

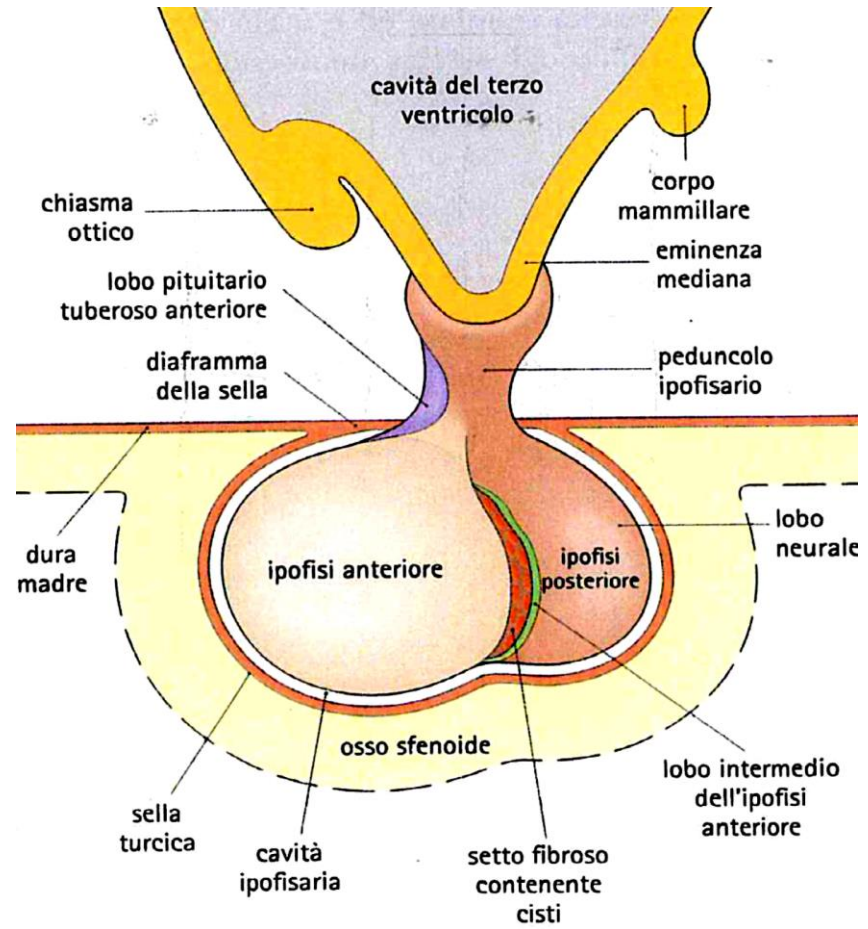
IPOFISI - NEUROIPOFISI

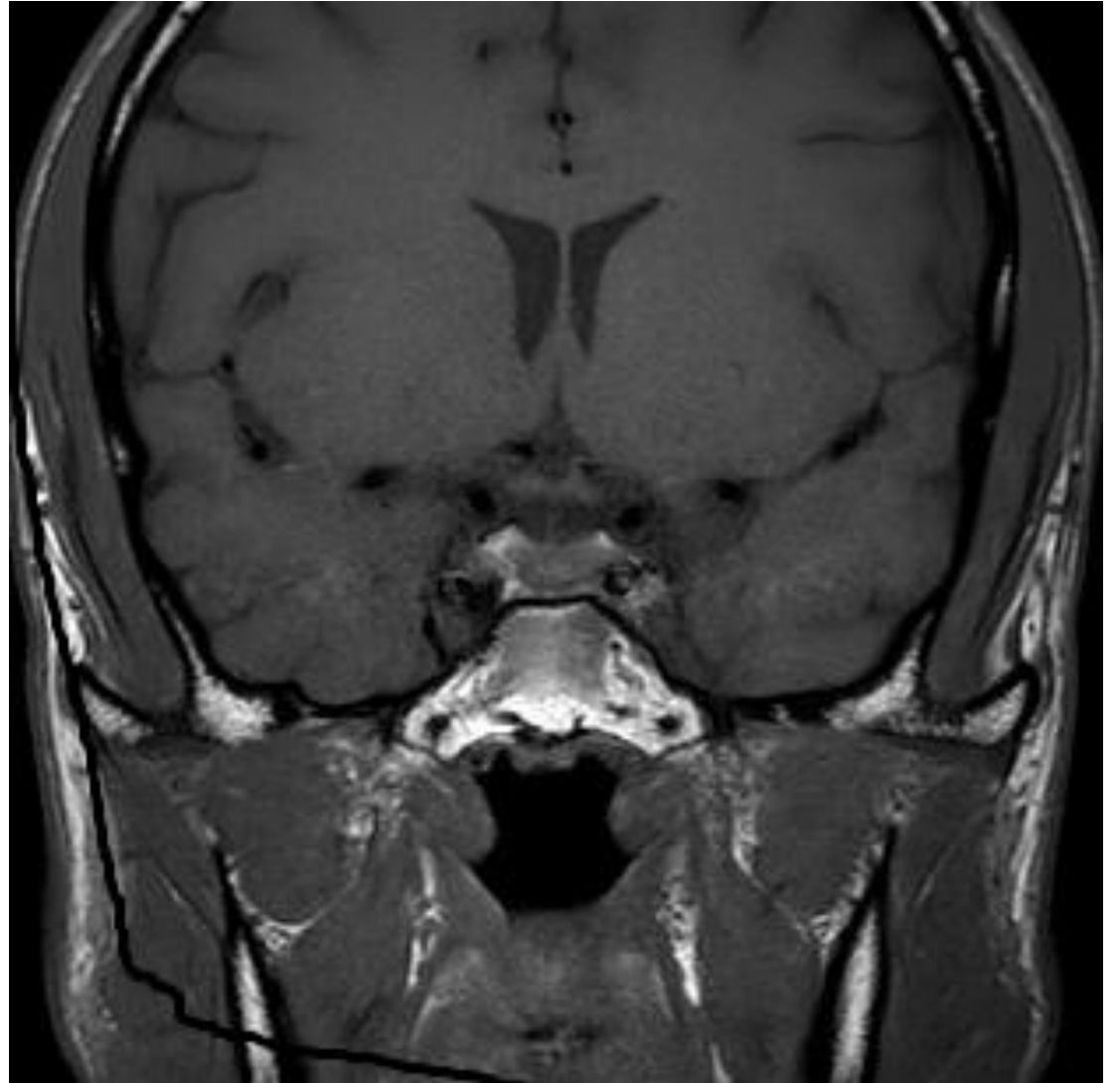
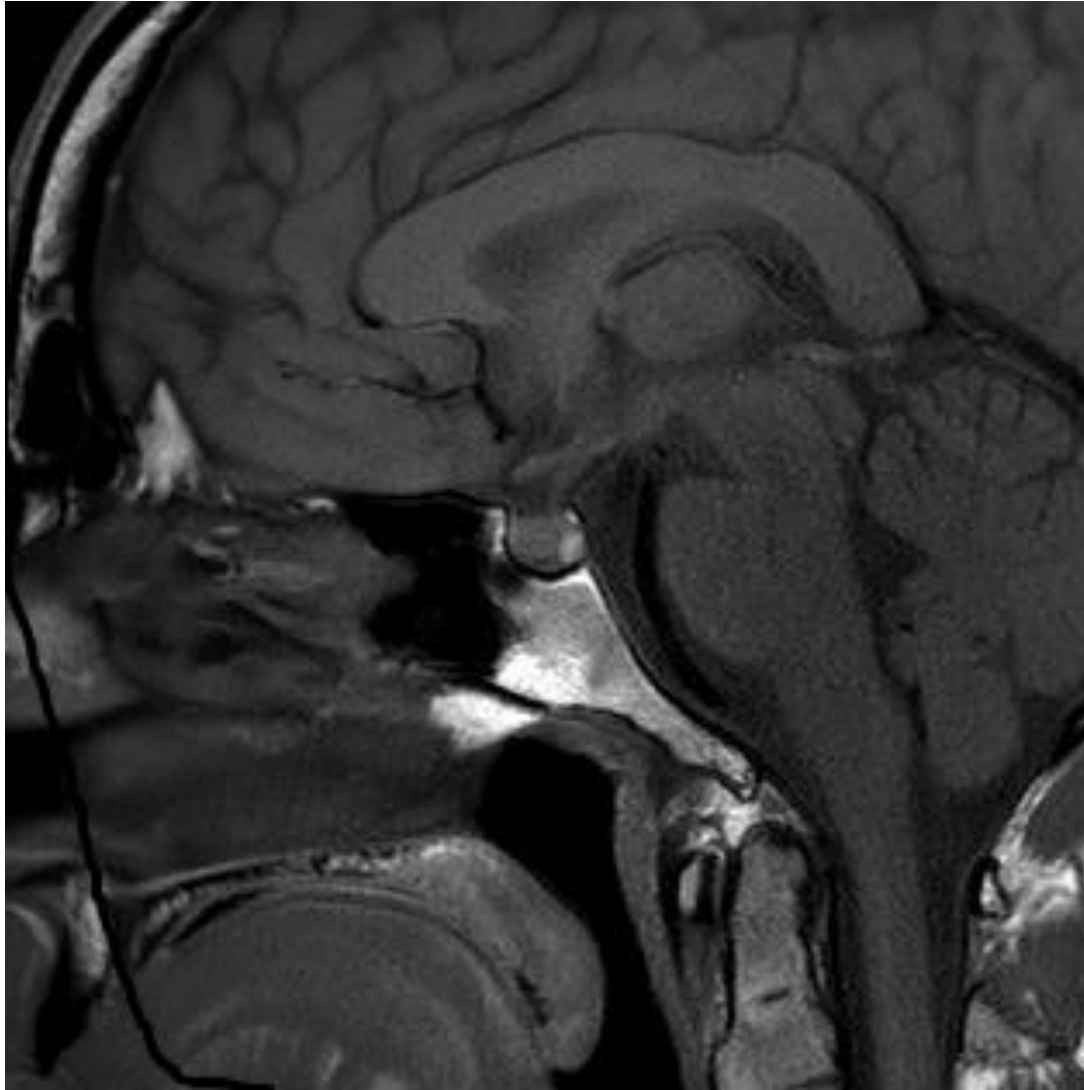
LEZIONE 6

