

Malattie dell'Ipofisi: cosa deve sapere il medico di medicina generale

Riassunto

Nella pratica quotidiana del medico di medicina generale le patologie dell'ipofisi sono abbastanza rare. Il loro impatto sulla salute è importante e riconoscerle ai primi segni può sostanzialmente cambiare la storia clinica dei pazienti che ne sono affetti. Una patologia tumorale dell'ipofisi può restare a lungo misconosciuta perché non secernente o può determinare segni e sintomi aspecifici che si confondono con i disturbi dell'invecchiamento o con quelli di altre patologie, fino a quando la dimensione stessa del tumore o l'aggravarsi delle alterazioni ormonali non porta a una drammatica e spesso tardiva diagnosi. Frequentemente il riscontro può essere occasionale durante indagini radiologiche prescritte per altri problemi di salute.

Introduzione

Racchiusa all'interno della sella turcica, sede protetta posta quasi al centro del basicranio, l'ipofisi garantisce funzioni regolatrici dell'omeostasi sistemica, della crescita e della riproduzione. Il suo funzionamento è in parte regolato dall'ipotalamo, con cui l'ipofisi costituisce un'unica struttura funzionale, e dal controllo retrogrado delle stesse ghiandole che essa stimola.

Le malattie che coinvolgono questa piccola ghiandola causano modificazioni volumetriche e/o funzionali, per eccesso o per difetto. Se alcune di esse sono estremamente rare, altre sono più frequenti di quanto a volte si pensi e rappresentano un problema clinico complesso e persistente con cui il medico di famiglia è costretto a confrontarsi, in stretta collaborazione con lo specialista endocrinologo. In questa rassegna presenteremo le malattie dell'ipofisi di più frequente riscontro.

Gli adenomi ipofisari

Gli adenomi ipofisari sono le lesioni espansive più comunemente riscontrabili nella regione sellare, rappresentando il 10-15% di tutti i tumori intracranici. Una classificazione relativa alle dimensioni li distingue in macroadenomi (> 1 cm) e microadenomi (< 1 cm), e relativamente alla secrezione ormonale possono essere classificati in adenomi funzionanti e clinicamente non funzionanti (Tab. I). Mentre questi ultimi si palesano soprattutto per effetti compressivi sulle strutture circostanti (scotomi/emianopsia, oftalmoplegia, cefalea) e per il danno a carico della funzione ipofisaria (ipopituitarismo), negli adenomi funzionanti si riscontrano sindromi cliniche tipiche direttamente o indirettamente riconducibili all'ipersecre-

Sebastiano Marino¹
Soraya Puglisi²
Oana Cotta²
Umberto Alecci¹
Santi Inferrera¹
Salvatore Cannavò²

¹ Medici di Medicina Generale, SIMG Messina

² Endocrinologia, Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

Parole chiave

Incidentalomi ipofisari
Iperprolattinemia
Diabete insipido
Acromegalia

Indirizzo per la corrispondenza

SEBASTIANO MARINO
steniomarino@gmail.com

Tabella I. Classificazione degli adenomi ipofisari.

In base alle dimensioni:
<ul style="list-style-type: none"> • Microadenomi (diametro < 10 mm) • Macroadenomi (diametro ≥ 10 mm)
In base alla funzionalità:
<ul style="list-style-type: none"> • Adenomi funzionanti • Adenomi non funzionanti che non producono alcun ormone (circa 3 su 10)
In base al tipo di ormone prodotto:
<ul style="list-style-type: none"> • PRL (prolattinoma, circa 4 adenomi su 10) • GH (acromegalia, circa 2 su 10) • ACTH (malattia di Cushing, meno di 1 su 10) • TSH (ipertiroidismo secondario) o gonadotropine (ipogonadismo) (molto rari)

zione di una o più tropine ipofisarie: galattorrea e/o ipogonadismo nei prolattinomi, gigantismo/acromegalia negli adenomi GH (ormone della crescita)-secernenti, malattia di Cushing in quelli ACTH (ormone adrenocorticotropo)-secernenti o ipertiroidismo nei rari tumori TSH (ormone tireotropo)-secernenti. L'ipersecrezione associata di 2 o più ormoni (più frequentemente GH e PRL (prolattina)) è condizione tutt'altro che rara ¹.

