

IPOFISI – PitNET secernenti

LEZIONE 4

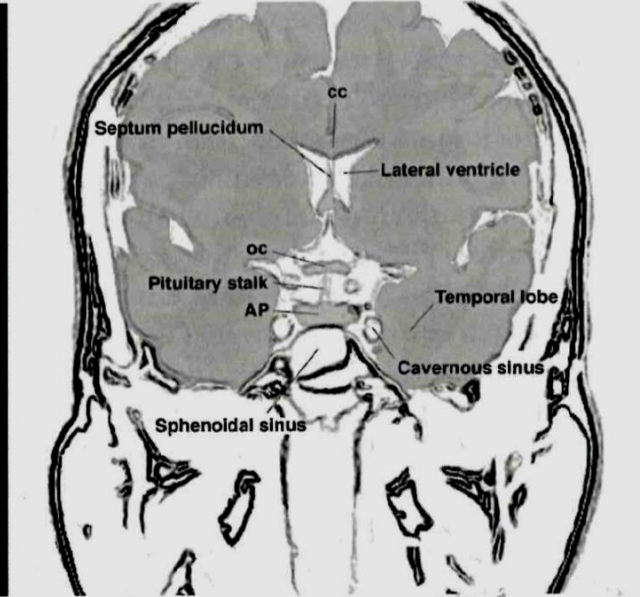
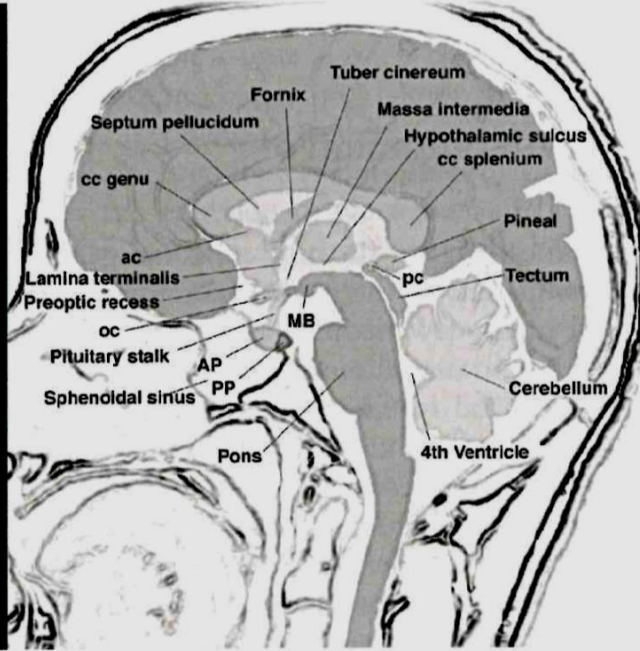
GHIANDOLA a forma di fagiolo

di 12x10x9 mm del peso di 0.4-0.9 g

localizzata sotto il cervello in una nicchia della base cranica (sella turcica)

capace di regolare surrene tiroide testicolo ovaio crescita e allattamento bilancio idro-salino

