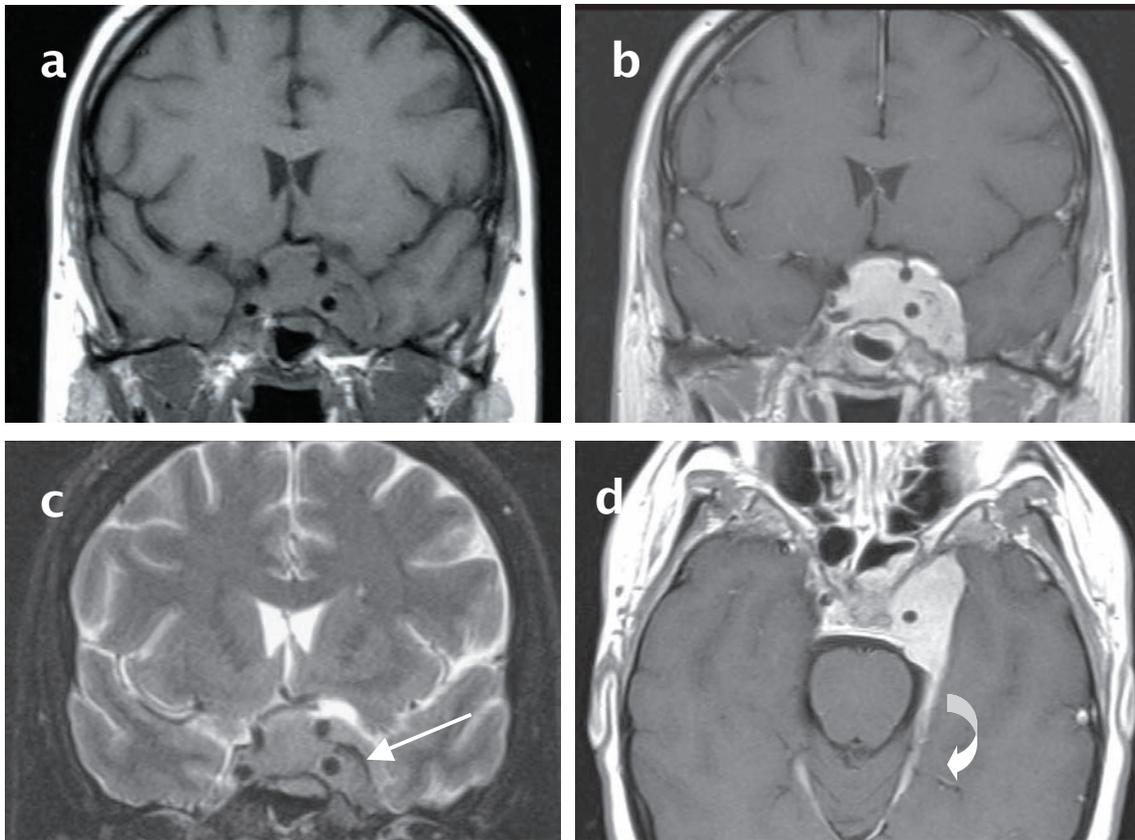


Figura 25a.18

Sezioni coronali TSE T1 senza (a) e con mdc (b) e TSE T2 (c); sezioni assiali TSE T1 con mdc (d): **meningioma** del seno cavernoso che invade il cavo sellare e si estende oltre la dura della parete laterale, ispessita (freccia); è visibile un'impregnazione durale dopo mdc lungo il bordo libero del tentorio (freccia curva).

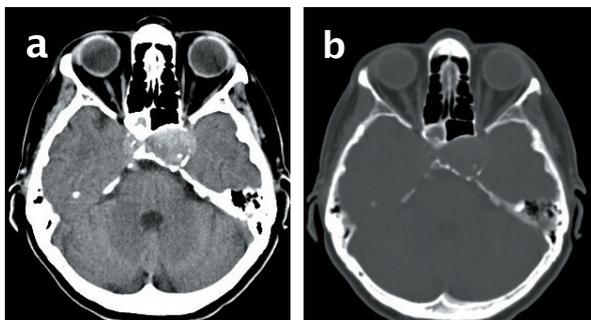
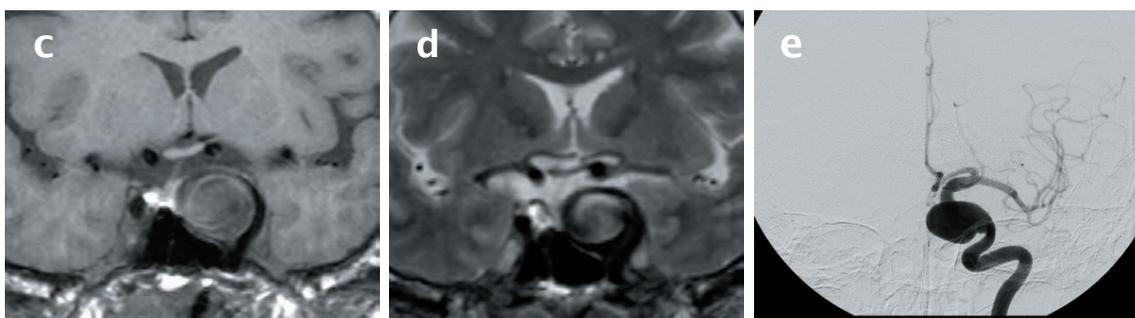


Figura 25a.19

Immagini TC per parenchima (a) e per osso (b): lesione tondeggiante iperdensa che rimodella il basicranio. Sezioni coronali TSE T1 (c) e TSE T2 (d) in cui è riconoscibile una porzione laterale sinistra caratterizzata da vuoto di segnale e da ampia porzione a lamelle concentriche, con segnale disomogeneo. Proiezione angiografica coronale (e) che conferma l'esistenza di un **aneurisma intra-cavernoso**.



Cordomi

Originano nel *clivus*, da residui della notocorda.

Il segnale RM è disomogeneamente iperintenso in T1 e T2, con impregnazione disomogenea dopo m.d.c.. Particolarmente utili sono le sequenze GRE per la ricerca di calcificazioni intra-lesionali (cfr fig 25a.20). La TC ben dimostra anche l'erosione del *clivus*.

Le principali DD sono costituite dall'adenoma invasivo e dalle metastasi.



Figura 25a.20

Sezioni sagittali TSE T1 senza (a) e con m.d.c. (b) e GRE (c): **cordoma** ad origine dal *clivus*, con sviluppo in sede retro- e sovra-sellare, che si impregna disomogeneamente dopo m.d.c. e mostra calcificazioni ipointense nel suo contesto (asterisco); da notare la dislocazione anteriore dell'ipofisi (freccia).

Lesioni sovra-sellari

Craniofaringiomi (cfr cap 5 a pag 81)

Originano da residui epiteliali della tasca di Rathke; sovra-sellari, si estendono in sede intra-sellare nel 50% dei casi.

Mostrano segnale RM estremamente disomogeneo per la presenza di componenti solide, cistiche, calcifiche (cfr fig 25a.21).

La TC è più sensibile della RM nella ricerca di calcificazioni lesionali, nodulari o lineari periferiche.

L'estrema eterogeneità è un aspetto quasi patognomnico; se rappresentato da un'unica cisti va differenziato da altre lesioni cistiche della medesima derivazione: cisti di Rathke, cisti epiteliali, dermoidi ed epidermoidi.

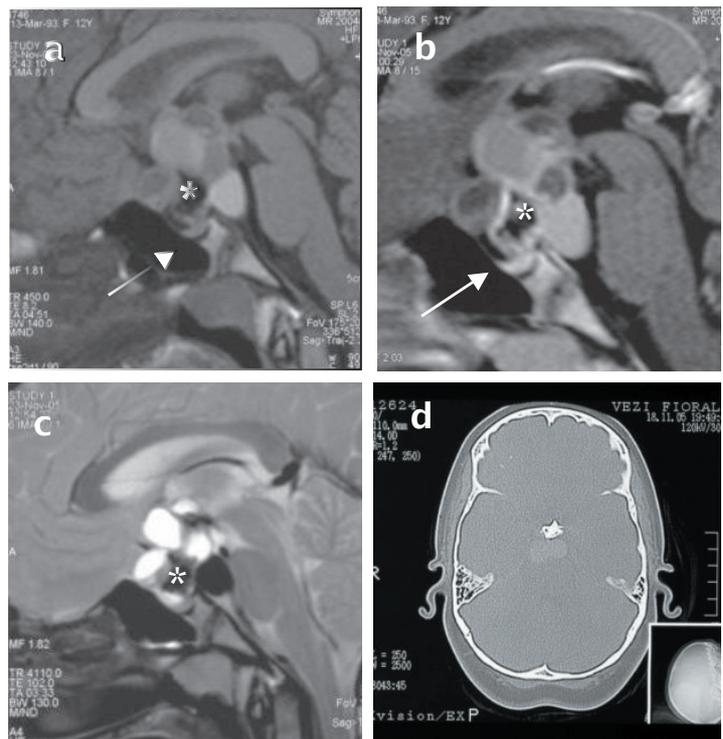


Figura 25a.21

Sezioni sagittali TSE T1 senza (a) e con m.d.c. (b) e TSE T2 (c); immagine TC con finestra per osso (d): **Craniofaringioma** che occupa le cisterne sovra-sellari; l'ipofisi è riconoscibile al fondo del cavo sellare (freccia); la composizione estremamente eterogenea con cisti a differente segnale e grossolana calcificazione intralesionale (asterisco) costituiscono un aspetto patognomnico.

Gliomi ottico-chiasmatici ed ipotalamici

I primi determinano un aspetto ingrossato delle vie ottiche extra-cerebrali.

Mostrano segnale RM isointenso in T1 con disomogenea impregnazione dopo m.d.c.; può essere presente iperintensità in T2 lungo le vie ottiche intra-cerebrali, infiltrate. I gliomi ipotalamici, maggiormente disomogenei, possono infiltrare il terzo ventricolo.

Di riscontro in pazienti affetti da neurofibromatosi tipo I, talvolta si pongono in DD con i craniofaringiomi (*cfr cap 5 a pag 81*), che possono condizionare edema dei tratti ottici (*cfr fig 25a.22*).

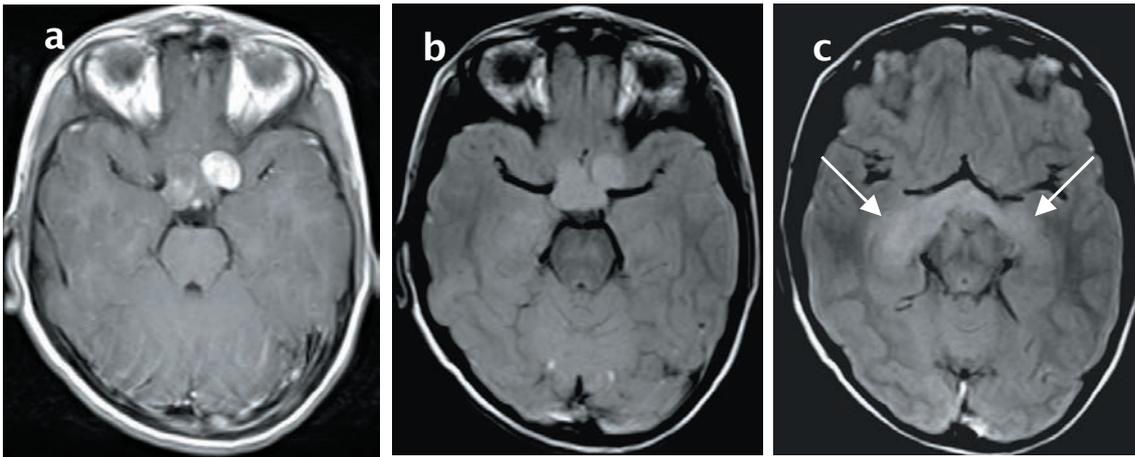


Figura 25a.22

Sezioni assiali SE T1 con m.d.c. (a) e in densità protonica (b, c)

Glioma ottico-chiasmatico polilobulato, a disomogenea impregnazione dopo m.d.c., che occupa le cisterne sovrassellari; in (c) si osserva l'infiltrazione dei tratti ottici (freccie).

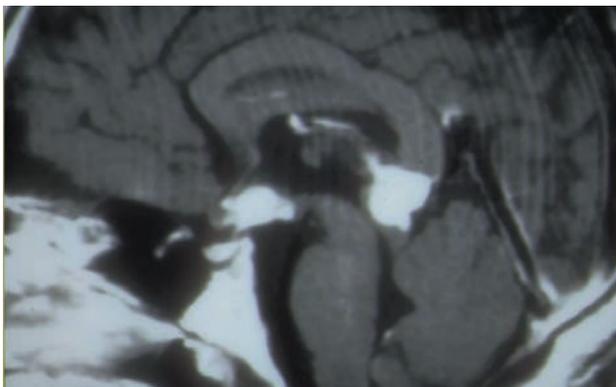


Figura 25a.23

Sezione sagittale SE T1 con m.d.c.: **germinoma** a doppia localizzazione sovrassellare e pineale, che mostra vivace impregnazione dopo m.d.c.

tempo la visualizzazione del germinoma. La localizzazione al peduncolo, nell'età adulta suggerisce anche l'ipotesi di una metastasi.

Epidermoidi

Dall'angolo ponto-cerebellare possono estendersi nella cisterna pre-pontina ed in sede sovra-sellare.

Il segnale RM è simil-liquorale; non mostrano impregnazione dopo m.d.c.; particolarmente utili le sequenze *FLAIR* che aboliscono il segnale del liquor.

Germinomi

Sono tumori con sede tipica nella ghiandola pineale, che possono co-localizzarsi al recesso infundibolare del III ventricolo.

Il segnale RM è aspecificamente ipointenso in T1 ed iperintenso in T2, mostrano impregnazione omogenea dopo m.d.c., come molte altre masse intra-cerebrali (*cfr fig 25a.23*), ma la **doppia localizzazione ipofisaria e pineale è altamente suggestiva.**

In età pediatrica si accompagnano a diabete insipido (*cfr cap 10 a pag 105*), che può anche precedere di parecchio

tempo la visualizzazione del germinoma.

Dermoidi

Sedi tipiche sono l'eminenza mediana e i corpi mammillari.

Il segnale RM è simile a quello del grasso, iperintenso in T1 (*cfr fig 25a.24*); utili le sequenze SPIR, che ne aboliscono il segnale; sono possibili le calcificazioni.

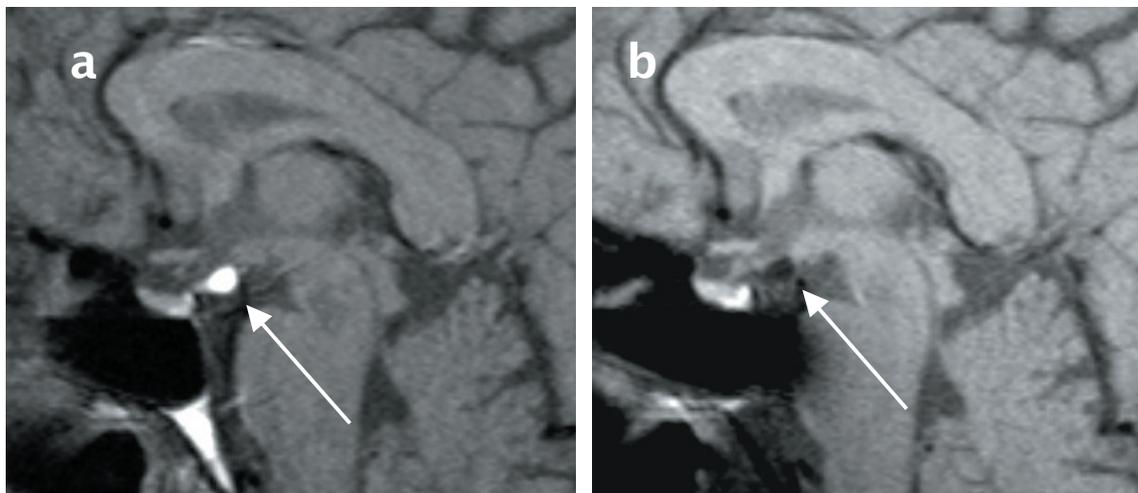


Figura 25a.24

Sezioni sagittali TSE T1 (a) e T1 SPIR (b) senza m.d.c.: piccolo **dermoide** (freccia) situato anteriormente ai corpi mammillari, iperintenso in T1, come il grasso contenuto nel *clivus*; le sequenze T1 SPIR ne aboliscono il segnale (*gentile concessione del dott F Muscia*).

Patologie granulomatose

Istiocitosi a cellule di Langerhans (cfr cap 22 a pag 158)

Nell'ambito di un coinvolgimento multi-sistemico, si può osservare un ispessimento dell'infundibolo, dotato di vivace impregnazione dopo m.d.c. (*cfr fig 25a.25*), per proliferazione di istiociti. Il contesto clinico, caratterizzato anche dal diabete insipido, è rilevante.

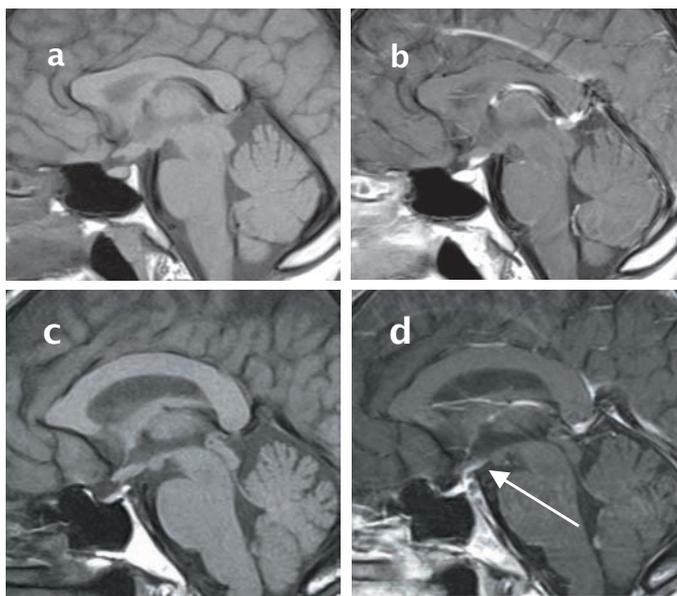


Figura 25a.25

Sezioni sagittali TSE T1 senza (a, c) e con m.d.c. (b, d).

In (a, b) **istiocitosi** a cellule di Langerhans con ispessimento del peduncolo ipofisario, dotato di vivace impregnazione dopo m.d.c.; da notare l'assenza della spontanea iperintensità in T1 della neuro-ipofisi, che si accompagna al dato clinico di diabete insipido.

In (c, d) **sarcoidosi**, con impregnazione della leptomeninge dopo m.d.c. a livello dell'eminenza mediana (freccia).

Sarcoidosi (cfr cap 22 a pag 157)

Si manifesta a livello del sistema nervoso centrale con un'infiltrazione meningeale e secondariamente intra-cerebrale, che coinvolge prevalentemente la base cranica e che può interessare anche l'eminenza mediana, alla base del peduncolo ipofisario (*cfr fig 25a.25*).

Tubercolosi (cfr cap 22 a pag 155)

Anch'essa responsabile di una meningite granulomatosa delle cisterne della base e di granulomi intra-parenchimali, entra in DD con la sarcoidosi (cfr fig 25a.26).

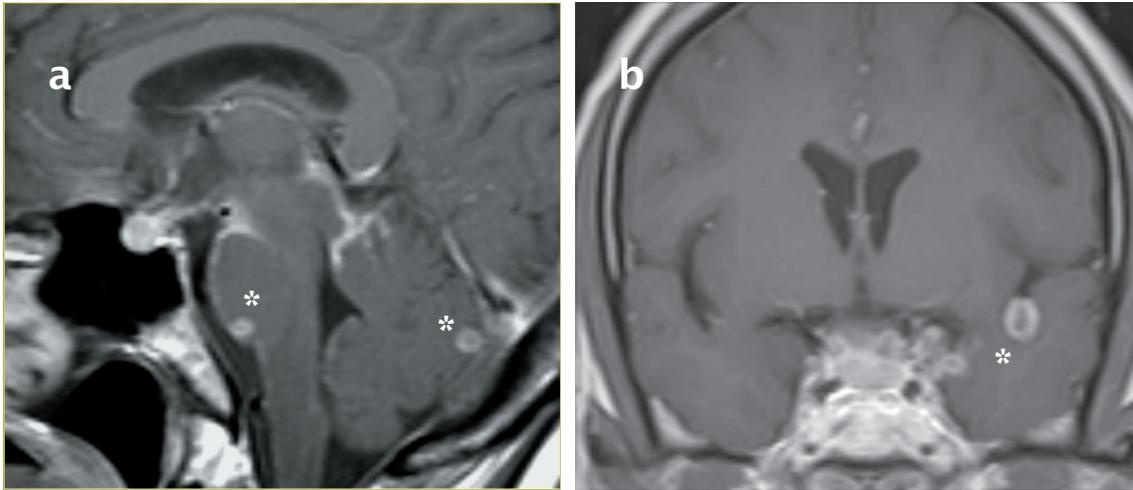


Figura 25a.26

Sezioni sagittali (a) e coronali (b) TSE T1 con m.d.c.: TBC con impregnazione leptomenigea dopo m.d.c. a livello delle cisterne basali, con interessamento della regione sellare, coesistono lesioni granulomatose intraparenchimali (asterischi).

Ipofisite linfocitica (cfr cap 16 a pag 133)

Riconosce una genesi auto-immune, con infiltrazione linfocitaria e plasmacellulare; può interessare l'adeno-ipofisi, la neuro-ipofisi o entrambe.

La RM mostra un aumento di volume della ghiandola; la spontanea iperintensità della neuro-ipofisi non è visualizzabile; è presente vivace impregnazione dopo m.d.c., talora periferica, che coinvolge anche le meningi adiacenti e la mucosa del seno sfenoidale (cfr fig 25a.27).

Il co-interessamento dell'infundibolo e l'assenza di un ampliamento sellare, oltre al contesto clinico (gravidanza pregressa o in atto, patologia auto-immune sistemica, diabete insipido, ipopituitarismo), costituiscono elementi di DD nei confronti dell'adenoma.



Figura 25a.27

Sezione sagittale TSE T1 con m.d.c.: adeno-neuro-ipofisite linfocitica, con tumefazione della ghiandola e vivace impregnazione con m.d.c.; il cavo sellare non è ampliato; è presente un risentimento infiammatorio della mucosa sfenoidale e della dura che riveste il *planum*, anch'esse impregnate dopo m.d.c.

