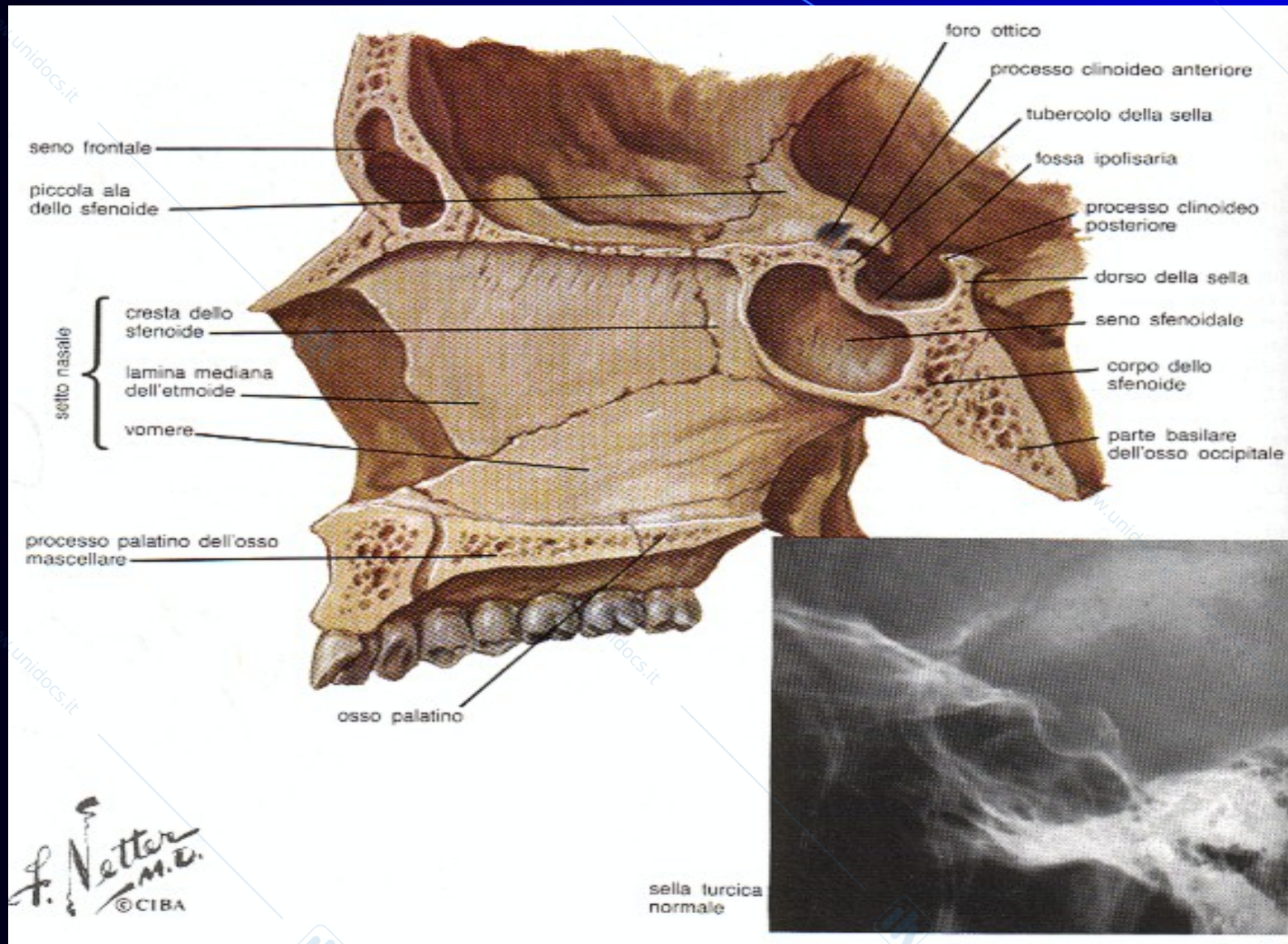
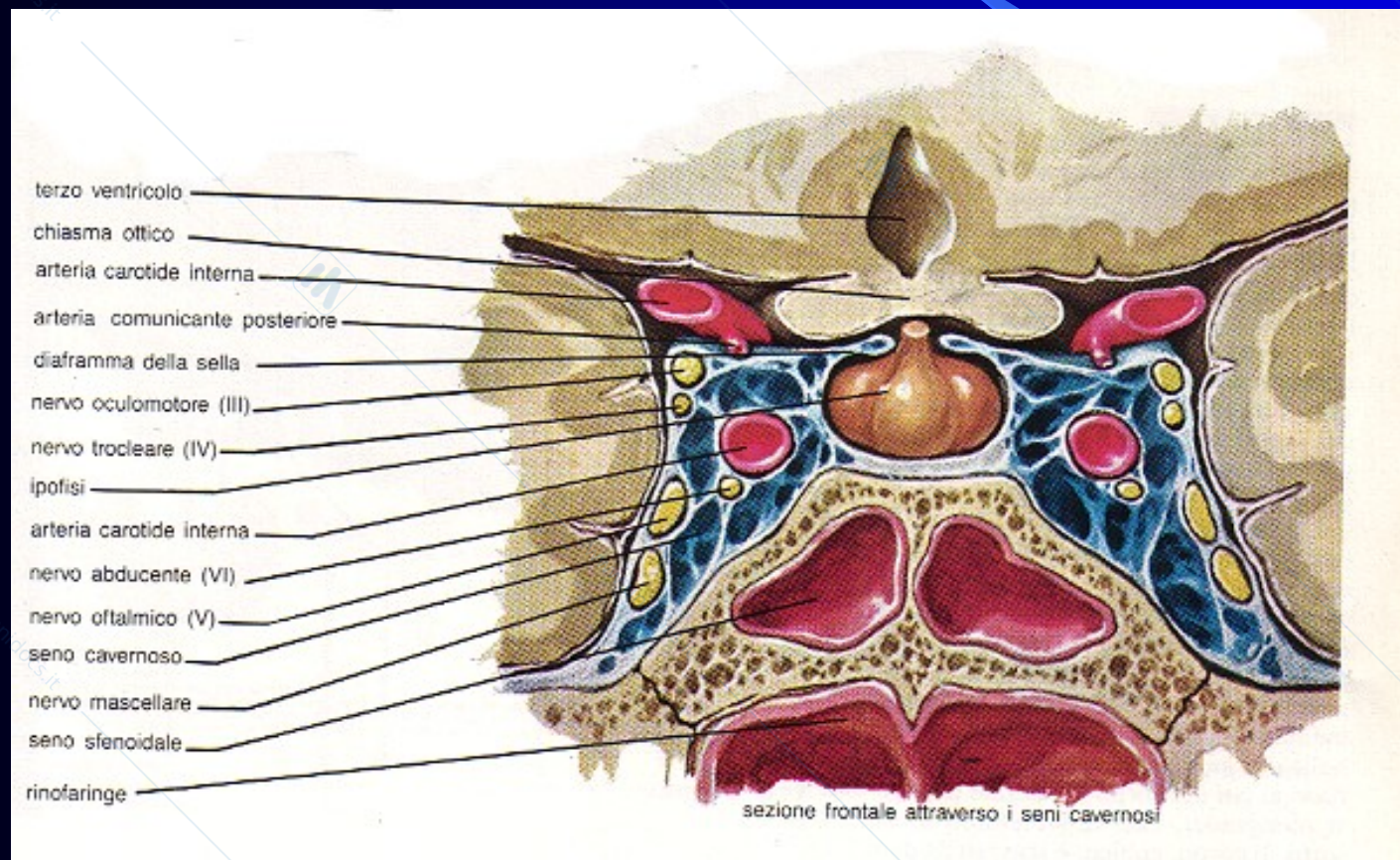


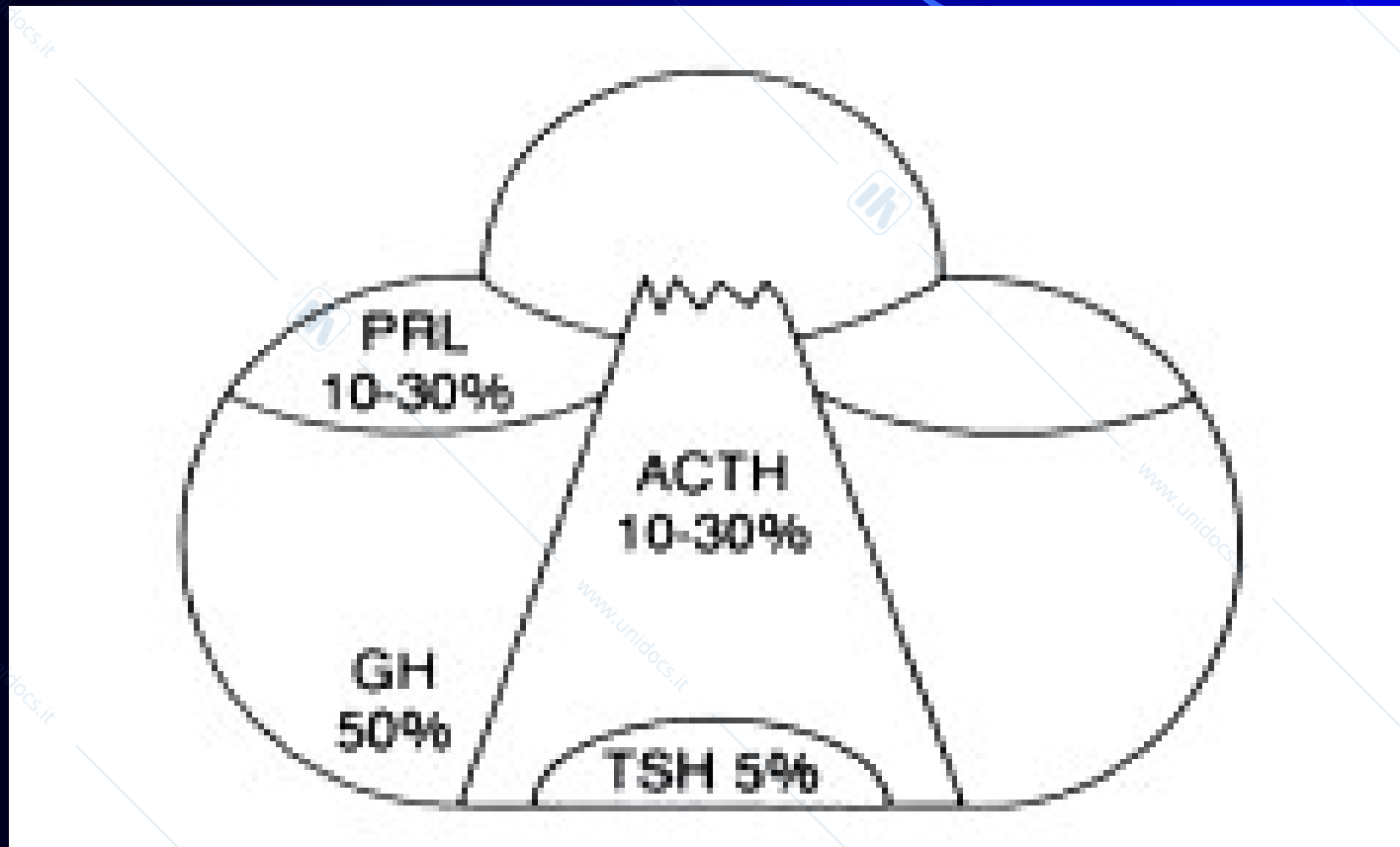
# SELLA TURCICA E SUOI RAPPORTI ANATOMICI



# IPOFISI E SUOI RAPPORTI CON IL SENO CAVERNOSO



# Schema della distribuzione delle differenti cellule pituitariche nelle diverse regioni ipofisarie.



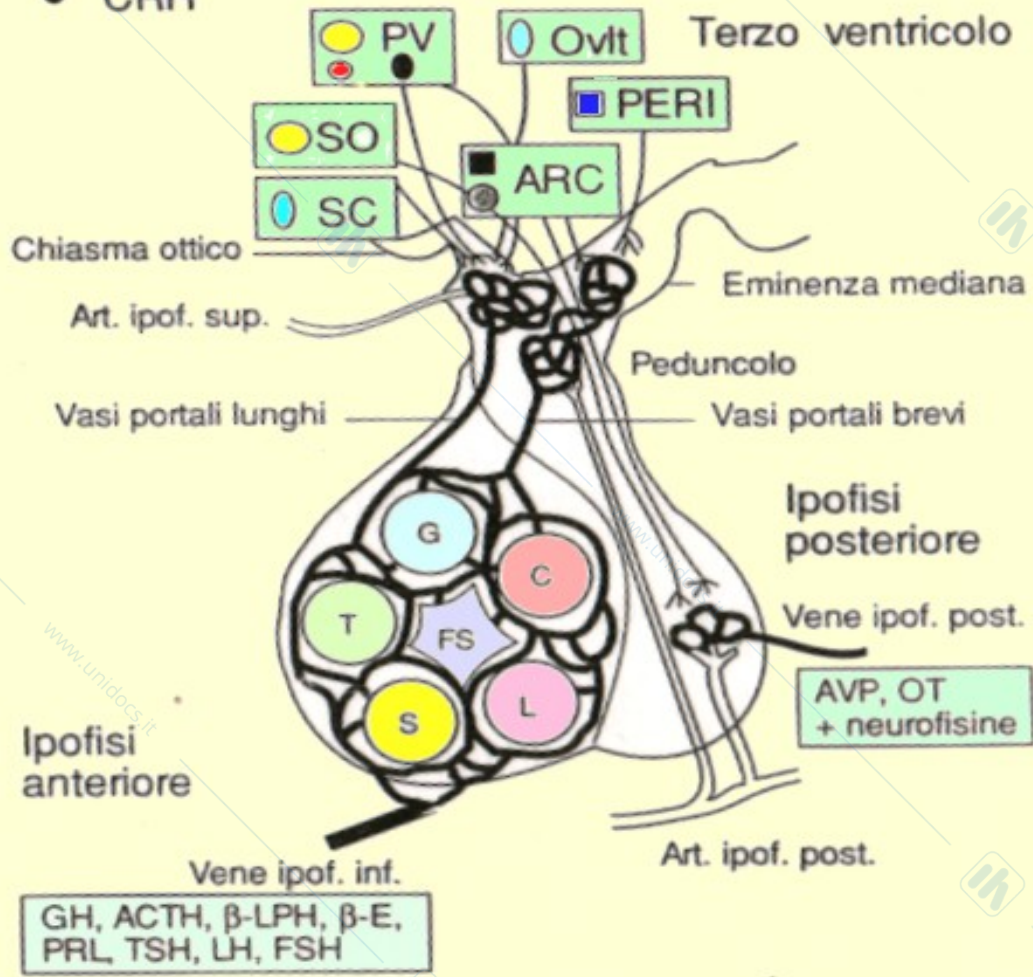
# UNITA' IPOTALAMO IPOFISI

Schema dell'unità ipotalamo-ipofisaria. PV, nucleo paraventricolare; PERI, area periventricolare; SO, nucleo supraottico; SC, nucleo sopra-chiasmatico; Ovt, organo vascoloso della lamina terminale; ARC, nucleo arcuato; G, cellule ipofisarie gonadotrope; C, cellule ipofisarie corticotrope; T, cellule ipofisarie tireotrope; S, cellule ipofisarie somatotrope; L, cellule ipofisarie lattotrope; FS, cellule follicolostellate.

- AVP, OT
- TRH
- CRH

- GnRH
- SRIH

- GHRH
- DA



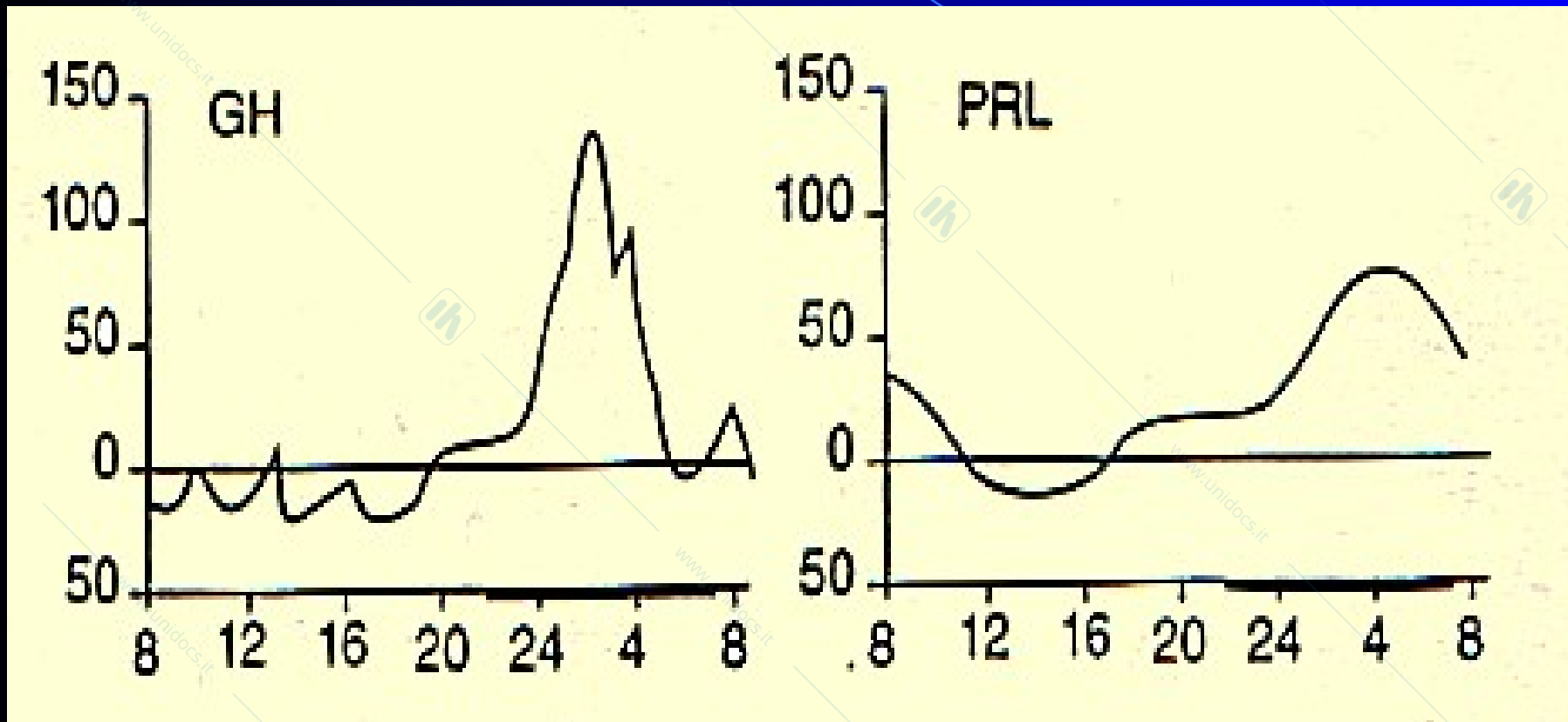
# Neurormoni ipofisiotropici

DENOMINAZIONE	STRUTTURA	AZIONE
<b><u>Stimolatori</u></b>		
Corticotropin-releasing hormone (CRH)	Peptide di 41 aa	Sintesi e liberazione ACTH e POMC-derivati
Grow hormone-releasing hormone (GHRH)	Peptide di 44 aa	Sintesi e liberazione GH
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	Peptide di 10 aa	Sintesi e liberazione FH ed LH
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)	Peptide di 3 aa	Sintesi e liberazione TSH e PRL
Vasoactive intestinal Polypeptide (VIP)	Peptide di 28 aa	Liberazione PRL
<b><u>Inibitori</u></b>		
Somatotropin release-inhibiting hormone (SRIH)	Peptide di 14 aa	Sintesi e liberazione GH
Dopamina	Catecolamina	Sintesi e liberazione PRL

