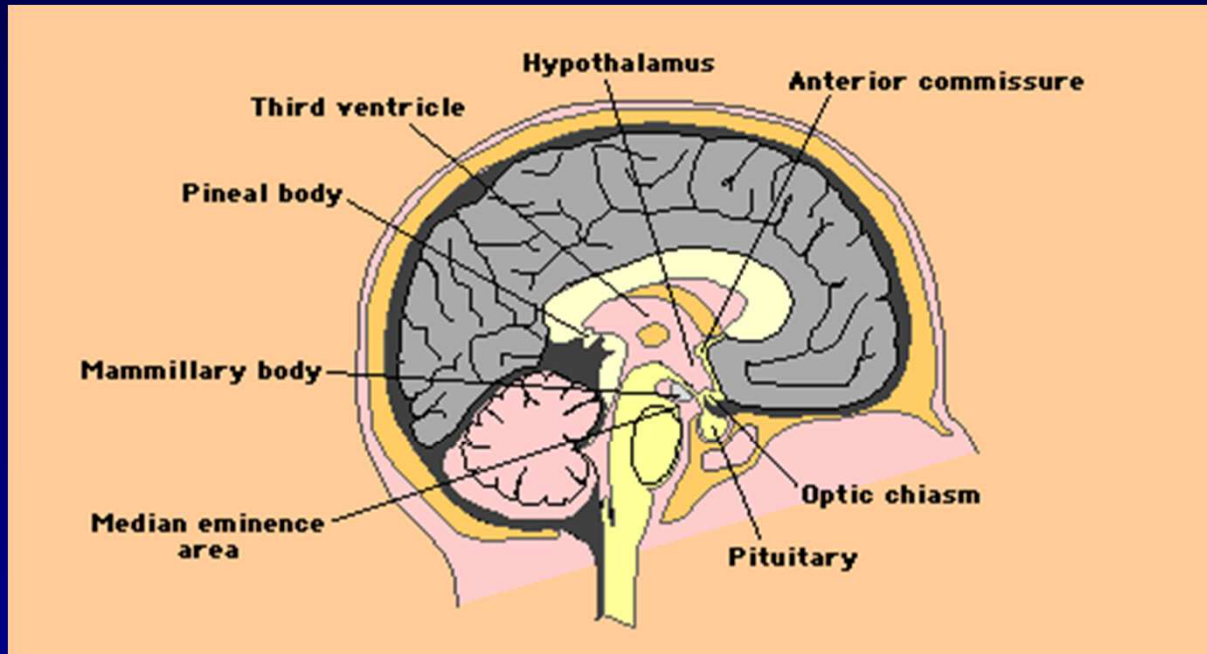
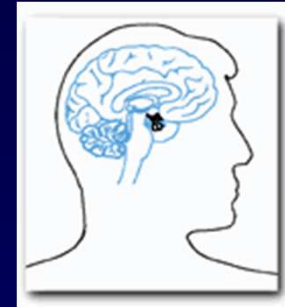
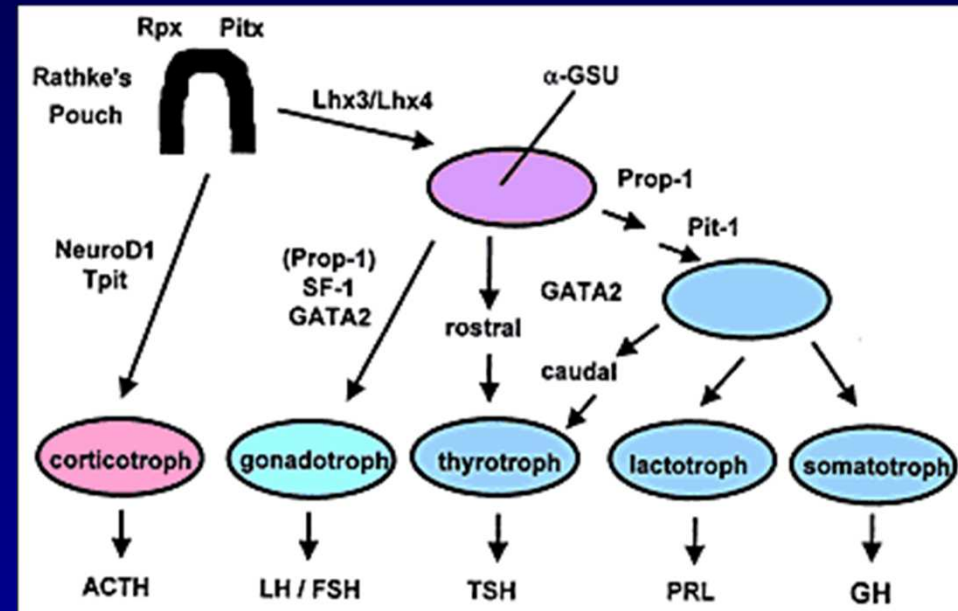
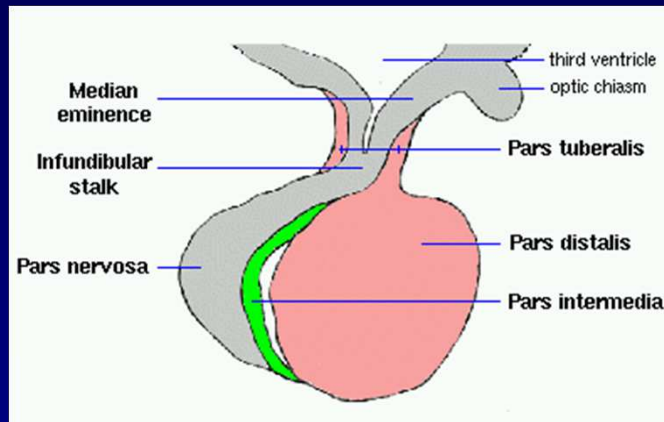
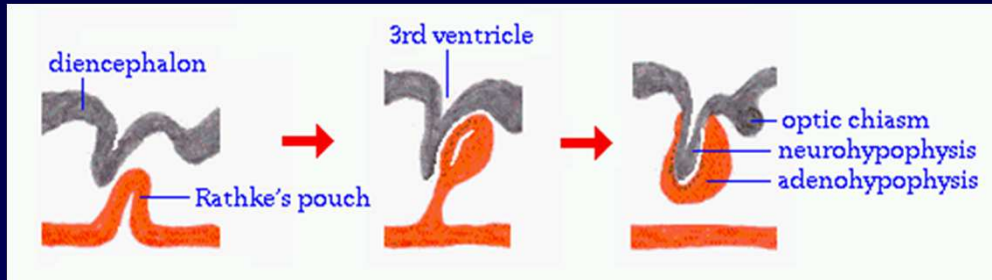


