

IPOFISI - ADENOIPOFISI

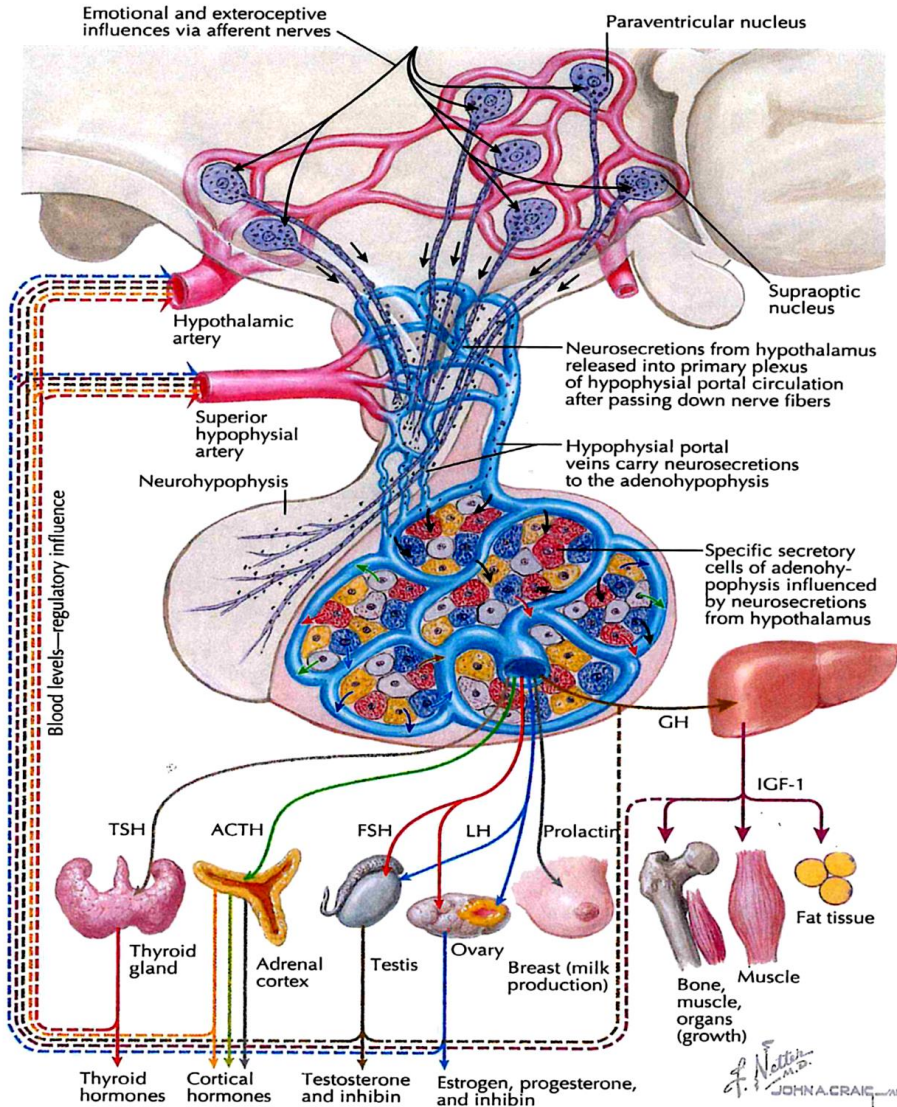
LEZIONE 6

IPOFISI - ADENOOIPOFISI

1. Adenoipofisi
2. Sistema portale ipotalamo-ipofisi
3. Adenomi ipofisari
4. Prolattinomi
5. Acromegalia

Adenoipofisi – ipofisi anteriore(1)

Adenoipofisi (ipofisi anteriore) costituita da cellule ad attività secretoria (che trattiene con l'ipotalamo rapporti anatomici solo vascolari)