IPOFISI - NEUROIPOFISI

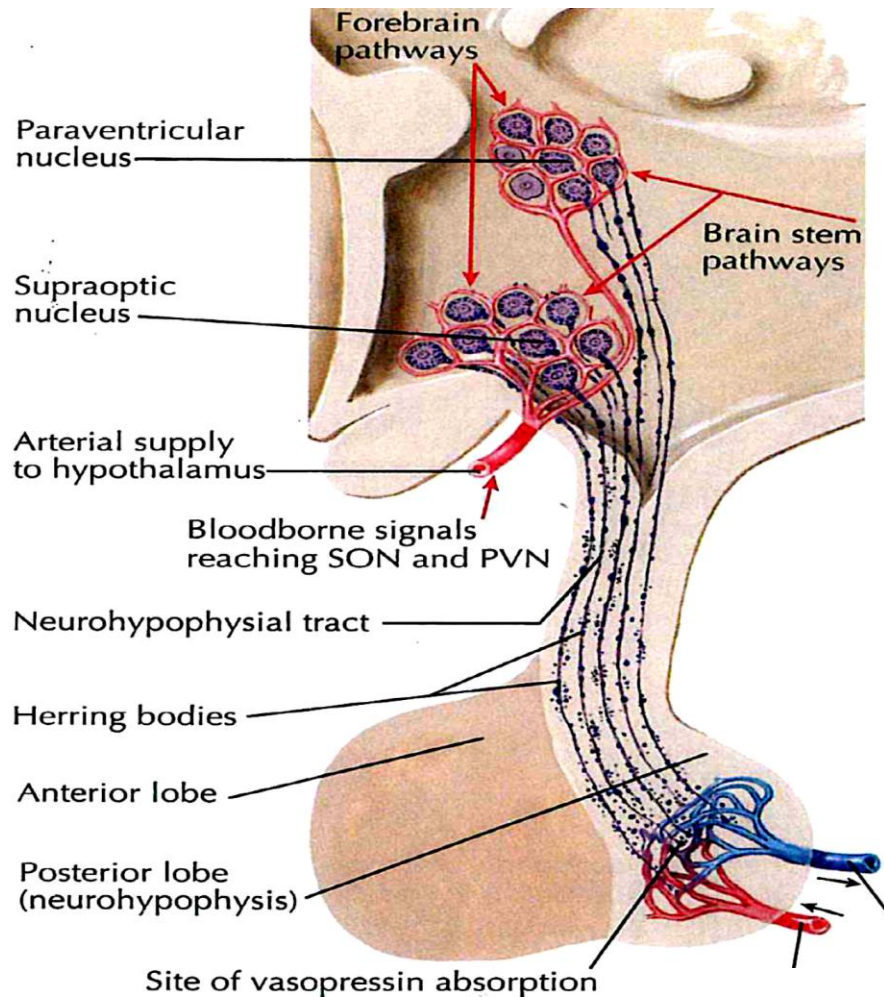
1. Neuroipofisi, ADH e antidiuresi
2. Iponatriemia e SIADH
3. Diabete insipido

Neuroipofisi





Neuroipofisi – ipofisi posteriore

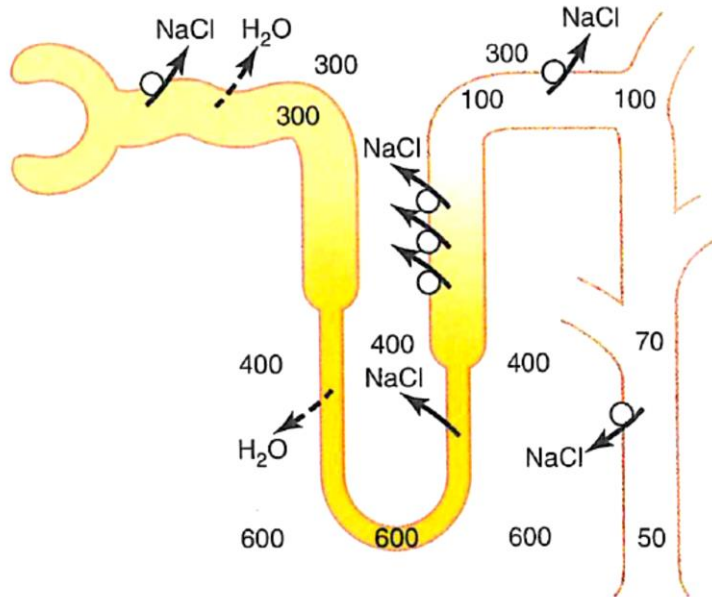


- **Neuroipofisi (ipofisi posteriore)** è un'estroflessione del pavimento del terzo ventricolo (derivazione neuroectodermica), costituita dall'insieme degli assoni/terminazioni nervose dei neuroni situati nei nuclei sopraottici e paraventricolari, circondati da pituiciti (microglia).
- Neuroipofisi secerne **2 ormoni** (nonapeptidi): **ADH** *antidiuretic hormone* (o AVP *arginin vasopressin*) e l'**ossitocina**
- **ADH**: $\text{Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-GlyNH}_2$
- **Ossitocina**: $\text{Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-GlyNH}_2$
- Se il peduncolo ipofisario viene reciso (ma l'ipotalamo è indenne), ADH e ossitocina continuano ad essere prodotti
- ADH è un ormone che rende permeabili le pareti del dotto collettore e permette il riassorbimento di acqua.
- Ossitocina ha due funzioni principali: 1. contrazione dell'utero al termine della gestazione (viene rilasciata da stimoli a partenza cervico-uterina); 2. fuoriuscita del latte (viene rilasciata dopo suzione del capezzolo) e favorisce la contrazione delle cellule mioepiteliali dei dotti galattofori.

