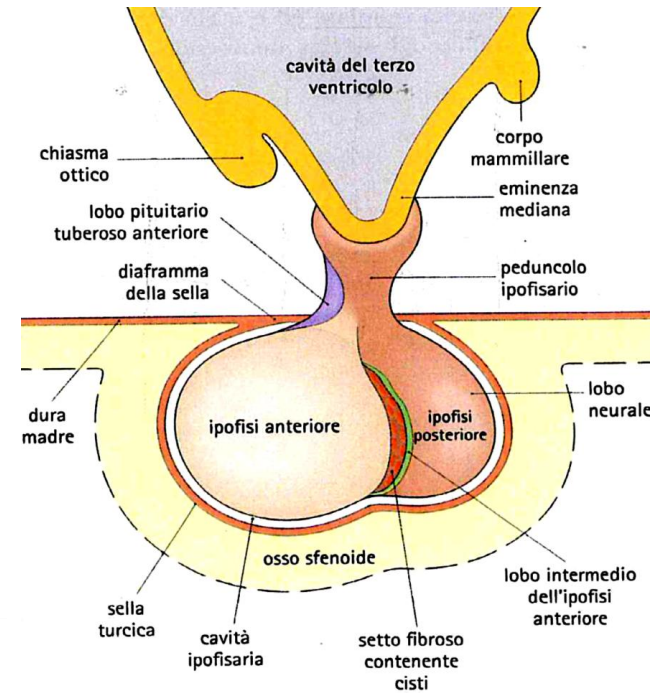
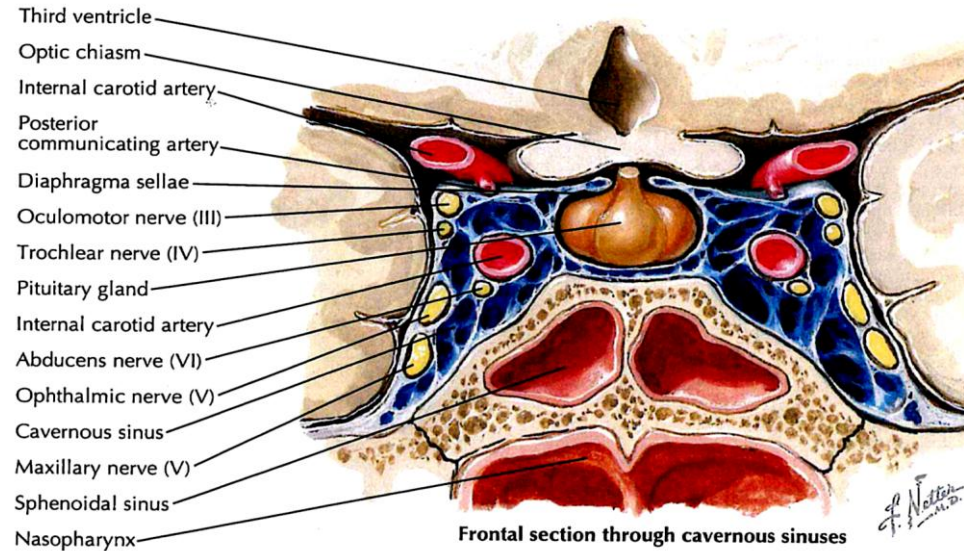