= master gland

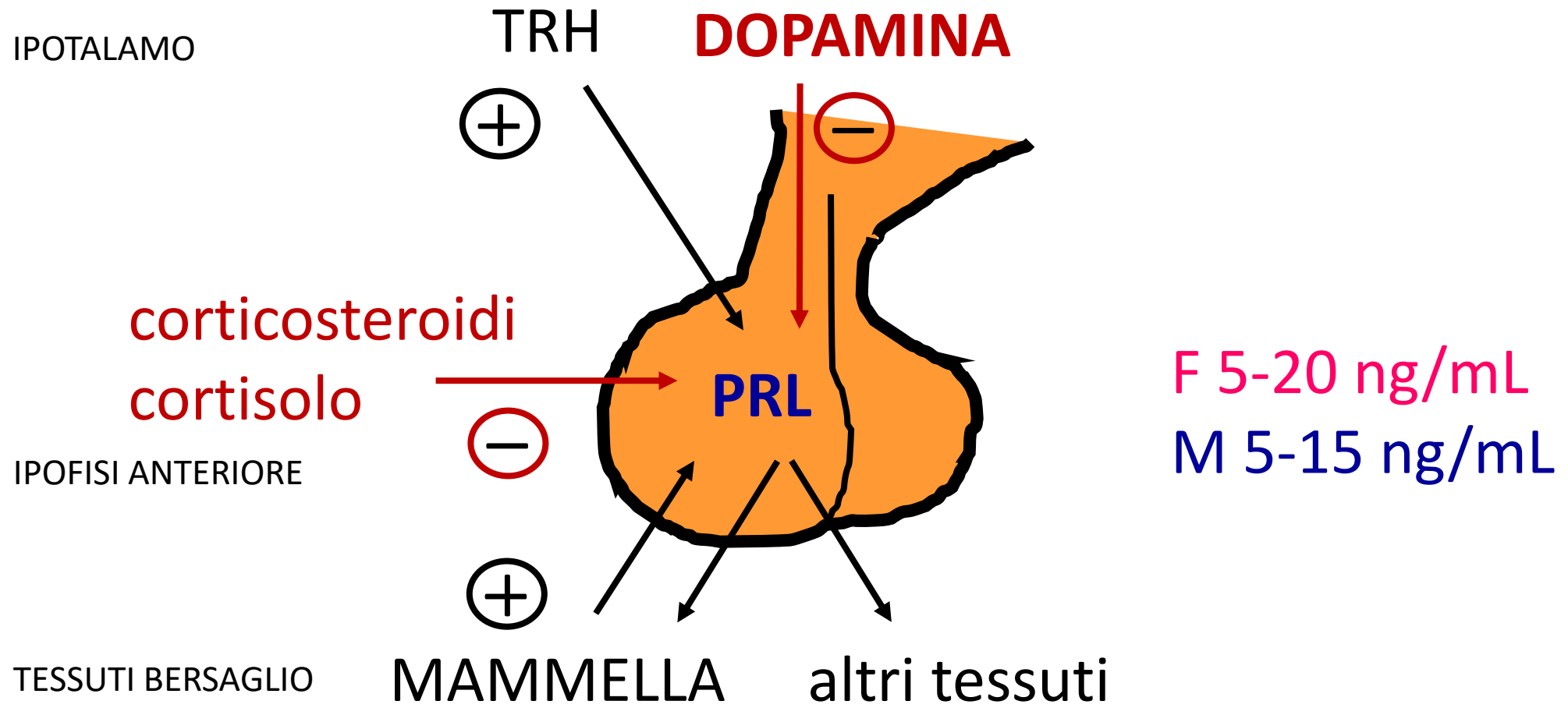


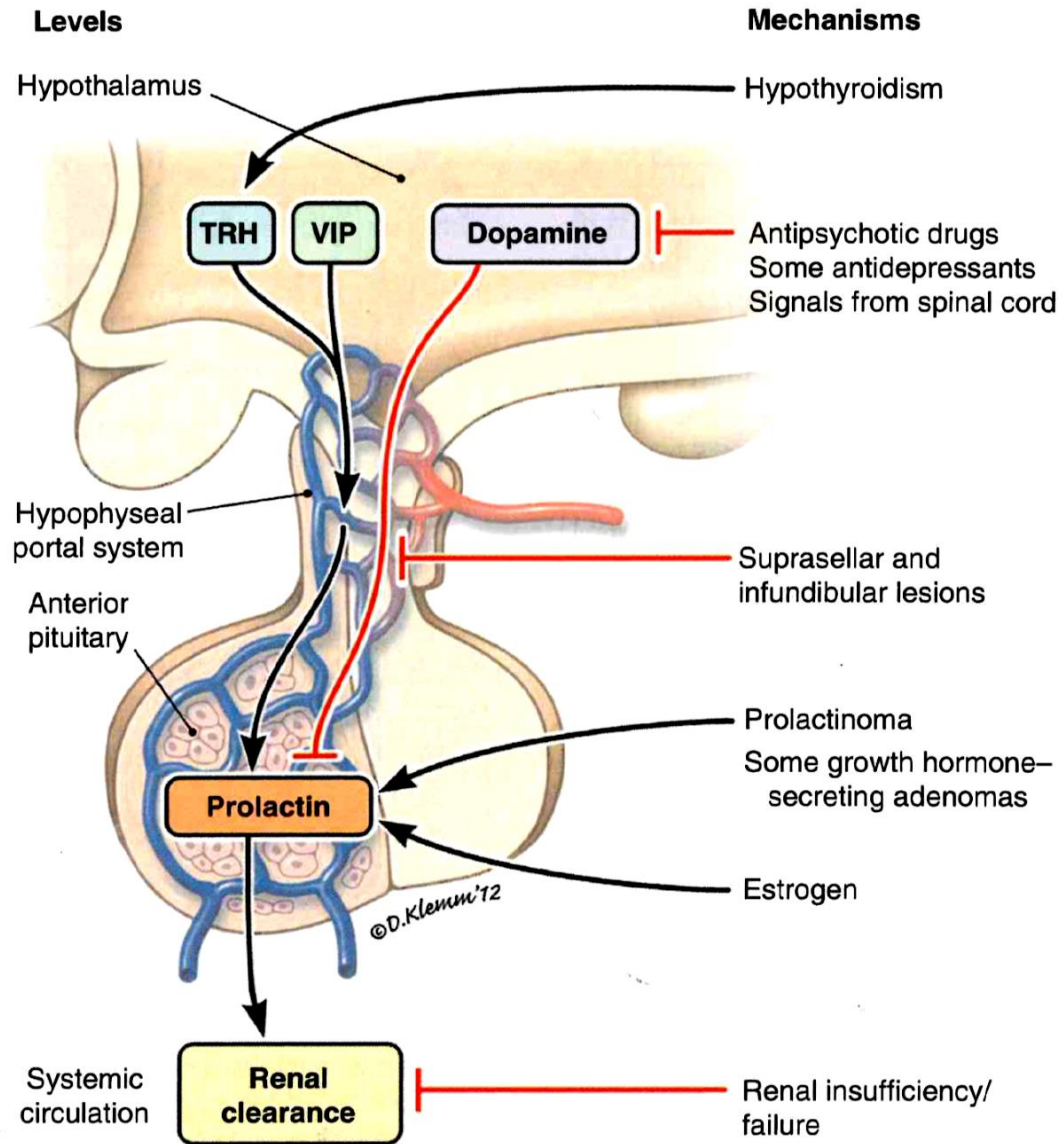
IPOFISI – ADENOIPOFISI e MASSE

1. PRL-secernenti
2. GH-secernenti

Adenomi/PitNET PRL secernenti (1)

- PitNET più frequente (anche detto prolattinoma)
- Costituiti da cellule mammotrope (90%), cellule mammosomatotrope (10%)
- Di solito sono sporadici, quelli genetici -rari- associati a *MEN 1*, *familial isolated pituitary adenomas* (AIP), *Carney Complex*, da sospettare in base a storia familiare e 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 macroPitNET (la stessa cosa nelle donne in menopausa). I macroPitNET possono dare **disturbi compressivi, cefalea, emianopsia bilaterale, diplopia** e ptosi, **ipopituitarismo**.





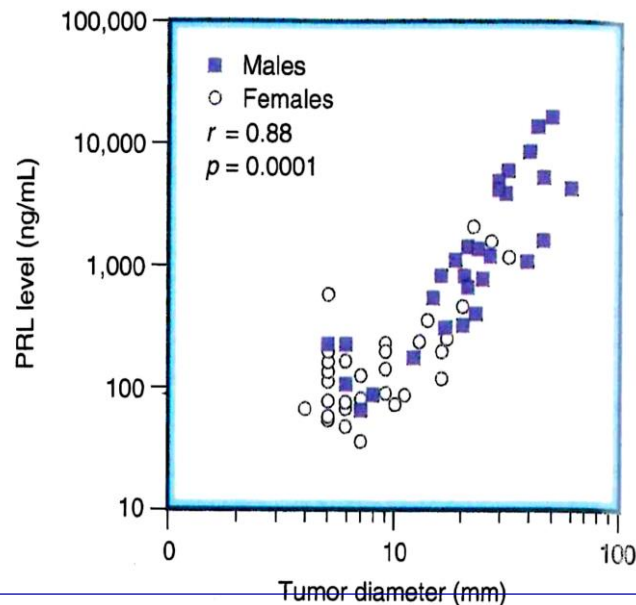
Approccio al paziente con iperPRL

Dosaggio di PRL va sempre ripetuto

Anamnesi (FARMACI !!!!) + esame obiettivo

Dosaggio TSH ft4 creatinina, IGF-1, β HCG (+/- FSH LH e T/E)

Se sospetto MacroPRL va fatta la precipitazione con PEG



PRELIEVO	PRL 40-50 ng/mL
FARMACI	PRL 25-100 ng/mL
IPOTIROIDISMO	PRL 25-100 ng/mL
MACROPROLATTINA	PRL 25-100 ng/mL
NFPA	PRL 25-100 ng/mL
MicroPROLATTINOMA	PRL 100-250 ng/mL
MacroPROLATTINOMA	PRL 200-1500 ng/mL