Sistema ipotalamo-ipofisario



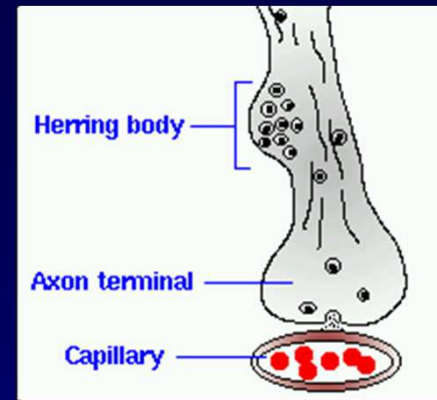
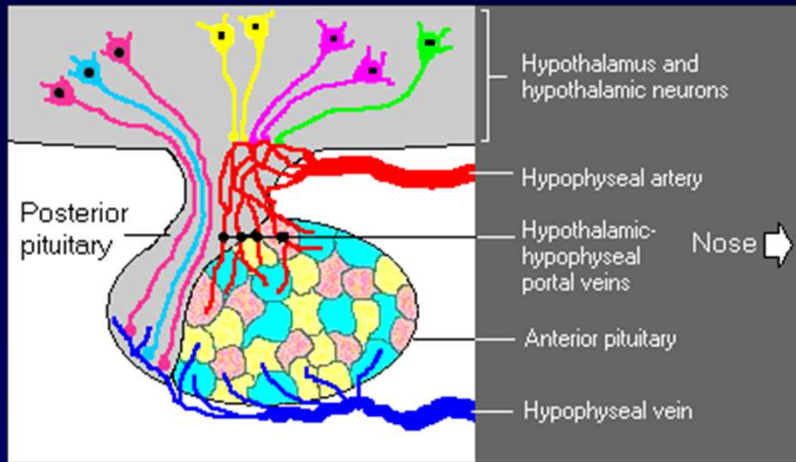
Anatomy of the hypothalamic-pituitary axis Lateral view of the brain showing the relationship of the hypothalamus to the median eminence and the pituitary gland. (Adapted from Krieger, DT, in: Neuroendocrinology, Krieger, DT, Hughes, JC (Eds), Sinauer Associates, Sunderland, MA, 1980, p. 4.)



Pituitary-specific transcription factors involved in the development of the anterior pituitary from Rathke's pouch.

Thyrotrophs, lactotrophs and somatotrophs derive from a common lineage, determined by Prop-1 and Pit-1.

Independent lineages are observed for corticotrophs and gonadotrophs.



Vasopressina
Ossitocina

Ipofisi posteriore

- La neuroipofisi immagazzina e libera due neuropeptidi prodotti dall'ipotalamo (neuroni magnocellulari del nucleo supraottico e paraventricolare)

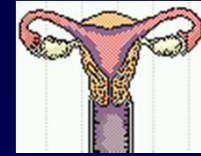
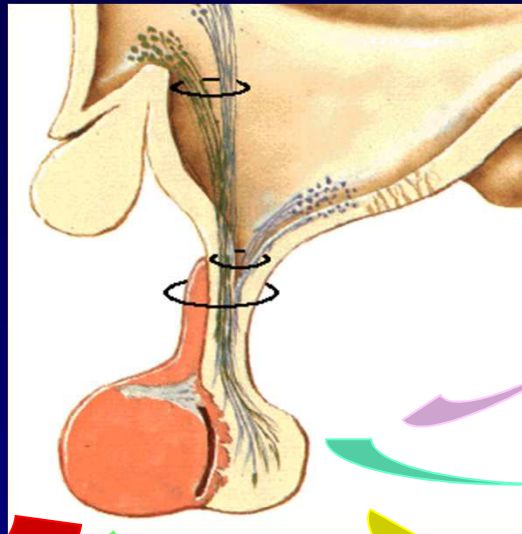
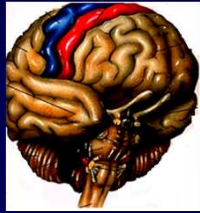
a) **Ossitocina**

coinvolta soprattutto nei meccanismi del parto e dell'eiezione del latte

b) **Arginivasopressina (AVP) o ormone antidiuretico (ADH)**

coinvolta soprattutto nel **bilancio idrico e nel controllo dell'osmolalità plasmatica**