IPOFISI

Adenoipofisi

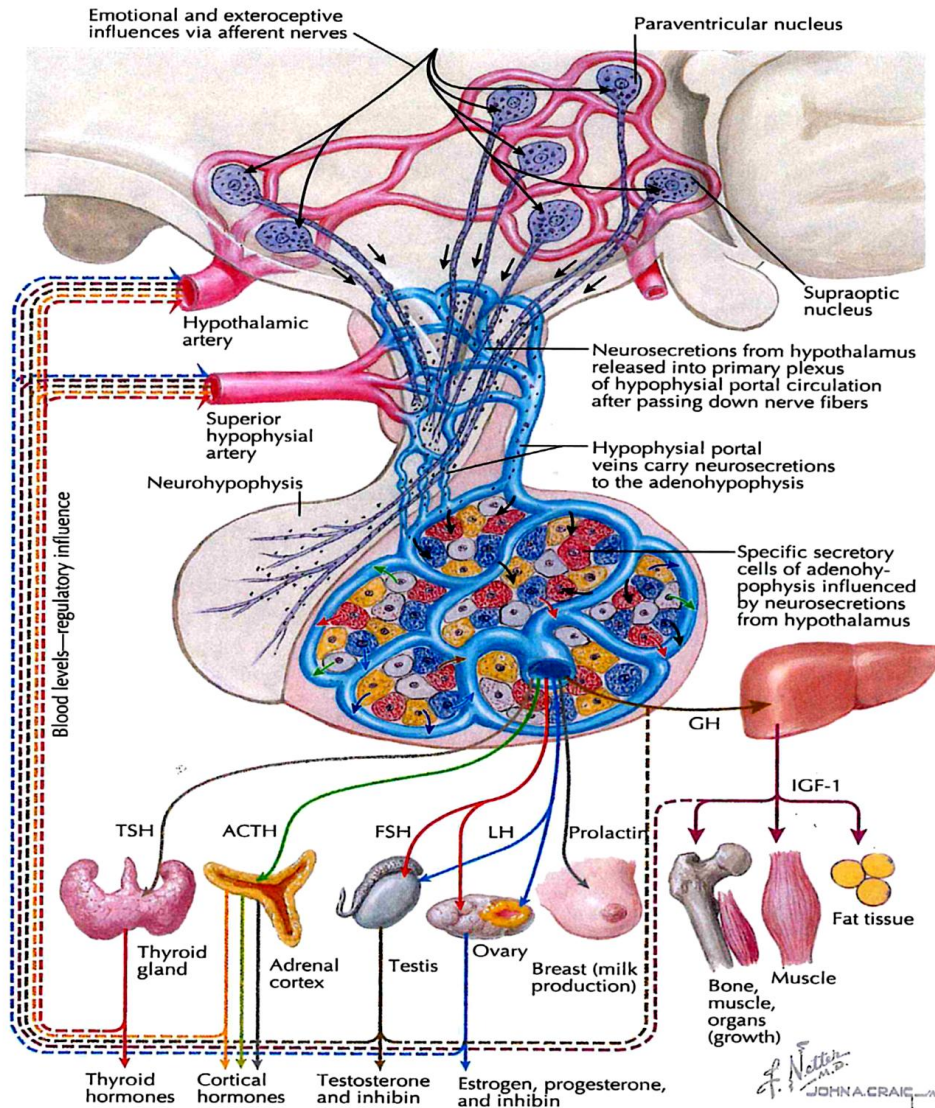




L'ipofisi è una piccola ghiandola delle dimensioni di 1 cm (1 g) localizzata nella sella turcica (cavità ossea alla base del cranio), collegata all'ipotalamo (SNC) attraverso il peduncolo ipofisario.

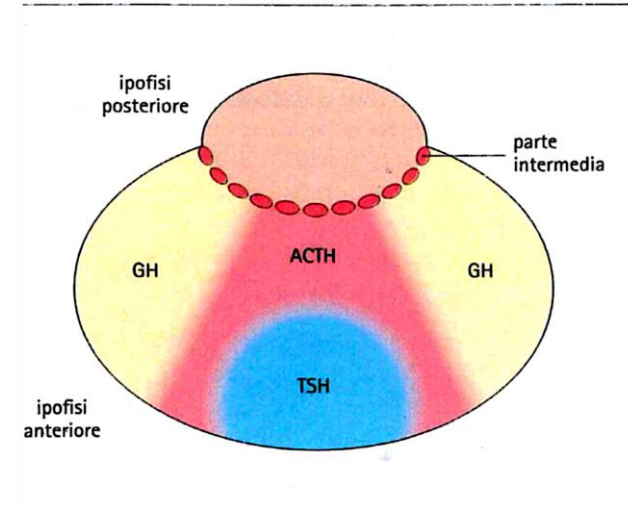
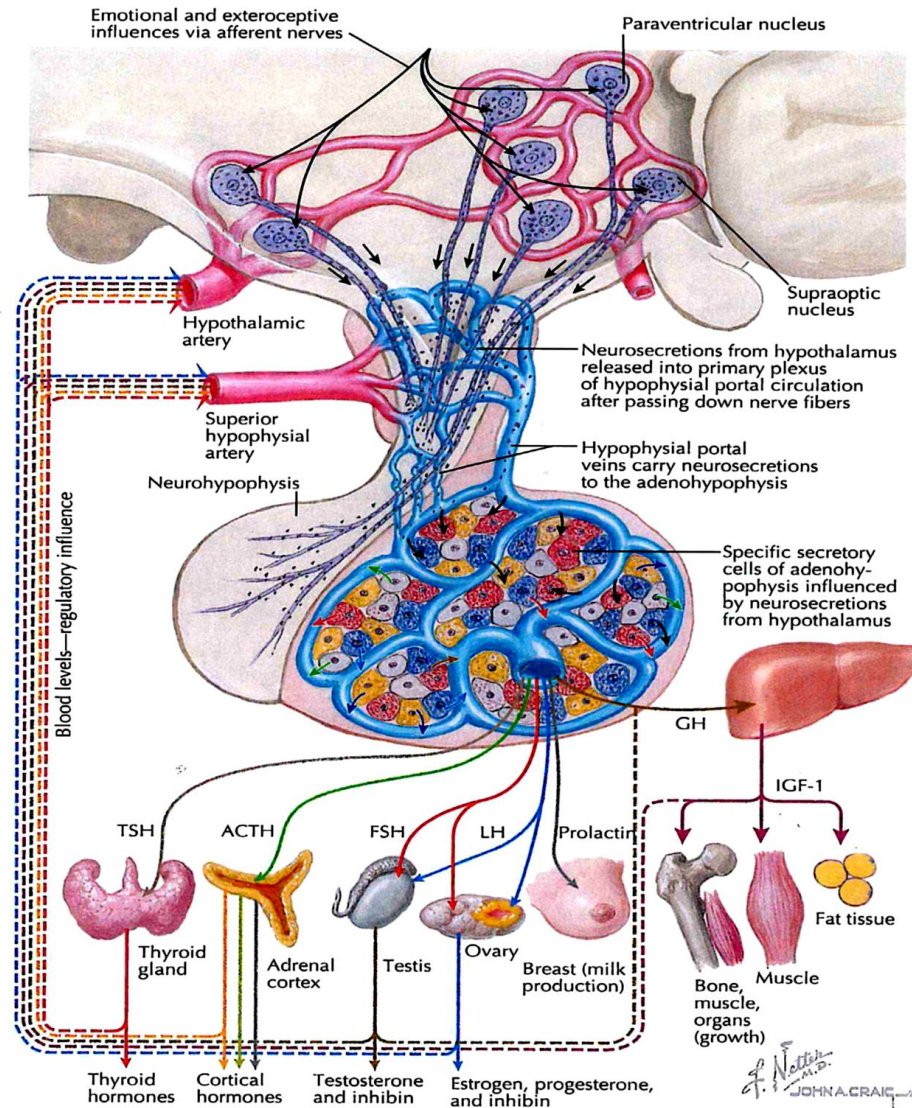
Anatomicamente è distinta in 2 parti: l'ipofisi anteriore (adenoipofisi) che è di derivazione epiteliale ed è costituita da cellule ad attività secretoria e l'ipofisi posteriore che è costituita da processi neuronali e glia. In particolare, essa è costituita dall'insieme degli assoni/terminazioni nervose dei neuroni situati nei nuclei supraottici e paraventricolari, circondati da pituiciti.