**Se <80 ng/mL
curva PRL T0, T20, T40**

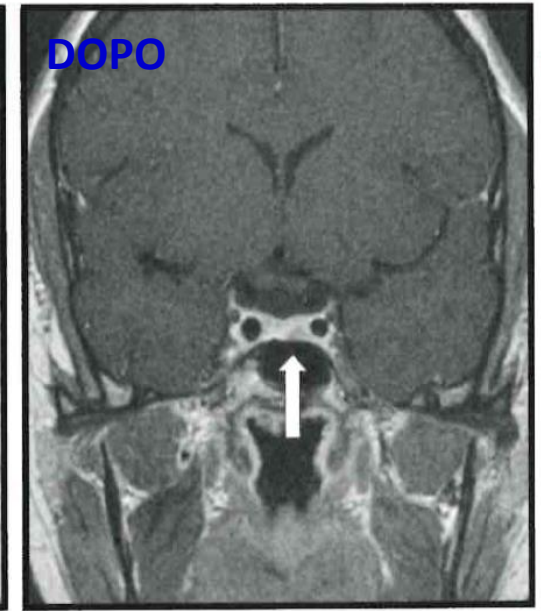
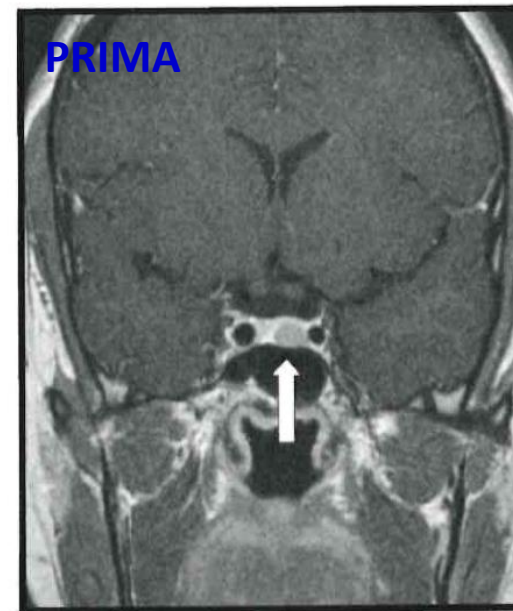
[Vilar L, Neuroendocrinology, 2019]

Adenomi/PitNET PRL secernenti (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)

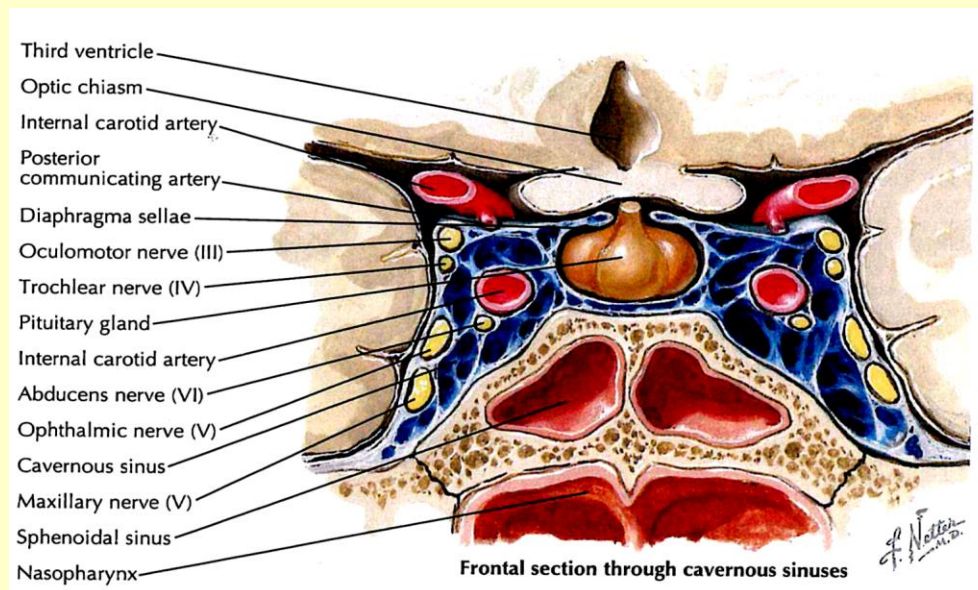
Farmaci che causano iperPRL	
Antipsicotici/ Neurolettici	Fenotiazine, Butirrofenoni, Antipsicotici
Antidepressivi	Antidepressivi triciclici SSRI I-MAO
Antipertensivi	Verapamil Metil-dopa Reserpina
Farmaci gastrointestinali	Metoclopramide, Domperidone Sulpride
Altri	Estrogeni, Cocaina, Oppiacei



- **TERAPIA**
 1. **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.
 2. **Analoghi somatostatina**
 3. **Chirurgia.**