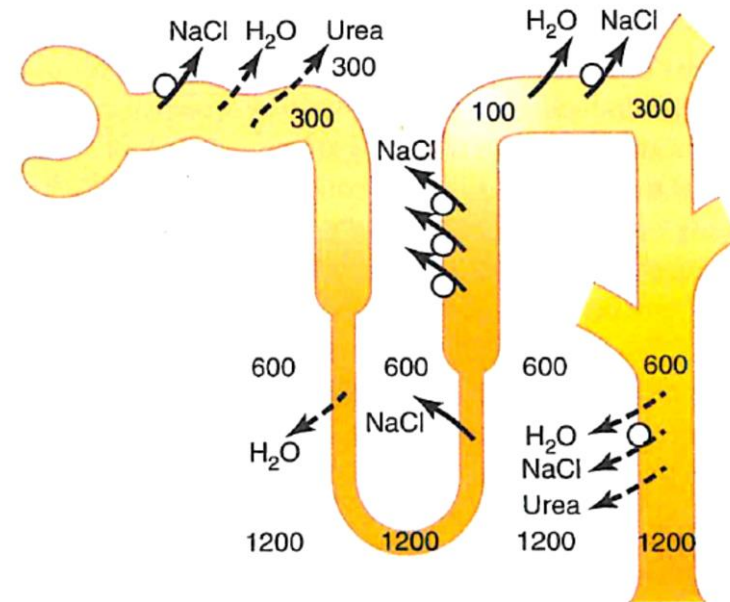
ADH e antidiuresi

ADH e antidiuresi (1)

BEVO ACQUA



NON BEVO ACQUA



ADH e antidiuresi (2)

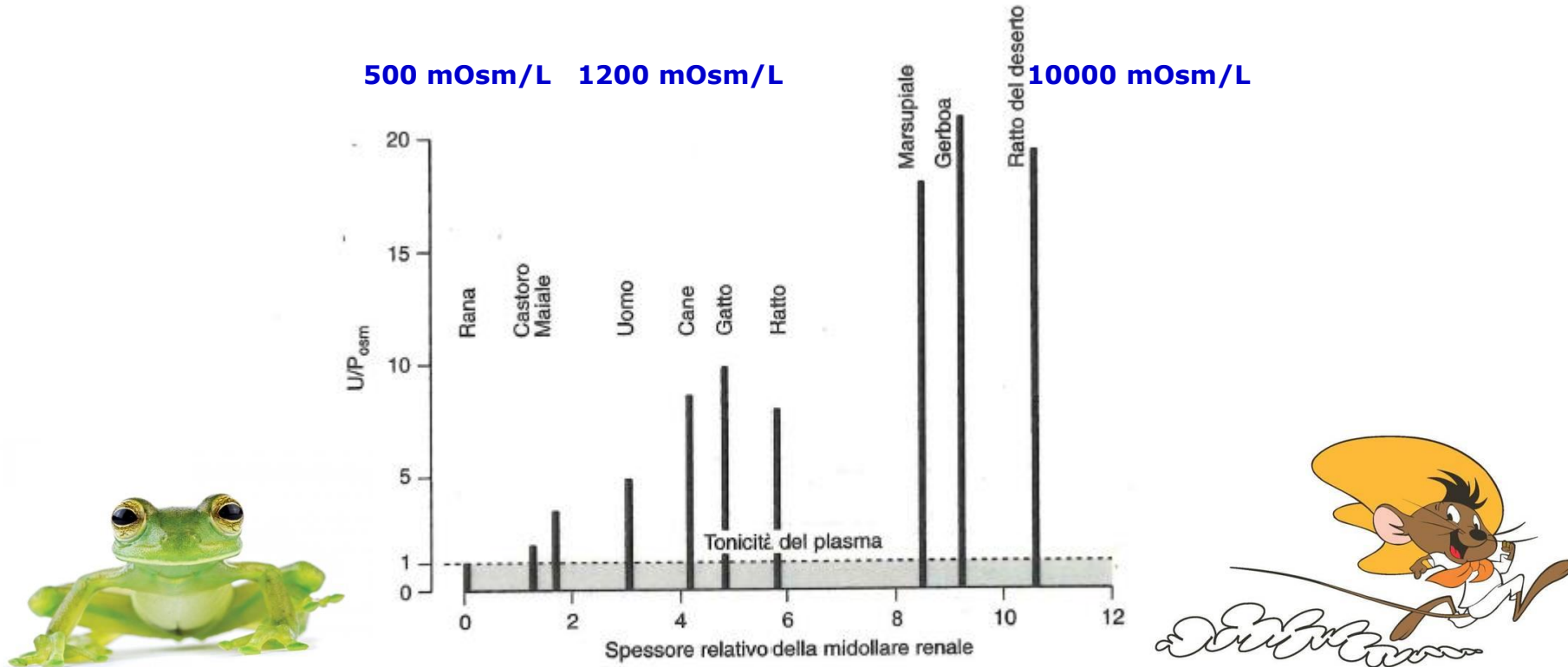
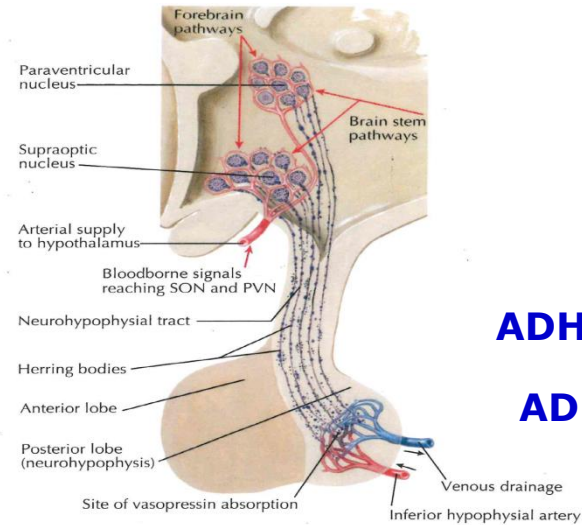


Figura 59-2 Capacità renale di concentrare l'urina in funzione dello spessore della zona midollare relativo allo spessore della zona corticale, in diversi animali. U/P_{osc} = rapporto di concentrazione osmolare dell'urina e del plasma. Il gerboa è un piccolo roditore dei deserti africani con arti posteriori molto lunghi che lo rendono atto al salto.

ADH e antidiuresi (3)