Adenoipofisi – ipofisi anteriore o master gland (1)



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%	Adrenocorticotropic 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)	Glycoprotein of two subunits, α (89 amino acids) and β (112 amino acids)	Stimulates development of ovarian follicles; regulates spermatogenesis in the testis
	Luteinizing (LH) hormone	Glycoprotein of two subunits, α (89 amino acids) and β (115 amino acids)	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 o master gland (2)



14.5 Distribuzione delle cellule dell'ipofisi anteriore.
 Tema 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 tribuite uniformemente in tutta la ghiandola, frammiste a altri tipi cellulari.

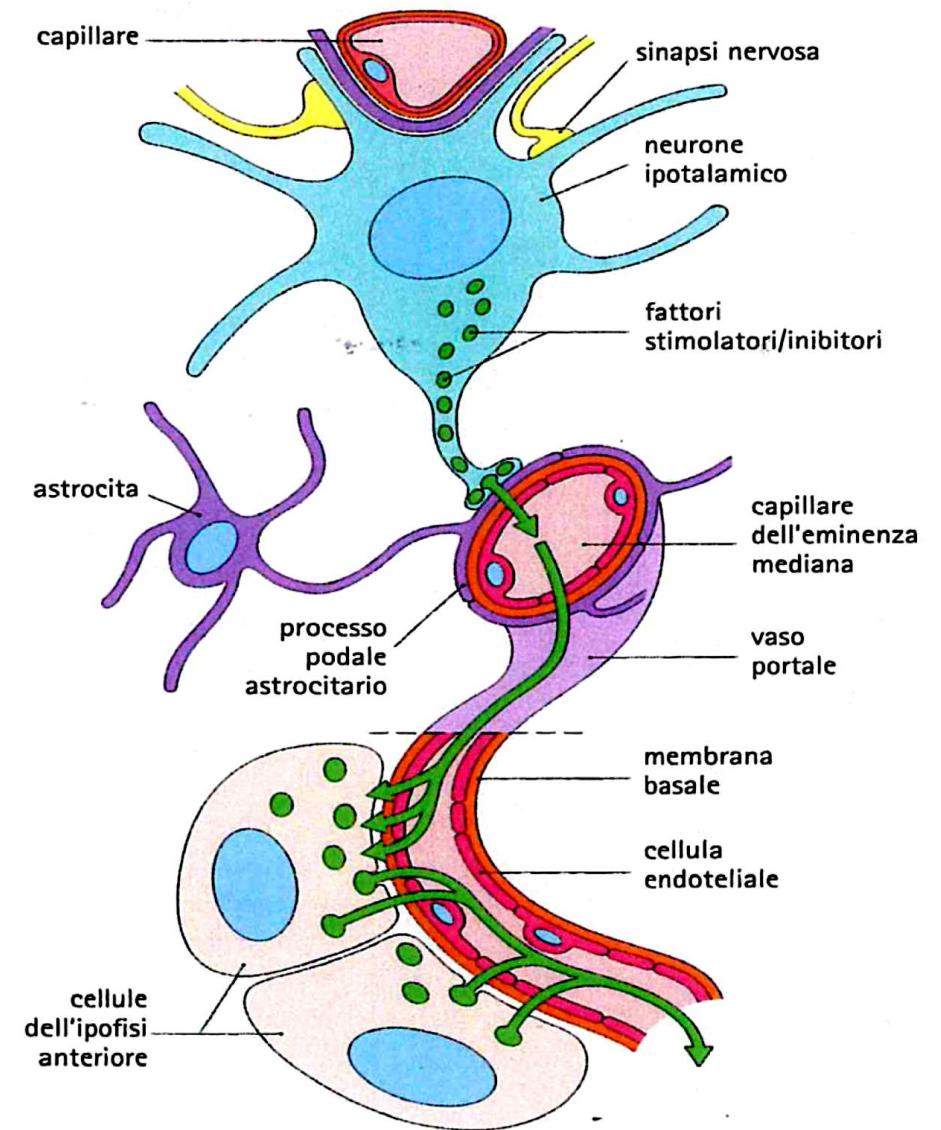
COMUNICAZIONE IPOTALAMO-IPOFISI

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



Regolazione dell'ormonogenesi

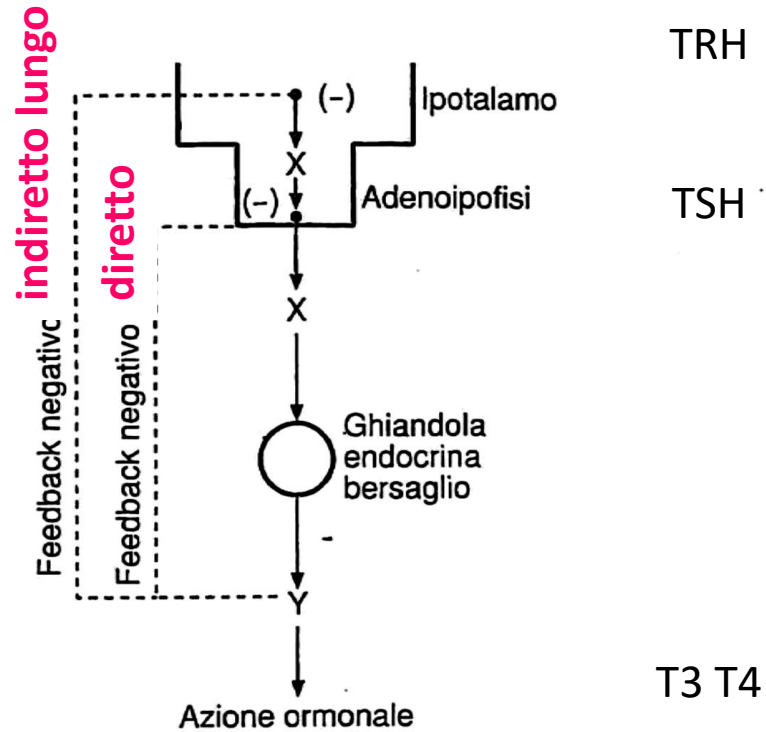
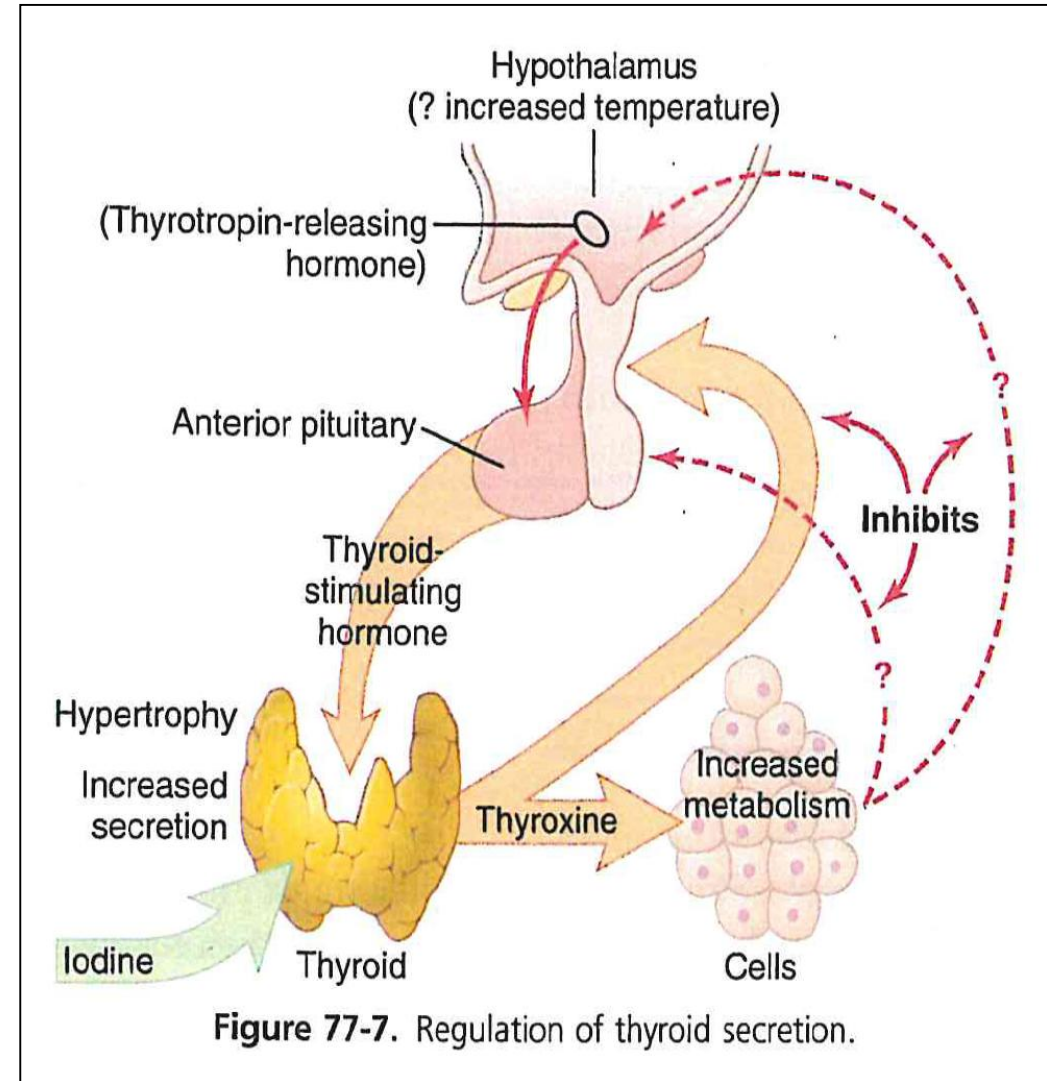