Bibliografia

- Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas". *Eur Radiol* 2005, 15: 543-8.
- Bronwyn AJR. Anatomic and pathologic Spectrum of Pituitary Infundibulum Lesions. *AJR* 2007, 188: 223.
- Ruscalleda J. Imaging of parasellar lesion. *Eur Radiol* 2005, 15: 549-59.
- Spampinato MV, Castillo M. Congenital Pathology of the Pituitary Gland and Parasellar Region. *Top Magn Reson Imaging* 2005, 16: 269-76.

25.b. Medicina nucleare

Ettore Seregni

Flavio Crippa, Diagnostica PET

Emilio Bombardieri, Medicina Nucleare

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

Il ruolo della Medicina Nucleare nella diagnostica della patologia ipotalamo-ipofisaria è relativamente marginale nelle applicazioni di tipo *routinario*, ma, nello stesso tempo, riveste grande interesse per le sue potenzialità e future applicazioni.

Tecniche

La diagnostica per immagini medico-nucleare si avvale di tecniche tomografiche di tipo SPET (*Single Photon Emission Tomography*) e di tipo PET (*Positron Emission Tomography*):

- la **SPET**, tomografia da emissione di singolo fotone, è realizzabile con i radio-farmaci gamma-emittenti e mediante gamma-camere tomografiche tradizionali;
- la **PET**, tomografia ad emissione di positroni, che rappresenta un sicuro avanzamento in termini tecnologici e di accuratezza diagnostica, utilizza come radio-farmaci alcune molecole di interesse biologico (come precursori metabolici, zuccheri semplici, aminoacidi, ormoni, ecc.) marcati con emettitori di positroni. Ricorrendo a tomografi dedicati (oggi sono disponibili anche strumentazioni ibride come PET-TC e PET-RM), è possibile ottenere immagini “metaboliche” con elevata risoluzione spaziale (dell’ordine di 5 mm).

Il ^{18}F -FDG (fluoro-desossi-glucosio), analogo radio-marcato del glucosio, è il radio-farmaco PET maggiormente utilizzato in oncologia. La captazione del ^{18}F -FDG da parte di una neoplasia è sostenuta da diversi fattori espressione della sua aggressività biologica, quali vascolarizzazione, metabolismo energetico, attività proliferativa.

Applicazioni

Adenomi ipofisari (*cf. cap 4 a pag 49 e seguenti*)

Sono stati proposti o sono in fase di valutazione numerosi radio-farmaci. Nella tabella 25b.1 sono riportati i principali radio-farmaci, suddivisi sia per il processo metabolico indagato che per la modalità di rilevazione della radiazione emessa (studi SPET o PET). Sotto l’aspetto funzionale si riconoscono:

- traccianti radio-recettoriali in grado di legarsi a specifici recettori espressi sulle cellule ipofisarie, come i recettori D_2 per la dopamina e i recettori per la somatostatina;
- traccianti in grado di identificare la neoplasia ipofisaria attraverso meccanismi meno specifici, quali la valutazione del suo grado di perfusione e del suo metabolismo energetico.

Sono stati sviluppati numerosi **analoghi radio-marcati della somatostatina**, tuttavia nella pratica clinica ha trovato ampia diffusione il solo ^{111}In -pentetreotide (**Octreoscan®**). Il composto è costituito dall’octreotide legato all’acido dietilen-triamino-pentacetico (DTPA), che agisce funzionalmente come chelante del radio-metallo. Il ^{111}In -pentetreotide riconosce con elevata affinità il sottotipo recettoriale 2 della somatostatina (SSTR2), espresso dalla maggior parte degli adenomi ipofisari. Le attività di ^{111}In da somministrare al paziente sono di circa 220 MBq (6 mCi). Dopo 24 e 48 ore dalla somministrazione del tracciante vengono condotte acquisizioni planari, ma soprattutto tomografiche. Il ruolo clinico della scintigrafia

con ^{111}In -pentetreotide nello studio degli adenomi ipofisari è nel complesso piuttosto limitato, per la scarsa risoluzione spaziale e la presenza di false positività (imputabili alla presenza di altre patologie, come meningiomi para-sellari, linfomi, malattie granulomatose). L'esame è quindi **poco utile sia nell'inquadramento diagnostico della patologia ipofisaria**, sia nel monitoraggio post-chirurgico di una neoplasia ipofisaria, sia ancora per definire il grado di responsività di un adenoma al trattamento con analoghi della somatostatina.

Oltre all'Octreoscan[®], sta trovando sempre più ampio consenso il ^{68}Ga -DOTA-TOC. Il radio-farmaco è costituito dal [Tyr³]-octreotide che lega il ^{68}Ga attraverso il chelante macro-ciclico DOTA (*1,4,7,10-tetra-azacyclo-dodecane-N,N',N'',N'''-tetra-acetic acid*). Le elevate possibilità diagnostiche di quest'ultimo composto dipendono dall'utilizzo del ^{68}Ga , radio-isotopo emittente positroni e quindi adatto per indagini PET.

L'utilizzo di **radio-farmaci in grado di legare i recettori D₂** della dopamina riveste al momento ancora un carattere sperimentale ed è limitato a pochi centri ad altissima specializzazione. I risultati più interessanti si stanno osservando con radio-farmaci PET quali il ^{11}C -N-metilspiperone e il ^{11}C -raclopride, che permetterebbero di identificare gli adenomi (GH-secernenti, *cf* cap 4e a pag 63, non-secernenti, *cf* cap 4c a pag 55) dotati di questi recettori, con la potenziale capacità di risposta ai trattamenti con D₂ agonisti.

L'esame che al momento possiede la maggiore rilevanza clinica nello studio degli adenomi ipofisari, è la **PET con ^{11}C -metionina**. Il radio-farmaco valuta il metabolismo aminoacidico e proteico, generalmente esaltati nella cellula tumorale. Può costituire una valida alternativa al ^{18}F -FDG nelle neoplasie a basso grado proliferativo (come gli adenomi ipofisari), che possono risultare negative quando studiate con il fluoro-glucosio. Vengono somministrati 555 MBq (15 mCi) di ^{11}C -metionina e l'acquisizione tomografica viene eseguita dopo 20 minuti. La sensibilità diagnostica dell'esame nel riconoscere la presenza di un adenoma ipofisario è elevata, ma le sue potenzialità applicative dipendono dal fatto che l'esame fornisce, in tempi estremamente brevi, informazioni sulla responsività dell'adenoma alle terapie ormonali (SA, agonisti D₂). Infatti, già dopo pochi giorni di terapia è osservabile una marcata riduzione della captazione (>50-80%), a cui segue la diminuzione degli ormoni circolanti (se la neoplasia è secernente), mentre con tecniche tradizionali di diagnostica per immagini, quali la RM, la risposta può essere valutata solo dopo qualche mese. Inoltre, in virtù dell'elevata accuratezza, l'esame è di grande utilità nel monitoraggio dei pazienti sottoposti a chirurgia e a radioterapia: in queste situazioni la PET con ^{11}C -metionina definisce meglio il dato anatomico, essendo in grado di discriminare tra persistenza o ripresa del processo neoplastico ed esiti infiammatori dei trattamenti. Alla luce di queste considerazioni, è verosimile che questo esame troverà sempre più ampia diffusione nel prossimo futuro e diverrà parte integrante della diagnostica strumentale della patologia ipofisaria.

Neoplasie gliali che interessano la regione ipotalamica

L'esame medico-nucleare di riferimento per lo studio di queste neoplasie è la PET con ^{18}F -FDG. Al paziente, che deve essere a digiuno da almeno 6 ore, vengono somministrati 370-740 MBq (10-20 mCi) di ^{18}F -FDG e l'acquisizione tomografica viene eseguita dopo 60 minuti. L'indagine possiede un'elevata accuratezza nell'inquadramento diagnostico e nel monitoraggio delle neoplasie gliali ad alto grado di malignità, mentre può dimostrarsi non adeguata nello studio delle neoplasie a basso indice proliferativo. In queste neoplasie la PET con ^{11}C -metionina si è rivelata di maggior utilità diagnostica, tuttavia il suo impiego non ha ancora trovato un'ampia diffusione. Rispetto alle metodiche di *imaging* più tradizionali, come TC e RM, la PET fornisce informazioni supplementari e complementari riguardanti l'attività metabolica di una lesione, che possono essere utilizzate in senso diagnostico (differenziare tra persistenza di neoplasia o esiti post-trattamento) e prognostico (aggressività biologica).

Tabella 25b.1 – RADIO-FARMACI UTILIZZATI NELLO STUDIO DEGLI ADENOMI IPOFISARI

Traccianti radio-recettoriali	
Recettori per la dopamina	
Gamma-emittenti	¹²³ I-IBZM ¹²³ I-epidepride
Emettitori di positroni	¹¹ C-N-metilspiperone ¹¹ C-raclopride ¹¹ C-NPA ¹¹ C-PHNO
Recettori per la somatostatina	
Gamma-emittenti	¹¹¹ In-pentetreotide
Emettitori di positroni	⁶⁸ Ga-DOTATOC
Traccianti di cellularità, perfusione e metabolici	
Gamma-emittenti	²⁰¹ Tl ^{99m} Tc-MIBI ^{99m} Tc-tetrofosmin
Emettitori di positroni	¹³ N-ammoniaca ¹⁸ F-FDG ¹¹ C-metionina

Bibliografia

Bergstrom M, Muhr C, Lundberg PO, Langstrom B. PET as a tool in the clinical evaluation of pituitary adenoma. *J Nucl Med* 1991, 32: 610-5.

Moulik PK, Varma TRK, Vora JP, Vinjamuri S. The role of somatostatin receptor scintigraphy in the management of pituitary tumours. *Nucl Med Comm* 2002, 23: 117-20.

Muhr C. Positron emission tomography in acromegaly and other pituitary adenoma patients. *Neuroendocrinology* 2006, 83: 205-10.

Tang BNT, Levivier M, Heures M, et al. ¹¹C-methionine PET for the diagnosis and management of recurrent pituitary adenomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006, 33: 169-78.

25.c. Neuro-oftalmologia

Roberto Attanasio & Renato Cozzi

Nervi ottici

La funzione visiva va indagata estesamente nella maggior parte dei pazienti con patologia espansiva ipotalamo-ipofisaria: frequentemente le anomalie visive sono il primo segno di una lesione in questa regione; in altri casi, invece, esse non vengono avvertite anche quando presenti in stato avanzato.

La riduzione dell'**acuità visiva**, è caratterizzata dalla presenza di pallore della papilla, che interessa specialmente la regione temporale, ma anche tutta la papilla nei casi di amaurosi.

La riduzione dei **campi visivi** si manifesta quando la lesione espansiva sellare disloca e comprime il chiasma e i nervi ottici, determinando alterazioni progressive tipiche, che permettono di arrivare agevolmente alla diagnosi:

- l'**“encoche”** è una minima alterazione supero-temporale;
- la **quadrantopsia** è una lesione che interessa il quadrante supero-temporale;
- l'**emianopsia** è una lesione che interessa l'emicampo temporale; sia la quadrantopsia che l'emianopsia sono più frequentemente eteronime (per esempio nei settori temporali), ma possono essere anche omonime (per esempio destre o sinistre);
- l'**amaurosi** è la perdita del campo visivo su tutto l'occhio.

La **campimetria** può essere eseguita con uno strumento manuale (perimetro di Goldmann) o con un'apparecchiatura elettronica. In entrambi i casi, è necessaria la collaborazione del paziente per identificare e localizzare uno stimolo visivo luminoso. L'apparecchio costruisce poi una mappa, evidenziando le zone con visione conservata o alterata (*cf. fig 25c.1*).

I **potenziali evocati visivi** si ottengono registrando in corrispondenza della corteccia occipitale le risposte ottenute proiettando alternativamente stimoli bianchi e neri su una lavagna luminosa. La conduzione può essere rallentata in caso di lesioni compressive del nervo ottico, come nei casi di lesione ipofisaria. La metodica è più sensibile e precisa rispetto alla valutazione campimetrica, rilevando alterazioni in fase più precoce.

 La presenza di danni campimetrici, soprattutto se in regione temporale (ma talvolta anche nasale), rende obbligatoria l'esecuzione di RM della regione ipotalamo-ipofisaria.

 L'asportazione della lesione patologica può determinare il recupero (parziale o completo) della funzione visiva. Al contrario, il mancato recupero a distanza di mesi dall'intervento suggerisce che la sofferenza del nervo ottico e della retina non sono suscettibili di miglioramento.

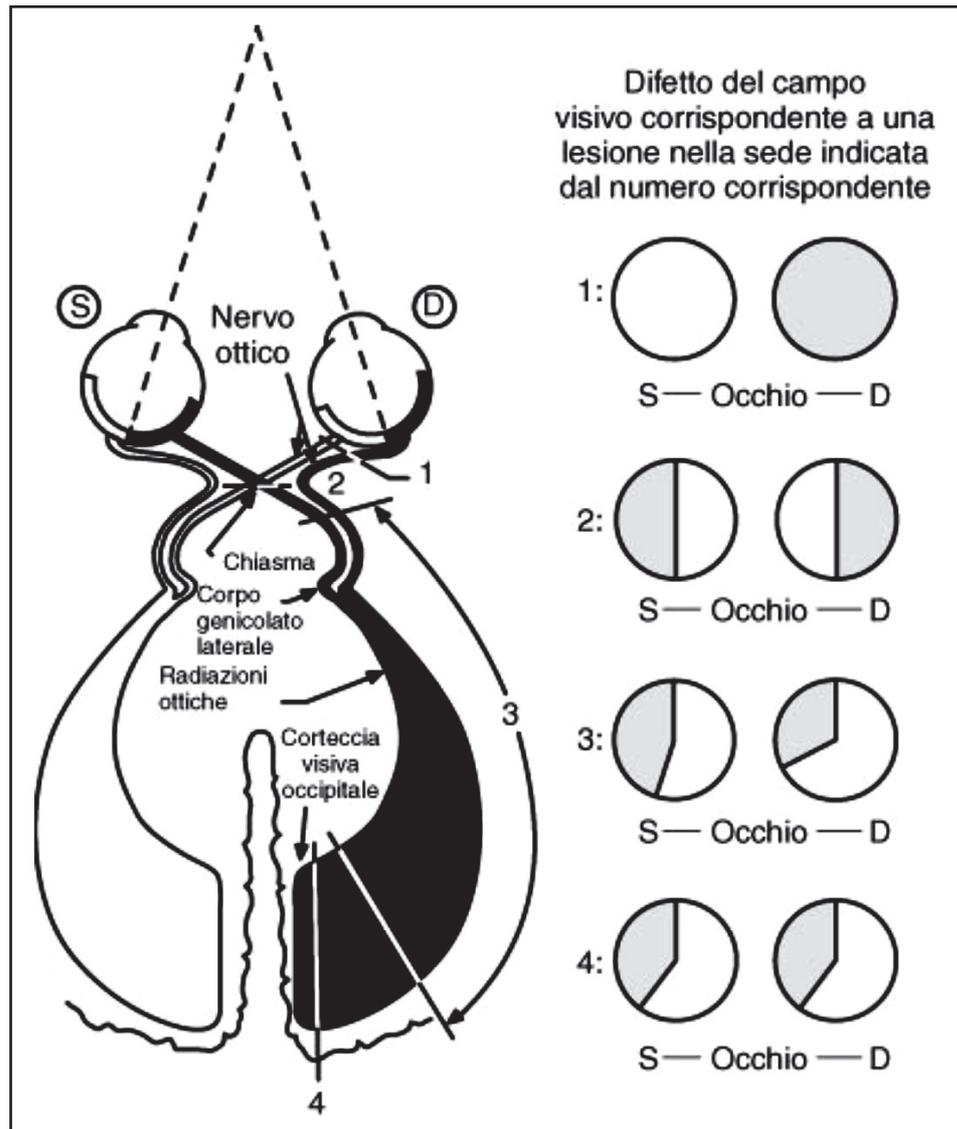


Figura 25c.1

Nervi oculomotori

Raramente, una lesione ipofisaria che determina un aumento rapido della pressione intracellulare (per esempio, apoplezia), provoca una sofferenza nel tratto del seno cavernoso, che può causare oftalmoplegia, diplopia, ptosi, strabismo. Nella maggior parte dei casi la diplopia regredisce spontaneamente.

25.d. Olfattometria

Roberto Attanasio & Renato Cozzi

Il senso dell'olfatto è difficilmente testabile in modo obiettivo (facendo annusare al paziente sostanze odorose occludendo una narice per volta), in quanto i pazienti potrebbero non riconoscere un odore che non conoscono.

L'anamnesi per un difetto olfattivo va indagata specialmente nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo (s. di Kallmann) (*cf. cap 8 a pag 94*).

Un deficit dell'olfatto (transitorio o permanente) può manifestarsi dopo intervento chirurgico di asportazione di lesione ipofisaria.

26. Il ruolo del laboratorio: generalità sui metodi immunometrici e sui metodi basati sull'attività biologica

Romolo Dorizzi

Generalità

Le modalità di determinazione degli ormoni sono cambiate radicalmente negli ultimi 40 anni e, a partire dai pionieristici studi di Rosalyn Yalow che ha messo a punto gli immunodosaggi, Endocrinologia e Laboratorio hanno collaborato sempre più strettamente. È stato stimato che venti premi Nobel sono stati assegnati a ricercatori che hanno in qualche modo sviluppato o applicato tecniche di laboratorio all'Endocrinologia e la gran parte di questa esperienza trova oggi quotidianamente applicazione nei laboratori clinici.

Gli ormoni possono essere misurati con numerose tecniche analitiche, tra cui le principali sono:

- i biodosaggi (*bio-assay*);
- i metodi radio-recettoriali;
- i metodi immunometrici;
- i metodi separativi, come la spettrometria di massa interfacciata con la Cromatografia Liquida e Gassosa.

I **biodosaggi** sono basati sull'osservazione della risposta fisiologica all'ormone che deve essere misurato. I biodosaggi *in vivo* richiedono in genere l'iniezione del campione (sangue o urine) in un animale opportunamente preparato; si misura successivamente la risposta della ghiandola bersaglio in termini di crescita o steroidogenesi. I biodosaggi *in vitro* prevedono l'incubazione di tessuti, membrane, cellule isolate o linee cellulari e la successiva misurazione della risposta ormonale. La maggior parte dei biodosaggi *in vitro* misura la risposta al secondo messaggero in termini, per esempio, di stimolazione della produzione di cAMP. Questi metodi sono poco riproducibili e non sono in pratica usati nel laboratorio clinico.

I **metodi radio-recettoriali** si basano sull'interazione *in vitro* di un ormone con il suo recettore biologico. L'ormone endogeno spiazza dal recettore l'ormone esogeno legato ad un tracciante; in alternativa è misurata la risposta (ad esempio la produzione di cAMP) quando un campione è addizionato ad una miscela che contiene il recettore. I metodi recettoriali sono più semplici e più sensibili dei biodosaggi e, rispetto agli immuno-dosaggi, hanno il vantaggio di riflettere la funzione biologica di un ormone misurandone la capacità di legarsi al recettore specifico. Svantaggi di questi metodi rispetto agli immuno-dosaggi sono la minore sensibilità e accuratezza in casi in cui, per esempio, il recettore è degradato da enzimi; vantaggi sono quelli di non misurare pro-ormoni, polimeri e metaboliti. I limiti dei metodi recettoriali e la loro complessità operativa hanno limitato fortemente la loro applicazione nei laboratori clinici.

La **spettrometria di massa interfacciata con la cromatografia liquida e gassosa**, soprattutto nella recente *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization* (MALDI) (che consente il sequenziamento di peptidi e la determinazione di concentrazioni di ormoni dell'ordine delle picomoli/litro), rappresenta una tecnica molto efficace per la misura quantitativa e qualitativa degli ormoni. È verosimile che le prestazioni di sensibilità, accuratezza e precisione dei sistemi odierni ne sviluppino fortemente la diffusione nei prossimi anni.

I **metodi immunometrici** rimangono comunque di gran lunga quelli più impiegati in ambito endocrinologico. I metodi radio-immunologici classici (**RIA**) impiegano una mo-

lecola di ormone (l'antigene) a cui è legato un tracciante radioattivo, un anticorpo in concentrazione limitata ed un secondo anticorpo diretto verso il primo anticorpo, che porta alla produzione di un precipitato. Gli anticorpi anti-ormone erano inizialmente ottenuti immunizzando animali (policlonali), e successivamente attraverso tecniche di ibridazione di cellule della milza produttrici di anticorpi con cellule "immortalizzate" di mieloma (monoclonali). La maggiore disponibilità di anticorpo ha facilitato la diffusione dei metodi immuno-radio-metrici (**IRMA**), in cui il tracciante è legato all'anticorpo, che si avvalgono di traccianti isotopici, ma sempre più spesso di traccianti non isotopici (enzimatici, fluorescenti e, soprattutto, chemiluminescenti).

Nessuno dei metodi a disposizione del laboratorio clinico possiede le caratteristiche proprie del dosaggio "ideale", cioè riflettere l'attività biologica dell'ormone, possedere una sensibilità sufficiente, essere accurato e riproducibile, consentire l'analisi di un numero elevato di campioni.

Solo uno stretto collegamento del laboratorio di analisi con l'endocrinologo, il personale infermieristico e quello amministrativo può permettere che nelle diverse realtà siano correttamente impiegate le tecnologie, gli intervalli di riferimento e gli eventuali limiti decisionali che società scientifiche ed organizzazioni regolatorie autorevoli hanno indicato. È fondamentale, infatti, avere presente che non è possibile trasferire direttamente i valori di *cut-off* decisionali dagli articoli scientifici o dai trattati consultati ai risultati prodotti dal laboratorio che noi utilizziamo, se non sono verificati il metodo e l'analizzatore impiegati, l'unità di misura e lo *standard* a cui è collegata. Questo è un tipico aspetto che non è stato migliorato dallo sviluppo della tecnologia: esistono in commercio a livello internazionale decine di metodi diversi per la determinazione di gran parte degli ormoni, rendendo molto difficile una precisa comprensione della situazione anche per l'operatore attento.