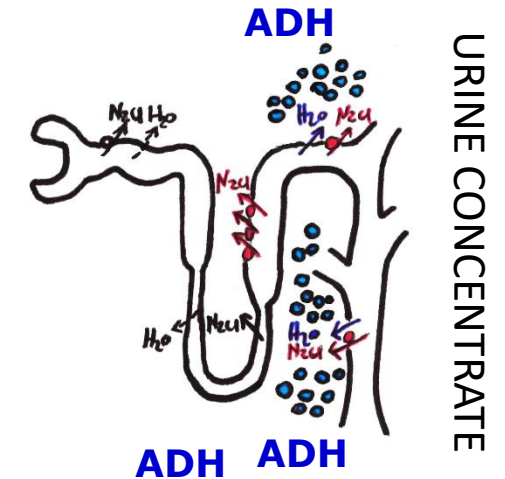
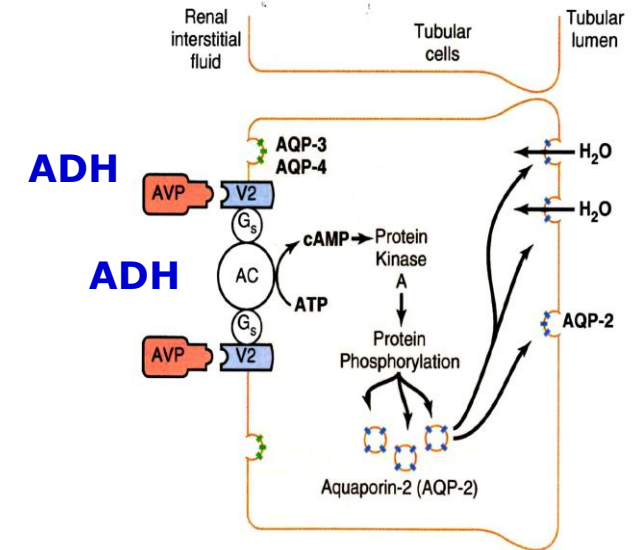
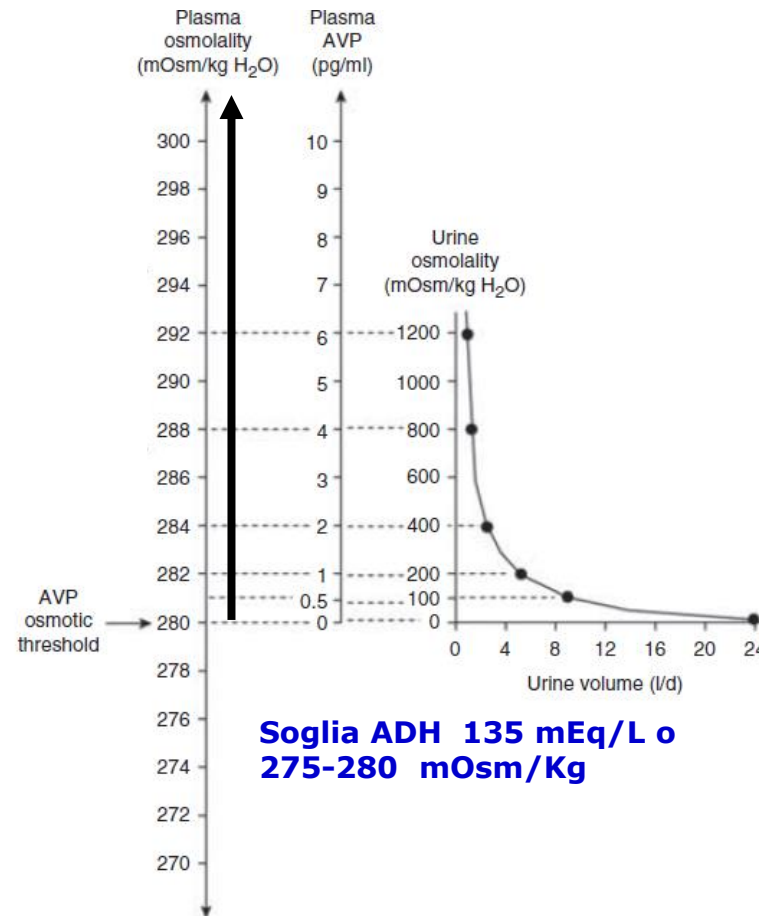
Osmocettori OVLT



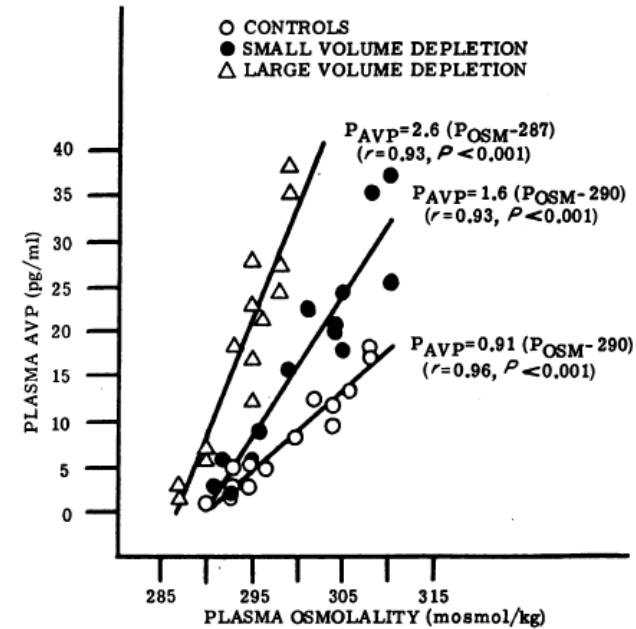
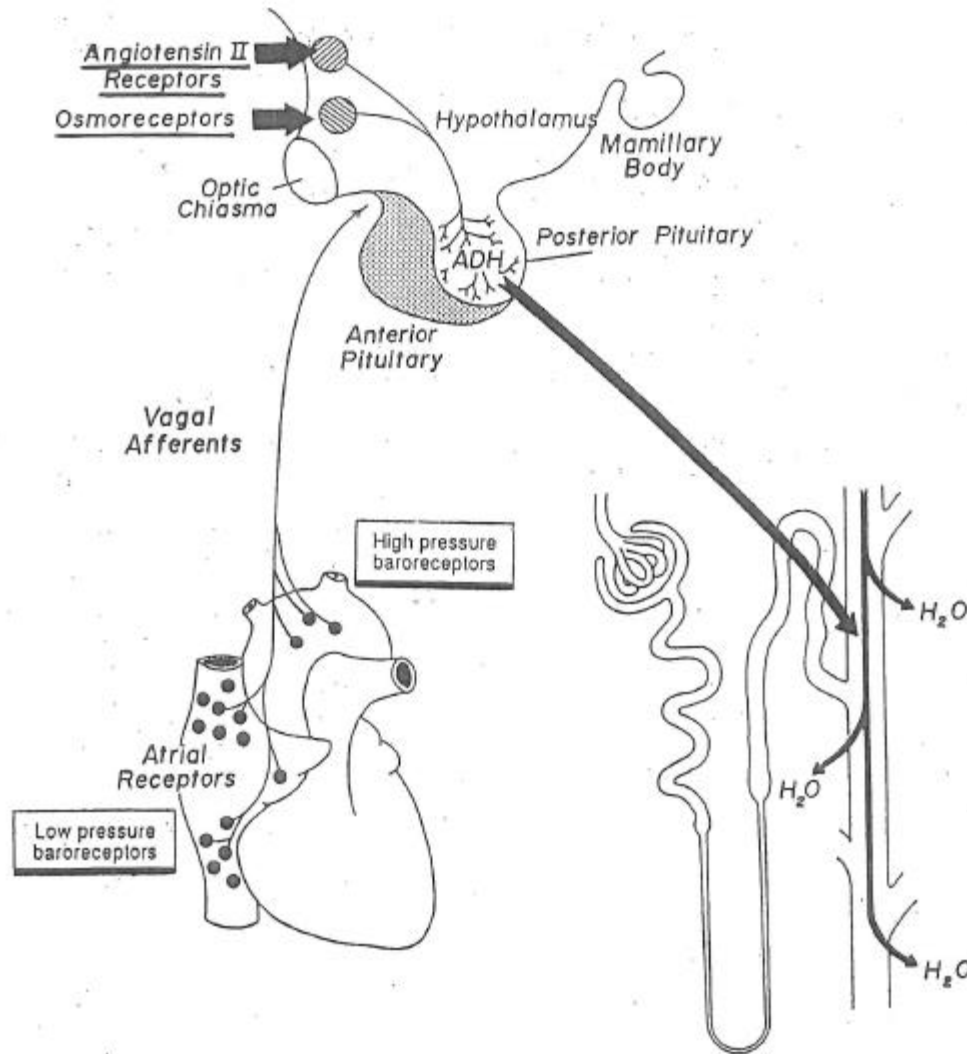
ADH