Cell	Hormone	Chemistry	Physiological Action
Somatotropes 40%	Growth hormone (GH) (somatotropin)	Single chain of 191 amino acids	Stimulates body growth; stimulates secretion of insulin-like growth factor-1; stimulates lipolysis; inhibits actions of insulin on carbohydrate and lipid metabolism
Corticotropes 20%	Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (corticotropin)	Single chain of 39 amino acids	Stimulates production of glucocorticoids and androgens by the adrenal cortex; maintains size of zona fasciculata and zona reticularis of cortex
Thyrotropes 10%	Thyroid-stimulating hormone (TSH) (thyrotropin)	Glycoprotein of two subunits, α (89 amino acids) and β (112 amino acids)	Stimulates production of thyroid hormones by thyroid follicular cells; maintains size of follicular cells
Gonadotropes 10%	Follicle-stimulating hormone (FSH) Luteinizing (LH) hormone	Glycoprotein of two subunits, α (89 amino acids) and β (112 amino acids) Glycoprotein of two subunits, α (89 amino acids) and β (115 amino acids)	Stimulates development of ovarian follicles; regulates spermatogenesis in the testis Causes ovulation and formation of the corpus luteum in the ovary; stimulates production of estrogen and progesterone by the ovary; stimulates testosterone production by the testis
Lactotropes-Mammotropes 10-20%	Prolactin (PRL)	Single chain of 198 amino acids	Stimulates milk secretion and production

Adenoipofisi – ipofisi anteriore (2)