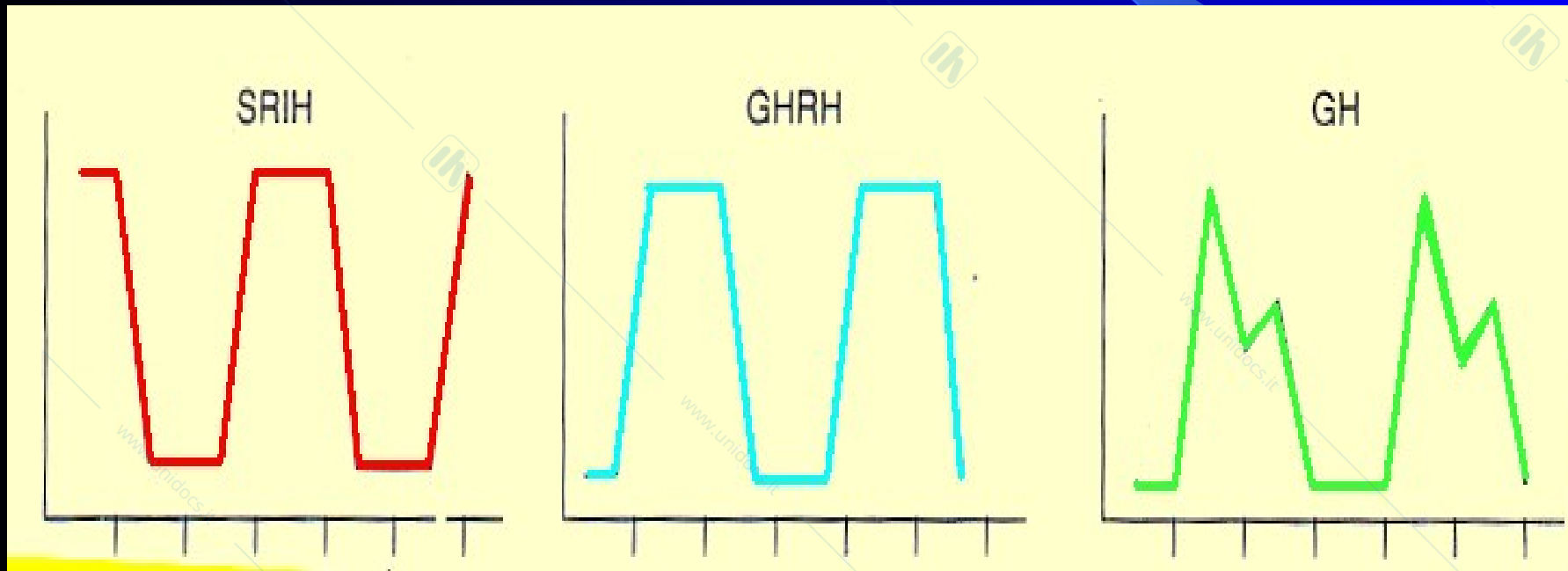
# EFFETTI DEI NEUROTRASMETTITORI SULLA FUNZIONE ANTERO-IPOFISARIA

Neurotrasmettitore	GH	PRL	ACTH	TSH	LH/FSH
Dopamina	↑	↓	↓=	↓	↓↑
Noradrenalina	↑	=	↓	↑	↑
Serotonina	↑	↑	↑	↑	↓=
GABA	↑	↓↑	↓	=	↑
Acetilcolina	↑	↑↓	↑	=	↑
Istamina	=	↑	↑	=	=

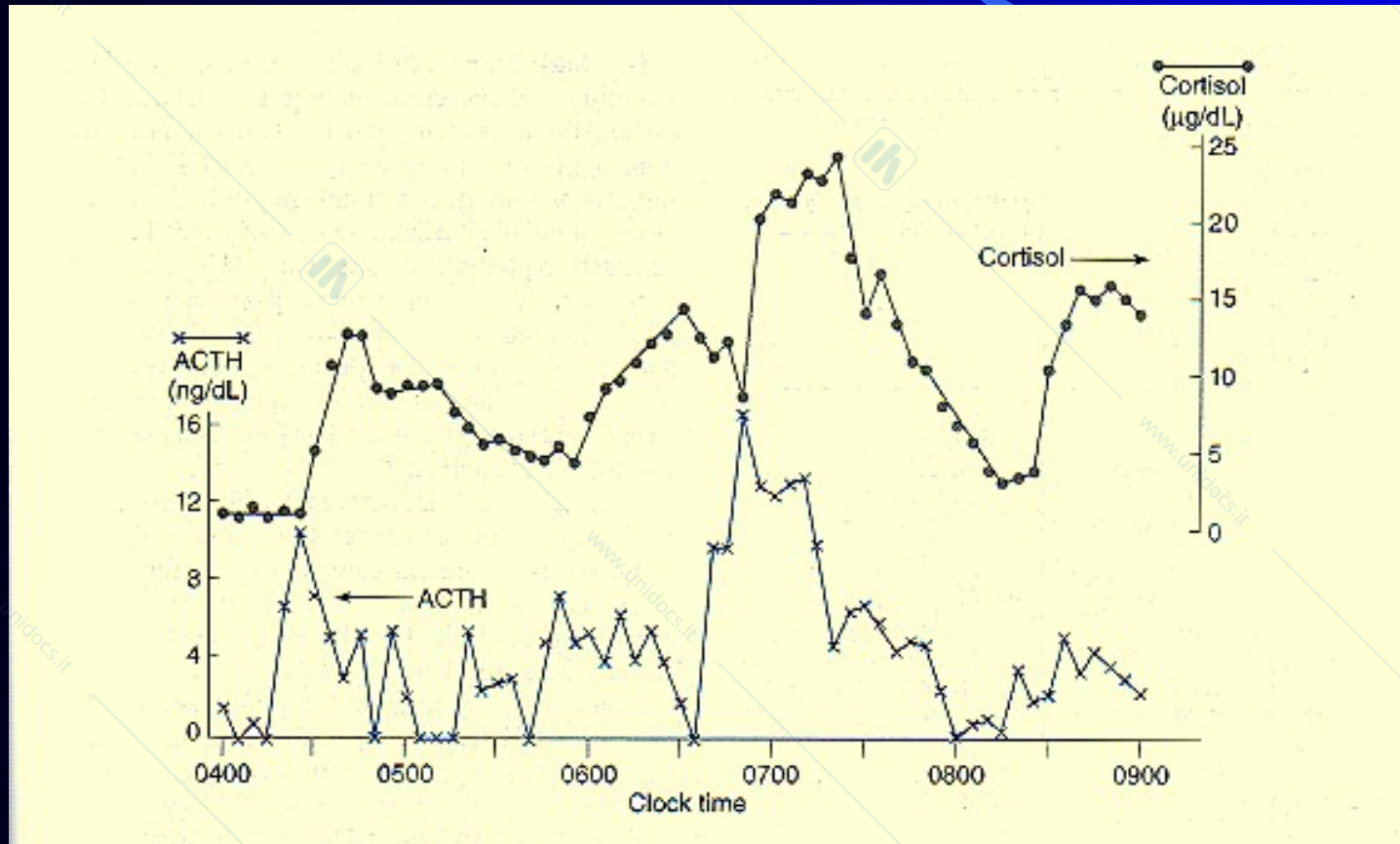
# RITMO CIRCADIANO DELLA SECREZIONE DI GH E PROLATTINA



# SECREZIONE A FASI CONTRAPPOSTE DELLA SRIH E DEL GHRH CON RELATIVA SECREZIONE PULSATILE DEL GH



# RITMO CIRCADIANO DELLA SECREZIONE DI ACTH E CORTISOLO



# BIOSINTESI DEL GH

- Il GH è un ormone polipeptidico prodotto da cellule acidofile che rappresentano il 50% dell'adenipofisi.  
Ha un'emivita di 20-50 minuti e circola libero da legami con proteine plasmatiche
- La sua funzione principale è quella di indurre una crescita lineare coadiuvato da ormoni tiroidei e sessuali
- Il suo mediatore periferico di provenienza epatica IGF-I (fattore di crescita insulino-simile) circola legato a proteine di trasporto tra la più espressa è rappresentata dall' IGFBP-3

# FATTORI CHE INFLUENZANO LA NORMALE SECREZIONE DI GH

## FATTORI

## AUMENTATA SECREZIONE DI GH

### Neurologici

Stadio III e IV del sonno  
Stress (traumatici, chirurgici, infiammatori)  
Dopamino agonisti  
Antagonisti  $\beta$ -adrenergi

### Metabolici

Ipoglicemia  
Digiuno  
Aminoacidi  
Uremia  
Cirrosi epatica

### Ormonali

GHRH  
Estrogeni  
Glucagone  
AVP

# AZIONI DEL GH

- I suoi effetti metabolici comprendono aumentata sintesi proteica, mobilizzazione di grasso come fonte di combustibile alternativa alle proteine e aumento della glicemia per effetto stimolante la gluconeogenesi epatica
- Ha inoltre un effetto ipertensivante legato alle sue capacità sodio-ritentive
- Promuove inoltre il turn-over osseo

# VALUTAZIONE DELLA SECREZIONE DI GH

- **TEST FISIOLGICI**

*Sonno*

*Esercizio fisico*

*Monitoraggio per 12-24 ore*

- **TEST FARMACOLOGICI**

*Arginina*

*( diminuzione della SMS)*

*Insulina*

*”*

*Glucagone*

*”*

*Piridostigmina*

*”*

*GHRH*

*( aumento del GHRH)*

*L-dopa*

*”*

*Clonidina*

*”*

# VALUTAZIONE DELLA SECREZIONE DI GH

## LIVELLI BASALI

Valutazione delle oscillazioni dell'ormone nelle 24 ore

GH: vn da  $< 1$  ng/ml a picchi spontanei sino a 20 ng/ml

IGF-I:  $< 262$  ng/ml (con valori variabili per età e sesso)

L'assenza del picco notturno di GH è il migliore indice di alterata secrezione

# VALUTAZIONE DELLA SECREZIONE DI GH

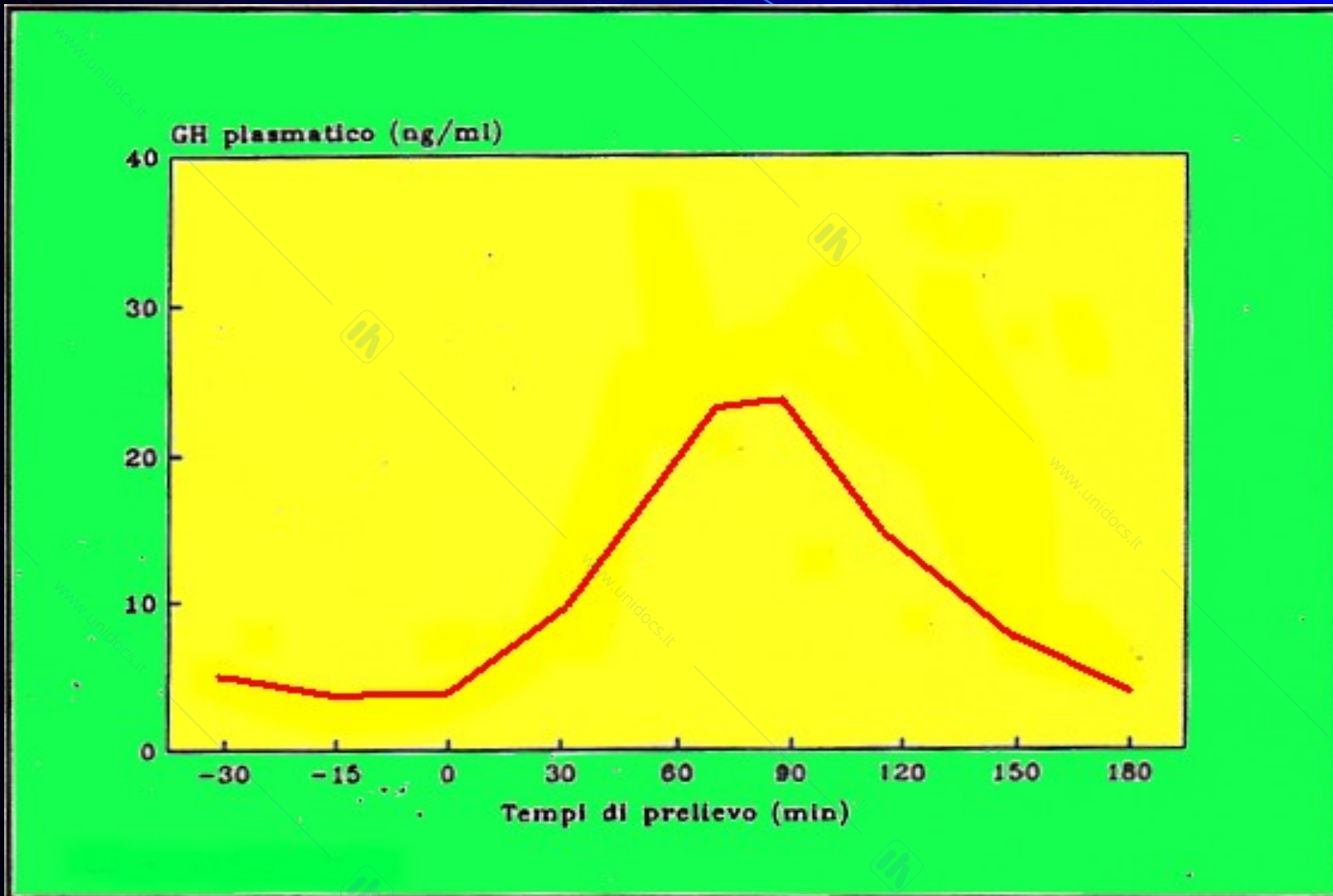
- **Test con infusione di arginina**

**Principio:** stimola la secrezione di GH mediante inibizione del tono somatostatinergico.

**Metodica:** infusione per via endovenosa nell'arco di 30 minuti in soggetti a riposo dopo una notte di digiuno, con determinazione del GH ai tempi 0,30,60,90 e 120 min.

**Valori normali:** picco di GH di almeno 7ng/ml tra 60 e 90 min.

# TEST ALL'ARGININA PER GH



# VALUTAZIONE DELLA SECREZIONE DI GH

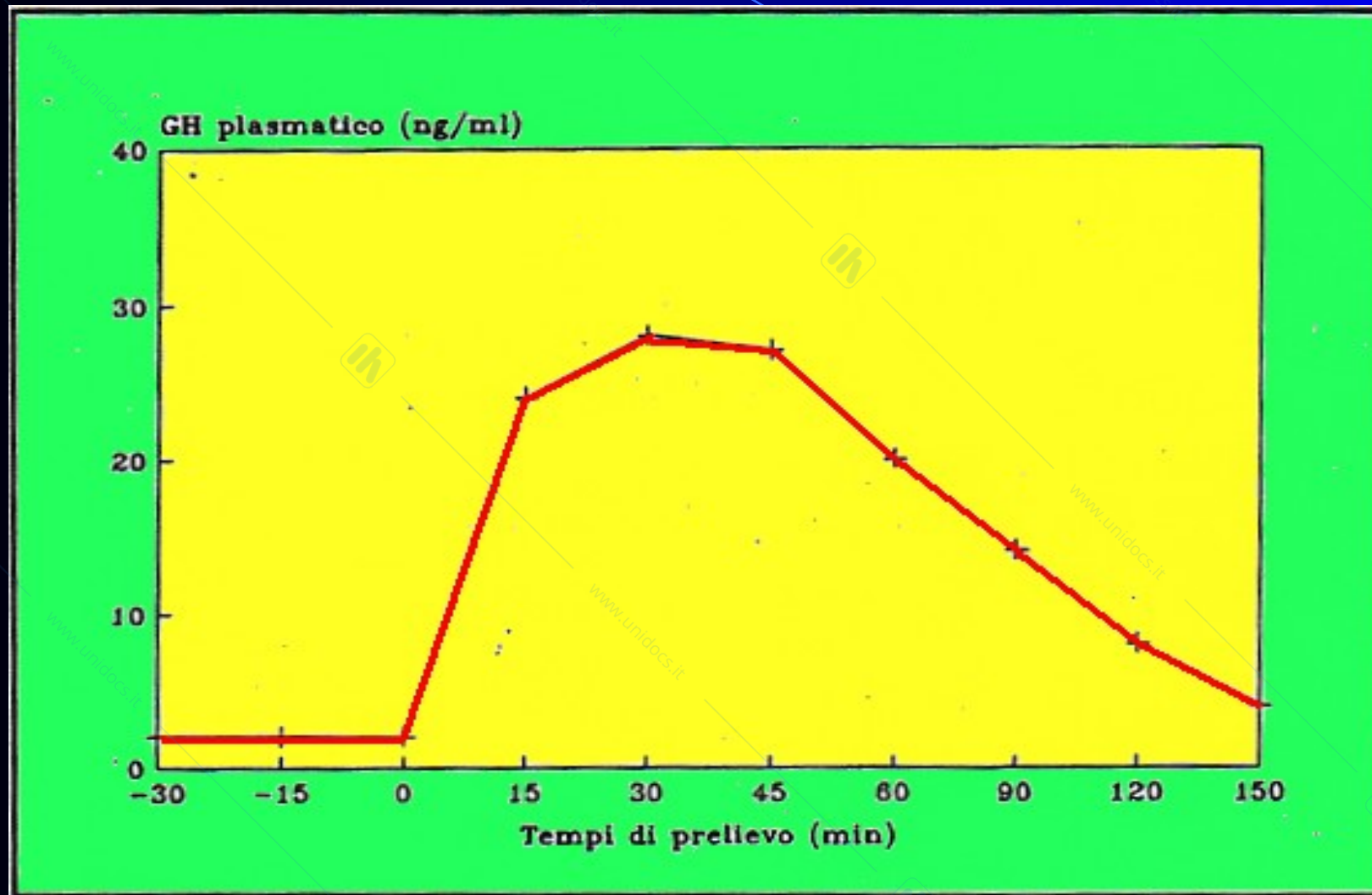
- **Test con GHRH**

**Principio:** valutazione della capacità ipofisaria di secernere GH.

**Metodica:** viene iniettato per via endovenosa con determinazione del GH ai tempi 0,15,30 e 60 min.

**Valori normali:** picco di GH compreso tra 10 e 50 ng/ml dopo 15-30 min.

# TEST AL GHRH PER GH



# BIOSINTESI DELLA PROLATTINA

- La Prolattina è un ormone polipeptidico prodotto dalle cellule lattotrope acidofile dell'adenoipofisi
- Nell'individuo normale i valori di prolattina sono inferiori a 15-25 ng/ml
- I livelli di Prolattina sono elevati nel feto e nel neonato riducendosi nei primi mesi di vita per poi aumentare in maniera transitoria nel periodo puberale

Subiscono un incremento fisiologico anche in gravidanza e durante l'allattamento ( fino a 200ng/ml)

# AZIONI DELLA PROLATTINA

- La sua azione principale è quella di stimolare lo sviluppo mammario insieme agli estrogeni e di indurre la lattazione nel periodo post-partuum
- In donne che non hanno allattato nel post-partuum i livelli di prolattina ritornano nella norma dopo circa un mese, mentre il ritorno alla normalità in donne che allattano è più tardivo ( 3 mesi circa)
- Ha un ruolo inibente l'asse ipotalamo-ipofisi -gonadi

# VALUTAZIONE DELLA SECREZIONE DI ACTH

- LIVELLI BASALI

Determinazione dei livelli plasmatici di ACTH (vn 10-90pg/ml)

Determinazione del Cortisolo plasmatico (vn 5-25 mcg/dl) e del Cortisolo Libero Urinario (vn 10-100 mcg/die)

# VALUTAZIONE DELLA SECREZIONE DI ACTH

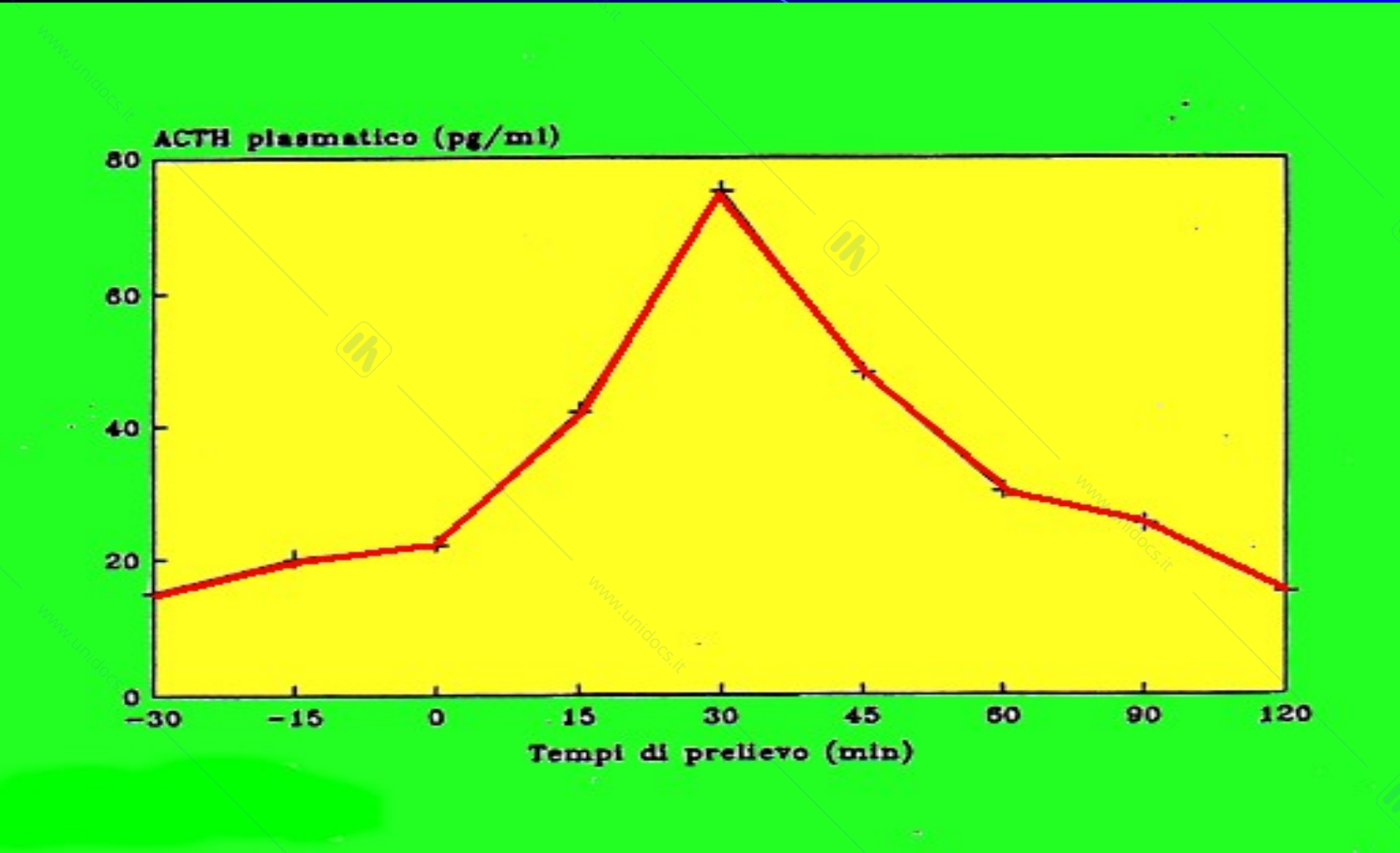
## *Test di stimolo con insulina*

**Principio:** l'ipoglicemia indotta dall'insulina stimola la secrezione degli ormoni controinsulari come l'ACTH.

**Metodica:** infusione endovenosa di insulina rapida con determinazione del cortisolo plasmatico ai tempi 0,30,60,90 e 120 min.