Figura 22-12 Rappresentazione schematica del feedback negativo indiretto lungo posto a confronto con il feedback negativo diretto della figura 22-11. X rappresenta l'ormone adenoipofisario trofico sulla ghiandola endocrina bersaglio e Y è l'ormone circolante secreto dalla ghiandola bersaglio. Z è il fattore adenoipofisiotropo ipotalamico che controlla l'adenoipofisi. (J. Lee e J. Laycock, op. cit).



- MASSE (PitNET= *pituitary neuroendocrine tumor*)
- ECCESSO ORMONI IPOFISARI (PRL, GH, ACTH)

Caso pitNET PRL-secernente

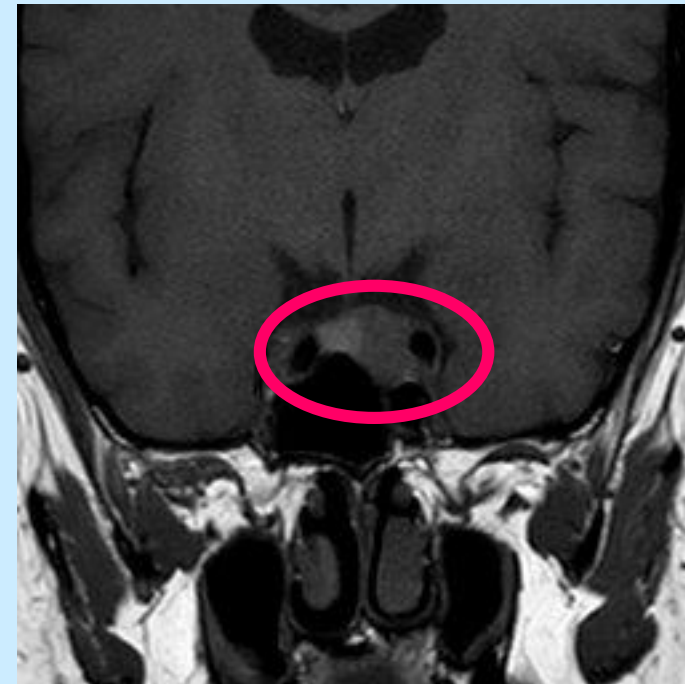
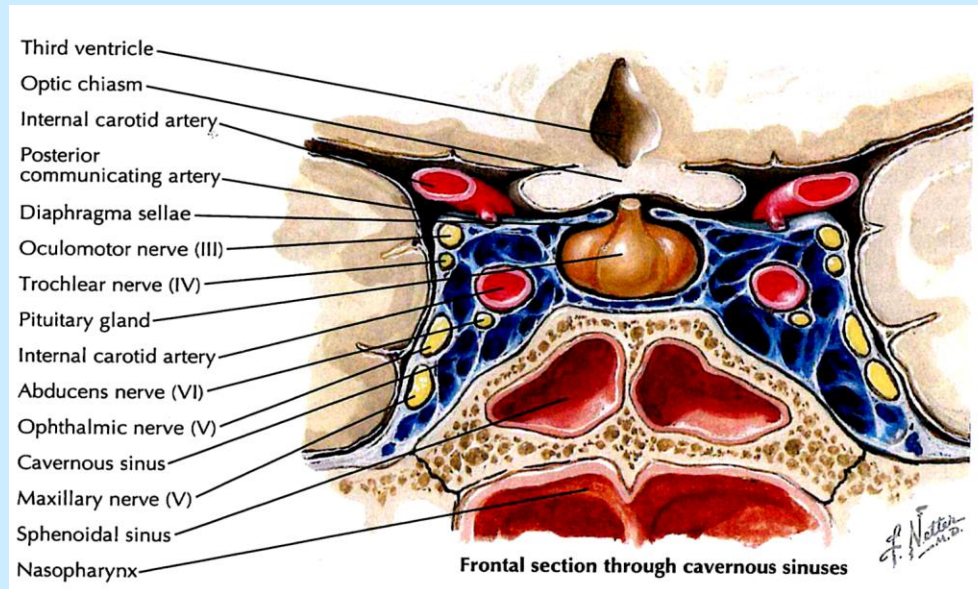
ACROMEGALIA