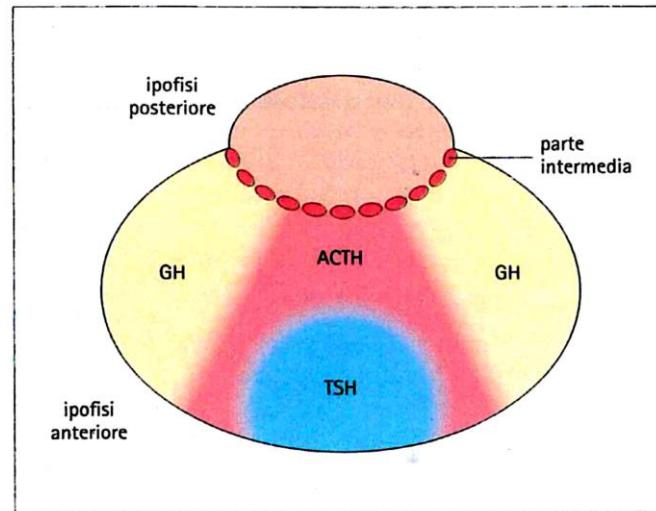


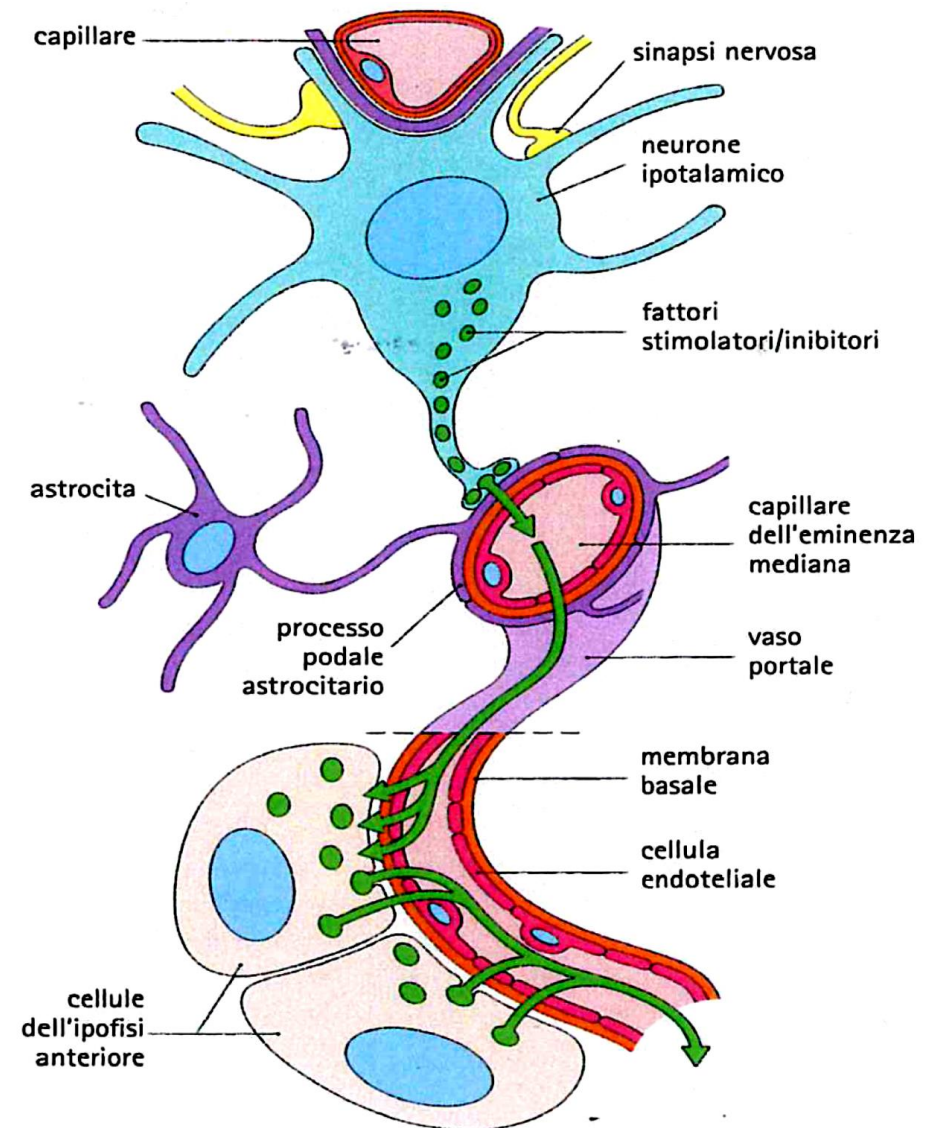
Fig. 14.5 Distribuzione delle cellule dell'ipofisi anteriore. Schema di una sezione trasversale del lobo distale dell'ipofisi. Le porzioni laterali contengono molte cellule somatotrope, che secernono GH, mentre le cellule corticotrope, che secernono ACTH, β -lipotropina, α -MSH e β -endorfina sono concentrate nella parte mediana della ghiandola, proprio di fronte all'ipofisi posteriore. Le cellule tireotrope, che secernono TSH, sono concentrate nella parte anteriore. Le cellule mammotrope secernenti PRL e le gonadotrope secernenti FSH e LH sono distribuite uniformemente in tutta la ghiandola, frammiste agli altri tipi cellulari.