Incidentalomi ipofisari

Una percentuale crescente di adenomi ipofisari è diagnosticata occasionalmente, nel corso di esami neuroradiologici (tomografia computerizzata, TC, risonanza magnetica, RM) effettuati con indicazione diversa dalle patologie riconducibili all'ipofisi. Si parla in questo caso di "incidentalomi ipofisari", che nella maggioranza dei casi sono microadenomi spesso non-secernenti. La diagnosi differenziale di queste lesioni, spesso del tutto asintomatiche, può essere complessa, richiedendo certamente l'esclusione dell'eventuale ipersecrezione ormonale e la verifica della riserva ormonale ipofisaria per diagnosticare una condizione di ipopituitarismo. Per quanto riguarda la diagnostica di laboratorio, è necessario eseguire sempre un prelievo basale per FT4 (*free thyroxine*), TSH, PRL, IGF-I (*insulin-like growth factor-I*) e la determinazione dei livelli di cortisolo al mattino dopo soppressione overnight con desametasone a basse dosi (test di Nugent: desametasone cp, 1 mg per os alle ore 23,30 con prelievo per cortisolo il mattino successivo). L'ipogonadismo ipogonadotropo va escluso negli uomini mediante dosaggio del testosterone totale e nelle donne amenorroiche tramite dosaggio di FSH (ormone follicolo stimolante) e LH (ormone luteinizzante). In caso di risultati dubbi o di sintomatologia sospetta, devono essere effettuati anche test ormonali dinamici volti ad escludere una condizione di ipocorticosurrenalismo secondario o un

deficit grave di GH, che causa rilevanti danni alla salute e richiede terapia sostitutiva anche quando si manifesta in età adulta. Infine, anche se il paziente non riferisce alterazioni del campo visivo, è necessario effettuare comunque un esame perimetrico computerizzato. Spesso la terapia chirurgica non è necessaria, ma quando è documentabile una alterazione del campo visivo, magari ingravescente, o la lesione ipofisaria risulta iperfunzionante (soprattutto se secerne GH o ACTH) l'approccio chirurgico rappresenta una indicazione di prima linea. In ogni caso, se l'intervento non è necessario, periodici controlli clinici e strumentali sono indicati. Pertanto, un esame del campo visivo deve essere eseguito annualmente se le dimensioni dell'incidentaloma superano il centimetro di diametro, così come l'esame RMN dell'ipofisi deve essere eseguito dopo 6 mesi dalla prima osservazione e poi annualmente anche se l'intervallo fra i controlli può progressivamente aumentare nei casi di lesioni che non si modificano. È però necessario sottolineare, perché l'esperienza testimonia che spesso si verifica il contrario, che l'ultimo esame RMN (risonanza magnetica nucleare) deve essere confrontato con quello più remoto e non con il penultimo. Infatti, i tumori ipofisari si caratterizzano fortunatamente per una crescita generalmente lenta anche se inesorabile ².

L'iperprolattinemia

L'iperprolattinemia è una condizione di frequentissimo riscontro nella pratica clinica. Un rialzo dei valori di prolattina si può verificare in condizioni fisiologiche come la gravidanza, l'allattamento, durante il sonno e anche in fase ovulatoria (motivo per cui si raccomanda il prelievo in fase follicolare precoce), ma anche in seguito all'assunzione di farmaci (estrogeni, antidopaminergici, antistaminici) o a causa di malattie endocrine e sistemiche quali l'ipotiroidismo primitivo, l'insufficienza renale, la cirrosi epatica, la micropolicistosi ovarica, l'epilessia, i traumi toracici, l'herpes zoster toracico. È evidente, quindi, che gli adenomi ipofisari PRL-secernenti sono solo una delle tante cause di iperprolattinemia. Le loro dimensioni correlano con i valori di prolattina (solitamente < 150 ng/ml nei microprolattinomi e > 250 ng/ml nei macroprolattinomi). È necessario sottolineare che un modesto aumento dei livelli di PRL in presenza di grandi lesioni ipofisarie (> 1,5-2,0 cm di diametro max) deve far sospettare la presenza di una lesione espansiva non funzionante, ma con iperprolattinemia associata per deafferentazione ipotalamo-ipofisaria. Tali lesioni espansive possono essere di natura assai diversa e in qualche caso dimostrare nel tempo comportamenti particolarmente aggressivi. Tuttavia, nel paziente con macroadenoma ipofisario e con modesta iperprolattinemia il dosaggio della PRL deve essere eseguito anche dopo diluizione del campione (1:10 e 1:100) dal momento che il valore ormonale potrebbe risultare falsamente basso per la saturazione di tutti gli anticorpi monoclonali presenti in provetta (problema noto anche come *hook effect* o *effetto uncino*).