**Valori normali:** incremento del cortisolo di almeno 10 mcg/dl con picco >20 mcg/dl.

# TEST DI STIMOLAZIONE CON INSULINA PER ACTH



# VALUTAZIONE DELLA SECREZIONE DEL TSH

## LIVELLI BASALI

L'intervallo di normalità è compreso tra 0.3-5 mcU/ml, i valori basali comunque devono essere sempre interpretati in relazione a quelli degli ormoni tiroidei.

## TEST DI STIMOLAZIONE

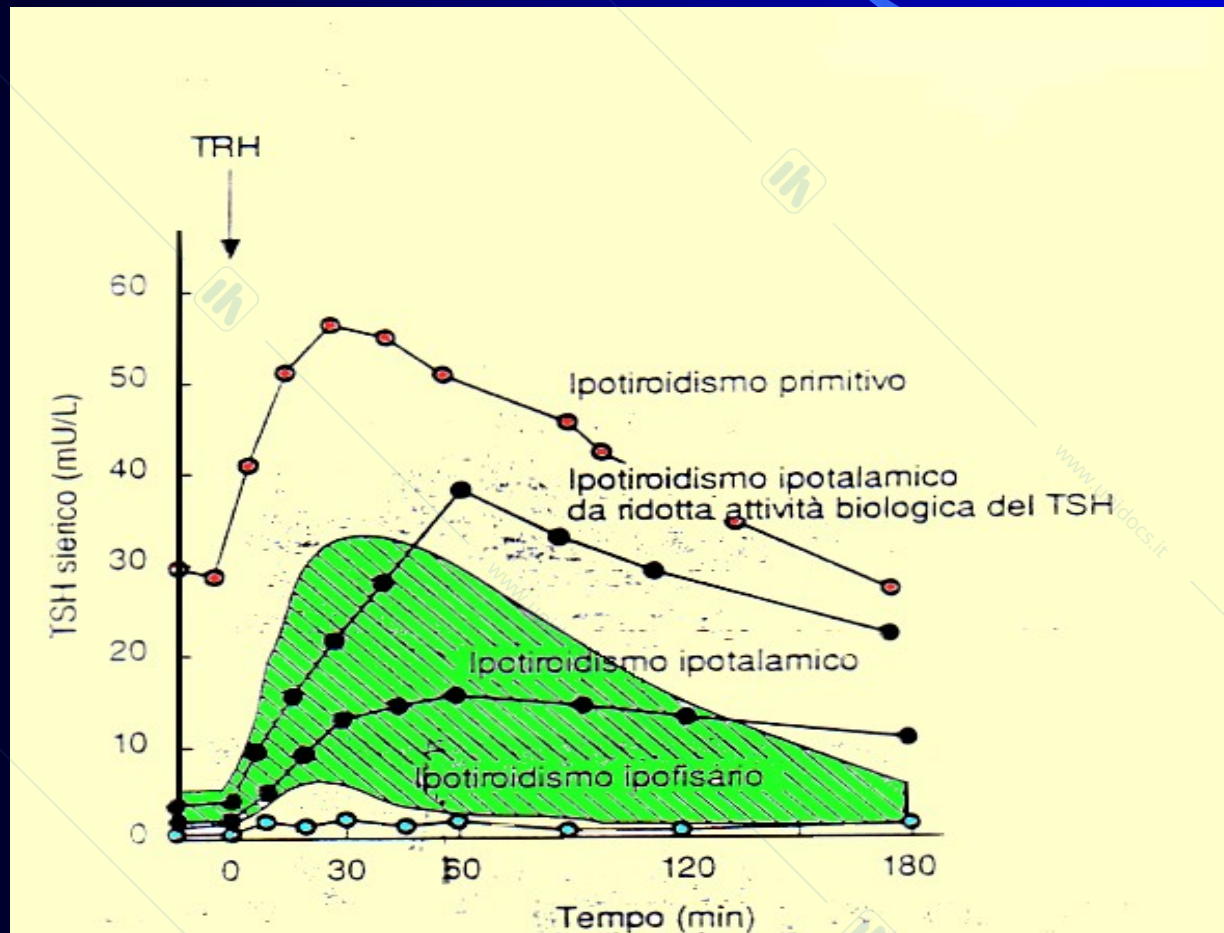
- **Test al TRH**

**Principio:** valuta la capacità ipofisaria a secernere TSH, con indicazione circa l'origine ipofisaria o ipotalamica del deficit

**Metodica:** somministrazione per via e.v. con determinazione del TSH ai tempi 0.15, 30, 60 e 120.

**Valori normali:** incremento del TSH tra i 2 e 6 mcU/ml entro 30 min.

# VALUTAZIONE DELLA SECREZIONE DI TSH



# VALUTAZIONE DELLA SECREZIONE DI FSH ED LH

## LIVELLI BASALI

Poiché la secrezione di gonadotropine è tipicamente pulsatile, l'assenza di pulsatilità indica alterazione secretiva anche in presenza di livelli normali di FSH ed LH (prelievi ogni 20 min. Per 6-8 ore).

## TEST DI STIMOLAZIONE

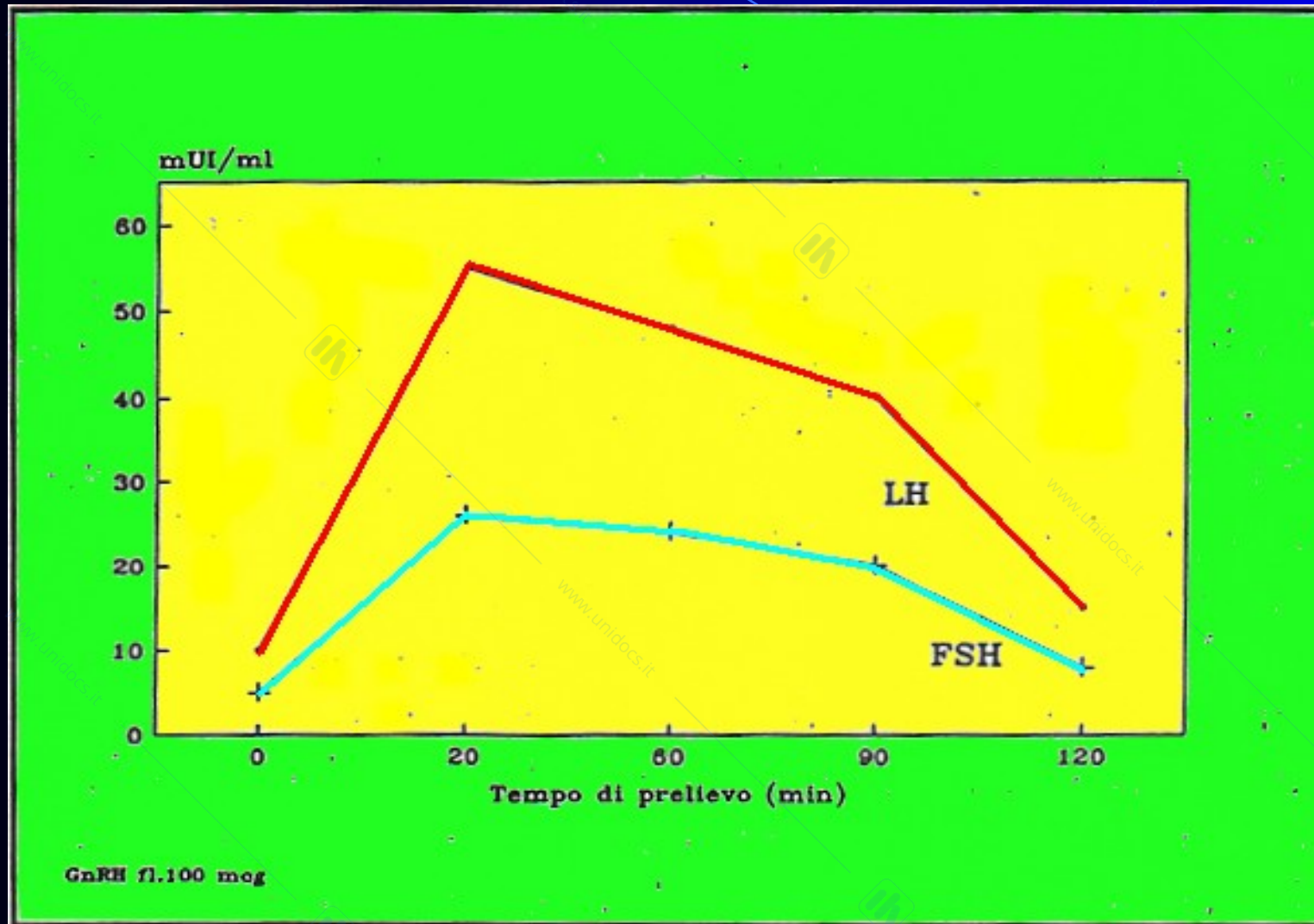
- **Test con GnRH**

**Principio:** valuta la riserva ipofisaria di FSH ed LH

**Metodica:** per via e.v. con determinazione dell'LH e dell'FSH ai tempi 0,15,30,60,90 e 120 min.

**Valori normali:** LH > 12 mUI/ml e FSH > 3 mUI/ml nella donna, LH > 8 mUI/ml e FSH > 3 mUI/ml nell'uomo. Il picco di LH si verifica entro i 30 min. mentre quello di FSH può essere ritardato.

# TEST AL GnRH PER FSH ED LH



# IPOPITUITARISMI

## CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA

### I POTALAMICHE

#### TUMORI

- Craniofaringioma
- Germinoma

#### S. GENETICHE

- Sindrome di Kallman
- Sindrome di Prader-Willi

#### M. INFIAMMATORIE

- Encefaliti
- Meningiti
- Sarcoidosi

#### FUNZIONALI

- Stress
- Malnutrizione
- Anoressia nervosa
- Esercizio fisico intenso

#### IDIOPATICHE

### I POFISARIE

#### TUMORI

- Adenomi non secernenti
- Craniofaringioma
- Metastasi da ca mammario

#### LESIONI OCCUPANTI SPAZIO

- Empty sella
- Aneurismi

#### FORME IDIOPATICHE

- Deficit unitropici
- Deficit pluritropici

#### M. INFIAMMATORIE

- Sarcoidosi
- Emocromatosi
- Ipofisite autoimmune

#### NECROSI

- S. Sheehan

# IPOPITUITARISMO

## PANIPOPITUITARISMO

Compromessa secrezione di tutte le tropine ipofisarie

## IPOPITUITARISMO PARZIALE

Compromessa secrezione solo di alcune tropine ipofisarie

## DEFICIT UNITROPICO

Il deficit riguarda una sola tropina

# IPOPITUITARISMO SINDROMI GENETICHE

## SINDROME DI KALLMAN

Mancata migrazione delle cellule produttrici GnRH dai bulbi olfattori all'ipotalamo

### ● TRASMISSIONE GENETICA

- Autosomica dominante
- Recessiva legata al cromosoma X

● la forma X-Linked è determinata da mutazione del gene KAL, implicato nella migrazione dei neuroni ipotalamici nel bulbo olfattorio

### ● QUADRO CLINICO

- Infantilismo sessuale
- Anosmia
- Anomalie somatiche ( palatoschisi, alta statura, malf. Renali)
- Daltonismo
- Sordità
- Amenorrea primaria
- Eunucoïdismo

# IPOPITUITARISMI SINDROMI GENETICHE

## SINDROME DI PRADER-WILLI

Ipogonadismo da difetto genetico del GnRH

### ● DISORDINE GENETICO

- Delezione del braccio lungo del cromosoma 15

### ● QUADRO CLINICO

- Ritardo mentale
- Bassa statura
- Acromicria
- Ipogonadismo ipogonadotropo (frequente il criptorchidismo)
- Obesità
- Ipotonia muscolare

# IPOPITUITARISMI

## EMPTY SELLA

Assenza o alterato sviluppo del diaframma sellare con estensione dello spazio subaracnoideo all'interno della sella, il liquor ingrandisce la sella ed appiattisce l'ipofisi

### QUADRO CLINICO

- Sporadica riduzione delle tropine ipofisarie con o senza iperprolattinemia
- Alterazioni campimetriche
- Cefalea ed obesità

# IPOPITUITARISMI

## FORME IDIOPATICHE

### IPOTIROIDISMO CENTRALE IDIOPATICO

- Riconosce una base genetica (mutazione del gene per la catena  $\beta$  del TSH) ed ed ed acquisita di origine ipotalamica (deficit di TRH)

- Il quadro clinico è quello di un ipotiroidismo

- I livelli plasmatici degli ormoni tiroidei liberi ed il TSH sono bassi.

- Dopo stimolazione co TRH, il TSH resta invariato nelle forme ipofisarie mentre aumenta in quelle ipotalamiche

- Terapia sostitutiva con 1,3- 1,5 mcg/Kg/die

# IPOPITUITARISMI FORME IDIOPATICHE

## IPOGONADISMO CENTRALE IDIOPATICO

- Riconosce una base genetica( mutazione puntiforme che altera la struttura delle gonadotropine) o una ipotalamica(deficit di GnRH).
- Si manifesta con eunucoidismo, alta statura, amenorrea, ipoplasia testicolare e mancata comparsa dei caratteri sessuali.
- Bassi livelli plasmatici di FSH ed LH con assenza della loro pulsatilità.
- Le prove di stimolo con GnRH e Clomifene permettono di distinguere le forme di origine ipofisaria da quelle ipotalamiche.

# IPOPITUITARISMO FORME IDIOPATICHE

## IPOSURRENALISMO CENTRALE IDIOPATICO

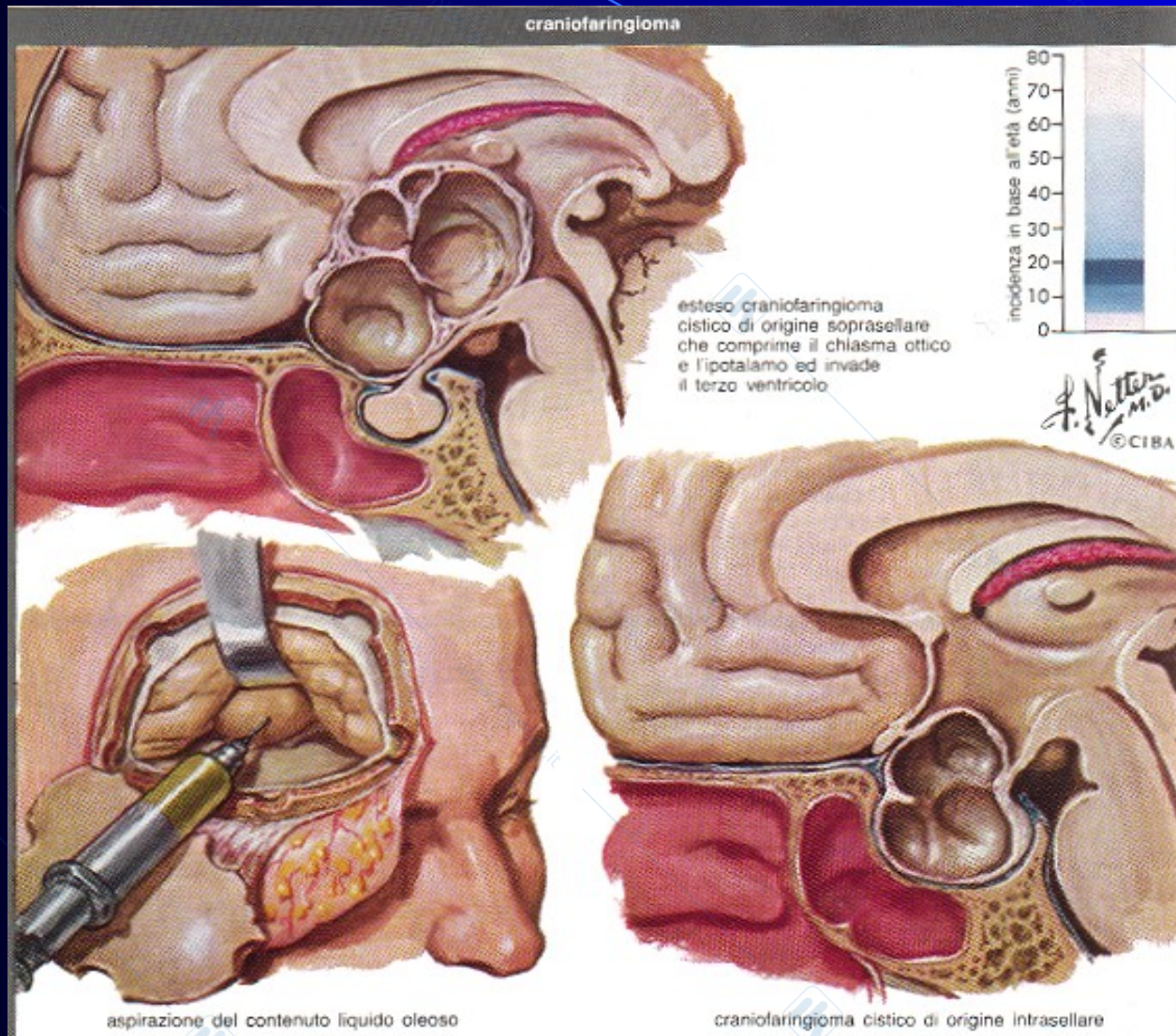
- Condizione rara, che si manifesta con insufficienza corticosurrenalica spesso precipitata da eventi stressanti.
- Assenza di iperpigmentazione cutanea caratteristica della forma secondaria.
- E' caratterizzata da bassi livelli plasmatici di ACTH e di cortisolo plasmatico, non responsivi ai test di stimolo ad eccezione di quella con CRH nella forma ipotalamica.
- Terapia sostitutiva con Cortone acetato 25 mg (1cp opp. 1cp+1/2 die a seconda del fabbisogno individuale

# IPOPITUITARISMO TUMORI

## CRANIOFARINGIOMA

- Origina dai residui epiteliali della tasca di Rathke e vanno incontro a degenerazione cistica.
- Colpisce prevalentemente l'età infantile ( 6-14 anni)
- **Quadro clinico:**
  - Cefalea e vomito
  - Panipopituitarismo (prevalenza del deficit di GH e FSH/LH)
  - Disturbi del campo visivo (compressione del chiasma ottico)

# CRANIOFARINGIOMA



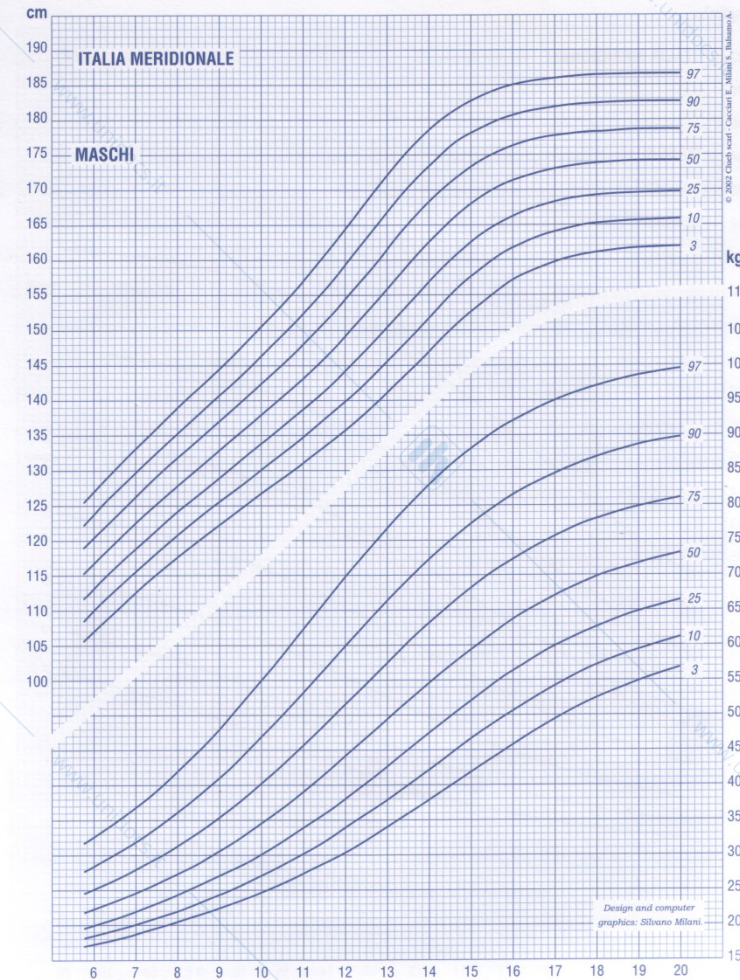
# DEFICIT DI GH

## Segni e sintomi

- In epoca neonatale si riscontra spesso ittero prolungato ed ipoglicemia; spesso parti podalici inducono deficit transitori
- In epoca successiva la bassa statura (nanismo armonico) è l'elemento predominante
- Importante, oltre al dato isolato di bassa statura valutato attraverso il paragone con soggetti di pari età ( $< 3^{\circ}$  percentile nella curva di crescita standard), è anche la velocità di crescita che deve essere valutata semestralmente e deve essere  $> 3$  cm/anno