- DIFETTO ORMONI IPOFISARI

PitNET PRL secernente o prolattinoma – caso clinico

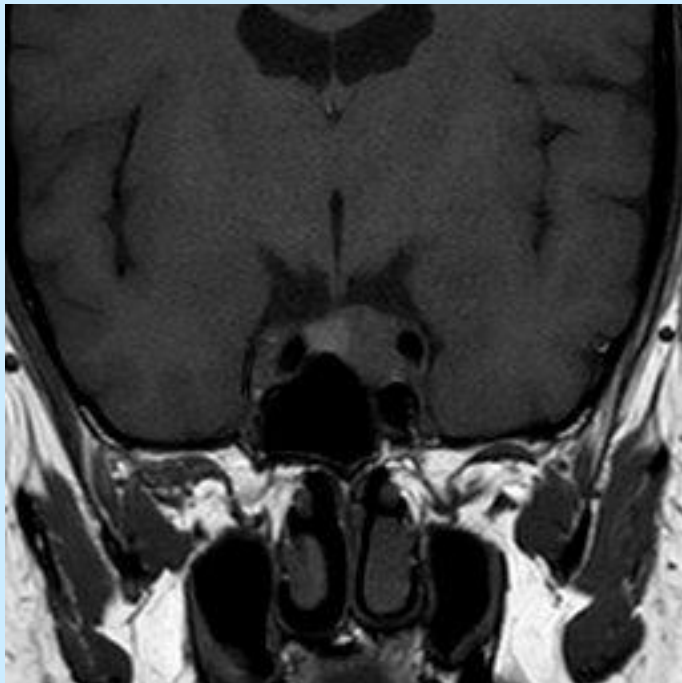
- Fabio, M, 38 anni
- Infertilità
- I livelli di testosterone 1.36 ug/L (v.n. 2.5-8.4); LH 1.9 mUI/mL (1.7-8.6); FSH 2.4 mUI/mL (1.5-12.4) e azoospermia
- Effettua dosaggi ormonali con riscontro di valori di **PRL 1805 ug/L** (vn 5-15 ug/l)

Se fosse stata una donna si sarebbe presentata con amenorrea = assenza ciclo mestruale