Un metodo si definisce "**accurato**" quando il risultato è prossimo al cosiddetto "valore vero" e "**preciso**" quando produce risultati riproducibili. Poiché spesso gli esami ormonali non possiedono entrambe le caratteristiche ideali di accuratezza e precisione, in generale è opportuno impiegare esami accurati per la diagnosi ed esami precisi per il monitoraggio. Ad esempio, l'accuratezza è una caratteristica fondamentale per un metodo per la determinazione della PRL nella diagnosi di iperprolattinemia e di uno per la determinazione del TSH nella diagnosi di ipotiroidismo primitivo. La caratteristica più importante per il monitoraggio della terapia dell'ipotiroidismo primitivo è invece la precisione di un metodo per il TSH; in quella situazione clinica il metodo più utile all'endocrinologo è quello in grado di misurare il TSH nel modo più ripetibile nel corso di mesi ed anni. È importante che il laboratorio comunichi ai clinici le informazioni relative alle caratteristiche del metodo impiegato che possono influenzare i risultati. Infatti, la tecnologia e l'elettronica hanno consentito progressi nell'automazione, rapidità e riproducibilità degli esami di laboratorio (soprattutto per gli esami immunometrici), ma non sempre nella loro accuratezza. Infine, mentre le fasi analitiche, automatizzate, sono facilmente controllabili e riproducibili, le fasi a carico dell'operatore umano sono suscettibili di numerose possibilità di errore e rappresentano l'area in cui gli esami endocrinologici possono subire i maggiori miglioramenti della qualità.

Quando consideriamo un risultato, dobbiamo confrontarlo con un gruppo di risultati ottenuti in una popolazione cosiddetta di riferimento. **L'intervallo di riferimento** dovrebbe essere ottenuto misurando un particolare analita in un campione di individui estratto da una popolazione di riferimento. Gli individui di riferimento non sono necessariamente sani, ma semplicemente individui selezionati utilizzando criteri ben definiti. La valutazione della variabile nel campione di riferimento fornisce valori numerici denominati limiti di riferimento. Dal punto di vista pratico si devono selezionare in modo casuale gli individui dalla popolazione generale, utilizzando dei criteri predefiniti che possono tenere conto, a seconda dei casi, di sesso, età, assunzione o meno di farmaci ed, eventualmente, dei risultati di accertamenti

diagnostici di tipo generale. Questi limiti non hanno valore decisionale ma solo descrittivo. Quando i risultati ottenuti nel gruppo di riferimento sono analizzati, essi si distribuiscono intorno ad un valore centrale con una distribuzione che può essere simmetrica (spesso *gaussiana*) o più frequentemente asimmetrica (con coda a destra). L'intervallo di riferimento comprende, nel metodo più utilizzato, la popolazione compresa tra i percentili 2.5 e 97.5. Di fronte ad un intervallo di riferimento dobbiamo sempre avere chiaro il concetto che esso caratterizza una determinata popolazione, ma non consente di estrapolare in modo assoluto conclusioni circa la presenza o meno di malattia in un soggetto. I livelli decisionali (limiti o soglie decisionali, *cut-off*) non hanno quasi nulla in comune con gli intervalli di riferimento, ma hanno finalità pratiche: a seconda che la concentrazione dell'analita misurata nel paziente sia sopra o sotto questi livelli, il clinico prende decisioni cliniche importanti (iniziare o sospendere una terapia, fare altre indagini diagnostiche, disporre il ricovero, programmare un intervento, dimettere il paziente).

Tireotropina (TSH) (per fisiologia, cfr cap 2b a pag 20)

Determinazione

I metodi attuali impiegano una procedura a "sandwich", che si basa su due anticorpi, di solito uno diretto verso la subunità α ed uno verso la subunità β della molecola glico-proteica etero-dimerica del TSH. Il tracciante è sempre più frequentemente enzimatico o chemiluminescente.

Questo tipo di dosaggi presenta il vantaggio di poter essere automatizzato, consentendo maggiore velocità e precisione, mostrando maggiore sensibilità ed ampiezza adeguata dell'intervallo di misura (la stima della concentrazione è direttamente proporzionale all'intensità del segnale).

La sensibilità dei metodi per la misurazione del TSH è aumentata di 100 volte negli ultimi 20 anni ed è passata da 1-2 mU/L, tipica dei metodi radio-immunologici dei primi anni '70, a 0.01-0.02 mU/L, tipica dei metodi immunometrici a "sandwich" impiegati oggi. In genere i metodi di dosaggio sono classificati secondo la loro sensibilità analitica e sensibilità funzionale. La **sensibilità analitica** è la stima della più bassa concentrazione discriminabile dallo zero; quella **funzionale** è la stima della precisione del metodo a basse concentrazioni (in genere è indicata dalla concentrazione più bassa in cui il coefficiente di variazione è inferiore al 20%). Questa percentuale, arbitraria, è sempre più alta di quella analitica. Termini come metodo "sensibile" ed "ultra-sensibile" vanno abbandonati, mentre espressioni come "di prima generazione", "di seconda generazione", "di terza generazione" (intendendo un aumento di sensibilità funzionale di 10 volte ad ogni passaggio di generazione) sono oramai entrati nell'uso comune, nonostante i limiti di tale classificazione. **Un metodo di "terza generazione" per il TSH è un metodo che ha una sensibilità funzionale inferiore a 0.02 mU/L.** Un modo empirico, ma efficace, con cui il clinico può valutare la qualità di un metodo per la determinazione del TSH, è quello di verificare se la concentrazione di TSH nei pazienti affetti da malattia di Basedow è inferiore a 0.02 mU/L. La specificità di un dosaggio per il TSH può essere limitata dal fatto che la struttura del TSH circolante nel sangue non è identica a quella del TSH contenuto nell'ipofisi o negli estratti ipofisari usati per la messa a punto del metodo. Gli anticorpi monoclonali impiegati per "catturare" il TSH possono, quindi, avere specificità diversa per gli epitopi delle isoforme di TSH nel siero rispetto a quella presente nell'ipofisi.

Un problema importante nella determinazione del TSH è quello dell'interferenza da **anticorpi eterofili**, che possono comparire dopo la somministrazione di anticorpi di topo per esami immuno-scintigrafici (questi hanno indotto una reazione immune e conseguente produzione di anticorpi), ma possono essere presenti anche in soggetti che non sono stati sottoposti a trattamenti di questo tipo. Questi anticorpi, chiamati *Human Anti-Mouse Monoclonal*

Antibodies, interferiscono con i metodi di dosaggio basati su anticorpi monoclonali (nella maggior parte dei metodi aumentando la concentrazione del TSH) e possono essere rivelati mediante un loro dosaggio diretto o cimentando il campione con anticorpi particolari che li “bloccano”.

I metodi attualmente disponibili per il TSH hanno per lo meno una sensibilità di 0.1-0.05 mU/L e consentono una buona discriminazione tra soggetti eutiroidei e soggetti ipertiroidei, che raramente (in una percentuale compresa tra l'1% ed il 5%) hanno una concentrazione superiore a 0.1 mU/L.

Tabella 26.1 – TIREOTROPINA (TSH)	
Metodologia adottata	Chemiluminescenza, Immunoenzimatica, IRMA, RIA
Campione richiesto	Provetta da siero (tappo rosso) senza gel, 6 mL
Volume minimo	500 µL
Stabilità del campione	Il siero è stabile a temperatura ambiente per 1 giorno, a 2-8 °C per una settimana, a - 20 °C per 1 mese
Intervallo di riferimento	
Massachusetts General Hospital	0.3-5 mU/L
Thomas L	0.5-4.7 mU/L
Tietz	0.4-4 mU/L

Triiodotironina libera (FT₃) e Tiroxina libera (FT₄) (per fisiologia, cfr cap 2b a pag 20)

Determinazione

Sono disponibili molti metodi per la determinazione di FT₃ e FT₄.

Il metodo di riferimento per la determinazione è quello della dialisi ad equilibrio. La frazione libera del T₄ è dapprima separata dalla frazione legata mediante una membrana di dialisi e poi quantificata con una metodica immunometrica tradizionale. Questa tecnica consente una misurazione molto accurata degli ormoni, ma è complessa e risulta di difficile applicazione nel laboratorio clinico.

Oggi, sono impiegati universalmente metodi basati sul principio dell’“analogo”. L’FT₄ legato a tracciante, che nelle metodiche immunometriche convenzionali compete con l’ormone presente nel siero del soggetto, è sostituito da una molecola “analogo” alla tiroxina legata ad un tracciante sufficientemente simile all’ormone endogeno da consentirgli di competere con l’antigene, ma sufficientemente diverso da non legarsi con le proteine vettrici presenti nel siero. La metodica è stata automatizzata, consentendo risultati più rapidi e più precisi e favorendone la rapida diffusione nei laboratori clinici.

L’accuratezza dei metodi “analoghi” commercializzati negli ultimi anni è nettamente migliorata e risulta confrontabile a quella della dialisi ad equilibrio anche in condizioni di disalbuminemia grave. È opportuno, tuttavia, ricordare che, a rigor di termini, la determinazione dell’FT₄ mediante il metodo dell’analogo consente non la misura dell’FT₄ ma la sua “stima”.

La tecnica di misura di T₃ libera e totale ha subito un’evoluzione parallela a quella della tiroxina ed oggi la T₃ libera può essere determinata impiegando gli analizzatori automatici per immunometria. Le basse concentrazioni di FT₃ in circolo rendono questa analisi particolarmente impegnativa e delicata.

I dosaggi per gli ormoni tiroidei liberi possono risentire delle interferenze di auto-anticorpi, anticorpi eterofili e fattori reumatoidi. Il clinico deve segnalare tale sospetto ogni volta che

lo ritiene opportuno ed il laboratorio deve mettere in atto tutti i rimedi opportuni (trattamento con anticorpi bloccanti, analisi con altro metodo o analizzatore).

Tabella 26.2 – TRIIODOTIRONINA LIBERA (FT₃)

Metodologia adottata	Chemiluminescenza, Immunoenzimatica, RIA
Campione richiesto	Provetta da siero (tappo rosso) senza gel, 6 mL
Volume minimo	500 µL
Stabilità del campione	Il siero è stabile a temperatura ambiente per 1 giorno, a 2-8 °C per una settimana, a - 20 °C per 1 mese
Intervallo di riferimento Massachusetts General Hospital Thomas L Tietz	1.4-4.4 pg/mL 0-6 anni: 3.4-6.6 pg/mL; 7-17 anni: 4-6.2 pg/mL; > 18 anni: 3.5-5.7 pg/mL 210-440 pg/dL

Tabella 26.3 – TIROXINA LIBERA (FT₄)

Metodologia adottata	Chemiluminescenza, Immunoenzimatica, RIA
Campione richiesto	Provetta da siero (tappo rosso) senza gel, 6 mL
Volume minimo	500 µL
Stabilità del campione	Il siero è stabile a temperatura ambiente per 1 giorno, a 2-8 °C per una settimana, a - 20 °C per 1 mese
Intervallo di riferimento Massachusetts General Hospital Thomas L Tietz	0.8-2.7 ng/dL 10-23 pmol/L 0.8-2.7 ng/dL

Corticotropina (ACTH) (per fisiologia, cfr cap 2c a pag 22)

Determinazione

In passato, laboratori di riferimento misuravano la corticotropina (ACTH) con *bio-assay* che erano basati sugli effetti dell'ACTH su cellule della corticale del surrene. Tali metodi erano costosi e complessi e l'introduzione dei metodi immunometrici, con un coefficiente di precisione inferiore al 10% in tutto l'ambito di concentrazione, ha consentito di misurare l'ACTH con buona sensibilità e soddisfacente specificità. I metodi immuno-radio-metrici "*sandwich*" hanno ulteriormente aumentato la specificità, eliminando la necessità di estrarre grandi volumi di plasma. Un problema presentato da questo tipo di metodi è addirittura una specificità "eccessiva" per la molecola intatta di ACTH, che non consente di riconoscere precursori e frammenti biologicamente attivi e clinicamente rilevanti. Tali

metodi usano due anticorpi monoclonali diretti verso due siti diversi della molecola (di solito l'estremità C-terminale e quella N-terminale). È da sottolineare che metodi diversi per la misurazione di ACTH forniscono spesso dei valori numerici difficili da confrontare, a causa di differenze nella calibrazione. I metodi commercializzati sono in genere calibrati contro preparazioni di ACTH purificato, come l'ACTH 1-39 fornito dal *National Institute for Biological Standards and Control* ovvero quello sintetico fornito dall'*United States National Hormone and Pituitary Program*. Quando si vogliono confrontare dei metodi o si vuole valutare l'applicabilità di valori di *cut-off*, è sempre opportuno tener conto dei calibratori impiegati. Un aspetto pre-analitico di particolare importanza è rappresentato dalle **precauzioni che devono essere prese per evitare la degradazione della molecola di ACTH**, una volta raccolto il campione: è necessario che un campione di plasma sia raccolto in provette di poli-propilene contenenti EDTA e che la provetta sia immediatamente refrigerata, sia centrifugata in una centrifuga refrigerata e rimanga congelata fino al momento dell'esecuzione del dosaggio.

Tabella 26.4 – CORTICOTROPINA (ACTH)

Metodologia adottata	Chemiluminescenza, Immunoenzimatica, IRMA
Campione richiesto	Provetta di vetro siliconato o di plastica da plasma K2 EDTA (tappo viola) 6 mL
Volume minimo	500 µL
Stabilità del campione	La provetta deve essere collocata in ghiaccio subito dopo il prelievo e deve essere centrifugata a 4 °C il plasma è stabile per 2 ore, a - 20 °C per 3 mesi
Intervallo di riferimento Massachusetts General Hospital	< 9 anni: 5-46 pg/mL; 10-18 anni: 6-55 pg/mL; > 19 anni: F 6-58 pg/mL; M 7-69 pg/mL
Thomas L Tietz	7-69 pg/mL h 8.00: 5-60 ng/L; h 24.00: < 10 ng/L

Cortisolemia/Cortisolo Libero Urinario/Cortisolo salivare

(per fisiologia, cfr cap 2c a pag 22)

Determinazione

I metodi immunometrici diretti (senza estrazione) hanno oggi sostanzialmente sostituito i metodi con estrazione immunometrici e cromatografici, con l'eccezione dei metodi per l'urina e la saliva. Sono stati messi a punto numerosi metodi cromatografici (gas-cromatografia, HPLC e GC-HPLC/MS) e di elettroforesi capillare. Tutti questi metodi posseggono un'eccellente specificità rispetto agli altri steroidi e ai metaboliti di questi, ma sono gravati da limiti importanti per i laboratori clinici. I limiti principali sono la scarsa produttività e la necessità di personale esperto che vi si dedichi con impegno. La gran parte di queste metodiche richiede, infatti, fasi pre-analitiche di estrazione in fase solida ed in fase liquida. I metodi immunometrici sono oggi disponibili su numerosi analizzatori automatici. La maggior parte dei metodi immunometrici è "diretta" e non richiede una fase di estrazione degli steroidi dal

campione. L'elevata specificità degli anticorpi, l'elevata sensibilità consentita dai traccianti chemiluminescenti e la maggiore precisione rispetto ai metodi "estrattivi" consentono un'affidabile determinazione del **cortisolo totale nel sangue**.

I metodi per la determinazione del **cortisolo libero nel sangue** risultano invece molto impegnativi dal punto di vista tecnico e non sono utilizzati nella pratica clinica. Maggiore diffusione hanno invece i metodi per la determinazione della concentrazione del cortisolo libero urinario.

La maggior parte dei metodi per la determinazione del cortisolo sierico totale può essere utilizzata per misurare il **cortisolo libero urinario (CLU)** dopo estrazione. L'estrazione è di solito utile, perché le urine contengono numerosi metaboliti e coniugati del cortisolo, che danno reazioni crociate con l'anticorpo impiegato nel dosaggio. **La procedura di estrazione richiede mani esperte e la sua efficienza e precisione vanno attentamente monitorate.** I metodi immunometrici diretti per il CLU richiedono degli anticorpi molto specifici e danno in genere valori più alti rispetto a quelli estrattivi. Anche se gli anticorpi impiegati dai metodi immunometrici hanno una bassa reattività crociata con gli steroidi endogeni, questa è rilevante (20-30%) verso steroidi sintetici come il prednisolone ed il 6-metil-prednisolone. La determinazione del CLU fornisce una misura integrata della secrezione di cortisolo, anche se ha lo svantaggio di richiedere una raccolta accurata (a tale proposito si può ricorrere alla raccolta delle urine per tre giorni o riportare la concentrazione di cortisolo a quella della creatinina, la cui escrezione rimane invece costante, quando il filtrato glomerulare è superiore a 30 mL/min). In generale, poiché si misura un ampio spettro di concentrazioni, la determinazione delle concentrazioni elevate risente di limiti di specificità dei metodi, mentre le basse concentrazioni risentono dei problemi di bassa sensibilità.

Il **cortisolo** può essere misurato **nella saliva**, come la maggior parte degli steroidi di interesse clinico. È stato suggerito che la determinazione del cortisolo salivare riflette la frazione libera nel sangue (non legata alle proteine, probabilmente a causa dell'assenza di quantità sostanziali di CBG o albumina nella saliva) e che possa fornire informazioni simili a quelle fornite dalla determinazione del CLU. Altri vantaggi sono la possibilità di raccogliere frequentemente campioni anche al di fuori dell'ambulatorio e l'assenza di stress correlata alla raccolta del campione (importante per esempio nei bambini). La determinazione del cortisolo nella saliva non richiede estrazione, poiché la saliva non contiene virtualmente proteine leganti il cortisolo o altri metaboliti. Molti metodi radio-immunologici ed un numero limitato di metodi automatici (ad esempio Roche) sono dotati di una sensibilità sufficiente per la determinazione del cortisolo salivare. È molto utile congelare il campione appena raccolto (usando dispositivi dedicati molto semplici); sarà poi sufficiente scongelare i campioni e centrifugarli, per ottenere la precipitazione delle glico-proteine ed avere un campione fluido e limpido.

Tabella 26.5 – CORTISOLO

Metodologia adottata	Chemiluminescenza, Immunoenzimatica, RIA
Campione richiesto	Provetta da siero (tappo rosso) senza gel, 6 mL
Volume minimo	500 µL
Stabilità del campione	Il siero è stabile a temperatura ambiente per 1 giorno, a 2-8 °C per una settimana, a -20 °C per 1 mese La saliva è stabile per una settimana a 4 °C e per 4 mesi a -20 °C
Intervallo di riferimento	
Massachusetts General Hospital	Plasmatico h 8.00-12.00: 5-25 µg/dL h 12.00-20.00: 5-15 µg/dL h 20.00-8.00: < 10 µg/dL
Thomas L	Plasmatico h 8.00: 5-25 µg/dL 24.00: < 5 µg/dL Salivare - 4-10 µg/L h 20.00: 0.8-1.3 µg/L
Tietz	Plasmatico h 8.00: 5-23 µg/dL h 16.00: 3-16 µg/dL h 20.00: < 50% di quella delle h 8.00 Salivare h 8.00: 1.4-10.1 ng/mL h 22.00: 0.7-2.2 ng/mL

CORTISOLO URINARIO

Metodologia adottata	HPLC, Spettrometria di massa, Chemiluminescenza, Immunoenzimatica, RIA
Campione richiesto	Raccolta delle urine delle 24 ore; non aggiungere acido o conservanti; è possibile raccogliere un'aliquota di 10 mL dopo avere misurato accuratamente il volume.
Volume minimo	1 mL
Stabilità del campione	Le urine sono stabili a temperatura ambiente per 2 giorni, a 2-8 °C per 1 settimana, a -20 °C per 1 mese
Intervallo di riferimento	
Massachusetts General Hospital	20-70 µg/dL
Thomas L	Età 1-10 anni: 2-27 µg/die (Met. immunomet. con estrazione) 11-20 anni: 5-55 µg/die (Met. immunomet. con estrazione) > 20 anni: 20-90 µg/die (Met. immunomet. con estrazione)
Tietz	1-10 anni: 2-27 µg/die (Met. immunomet. con estrazione) 11-20 anni: 5-55 µg/die (Met. immunomet. con estrazione) > 20 anni: 20-90 µg/die (Met. immunomet. con estrazione) 2-11 anni: 1-21 µg/die (HPLC) 12-16 anni: 2-38 µg/die (HPLC) > 16 anni: 75-270 µg/die (Met. immunomet. con estrazione)

Prolattina (PRL) (per fisiologia, cfr cap 2d a pag 24)

Determinazione

Gli attuali metodi per la determinazione della PRL sono immunometrici a “sandwich” e si basano su due anticorpi diretti verso parti diverse della molecola di PRL: uno degli anticorpi è legato ad una fase solida e l'altro ad un tracciante, che può essere isotopico, enzimatico, fluorescente o chemiluminescente. I metodi oggi maggiormente utilizzati sono quelli adattati a strumentazione automatica; raggiungono un limite di rivelabilità più basso (0.2-1.0 µg/L), una maggiore precisione (con un coefficiente di variazione, CV, inferiore al 10%) ed una maggiore specificità (con una reazione crociata con il GH < 0.05%).

La principale forma di PRL circolante (PRL monomerica) è costituita da una catena singola di 199 aminoacidi di PM 23 kDa, anche se esistono delle varianti della PRL, la maggioranza delle quali è rappresentata da isoforme ad alto PM. Queste molecole sono state classificate, mediante filtrazione su gel, in *Big-PRL* (PM = ~50 kDa) e *Big-Big-PRL* (PM >150 kDa). La *Big-PRL* sembra possa derivare da dimerizzazione della PRL monomerica o da legame della PRL monomerica con altre componenti sieriche quali una *PRL-binding protein*, analoga alla componente extra-cellulare del recettore della PRL, analogamente a quanto riportato per la proteina plasmatica legante il GH. Vi sono due principali sottogruppi della *Big-Big-PRL*: quella costituita da un complesso PRL monomerica - IgG anti-PRL e quella non contenente immuno-globuline. **L'eterogeneità molecolare delle diverse isoforme di PRL presenti in circolo** (monomerica, *Big-PRL* e *Big-Big-PRL*) è la base dei risultati considerevolmente diversi dei metodi disponibili: tutte le isoforme identificate possiedono, infatti, una certa immuno-reattività, anche se in misura minore (monomerica: >75%, *Big-PRL*: < 20%; *Big-Big-PRL*: < 5%), mentre l'attività biologica è assente o molto ridotta. Il problema di maggiore rilevanza per quanto riguarda la determinazione della PRL, è quello della cosiddetta “**macroprolattinemia**”, che si intende come presenza di *Big-Big-PRL* in circolo. *Big-PRL* e *Big-Big-PRL* si accumulano in circolo e sono riconosciute, anche se in misura molto diversa, dalle comuni metodiche immunometriche di misura, determinando valori di PRL elevati. La presenza di *Big-PRL* e *Big-Big-PRL* rappresenta la principale causa di variabilità fra i metodi di determinazione della PRL, data la marcata differenza di sensibilità di ogni singolo sistema immunometrico verso queste molecole (cfr Tab 26.6). Il rilievo in circolo di concentrazioni aumentate di PRL dovute a prevalente presenza di *Big-Big-PRL* (macroprolattina) è un fenomeno frequente utilizzando alcuni *kit* in commercio, riscontrabile nel 10-26% di tutti i campioni con iperprolattinemia. La ricerca/dosaggio della macroprolattina è di estrema utilità, in quanto, essendo priva di attività biologica, il suo riscontro evita l'esecuzione di ulteriori esami diagnostici e/o terapie inutili. La presenza di isoforme macro-molecolari della PRL è stata identificata originariamente con la cromatografia su gel, una metodica costosa e che richiede lunghi tempi di analisi. La metodica più comunemente usata nella pratica dalla maggior parte dei laboratori clinici, in quanto economica e rapida, è la precipitazione con PEG: si aggiunge PEG 6000 diluito al 25% al siero del campione in un rapporto 1:1 e la miscela viene quindi centrifugata. Il PEG diluito al 12.5% (come nella miscela finale) precipita le proteine sieriche con PM > 100 kDa. La PRL monomerica viene quindi misurata sul sovrantante, libero da *Big-Big-PRL*, ma non da *Big-PRL*, e la concentrazione moltiplicata per 2, per compensare l'iniziale diluizione 1:1 del siero con il PEG. Si calcola quindi il recupero di PRL monomerica dopo precipitazione con PEG [(PRL monomerica nel supernatante/ PRL monomerica nel siero non trattato) * 100]:

- un valore <40% indica una presenza prevalente di macroprolattina;
- recuperi fra 40 e 60% indicano presenza variabile di macroprolattina;
- un valore >60% indica la prevalente presenza di PRL monomerica.