### Centili Italiani di riferimento [6-20 anni] per altezza, peso e BMI

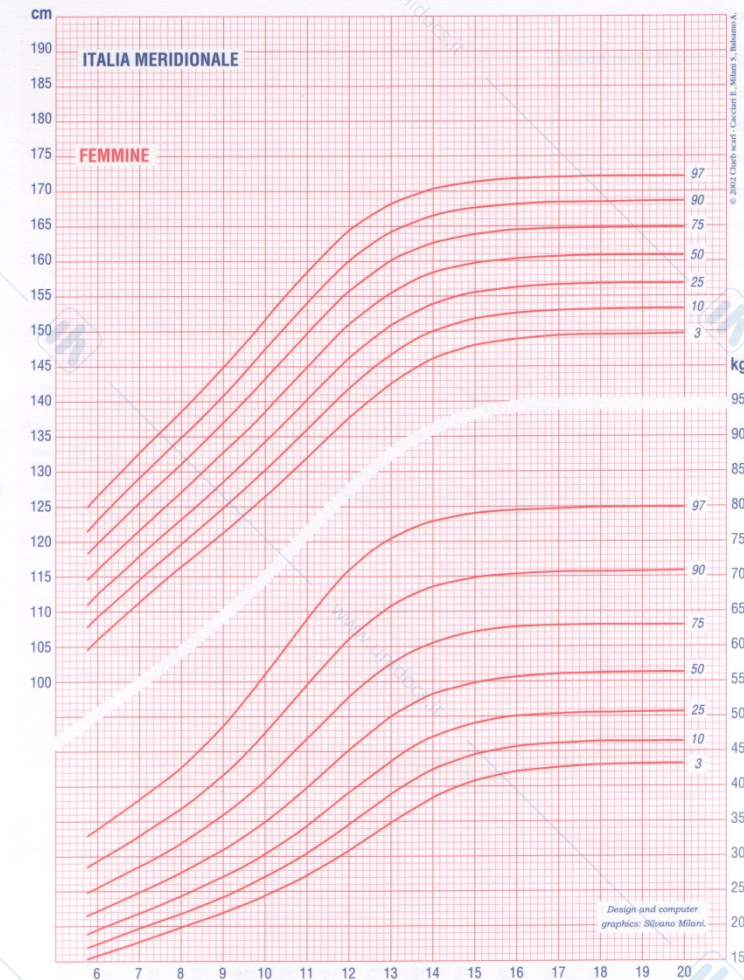
Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_\_\_



Design and computer graphics: Silvano Milani  
 Cacciari E., Milani S., Balsamo A. & Directive Council of SIEDP 1995-97, Eur J Clin Nutr - Vol 56(2):171-180, 2002

### Centili Italiani di riferimento [6-20 anni] per altezza, peso e BMI

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_\_\_



Design and computer graphics: Silvano Milani  
 Cacciari E., Milani S., Balsamo A. & Directive Council of SIEDP 1995-97, Eur J Clin Nutr - Vol 56(2):171-180, 2002

# DEFICIT DI GH

## Diagnosi e terapia

- Valori di GH ed IGF-I bassi con mancata risposta ad almeno 2 test stimolatori
- Rx mano e polso caratterizzata da età ossea inferiore a quella cronologica
- Risonanza magnetica ipofisaria con m.d.c. paramagnetico
- Terapia : 0.035mg/kg die nei deficit del bambino, mentre 0.006-0.012mg/kg/die nell'adulto

# DEFICIT DI GH

## Diagnosi differenziale

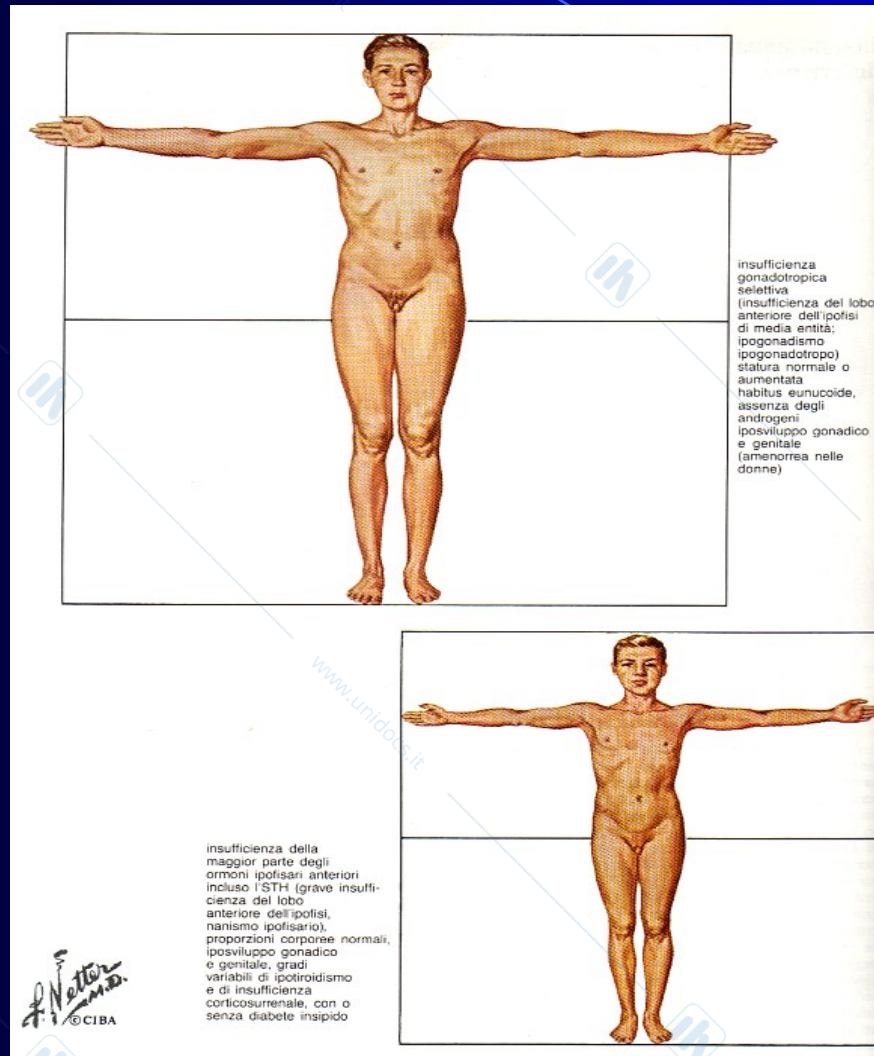
- Bassa statura familiare o costituzionale con velocità di crescita nella norma e statura paragonabile a quella parentale e normoresponsività ai test stimolatori; Rx polso suggestiva di età ossea paragonabile ad età cronologica
- Ipercortisolismo: (l'eccesso di cortisolo blocca la secrezione di GH)
- Ipotiroidismo: (nanismo disarmonico)
- Deficit di vitamina D

# DEFICIT DI GH

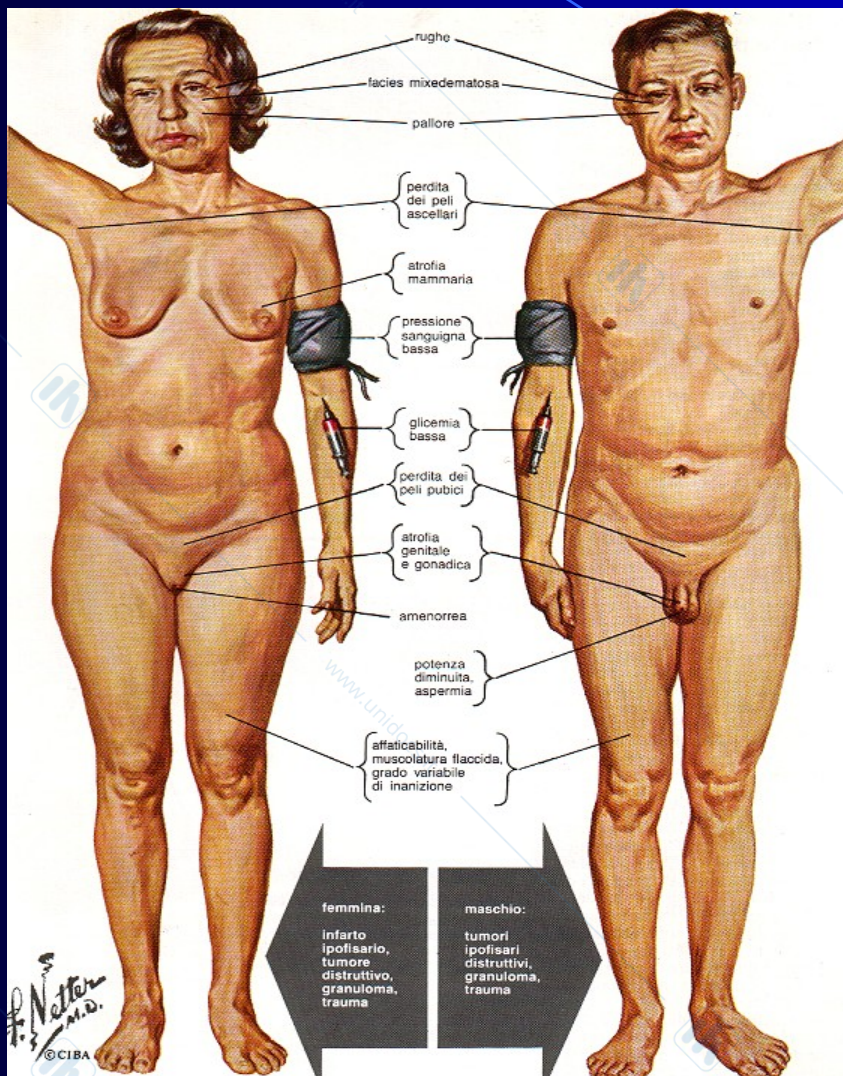
## Diagnosi differenziale

- Connettivopatie: acondroplasia
- Sindromi da malassorbimento: celiachia
- Malnutrizione
- Insufficienza epato-nefro-cardiovascolare

# IPOPITUITARISMO AD INSORGENZA GIOVANILE



# IPOPITUITARISMO NELL'ADULTO



# BIOSINTESI E RUOLO DELL'ARGININ-VASOPRESSINA (AVP o ADH)

- L'ADH è un ormone proteico secreto dalle cellule del nucleo supraottico e paraventricolare dell'ipotalamo che con meccanismo neurosecretorio liberano tale ormone in sede post-ipofisaria
- Agisce interagendo con specifici recettori in sede endoteliale (V1) e tubulare renale (V2)
- Il suo legame con i recettori V1 induce vasocostrizione mentre il legame con i recettori di tipo V2 in sede renale induce riassorbimento di acqua

# VALUTAZIONE DELLA SECREZIONE DELL'AVP

## PROVA DI DEPRIVAZIONE IDRICA

**PRINCIPIO** : la restrizione idrica riduce il flusso urinario.

**METODICA**: restrizione idrica per 12-18 Ore, monitorizzando peso, temperatura corporea, flusso urinario, osmolarità plasmatica e urinaria ogni 2 ore.

Il test viene interrotto se il peso corporeo si riduce del 3%.

**RISULTATI**: nel soggetto normale si ha riduzione del flusso urinario ( 0.5 mL/min) e concentrazione urinaria superiore a quella plasmatica.

# MALATTIE DELLA NEUROIPOFISI

## DIABETE INSIPIDO

### CENTRALE (Deficit di ADH)

- Idiopatico: scarsità dei neuroni AVP
- Acquisito: traumi, neoplasie, malattie granulomatose, infezioni, affezioni vascolari

### NEFROGENO ( Resistenza dei recettori V2 a livello renale)

- Congenito: X-Linked o autosomico recessivo
- Acquisito: Malattie renali croniche, ipopotassiemie, ipercalcemie, farmaci

# MALATTIE DELLA NEUROIPOFISI

## DIABETE INSIPIDO

### QUADRO CLINICO:

POLIDIPSIA

POLIURIA IPOOSMOLARE (densità urinaria  $< 1005$ )

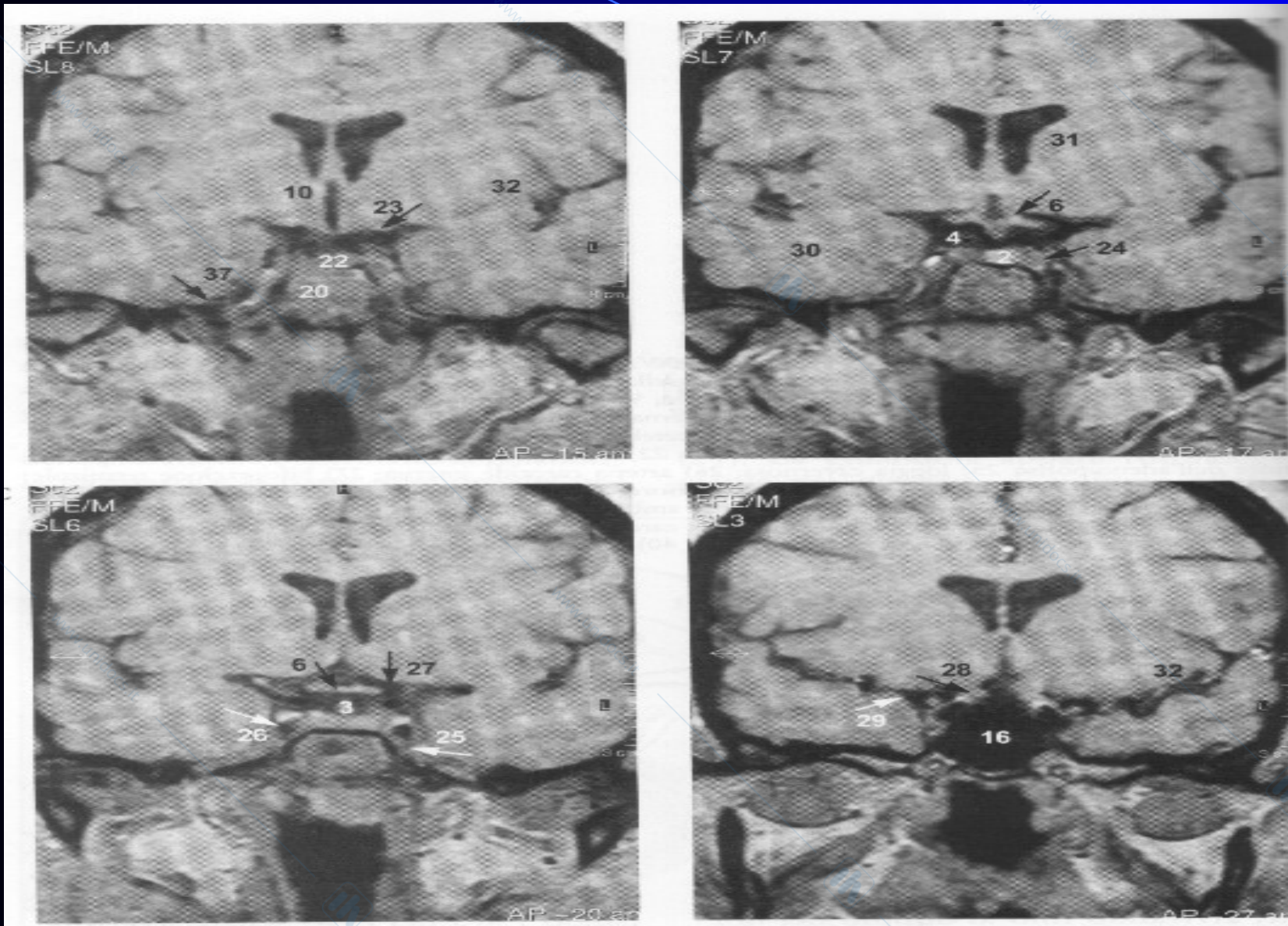
### DIAGNOSI:

- BASSA DENSITA' URINARIA
- LIVELLI BASALI DI AVP (ridotti nella forma centrale, elevati in quella nefrogena)
- RMN regione ipotalamo-ipofisaria: assenza dei caratteristici Bright Spots neuroipofisari

**Terapia:** ADH sintetico (Minirin spray 1-2 puff/die) nelle forme primitive, mentre cura della patologia renale nelle forme nefrogene

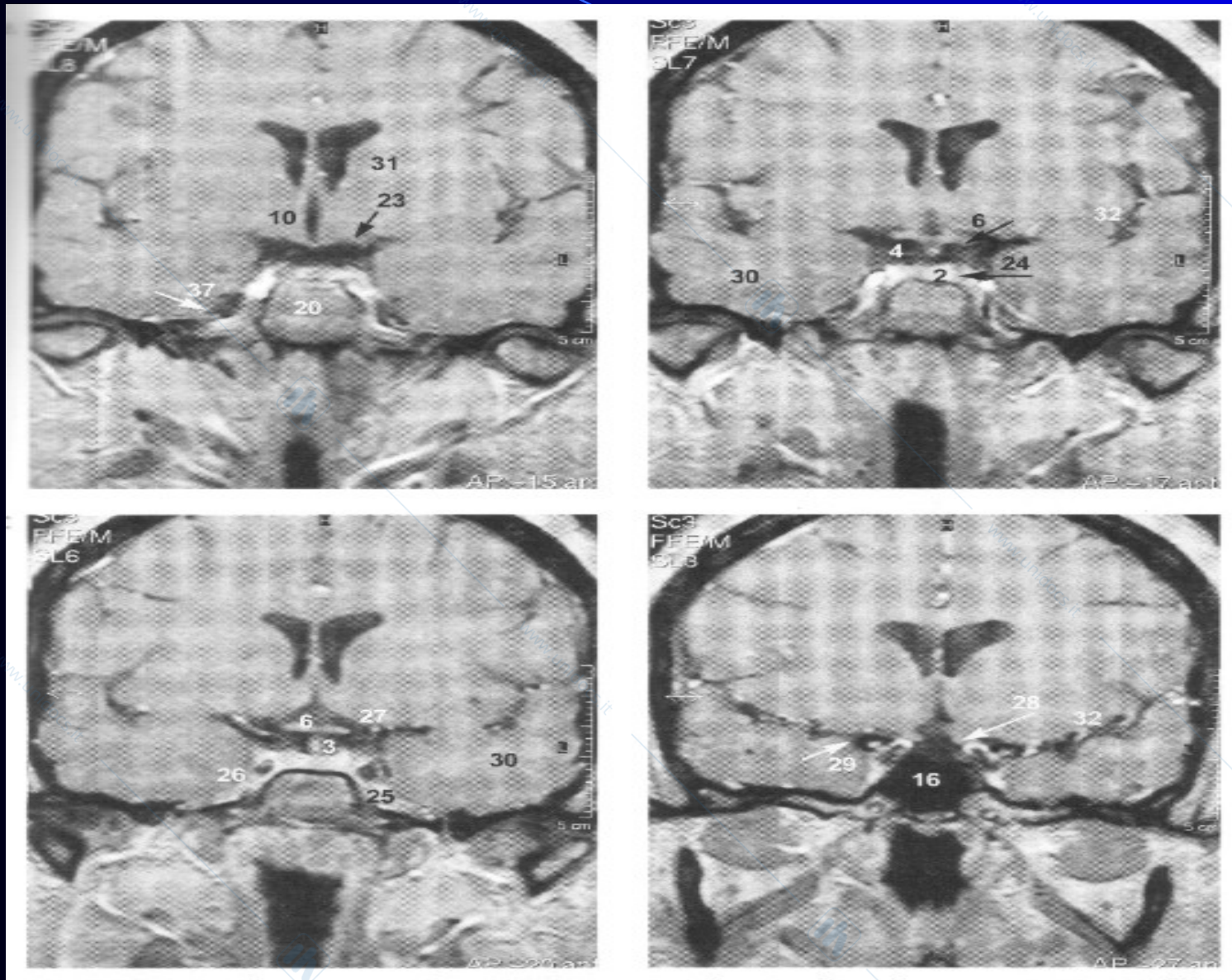
# RMN IPOTALAMO-IPOFISI

## Sezione sul piano coronale in T1 senza m.d.c.



# RMN IPOTALAMO-IPOFISI

## Sezione sul piano coronale in T1 dopo m.d.c.



# ADENOMI IPOFISARI

# EPIDEMIOLOGIA DEGLI ADENOMI IPOFISARI

- Gli adenomi ipofisari rappresentano il 10-15% dei tumori intracranici con una prevalenza di **200 casi/milione di abitanti**.
- In una casistica non selezionata, all'esame autoptico: **11-23% di adenomi silenti** dei quali un adenoma silente su 500-1000 diventa clinicamente manifesto.
- Il 70 % degli adenomi ipofisari insorge tra i 30 ed i 50 anni.
- In età giovanile insorgono adenomi costituiti da elementi cellulari a più elevato turnover (**cellule corticotrope e mammotrope**).