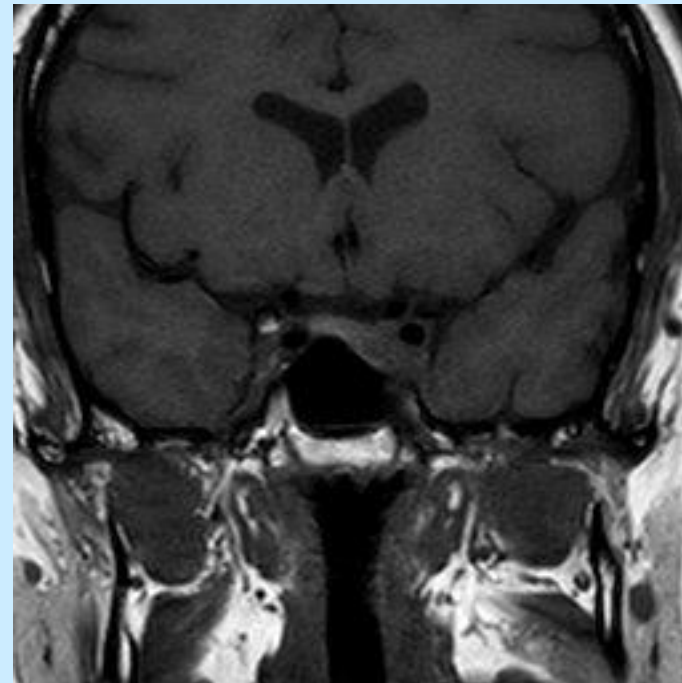
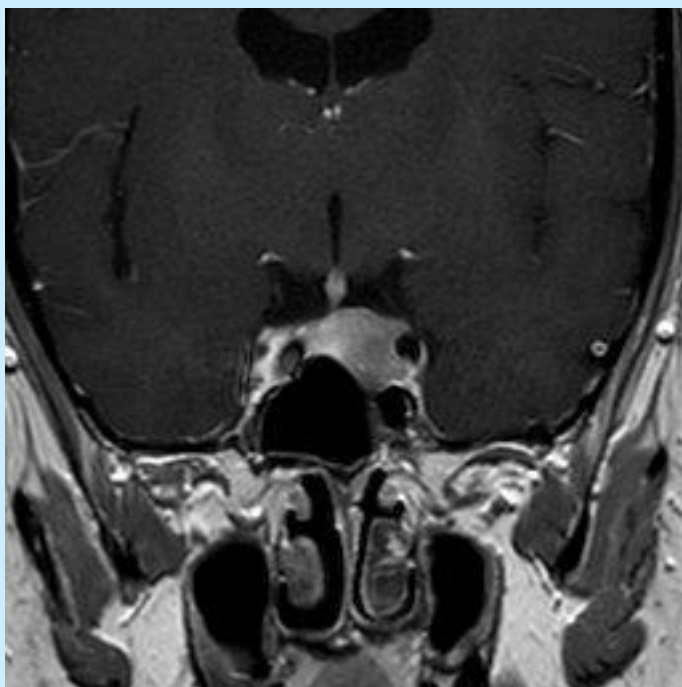


All RM con mdc: «Ipofisi tumefatta lungo il suo versante laterale sinistro con dimensioni di 14x18x14 mm per la presenza di tessuto che rigonfia il profilo superiore della ghiandola, sposta verso destra il peduncolo ed avvolge parzialmente il sifone carotideo. Il tessuto è ipointenso dopo mdc ev. Non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