Tabella II. Segni e sintomi dell'iperprolattinemia da adenoma ipofisario.

Donna	Uomo
Amenorrea/oligomenorrea	Riduzione libido
Galattorrea	Disfunzione erettile
Cefalea (macroadenoma)	Cefalea (macroadenoma)
Disturbi del campo visivo (macroadenoma)	Disturbi del campo visivo (macroadenoma)
Irsutismo	Ginecomastia e galattorrea
Osteoporosi	Osteoporosi

La sintomatologia dell'iperprolattinemia è caratterizzata da alterazioni mestruali, amenorrea e galattorrea nella donna, deficit erettile e calo della libido (più raramente ginecomastia) nel maschio, e infertilità in entrambi i sessi (Tab. II). Nei pazienti asintomatici ma con elevati livelli di PRL è indicata la determinazione dei livelli di macroprolattinemia (mediante precipitazione con polietilenglicole) per escludere che gli elevati livelli circolanti di PRL siano in realtà riferibili a eccesso di macroaggregati formati da PRL polimerica (Big-Big PRL) o complessi aggregati ad anticorpi anti-PRL. In genere, tali macroaggregati non hanno alcuna attività biologica. Oggi, i prelievi seriati di PRL (impropriamente definiti pulsatilità) sono molto meno utilizzati che in passato, dal momento che un singolo valore elevato è ritenuto sufficiente a porre diagnosi di iperprolattinemia purchè la determinazione avvenga in modo corretto e siano escluse tutte le cause interferenti.

La terapia dell'iperprolattinemia varia in base all'eziopatogenesi: per esempio nell'iperprolattinemia iatrogena è sufficiente sospendere il farmaco responsabile o sostituirlo con altri che non influenzino la secrezione di PRL. Nei prolattinomi, indipendentemente dalle loro dimensioni, la terapia di prima scelta è costituita invece dagli agonisti dopaminergici, in particolare la cabergolina (per l'efficacia superiore rispetto alla bromocriptina, ormai poco utilizzata nella pratica clinica), capaci sia di ridurre la secrezione di PRL che di determinare la riduzione delle dimensioni tumorali (*shrinkage*). Nel caso di prolattinoma resistente alla terapia medica, la chirurgia e la radioterapia sono opzioni di seconda e terza linea³.

L'ipopituitarismo

Tale sindrome, caratterizzata da ridotta o assente secrezione di uno o più ormoni adenoipofisari, riconosce tra le tante cause soprattutto le lesioni espansive del SNC, i traumi cranici, le patologie infiammatorie o infiltrative, gli interventi neurochirurgici e la radioterapia (Tab. III). Solitamente i deficit delle tropine ipofisarie sono associati, configurando quadri di ipopituitarismo multiplo o talvolta di panipopituitarismo, ma esistono rare forme genetiche isolate a carico di ogni tropina che determinano ipo-

pituitarismo selettivo. Una valutazione laboratoristica completa dovrebbe includere:

- FT4 (ridotta) e TSH (spesso normale oppure ai limiti bassi del range di normalità);
- cortisolemia alle ore 8 (< 3 µg/dL è indicativa di iposurrenalismo; se compresa tra 3 e 18 µg/dL è necessaria la valutazione dinamica con ACTH test; se >18 µg/dL l'iposurrenalismo è escluso). Il dosaggio di ACTH è inutile data la bassa sensibilità del metodo;
- nel maschio, testosterone totale (basso), FSH ed LH (normali o ridotti);
- nella femmina in amenorrea: 17β-estradiolo (basso), FSH ed LH (dosabili o ridotti);
- IGF1 (tenendo conto tuttavia che un valore normale non esclude il deficit e uno ridotto lo suggerisce soltanto); per diagnosticare il deficit di GH è necessario ricorrere ai test dinamici, di cui il più sensibile e specifico è il test GHRH + arginina (la risposta al test dipende dal valore di BMI (indice di massa corporea) del soggetto testato: la risposta è deficitaria se il GH è <12 µg/L quando il BMI è < 25, < 8 µg/L se il BMI è 25-30, < 4,2 µg/L se il BMI è > 30).