IPOFISI



OT

ADH

LH-FSH

IGF-I

GH

ACTH

TSH

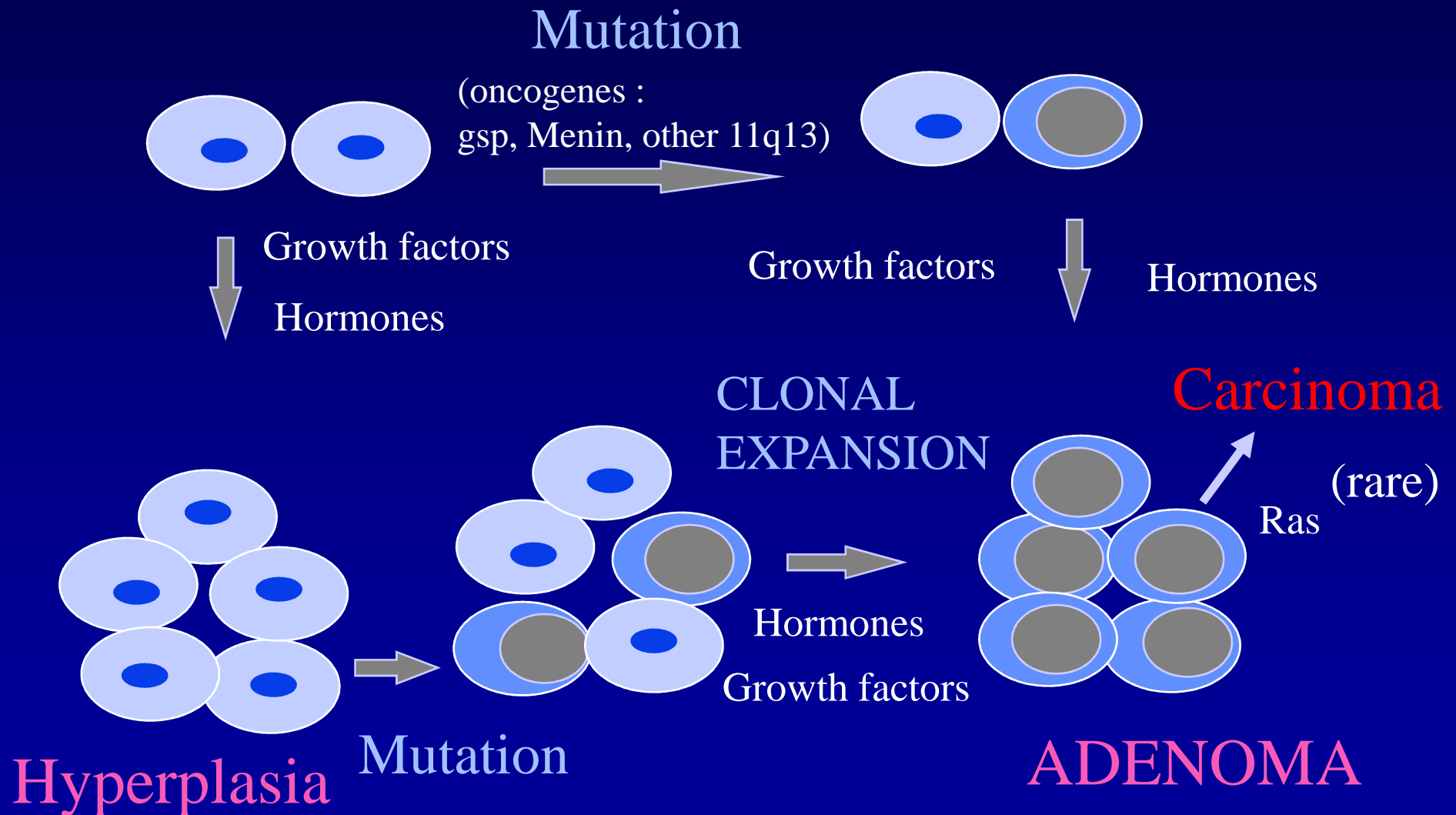
PRL

Testosterone Estradiolo
Progesterone

CORTISOLO

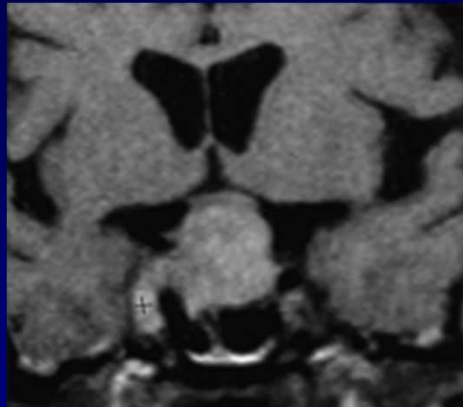
T4, T3

Proposed model of pituitary tumorigenesis

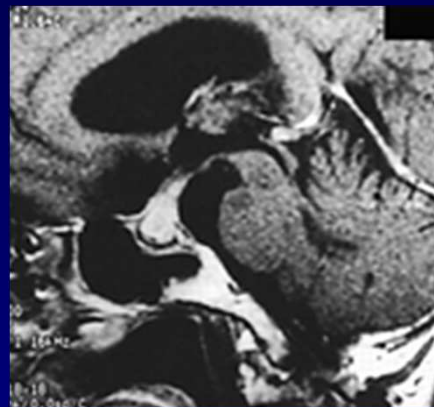


I TUMORI IPOFISARI

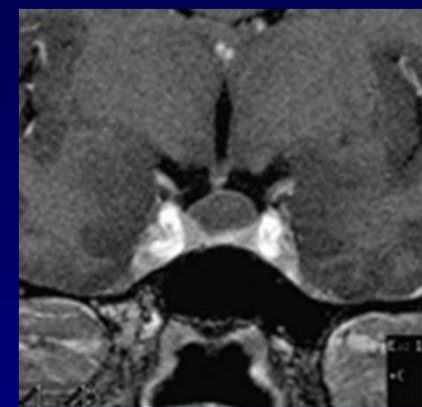
Diagnosi Radiologica



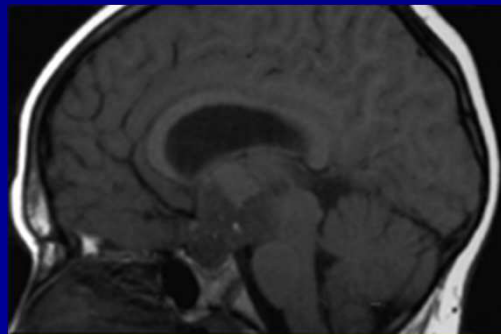
Macroadenoma



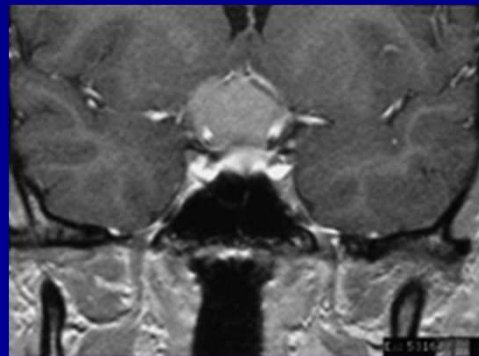
Ipofisite linfocitaria



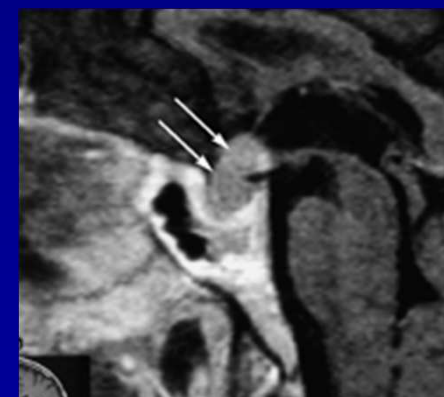
Cisti Tasca di Rathke



Craniofaringioma



Meningioma



Metastasi

I TUMORI IPOFISARI : dati epidemiologici



- ✓ 10 % di tutte le neoplasie intracraniche
- ✓ Prevalenza 19 - 31 per 100.000 abitanti
- ✓ Incidenza annuale 0.5 -7.4 per 100.000 abitanti
 - F = M
 - Tutte le età, compresa quella pediatrica
(3.5 - 8.5 % dei casi età < 20 anni)
 - ↳ Picco di incidenza : 30 - 60 anni
 - 20 - 45 anni nelle donne
 - 35 -60 anni negli uomini