Prolattinomi (3) – caso clinico

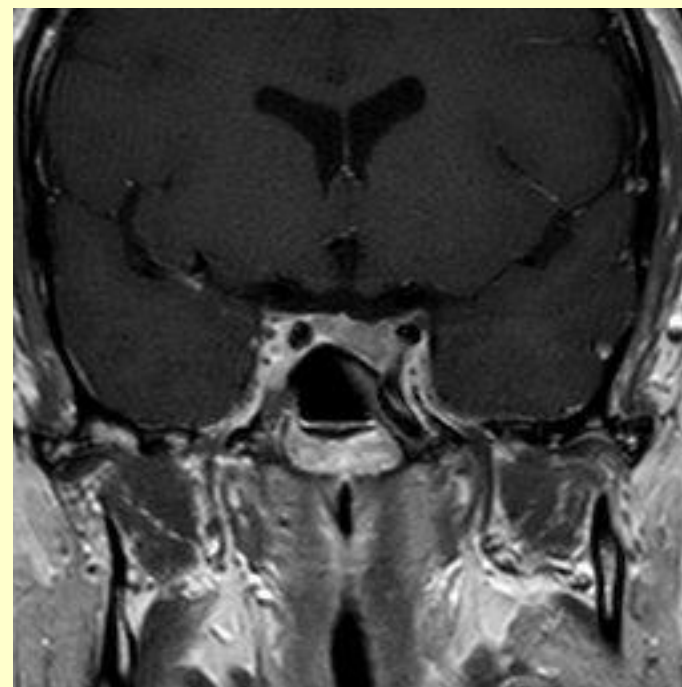
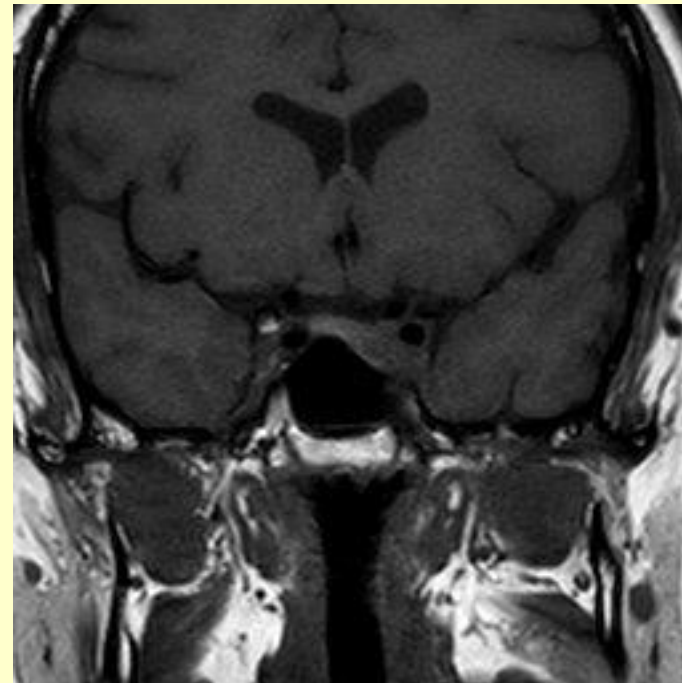
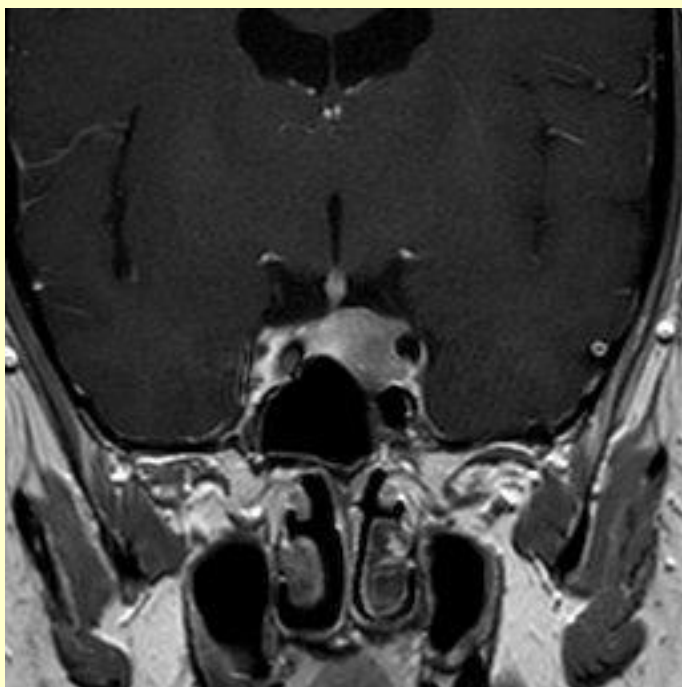
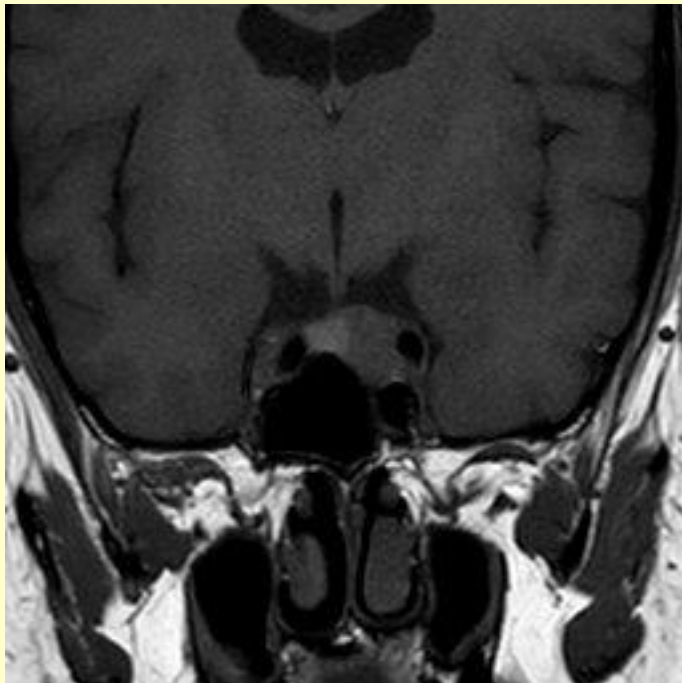
- Fabio, M, 38 anni
- Infertilità
- Effettua dosaggi ormonali con riscontro di valori di **PRL 1805 ug/L**
- I livelli di testosterone 1.36 ug/L (v.n. 2.5-8.4); LH 1.9 mUI/mL (1.7-8.6); FSH 2.4 mUI/mL (1.5-12.4) e azoospermia



All RM con mdc: «Ipofisi tumefatta lungo il suo versante laterale sinistro con dimensioni di 14x18x14 mm per la presenza di tessuto che rigonfia il profilo superiore della ghiandola, sposta verso destra il peduncolo ed avvolge parzialmente il sifone carotideo. Il tessuto è ipointenso dopo mdc ev. Non effetti compressivi sul chiasma ottico».

PRIMA

14x18x14 mm



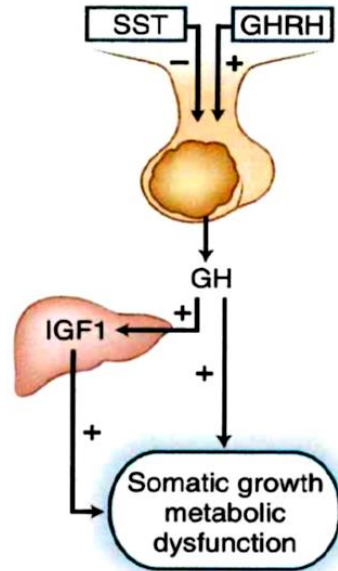
**DOPO 3 MESI
Cabergolina
2 mg/settimana**

7x13x13 mm

Acromegalia (1) cos'è

- L'**acromegalia** è una malattia sistemica causata da un **eccesso di GH** che si manifesta **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**
- Mortalità 3x superiore alla popolazione generale, cause più frequenti di morte sono rappresentate dalle malattie cardiovascolari, malattie respiratorie, e malattie cerebrovascolari. La presenza di DM aumenta il rischio di 2.5X

Primary GH excess



Pituitary adenoma

Densely granulated GH cell
Sparsely granulated
Mixed GH cell and PRL
Mammotroph cell
Acidophil stem cell
Plurihormonal
Silent somatotroph

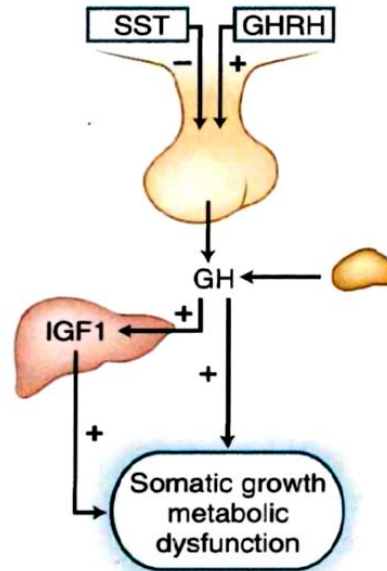
Pituitary carcinoma

Ectopic

Familial syndromes

Multiple endocrine neoplasia-type I
McCune-Albright syndrome
Familial acromegaly
Carney complex