ADH

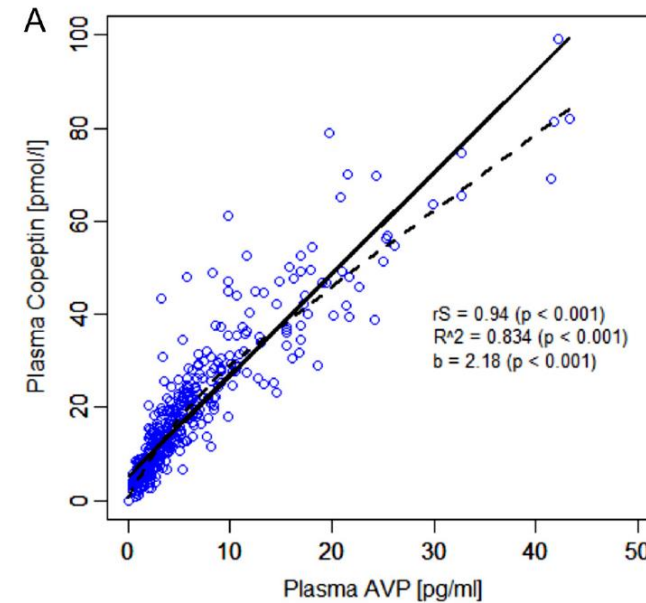
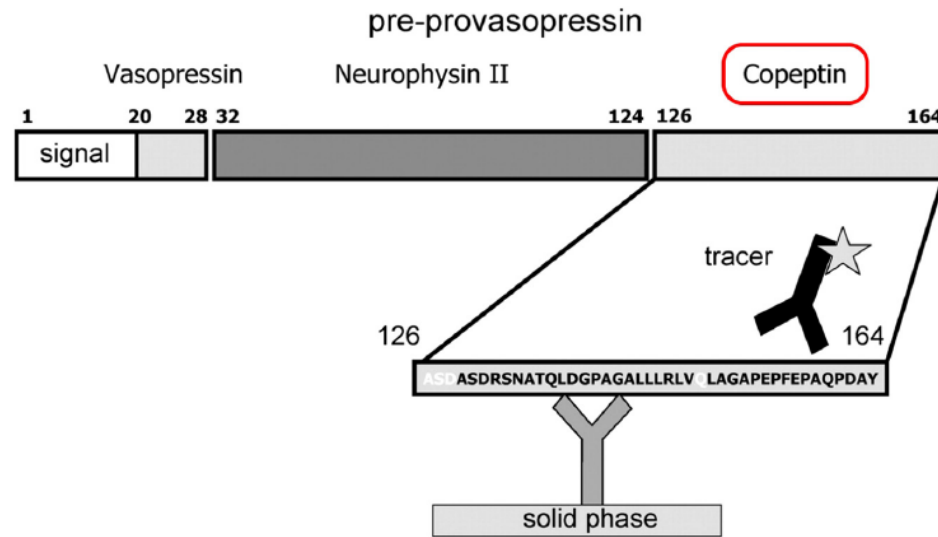
ADH - V_{1a} vasocostrizione
 ADH - V_2 dotto collettore permeabilità H_2O
 ADH - V_{1b}/V_3 stimolo ACTH



AntiDiuretic Hormone o Arginin VasoPressin ?



ADH e copeptina



Iponatriemia e SIAD

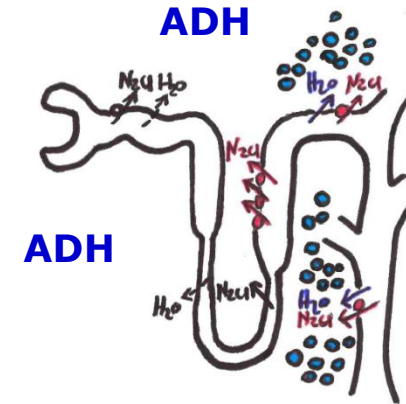
Iponatriemia è un **segno di eccesso di acqua** rispetto ai soluti (sodio) del liquido extracellulare

Eccessivo introito d'acqua



?

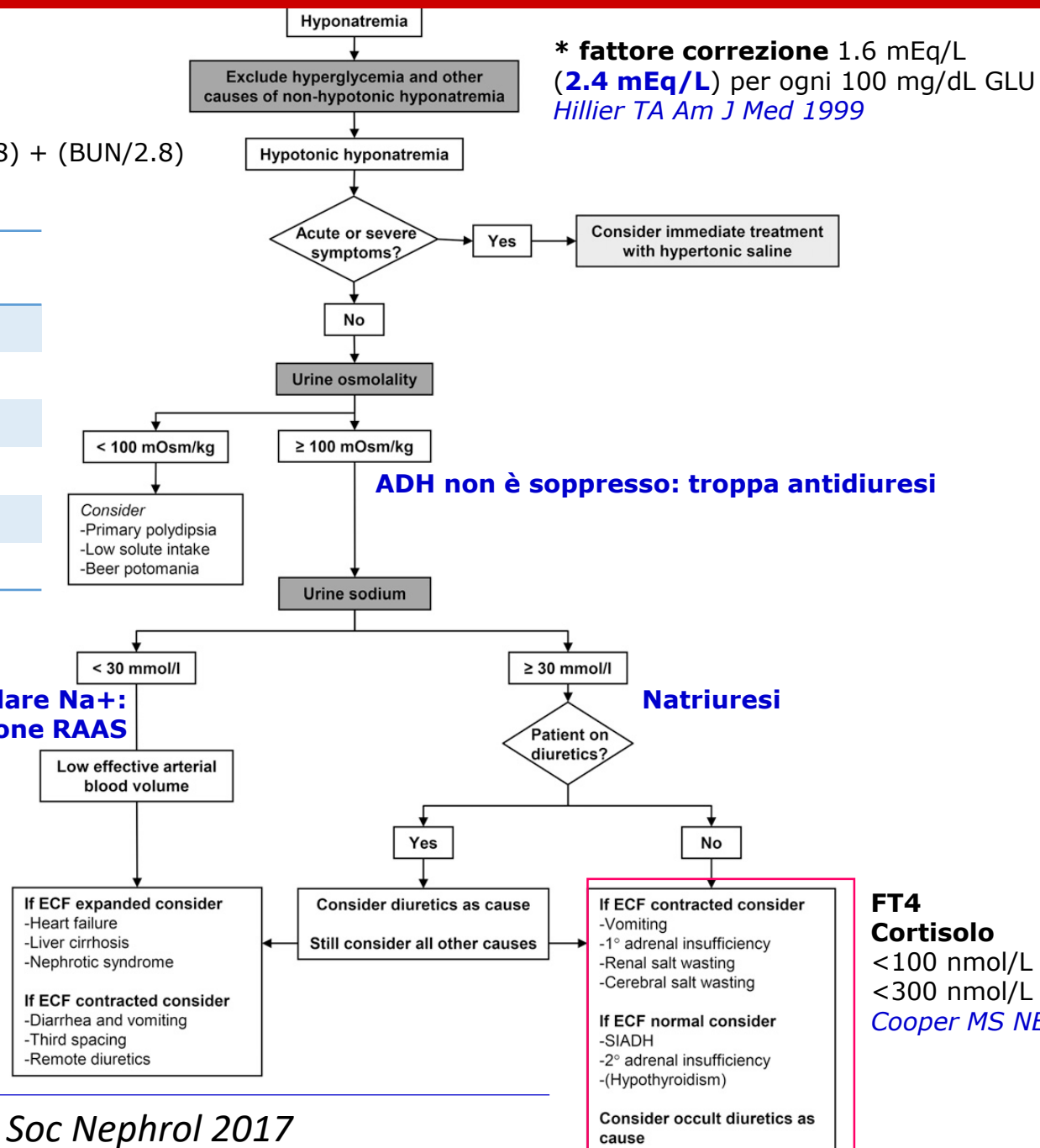
Eccessiva antidiuresi



$$P-Osm = 2[Na+] + (GLU/18) + (BUN/2.8)$$

U-Peso specifico	U-Osm
1000	0
1003	105
1005	175
1010	350
1020	700
1030	1050

**Riassorbimento tubulare Na+:
Attivazione RAAS**



* **fattore correzione** 1.6 mEq/L
(**2.4 mEq/L**) per ogni 100 mg/dL GLU
Hillier TA Am J Med 1999

FT4
Cortisolo
<100 nmol/L
<300 nmol/L
Cooper MS NEJM 2003

Diagnosi **SIAD(H)**:

una diagnosi di esclusione

Criteri maggiori

1. **Euvolemia**
2. **No diuretici**
3. **Ipoosmolalità**
4. **U-Osm > 100 mOsm/Kg**
5. **U-Na⁺ > 30 mmol/L**
6. **Cortisolo e FT4 in range, no insuff renale**

Table 3 - Major known causes of syndrome of inappropriate ADH secretion.