ADENOMI IPOFISARI ⇒ 90%

Tumori sellari/ parasellari ⇒ 10%

I TUMORI IPOFISARI : CAUSE

ADENOMI IPOFISARI > 90%

Tumori delle cellule residue

Craniofaringioma, Cisti tasca di Rathke,
Colesteatoma, Cordoma, Lipoma, Cisti colloidali

Tumori delle cellule germinali primitive

Germinoma, Dermoidi, Teratoma,
Disgerminoma

Gliomi

Glioma ottico-chiasmatico,
Oligodendroglioma, Ependimoma,
Infundiboloma, Astrocitoma, Microglioma

Lesioni Benigne

Menigioma, Encondroma

Lesioni Metastatiche

Polmone, Mammella, etc...

Lesioni infiammatorie o granulomatose

Ascesso (batterico o fungino)
Sarcoidosi
Tubercolosi
Granuloma a cellule giganti
Istiocitosi X
Cisti da echinococco
Mucocele
Ipofisite linfocitaria

Lesioni vascolari

Aneurismi

Miscellanea

Sella vuota
Cisti aracnoidee
Aracnoiditi chiasmatiche-soprasellari

Sindromi genetiche comprendenti tumori ipofisari

Sindrome	Caratteristiche	Cromosoma	Gene	Proteina
Neoplasie endocrine multiple tipo 1 (MEN 1)	Tumori paratiroidi, pancreas endocrino, ipofisi , altro	11q13	MEN 1	MENINA
Acromegalia familiare	Adenoma ipofisario GH-secernente	11q13, altri loci	Non MEN 1	--
Sindrome di Carney	Mixomi cutanei e cardiaci, S. Di Cushing, adenoma ipofisario GH-secernente	2p16	--	--
Sindrome di McCune Albright	Displasia fibrosa poliostotica, macchie cutanee pigmentate, anomalie endocrine (pubertà precoce) adenoma ipofisario GH-secernente	20q13.2 (mosaico)	GNAS1 (gsp)	G5 α

Adapted from Ben-Shlomo & Melmed. Endocrinol Metab Clin North Am 2001, 30:565

ADENOMI IPOFISARI : Classificazione clinico-patologica

Adenomi Funzionanti

GH-PRL-TSH

ASA S. 1999, Endocrinol Metab Clin N Am 28:13

Eccesso di GH

- adenoma somatotropo densamente granulato
- adenoma somatotropo sparsamente granulato
- adenoma mammo-somatotropa

Eccesso di PRL

- adenoma lattotropo
- adenoma a cellule staminali acidofile

Eccesso di TSH

- adenoma tireotropo

ACTH

Eccesso di ACTH

- adenoma corticotropo

Gonadotropine

Eccesso di gonadotropine

- adenoma gonadotropo

Non classificati

Adenoma pluriormonale inusuale

Adenomi non funzionanti

(NF)