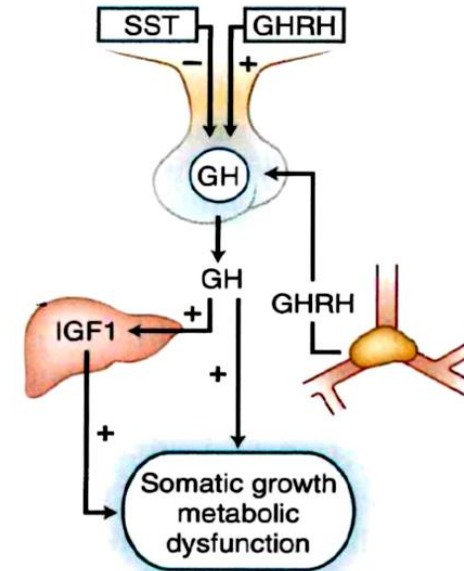
Extrapituitary GH excess



Pancreatic islet cell tumor
Lymphoma

Iatrogenic

GHRH excess



Central

Hypothalamic tumor

Peripheral

Bronchial carcinoid
Pancreatic islet cell tumor
Small cell lung cancer
Adrenal adenoma
Medullary thyroid carcinoma
Pheochromocytoma

Ossificazione

Ossificazione intramembranosa

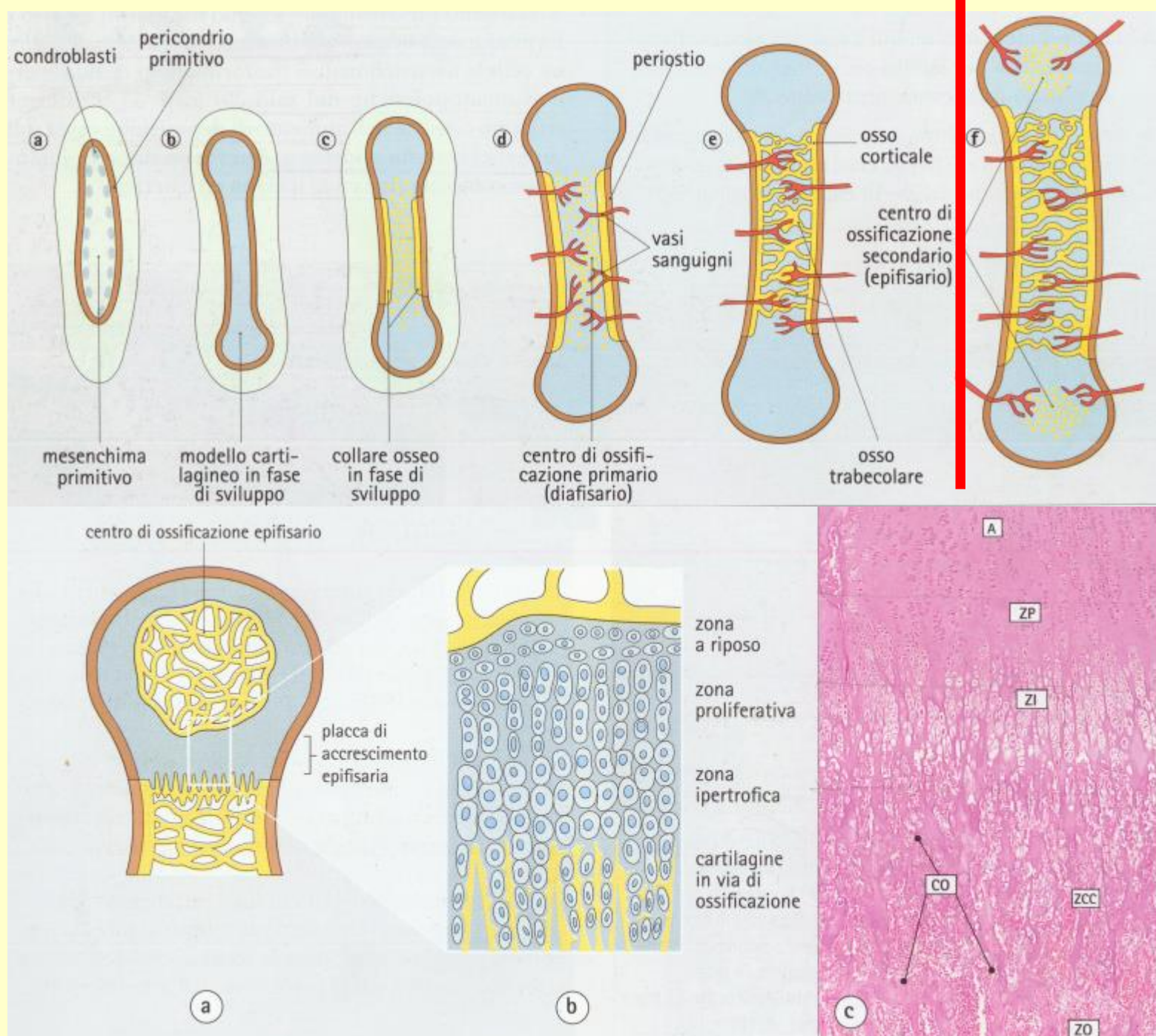
Processo che interessa ossa piatte (cranio). Cellule mesenchimali diventano osteoblasti che depositano isole di osso. Avviene per tutta la vita.

Ossificazione endocondrale

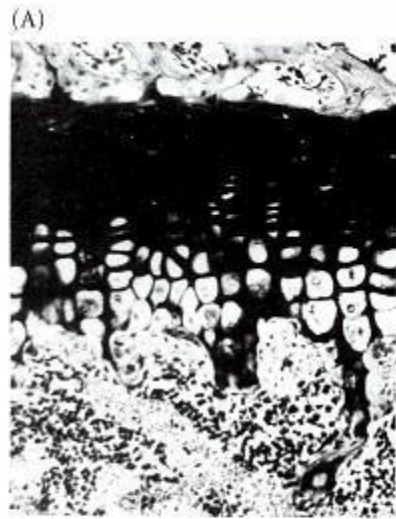
Processo che interessa ossa lunghe e corte (vertebre). La formazione dell'osso avviene per trasformazione di modello cartilagineo fetale e va avanti fino alla saldatura delle epifisi (completa sostituzione del modello cartilagineo).