# ADENOMI IPOFISARI

## CLASSIFICAZIONE

### ADENOMI IPOFISARI SECERNENTI

- **Adenoma GH-secernente (acromegalia,gigantismo)**
- **Prolattinoma (Sindrome iperprolattinematica)**
- **Corticotropinoma (malattia di Cushing)**
- **Tireotropinoma ( ipertiroidismo da inappropriata secrezione di TSH)**
- **Gonadotropinoma**
- **Adenomi misti plurisecernenti**

### ADENOMI IPOFISARI NON SECERNENTI

- **Adenomi non secernenti**
- **Adenomi  $\alpha$ -subunità secernenti**
- **Gonadotropinomi silenti**
- **Corticotropinomi silenti**

# EPIDEMIOLOGIA DEGLI ADENOMI IPOFISARI IN SOGGETTI DI ETÀ' < 20 ANNI

*Distribuzione degli adenomi ipofisari in 78 pz di età inferiore ai 20 anni (3.7% di una casistica di 2137 pz con adenoma ipofisario)*

<b>Tumore</b>	<b>Pazienti (n°)</b>	<b>Pazienti (%)</b>
<b>Prolattinoma</b>	<b>67</b>	<b>85.9</b>
<b>Corticotropinoma</b>	<b>8</b>	<b>10.2</b>
<b>Somatotropinoma</b>	<b>2</b>	<b>2.6</b>
<b>Adenoma misto</b>	<b>1</b>	<b>1.3</b>

# EPIDEMIOLOGIA DEGLI ADENOMI IPOFISARI

*Prevalenza degli adenomi ipofisari in relazione al sesso*

TUMORE	RAPPORTO F/M
<b>Microprolattinoma</b>	<b>20/1</b>
<b>Macroprolattinoma</b>	<b>1/1</b>
<b>Adenoma ACTH-secernente</b>	<b>4/1</b>
<b>Adenoma GH-secernente</b>	<b>1.6/1</b>
<b>Adenoma TSH-secernente</b>	<b>1/1</b>
<b>Adenoma non secernente</b>	<b>1/1</b>

# EZIOPATOGENESI DEGLI ADENOMI IPOFISARI

**IPOSTESI IPOTALAMICA**

**IPOSTESI IPOFISARIA**

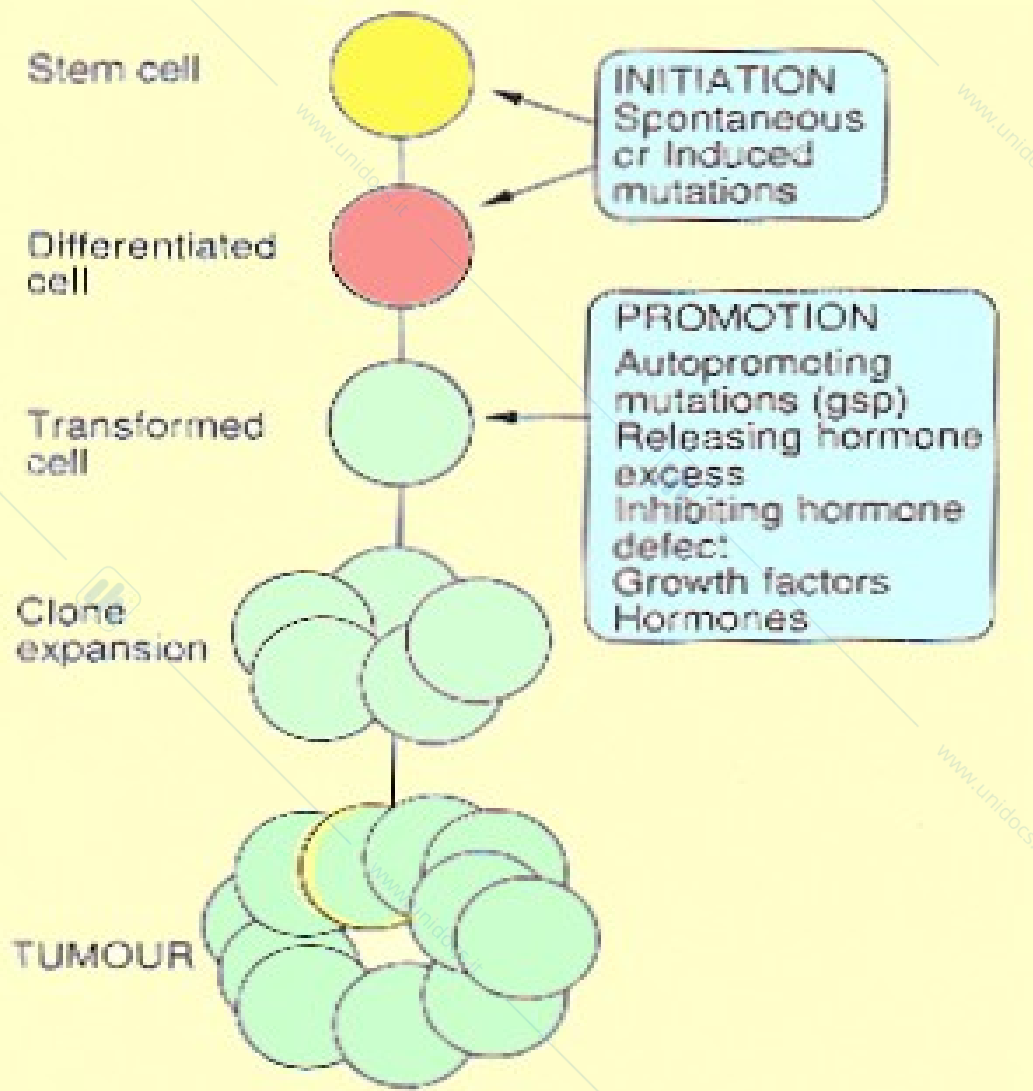
# EZIOPATOGENESI DEGLI ADENOMI IPOFISARI

## *IPTESI CONCLUSIVA*

- Tutti gli adenomi ipofisari derivano dall'espansione clonale di una singola cellula, in cui sono avvenute una o più mutazioni genetiche, congenite o acquisite (evento *"iniziator"*), in grado di determinare un *"vantaggio di crescita selettivo"*.

- I fattori ipotalamici ed i vari fattori di crescita, stimolando la replicazione cellulare, consentono l'espressione del *"vantaggio selettivo"* delle cellule mutate (effetto *"promoter"*) favorendo, inoltre, l'instaurarsi di nuove mutazioni

*(carcinogenesi multistep)*



The multistage model of tumorigenesis adapted to pituitary adenoma.

# EZIOPATOGENESI DEGLI ADENOMI IPOFISARI

## “Eventi iniziatori”

- Attivazione di protooncogeni → **mutazioni attivanti**
- Delezione di oncogeni soppressori → **mutazioni inattivanti**

# EZIOPATOGENESI DEGLI ADENOMI IPOFISARI

## “ Mutazioni attivanti ” (attivazione dei protooncogeni)

Le mutazioni dei proto-oncogeni sono *eventi dominanti*: è sufficiente, infatti, che un solo allele sia mutato per causare la trasformazione neoplastica.

- Gs $\alpha$
- CREB
- PTTG

# EZIOPATOGENESI DEGLI ADENOMI IPOFISARI

## “ Mutazioni attivanti ”

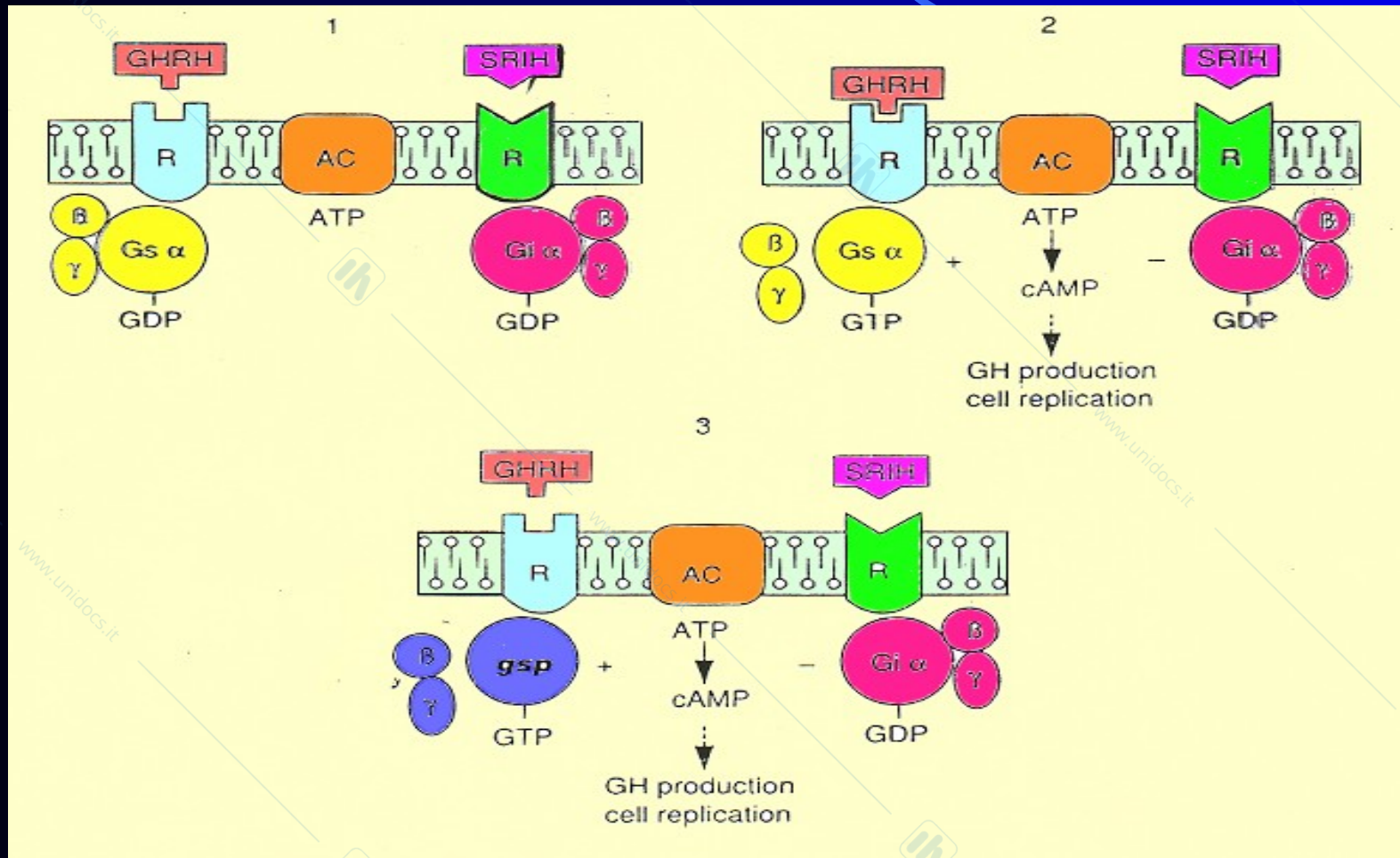
### Gsp

- **Mutazioni della proteina  $G_{s\alpha}$  (gsp) in posizione 201 (sostituzione dell'Arg con Cys o His) e/o 227 (sostituzione della Glutamina con Arg o Leu) causano un blocco dell'attività GTP-asi con conseguente rallentamento della riassociazione della subunità  $\alpha$  al complesso  $\beta\gamma$  nella proteina G inattiva. Tale condizione porta ad una permanente attivazione dell'enzima adenilatociclastasi con mantenimento di elevati livelli intracellulari di cAMP.**

# EZIOPATOGENESI DEGLI ADENOMI IPOFISARI

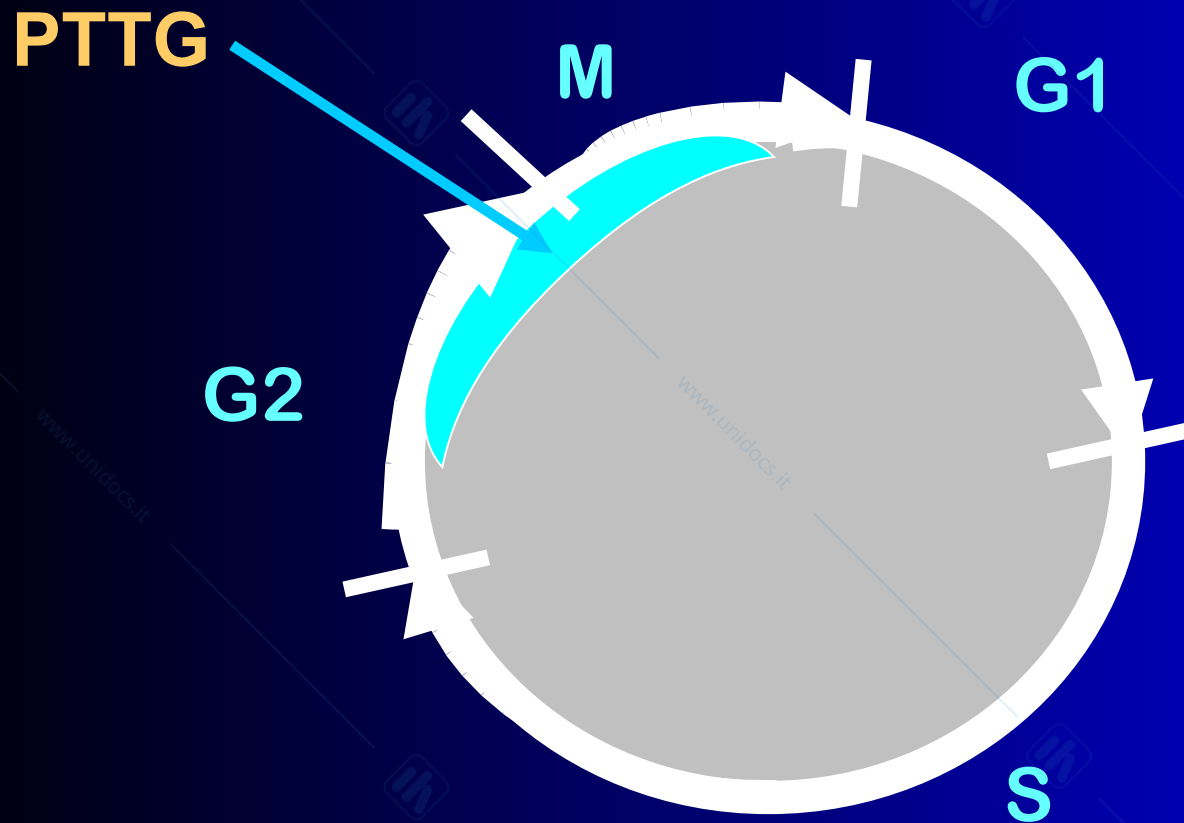
## “ Mutazioni attivanti ”

### Gsp



# PTTG E CICLO CELLULARE

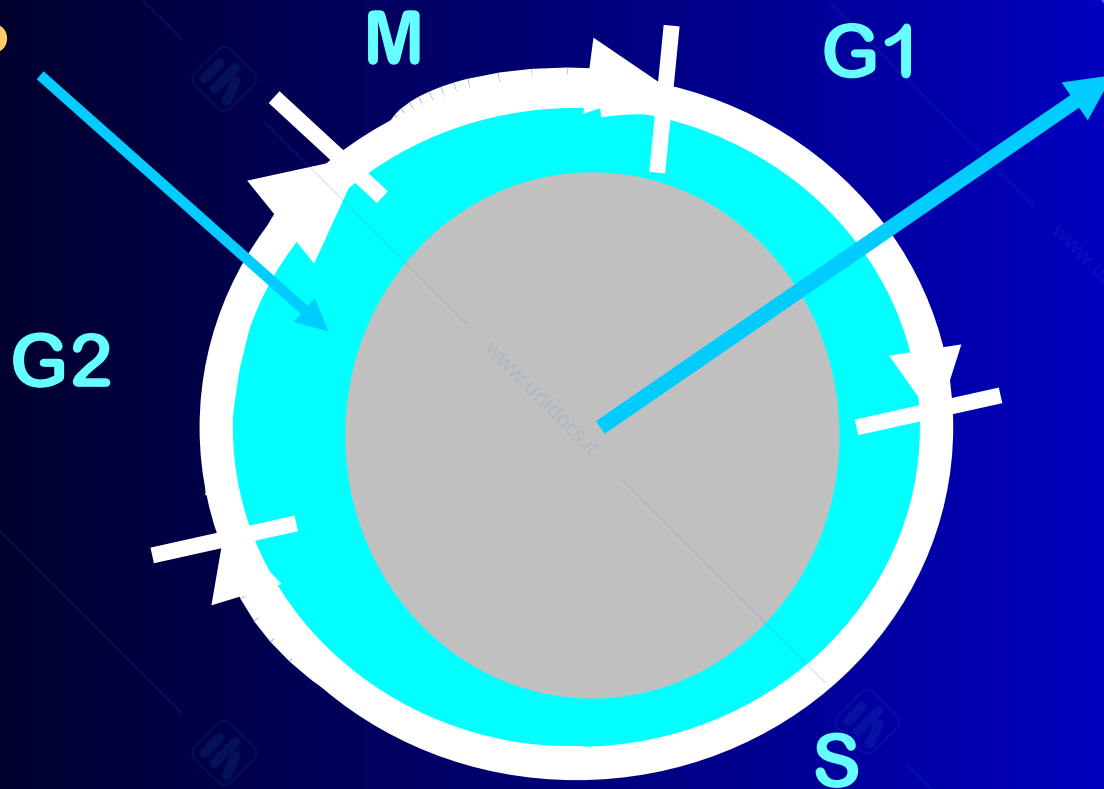
Tale proteina è una “securina” la cui funzione è quella di mantenere legati i cromatidi omologhi durante la mitosi. Per una normale duplicazione cellulare è necessario che il PTTG venga degradato prima dell’anafase. L’espressione del PTTG è in funzione del ciclo cellulare con un picco in fase G<sub>2</sub>M.



# IPERESPRESSIONE DI PTTG E CICLO CELLULARE

Quando il PTTG è iperespresso e quindi non degradato, i cromatidi non si separano adeguatamente in anafase con la conseguente formazione di aneuploidia

**PTTG  
iperespresso**



**CELLULA  
ANEUPLOIDE**

# EZIOPATOGENESI DEGLI ADENOMI IPOFISARI

## “ Mutazioni inattivanti ”

### (Delezione di oncogeni soppressori)

- Le mutazioni degli oncogeni soppressori sono *eventi recessivi*: è necessario, infatti, che entrambi gli alleli siano mutati per avere la trasformazione neoplastica (*“perdita dell’eterozigosi”*).
- **Menina** codificata da un oncosoppressore espresso sul cromosoma 11 (11q13)

# EZIOPATOGENESI DEGLI ADENOMI IPOFISARI

## “Fattori promoters”

- **Ormoni ipotalamici (es. GHRH, TRH, CRH)**
- **Fattori di crescita e citochine (es: FGF-2, FGF-4, IL-6, TGF, LIF).**

**Un alterato equilibrio locale tra fattori di stimolazione e fattori di inibizione può influenzare il processo tumorigenetico e quindi il comportamento biologico e clinico dell'adenoma.**

# ADENOMI IPOFISARI

## Aspetti clinici

- **IPERSECREZIONE ORMONALE**
- **COMPRESSIONE DEL PARENCHIMA IPOFISARIO**
  - le cellule gonadotrope sono le più sensibili, seguite dalle cellule somatotrope e da quelle corticotrope.
- **COMPRESSIONE DELLE STRUTTURE ADIACENTI**
  - Chiasma ottico
  - meningi
  - nervi oculomotori
  - peduncolo ipofisario
  - ipotalamo

# Sindromi da ipereccesso ormonale

# IPERPROLATTINEMIE

# IPERPROLATTINEMIE

## CAUSE

### – FISILOGICHE

- Gravidanza
- Allattamento
- Suzione del capezzolo
- Stress
- Sonno
- Età neonatale

### – FARMACOLOGICHE

- Antagonisti dopaminergici
- Inibitori della sintesi della dopamina
- Depletori delle catecolamine
- oppiacei
- Antagonisti istaminergici H2
- Estrogeni

### – PATOLOGICHE

- **Mal. ipofisarie**
  - PRLomi
  - adenomi ipofisari misti
  - adenomi ipofisari non secernenti
  - empty sella
  - ipofisiti
- **Ipotiroidismo primario**
- **Policistosi ovarica**
- **Cirrosi epatica**
- **Idiopatica**
- **Mal. ipotalamiche**
  - tumori
  - granulomi
  - disordini vascolari
  - sezione del peduncolo ipotalamo-ipofisi
  - terapia radiante

# IPERPROLATTINEMIE

## ASPETTI CLINICI

- **Sesso femminile**

- irregolarità mestruali  
(amenorrea, oligomenorrea, polimenorrea)
- infertilità
- galattorrea
- osteopenia
- dispaurenia

- **Sesso maschile**

- riduzione della libido
- oligospermia
- impotenza
- galattorrea

# IPERPROLATTINEMIE

## DIAGNOSI

Livelli di PRL > 25 ng/ml nella donna e >20 ng/ml nell'uomo

PRL > 100 ng/ml → **PRLoma**

PRL < 100 ng/ml → **altri processi espansivi intra- o extrasellari**

Nella valutazione diagnostica delle iperprolattinemie è opportuno escludere:

- **Cause fisiologiche:**
    - **eventuale gravidanza:** dosaggio della  $\beta$ -hCG
    - **condizione di stress:** determinare la PRL ai tempi 30, 60 min
  - **Cause farmacologiche:**
    - indagine anamnestica
  - **Cause patologiche:**
    - **ipotiroidismo primario:** TSH, FT4
    - **processi espansivi:**
      - interruzione del peduncolo
      - compromissione ipotalamica
- ➡ **RMN o TC ipotalamo-ipofisi**

# DOPAMINA ED ADENOMI IPOFISARI

- Gli analoghi della dopamina sono utilizzati elettivamente nella terapia delle iperprolattinemie.