adenoma somatotropo silente

adenoma lattotropo silente

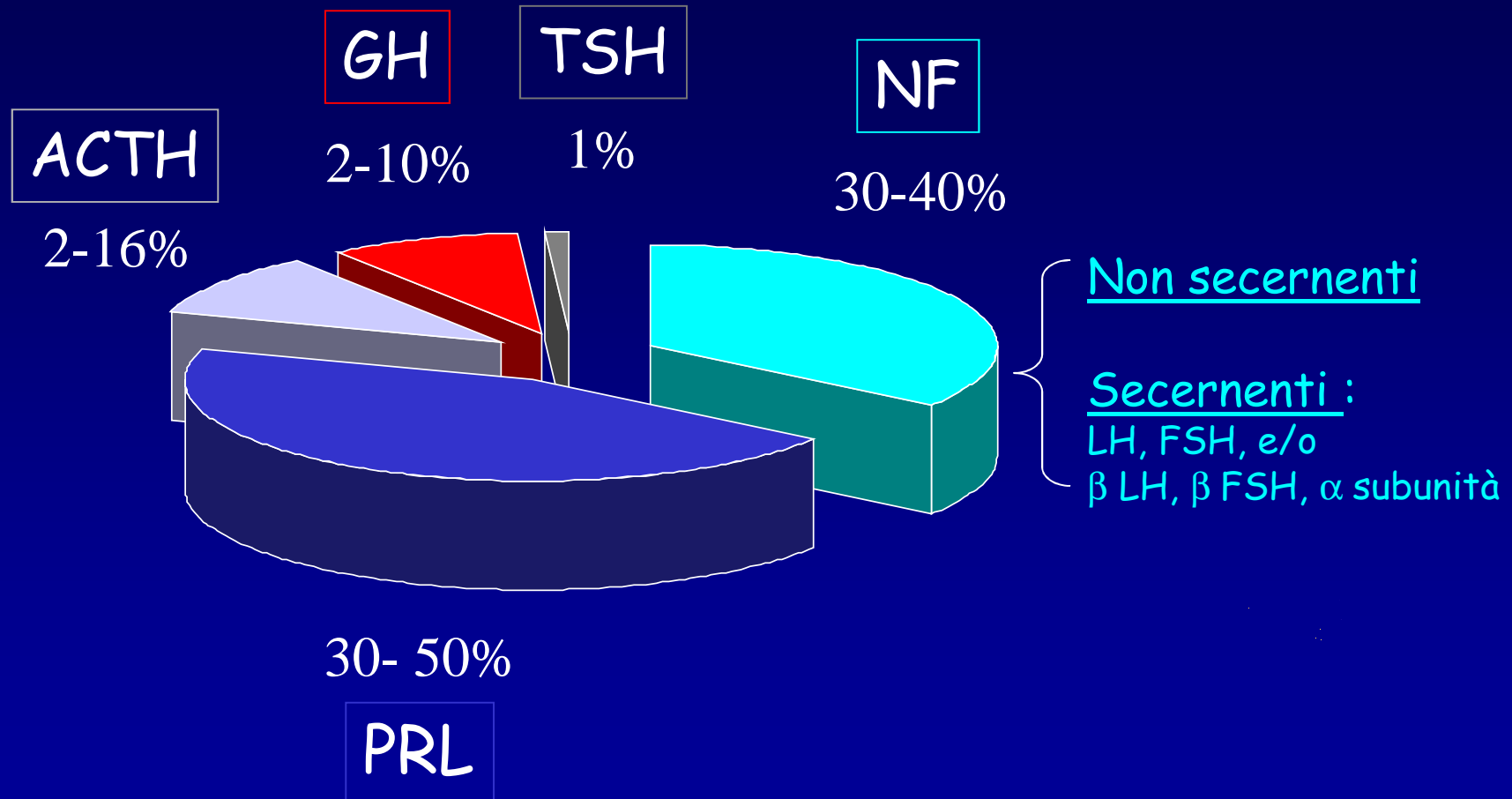
adenoma tireotropo silente

adenoma corticotropo silente

adenoma gonadotropo silente
adenoma a cellule null, oncocitoma

adenoma ormono-negativo

ADENOMI IPOFISARI : classificazione clinica



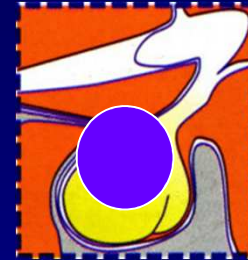
ADENOMI IPOFISARI : classificazione

Microadenoma (< 10 mm)



- ✓ Intrasellare
- ✓ Extrasellare
- ✓ Ectopico (raro)

Macroadenoma (> 10 mm)

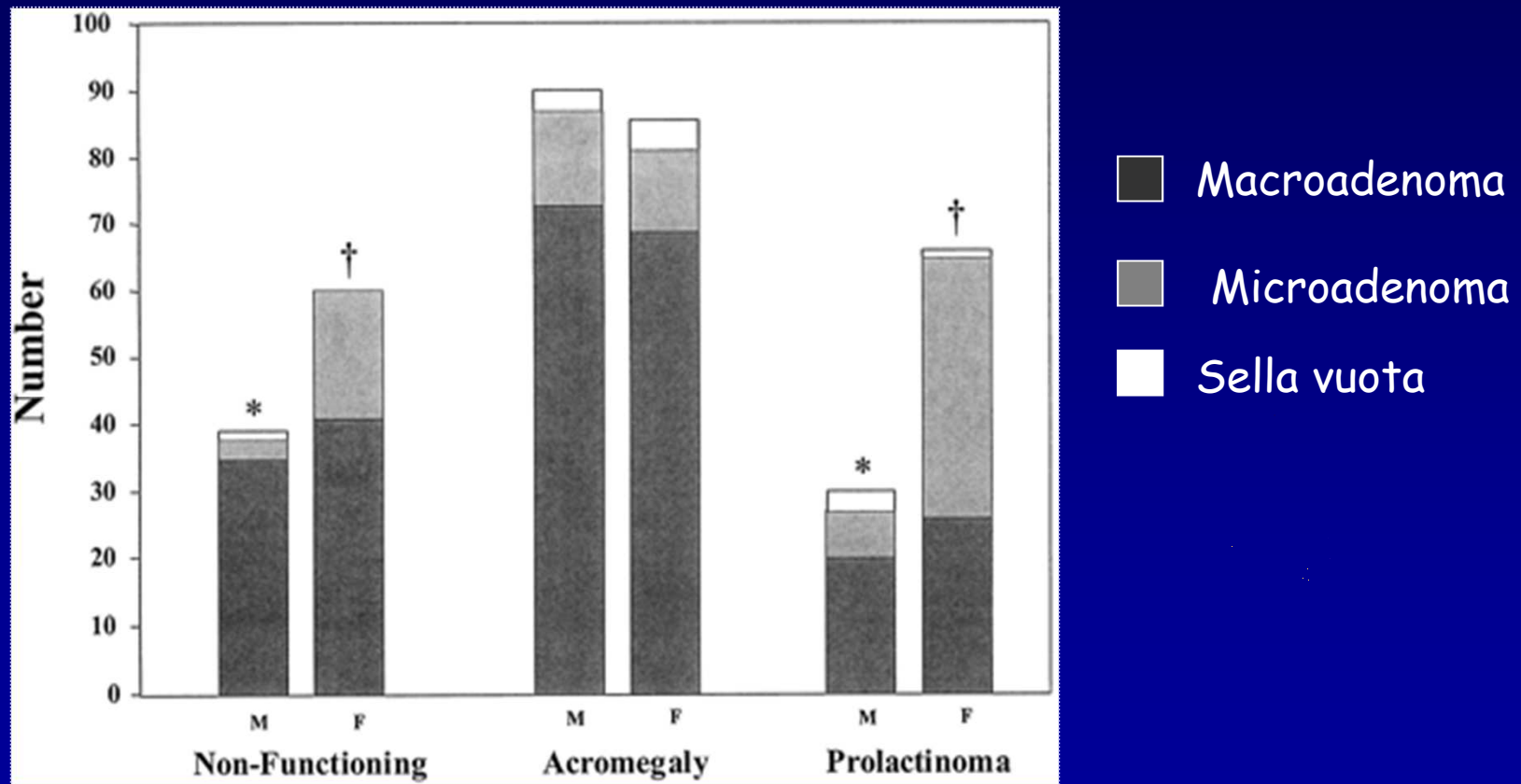


Invasivo
Aggressivo
Metastatizzante
(*carcinoma*)

Adapted from : Kovasc et al. Am Cancer Soc, 1996

I TUMORI IPOFISARI : Inquadramento Clinico

Distribuzione dei diversi tipi di adenomi ipofisari sulla base di dimensioni e sesso - da un registro retrospettivo di 371 pazienti -