Aumento dei livelli sierici di GH porta a manifestazioni cliniche diverse nel giovane (**gigantismo** – aumento dell'ossificazione intramembranosa e endocondrale con aumento della crescita lineare per effetto sui condrociti) e nell'adulto (**acromegalia** – aumento dell'ossificazione intramembranosa)

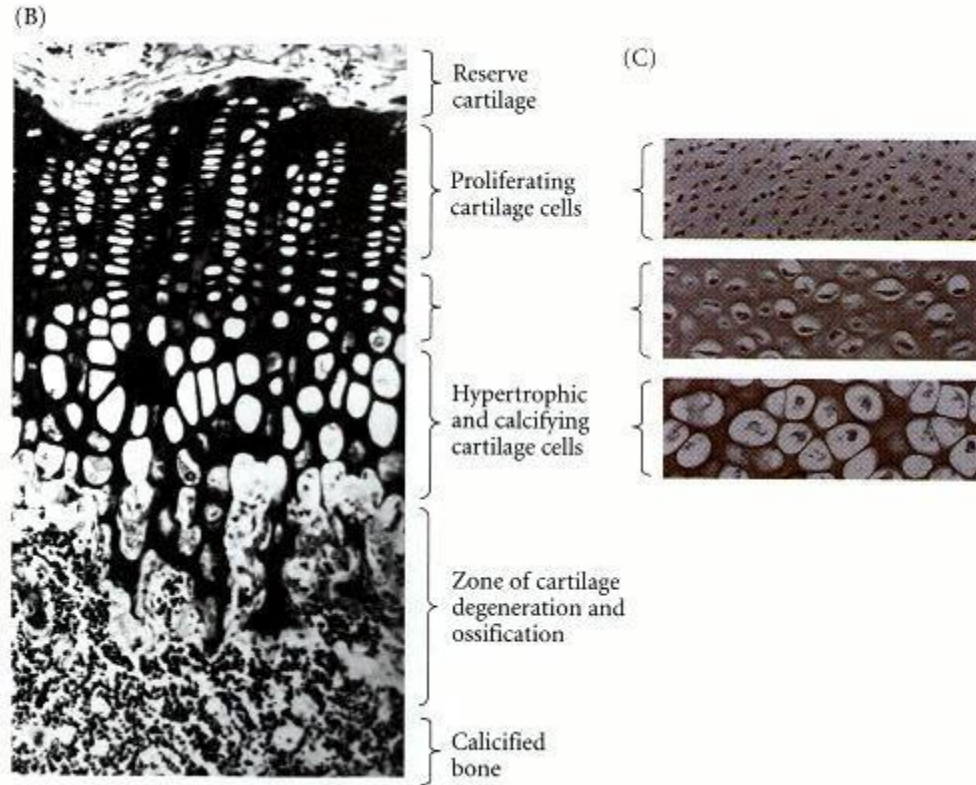
Ossificazione endocondrale



NO GH

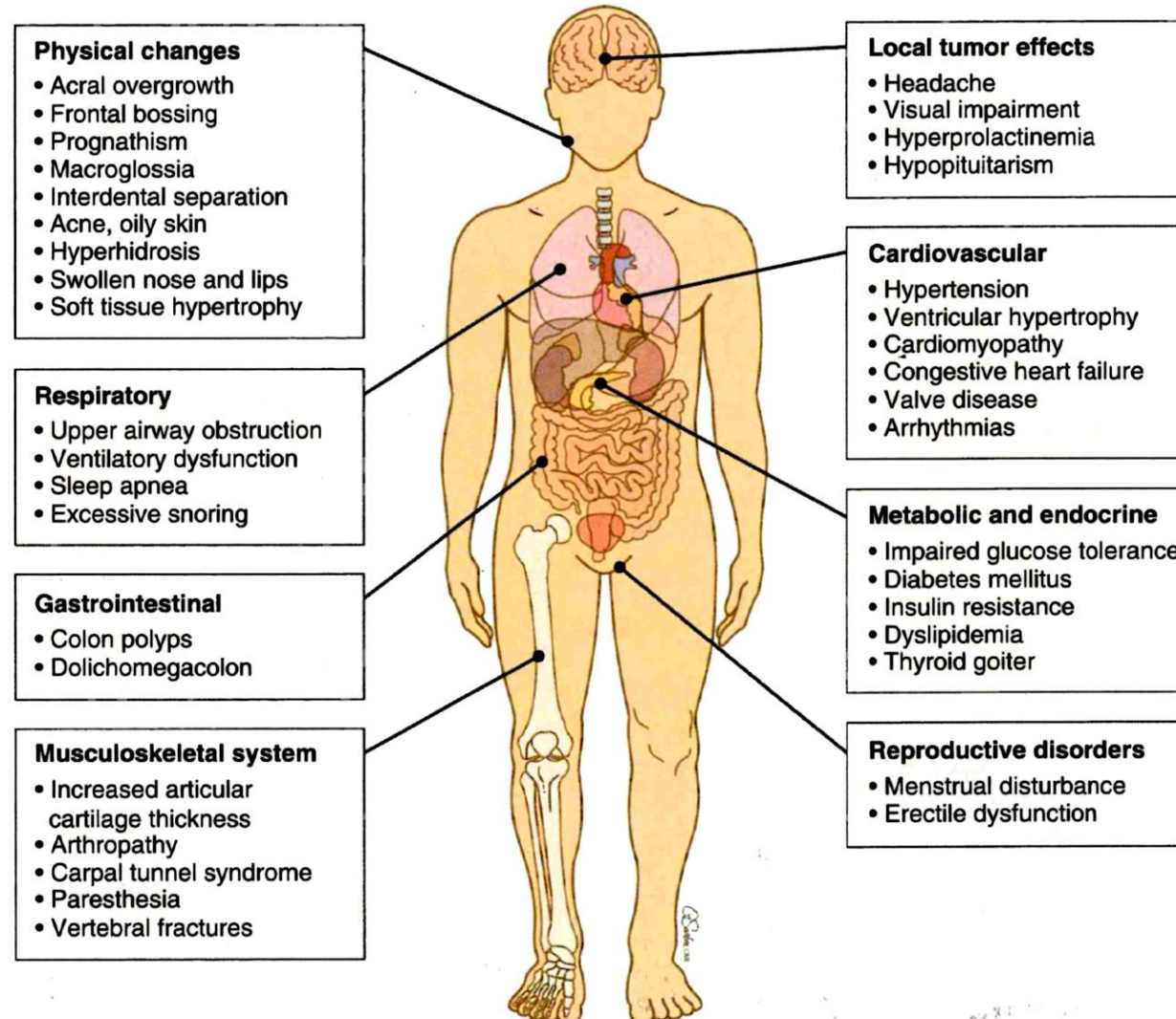


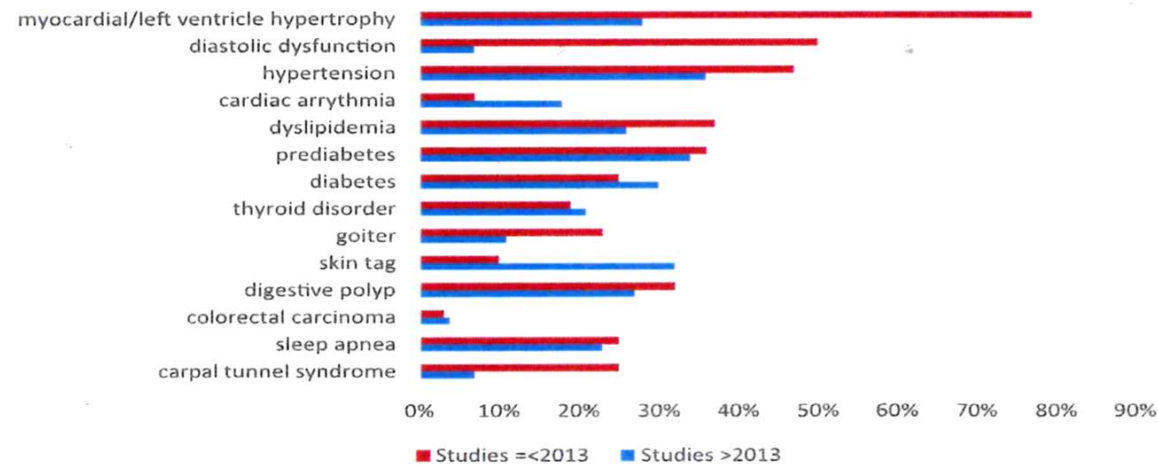
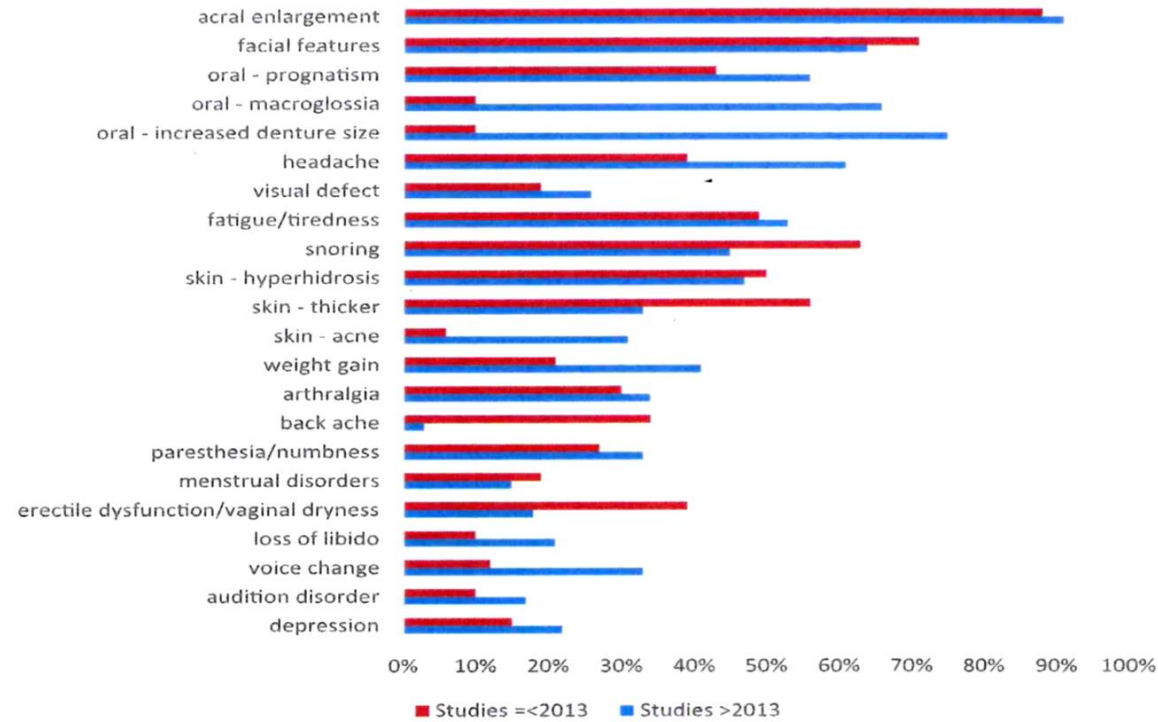
SI GH



Acromegalia (2) clinica

Le manifestazioni cliniche dell'acromegalia dipendono dall'effetto del GH di stimolare l'ipertrofia e l'iperplasia soprattutto dei tessuti osteoarticolari e molli





Segni e sintomi (alto) e
comorbidità (basso) più
frequenti alla diagnosi

Prognatismo

Macroglossia

Acromegalia (3) diagnosi



Bozze frontali
prominenti

Ispessimento labbra,
naso e orecchie

Come fare diagnosi:

I cambiamenti dell'ASPETTO FISICO (aumento dell'estremità, caratteristiche tipiche del volto e cavo orale) coniugati ai DISTURBI CUTANEI (cute secca, spessa, iperidrosi) sono le alterazioni più specifiche.

Spesso coesistono CEFALEA; ASTENIA; RONCOPATIA; ARTRALGIE; DISTURBI VISIVI



3. 27. — Due esempi di *facies acromegalica* per adenoma eosinofilo dell'ipofisi. Il confronto con le fotografie eseguite molti anni prima è particolarmente significativo.



A Novel Approach to the Detection of Acromegaly: Accuracy of Diagnosis by Automatic Face Classification