La terapia sostitutiva consiste nell'impiego di L-T4 per l'ipotiroidismo centrale, di testosterone (possibilmente per via transdermica) nell'uomo ed estrogeni nella donna per l'ipogonadismo ipogonadotropo (utilizzando invece in entrambi i sessi le gonadotropine ipofisarie per ripristinare la fertilità), di glucocorticoidi (preferibilmente con emivita breve come l'idrocortisone o il cortone acetato) nel caso di iposurrenalismo centrale. Nel caso di sindrome da deficit di ormone della crescita nell'adulto, condizione clinica caratterizzata da un'alterata composizione corporea, da un profilo lipidico e glucidico sfavorevoli, da un peggioramento della funzione cardiovascolare con riduzione della capacità di esercizio fisico aerobico, da un maggior rischio di osteoporosi e correlate fratture, da una riduzione della qualità di vita e da un aumentato rischio di morte, il trattamento sostitutivo con GH ricombinante trova indicazione ampiamente riconosciuta ormai da circa 20 anni. La risposta individuale a tale terapia sostitutiva è, tuttavia, estremamente variabile. Essa è comunque sconsigliata in pazienti

Tabella III. Sintomi dell'ipopituitarismo.

Deficit di ACTH	Deficit di TSH
Astenia	Astenia
Ipotensione	Sonnolenza
Anoressia	Ridotta tolleranza al freddo
Nausea e vomito	Stipsi
Calo ponderale	Aumento ponderale
Disidratazione	Ipotensione
Ipoglicemia	Bradycardia
Ipopigmentazione cutanea	Cute secca e pallida
	Capelli secchi e fini
	Rallentamento dell'attività mentale
	Depressione
Deficit di FSH e LH nella donna	Deficit di FSH e LH nell'uomo
Oligo-amenorrea	Disfunzione erettile
Anovularietà	Sterilità
Riduzione libido	Riduzione libido
Secchezza mucosa vaginale e dispareunia	Regressioni caratteri sessuali secondari
Vampate di calore	Ipotrofia muscolare e riduzione vis
Defluvium capitis	Riduzione volume e consistenza testicoli
Perdita dei peli pubici e ascellari	Ginecomastia
Osteoporosi	Osteoporosi
	Depressione e insonnia
	Aumento adiposità viscerale
	Dislipidemia e insulino-resistenza
Deficit di GH nell'adulto	
Aumento dell'adipe con distribuzione soprattutto viscerale	
Riduzione della massa magra e della forza muscolare	
Diminuzione della densità minerale ossea	
Dislipidemia e insulino-resistenza	
Ipotrofia della cute e degli annessi	
Alterazioni morfofunzionali dell'apparato cardiocircolatorio con aumentato rischio cardiovascolare	

con retinopatia diabetica proliferante e in quelli con neoplasie attive, mentre numerosi studi hanno escluso un maggior rischio di recidiva di neoplasie benigne o maligne o di progressione dell'eventuale residuo del tumore ipofisario (nei pazienti in cui l'ipopituitarismo è causato da tali neoplasie). recidiva tumorale in pazienti con deficit di GH e residuo di neoplasia ipofisaria stabile. In questi casi, tuttavia, un attento e periodico monitoraggio neuroradiologico e campimetrico è specificatamente indicato^{4,5}.

Il diabete insipido

L'ormone antidiuretico (ADH), secreto dalla ipofisi posteriore (neuroipofisi), regola il bilancio idrico dell'organismo. Un deficit di ADH, causato da tumori o interventi neurochirurgici a carico della regione ipotalamo ipofisaria, da malattie granulomatose come l'istiocitosi X, da traumi cranici, oppure di origine autoimmune, genetica, ischemica o idiopatica, determina un quadro clinico caratterizzato da poliuria e polidipsia compensatoria, no-

Tabella IV. Sintomi del diabete insipido.