Increased hypothalamic/hypophyseal ADH release

Neurologic, neuropsychic disorders

- Infections (meningitis, encephalitis, sarcoidosis, abscesses, herpes virus infections, HIV)
- Vascular causes (thrombosis, subarachnoid/subdural hemorrhage, temporal arteritis)
- Psychosis
- Post-surgical causes
- Guillain-Barré syndrome

Drugs:

- Antidepressants: carbamazepine, tricyclic antidepressants, phenothiazines, haloperidol, serotonin uptake inhibitors, quinolones, leveteiracetam
- MDMA/"ecstasy"
- cyclophosphamide
- chlorpropamide
- non-steroidal anti-inflammatory drugs

Pulmonary disorders:

- tuberculosis, viral/bacterial pneumonia, asthma, atelectasia, pneumothorax, HIV

Ectopic production

Malignancies

- pulmonary microcitoma
- nasopharyngeal tumors
- GI/pancreatic malignancies
- GU tract malignancies
- Mesothelioma
- Lymphoma, sarcoma

Amplification of the effects of ADH at the receptors

- Drugs: cyclophosphamide, chlorpropamide

Release of non-ADH antidiuretic peptides

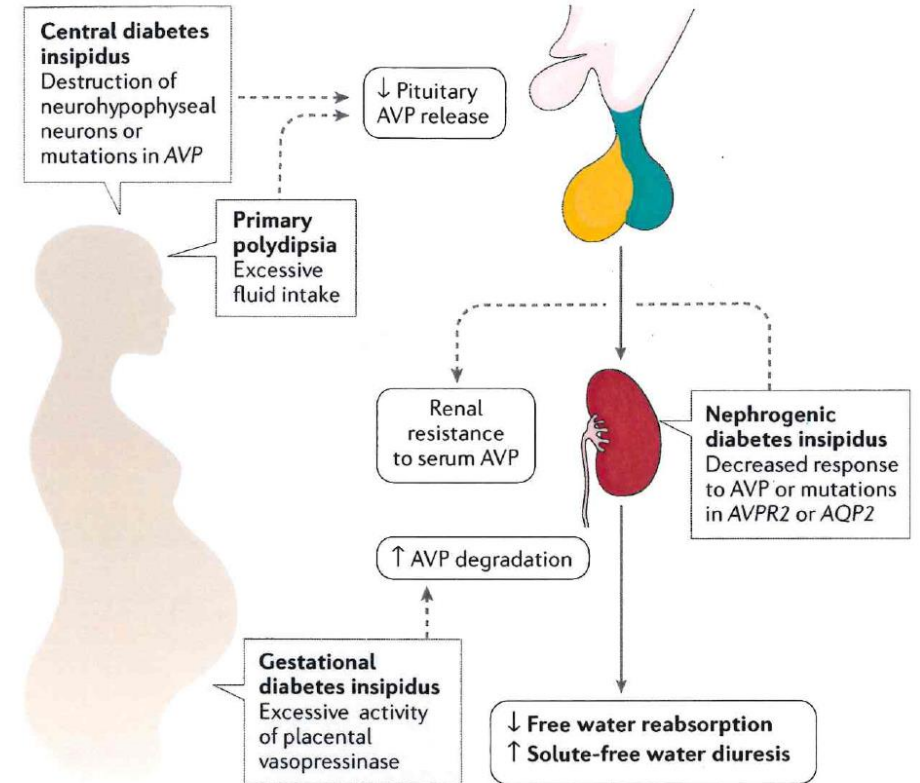
- Prolactinoma, Waldenström macroglobulinemia

MDMA: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine; GI: gastrointestinal; GU: genitourinary.

Diabete insipido

Il Diabete Insipido

- Il **diabete insipido** è una condizione rara (1:25.000), legata ad una **compromissione della antidiuresi**, caratterizzata da poliuria (ipotonica) con polidipsia
- **Poliuria > 50 mL/Kg peso/24h** (soggetto 70Kg = 3500mL/24h)
- Quattro condizioni in diagnosi differenziale:
 1. **DIABETE INSIPIDO CENTRALE**
ridotta sintesi/secrezione di ADH
 2. **DIABETE INSIPIDO GESTAZIONALE**
aumentata degradazione ADH
 3. **DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO**
non risposta ADH
 4. **POLIDIPSIA PRIMARIA**
eccessivo introito di liquidi