Harald J. Schneider, Robert P. Kosilek, Manuel Günther, Josefine Roemmler, Günter K. Stalla, Caroline Sievers, Martin Reincke, Jochen Schopohl, and Rolf P. Würtz

Medizinische Klinik (H.J.S., R.P.K., J.R., M.R., J.S.), Innenstadt, Ludwig Maximilians University, 80336 Munich, Germany; Institut für Neuroinformatik (M.G., R.P.W.), Ruhr-Universität, 44791 Bochum, Germany; and Neuroendocrinology Group (G.K.S., C.S.), Max Planck Institute of Psychiatry, 80804 Munich, Germany

Context: The delay between onset of first symptoms and diagnosis of the acromegaly is 6–10 yr. Acromegaly causes typical changes of the face that might be recognized by face classification software.

Objective: The objective of the study was to assess classification accuracy of acromegaly by face-classification software.

Design: This was a diagnostic study.

Setting: The study was conducted in specialized care.

Participants: Participants in the study included 57 patients with acromegaly (29 women, 28 men) and 60 sex- and age-matched controls.

Interventions: We took frontal and side photographs of the faces and grouped patients into subjects with mild, moderate, and severe facial features of acromegaly by overall impression. We then analyzed all pictures using computerized similarity analysis based on Gabor jets and geometry functions. We used the leave-one-out cross-validation method to classify subjects by the software. Additionally, all subjects were classified by visual impression by three acromegaly experts and three general internists.