Poliuria
Nicturia e/o enuresi notturna
Urgenza minzionale
Sensazione di sete intensa
Polidipsia
Astenia, irritabilità e sonnolenza diurna

In caso di disidratazione per alterato senso della sete: secchezza di cute e mucose, ipotensione ortostatica, stipsi, iperpiressia e letargia, fino al coma e alla morte

to anche con il termine di diabete insipido (Tab. IV). L'aumento della diuresi (> 3 l nelle 24 ore), l'escrezione di urine iposmolari (< 300 mOsm/L) e con basso peso specifico (< 1,005), e l'iper-osmolarità plasmatica (> 295 mOsm/L) con sodiemia normale-alta (142-150 mEq/L) confermano la diagnosi. Tuttavia la diagnosi differenziale con la polidipsia primaria (potomania) richiede l'esecuzione del test di deprivazione idrica: nel diabete insipido, al contrario di quanto avviene nel soggetto sano o nel paziente affetto da polidipsia primaria, l'assetamento non determina contrazione delle diuresi, per cui il paziente si disidrata e perde peso in poco tempo, mentre le urine si mantengono ipotoniche e ipo-osmolari. Privo di ogni utilità pratica è invece il dosaggio dell'ADH, effettuato in alcuni laboratori solo a scopo di ricerca. Tra le indagini strumentali è indispensabile eseguire la RMN della regione ipotalamo-ipofisaria con mezzo di contrasto paramagnetico, che generalmente documenta la scomparsa della fisiologica iperintensità della neuroipofisi nelle sequenze T1 pesate, e mette in evidenza la presenza della lesione espansiva patologica nelle forme ipotalamiche tumorali o granulomatose. La RMN anche in assenza del segnale tipico della neuroipofisi deve essere ripetuta a distanza di tempo, perché alcune lesioni sono caratterizzate da crescita lenta e subdola (germino-

mi, istiocitosi X, ecc.). La terapia sostitutiva si basa sulla somministrazione quotidiana di desmopressina (analogo dell'ADH), disponibile in diverse formulazioni, tra cui le più utilizzate sono quelle spray e in compresse orosolubili. La posologia deve essere adeguatamente calibrata per il rischio di sovradosaggio, con conseguente iponatriemia da ritenzione idrica.

In conclusione, la diagnosi e la terapia delle malattie ipofisarie richiedono esperienza endocrinologica e percorsi diagnostico-terapeutici dedicati. Spesso i controlli clinici, di laboratorio o strumentali non si limitano alle verifiche del sistema endocrino e delle sue ghiandole, ma richiedono valutazioni internistiche e pluri-specialistiche. Una stretta collaborazione fra il medico di famiglia e lo specialista acquisisce, in queste malattie croniche e invalidanti sia dal punto di vista fisico che psichico, il valore aggiunto che permette di ottimizzare la salvaguardia della salute, il miglioramento della qualità di vita e l'utilizzazione appropriata delle risorse finanziarie ⁶.

Bibliografia

- 1 Kontogeorgos G. *Classification and pathology of pituitary tumors*. *Endocrine* 2005;28:27-35.
- 2 Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al.; Endocrine Society. *Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:894-904.
- 3 Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273-88.
- 4 Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. *Pituitary insufficiency*. *Lancet* 1998;352:127-34.
- 5 Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. *Adult growth hormone deficiency-benefits, side effects and risks of growth hormone replacement*. *Frontiers in endocrinology* 2013;64:1-14.
- 6 Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. *Central diabetes insipidus in children and young adults*. *N Engl J Med* 2000;343:998-1007.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



Gli adenomi ipofisari rappresentano:

- il 100% dei tumori intracranici
- il 50% dei tumori intracranici
- il 10-15% dei tumori intracranici

L'iperprolattinemia può essere determinata da:

- condizioni fisiologiche
- assunzione di farmaci
- malattie endocrine e sistemiche
- tutte le precedenti
- nessuna delle precedenti

Una diuresi particolarmente aumentata diventa sospetta di diabete insipido quando supera nelle 24 h:

- 1500 cc
- 2000 cc
- 3000 cc

Quali tra questi sintomi è errato nel deficit di GH nell'adulto?

- aumento dell'adipe viscerale
- riduzione della massa magra e della forza muscolare
- ipopigmentazione cutanea
- ipotrofia della cute e degli annessi

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it



PACINI
EDITORE
MEDICINA