- Sulle cellule PRL-secernenti sono presenti recettori D2 la cui attivazione causa:

- Riduzione dei livelli di Prolattina
- Riduzione delle dimensioni dell'adenoma che spesso risparmia il paziente dal sottoporsi ad intervento
- Bromocriptina (Parlodel 2,5 mg/die);  
Cabergolina (Dostinex 1cp/settimana)

# ACROMEGALIA

# EZIOLOGIA DELL'ACROMEGLALIA

## ADENOMA IPOFISARIO

Somatotropo

Mammosomatotropo (15%)

## SECREZIONE ECTOPICA DI GHRH

Carcinoidi

Tumore delle isole pancreatiche

Carcinoma a piccole cellule

Adenoma surrenalico

# ADENOMI GH-SECERNENTI

## Fisiopatologia

Eccesso secretivo di GH con alterazione del ritmo circadiano (la secrezione rimane discontinua ma il numero, la durata e l'entità dei picchi secretori sono aumentati e si osservano durante tutte le 24 h senza uno schema fisso).

# PRINCIPALI CARATTERISTICHE CLINICHE DELL'ACROMEGALIA

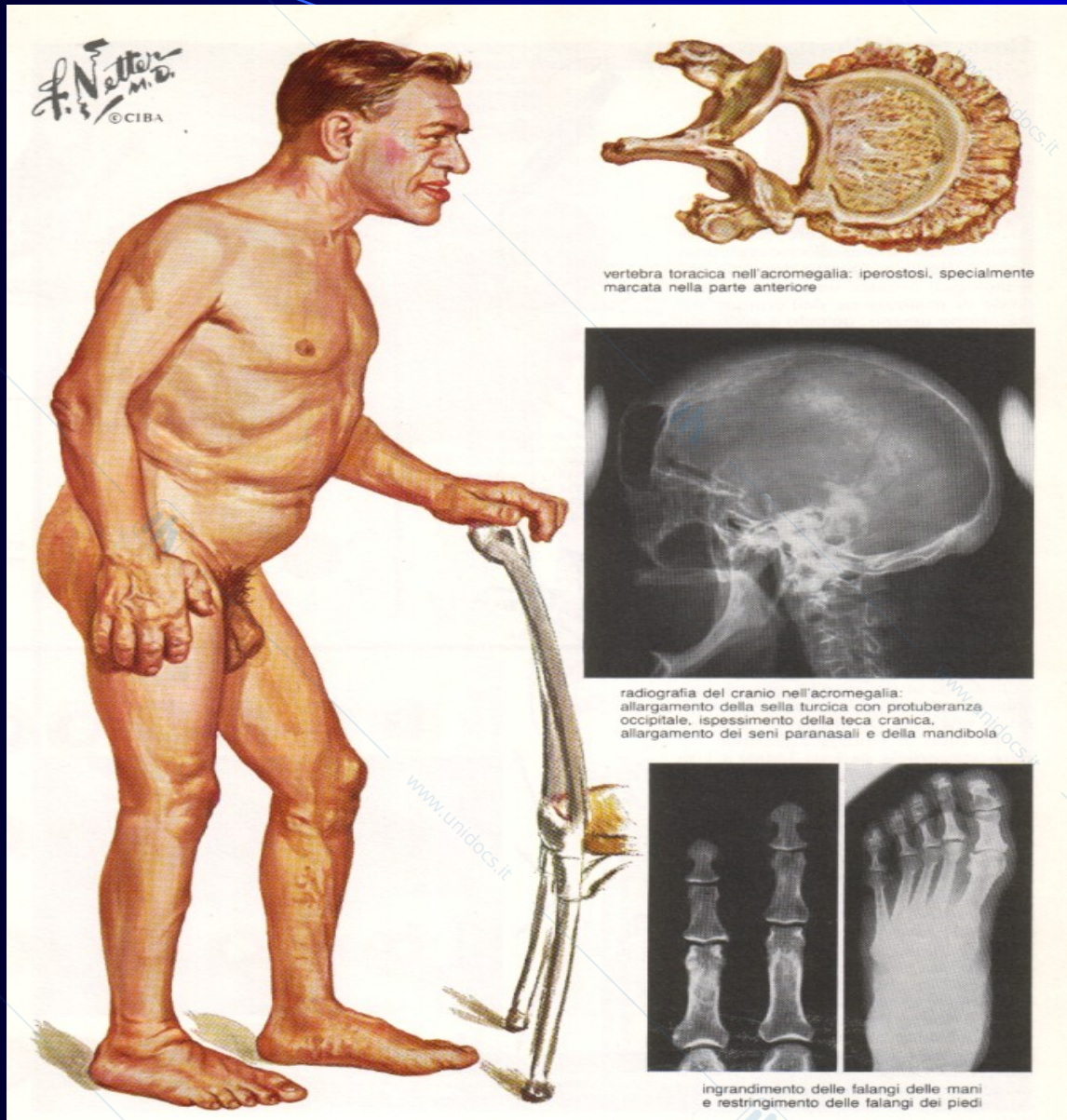
## MANIFESTAZIONI DA ECCESSO DI GH

- Ingrandimento acrale e aumento dello spessore del derma e dei tessuti molli (ispessimento subperiosteo)
- Iperidrosi
- Letargia o stancabilità
- Aumento ponderale
- Parestesie e dolori articolari (Sindrome del Tunnel Carpale)
- Neuropatia periferica
- Ridotta tolleranza glicidica o diabete mellito e iperinsulinemia
- Alterazioni cardiache (ipertrofia concentrica)
- Ipertensione arteriosa
- Gozzo
- Galattorea nella donna
- Alterazioni mestruali
- Impotenza e infertilità

# Acromegalia

## Segni caratteristici

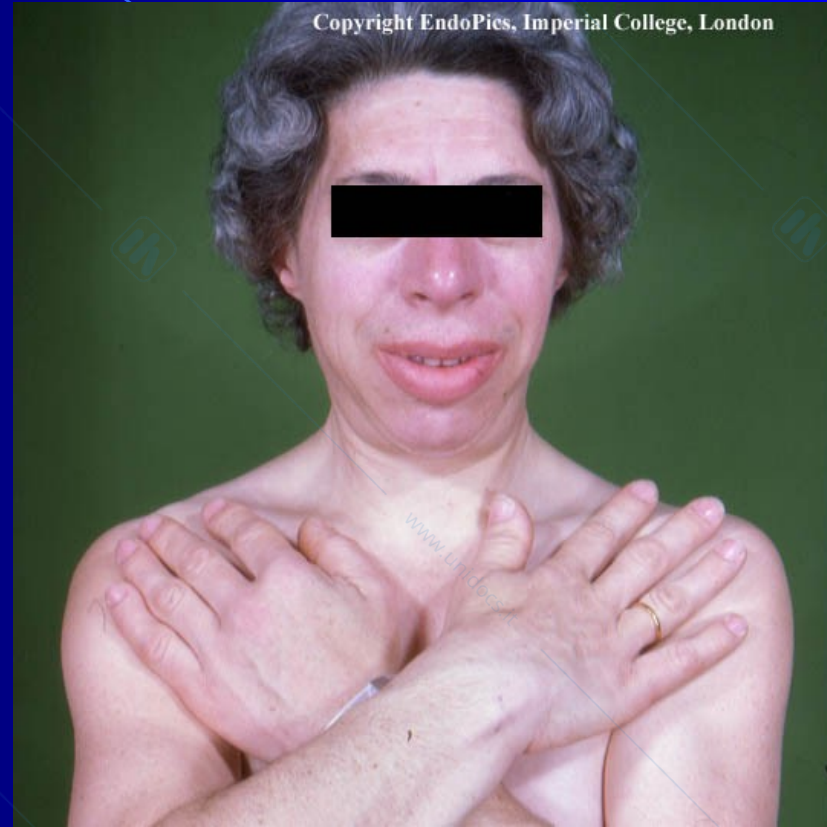
- **Facies:** prominenza delle arcate sopraorbitarie, aumento del volume del naso, prognatismo e diastasi dentale, ispessimento dei lineamenti del volto (linea naso-geniena).
- **Estremità:** di dimensioni aumentate e tozze

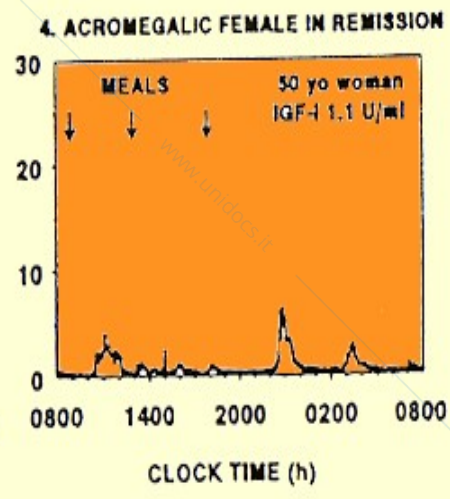
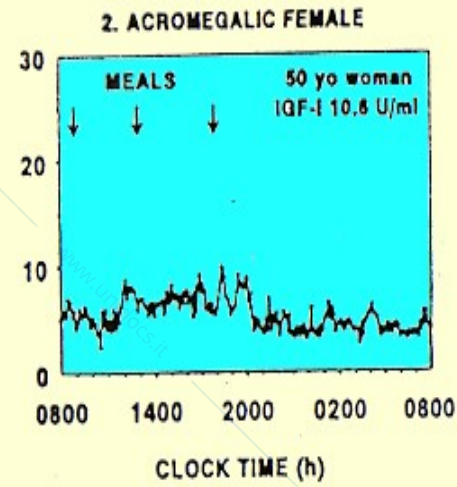
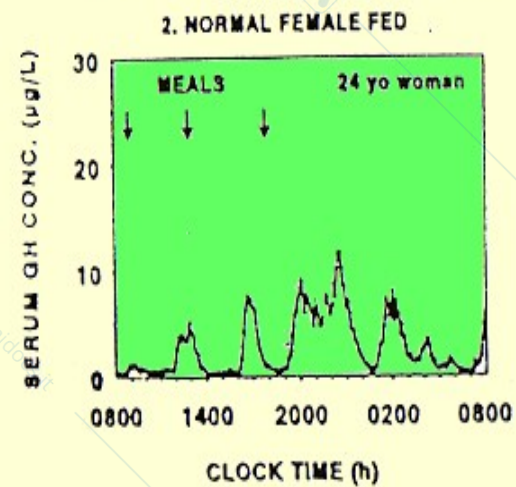
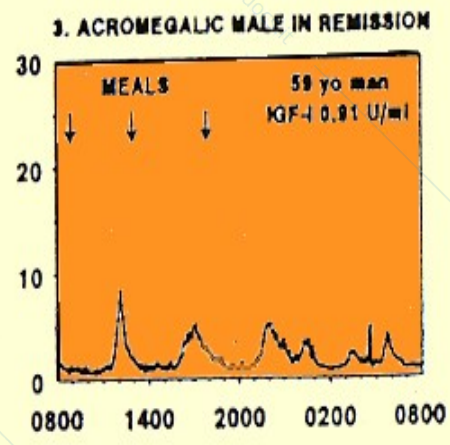
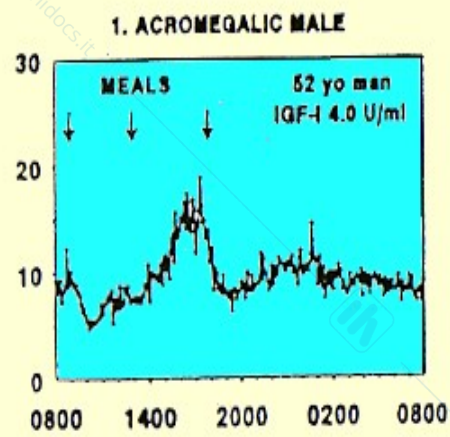
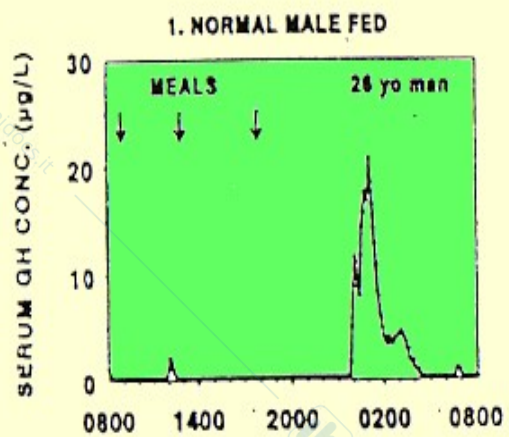


vertebra toracica nell'acromegalia: iperostosi, specialmente marcata nella parte anteriore

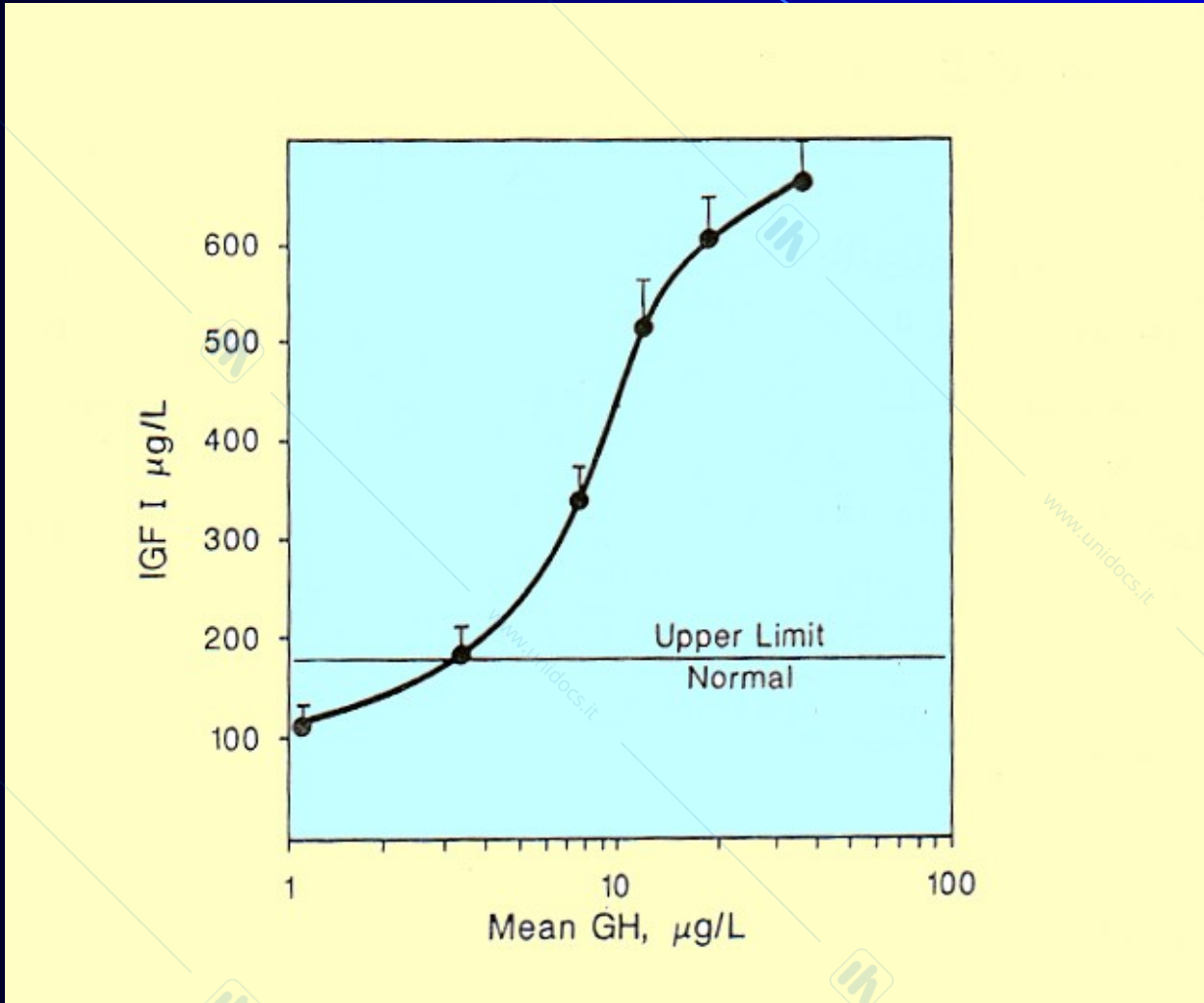
radiografia del cranio nell'acromegalia: allargamento della sella turcica con protuberanza occipitale, ispessimento della teca cranica, allargamento dei seni paranasali e della mandibola

ingrandimento delle falangi delle mani e restringimento delle falangi dei piedi





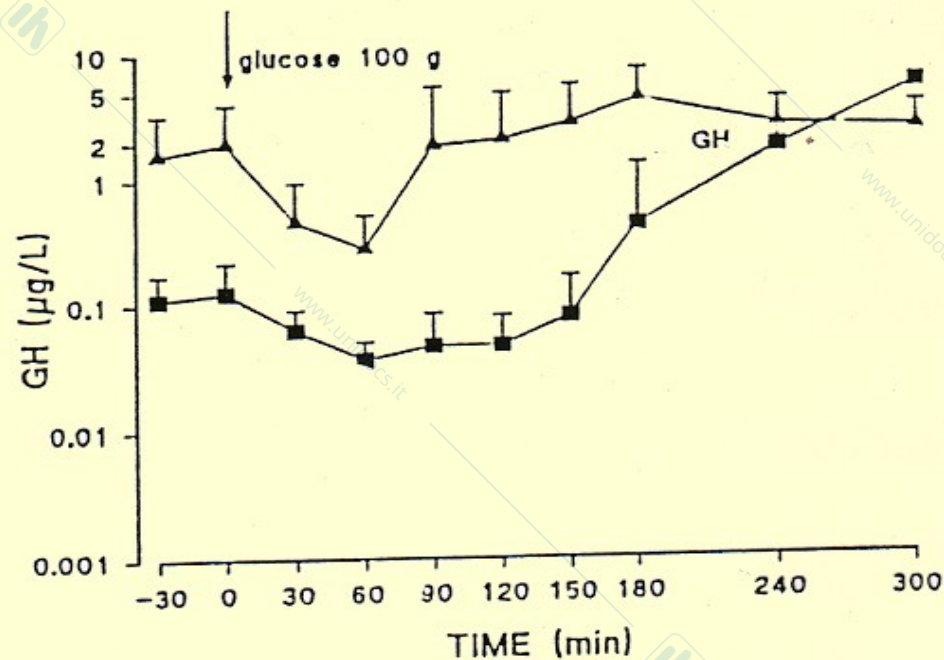
# CORRELAZIONE TRA I LIVELLI PLASMATICI DI GH ED IGF-1



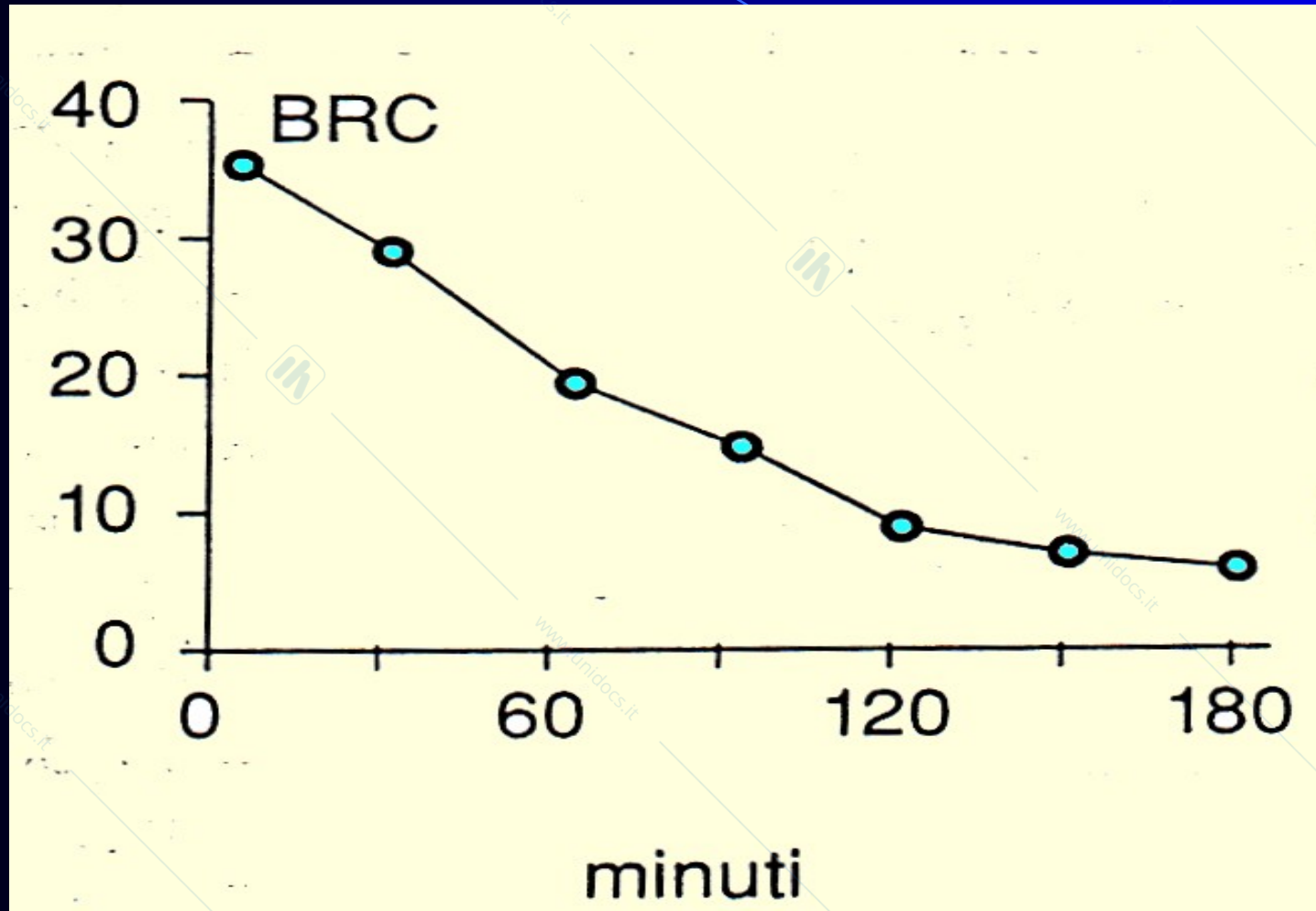
# CURVA DA CARICO CON GLUCOSIO PER GH NELL'ACROMEALICO

## ALTERATO CONTROLLO INIBITORIO

- In oltre l'80% dei pazienti acromegalici, sottoposti a carico orale di glucosio (OGTT), i livelli di GH non scendono al di sotto di 2 ng/mL.