Sistema portale ipotalamo-ipofisi

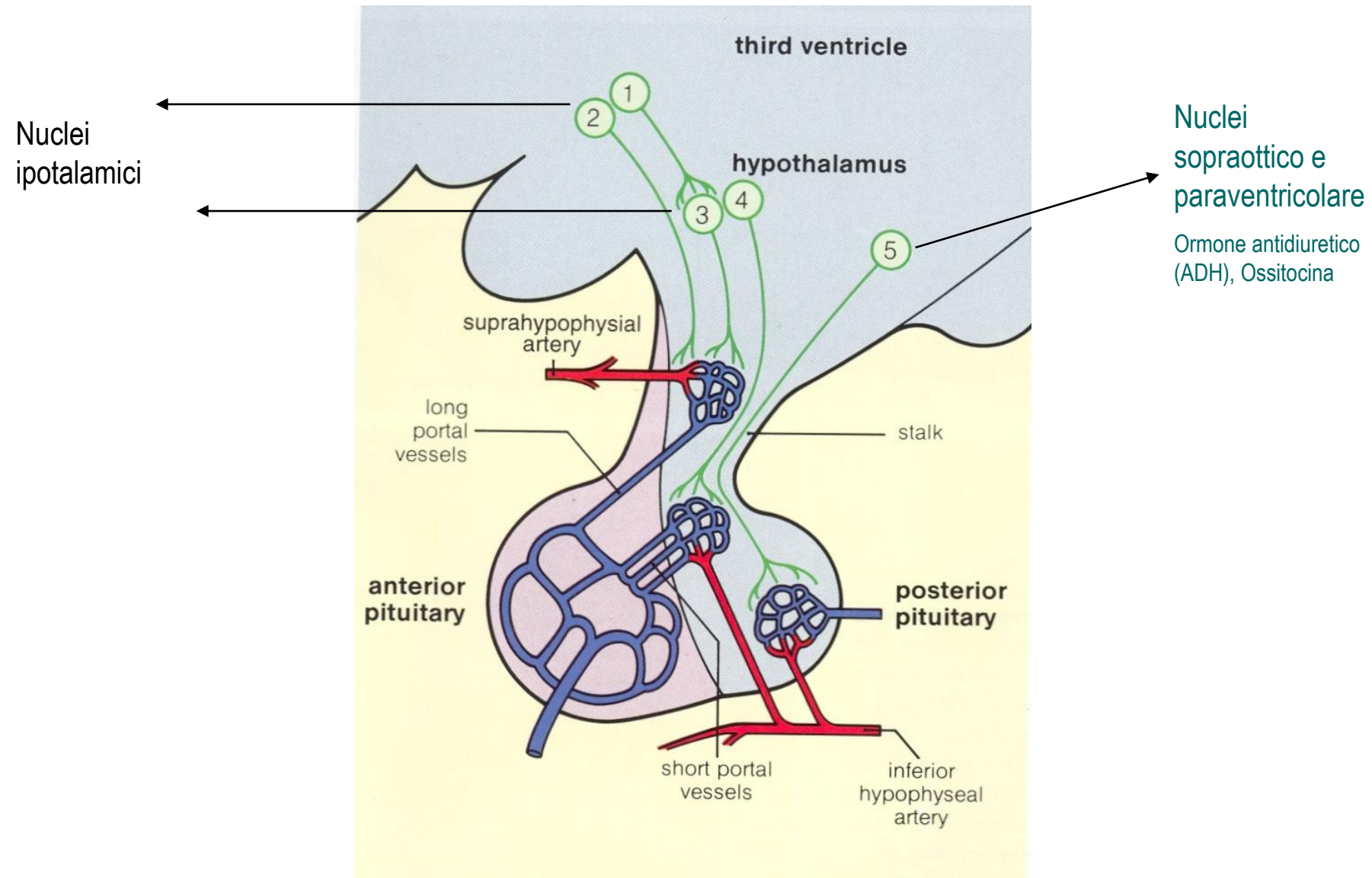
SISTEMA IPOTALAMO-IPOFISI

Quasi tutta l'attività secretoria ipofisaria è controllata dall'ipotalamo. Infatti, se asportassimo l'ipofisi dalla sua posizione, trapiantandola in altra zona, la sua attività secretoria diminuirebbe marcatamente (salvo PRL). In particolare questa regolazione avviene attraverso il rilascio dall'ipotalamo di **ormoni stimolatori** (releasing hormones) o **inibitori** (inhibitory hormones) nel **sistema portale ipotalamo-ipofisario** (descritto da Popa e Fielding).

Hormone	Structure	Primary Action on Anterior Pituitary
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)	Peptide of 3 amino acids	Stimulates secretion of TSH by thyrotropes
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	Single chain of 10 amino acids	Stimulates secretion of FSH and LH by gonadotropes
Corticotropin-releasing hormone (CRH)	Single chain of 41 amino acids	Stimulates secretion of ACTH by corticotropes
Growth hormone-releasing hormone (GHRH)	Single chain of 44 amino acids	Stimulates secretion of growth hormone by somatotropes
Growth hormone inhibitory hormone (somatostatin)	Single chain of 14 amino acids	Inhibits secretion of growth hormone by somatotropes
Prolactin-inhibiting hormone (PIH)	Dopamine (a catecholamine)	Inhibits synthesis and secretion of prolactin by lactotropes



Sistema portale ipotalamo-ipofisi



Adenomi ipofisari

- Adenomi ipofisari rappresentano circa il 15% delle neoplasie intracraniche
- In una metanalisi pubblicata nel 2004, la prevalenza degli adenomi ipofisari nella popolazione generale è risultata essere del 16.7% (**14.4% in casistiche autoptiche e del 22.5% in casistiche radiologiche**) [*Ezzat S, Cancer 2004*]
- **Microadenomi < 10 mm Macroadenomi > 10 mm**
- Microadenomi ipofisari si riscontrano nel 10-38% delle RM e i macroadenomi nel <1%.
- **Prolattinomi (40-50%), SPA [silent pituitary adenoma] (25%), adenomi GH-secernenti (20%), ACTH-secernenti (8-10%), mentre TSHomi sono rarissimi.**