Alla luce di queste considerazioni, la ricerca di macroprolattina è obbligatoria in tutti quei campioni con iperprolattinemia, in cui il contesto clinico non è indicativo della presenza di iperprolattinemia e in cui la determinazione è eseguita con un metodo (cfr Tab 26.6) che risente molto della presenza di macroprolattina.

È inoltre importante che il clinico ed il laboratorista abbiano ben presente che la determinazione della PRL può essere influenzata dall'**effetto gancio** ("hook" nella letteratura anglosassone): questo fenomeno si verifica quando grandi quantità di antigene sono cimentate con l'anticorpo impiegato come reagente. In alcuni casi la presenza di un "eccesso" di antigene satura tutti i siti di legame su entrambi gli anticorpi (uno di cattura e l'altro rivelatore, specifici per epitopi diversi della molecola di PRL), impedendo quindi la formazione del "sandwich" (in questo tipo di metodo l'antigene si viene a trovare in mezzo ai due anticorpi), con una lettura falsamente bassa delle concentrazioni di PRL. I metodi attuali sono molto meno sensibili a tale effetto rispetto al passato, ma l'adenoma PRL-secrente, in cui possono essere presenti nel campione concentrazioni estremamente elevate di PRL, rappresenta una condizione con il rischio di tale artefatto. L'unico rimedio a tale problema è la tempestiva segnalazione da parte del clinico del sospetto e l'immediata attuazione da parte del laboratorista di diluizioni adeguate del campione che consentono di confermare o escludere tale possibilità.

Tabella 26.6 – METODI IMMUNOMETRICI AUTOMATICI DELLA PRL

ordinati in modo decrescente dall'alto in basso secondo la sensibilità alla Big-Big-PRL (da quello con la maggiore possibilità di interferenza a quello con la minore)

- 1) Elecsys (Roche, Basilea, Svizzera)*
- 2) Auto Delfia (Wallach, Finlandia)
- 3) Immuno 1 (Siemens, Tarrytown, NY, USA)**
- 4) IMx (Abbott, Abbott Park, IL, USA)
- 5) AxSYM (Abbott, Abbott Park, IL, USA)
- 6) Architect (Abbott, Abbott Park, IL, USA)
- 7) Amerlite (Johnson & Johnson, Rochester, NY, USA)
- 8) Enzymun (Roche, Basilea, Svizzera)
- 9) Immulite (Siemens, Los Angeles, CA, USA)
- 10) Liaison (DiaSorin, Saluggia, Italia)
- 11) ACS:180 (Siemens, Tarrytown, NY, USA)
- 12) Centaur (Siemens, Tarrytown, NY, USA)
- 13) Access (Beckman, Brea, CA, USA)

*La nuova formulazione del metodo è riferita essere molto meno sensibile alla Big-Big-PRL

** Analizzatore non più in commercio

Tabella 26.7 – PROLATTINA

Metodologia adottata	Chemiluminescenza, Immunoenzimatica, RIA		
Campione richiesto	Provetta da siero (tappo rosso) senza gel, 6 mL		
Volume minimo	500 µL		
Stabilità del campione	Il siero è stabile a temperatura ambiente per 1 giorno, a 2-8 °C per una settimana, a - 20 °C per 1 mese		
Intervallo di riferimento	Femmina	Maschio	
Massachusetts General Hospital	< 20 µg/L	< 15 µg/L	
Thomas L	14-18 anni	4.2-39 µg/L	2.8-16.1 µg/L
	> 19 anni	3.8-23.2 µg/L	3-14.7 µg/L
Tietz		3.8-23 µg/L	3-14.7 µg/L

Somatotropina (GH) (per fisiologia, cfr cap 2e a pag 26)

Determinazione

Nella pratica dei laboratori clinici il GH è misurato con metodi immunometrici: radio-immunologici, immuno-radiometrici, immuno-enzimatici e in chemiluminescenza (che danno risultati comparabili tra loro), e monoclonali, che forniscono risultati più bassi, meno comparabili e con la capacità di rilevare concentrazioni basse in modo più affidabile. Attualmente i metodi più sensibili ed utilizzati sono quelli a doppio anticorpo monoclonale (a "sandwich"), che impiegano traccianti enzimatici, fluorescenti e in chemiluminescenza.

Le differenze dei risultati ottenuti con i diversi metodi dipendono da fattori diversi.

- Proteine leganti: i diversi metodi valutano in misura quantitativamente diversa il GH libero, il GH legato alla GH-binding protein ed il GH totale.
- Isoforme: in circolo sono presenti numerose isoforme, che comprendono monomeri ed oligomeri come il "Big" GH ed il "Big-Big" GH, che *cross*-reagiscono in modo molto diverso con i vari metodi. Anche se nell'ipofisi il 75% del GH è costituito da una proteina monomerica di 22 kDa ed il 10% da una proteina di 20 kDa (a cui manca il segmento di proteina compresa tra gli aminoacidi 32 e 46), queste percentuali sono molto diminuite in circolo, a vantaggio di frammenti ed oligopeptidi. Poiché l'inaccuratezza dipende da quanto il metodo riconosce l'isoforma 20 K, **è oggi raccomandato che i laboratori usino metodi che misurano esclusivamente l'isoforma 22 K.**
- Problemi di *standardizzazione*: i metodi di determinazione per il GH sono calibrati con materiali di riferimento che sono aggiornati periodicamente. Una *Consensus* internazionale, a cui hanno partecipato clinici, laboratoristi ed aziende produttrici, ha recentemente raccomandato l'impiego dello standard 2nd IS 98/574. Questo, allestito con tecnologia ricombinante, presenta un grado di purezza superiore al 95%, ha sostituito gli standard estrattivi (come l'IS 80/505 usato dal 1982 che conteneva una miscela di GH 20 K e 22 K, dimeri ed oligomeri di GH) e presenta un fattore di conversione fisso tra unità e microgrammi (3 IU/mg). Il *Groupe de travail* su "Evaluation des dosages des paramètres de l'axe somatotrope" della *Société Française de Biologie Clinique* (uno dei più attivi a livello internazionale) ha recentemente raccomandato l'adozione del siero come campione da utilizzare, dello standard 98/574, del calibratore 22 K e delle mIU/L come unità di misura. Le società scientifiche, cliniche e di laboratorio, e le industrie del mondo anglo-sassone hanno, invece, raggiunto il consenso di adottare, a partire dal gennaio 2007, l'unità di misura in massa (µg/L).

Il singolo valore di concentrazione di GH fornisce scarse informazioni per quanto riguarda la valutazione degli stati patologici di alterata secrezione di questo ormone, in quanto l'ipofisi produce il GH in modo pulsatile; le concentrazioni dell'ormone sono praticamente indosabili per la maggior parte della giornata, e si verificano picchi secretori di entità molto variabile nel corso delle 24 ore.

Tabella 26.8 – SOMATOTROPINA (GH)

Metodologia adottata	RIA, IRMA, Chemiluminescenza
Campione richiesto	Provetta da siero (tappo rosso) senza gel, 6 mL
Volume minimo	500 µL
Stabilità del campione	Il siero è stabile a temperatura ambiente per 3 giorni, a 2-8 °C per una settimana, a - 20 °C per 2 mesi
Intervallo di riferimento Massachusetts General Hospital Thomas L Tietz	0.5-17 µg/L < 4 µg/L < 2.5 µg/L

IGF-I (per fisiologia, cfr cap 2e a pag 26)

Determinazione

Le IGF possono essere misurate con numerosi metodi: *bio-assay* (in cui la bioattività di IGF-I e IGF-II è misurata con condrociti di coniglio, cartilagine di pollo o porcina), radio-recettoriali ed immunometrici. Poiché le IGF-BP mascherano gli epitopi dell'IGF-I o competono con questi, **i dosaggi immunometrici devono essere preceduti dalla rimozione delle IGFBP**. Il metodo di riferimento è quello che si basa sulla denaturazione dell'ALS e separazione cromatografica dell'IGF-I. I metodi più usati sono quelli RIA e quelli basati su traccianti chemiluminescenti che assicurano una reazione crociata minima (< 3%) con l'IGF-II.

I valori di riferimento dell'IGF-I sono dipendenti dall'età e dal sesso (nel corso dell'infanzia sono in genere più alti nella femmina), anche se la concentrazione deve essere misurata con cautela nei primi tre anni di vita, per la scarsa sensibilità dei metodi attualmente disponibili.

Tabella 26.9 – INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I (IGF-I)

Metodologia adottata	RIA, IRMA, Chemiluminescenza		
Campione richiesto	Provetta da siero (tappo rosso) senza gel, 6 mL		
Volume minimo	500 µL		
Stabilità del campione	Il siero è stabile a temperatura ambiente per 3 giorni, a 2-8 °C per una settimana, a - 20 °C per 2 mesi		
Intervallo di riferimento			
Massachusetts General Hospital	16-24 anni:	182-780 µg/L	
	25-39 anni:	114-492 µg/L	
	40-54 anni:	90-360 µg/L	
	> 54 anni:	71-290 µg/L	
Thomas L	6-8 anni:	50-250 µg/L	
	11-16 anni:	180-800 µg/L	
	21-30 anni:	165-434 µg/L	
	31-40 anni:	155-329 µg/L	
	41-50 anni:	115-286 µg/L	
	51-60 anni:	100-285 µg/L	
	61-72 anni:	69-262 µg/L	
Tietz	anni	F	M
	1-2	31-160 µg/L	11-206 µg/L
	3-6	16-288 µg/L	70-316 µg/L
	7-10	136-385 µg/L	123-396 µg/L
	11-12	136-440 µg/L	191-462 µg/L
	13-14	165-616 µg/L	286-660 µg/L
	15-18	134-836 µg/L	152-660 µg/L
	19-25	202-433 µg/L	231-550 µg/L
	26-85	135-449 µg/L	

Gonadotropine (per fisiologia, cfr cap 2fa pag 29)

FSH e LH sono costituiti da due catene peptidiche (subunità α e β) e da una quota glucidica, che rappresenta una percentuale tra il 15 ed il 30% del peso della molecola e comprende fucosio, mannosio, galattosio, glucosamina, galattosamina ed acido sialico. Le subunità α di FSH e LH sono molto simili, mentre le subunità β sono diverse e conferiscono la specificità ormonale ed immunologica. È interessante notare come la catena α isolata non possieda attività biologica e la β possieda una piccola attività biologica, mentre solo la molecola comprendente le due catene possiede la piena attività biologica. È verosimile che entrambe le catene abbiano un ruolo nel riconoscimento da parte del recettore di membrana, mentre la catena β sia responsabile dell'azione biologica.

Determinazione

In ambito clinico sono impiegati solo metodi immunometrici, che in pochi anni sono passati da metodi radio-immunologici ed immunometrici, che richiedevano lunghe incubazioni, a metodi automatici, rapidi, precisi, specifici e di elevata sensibilità. Può considerarsi superato il problema della reattività crociata tra FSH e LH e delle due molecole con

altre glico-proteine strutturalmente simili, come TSH ed hCG: questa è passata, infatti, da valori tra il 10 ed il 25% a valori < 1%. I metodi implementati sulla strumentazione automatica sono di norma quelli a “sandwich”, in cui un anticorpo è immobilizzato su provette, biglie di plastica, fibre di vetro od altro supporto, mentre il secondo anticorpo è legato ad un tracciante che può essere di natura diversa (enzimatico, fluorescente, chemiluminescente).

Anche per le gonadotropine la calibrazione è complessa, perché non è praticamente possibile produrre dei calibratori che rispecchino l’eterogeneità delle molecole di FSH e LH presenti in circolo nel singolo soggetto. L’adozione di calibratori prodotti con tecnica ricombinante dovrebbe portare ad una maggiore confrontabilità dei diversi metodi, se non ad una maggiore validità dal punto di vista fisio-patologico. È importante tenere presente che **metodi diversi possono dare**, anche oggi, **valori diversi** di oltre il 50% anche quando calibrati con lo stesso materiale di riferimento. Complicazione ulteriore alla determinazione delle gonadotropine è data dalla variazione della composizione delle isoforme, non solo nel corso della vita, ma anche nel corso del ciclo mestruale, che influenza la loro riconoscibilità da parte dei diversi anticorpi.

Tabella 26.10 – ORMONE FOLLICOLO-STIMOLANTE (FSH)

Metodologia adottata	Chemiluminescenza, Immunoenzimatica, IRMA, RIA		
Campione richiesto	Provetta da siero (tappo rosso) senza gel, 6 mL		
Volume minimo	500 µL		
Stabilità del campione	Il siero è stabile a temperatura ambiente per 1 giorno, a 2-8 °C per una settimana, a - 20 °C per 1 mese		
Intervallo di riferimento Massachusetts General Hospital	Età/fase	Femmina	Maschio
			1-12 U/L
	Follicolare	3-20 U/L	-
	Picco	9-26 U/L	-
	Luteale	1-12 U/L	-
Intervallo di riferimento Thomas L	Menopausa	18-153 U/L	-
	Età/fase	Femmina	Maschio
	Prepubere	0.4-5 U/L	0.4-5 U/L
	Adulto	-	1-7 U/L
	Pubere	1.4-9.2 U/L	-
	Follicolare	2-10 U/L	-
	Picco	8-20 U/L	-
Luteale	2-8 U/L	-	
Tietz	Menopausa	> 20 U/L	-
			1.4-15.4 U/L
	Follicolare	1.4-9.9 U/L	-
	Picco	0.2-17.2 U/L	-
	Luteale	1.1-9.2 U/L	-
Menopausa	19.3-100.6 U/L	-	

Tabella 26.11 – ORMONE LUTEINIZZANTE (LH)			
Metodologia adottata	Chemiluminescenza, Immunoenzimatica, IRMA, RIA		
Campione richiesto	Provetta da siero (tappo rosso) senza gel, 6 mL		
Volume minimo	500 µL		
Stabilità del campione	Il siero è stabile a temperatura ambiente per 1 giorno, a 2-8 °C per una settimana, a - 20 °C per 1 mese		
Intervallo di riferimento Massachusetts General Hospital	Età/fase	Femmina	Maschio
		-	2-12 U/L
	Follicolare	2-15 U/L	-
	Picco	22-105 U/L	-
	Luteale	0.6-19 U/L	-
Thomas L	Menopausa	16-64 U/L	-
	Prepubere	<0.4 U/L	<0.4 U/L
	Adulto	-	1-7 U/L
	Pubere	< 5.4 U/L	-
	Follicolare	3-15 U/L	-
	Picco	20-200 U/L	-
	Luteale	5-10 U/L	-
	Menopausa	> 20 U/L	-
Tietz			1.2-7.8 U/L
	Follicolare	1.7-15.0 U/L	-
	Picco	21.9-56.6 U/L	-
	Luteale	0.6-16.3 U/L	-
	Menopausa	14.2-52.3 U/L	-

Testosterone (per fisiologia, cfr cap 2fa pag 29)

Il testosterone è prodotto nel maschio dalle cellule interstiziali del testicolo sotto stimolo dell'LH e nella femmina dall'ovaio per secrezione diretta e, per conversione periferica, a partire dagli androgeni surrenalici. La secrezione giornaliera è costante, ma esiste un ritmo circannuale con picco all'inizio dell'estate.

Ha un'emivita in circolo di 55 minuti ed è veicolato in gran parte da proteine di trasporto (44% dall'SHBG, 54% dall'albumina e da altre proteine). La frazione bio-disponibile, attiva dal punto di vista fisiologico, è la somma di quella libera (circa il 2%) e di quella non legata a SHBG. L'azione negli organi bersaglio avviene attraverso il legame a recettori nucleari che attivano o inibiscono specifici geni.

Determinazione

Negli ultimi anni i metodi **immuno-enzimatici** hanno sostituito nel laboratorio clinico i metodi cromatografici per la determinazione del testosterone totale circolante (somma della quota libera e di quella legata alle proteine vettrici). Il metodo di riferimento rimane quello in gas-cromatografia accoppiato alla spettrometria di massa, mentre i singoli metodi immuno-metrici differiscono nel tipo di campione che richiedono, nel tipo di anticorpo e nella natura dello steroide, coniugato a proteine, usato per generare l'anticorpo. I metodi attualmente più diffusi sono quelli **diretti** (che non richiedono estrazione): lo steroide è spiazzato dalle proteine vettrici (albumina e SHBG) mediante salicilati, surfattanti, alterazioni di pH o di tempe-

ratura. Anche in questo caso la diffusione dei metodi diretti è legata ai loro vantaggi: velocità, necessità di volume ridotto di campione, eliminazione di reagenti isotopici. Alcuni di questi metodi hanno una sufficiente precisione ed una buona correlazione con i metodi GC-MS nei campioni provenienti da maschi adulti, ma spesso **non hanno sensibilità sufficiente per i campioni provenienti dalle femmine e nei soggetti prepuberi** ed hanno un'accuratezza non soddisfacente. Tutti gli immuno-dosaggi per la determinazione del testosterone hanno una **reazione crociata per il DHT** (fino al 5%), ma reazioni crociate trascurabili per gli altri androgeni. La massima specificità analitica è assicurata da anticorpi rivolti contro la posizione C-19, con l'unica eccezione di alcuni 19-nor-steroidi che sono contenuti in alcuni anti-concezionali. Nella maggior parte delle situazioni cliniche è possibile stimare la concentrazione del testosterone anche se la sua misurazione non è preceduta dalla separazione del DHT, poiché la concentrazione di questo non supera il 10-20% della concentrazione di testosterone.

Il metodo di riferimento per la determinazione del **testosterone libero** è quello della dialisi ad equilibrio, di difficile esecuzione e quindi raramente impiegato. Gli altri metodi utilizzati, come la precipitazione del testosterone legato, il calcolo degli indici androgenici e, soprattutto, quello diretto dell'analogo, non sono affidabili, come concluso recentemente dall'*Expert Panel* istituito *ad hoc*.

L'*Endocrine Society* ha recentemente preparato uno *Statement* che conclude:

- i risultati relativi al testosterone possono essere interpretati solo conoscendo il metodo utilizzato, e l'intervallo di riferimento deve essere specifico per quel metodo;
- i referti devono essere pertanto corredati dalle informazioni relative al metodo utilizzato;
- i metodi diretti NON devono essere usati nella donna, nei bambini e nei pazienti ipogonadici;
- la comparabilità dei metodi NON è la stessa in tutti i campioni;
- la fase follicolare è il momento del ciclo più adatto per studiare un sospetto iperandrogenismo.

Queste conclusioni influenzeranno in futuro le modalità con cui il testosterone totale e il testosterone libero sono misurati dal laboratorista e sono interpretati dall'endocrinologo. È importante che si diffonda sin d'ora la consapevolezza dei limiti di questi dosaggi, che i risultati ottenuti con i diversi metodi siano interpretati con cautela e che il laboratorio impieghi i metodi più accurati, anche se più impegnativi nell'esecuzione. Nel caso i livelli di testosterone totale non siano chiaramente dirimenti per la diagnosi di ipogonadismo centrale (*zona grigia*), potranno essere eventualmente integrati con il calcolo della frazione libera, impiegando formule che utilizzano i dosaggi di testosterone totale, albumina e SHBG (come quella utilizzabile presso <http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

Tabella 26.12 – TESTOSTERONE

Metodologia adottata	Chemiluminescenza, Immunoenzimatica, IRMA, RIA, HPLC/MS (preferibile nelle femmine e nei bambini)		
Campione richiesto	Provetta da siero (tappo rosso) senza gel, 6 mL		
Volume minimo	500 µL		
Stabilità del campione	Il siero è stabile a temperatura ambiente per 2 giorni, a 2-8 °C per una settimana, a - 20 °C per 6 mesi		
Intervallo di riferimento	Età	Maschio	Femmina
Massachusetts General Hospital		270-1070 ng/dL	6-86 ng/dL
Thomas L	Prepubere	1-4 nmol/L	< 2 nmol/L
	Adulto	12-30 nmol/L	0.2-1.3 nmol/L
Tietz	Prepubere	3-30 ng/dL	2-20 ng/dL
	Adulto	260-1000 ng/dL	15-70 ng/dL

Estradiolo (per fisiologia, cfr cap 2f a pag 29)**Determinazione**

I metodi immunometrici indiretti (che richiedono una fase di estrazione) sono stati sostituiti in pratica da **metodi diretti** (che non richiedono estrazione). Nei metodi diretti, senza estrazione e fase cromatografica, lo steroide deve essere spiazzato dalle sue proteine leganti da agenti, che in passato erano di solito l'8-anilo-1-naftalene acido sulfonico, ed oggi sono, spesso, proprietari e quindi non noti. Alcuni metodi diretti presentano interferenze dalla SHBG, che porta a sovrastima dell'estradiolo a concentrazioni basse di SHBG e sottostima a concentrazioni elevate.

Tutti i principali analizzatori automatici per immunometria sono in grado di misurare l'estradiolo mediante metodi eterogenei che non richiedono estrazione.