Drange et al. JCEM 85: 168, 2000

I TUMORI IPOFISARI : Inquadramento Clinico

Modalità di presentazione

Incidentale

- 1.5 - 27% dei casi → studi autoptici
 - ↳ 11.3% metanalisi di 12300 autopsie
(Teramoto et al.1994)
- 3.7 - 20% dei casi → TC
 - 10% dei casi → RMN
(Aron et al. 2000)

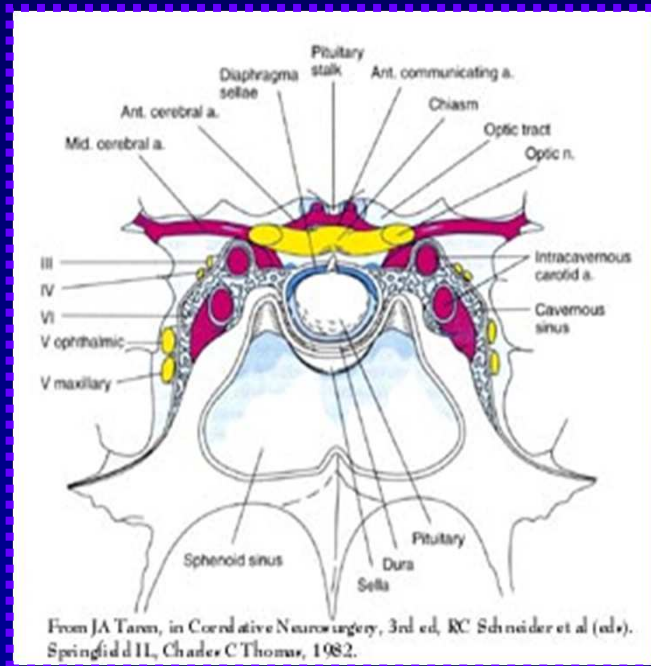
Segni e/o sintomi clinici

- Segni neurologici
(effetto massa)
- Ipofunzione ipofisaria
- Iperfunzione ipofisaria



I TUMORI IPOFISARI : Inquadramento Clinico

Segni neurologici (effetto massa)

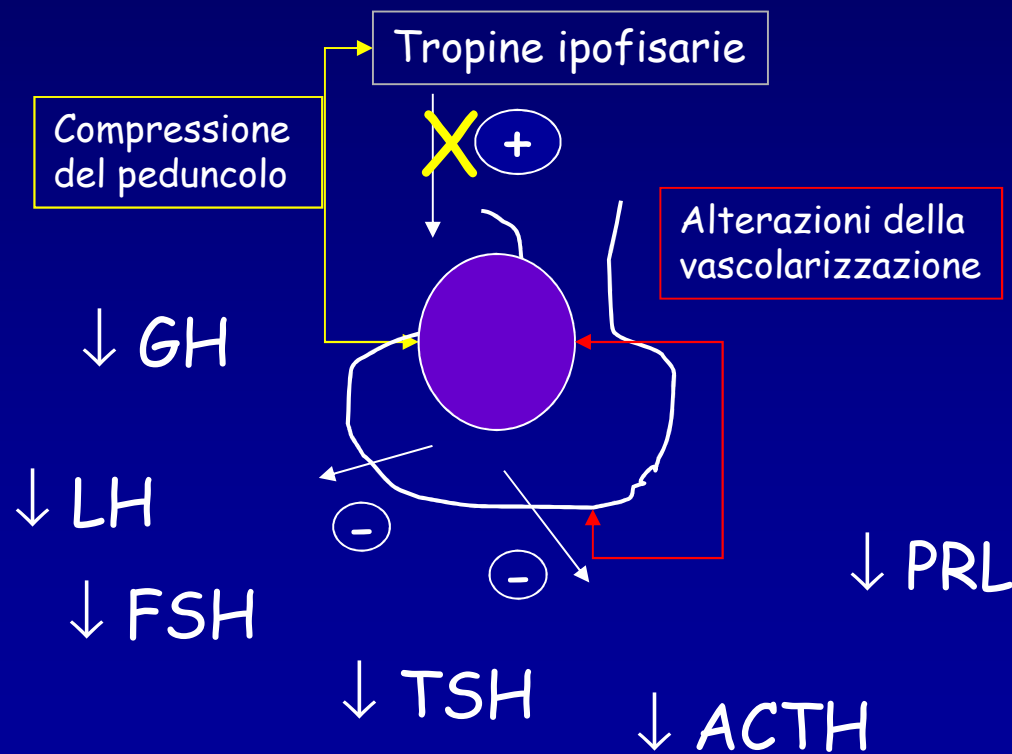


- ✓ Cefalea
- ✓ Disturbi del campo visivo
- ✓ Diplopia, oftalmoplegia
- ✓ Rinoliquorrea
- ✓ Idrocefalo ostruttivo
- ✓ Epilessia temporale (rara)
- ✓ **Apoplessia ipofisaria**
cefalea acuta, diplopia, amaurosi

I TUMORI IPOFISARI : inquadramento clinico

IPOPITUITARISMO

- Deficit di GH
- Ipogonadismo ipogonadotropo
- Ipotiroidismo centrale
- Ipocorticosurrenalismo secondario

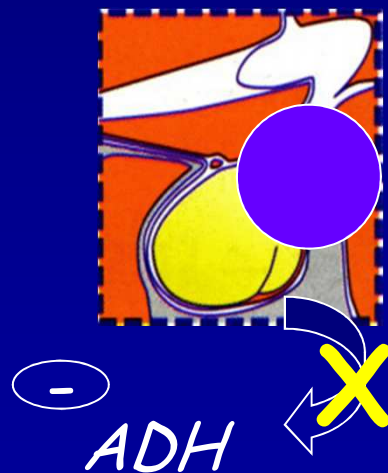


I TUMORI IPOFISARI : inquadramento clinico

DIABETE INSIPIDO : raro negli adenomi

↙ 1% dei pazienti con disturbi visivi

Deve fare pensare ad una massa sellare/parasellare:



- ✓ Tumore metastatico (nel 20% dei casi)
- ✓ Craniofaringioma
- ✓ Germinoma
- ✓ Istiocitosi X
- ✓ Ipofisite linfocitaria