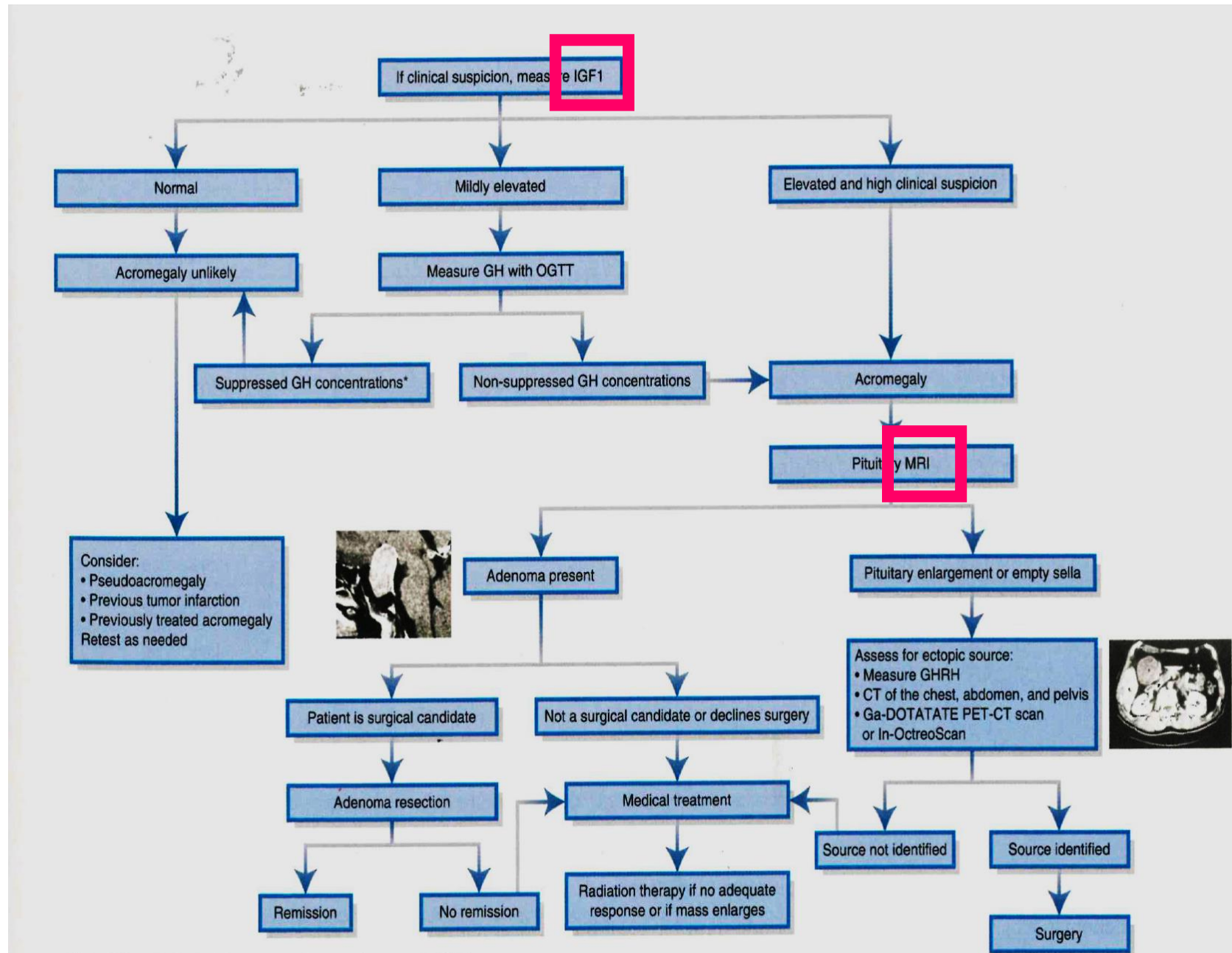
Main Outcome Measure: Classification accuracy by software, experts, and internists was measured.

Findings: The software correctly classified 71.9% of patients and 91.5% of controls. Classification accuracy for patients by visual analysis was 63.2 and 42.1% by experts and general internists, respectively. Classification accuracy for controls was 80.8 and 87.0% by experts and internists, respectively. The highest differences in accuracy between software and experts and internists were present for patients with mild acromegaly.

Conclusions: Acromegaly can be detected by computer software using photographs of the face. Classification accuracy by software is higher than by medical experts or general internists, particularly in patients with mild features of acromegaly. This is a promising tool to help detecting acromegaly. (*J Clin Endocrinol Metab* 96: 2074–2080, 2011)



FIG. 1. Example of labeling. The first two faces were labeled by hand on prespecified landmarks. Afterward face detection and labeling was performed automatically using modified elastic bunch graph matching. Face recognition was performed by applying two principles and combinations of both: analysis of texture by analyzing Gabor jets beneath the nodes and geometry by analyzing edge length and distances between the nodes.



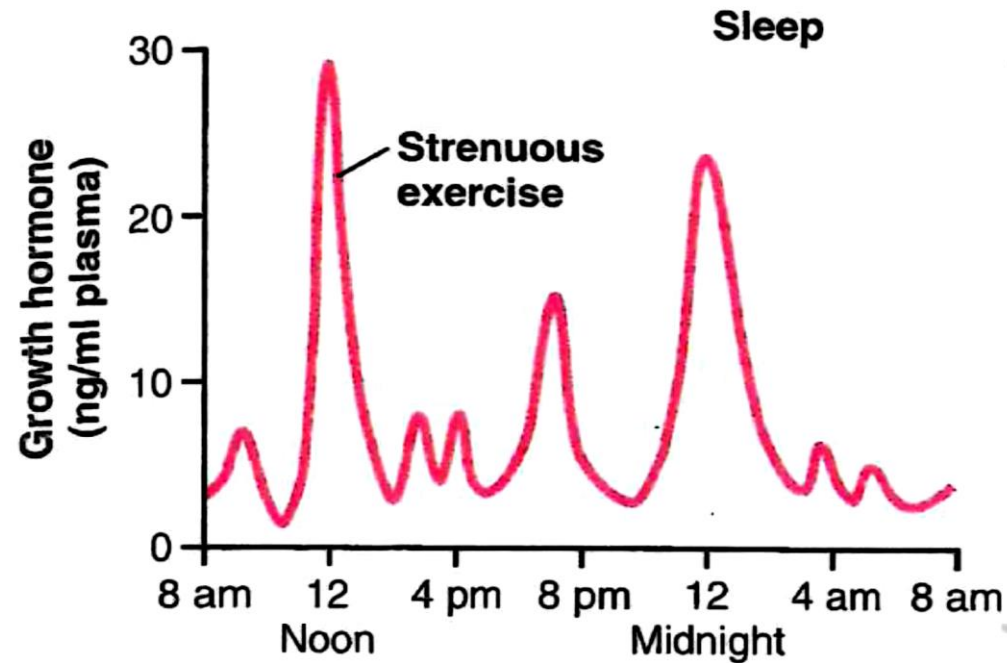


Table 76-3 Factors That Stimulate or Inhibit Secretion of Growth Hormone

Stimulate Growth Hormone Secretion

Decreased blood glucose
 Decreased blood free fatty acids
 Increased blood amino acids (arginine)
 Starvation or fasting, protein deficiency
 Trauma, stress, excitement
 Exercise
 Testosterone, estrogen
 Deep sleep (stages II and IV)
 Growth hormone-releasing hormone
 Ghrelin

Inhibit Growth Hormone Secretion

Increased blood glucose
 Increased blood free fatty acids
 Aging
 Obesity
 Growth hormone inhibitory hormone (somatostatin)
 Growth hormone (exogenous)
 Somatomedins (insulin-like growth factors)

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.