Tabella 26.13 – ESTRADIOLO

Metodologia adottata	Chemiluminescenza, Immunoenzimatica, RIA, IRMA		
Campione richiesto	Provetta da siero (tappo rosso) senza gel, 6 mL		
Volume minimo	500 µL		
Stabilità del campione	Il siero è stabile a temperatura ambiente per 2 ore, a 2-8 °C per 48 ore, a - 20 °C per 6 mesi		
Intervallo di riferimento	Età/fase	Maschio	Femmina
Massachusetts General Hospital		< 20 pg/mL	
	Follicolare	-	< 145 pg/mL
	Picco	-	112-443 pg/mL
	Luteale	-	< 241 pg/mL
	Menopausa	-	< 59 pg/mL
Thomas L		1-7 pg/mL	
	Prepubere	-	< 15 pg/mL
	Follicolare	-	30-300 pg/mL
	Picco	-	100-600 pg/mL
	Luteale	-	100-300 pg/mL
	Menopausa	-	< 10 pg/mL
Tietz	Prepubere	5-10 pg/mL	50-300 pg/mL
	Pubere	5-30 pg/mL	25-410 pg/mL
	Adulto	10-50 pg/mL	-
	Follicolare	-	20-150 pg/mL
	Picco	-	150-750 pg/mL
	Luteale	-	30-450 pg/mL
	Menopausa	-	< 20 pg/mL

27. Il ruolo del patologo: istologia, immunoistochimica, biologia molecolare

Bianca Pollo

Marco Gessi

Le tecniche

La **microscopia ottica** consente di evidenziare le caratteristiche istologiche del tessuto: morfologia cellulare, con nuclei e citoplasma, e modalità di distribuzione e aggregazione delle cellule.

La classica colorazione ematossilina-eosina (EE) permette una prima grossolana classificazione, che per quanto riguarda gli adenomi è ormai storica: adenomi cromofobi, eosinofili e basofili.

La colorazione di Gordon-Sweet (poco usata) permette di evidenziare la reticolina e quindi il reticolo di sostegno delle cellule, consentendo la differenziazione fra **adenoma**, in cui il reticolo è distrutto, e **iperplasia**, in cui il reticolo è conservato.

In **immuno-istochimica** (IIC) si utilizzano anticorpi selettivi, che si legano specificamente a particolari strutture intra-cellulari. In questo campo sono particolarmente utilizzati anticorpi contro i singoli ormoni ipofisari, che si legano selettivamente agli ormoni prodotti dalle cellule, permettendo di identificare il tipo di ormone eventualmente secreto dall'adenoma (*cf* fig 27.1). L'IIC può aiutare in alcuni casi nella diagnosi differenziale del tipo di lesione (gli adenomi ipofisari sono positivi per cromogranina, sinaptofisina, e citocheratine a basso peso molecolare) e permette di studiare l'attività proliferativa delle cellule, utilizzando marcatori delle fasi replicative del ciclo cellulare (Ki67/MIB-1).

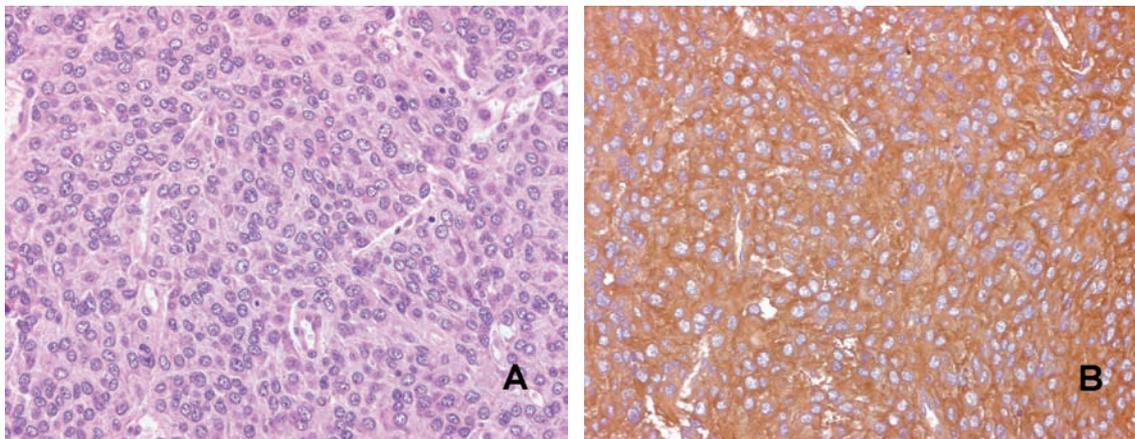


Figura 27.1

Adenoma ipofisario PRL-secrente: in A colorazione EE; in B diffusa positività all'IIC per PRL.

L'uso della **microscopia elettronica** (ME, che non viene usata di *routine*) per gli adenomi ipofisari permette di analizzare in dettaglio le caratteristiche secretorie e/o ormono-sintetiche (granuli secretori, reticolo endoplasmico, apparato di Golgi, inclusioni citoplasmatiche, mitocondri) e di completare i dati di morfologia e di immuno-istochimica ai fini classificativi.

Le tecniche di **biologia molecolare** (attualmente impiegate solo a scopo di ricerca) consentono di evidenziare, per esempio, presenza e funzionalità dei recettori e integrità dei meccanismi post-recettoriali di trasduzione dei segnali.

L'ipofisi

Si differenzia da altri tessuti, perché è caratterizzata dal fenomeno della **trans-differenziazione**, in cui, sotto l'azione di specifici stimoli trofici, alcuni tipi cellulari già maturi si differenziano in altri tipi maturi, tornando al tipo cellulare originario al cessare dello stimolo (per esempio cellule GH-secrnenti che si trasformano in PRL-secrnenti in corso di gravidanza).

Le lesioni espansive della regione ipotalamo-ipofisaria sono in gran parte neoplastiche. Tra queste oltre l'80% sono adenomi ipofisari, le restanti sono neoplasie che derivano dalla neuro-ipofisi (gangliocitoma, pituitoma e tumori a cellule granulari), da residui della tasca di Rathke (craniofaringioma) o più raramente da altre strutture anatomiche che compongono la regione sellare. È poco comune la localizzazione sellare di neoplasie di origine sistemica (carcinomi metastatici).

Tabella 27.1 – LESIONI TUMORALI E NON TUMORALI DELL'IPOFISI E DELLA SELLA TURCICA

Tumori dell'adeno-ipofisi	Adenomi Carcinomi
Tumori della neuro-ipofisi	Gangliocitoma Pituitoma Tumori a cellule granulari o coristomi
Tumori di origine non ipofisaria	Craniofaringioma Meningioma Cordoma Tumori germinali Metastasi
Lesioni cistiche	Cisti di Rathke Cisti aracnoidee Cisti epidermoidi e dermoidi
Lesioni infiammatorie	Ipofisiti Granulomi

Adenomi ipofisari (cfr cap 4 a pag 49 e seguenti)

Gli adenomi ipofisari sono tumori epiteliali che derivano dalle cellule dell'adeno-ipofisi.

In base alle loro dimensioni e caratteristiche macroscopiche, vengono distinti in microadenomi (se < 1 cm), macroadenomi (se > 1 cm), e adenomi giganti (se > 4 cm).

Gli adenomi ipofisari si distinguono dalla maggior parte degli altri tumori, perché:

- non sono solitamente preceduti da una fase di iperplasia;
- le forme non invasive non necessariamente diventano invasive;
- la diffusione metastatica è eccezionalmente rara.

Istologia

Gli adenomi ipofisari sono costituiti da una proliferazione di cellule relativamente monomorfe, con crescita "a tappeto" o in cordoni, con sottile trama vascolare; in alcuni casi possono presentare aspetti trabecolari, pseudo-papillari o formare pseudo-rosette.

Le cellule tumorali presentano nucleo rotondeggiante con cromatina dispersa. Alla colorazione EE, il citoplasma può essere basofilo, eosinofilo o cromofobo. Il citoplasma può avere aspetto “granulare”, secondo la quantità di reticolo endoplasmico rugoso (RER) e il tipo di granuli secretori (evidenziabili a livello ultrastrutturale).

Classificazione

La classificazione patologica più utilizzata nella *routine* diagnostica si basa sulla morfologia e sul tipo di positività IIC per i diversi ormoni, e permette di distinguere sottotipi istologici con un comportamento clinico specifico.

La classificazione WHO del 2004 è basata sulla contemporanea valutazione di parametri clinici, radiologici, microscopici, immuno-istochimici ed ultrastrutturali e su dati molecolari delle tappe di cito-differenziazione delle cellule ipofisarie.

Adenomi PRL-secernenti (*cf*r cap 4d a pag 58). Sono invasivi in circa il 50% dei casi chirurgici. Sono composti da cellule cromofobe o lievemente eosinofile, con nuclei rotondeggianti, occasionalmente nucleolati. In circa il 10-20% dei casi si osservano calcificazioni (“*pituitary stones*”) e depositi di amiloide. La positività IIC per PRL è spesso para-nucleare punteggiata (cosiddetto “*Golgi pattern*”). Alla ME si distinguono in “*densely granulated*” (con RER prominente e grosse vescicole secretorie) e “*sparsely granulated*” (vescicole più piccole e RER scarso). L'esocitosi di granuli secretori dalla superficie laterale delle cellule (cosiddetta “*misplaced exocytosis*”) è un carattere ultra-strutturale tipico di questi adenomi.

Adenomi GH-secernenti (*cf*r cap 4e a pag 63): possono essere eosinofili (nucleo centrale e nucleolato e citoplasma granuloso, “*densely granulated*”) o cromofobi (nucleo eccentrico, citoplasma “*sparsely granulated*”, con accumuli para-nucleari di filamenti intermedi definiti “corpi fibrosi”, intensamente positivi per citocheratine). All'IIC mostrano variabile positività per GH, ma possono presentare anche una positività focale mista per altri ormoni ipofisari (PRL, FSH, LH). Secondo alcuni studi gli adenomi ipofisari GH-secernenti “*densely granulated*” hanno una maggiore tendenza ad essere invasivi.

Adenomi GH-PRL-secernenti. Circa il 50% degli adenomi GH-secernenti presenta anche secrezione di PRL con tre diversi sottotipi:

- adenoma misto GH-PRL-secernente, con due popolazioni cellulari distinte di cellule GH- e PRL-secernenti;
- adenoma mammo-somatotropo, con positività immuno-istochimica per GH e PRL localizzata nella stessa cellula;
- “*acidophilic stem cell*” adenoma è un macroadenoma, spesso invasivo e a rapido accrescimento, con cellule immature “*sparsely granulated*”, positive per PRL e per GH.

Adenomi ACTH-secernenti (*cf*r cap 4f a pag 69): possono essere clinicamente secernenti (90%) o non secernenti (cosiddetti silenti, 10%). Nell'85% dei casi sono microadenomi; i macroadenomi sono spesso invasivi. Sono composti da cellule basofile, rotondeggianti con citoplasma abbondante, granulare, PAS-positivo, con nucleo nucleolato, talora polimorfo e con apoptosi. La positività IIC per ACTH è variabile. L'eccesso di gluco-corticoidi provoca l'accumulo di materiale ialino (filamenti intermedi alla ME) nel citoplasma delle cellule dell'ipofisi residua. Questo fenomeno, chiamato “*Crooke hyaline change*”, è riscontrabile occasionalmente anche nelle cellule adenomatose (adenomi di Crooke: circa 2% degli adenomi ACTH-secernenti con S. di Cushing, spesso invasivi). In ME: complesso di Golgi e RER prominente con numerose vescicole secretorie. Gli adenomi ACTH silenti, quasi tutti macroadenomi invasivi, si dividono in tipo 1 (simile agli ACTH-secernenti) e tipo 2 (basofili, simili agli adenomi “*Null cell*”).

Adenomi TSH-secernenti (*cf*r cap 4g a pag 77): sono macroadenomi invasivi, di solito clinicamente associati ad ipertiroidismo. Istologicamente sono cromofobi, con cellule con contorni spesso irregolari o citoplasma allungato. La ME mostra cellule con piccoli granuli secretori, sparsi nei prolungamenti citoplasmatici e lungo la membrana cellulare.

Adenomi FSH- e LH-secernenti: sono macroadenomi, frequenti negli anziani, che raramente sono invasivi o danno sintomatologia endocrina. Le cellule hanno aspetto cromofobo con elementi spesso allungati e nucleo a cromatina finemente dispersa, spesso disposti in rosette peri-vascolari. La positività IIC per FSH e LH può essere variabile (diffusa o focale). Alla ME, scarse vescicole secretorie di solito piccole, spesso disposte lungo la membrana citoplasmatica.

Adenomi pluri-ormonali: sono molto rari (<1%) e consistono in adenomi ipofisari in grado di produrre ormoni diversi tra loro non correlati biochimicamente (es. LH e TSH; GH e LH). Possono essere monomorfi o polimorfi, a seconda della presenza di un'unica popolazione o di più popolazioni cellulari distinguibili fra loro.

Adenomi "Null Cell": la definizione è legata all'aspetto ultra-strutturale, che non è riconducibile a nessun sottogruppo specifico di adenoma ipofisario. Sono usualmente macroadenomi e nel 40% invasivi. Microscopicamente sono cromofobi con organizzazione papillare o a formare pseudo-rosette. Spesso possono presentare aspetto oncocitario. Non mostrano positività IIC per ormoni ipofisari. La ME mostra cellule poco differenziate, con organelli citoplasmatici scarsamente sviluppati e granuli secretori dispersi.

Carcinoma ipofisario (cfr cap 24 a pag 164): la distinzione tra adenoma ipofisario e carcinoma è difficile in base a semplici parametri morfologici, pertanto il termine carcinoma è di solito applicato solo in presenza di un adenoma ipofisario con metastasi cerebro-spinali o sistemiche. Sono rari (0.2% in molte casistiche chirurgiche) e spesso secernenti (ACTH, PRL, GH). Presentano attività mitotica elevata, indice proliferativo elevato e accumulo di p53.

Comportamento biologico e *grading* istologico

Gli adenomi ipofisari sono tumori a lenta crescita. Le mitosi sono normalmente rare. L'**indice proliferativo** (valutato con IIC per Ki67/MIB-1) è di solito molto basso (circa 1%), correla con il grado di invasività ed è un parametro dell'aggressività biologica del tumore. Gli adenomi ipofisari con un indice proliferativo superiore al 3% hanno un andamento clinico aggressivo (cfr cap 24 a pag 164). Negli adenomi ipofisari clinicamente aggressivi spesso è stato notato (come nei carcinomi ipofisari) **accumulo nucleare di p53** (in assenza di mutazioni). La classificazione WHO definisce **adenomi atipici** quelli **con indice proliferativo superiore al 3% e positività per p53**.

Gli adenomi ipofisari PRL-, GH-, e TSH-secernenti e relative varianti mostrano intensa positività IIC nucleare per il fattore di trascrizione di *Pit-1*, indicando uno stesso stadio differenziativo della loro cellula progenitrice.

Altre lesioni della regione ipofisaria

Craniofaringioma (cfr cap 5 a pag 81 e fig 25a.21 a pag 180)

Deriva dai residui cellulari della tasca di Rathke. Rappresenta l'1% dei tumori intra-cranici e circa il 10% dei tumori della regione sellare. Si localizza in sede sovra-sellare, infra-sellare o para-sellare, e crescendo può raggiungere il III ventricolo, la fossa anteriore, media e posteriore.

Macroscopicamente può essere solido o cistico, contenente un liquido scuro tipo "olio di macchina". Possono essere presenti calcificazioni.

Istologicamente si identificano due varietà di craniofaringioma:

- adamantinoso (85% dei casi), più frequente nei giovani, composto da nidi di cellule epiteliali disposte a palizzata in periferia e di aspetto stellato al centro, aree di degenerazione con formazione di cisti e metaplasia squamosa, con depositi di cheratina e calcificazioni;

- papillare, più comune tra gli adulti, composto da strutture papillari rivestite da epitelio squamoso con un asse fibro-vascolare.

Sebbene il craniofaringioma sia un tumore istologicamente benigno (con rara trasformazione maligna), la frequenza di recidive è alta (circa nel 50% dei casi), e dipende dalla frequente presenza di un residuo tumorale post-intervento.

Tumore a cellule granulari (o coristoma)

È un tumore raro che ha origine dalla neuro-ipofisi o dal peduncolo ipofisario ed insorge in soggetti adulti. Istologicamente è composto da cellule poligonali con citoplasma granuloso PAS-positivo e nucleo rotondeggiante non nucleolato. Le mitosi sono rare e il tumore ha un basso indice proliferativo. Il tumore è positivo all'IIC per S-100, enolasi neuronale (NSE) e CD-68 e negativo per Proteina Gliofibrillare Acida (GFAP). Clinicamente ha un comportamento benigno.

Pituicitoma

Tumore raro derivante dalle cellule astrocitarie della neuro-ipofisi. Insorge in soggetti adulti e si presenta come lesione ben delimitata in regione infundibolare. Clinicamente si presenta con ipopituitarismo e disturbi visivi da compressione chiasmatica. Istologicamente è composto da cellule fusate disposte in fasci, positive all'IIC per GFAP. L'indice proliferativo è normalmente basso.

Gangliocitoma

È un tumore raro, istologicamente costituito da una componente neuronale a cellule ganglionari, immerse in una matrice di neuropilo (di derivazione neuro-ipofisaria), e da una componente adenomatosa (con origine dall'adeno-ipofisi), composta da nidi e cordoni di cellule cromofobe, che possono essere positive all'IIC per GH, PRL o ACTH e possono ipersecretere GHRH o CRH, costituendo una rara causa di acromegalia o sindrome di Cushing.

Metastasi e altri tumori non comuni

In questa sede possono insorgere tumori di origine durale (meningiomi, *cfr fig 25a.18 a pag 179*, ed emangio-pericitomi) od ossea (condro-sarcomi). Tra gli altri tumori ricordiamo i tumori germinali (germinomi, *cfr fig 25a.23 a pag 181*, e teratomi) e le neoplasie ematologiche (istiocitosi, *cfr fig 25a.25 a pag 182*, mielomi, linfomi) che si localizzano a livello della neuro-ipofisi.

I cordomi (*cfr fig 25a.20 a pag 180*) originano da residui rostrali della notocorda in prossimità della sella turcica che talora può essere invasa. Istologicamente le cellule, immerse in abbondante matrice mucoide, sono disposte in lobuli separati da setti fibrosi e possono avere il caratteristico aspetto vacuolizzato ("cellule fisalifore").

Tra le lesioni secondarie, i tumori mammari e renali possono occasionalmente dare metastasi ipofisarie (*cfr cap 22 a pag 157*).

Lesioni cistiche e patologia non neoplastica della regione sellare

Cisti della tasca di Rathke: è una lesione cistica non tumorale derivata dalla proliferazione di residui cellulari della tasca di Rathke nel lobo intermedio dell'ipofisi. Istologicamente, si presenta come una cisti a contenuto mucoide, con pareti sottili rivestite da cellule cilindriche e colonnari. In alcuni casi si osserva reazione xanto-granulomatosa a carico della parete e atrofia dell'epitelio. Raramente può essere presente proliferazione epiteliale con metaplasia squamosa (*cfr fig 25a.5 a pag 172*).

Cisti epidermoidi e cisti dermoidi: possono raramente originare in questa sede. Le cisti epidermoidi hanno rivestimento epiteliale con produzione di lamelle di cheratina, mentre

nelle cisti dermoidi (cfr fig 25a.24 a pag 182) sono presenti anche strutture annessiali (ghiandole sebacee o follicoli piliferi).

Cisti aracnoidee: rare in questa sede, sono formate da una sottile capsula connettivale rivestita di cellule aracnoidali.

Ipofisite linfocitaria (cfr cap 16 a pag 133 e fig 25a.27 a pag 183): è un raro disordine con probabile eziologia autoimmune. Istologicamente è caratterizzata da infiltrati infiammatori linfocitari e plasmacellulare, talora organizzati in follicoli. Nelle forme croniche si osserva fibrosi con aggregati linfocitari residui.

Ipofisite granulomatosa a cellule giganti: insorge in donne di 40-50 anni. Istologicamente è caratterizzata dalla presenza di multipli granulomi non caseosi con cellule giganti e linfociti. È presente moderata fibrosi del parenchima ipofisario.

Bibliografia

Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS. *Surgical pathology of nervous system and its coverings*. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 2002: 354-70.

Fletcher CMD. *Diagnostic histopathology of tumors*. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 2007: 971-94.

Al-Shraim NYY, Asa SL. *My approach of pathology of pituitary gland*. *J Clin Pathol* 2006, 59: 1245-53.

De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng. *WHO classification of tumors of endocrine organs*. IARC Press 2004.

Al-Shraim M, Asa SL. *The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new?* *Acta Neuropathol* 2006, 111: 1-7.

Kontogeorgos G. *Classification and pathology of pituitary tumors*. *Endocrine*. 2005, 28: 27-35.

28. Terapie

28.a. Terapia chirurgica

Giovanni Lasio

Melina Castiglione

Martin Lorenzetti, Pituitary Unit, Istituto Ortopedico Galeazzi IRCCS

Giovanni Felisati, Divisione di ORL, Polo San Paolo, Università degli Studi, Milano

Indicazioni

L'intervento chirurgico è ancora la prima scelta terapeutica in molti pazienti affetti da adenoma ipofisario; va però ricordato che la scelta chirurgica dipende in primo luogo dalle caratteristiche secretorie dell'adenoma, poi dalle sue dimensioni (macro-micro) e dall'invasività delle strutture circostanti.

L'intervento ha indicazione in tutti gli **adenomi clinicamente non funzionanti** (*cfr cap 4c a pag 55*), ad eccezione dei tumori di riscontro occasionale con dimensioni inferiori al centimetro, che devono invece essere controllati per 1-2 anni con RMN ad intervallo annuale allo scopo di verificare se il tumore mostri una tendenza all'accrescimento volumetrico. Per gli adenomi occasionali di dimensioni compresi tra 1 e 2 cm ma ancora intrasellari, in assenza di sintomi meccanici, l'indicazione chirurgica dipende dalle caratteristiche evolutive dell'adenoma. Ricordiamo che se l'**apoplessia ipofisaria** (*cfr cap 15 a pag 130*), che può richiedere un intervento d'urgenza, è un evento raro, al contrario il riscontro alla RMN di sanguinamenti all'interno della lesione non è raro, con aumento delle sue dimensioni e comparsa di cefalea intensa, disturbi visivi, campimetrici o, più raramente, di disturbi della motilità oculare.