Sindromi da iperfunzione



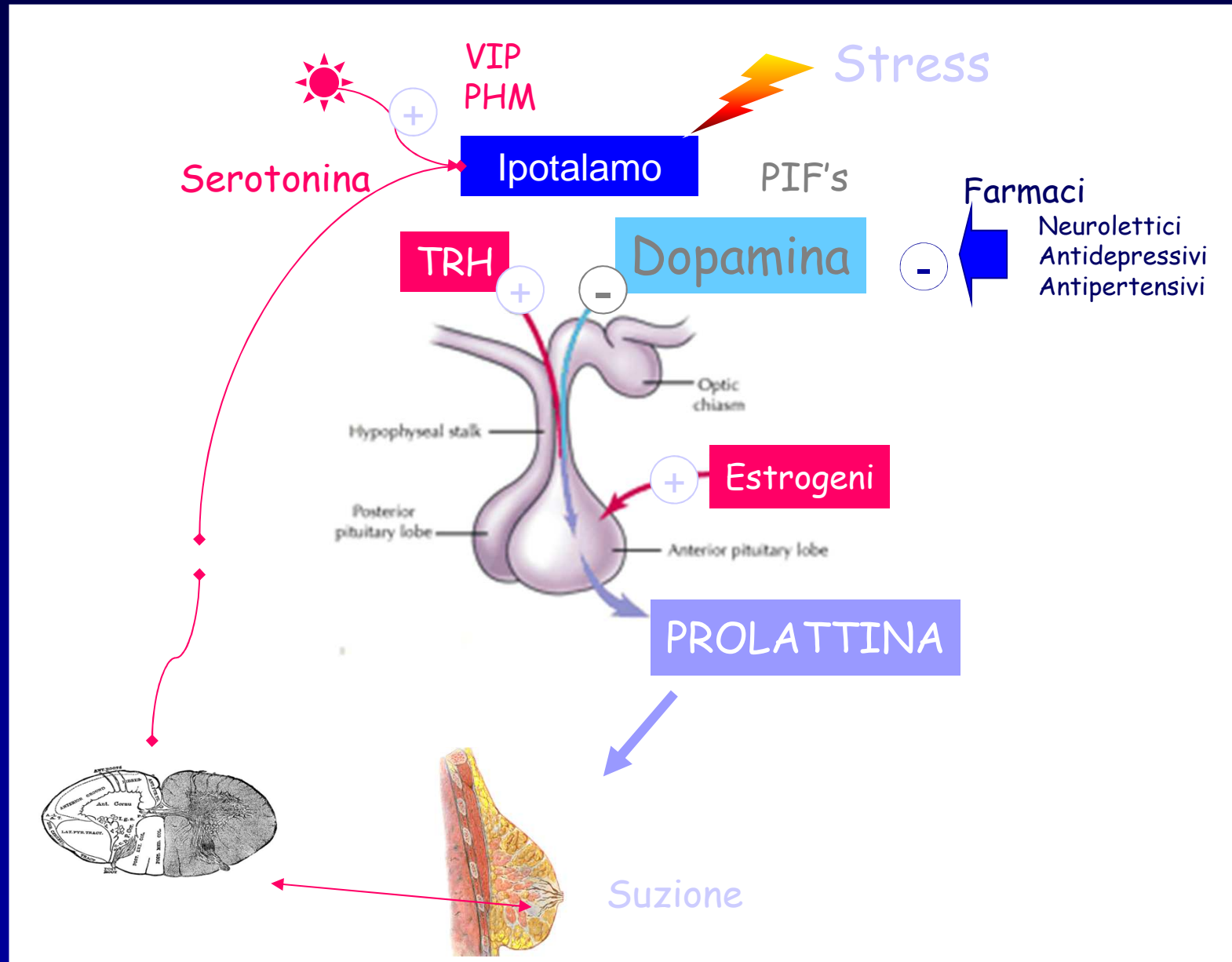
PRL omi

GH omi

ACTH omi

TSH omi

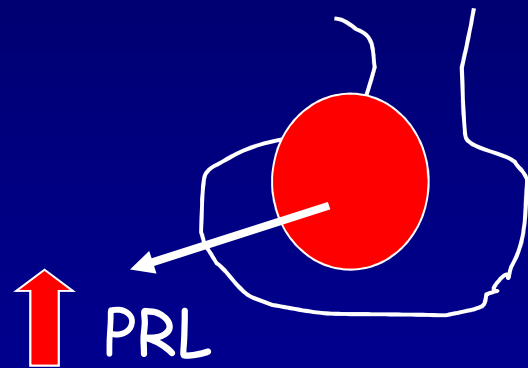
Regolazione della Secrezione di Prolattina



I TUMORI IPOFISARI : Inquadramento Clinico

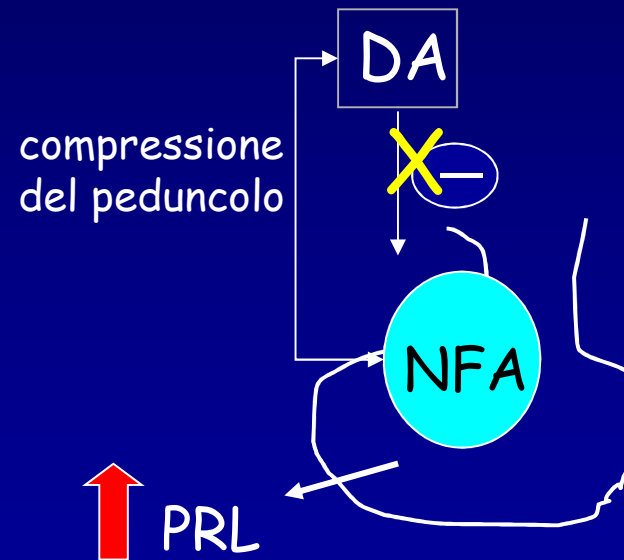
IPERPROLATTINEMIA - *in presenza di massa sellare* -

Adenoma secernente PRL



PRL > 250 ng/ml

Pseudoprolattinoma



PRL < 150 ng/ml

PROLATTINOMA

PRINCIPALI MANIFESTAZIONI CLINICHE

- Disturbi visivi (19%)
- Cefalea (46%)
- Sintomi di ipogonadismo (70%)
- Galattorrea (49%)
- Astenia (17%)
- Incremento ponderale (13%)