Cause di diabete insipido centrale e nefrogenico

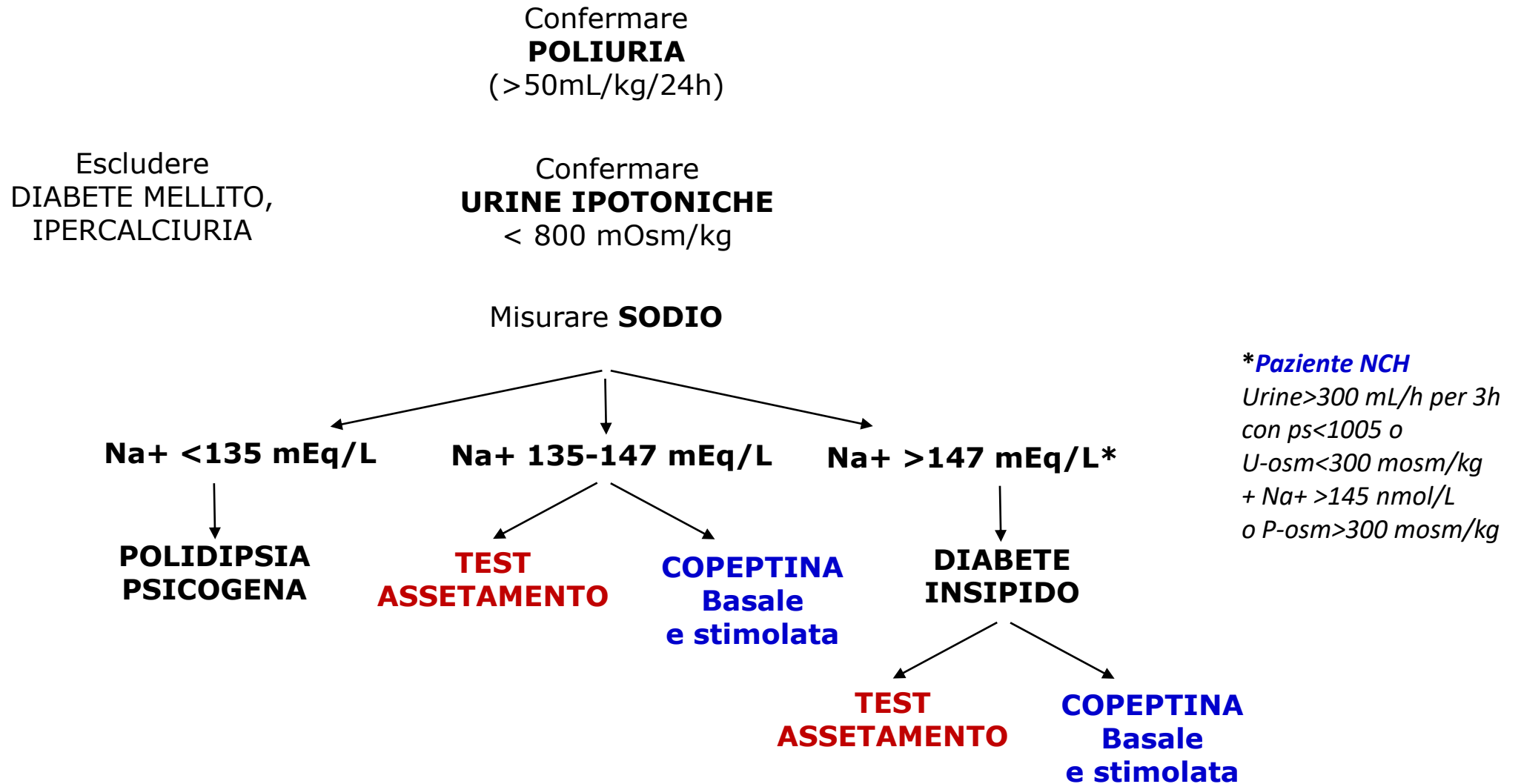
DIABETE INSIPIDO CENTRALE

- **20% interventi chirurgici per patologia ipofisaria** [maggior parte dei casi forme transitorie con esordio a 24-48 ore e risoluzione in 2-5 giorni; se permanente risposta trifasica con riemersione diabete insipido 2 settimane dopo intervento]
- **20% traumi cerebrali e 15% emorragie subaracnoidee acute** [transitorio]
- **Masse sellari soprattutto craniofaringiomi**, meningiomi, germinomi
- Altre cause – Metastasi, malattia infiltrative, autoimmuni, infettive, cause vascolari
- Forme ereditarie

DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO

- Iatrogeno da **litio** [8-85% dei pazienti in terapia sembrano sviluppare diabete insipido], ma anche cisplatino
- **Ipercalciuria** (acquisita o genetica sindrome di Bartter) e ipokaliemia
- **Nefropatie** (esempio ostruttiva)
- Forme ereditarie

Approccio al paziente con sospetto Diabete Insipido



Risposta fisiologica al test della sete

L'assetamento è un modo indiretto per misurare la secrezione di ADH

ASSETAMENTO

↑ **ADH**

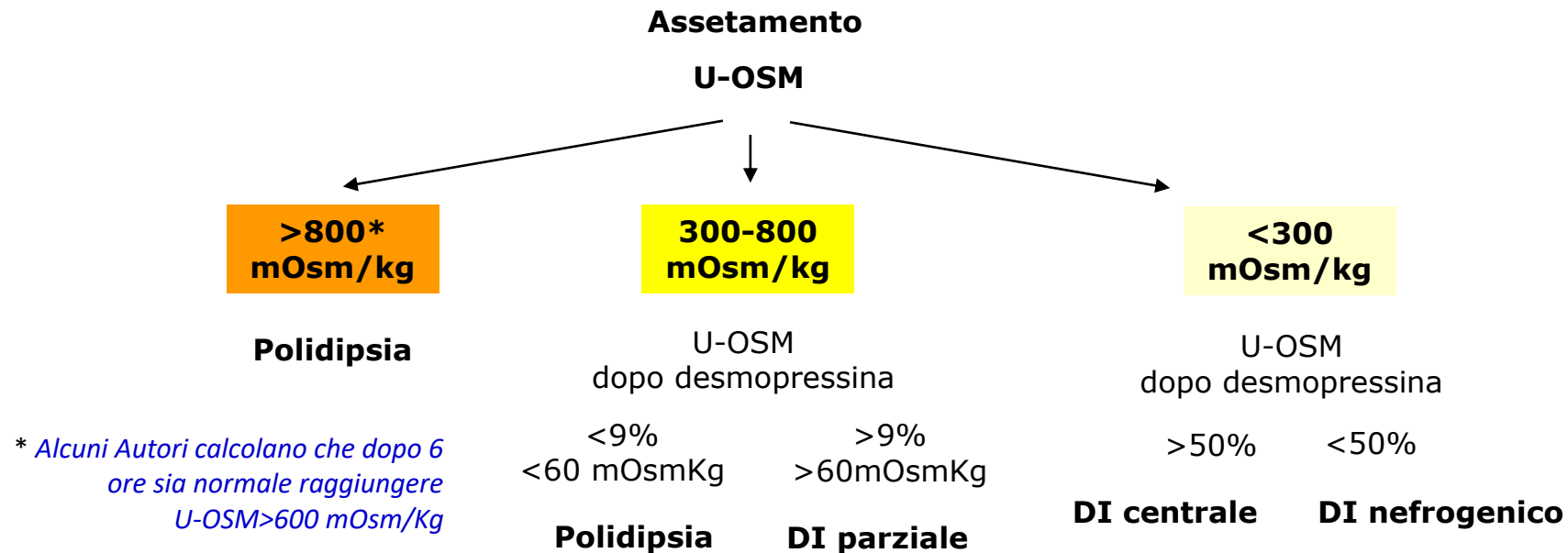
↑ **riassorbimento H₂O**

↑ **concentrazione urine**
>800mOsm/kg

-2	h 6	STOP IDRATAZIONE					
T (h)		DIURESI ORARIA	U-OSM	PS urine	P-OSM	Na+	PESO
0	h 8	/	/	/	284	137	75.6
+1	h 9	160	212	1.006	284	138	75.5
+2	h 10	150	345	1.025	287	139	75.4
+3	h 11	110	483	1.012	285	139	75.4
+4	h 12	100	486	1.013	285	140	75.3
+5	h 13	80	549	1.023	284	140	75.3
+6	h 14	50	815	1.025	286	140	75.2

Test della sete

1. Alle ore 6 del mattino si pesa il paziente e alle ore 8 si comincia la **restrizione idrica** (fino ad un massimo di **8 ore**).
2. Ogni ora si misurano **peso**, **volume urinario** e si prelevano urine (**U-osm** e peso specifico) e sangue (P-osm e Na^+).
3. Ci si FERMA PRIMA quando: (i) **Incrementi U-OSM orari $< 30 \text{ mOsm/Kg}$** nei campioni di 3 ore consecutive; (ii) **Diminuzione del peso corporeo del 3-5%** (soggetto di 70 Kg = 2,3-3,5 Kg); (iii) **Ipernatremia $\text{Na}^+ > 145$**
4. Dopo interruzione si somministra **desmopressina 2ug ev**



Esempio di risposta al test della sete in sospetto diabete insipido

-2	h 6	STOP IDRATAZIONE					
T (h)		DIURESI ORARIA	U- OSM	PS urine	P- OSM	Na+	PESO
0	h 8	/	/	/	304	144	60,0
+1	h 9	170	246	1.008	303	146	59,8
+2	h 10	150	227	1.007	304	148	58.7
+3	h 11	160	241	1.009	304	149	58.5
DESMOPRESSINA (Minirin 2 ug ev)							
+4	h 12	140	305	1.008	305	149	58.4
+5	h 13	160	295	1.009	304	150	58.2

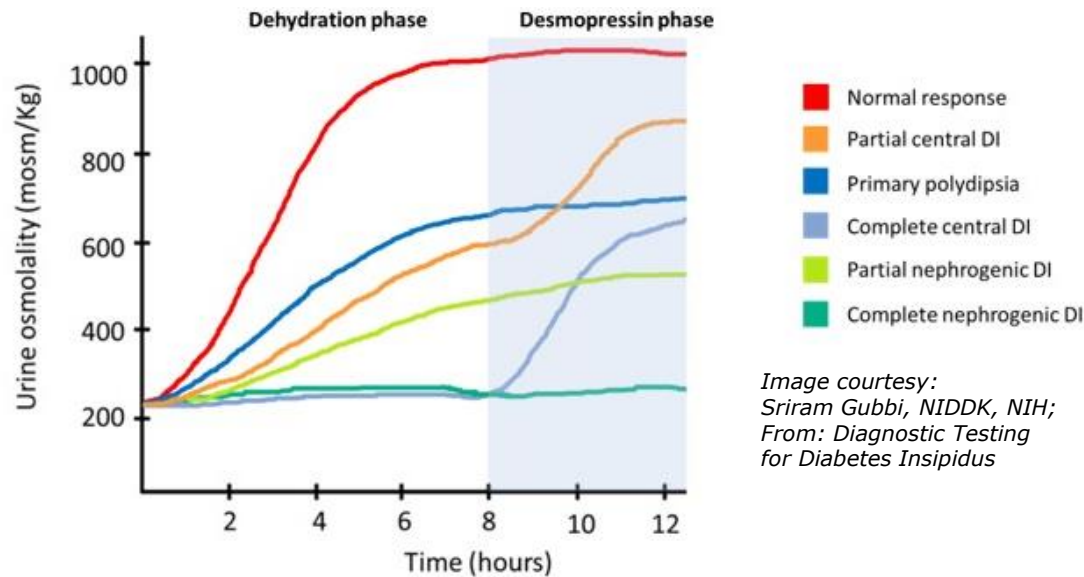
3-5% di 60Kg = 1,8-3 Kg
60 Kg - 1.8 Kg = 58.2