L'intervento neurochirurgico è la terapia di prima scelta anche negli **adenomi ACTH-secernenti** (*cfr cap 4f a pag 69*). Va ricordato che la RMN può essere negativa fin nel 50% dei casi, ma ciò non rappresenta una contro-indicazione all'intervento, soprattutto allorché il cateterismo bilaterale dei seni petrosi inferiori dimostri un gradiente fra la concentrazione di ACTH a livello centrale e quella periferica (la differenza di livello di ACTH fra il seno petroso destro e sinistro può talvolta indicare quale sia la porzione di ghiandola da esplorare per prima, ma spesso dà indicazioni dubbie o fallaci).

Anche nei rari casi di **adenoma TSH-secernente**, spesso invasivi e di notevoli dimensioni (*cfr cap 4g a pag 77*), è inequivocabile l'indicazione all'intervento.

La terapia medica è invece la prima scelta per gli **adenomi PRL-secernenti** (*cfr cap 4d a pag 58*), in cui è l'unica modalità terapeutica in più del 90% dei pazienti. La chirurgia viene riservata:

- in caso di necessità di decompressione urgente dei nervi ottici, soprattutto nei tumori largamente cistici, solitamente resistenti al trattamento medico per quanto riguarda la riduzione delle dimensioni tumorali, e dopo tentativo terapeutico inefficace con dopaminergici;
- a quelli con macroprolattinoma resistenti alla terapia e persistenza di tumore sovra-sellare e danno visivo;
- ai pazienti intolleranti ai farmaci;
- l'intervento va eseguito anche nei pazienti con fistola liquorale post-terapia medica (portatori di macroadenoma invasivo con distruzione delle strutture del basicranio).

L'intervento può anche essere eseguito su richiesta del paziente con microprolattinoma che non desideri proseguire la terapia medica per il resto della sua vita. Inoltre, per la scarsa o assente morbilità dell'intervento e per l'alta percentuale di guarigione chirurgica nei microprolattinomi (livelli di PRL sotto i 100 ng/mL), recentemente si discute nuovamente se in questi casi la chirurgia non sia preferibile alla terapia medica.

Nonostante la notevole efficacia della terapia medica con gli SA nel trattamento degli **adenomi GH-secernenti** (cfr cap 4e a pag 63), l'intervento chirurgico rimane un'opzione importante. I risultati neurochirurgici migliori si ottengono nei microadenomi (cfr fig 25a.8 a pag 174); l'intervento rappresenta la prima scelta anche nel paziente in cui il tumore è voluminoso con una componente sovra-sellare ma senza invasione delle strutture circostanti (in particolare i seni cavernosi). Al contrario, la percentuale di guarigione è molto ridotta nei pazienti in cui l'adenoma ha caratteristiche di macro-invasività (cfr fig 25a.12 a pag 175) o dimensioni molto voluminose e con livelli ormonali particolarmente elevati. La collaborazione fra endocrinologo e neurochirurgo è cruciale per la scelta della condotta terapeutica negli adenomi GH-secernenti: è stata, infatti, dimostrata una maggior efficacia del trattamento con SA dopo asportazione parziale (*debulking*) del tumore, purchè superiore al 75%. Analogamente, la terapia medica primaria con gli SA ottiene frequentemente la riduzione delle dimensioni tumorali, rendendo più probabile, almeno in alcuni casi, che l'intervento chirurgico successivo porti alla guarigione definitiva, anche se tale dato è ancora molto discusso.

Tecniche

Due sono le **vie di accesso** ai tumori della sella: la via **transcranica** (TrC) e la via trans-sfenoidale (TNS), per ciascuna delle quali esistono numerose varianti tecniche (cfr fig 28a.1).

L'approccio TrC viene utilizzato in non più del 4% dei casi, prevalentemente per via pterionale. Con l'affermarsi della tecnica endoscopica per via nasale (*vedi oltre*), che consente approcci più estesi al basicranio anteriore, e che ne ha quindi ancor più limitato l'utilità, può ancora essere indicato quando il tumore ha una notevole estensione laterale o se le carotidi, ectasiche, sono molto vicine fra loro, restringendo molto lo spazio necessario per l'apertura della sella. Indispensabile è l'utilizzo del microscopio operatorio.

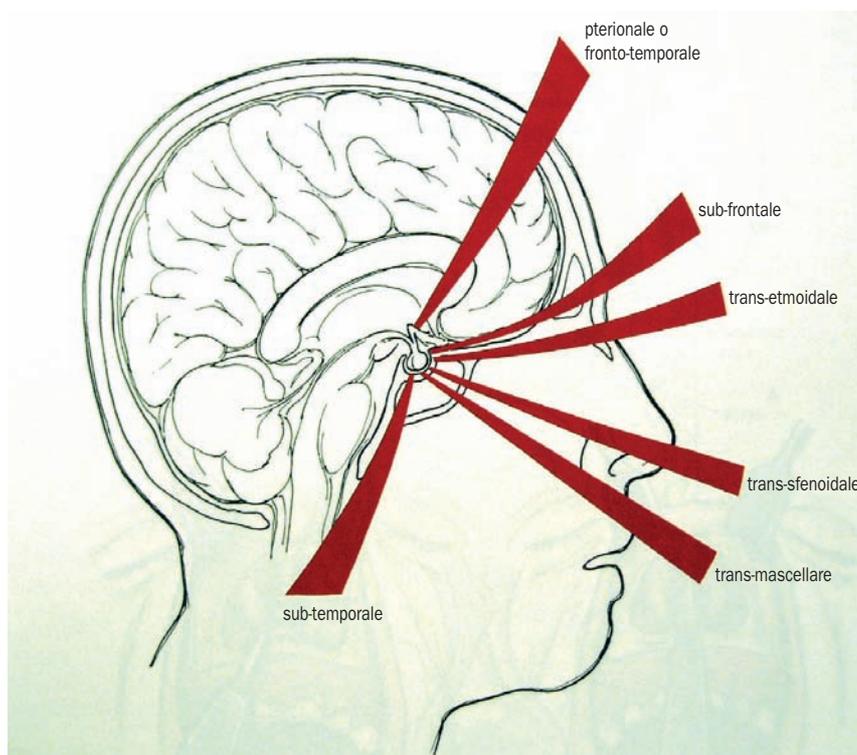


Figura 28a.1

Vie d'approccio neurochirurgico alla sella turca.

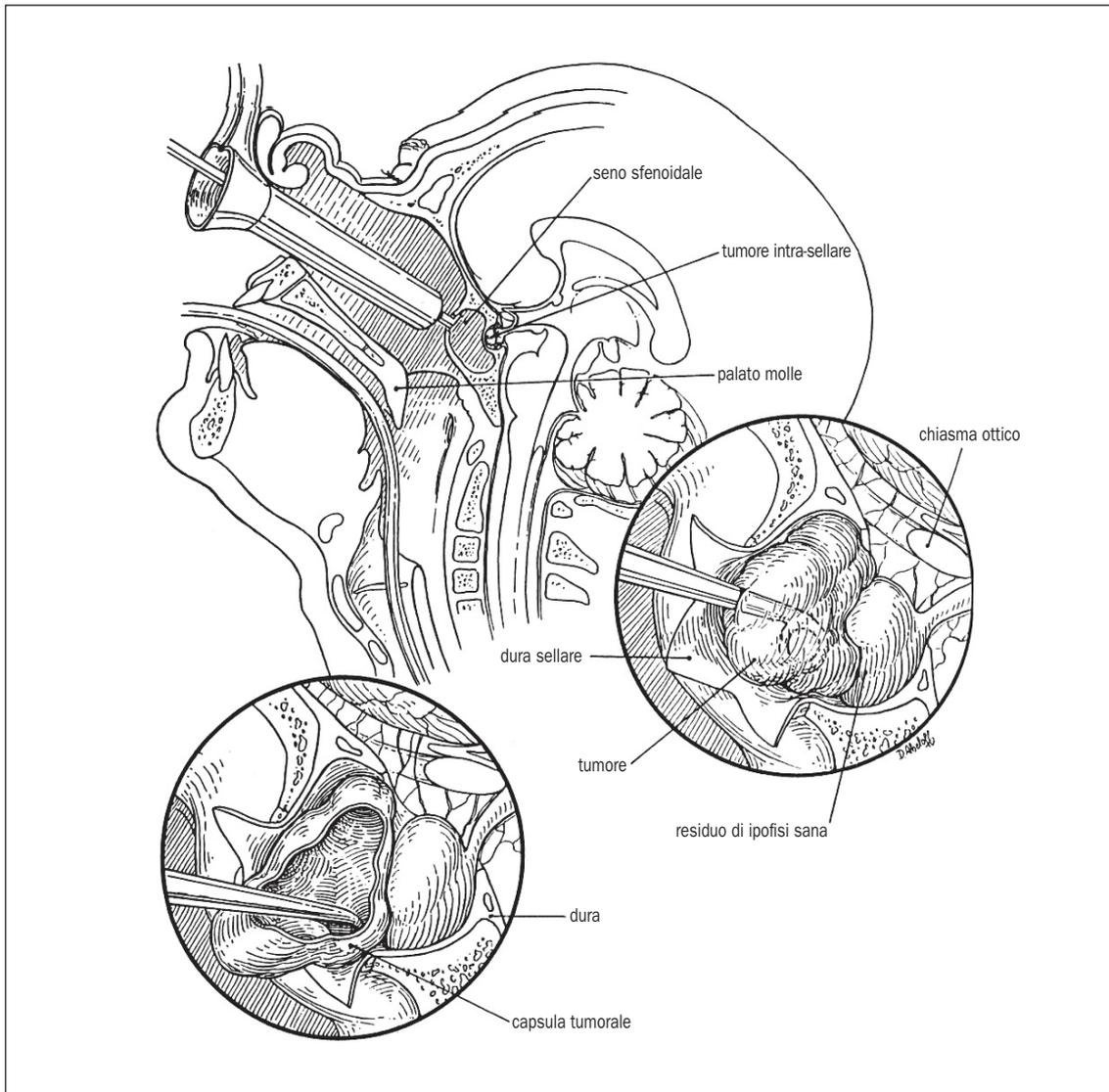


Figura 28a.2
Approccio trans-sfenoidale sub-labiale

Della via **TNS**, introdotta nella pratica neurochirurgica all'inizio del secolo scorso, esistono parecchie varianti, di cui le due più comunemente usate sono la via sub-labiale trans-settale e la via trans-nasale trans-settale; in entrambe è indispensabile l'utilizzo del microscopio operatorio.

- Nella variante **sub-labiale** (*cf* fig 28a2), si inizia con un'incisione nella gengiva superiore per portarsi poi verso l'alto ad esporre il rostro del mascellare, la spina nasale ed i recessi laterali. Si disseca poi la mucosa dal pavimento delle cavità nasali e si prosegue verso l'alto lungo il vomere fino al livello della cartilagine quadrangolare, che viene disarticolata dal vomere e dalla parte anteriore del piatto perpendicolare dell'etmoide. La mucosa viene poi dissecata dall'etmoide, esponendo il rostro dello sfenoide che viene aperto più o meno ampiamente, a seconda delle necessità. Si rimuove la mucosa del seno sfenoidale ed eventuali setti intra-sfenoidali, esponendo così la parete anteriore della sella, che viene aperta con un trapano ad alta velocità. La dura viene incisa a croce di Sant'Andrea. A questo punto è di solito facile identificare il tumore, che talvolta tende addirittura ad uscire spontaneamente dalla sella, data la sua consistenza molle. Il tumore viene rimosso con piccoli oncotomi e *curettes* ed anche aspirato, avendo cura di non rompere il diaframma sellare e di preservare

l'ipofisi normale. La chiusura della sella viene fatta con diversi materiali: osso e colla più comunemente, grasso e colla nei casi in cui vi sia stata una lacerazione del diaframma. Per preparare e mantenere aperta la strada fra i due fogli della mucosa nasale si utilizzano *speculi* nasali di grandezza e lunghezza progressivamente maggiori. Al termine dell'intervento si rimuove lo *speculum*, si riavvicinano i fogli della mucosa e si pone un tampone per narice. La mucosa della gengiva viene suturata con tre punti riassorbibili.

- L'approccio **trans-nasale** trans-settale viene eseguito tramite una piccola incisione nella columella alla giunzione fra cute e mucosa; quindi, per via smussa si esegue una dissezione sub-pericondrale bilaterale lungo la parte anteriore del setto cartilagineo e quindi posteriormente ed inferiormente lungo il lato sinistro della cartilagine quadrangolare. Si utilizzano *speculi* nasali progressivamente più grandi e più lunghi fino ad arrivare al piatto perpendicolare dell'etmoide. Da questo momento in poi l'intervento diviene sovrapponibile a quanto descritto in precedenza.

Entrambe le vie si basano sul riconoscimento e lo stretto mantenimento della linea mediana. Allo scopo di controllare la posizione raggiunta con i ferri, si usa l'amplificatore di brillantezza, o, negli ultimi anni, il **neuro-navigatore**, che è in grado di mostrare con estrema precisione la posizione nei tre piani dello spazio di uno strumento di riferimento all'interno della testa e del naso del paziente.

Dal 1997 in poi si è sempre più affermata la **tecnica endoscopica** (*cfr fig 28a3*), che consente di raggiungere la sella in maniera meno traumatica per il paziente e soprattutto è in grado di offrire una visione dettagliata dell'anatomia, sia del naso che del seno sfenoidale e, con l'utilizzo di ottiche con lenti angolate, del comparto intra-sellare e sovra-sellare. L'utilizzo dell'endoscopio ha consentito di sviluppare una notevole quantità di approcci mini-invasivi a lesioni di tutto il basicranio, diverse per sede e caratteristiche dagli adenomi ipofisari. In breve, l'approccio viene di solito eseguito dalla narice destra, viene spinto lateralmente il turbinato medio e identificato l'ostio naturale del seno sfenoidale, che viene ampliato.

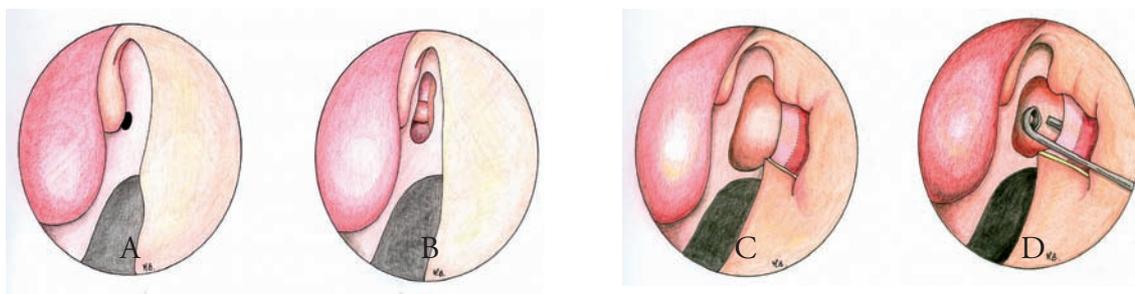


Figura 28a.3

Approccio trans-sfenoidale trans-nasale endoscopico: in A, sulla sinistra il turbinato medio e quello superiore, dietro cui si intravede l'ostio sfenoidale (a destra il setto e in basso la coana nasale); in B l'ostio viene allargato; in C viene demolita la porzione posteriore del setto e si entra nel seno sfenoidale; in D si è aperta la sella (sono visibili una *curette* chirurgica e un aspiratore introdotto attraverso la narice contro-laterale).

A questo punto è già possibile raggiungere la sella, aprirla e rimuovere un adenoma ipofisario, ma, se la lesione è di grosse dimensioni, usualmente si demolisce il rostro dello sfenoide, in modo da poter entrare nel seno da entrambe le narici ed utilizzare una tecnica a tre o quattro mani. Una volta aperta la sella, l'intervento procede al solito modo, ma solo con l'endoscopio è possibile esplorare la cavità residua dopo l'asportazione del tumore e verificare direttamente se vi è qualche residuo di malattia. Inoltre, risulta più agevole l'identificazione di un residuo di ipofisi normale. La visione diretta, ingrandita ed ampia del seno sfenoidale e delle strutture che vi passano, sia lateralmente che superiormente, può consentire anche di rimuovere la componente intra-cavernosa di adenomi invasivi. Nei casi di approcci estesi e nei re-interventi è estremamente utile il neuro-navigatore. **Il tamponamento nasale non è di**

solito necessario e i pazienti possono subito respirare normalmente. La **degenza** in ospedale è generalmente **limitata a 48-72 ore**.

Le complicanze nasali sono praticamente inesistenti. In compenso la tecnica è di difficile apprendimento e la mancanza di esperienza e di allenamento del chirurgo rende difficile superare il limite di una visione bidimensionale.

Limiti

Gli avanzamenti della tecnica e della tecnologia neurochirurgica, la stretta collaborazione con specialisti di altre branche (in particolare con i chirurghi otorinolaringoiatri) hanno fatto sì che non esistano più limiti di indicazione al trattamento chirurgico degli adenomi. Restano limiti nei risultati del trattamento chirurgico, legati alle caratteristiche biologiche del tumore e alla sua invasività, vuoi microscopica (infiltrazione durale o di tutta la ghiandola ipofisaria) vuoi macroscopica (invasione del seno cavernoso e delle strutture ossee circostanti la sella). Va però tenuto presente che, quando vi sono piccoli residui tumorali dopo intervento, esiste la possibilità di un trattamento radiochirurgico (*cf. cap 26c a pag 225*), che sicuramente contribuisce alla guarigione del paziente.

Trattandosi di un intervento del tutto particolare, è stato ampiamente dimostrato che **i risultati sono strettamente legati all'esperienza e all'abilità del chirurgo operatore**: per questa ragione è indispensabile indirizzare i pazienti a centri di riferimento in cui, oltre al neurochirurgo, sia disponibile una collaborazione pluri-disciplinare fra i diversi specialisti coinvolti nel trattamento di questa patologia.

L'asportazione dei macroadenomi non invasivi è radicale fin nell'85% dei casi. Nel 98% dei pazienti si ottiene un miglioramento più o meno evidente o una stabilizzazione dei preesistenti disturbi visivi; percentuali sostanzialmente analoghe di guarigione si ottengono negli adenomi GH- e ACTH-secerenti, sempre a condizione che ci si trovi davanti a lesioni anatomicamente ben definite e non invasive, nè macro- nè microscopicamente.

La **mortalità** è praticamente inesistente (0.1% nelle casistiche più recenti), ma permane intorno all'1% nei casi di macroadenomi con marcata estensione sovra-sellare.

Per quanto riguarda le **complicanze**, l'ipopituitarismo è la più frequente (10% circa), seguito dal diabete insipido permanente (2% dei casi). Altre possibili complicanze (rino-liquorrea, danno dei nervi cranici, infezione, complicanze vascolari, perforazione del setto nasale, ecc.) compaiono in meno dell'1% dei casi. L'insorgenza di tali problemi è ovviamente più frequente quanto maggiori sono le dimensioni del tumore.

Bibliografia

- Patterson RH. *The role of transcranial surgery in the management of pituitary adenoma. Acta Neurochir* 1996, 65 Suppl: 16-7.
- Hardy J, Wigser SM. *Transphenoidal surgery of pituitary fossa tumors with televised radiofluoroscopic control. J Neurosurg* 1965, 23: 612.
- Laws ER Jr. *Transphenoidal approach to pituitary tumors. In "Operative Neurosurgical Techniques", Schmiedek HH, Sweet WH, eds. WB Saunders, Philadelphia 1996: 283.*
- Jho HD, Carrau RL. *Endoscopic endonasal transphenoidal surgery: experience with 50 patients. J Neurosurg* 1997, 87: 44-51.
- Cappabianca P, Alfieri A, De Divitiis E. *Endoscopic endonasal transphenoidal approach to the sella: towards Functional Endoscopic Pituitary Surgery (FEPS). Mini Invas Neurosurg* 1998, 41: 66-73.
- Mortini P, Losa M, Barzaghi R, Boari N, Giovanelli M. *Results of transphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. Neurosurgery* 2005, 56: 1222-33.

- Frank G, Pasquini E. Approach to the cavernous sinus. In "Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery", De Divitiis E, Cappabianca P, eds. Springer, Wien-New York, 2003: 159-75.
- Nomikos P, Ladar C, Fablbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non functioning pituitary adenoma. A study on 721 patients. *Acta Neurochir* 2004, 146: 27-35.
- Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 4709-19.

28.b. Terapia farmacologica

Roberto Attanasio & Renato Cozzi

Oggetto di questo capitolo sono i concetti generali (meccanismi d'azione, indicazioni, contro-indicazioni, effetti collaterali, prescrivibilità) sui farmaci impiegati nelle patologie trattate in questo manuale, mentre i risultati delle terapie farmacologiche sono illustrati nei capitoli relativi alle diverse patologie.

Analoghi della somatostatina

Meccanismo d'azione

Legame a specifici recettori di membrana (SSTR-2 e 5) presenti sulle cellule ipofisarie e variamente accoppiati ad inibizione della secrezione e/o della proliferazione cellulare.

Farmaci disponibili, via di somministrazione e posologia

- Octreotide sc (fl 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg/mL), LAR im (10, 20, 30 mg)
- Lanreotide 30 mg im, autogel sc (60, 90, 120 mg)

Indicazioni

- terapia adiuvante o primaria dell'acromegalia (*cf. cap 4e a pag 63*)
- terapia adiuvante o primaria dell'adenoma TSH-secernente (*cf. cap 4g a pag 77*)

Contro-indicazioni

Nessuna.

Porre attenzione nei pazienti diabetici (per soppressione della secrezione anche di insulina) o con litiasi biliare (per soppressione della colecistochinina e inibizione della motilità colecistica e intestinale).

Effetti collaterali

- Dolori addominali e diarrea
- Dolore o granuloma in sede di iniezione
- Colelitiasi (raramente colecistite acuta)
- Possibile deterioramento del metabolismo glucidico
- Alopecia
- Malassorbimento vitamine liposolubili
- Bradicardia
- Ipotiroidismo centrale

Limitazioni prescrittive

Nota AIFA 40 e piano terapeutico.

Chetoconazolo

Meccanismo d'azione

Inibisce la steroidogenesi a livello di diverse tappe enzimatiche (enzimi citocromo P450-dipendenti, CYP11A1 e CYP11B1). È stato riportato in passato un effetto inibitorio sulla secrezione di ACTH.

Via di somministrazione e posologia

Orale.

Non più disponibile in commercio in Italia. È ancora procurabile come galenico. Da utilizzare alla dose di 200-400 mg per 2-3 volte al giorno.