# RISPOSTA PARADOSSA DEL GH AGLI AGONISTI DOPAMINERGICI NELL'ACROMEALICO



# ADENOMI TSH-SECERNENTI

- 0.5-1% degli adenomi ipofisari con una prevalenza di 1-2 casi/milione di abitanti (la frequenza è triplicata negli ultimi 10 anni per un miglioramento delle metodiche diagnostiche).
- Nel 25% dei casi è riscontrabile una secrezione mista (16%: TSH+GH; 10,4%: TSH+PRL; 1,4%: TSH+FSH/LH)

# ADENOMI TSH - SECERNENTI

● Clinicamente si manifestano con ipertiroidismo e gozzo, in presenza di elevati livelli plasmatici di TSH , senza le manifestazioni extratiroidiche sistemiche della malattia di Graves (oftalmopatia e dermopatia).

● La dinamica della secrezione di TSH è varia:

- mancata stimolazione del TSH dalla somministrazione di TRH
- mancata soppressione del TSH ad opera della dopamina e bromocriptina

La diagnosi è basata sui reperti di ipertiroidismo con elevato TSH plasmatico con dimostrazione neuroradiologica di tumore ipofisario

# GONADOTROPINOMI

- La maggioranza di tumori produce FSH e le subunità alfa, anche se sono descritti tumori secernenti FSH ed LH o solo LH.
- Molti pazienti presentano deficit visivi, ipogonadismo e persino panipopituitarismo.
- La valutazione ormonale rileva elevati livelli di FSH con normali valori di LH ed aumentata secrezione di FSH dopo TRH.

# GONADOTROPINOMI

## *Aspetti clinici*

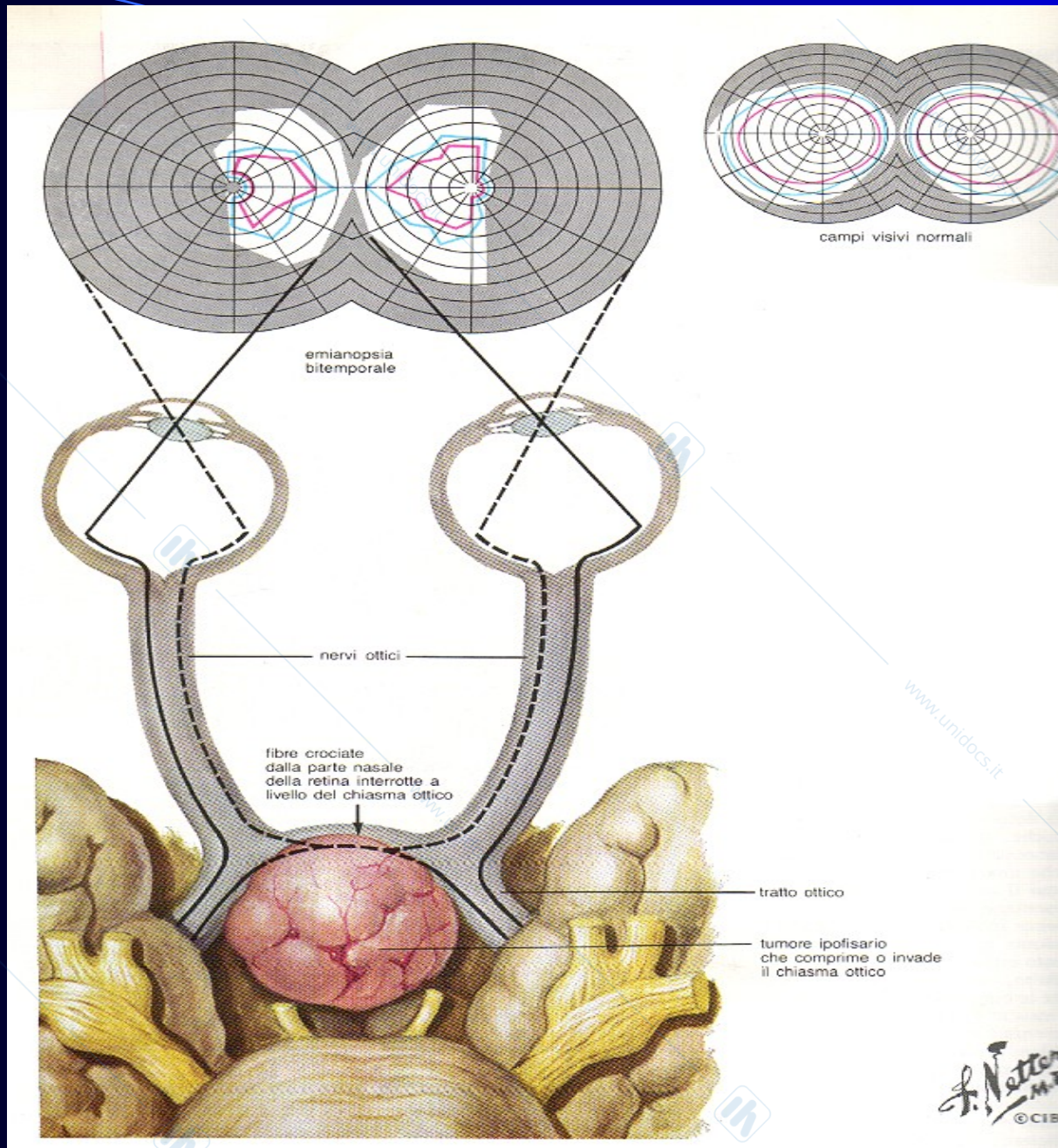
- **Sintomi da alterata secrezione ormonale :**
  - oligomenorrea o amenorrea
  - pubertà precoce
  - volume testicolare aumentato in tumori FSH-secernenti
  - manifestazioni legate al deficit di altre tropine ipofisarie

# COMPRESSIONE DEL PARENCHIMA IPOFISARIO

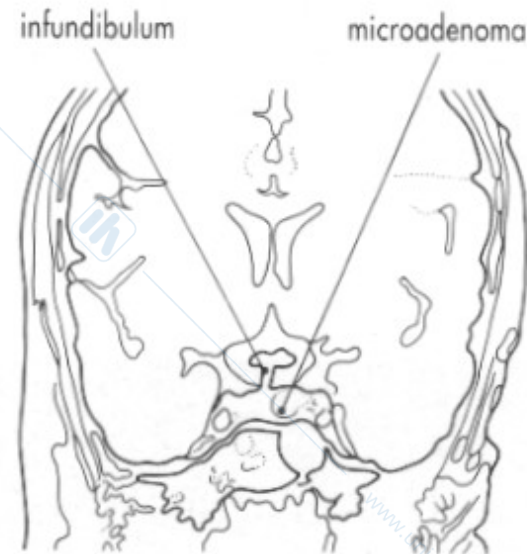
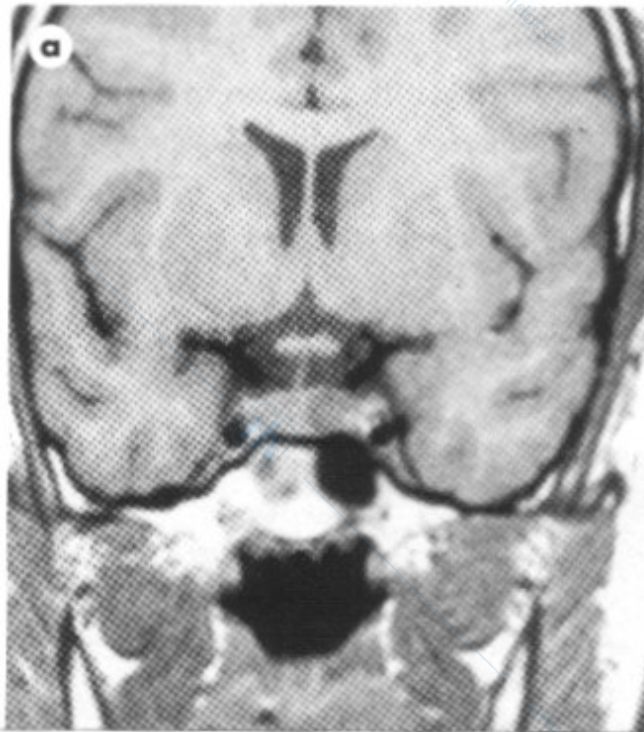
- le cellule gonadotrope sono le più sensibili, seguite dalle cellule somatotrope e da quelle corticotrope.
- La compressione del peduncolo causa iperprolattinemia

# COMPRESSIONE DELLE STRUTTURE ADIACENTI

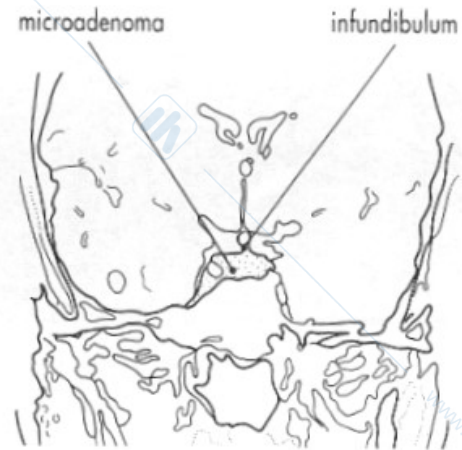
- CEFALEA
- ALTERAZIONI DEL CAMPO VISIVO
- COMPROMISSIONE DEI NERVI OCULOMOTORI
- DISFUNZIONE IPOTALAMICA (DIABETE INSIPIDO, alterazioni del comportamento alimentare)



# Diagnostica radiologica

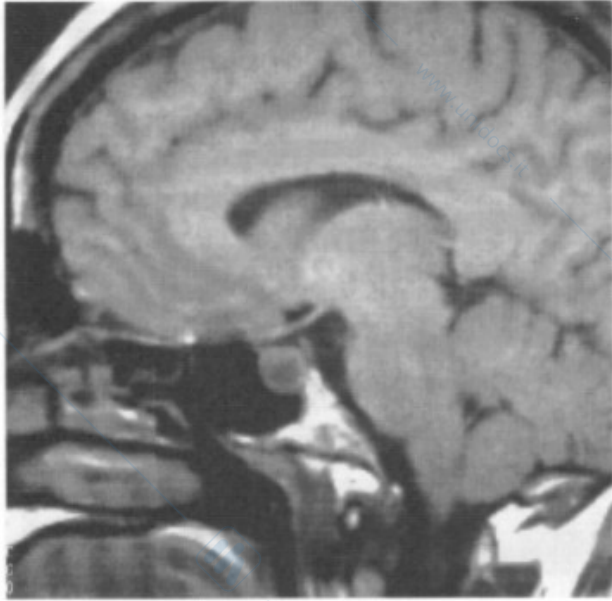


**Microadenoma.** T1-weighted coronal MR image (a) showing hypointense microadenoma in the left side of the pituitary. The mass causes a convex superior margin of the gland and displacement of the infundibulum to the right.

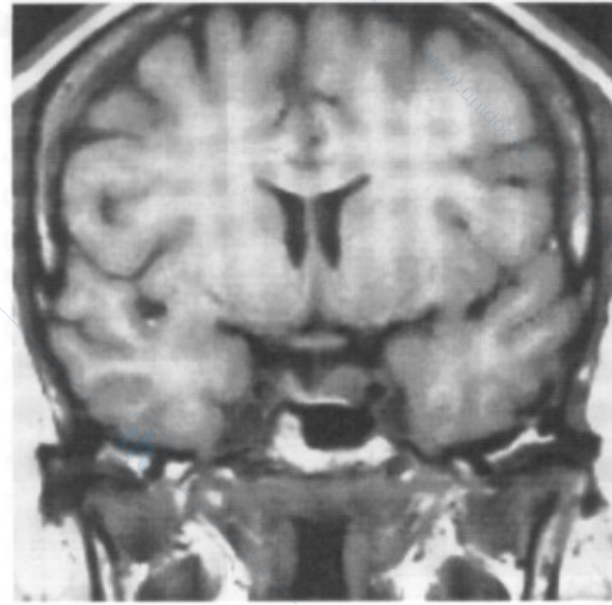


**Enhancing microadenoma: magnetic resonance imaging.** Contrast enhanced T1-weighted coronal MR image showing an enhancing microadenoma in the right side of the pituitary. The infundibulum is displaced to the left.

A



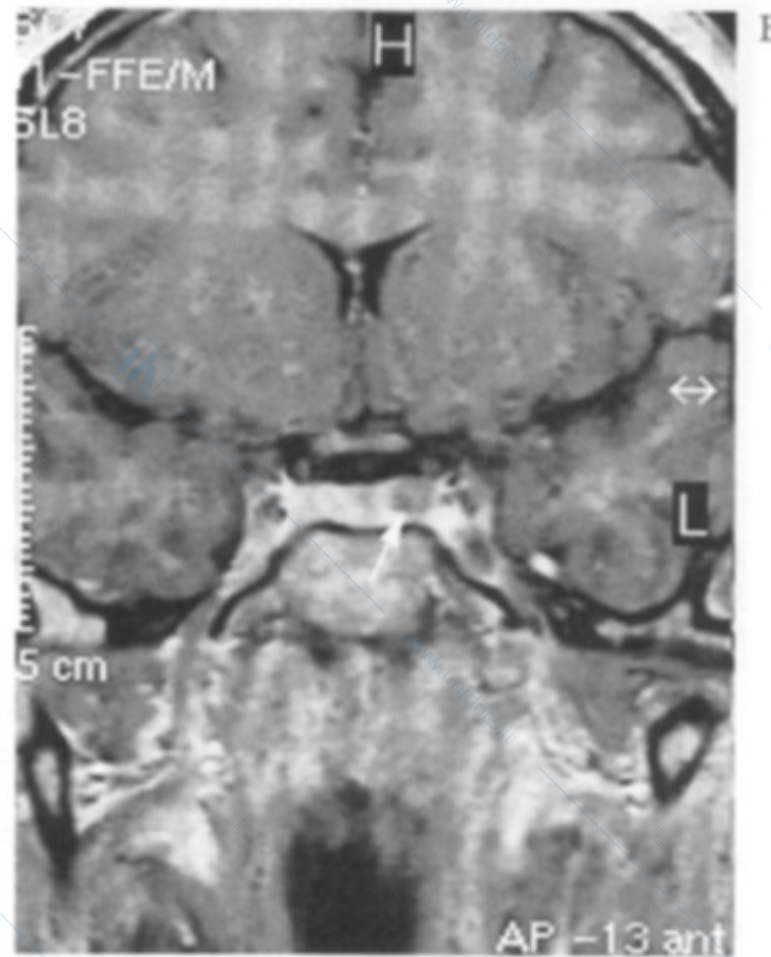
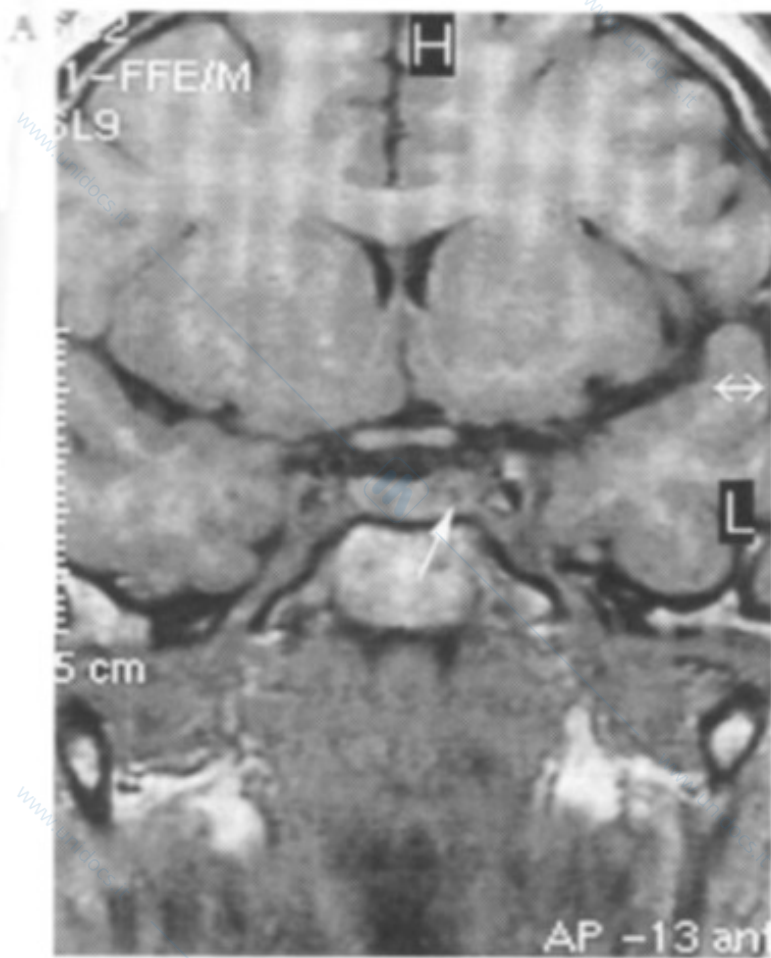
B



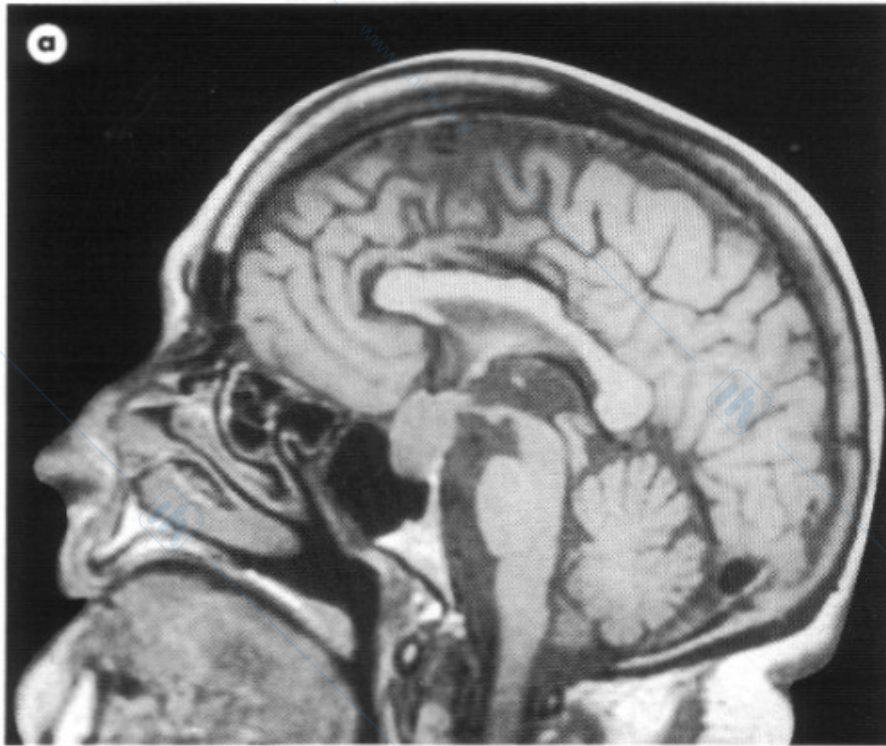
- Microadenoma ipofisario. A-B) Sezioni sui piani sagittale e coronale in T1 (PS, 450/20);

Lesione adenomatosa nel contesto della porzione sinistra della ghiandola ipofisaria, di segnale nettamente ipointenso in T1 e disomogeneamente iperintenso in T2, con livello interno.