Prolattinomi (1)

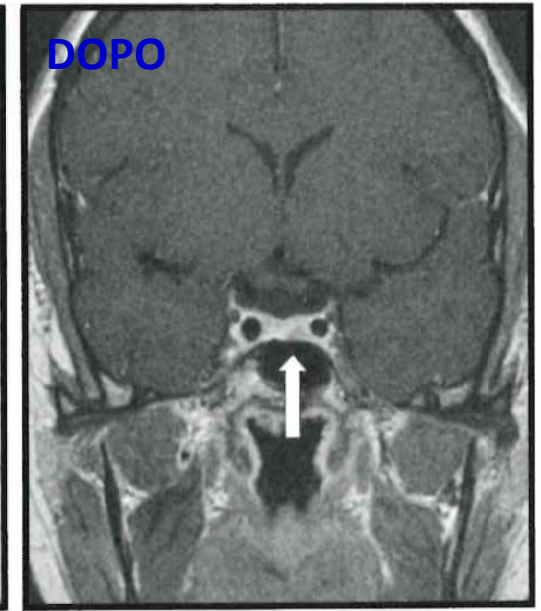
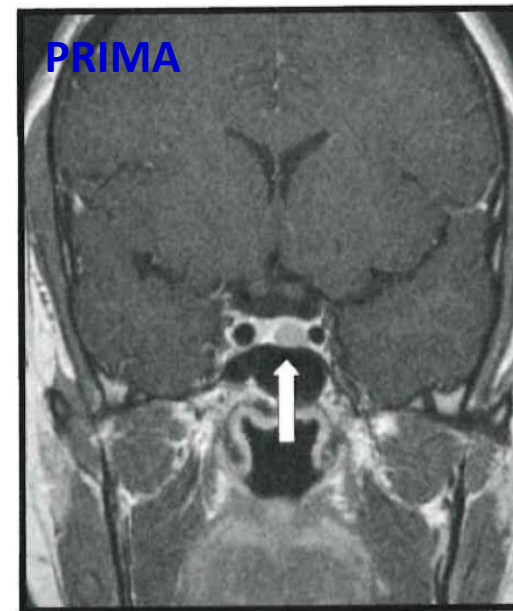
- Adenoma ipofisario più frequente 50 casi su 100000 abitanti
- Prolattinomi sono adenomi costituiti da cellule mammotrope (90%), cellule mammosomatotrope (10%)
- Di solito sporadici, genetici -rari- nelle MEN 1, da sospettare se microadenoma in < 20 anni o macroadenoma < 30 anni
- 99% sono benigni
- **MANIFESTAZIONI CLINICHE.** La prolattina inibisce le gonadotropine e stimola la lattazione. Nella donna, questo porta ad amenorrea (associata a galattorrea). Nell'uomo compare un ipogonadismo ipogonadotropo con calo del testosterone, calo della libido, disfunzione erettile, atrofia testicolare, alopecia, riduzione delle masse muscolari (non compare galattorrea). Negli uomini la diagnosi viene fatta più tardi, più facile trovare macroadenomi (la stessa cosa nelle donne in menopausa). I macroadenomi possono dare **disturbi compressivi, cefalea, emianopsia bilaterale, diplopia** e ptosi, **ipopituitarismo**.

Prolattinomi (2)

- **DIAGNOSI** – dosaggio ematico prolattina e RMN con mdc.

Algoritmo diagnostico dell'iperprolattinemia	
PRL 5-20 ug/L F; 5-15 ug/L M	v.n.
PRL < 100 ug/L	Farmaci. TSH. IRC. CURVA PRL Disconnessione del peduncolo, microPRL (RMN se esclusi farmaci)
PRL > 150 ug/L	RMN (verosimile microPRL)
PRL > 250 ug/L	RMN (verosimile macroPRL)

Farmaci che causano iperPRL	
Antipsicotici/ Neurolettici	Fenotiazine, Butirrofenoni, Antipsicotici
Antidepressivi	Antidepressivi triciclici SSRI I-MAO
Antipertensivi	Verapamil Metil-dopa Reserpina
Farmaci gastrointestinali	Metoclopramide, Domperidone Sulpride
Altri	Estrogeni, Cocaina, Oppiacei



- **TERAPIA** – **dopamino agonisti** (la PRL è regolata da inibizione di dopamina) cabergolina 0.25 mg-3 mg/settimana. Cabergolina riduce PRL e porta a *shrinkage* della massa adenomatosa. **Chirurgia**.