Indicazioni

Farmaco anti-micotico, usato *off-label* nella terapia dell'ipercortisolismo (*cfr cap 4f a pag 69*).

Contro-indicazioni

Epatopatia.

Effetti collaterali

Cefalea, sedazione, nausea, vomito, ginecomastia, riduzione della *libido* e deficit erettile.

Epatotossicità.

Può determinare iposurrenalismo.

Limitazioni prescrittive

No.

Dopaminergici**Meccanismo d'azione.**

Legame a specifico recettore di membrana (D₂) presente in tutte le cellule ipofisarie, ma soprattutto nelle cellule PRL- e GH-secernenti, dove inibisce la secrezione ormonale e la crescita tumorale.

Farmaci disponibili, via di somministrazione e posologia

- **Bromocriptina** (cp 2.5, 5, 10 mg): iniziare la somministrazione a bassa dose (1.25 mg alla sera durante la cena); la titolazione (fino alla dose massima di 20-40 mg/die) va eseguita in base all'efficacia e alla tollerabilità (che spesso ne limita l'uso).
- **Cabergolina** (cp 0.5 mg): cominciare con 0.25 mg 1-3 volte alla settimana; la dose iniziale e la titolazione vanno scelte in base al quadro clinico e all'efficacia. Usualmente non si superano 3.5 mg/settimana, anche se non esiste una dose massima (nei pazienti resistenti). È stata dimostrata maggiore efficacia e tollerabilità rispetto alla bromocriptina.
- Lisuride, metergolina, pergolide, quinagolide: sono scarsamente impiegati (o non disponibili in Italia).

Indicazioni

- Terapia d'elezione per iperprolattinemia patologica (*cfr cap 4d a pag 58*).
- Acromegalia (*cfr cap 4e a pag 63*): forme lievi o con iperprolattinemia associata o in associazione a SA.
- Malattia di Cushing (*cfr cap 4f a pag 69*): risultati preliminari.
- Adenomi clinicamente non funzionanti (*cfr cap 4c a pag 55*): tentativo di controllare la crescita tumorale nelle forme multirecidue.

Tranne la prima, le altre indicazioni sono attualmente *off-label*.

Contro-indicazioni

- Psicosi in atto.
- Raynaud.

Effetti collaterali

Frequenti con bromocriptina, scarsi o assenti con cabergolina.

- Gastroenterici: nausea, vomito, anoressia
- Raynaud
- Ipotensione ortostatica
- Cefalea
- Senso di chiusura nasale
- Rino-liquorrea nei pazienti con riduzione volumetrica rapida di un adenoma erosivo del pavimento sellare
- Recente segnalazione di aumento di valvulopatie (solo per dosi molto maggiori (> 3 mg/die di cabergolina), impiegate nel Parkinson)

Limitazioni prescrittive

No

GnRH agonisti

Meccanismo d'azione

La stimolazione continua del recettore ipofisario del GnRH porta alla sua desensibilizzazione, con diminuzione delle gonadotropine (in contrasto con l'azione fisiologica di stimolazione esercitata da una secrezione pulsatile). Alla sospensione, ripristino della normale funzione ipofisaria.

Via di somministrazione e posologia

Buserelin fl 5.5 mg, 6.6 mg e 9.9 mg (trimestrale).

Goserelin fl sc 3.6 mg (mensile) e 10.8 mg (trimestrale).

Leuprolide fl im e sc da 3.75 mg (mensile) e da 11.25 mg (trimestrale).

Triptorelina fl im e sc da 3.75 mg (mensile) e da 11.25 mg (trimestrale).

Indicazioni

Pubertà precoce centrale (*cf* cap 13 a pag 121). Attivazione secondaria della pubertà precoce centrale in pazienti con pubertà precoce gonadotropino-indipendente.

Contro-indicazioni

No

Effetti collaterali

Osteoporosi nel trattamento prolungato.

Limitazioni prescrittive

Nota AIFA 51 e piano terapeutico.

Inibitori aromatasi

Meccanismo d'azione.

Bloccando l'aromatasi, inibiscono la conversione degli androgeni in estrogeni del 97-99%. Non modificano la sintesi di androgeni, gluco-corticoidi, mineral-corticoidi e ormoni tiroidei.

Via di somministrazione e posologia

Testolattone (non in commercio in Italia).

Anastrazolo cp 1 mg, 1 cp/die.

Exemestan cp 25 mg, 1 cp/die.

Letrozolo cp 2.5 mg, 1 cp/die.

Indicazioni

Pubertà precoce gonadotropino-indipendente (*cfr cap 13 a pag 121*).

Controindicazioni

No

Effetti collaterali

Osteoporosi nel trattamento prolungato. Controllo della funzione epatica.

Limitazioni prescrittive

Off-label per questa indicazione.

Potrebbero essere prescritti secondo la normativa sulle malattie rare, con rimborso regionale.

Mitotane**Meccanismo d'azione**

Inibitore della steroidogenesi a diversi livelli e adrenolitico per danno mitocondriale e morte cellulare.

Via di somministrazione e posologia

cp 500 mg da somministrare 4 volte al giorno (per problemi di tollerabilità, perché l'emivita è molto lunga, accumulandosi nel tessuto adiposo). Il raggiungimento della dose terapeutica viene effettuato tramite il monitoraggio dei livelli di cortisolemia e dei livelli plasmatici del farmaco.

Indicazioni

Ipercortisolismo (*cfr cap 4f a pag 69*).

Contro-indicazioni

L'esperienza nel trattamento dell'ipercortisolismo è limitata.

Effetti collaterali

Iposurrenalismo a comparsa rapida che richiede terapia sostitutiva (*cfr cap 7 a pag 91*).

Aumenta il metabolismo di fludrocortisone, idrocortisone e desametasone.

Intolleranza gastrica, anoressia, nausea e vomito.

Ipotiroidismo e ipercolesterolemia.

Depressione.

Limitazioni prescrittive

Farmaco di fascia H con distribuzione ospedaliera (*file F*).

Pegvisomant

Meccanismo d'azione

Antagonista del recettore del GH, blocca la sintesi di IGF-I nei tessuti bersaglio del GH, in quanto impedisce la dimerizzazione del recettore del GH a livello della membrana cellulare. Questa azione si svolge a livello di tutti i tessuti, è indipendente dalla presenza di recettori specifici a livello ipofisario e si accompagna ad aumento dei livelli circolanti di GH per la produzione autonoma non controllata da parte del tumore e la riduzione del *feed-back* dell'IGF-I.

Preparazioni, via di somministrazione, posologia

fl 10, 15, 20 mg, iniezione sottocutanea quotidiana.

Indicazioni

Acromegalia (*cfr cap 4e a pag 63*) attiva dopo intervento neurochirurgico di adenomectomia e/o radioterapia, in paziente resistente o intollerante a SA e/o DA.

È stato suggerito il suo impiego dopo la chirurgia nei pazienti con disordine del metabolismo glucidico.

Al presente non può essere impiegato né come terapia primaria, né nei pazienti senza evidenza di adenoma, resistenti agli SA.

Contro-indicazioni

Da impiegare con cautela nei pazienti con residuo post-chirurgico voluminoso vicino alle vie ottiche o con epatopatia.

Effetti collaterali

- Possibile incremento delle dimensioni dell'adenoma, specialmente nei pazienti con adenoma aggressivo non radio-trattato e/o in quelli con precedente riduzione del volume tumorale durante terapia con SA
- Tossicità epatica: aumento delle transaminasi (> di 3 volte il limite superiore di riferimento), indipendente dalla dose e dalla durata (effetto idiosincrasico), che talvolta regredisce senza richiedere la sospensione del trattamento
- Lipodistrofia in sede di iniezione
- Cefalea

Limitazioni prescrittive

Nonostante sia un farmaco "orfano", e quindi da utilizzare con tutte le modalità caratteristiche di questi farmaci, la sua prescrizione è tuttora su base regionale ed è frequentemente sottoposta a vincoli economici.

Farmaco di fascia H, prescrivibile con *file* F.

Farmaci per terapie sostitutive

L-tiroxina: *cfr cap 7 a pag 90.*

Cortisone acetato: *cfr cap 7 a pag 91.*

Idrocortisone: non disponibile in commercio in Italia, ma distribuito a livello ospedaliero dalle Divisioni di Endocrinologia, con modalità compassionevole.

Androgeni: *cfr cap 7 a pag 91. Nota AIFA 36 e piano terapeutico.*

Estrogeni: *cfr cap 8 a pag 94.*

Gonadotropine: *cfr cap 7 a pag 92 e cap 8 a pag 94. Nota AIFA 74 e piano terapeutico.*

GH: *cap 9 a pag 101 e cap 12 a pag 116. Nota AIFA 39 e piano terapeutico.*

Desmopressina: *cfr cap 10 a pag 105.*

Bibliografia

- Colao A, Di Sarno A, Guerra E, De Leo M, Mentone A, Lombardi G. Drug insight: Cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006, 2: 200-10.
- Cozzi R, Attanasio R. Octreotide for acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2007, 2: 129-45.
- Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007, 156: 75-82.
- Miller JW, Crapo L. The Medical Treatment of Cushing's Syndrome. *Endocr Rev* 1993, 14: 443-58.
- Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 2002, 95: 2006-16.

28.c. Terapia radiante

Federica Spagnolli

Lo **scopo della Radioterapia (RT)** è quello di prevenire la recidiva o la progressione di malattia e di controllare lesioni invasive non altrimenti trattabili.

Le radiazioni ionizzanti, attraverso i danni indotti sul DNA, provocano un arresto della proliferazione cellulare con conseguente riduzione sia della massa tumorale, sia della secrezione ormonale patologica.

Indicazioni

La RT interviene quando la chirurgia fallisce o quando c'è un'insufficiente risposta alla terapia medica. È pertanto indicata:

- nelle forme secernenti con persistenza di ipersecrezione ormonale dopo intervento chirurgico e terapia farmacologica;
- nei residui di adenoma invasivo non trattabili chirurgicamente;
- dopo asportazione di recidiva dell'adenoma;
- nei pazienti che rifiutano la terapia chirurgica.

Negli adenomi ipofisari clinicamente non funzionanti (*cf. il cap 4c a pag 55*) la RT, eseguita precocemente dopo l'intervento, consente di ottenere il controllo della malattia, inteso come riduzione del rischio di recidiva o arresto della crescita, nell'80-98% dei pazienti a 10 anni e nel 72-92% a 20 anni.

Negli adenomi secernenti determina la riduzione o normalizzazione dei valori ormonali in percentuali variabili a seconda degli istotipi. I risultati migliori si ottengono negli adenomi GH-secernenti (*cf. il cap 4e a pag 63*), anche se le risposte sono estremamente variabili (35-90%) secondo le casistiche e i *cut-off* impiegati, e negli adenomi ACTH-secernenti (*cf. il cap 4f a pag 69*, 50-83%). I prolattinomi (*cf. il cap 4d a pag 58*) sono più difficili da controllare, con risposte comprese fra 40-70%, ma è difficile ottenere la normalizzazione della PRL. Il controllo delle dimensioni tumorali si osserva comunque in un'alta percentuale di casi (nell'85%).

Tecniche

La regione ipotalamo-ipofisaria è un'area ricca di strutture funzionalmente importanti (vie ottiche, strutture vascolari), che devono essere escluse dal volume di dose massima per evitare danni tardivi irreparabili. Per questo attualmente vengono impiegate tecniche sofisticate (**conformazionali o stereotassiche**), che consentono di irradiare in modo selettivo la neoplasia con buona protezione delle aree limitrofe e riduzione, rispetto al passato, delle complicanze tardive.

Queste tecniche di irradiazione, definite **di alta precisione**, si avvalgono di:

- **acceleratori lineari**, dotati di sistemi di conformazione dei fasci per modellare la dose attorno all'area patologica ed erogarla in modo selettivo;
- oppure **apparecchi dedicati** per irradiare piccoli volumi, localizzati con tecnica stereotassica: *Cyber-knife*, che è un Acceleratore Lineare miniaturizzato montato su un braccio robotico, e *Gamma-knife*, che è un'emisfera contenente 201 sorgenti di ⁶⁰Cobalto che convergono in un unico punto;
- **sistemi di immobilizzazione del cranio** (maschere termoplastiche o caschi stereotassici)

per evitare i movimenti durante la terapia, per garantire il corretto riposizionamento quotidiano o per la localizzazione stereotassica del tumore;

- **tecniche di diagnostica per immagini** (TAC, RMN, PET) per la localizzazione del bersaglio e per la definizione dei volumi da irradiare;
- **sistemi di calcolo computerizzati** per la ricostruzione tridimensionale delle strutture anatomiche e per il calcolo della distribuzione della dose, che permettono di visualizzare la traiettoria dei fasci e di conoscere la dose esatta assorbita dal tumore e dagli organi critici eventualmente intercettati (*cfr fig 28c.1*).

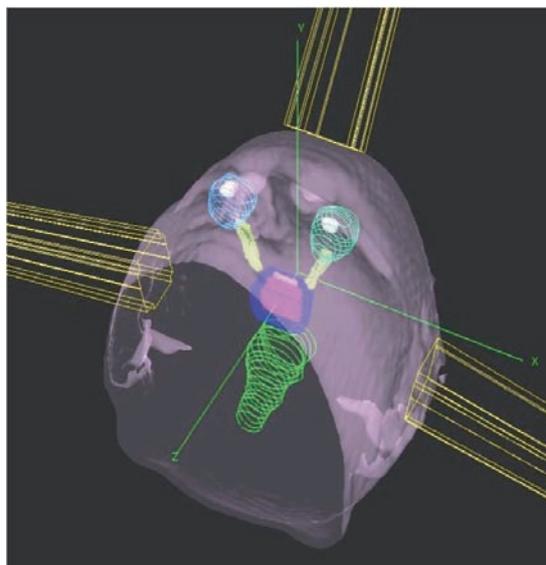


Figura 28c.1

Visione tridimensionale degli organi a rischio e della distribuzione della dose (in rosso)

Modalità di trattamento

Utilizzando tali tecnologie, ci sono due possibilità di irradiazione.

- **Radioterapia frazionata:** la dose, di 45-50 Gy, viene erogata in 5 settimane con frazioni giornaliere di dose bassa.
- **Radiochirurgia:** una dose elevata, necrotizzante, viene somministrata in una singola seduta. Per ogni paziente è necessario individuare la modalità di irradiazione che consente di controllare il tumore col minor rischio di tossicità.

Radioterapia Frazionata

Viene effettuata con Acceleratori Lineari o con apparecchi dedicati come la *Cyber-knife*, mediante una delle seguenti metodiche:

- RT **conformazionale:** è la tecnica *standard* più comunemente impiegata nelle lesioni di dimensioni maggiori;
- RT a **Intensità Modulata** (IMRT): è una forma più avanzata di RT conformazionale che, attraverso collimatori speciali, consente di irradiare lesioni di forma complessa, con possibilità di erogare dosi diverse nella stessa seduta;
- RT **Stereotassica:** è una metodica ancora più selettiva, caratterizzata dall'uso di sistemi di immobilizzazione del cranio e di localizzatori stereotassici, dotati di un sistema di riferimento spaziale che permette di individuare il *target* intra-cranico attraverso le 3 coordinate cartesiane, impiegata soprattutto nelle lesioni in prossimità di organi critici quali le vie ottiche.

Vantaggi del trattamento frazionato:

- basso rischio di complicanze tardive alle strutture nervose, in particolare alle vie ottiche;
- possibilità di irradiare con sicurezza anche adenomi di grandi dimensioni o in stretta vicinanza di organi critici.

Svantaggi del trattamento frazionato:

- tempi prolungati per ottenere la risposta;
- frequente ipopituitarismo che richiede una terapia ormonale sostitutiva.

Radiochirurgia (RT stereotassica in frazione singola)

È una tecnica radioterapica che consente la distruzione selettiva del tumore mediante un

fascio di radiazioni che eroga una dose elevata (15-20 Gy) in una sola frazione. Necessita pertanto di una perfetta immobilizzazione del paziente, che è garantita da un casco localizzatore fissato al cranio in modo invasivo. Il trattamento radiochirurgico può essere effettuato con varie attrezzature che utilizzano sorgenti di radiazioni diverse:

- *Gamma-knife*: utilizza i fotoni gamma del Cobalto⁶⁰;
- Acceleratore Lineare (LINAC): utilizza i fotoni X;
- *Cyber-knife*: utilizza i fotoni X;
- *Proton Beam*: utilizza i protoni.

Qualunque sia l'apparecchiatura impiegata in radiochirurgia, le percentuali di controllo, sia sulla massa tumorale che sull'ipersecrezione ormonale, sono simili a quelle ottenute con i trattamenti frazionati, ma il risultato si manifesta in tempi più brevi.

I **vantaggi** rispetto alla radioterapia frazionata, sono:

- risposte più rapide;
- probabile minor incidenza di ipopituitarismo;
- riduzione dei tempi di trattamento.

I **limiti** sono legati al fatto che una dose elevata, erogata in una sola frazione, espone il paziente ad alto rischio di complicanze, se ci sono strutture critiche in stretta prossimità del tumore.

Indicazioni: la radiochirurgia può essere proposta, con sufficiente sicurezza, per lesioni di diametro ≤ 25 mm, radiologicamente ben delimitabili e distanti almeno 3 mm dalle vie ottiche.

Scelta della modalità di irradiazione

Dipende da:

- dimensioni della neoplasia;
- morfologia della lesione;
- sede, in particolare vicinanza alle vie ottiche.

Negli adenomi di grandi dimensioni, a morfologia irregolare o in stretta prossimità delle vie ottiche è più prudente impiegare una tecnica frazionata (conformazionale o stereotassica) (cfr fig 28c.2).



Figura 28c.2

Radioterapia conformazionale con 3 fasci che concentrano la dose (in rosso) sulla lesione.

Nei piccoli residui/recidive di adenomi, soprattutto funzionanti, sufficientemente distanti dalle vie ottiche, la radiochirurgia rappresenta il trattamento di scelta (*cf* fig 28c.3).

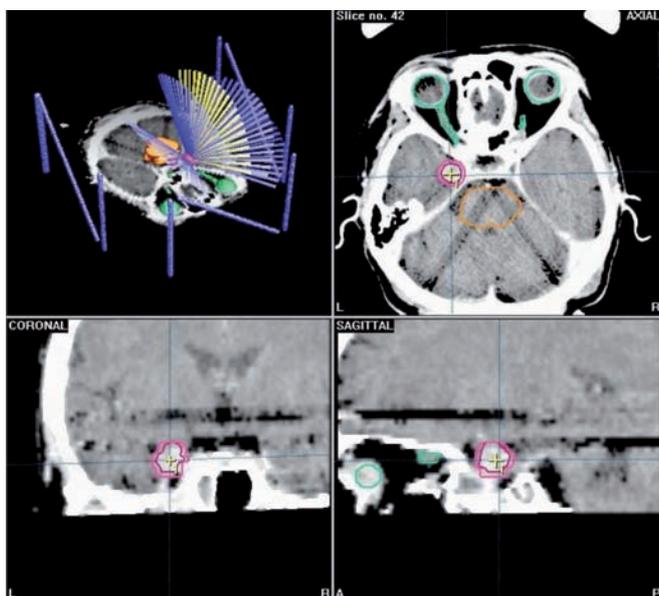


Figura 28c.3

Trattamento radiochirurgico eseguito con LINAC mediante archi di fotoni che focalizzano la dose sulla lesione.

Nelle forme secernenti il paziente dopo l'irradiazione dovrà proseguire la terapia medica in attesa della normalizzazione ormonale, che si può ottenere anche molti anni (10-20) dopo l'irradiazione. Più discusso è se valga la pena sospendere la terapia ormono-soppressiva prima dell'irradiazione, per far sì che questa agisca su cellule in stato di attività secretoria, poiché è stato riportato che alcuni farmaci, quali gli SA, conferirebbero una sorta di radio-protezione.

Limiti della radioterapia

1. Tempi prolungati necessari per ottenere la riduzione della massa e la normalizzazione ormonale.

Questo è dovuto alle caratteristiche biologiche degli adenomi (tumori benigni con tempi di duplicazione tumorale lunghi, responsabili di risposte ritardate nel tempo):

- mediamente 6-9 mesi dal termine della RT frazionata per ottenere la riduzione dell'adenoma;
- 1-15 anni per ottenere la normalizzazione ormonale. I tempi più lunghi si hanno nell'acromegalia (fra 1-15 anni) e sono correlati ai valori ormonali pre-RT (tanto più elevati sono i valori iniziali di GH/IGF-I, tanto più difficile e prolungata è la risposta). Nella malattia di Cushing si ha una risposta in tempi più brevi (fra 6 mesi e 4 anni), mentre la PRL si modifica in tempi compresi fra 1 e 6 anni.

2. Tossicità tardiva

Frequente in passato a causa dei grandi volumi irradiati e delle dosi impiegate spesso inadeguate.

È direttamente correlata alla dose totale e alla dose somministrata in ogni singola frazione. Tanto più elevato è il valore di tale dose, tanto più alto è il rischio di complicanze, perché il cervello normale ha una grande capacità di riparare quotidianamente il danno provocato da una frazione di dose bassa, ma non se la dose per frazione è elevata.

- **Ipopituitarismo** (*cf* cap 7 a pag 87): dovuto più all'irradiazione dell'ipotalamo che a un danno diretto sull'ipofisi, è la complicanza tardiva più frequente, la cui frequenza aumen-

ta con l'aumentare degli anni trascorsi dalla RT (dopo 10 anni oltre il 50% dei pazienti acquisisce nuovi deficit ormonali). Il più frequente è il deficit di GH, seguito da gonadotropine, TSH e ACTH.

- **Danni alle vie ottiche:** il chiasma è la struttura più radio-sensibile. La prevalenza varia fra 0.8-1.5%, con latenza di 1-4 anni, ma il danno al chiasma è estremamente raro con le tecniche moderne e i frazionamenti prolungati.
- **Danni cerebro-vascolari** (rischio di *ictus*), legati all'occlusione vascolare indotta dalle radiazioni. Insorgono dopo 5-10 anni, con prevalenza del 4-11%, più frequenti nel sesso femminile, nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche invasive e negli acromegalici. In differenti casistiche di pazienti acromegalici è stato riportato un aumento della mortalità per malattie cerebro-vascolari.
- **Neoplasie intra-craniche radio-indotte** (meningiomi, sarcomi): prevalenza dell'1-2%, con latenza di 8-20 anni.
- **Radio-necrosi:** estremamente rare (0.2%) con le dosi e i frazionamenti convenzionali, con latenza 1- 6 anni.
- **Danni neuro-cognitivi:** 0.7%, legati all'irradiazione di grossi volumi nel lobo temporale o frontale.