DIAGNOSI: DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO da litio

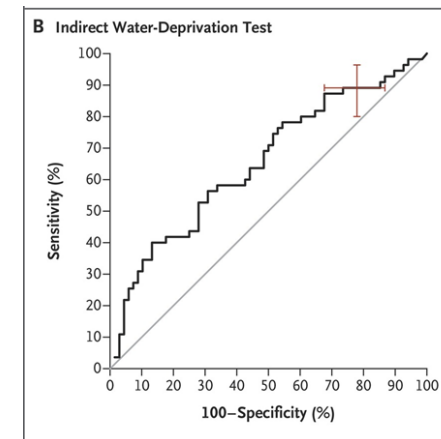
[Donna 62 anni, APR sindrome bipolare in terapia con litio 1995. APP ricovero per stipsi, confusione, volume urinario 4000mL. Analisi sodiemia 153 mEq/L, esame urine ps 1008].

Pro e Contro del test della sete

- Ad oggi è il **test più utilizzato** e (conosciuto)
- Effettuabile in tutti gli ospedali con risultati in tempo reale (**non richiede dosaggio copeptina**)
- Necessita monitoraggio e a volte è particolarmente **lungo**
- **Accuratezza** del 70% e **del 40% nella polidipsia primaria**



Delta U-OSM dopo desmopressina
per differenziazione PP da DI centrale



AUC 0.65; 95% CI, 0.56 to 0.75.

- Capacità di concentrare urine dipende da **AQP2** – che è **variabile**
- Poliuria altera la capacità di concentrazione, nel DI nefrogenico ci può essere una capacità parzialmente conservata e/o DI centrale parziale produzione ADH

Test della copeptina stimolata (1)

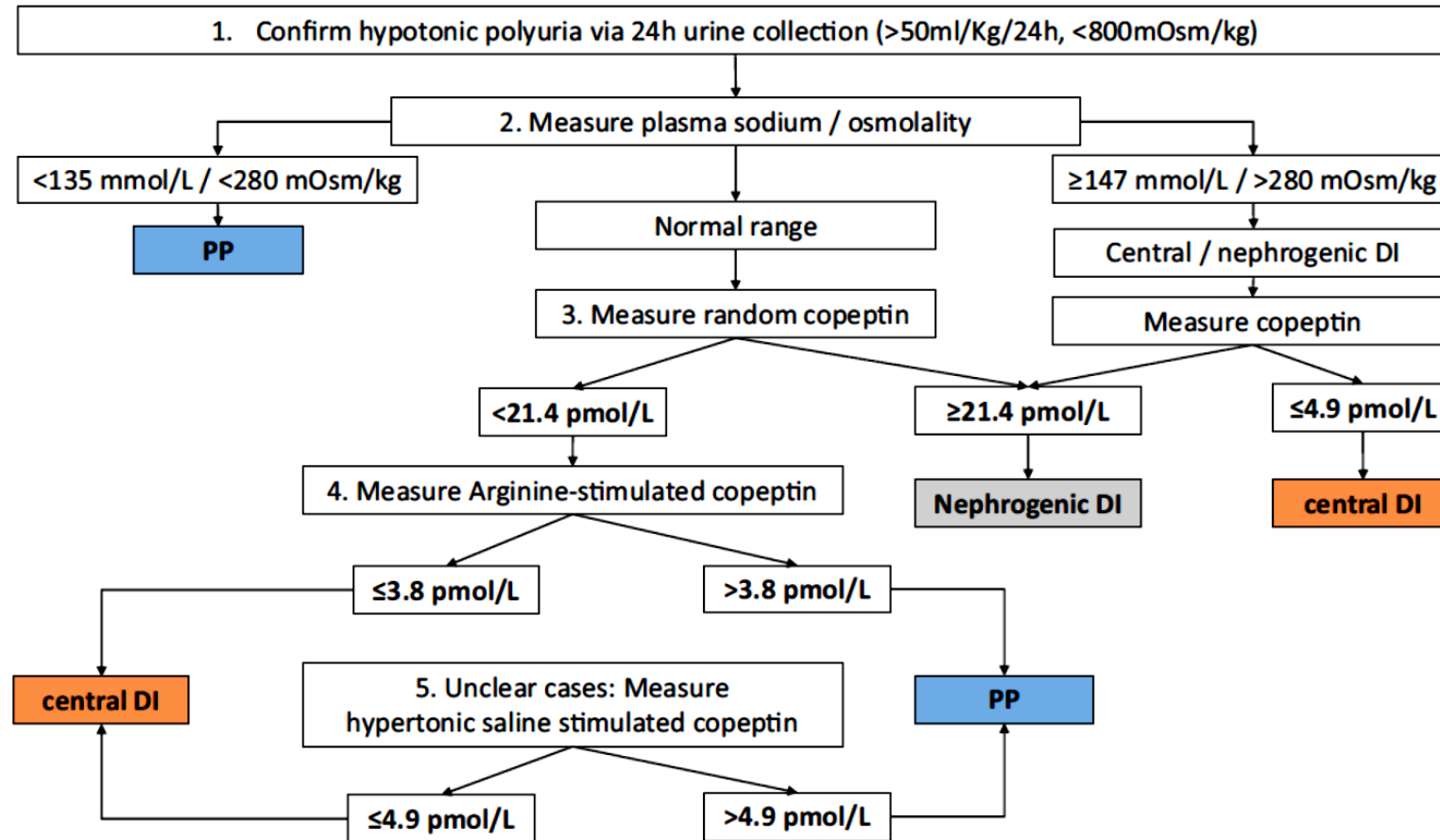


Fig. 2 Diagnostic approach to polyuria-polydipsia syndrome.

Test della copeptina stimolata (2)

Hypertonic saline infusion test	3% hypertonic saline infusion: • Bolus 250ml within 15 minutes • Body weight adapted rate: 0.15 ml per kg body weight per minute • Rapid sodium measurements every 30 minutes, stopp infusion and measure copeptin once sodium >147 mmol/L • Relower sodium with infusion glucose 5% 500ml and fluid intake 30ml/kg body weight	2-3 hours	• cDI: Copeptin ≤ 4.9 pmol/L • PP: Copeptin > 4.9 pmol/L	97% Sensitivity 93%, specificity 100% (20)	• Close monitoring and access to rapid sodium measurements pre-exquisite to perform test • Risk of osmotic overstimulation
Arginine stimulation test	Arginine infusion: • 0.5g L-Arginine Hydrochloride 21% per kg body weight (max 40g) diluted in 500ml NaCl 0.9% • Administrate infusion over 30 minutes • Measure copeptin 60 minutes after start of infusion	1-2 hours	• cDI: Copeptin ≤ 3.8 pmol/L • PP: Copeptin > 3.8 pmol/L	93% Sensitivity 92%, specificity 93% (57)	• Test must be interpreted with care in case of vomitus • Prospective validation study currently ongoing