TERAPIA DEL PROLATTINOMA

- 1) Medica con agonisti dopaminergici
- 2) Chirurgia
- 3) Radioterapia (bassa efficacia)

MACROPROLATTINOMA:

*E' importante la diagnosi differenziale con il
macroadenoma non secernente dove la
terapia è essenzialmente chirurgica*

ADENOMA IPOFISARIO NON SECERNENTE

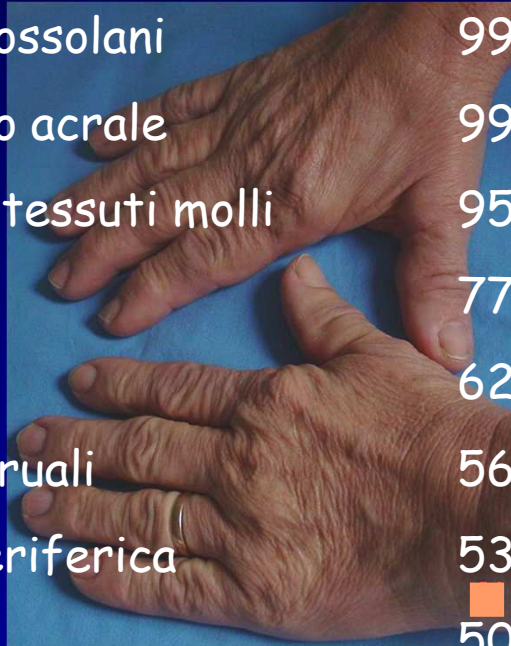
PRINCIPALI MANIFESTAZIONI CLINICHE

- Disturbi visivi (48 %)
- Cefalea (48%)
- Sintomi di ipogonadismo (35%)
- Galattorrea (17%)
- Astenia (20%)
- Incremento ponderale (13%)

I TUMORI IPOFISARI : Inquadramento Clinico

ACROMEGALIA : segni e sintomi

	%		%
Lineamenti grossolani	99	Disturbi campo visivo	39
Ingrandimento acrale	99	Sonnolenza diurna	32
Ispessimento tessuti molli	95	Osteoartriti	31
Cefalea	77	Debolezza muscolare	30
Iperidrosi	62	S. del tunnel carpale	28
Disturbi mestruali	56	Ipertricosi	28
Neuropatia periferica	53	Diabete mellito, IGT	24
Parestesie	50	Iperprolattinemia	18
Impotenza	41	Gozzo	11
Ipertensione	41	Galattorrea	10
Malattia cardiovascolare	40		



I TUMORI IPOFISARI : ACROMEGALIA

Determinanti la sopravvivenza :

(Rajasoorya, 1994)

Livelli di GH	p< 0.0001
Ipertensione	p< 0.02
Cardiopatìa	p< 0.03
Diabete mellito	p< 0.03
Durata dei sintomi	p< 0.02

Cause di morte:

(Clayton, 1997)

Cardiovascolari	38.5 - 62.5 %
Respiratorie	0 - 25 %
Neoplastiche	9 - 24 %

I TUMORI IPOFISARI : inquadramento clinico

ACROMEGALIA

Ritardo medio della diagnosi : 7-12 anni
(Rajasoorya, 1994 - Nabarro, 1987)

*Prolungata esposizione ad
eccessivi livelli circolanti di GH e di IGF-I*



Incremento del tasso di mortalità di circa 3 volte

(Shimon & Melmed, 2001)

I TUMORI IPOFISARI : ACROMEGALIA



17 anni



33 anni



35 anni



37 anni



45 anni



56 anni



GIGANTISMO

Robert Persing Wadlow

Nato nel 1918 morto nel 1940



5 anni : 160 cm, indossava gli abiti di un ragazzo di 17 anni



13 anni : 220 cm
120 kg



18 anni : 265 cm
176 kg



22 anni : 270 cm
213 kg

I TUMORI IPOFISARI : ACTH-oma

S. di Cushing : segni e sintomi



Obesità centrale	79-97	%
Pletora faciale	50-94	
Ridotta tolleranza glucidica	39-90	
Debolezza, miopatia prossimale	29-90	
Ipertensione	74-87	
Disturbi psichici	31-86	
Ecchimosi	23-84	
Irsutismo	64-81	
Disturbi mestruali, Impotenza	55-80	
Acne	26-80	
Strie rubre	51- 71	
Edemi arti inferiori	28-60	
Osteoporosi, Fratture vertebrali	40-50	
Poliuria, polidipsia	25-44	
Iperpigmentazione	4-16	
Cefalea	0-47	
Esoftalmo	0-33	
Tinea versicolor	0-30	
Ipotassiemia	0-15	



I TUMORI IPOFISARI : Inquadramento Clinico

La malattia di Cushing deve essere differenziata da :

- S. di Cushing da patologia surrenalica
- S. di Cushing da ACTH ectopico
- Pseudocushing

Adenoma secernente ACTH
non sempre visualizzabile



DIAGNOSI BIOCHIMICA

Diagnosi differenziale tra le varie forme di ipercortisolismo

1. **S. di Cushing non ACTH dipendente** ⇒ **patologia surrenalica**

→ iperplasia/adenoma/carcinoma secernente glucocorticoidi

2. **S. di Cushing ACTH dipendente**

⇒ **Malattia di Cushing** {
Microadenoma (90%) {
Macroadenoma
Sella vuota

Visibile alla RMN
Non visibile alla RMN

⇒ **S. di Cushing ectopica** (produzione ectopica di ACTH o CRF,
più spesso da neoplasie polmonari o del pancreas endocrino)

3. **Pseudocushing** ⇒ depressione, alcolismo, obesità grave

S. di Cushing iatrogena ⇒ assunzione cronica di glucocorticoidi

I TUMORI IPOFISARI : Inquadramento Clinico



TSH-oma : segni e sintomi

	%
Precedente tiroidectomia	33
Severa tireotossicosi	24
Gozzo	93
Noduli tiroidei	72
Macroadenoma	87
Difetti del campo visivo	41
Cefalea	20
Disturbi mestruali	32