Bibliografia

- Becker G, Kocher M, et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkol* 2002, 178: 173-86.
- Minniti G, Traish D, et al. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for secreting and nonsecreting pituitary adenoma. *Clin Endocrinol* 2006, 64: 542-8.
- Paeck SH, Downes MB, et al. Integration of surgery with fractionated stereotactic radiotherapy for treatment of non-functioning pituitary macroadenomas. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005, 61: 795-808.
- Park P, Chandler WF, et al. The role of Radiation Therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 2004, 55: 100-7.
- Sheehan PJ, Jagannathan J, et al. Stereotactic Radiosurgery for Pituitary Adenomas: a review of the literature and our experience. Laws ER, Sheehan JP (eds): *Pituitary Surgery - a modern approach*. Front Horm Res, Karger, Basel, 2006, 34: 18-205.
- Van den Bergh ACM, van den Bergh G, et al. Immediate postoperative radiotherapy in residual non-functioning pituitary adenoma: beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007, 67: 863-9.

29. La terapia endocrina peri-operatoria nel paziente ipofisario

Roberto Attanasio & Renato Cozzi

Lo studio pre-operatorio della funzione ipofisaria ne valuta la secrezione ormonale in condizioni di base.

Il deficit di GH (*cf* cap 9 a pag 101 e cap 12 a pag 116), e l'ipogonadismo (*cf* cap 7 a pag 87) sono le carenze ormonali più frequenti negli adenomi ipofisari clinicamente non funzionanti (*cf* cap 4c a pag 55) o nelle lesioni sellari espansive voluminose. L'ipotiroidismo e l'iposurrenalismo sono presenti invece soprattutto nelle forme con espanso molto voluminoso o di più lunga durata.

L'iposurrenalismo è la carenza ormonale più temibile quando presente in fase pre-chirurgica, perché il cortisolo è l'ormone che determina la risposta dell'organismo allo stress: la sua valutazione è quindi la più importante in fase pre-chirurgica, per stabilire la necessità di terapia sostitutiva steroidea. I dati della letteratura sono concordi nell'affermare che pazienti con cortisolemia < 3 µg/dL sono iposurrenalici, mentre la funzione surrenalica è normale in quelli con cortisolemia > 18 µg/dL. La maggior parte dei pazienti ha valori di cortisolemia intermedi (*zona grigia*): per questo motivo sarebbe necessario praticare un test dinamico che accerti l'integrità della risposta dell'organismo allo stress, intesa come incremento dei valori di cortisolemia alla somministrazione di ACTH esogeno.

Considera che nei pazienti con espanso sellare e con possibile deficit di GH la cortisolemia può risultare in qualche caso inappropriatamente normale (per deficit di 11-β-idrossi-steroido deidrogenasi di tipo 1, con *shift* del cortisone verso il cortisolo). Al contrario, nell'acromegalia (*cf* cap 4e a pag 63) i valori subnormali di cortisolemia non sono significativi di iposurrenalismo, ma riflettono lo *shift* inverso (da cortisolo a cortisone) derivante dal deficit dell'enzima di tipo 2.

Fase pre-chirurgica

L'ipogonadismo e il GHD non richiedono trattamento sostitutivo in questa fase.

La **correzione dell'ipotiroidismo** è consigliata per migliorare le condizioni generali del paziente.

Per quanto riguarda invece il **trattamento dell'iposurrenalismo**, poiché questo sistema è fondamentale, rappresentando la risposta ormonale dell'organismo allo stress, pur non essendo disponibili linee guida, ma solo studi osservazionali, si consigliano i seguenti provvedimenti.

- Il **trattamento sostitutivo** è sicuramente necessario nei pazienti con una compromissione importante della funzione ipofiso-surrenalica (quando la **cortisolemia** al mattino è < **3 µg/dL**). Le **dosi** sono oggi argomento di discussione: infatti, sulla scorta dei dati derivanti dagli studi su *production rate* e *metabolic clearance rate* del cortisolo, il dosaggio della terapia sostitutiva steroidea è stato progressivamente ridotto nel corso degli ultimi anni, da 37.5 a 18.75 mg/die di cortisone acetato (o suo equivalente in idrocortisone).
- Per quanto riguarda i pazienti con cortisolemia nella *zona grigia*, alcuni studi hanno dimostrato che la **risposta alla** somministrazione di ACTH esogeno è **normale** nella maggior parte dei pazienti **con valori di cortisolemia ≥ 10 µg/dL**: si ritiene che in questi pazienti la funzione surrenalica sia normale e che quindi **non richiedano terapia steroidea** di supporto.
- Per quelli invece con **cortisolemia < 10 µg/dL**, si raccomanda di **iniziare il trattamento**

sostitutivo cortisonico in fase pre-chirurgica, senza aumentarlo in fase intra-operatoria, mantenendo poi prudenzialmente la dose pre-operatoria di steroide anche nella fase post-operatoria.

- Va tenuto presente che l'asportazione di un adenoma per via TNS è un atto chirurgico minore e come tale non costituisce uno stress rilevante per il paziente; comunque, spesso l'anestesista in fase pre-chirurgica somministra desametasone (4-8 mg), in dose più che sufficiente per sostituire il difetto della funzione surrenalica nel paziente con deficit dell'asse HPA; tale trattamento è completamente superfluo nei pazienti che hanno una normale funzione ipofiso-surrenalica al momento dell'intervento.

Terapia steroidea post-chirurgica

La necessità di mantenere un trattamento steroideo post-chirurgico dipende dall'integrità pre-operatoria della funzione surrenalica e dall'abilità del neurochirurgo.

- Nei casi in cui la **funzione surrenalica pre-chirurgica** è **normale** e il chirurgo ha **risparmiato il tessuto ipofisario normale** nell'asportare l'adenoma, **non vi è indicazione** all'inizio della **terapia sostitutiva steroidea**, se non dopo la determinazione dei valori di cortisolemia che dimostrino la comparsa di iposurrenalismo.
- Nei casi di **funzione cortico-surrenalica pre-operatoria** appartenente alla **zona grigia** (3-10 µg/dL), è consigliabile **mantenere il trattamento sostitutivo** con cortisone acetato alla dose di 18.75 mg/die (o equivalente), modificandola eventualmente dopo la determinazione dei valori di cortisolemia (prima della somministrazione dello steroide esogeno).
- Nei pazienti con **iposurrenalismo pre-chirurgico certo** (cortisolemia < 3 µg/dL), il **trattamento steroideo** pre-chirurgico **va mantenuto** anche dopo l'intervento; il suo proseguimento dovrà essere valutato in base al risultato del controllo della cortisolemia (con il prelievo da effettuarsi sempre al mattino prima della somministrazione dello steroide sostitutivo).

Nei casi incerti o in quelli in cui il cui il contesto clinico lo richieda, il risultato della cortisolemia in condizioni basali può essere supplementato dal test con ACTH a bassa dose, da praticarsi a distanza dall'intervento.

Malattia di Cushing (cfr cap 4f a pag 69)

Il **trattamento sostitutivo pre- e intra-operatorio** è indispensabile **solo** nei casi in cui la produzione del cortisolo endogeno sia stata **bloccata dagli inibitori della steroidogenesi surrenalica** (cfr cap 28b a pag 219). In questi casi si consiglia il trattamento intra-operatorio con idrocortisone per infusione venosa alla dose di 100-150 mg/24 ore.

In fase post-chirurgica il trattamento sostitutivo steroideo non è obbligatorio. Tuttavia, nei casi in cui il trattamento non viene effettuato, è obbligatorio mantenere l'osservazione clinica stretta per i primi 3-4 giorni, per diagnosticare tempestivamente l'**iposurrenalismo post-chirurgico**, diagnosi che va posta in base alla sintomatologia clinica (malessere, anoressia e ipotensione posturale), che di solito compare 3-4 giorni dopo l'intervento e che, se non riconosciuta tempestivamente, può portare il paziente al collasso circolatorio. In questi casi i valori di cortisolemia risultano marcatamente ridotti o non dosabili e si osservano le alterazioni biochimiche classiche dell'iposurrenalismo acuto (iposodiemia, iperpotassiemia, ipoglicemia, iperazotemia e aumento di creatininemia).

Nei casi di successo chirurgico (= iposurrenalismo biochimico), il trattamento sostitutivo steroideo inizialmente può essere mantenuto anche a dosi superiori a quelle fisiologiche, per

ridurre al minimo la comparsa di disturbi clinici soggettivi tipici dell'ipossurrenalismo (ipossurrenalismo relativo da sospensione di steroidi endogeni).

In alternativa, nella fase post-chirurgica il trattamento steroideo sostitutivo (18.75-25 mg/die) può essere mantenuto almeno fino al primo controllo della cortisolemia.

Bibliografia

- Nemergut EC, Dumont AS, Barry UT, Laws ER. Perioperative Management of Patients Undergoing Transsphenoidal Pituitary Surgery. *Anesth Analg* 2005, 101: 1170-81.
- Burton CM, Nemergut EC. Anesthetic and Critical Care Management of Patients Undergoing Pituitary Surgery. *Front Horm Res* 2006, 34: 236-55.
- Vance ML. Perioperative management of patients undergoing pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003, 32: 355-65.
- Singer PA, Sevilla LJ. Postoperative endocrine management of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2003, 14: 123-38.
- Dumont AS, Nemergut EC, Jane JA, Laws ER. Postoperative care following pituitary surgery. *J Intens Care Med* 2005, 20: 127-40.
- Ben-Shlomo A, Melmed S. The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 963-8.
- Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: guidelines for perioperative assessment and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 2745-50.

30. Approccio al paziente e diagnosi differenziale

Roberto Attanasio & Renato Cozzi

Il paziente con patologia ipofisaria va valutato in base a:

- presenza di contesto clinico;
- riscontro di espanso sellare alla RM.

Contesto clinico

Il quadro clinico può essere caratterizzato da segni o sintomi legati a ipersecrezione ormonale, a ridotta secrezione degli ormoni ipofisari e/o a un effetto massa della lesione.

I **sintomi endocrinologici** riguardano spesso la sfera sessuale:

- nella femmina irregolarità dei flussi mestruali, fino all'amenorrea;
- nel maschio riduzione del desiderio sessuale, deficit erettile;
- può essere presente galattorrea (mono- o bilaterale, spontanea o provocata).

Il **fenotipo** è fondamentale per la diagnosi degli stati di ipersecrezione ormonale, come nell'acromegalia o nel m. di Cushing.

L'acromegalia (*cfr cap 4e a pag 63*) è una malattia a lenta evoluzione, in cui il cambiamento fisionomico è spesso così lento e graduale che non è percepito né dal paziente né dai suoi familiari; la diagnosi viene formulata quasi sempre con molto ritardo, talvolta solo per la presenza di comorbilità legate alla malattia.

Anche nella m. di Cushing (*cfr cap 4f a pag 69*) la diagnosi spesso è ritardata per le difficoltà diagnostiche, sia cliniche che biochimiche, oppure per la ciclicità della malattia che può andare incontro a remissioni spontanee anche prolungate. In altri casi, invece, la diagnosi è immediata, quando il quadro clinico si manifesta in maniera completa con le classiche variazioni fenotipiche, specialmente cutanee, la caratteristica obesità, il quadro dismetabolico, l'ipertensione arteriosa e la sindrome depressiva.

Quando non è presente ipersecrezione ormonale, la diagnosi di espanso sellare è ancora più difficile: infatti, il quadro clinico, che si manifesta frequentemente in persone di media età od anziane, viene genericamente attribuito ad invecchiamento, sindrome depressiva o anemia refrattaria ai trattamenti consueti. Questo dipende dalla sintomatologia vaga e aspecifica causata dall'**ipopituitarismo** (*cfr cap 7 a pag 87*), il cui sintomo dominante è l'astenia, talvolta così intensa da compromettere seriamente l'esistenza del paziente. Il fenotipo indirizza al sospetto clinico solo quando è presente ipopituitarismo clinico, con pallore cutaneo caratteristico e cute glabra. Per questi motivi l'espanso sellare viene diagnosticato quasi sempre in ritardo o incidentalmente, quando gli esami di laboratorio di *routine* mostrano valori ridotti degli ormoni tiroidei o di quelli sessuali.

Nella maggior parte dei pazienti, invece, il motivo principale per cui viene diagnosticato un adenoma ipofisario sono i **sintomi di tipo meccanico**.

Il sintomo più comune è la **riduzione dell'acuità visiva** o la presenza di **deficit campimetrici**: accanto ai quadri classici di alterazione nei settori temporali (*cfr cap 25c a pag 187*), in alcuni casi i pazienti presentano alterazioni campimetriche "anomale" (danno omonimo o dei quadranti inferiori). Spesso i sintomi oculari di riduzione visiva sono di lunga durata e non sono infrequenti i casi in cui la perdita progressiva della vista porta all'amaurosi: in questi

casi di ritardo diagnostico, la diagnosi viene posta solo quando viene valutato il campo visivo che risulta patologico.

La **cefalea** è un altro sintomo molto frequente, ma non presenta caratteristiche cliniche particolari.

L'adenoma ipofisario si può manifestare talvolta in maniera acuta con strabismo, diplopia, ptosi palpebrale, cioè con un quadro di **sindrome del seno cavernoso**, in cui l'oftalmoplegia è causata dalla compressione della porzione intra-cavernosa dei nervi oculo-motori. In tutti questi casi la RM encefalica diagnostica agevolmente la presenza di espanso ipofisario.

In casi rari l'espanso sellare, nei casi di adenomi molto voluminosi, esordisce con **disturbi neurologici gravi**, con compromissione delle funzioni cerebrali superiori, stato confusionale e/o coma per idrocefalo, oppure con cefalea intensissima, vomito, grave danno visivo, fino all'amaurosi bilaterale, *rigor* nucale, collasso circolatorio per ipopituitarismo acuto nei casi di **apoplessia dell'adenoma** (cfr cap 15 a pag 130), che può essere la sua prima manifestazione clinica.

Il **diabete insipido** (cfr cap 10 a pag 105) indirizza sempre verso lesioni espansive ipotalamiche e mai ipofisarie: infatti, anche gli adenomi più voluminosi non determinano mai una sindrome polidipsico-poliurica, che invece è la regola nelle forme ipotalamiche tumorali, infiammatorie, granulomatose o nelle forme metastatiche del paziente neoplastico (cfr cap 6 a pag 84 e cap 22 a pag 157). Non sempre il quadro di polidipsia/poliuria è clinicamente evidente e con esordio evidente; talvolta il diabete insipido è di modesta entità e la sua presenza va ricercata accuratamente con la raccolta anamnestica.

Espanso sellare

Quando la RM viene eseguita al termine di un iter diagnostico motivato dalla presenza di uno stato di ipersecrezione ormonale, il suo esito indirizza alla decisione terapeutica più appropriata in base al quadro endocrinologico sottostante (cfr i capitoli che trattano i singoli stati patologici: *acromegalia* cap 4e a pag 63, *malattia di Cushing* cap 4f a pag 69, *prolattinoma* cap 4d a pag 58, *TSHoma* cap 4g a pag 77). Quando invece la RM, eseguita per sintomi massa, dimostra una lesione espansiva ipofisaria, il primo esame ormonale da effettuare è la **determinazione della PRL**. L'entità della sua ipersecrezione differenzia gli adenomi PRL-secernenti da quelli clinicamente non funzionanti (cfr cap 4c a pag 55), in cui l'iperprolattinemia è di tipo funzionale ed è causata da deconnessione del peduncolo ipofisario. Quando l'entità della ipersecrezione di PRL non permette di stabilire con sicurezza le caratteristiche secretorie dell'adenoma (*zona grigia*), il dosaggio della **macroprolattina** (cfr cap 26 a pag 198) può aiutare a differenziare gli adenomi clinicamente non funzionanti, quando questa è presente, da quelli secernenti. Anche un breve **trial con farmaci dopaminergici** (comportamento clinico comunque non supportato da linee-guida) può aiutare nella diagnosi: allorché una bassa dose di cabergolina sopprime i livelli di PRL in maniera completa e rapida, questo comportamento orienta verso un adenoma clinicamente non funzionante; invece, quando la dose di cabergolina è sproporzionatamente elevata per ottenere una soppressione dei livelli di PRL oppure riduce le dimensioni dell'adenoma, questo comportamento orienta verso un macroprolattinoma a bassa capacità secretoria.

Nei pazienti portatori di lesioni ipofisarie di diametro superiore al centimetro (**macroadenomi**) è fondamentale valutare la **secrezione ipofisaria globale**: questo *screening* serve per ricercare sia uno stato di ipersecrezione ormonale clinicamente poco evidente che di deficit secretorio. Quando è presente ipopituitarismo, il trattamento sostitutivo migliora le condizioni cliniche generali e permette al paziente di affrontare meglio l'eventuale intervento chirurgico. Gli esami ormonali da richiedere, oltre alla PRL, sono i seguenti.

- **FT₄ e TSH:** valori elevati di FT₄ e dosabili di TSH diagnosticano i rari casi di adenoma ipofisario TSH-secernente (*cfr cap 4g a pag 77*), in cui la produzione tumorale di TSH può essere isolata o associata a ipersecrezione di GH. I valori ridotti di FT₄ con valori normali o anche lievemente aumentati di TSH diagnosticano invece l'ipotiroidismo centrale (*cfr cap 7 a pag 88*). Sulla base di quanto esposto, si comprende facilmente perché il dosaggio del solo TSH non è sufficiente negli stati patologici ipofisari, sia iper- che ipo-secernenti.
- **Cortisolemia/CLU:** il dosaggio della cortisolemia è affidabile, generalmente ripetibile e disponibile rapidamente dal laboratorio; al contrario, i risultati del dosaggio di CLU richiedono un lungo tempo di attesa, hanno scarsa sensibilità per i valori bassi o nella parte inferiore dell'intervallo di riferimento e sono influenzati largamente dalle modalità di raccolta delle urine delle 24 ore. Valori di cortisolemia > 8-10 µg/dL in una singola determinazione eseguita al mattino alle ore 8 permettono di escludere ragionevolmente la presenza di iposurrenalismo centrale grave. La determinazione dei valori di ACTH non permette di diagnosticare la sua iposecrezione, per la bassa sensibilità ai valori bassi dei dosaggi commercialmente disponibili.
- **Ormoni sessuali:** nella donna il dosaggio dell'estradiolo (e tantomeno del progesterone) non ha nessuna importanza nei casi di amenorrea o post-menopausa; al contrario, nel maschio è fondamentale la determinazione del testosterone, il primo ormone la cui secrezione viene compromessa nei casi di lesione ipofisaria. I livelli di gonadotropine possono indirizzare verso adenomi gonadotropino-secernenti oppure, quando bassi, indicare uno stato di grave sofferenza delle cellule gonadotrope.
- **GH/IGF-I:** dosaggio non fondamentale, ma va eseguito in tutti i pazienti con macroprolattinoma. Valori ridotti di IGF-I nei casi di ipopituitarismo confermano la gravità della carenza ormonale; al contrario, valori elevati di GH/IGF-I orientano verso forme GH-secernenti lievi.

Sempre più frequentemente vengono riscontrate lesioni ipofisarie in casi in cui la RM dell'encefalo viene eseguita per motivi diversi dalla ricerca di patologia ipofisaria: sono gli **incidentalomi ipofisari**.

Nel **microadenoma incidentale**, in cui non è presente un contesto clinico endocrinologico suggestivo di ipersecrezione ormonale, il dosaggio della PRL (insieme a quello della macroprolattina) è l'unico esame ormonale da praticare. In pazienti di sesso femminile viene spesso erroneamente diagnosticato un microprolattinoma sulla base del reperto neuroradiologico: in questi casi la RM è stata eseguita per il riscontro di iperprolattinemia senza un contesto clinico appropriato di iperprolattinemia patologica (amenorrea/galattorrea, *cfr cap 4d a pag 58*). In questi casi l'iperprolattinemia è frequentemente causata dalla presenza di macroprolattina in quantità patologica (*cfr cap 26 a pag 198*) e quindi non va trattata. Questa possibilità va tenuta ben presente prima di iniziare un trattamento farmacologico di lunga durata e che sarebbe inefficace sia da un punto di vista clinico che biochimico.

Nel **macroadenoma**, oltre alla PRL va ricercata la presenza di forme secretorie silenti, specialmente ACTH o GH, con il dosaggio rispettivamente della cortisolemia dopo inibizione (test di Nugent, *cfr cap 4f a pag 69*) e dell'IGF-I (*cfr cap 4e a pag 39*). Negli incidentalomi è raramente presente ipopituitarismo: si consiglia comunque almeno inizialmente il dosaggio di FT₄, TSH, cortisolemia, estradiolo o testosterone.

È indispensabile ricordare che gli adenomi ipofisari vengono suddivisi in base alle loro dimensioni in microadenomi (diametro inferiore al cm) e macroadenomi (superiore al cm). Questa suddivisione è fondamentale, perché le forme micro- e quelle macro- hanno un comportamento clinico completamente differente: i microadenomi crescono di dimensioni solo eccezionalmente; al contrario, i macroadenomi mostrano una lenta tendenza all'accrescimento, tanto più marcata quando le dimensioni iniziali sono voluminose. Di conseguenza il

follow-up delle due forme va differenziato: nei microadenomi, dopo che il controllo RM dopo 12 mesi non ha mostrato variazioni volumetriche, si può tranquillamente evitare di eseguire controlli neuroradiologici successivi; invece, nei macroadenomi il controllo RM deve essere appropriato in base alle dimensioni iniziali, perché il progressivo aumento dimensionale può comportare la decisione chirurgica.

L'aspetto RM dell'adenoma può essere di qualche aiuto nella diagnosi differenziale tra le varie forme secretorie e non (*cf* cap 25a a pag 169), per le sue caratteristiche densitometriche, la sua morfologia e la sua localizzazione intra-ipofisaria.

Infine, talvolta il quadro RM di una lesione sellare non porta alla diagnosi sicura di adenoma ipofisario (*cf* cap 25a a pag 169): in tutti questi casi va praticato uno *screening* ormonale completo, in quanto talvolta l'adenoma ha una morfologia non facilmente riconoscibile. Può capitare, infatti, che i dosaggi ormonali mostrino la presenza di ipersecrezione (per es. prolattinoma) in forme espansive morfologicamente bizzarre, che possono essere quindi trattate farmacologicamente con successo, evitando l'intervento chirurgico, che in questi casi spesso determinerebbe il peggioramento di un danno visivo pre-esistente o comprometterebbe una funzione ipofisaria altrimenti normale.