Acromegalia (1)

- L'**acromegalia** è una malattia sistemica causata da un **eccesso di GH dopo la saldatura delle epifisi** (si parla di ***gigantismo*** quando l'ipersecrezione di GH avviene prima della saldatura delle epifisi).
- 28-137 casi/milione
- Nel 95% dei casi è legata ad un **adenoma ipofisario sporadico somatotropo puro**

Tabella 2.3. Cause di acromegalia		
Eccesso di GH eutopico	Eccesso di GH ectopico	Eccesso di GHRH
Adenoma ipofisario sporadico Istotipo • somatotropo densamente granulato • somatotropo sparsamente granulato • misto a cellule somatotrope e lattotrope • mammosomatotropo • a cellule staminali acidofile • pluriormonale	Adenoma ipofisario ectopico: • clivus • seno sfenoidale • seno cavernoso • soprasellare Neoplasia neuroendocrina del pancreas Linfoma non-Hodgkin Carcinoide bronchiale Neoplasia neuroendocrina sviluppata da teratoma cistico maturo dell'ovaio Iatrogeno	Intracranico • Gangliocitomi intrasellari Extracranico • Carcinoide bronchiale • Neoplasia neuroendocrina del tratto gastroenteropancreatico • Feocromocitoma e paraganglioma • Neoplasia neuroendocrina del timo • Carcinoma polmonare a piccole cellule • Carcinoma midollare della tiroide
Carcinoma ipofisario Malattie familiari: • MEN 1 (mutazione gene MEN1) • MEN 4 (mutazione CDKN1B) • Sindrome di McCune-Albright (mutazione gene GNAS) • Carney complex (mutazione gene PRKAR1A) • 3PAs syndrome (mutazione SDHx) • Adenoma ipofisario familiare isolato, FIPA (mutazione AIP) • Acrogigantismo X-linked, XLAG (mutazione GPR101)		

Prognatismo
Macroglossia

Acromegalia (2)

Effetti clinici eccesso GH adulto

Ipertrofia e iperplasia soprattutto dei tessuti osteoarticolari e molli

- Modificazioni cute e tessuti molli
- Artrosi degenerativa (colonna, anche, ginocchia)
- Sindrome del tunnel carpale
- Ipertensione arteriosa
- Cardiomiopatia (dilatativa)
- Insufficienza aortica e mitralica
- FA, TPSV, blocchi di branca
- Aneurismi intracranici
- Apnee notturne
- Polipi e ca colonretto
- IGT o diabete mellito [***GH antagonizza insulina***]
- Osteoporosi secondaria