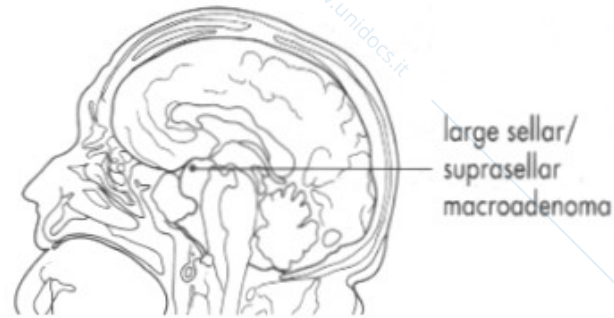


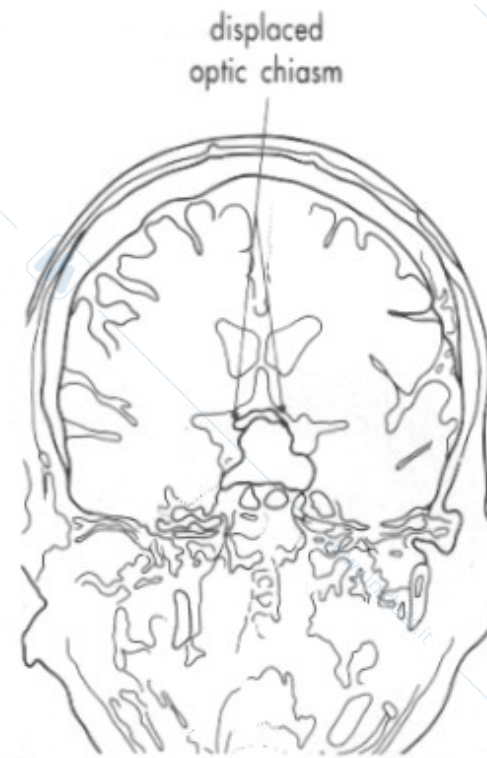
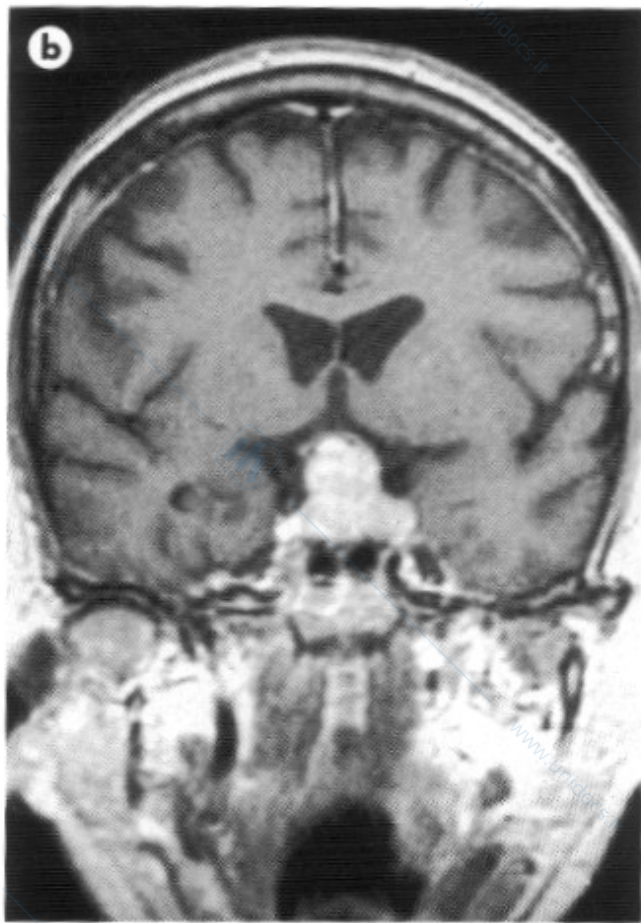
- Microadenoma ipofisario. A-B) Sezioni sul piano coronale in T1 (GE, 300/13, FA 90°), prima e dopo i.e. di m.d.c. paramagnetico. Lieve aumento di volume della porzione sinistra della ghiandola ipofisaria, nel cui contesto è apprezzabile un nucleo di relativa ipointensità, meglio definibile dopo contrasto (↑).



### **Macroadenoma.**

Sagittal T1-weighted MR image (a) showing a large sellar/suprasellar macroadenoma. Coronal image (b) following contrast administration shows diffuse homogeneous enhancement with upward displacement of the optic chiasm more clearly identified. Coronal CT (c) of a macroadenoma in a different patient also demonstrating diffuse homogeneous enhancement.





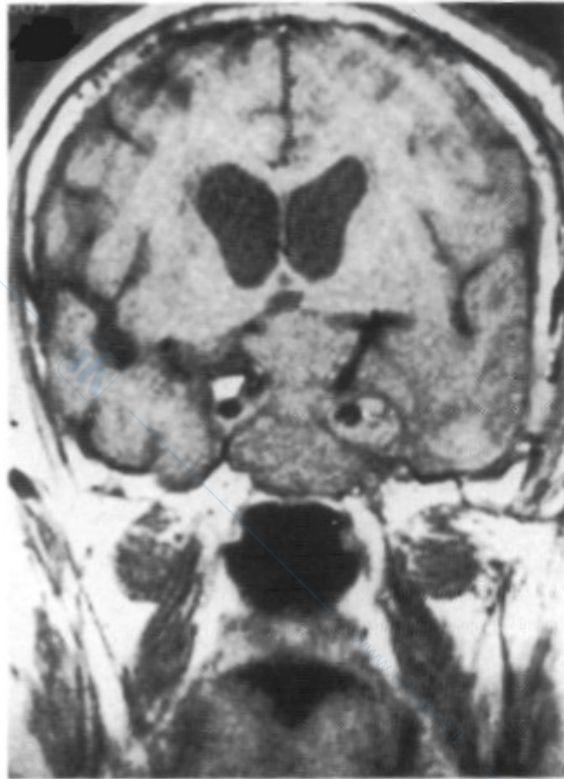


**Extrasellar extension of macroadenomas.**

Sagittal T1-weighted MR image (a) showing suprasellar extension with a 'waist' caused by the diaphragma sellae. Coronal T1-weighted MR image (b) demonstrating suprasellar and left cavernous sinus extension, encasing the left cavernous carotid artery. Coronal CT image (c) showing suprasellar, cavernous sinus, and sphenoid sinus extension.



diaphragma sella/  
suprasellar extension  
of macroadenoma



suprasellar extension  
of macroadenoma



left cavernous  
sinus extension of  
macroadenoma

# ADENOMI IPOFISARI

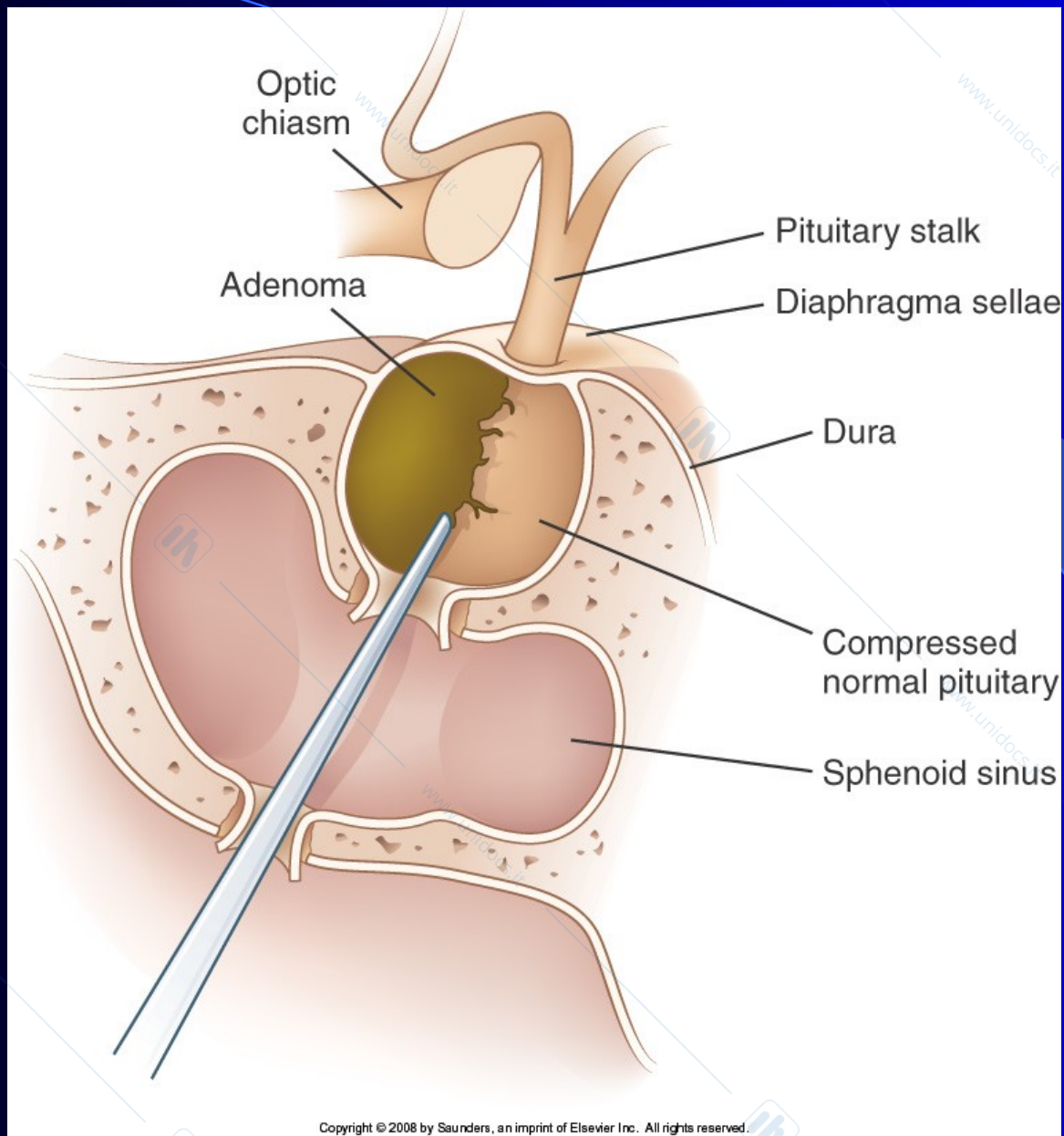
**TERAPIA  
CHIRURGICA**

**CONTROLLO DELLE IPERSECREZIONI  
ORMONALI**

**TERAPIA  
FARMACOLOGICA**

**SOSTITUZIONE DEI DIFETTI ORMONALI**

**TERAPIA  
RADIANTE**



# EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA CHIRURGICA TRANSNASALE

- **Ipopituitarismo: 0-10%**
- **Diabete insipido transitorio: 15%**
- **SIADH: 10%**
- **Emorragia, liquorrea: <5%**

# TERAPIA CHIRURGICA TRANSNASALE

## Follow-up

- Dopo l'intervento il follow-up si basa sulla valutazione del GH (valori attesi  $< 1-3$  ng/ml)
- Valori di IGF-I da valutare non prima di 3 mesi devono essere compresi nei range di normalità
- Risonanza magnetica ipofisaria da eseguire con cadenza annuale

# ADENOMI IPOFISARI

## *“Terapia delle ipersecrezioni ormonali”*

- **ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA (octreotide, lanreotide)**
- **ANALOGHI DELLA DOPAMINA (bromocriptina, cabergolina)**
- **Antagonisti recettoriali del GH (Pegvisomant)**

# SOMATOSTATINA ED ADENOMI IPOFISARI

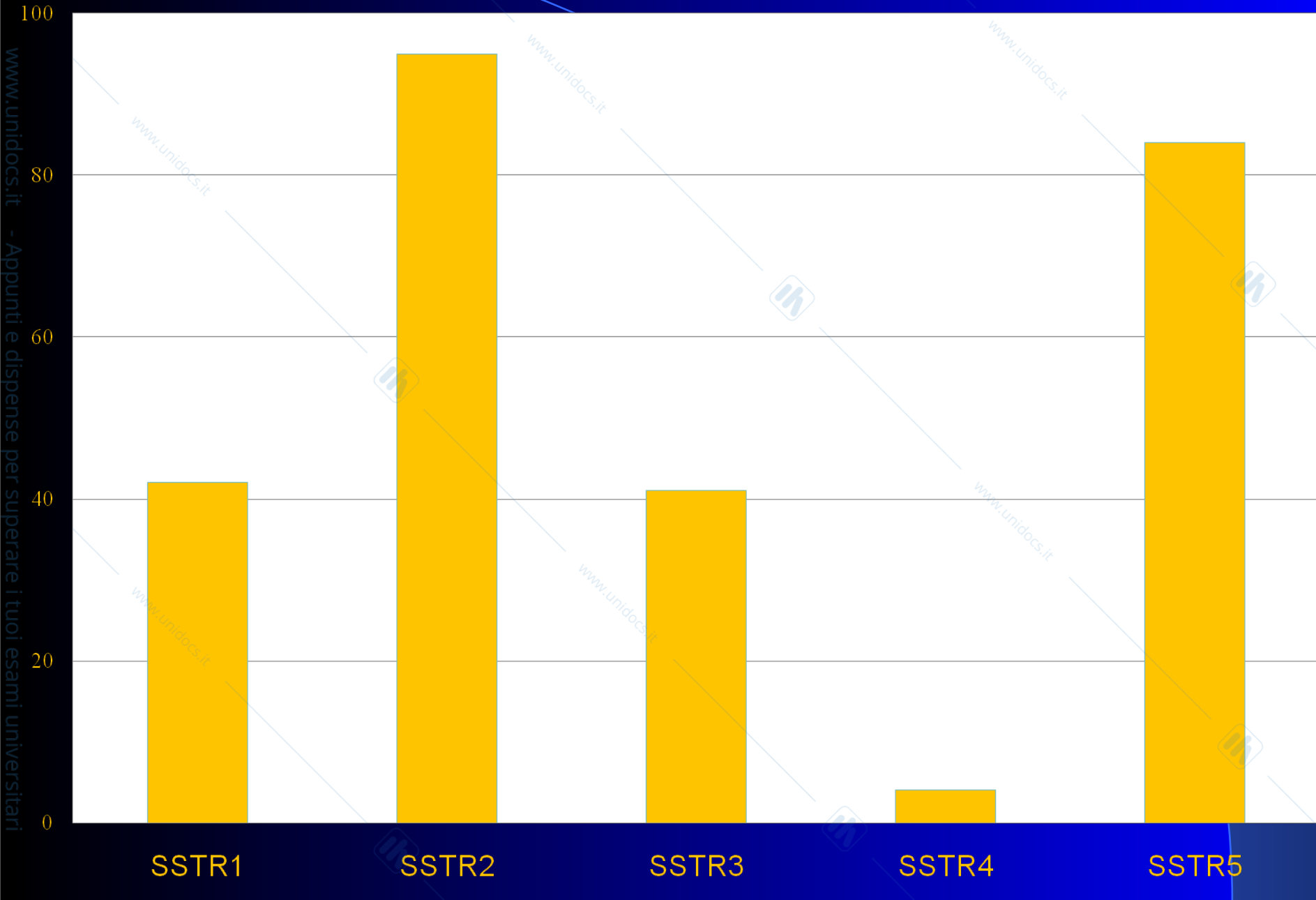
- Gli analoghi della SRH sono utilizzati elettivamente nella terapia dell'acromegalia.
- Sulle cellule somatotrope l'attivazione dei recettori della SRH causa:
  - Riduzione della secrezione ormonale
  - Riduzione della proliferazione cellulare con riduzione del volume (Shrinkage)

# Affinità recettoriale della somatostatina endogena e degli analoghi sintetici

Peptide	sst1	sst2	sst3	sst4	sst5
SS14	+	++++	+++	++	++
SS28	+	++++	+++	+	++++
octreotide	+/-	++++	+/-	+/-	+
lanreotide	+/-	++++	+/-	+/-	++

# Distribuzione dei recettori negli adenomi GH-secernenti

## Frequenza di espressione (%)



# SOMATOSTATINA ED ADENOMI IPOFISARI

## Posologia

- Octreotide (Longastatina 10-20-30 mg in fl i.m. mensili)
- Lanreotide (Ipstyl 60-120 mg fl i.m. mensilmente o bimensilmente)
- SOM 203 (analogo selettivo per i recettori di tipo 1 in sperimentazione; potrebbe essere utile negli adenomi silenti)

# ADENOMI IPOFISARI

## Nuove strategie terapeutiche

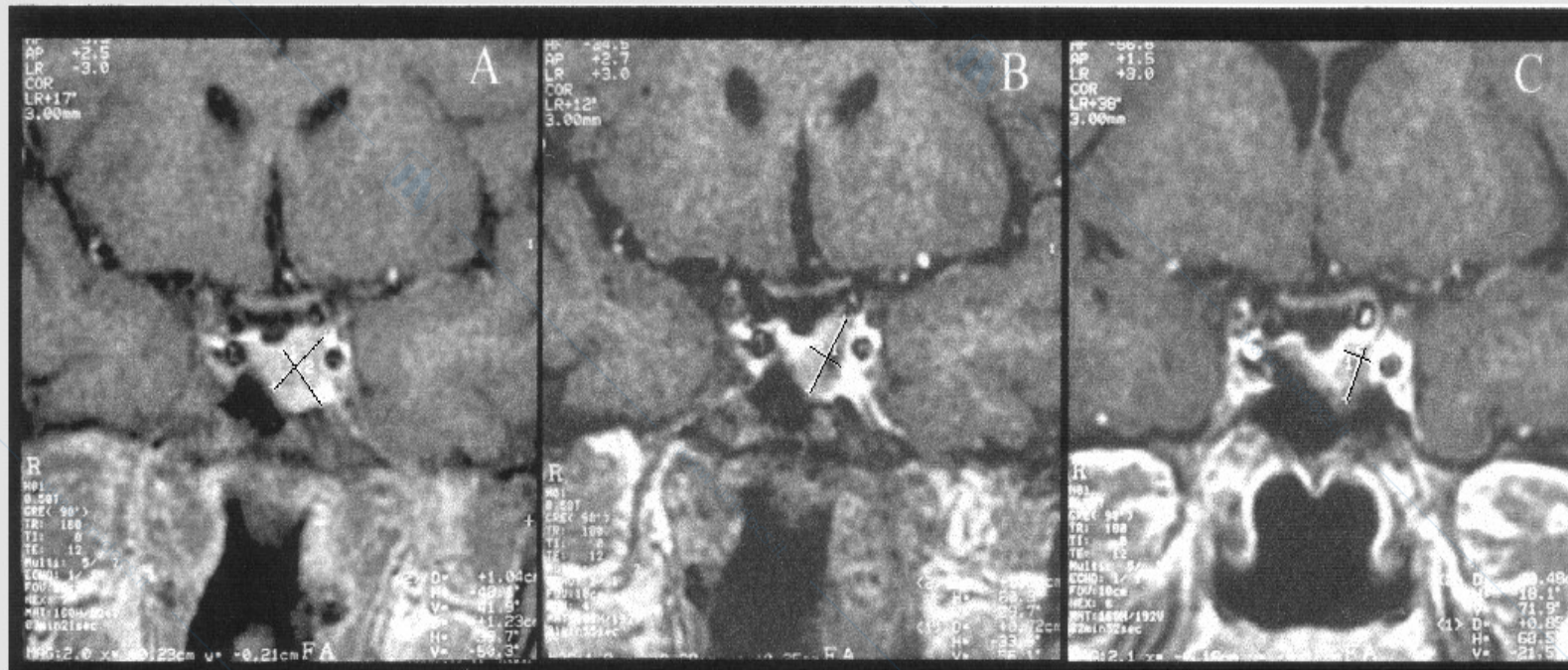
Un nuovo farmaco salito alla ribalta negli ultimi tempi è rappresentato dal Pegvisomant (Somavert)

Il suo meccanismo d'azione è basato sulla sua capacità di antagonizzare i recettori periferici del GH

Il suo utilizzo è limitato ai casi di acromagalia non responsivi alla terapia chirurgica e a quella con analoghi della somatostatina

La dose d'attacco utilizzata corrisponde a 80 mg s.c.; la dose di mantenimento varia da 10 mg/die ad un massimo di 30 mg/die

# EFFETTO "shrinkage" DEGLI ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA



# TERAPIA RADIANTE

- **Terapia convenzionale** (raggi X, 4.000-5000 cGy)
- **Terapia con particelle pesanti** (protoni, particelle alfa, 8000-12000 cGy);
- **Radiochirurgia con “gamma-Knife”** (cobalto-60)

*La risposta alla radioterapia è lenta e può richiedere molti mesi o anni per raggiungere un effetto completo.*