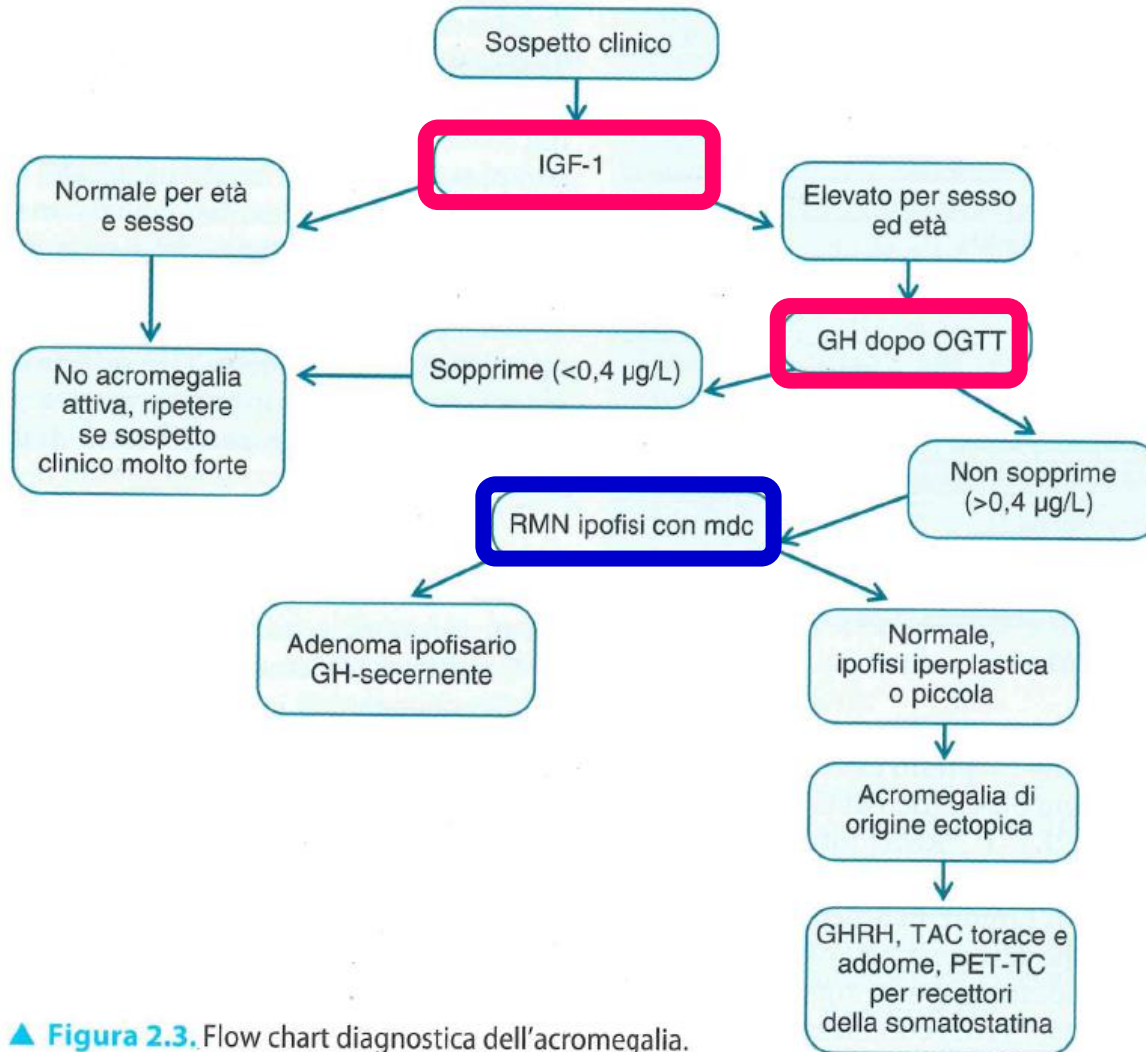


Bozze frontali
prominenti



Ispessimento labbra,
naso e orecchie

Acromegalia (3)



▲ **Figura 2.3.** Flow chart diagnostica dell'acromegalia.

Studio delle complicanze dell'acromegalia

Campo visivo computerizzato

SOF

Colonscopia (+ biopsie)

Ecografia collo (+ FNAB)

Ecografia addome

EGA

Spirometria

Polisonnografia

ECG

Ecocardiografia

Holter PA 24 ore

AngioRMN del distretto intracranico

Rx colonna

Densitometria

Studio metabolismo glucidico

Acromegalia (4)

- **CHIRURGIA** – la terapia di prima scelta è la **chirurgia trans-naso-sfenoidale** soprattutto nei pazienti con probabilità di remissione. Remissione 70% micro 50% macro – poi bisogna vedere anche il tipo di estensione). La remissione si valuta a 3 mesi. Complicanze: diabete insipido e ipopituitarismo.
- **TERAPIA FARMACOLOGICA** – **Ligandi dei recettori somatostatina** I generazione (**octreotide, lanreotide**) che si legano ai SSTR2; Ligandi dei recettori della somatostatina di tipo II (**pasireotide**) che si lega al SSTR5; dopamino-agonisti (**cabergolina**); antagonista del recettore del GH (**pegvisomant**) l'unico però che non inibisce la crescita dell'adenoma.
- **RADIOTERAPIA** convenzionale o radiochirurgia stereotassica (gamma knife) sono terapia di seconda linea in caso di persistenza di malattia dopo neurochirurgia e con resistenza alla terapia.