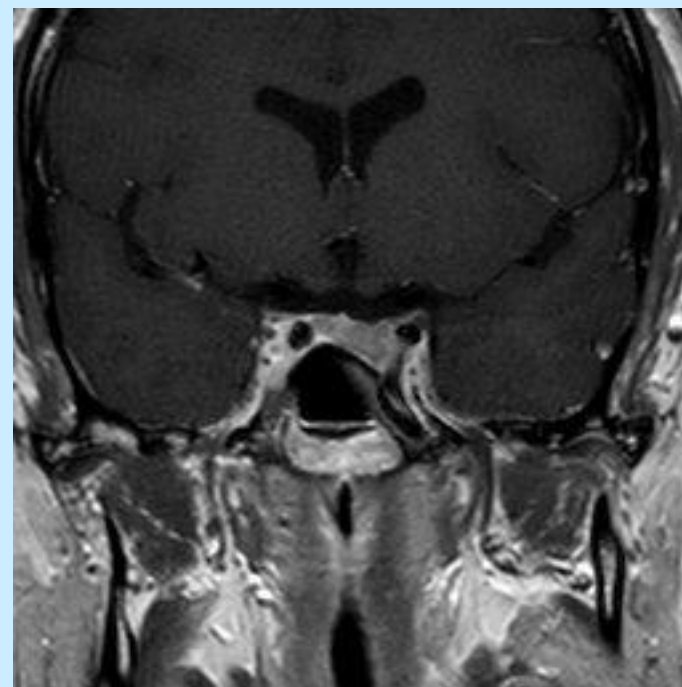
PRIMA



14x18x14 mm



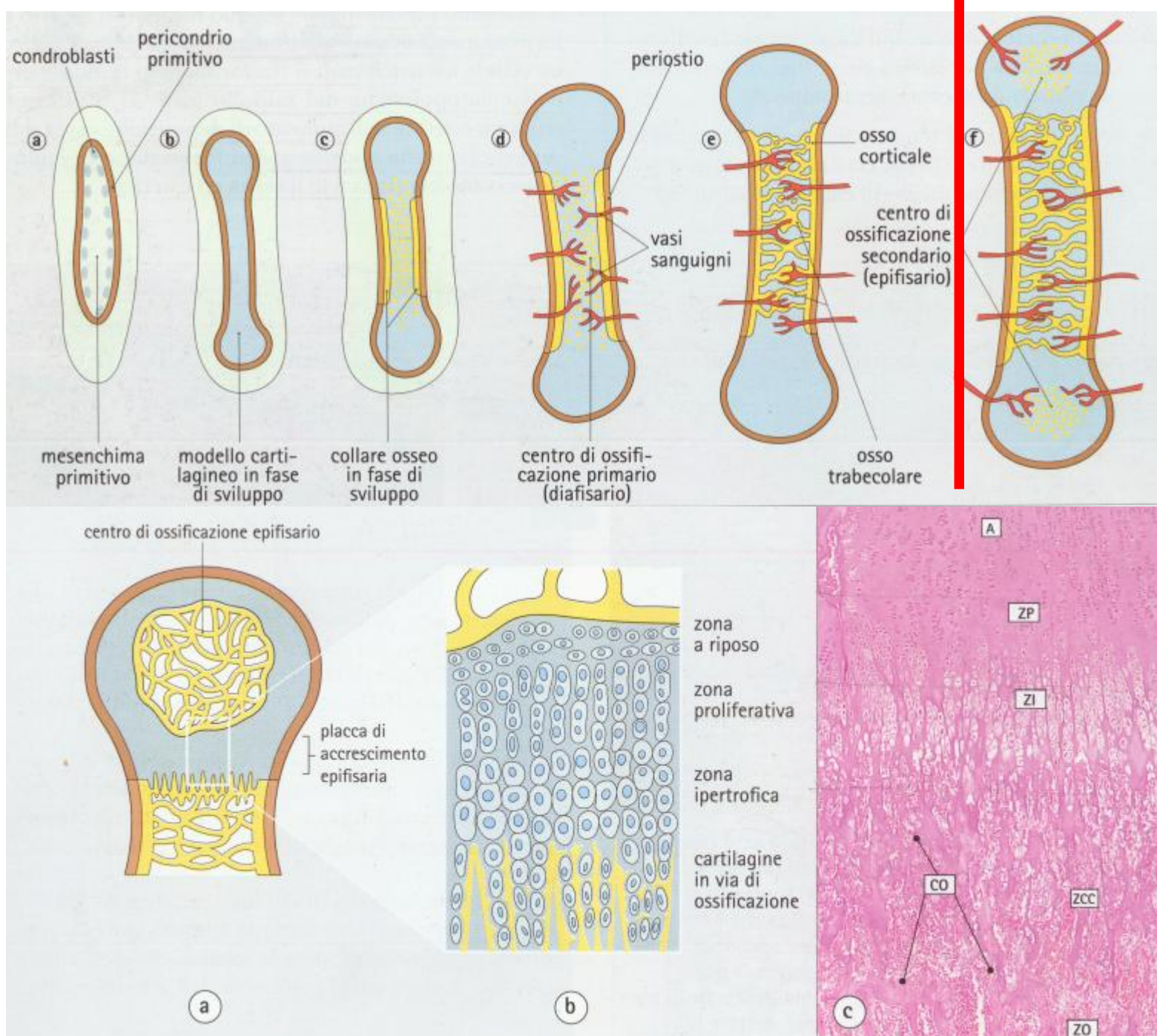
**DOPO 3 MESI
Cabergolina
(dopamino-
agonista)
2 mg/settimana
7x13x13 mm**



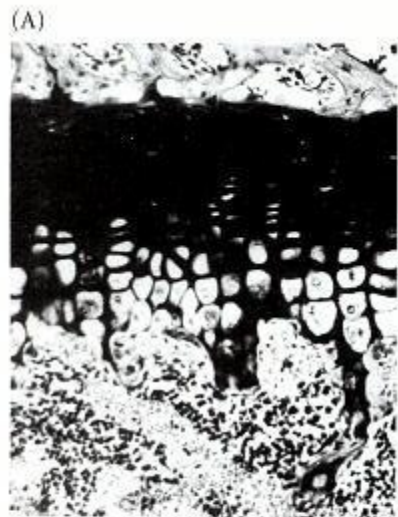
PitNET GH secernente (gigantismo e/o aromegalia)

- Ormone della crescita (chiamato anche ormone somatotropo o somatotropina) è un proteina di 191 AA
- Non agisce su una ghiandola specifica, ma su tutti i tessuti dell'organismo (quelli più ricchi di recettori per il GH sono il tessuto osseo, muscolare, adiposo, fegato e reni).
- Effetto principale è la stimolazione **dell'ipertrofia e dell'iperplasia cellulare, e l'induzione della differenziazione delle cellule dell'osso e del muscolo, con conseguente CRESCITA CORPOREA**
- **EFFETTI SULL'OSSO.** 1) aumento della produzione di proteine da parte delle cellule cartilaginee ed osteoprogenitrici; 2) aumento dell'attività riproduttiva di queste cellule; 3) conversione dei condrociti in cellule osteoprogenitrici. Durante l'accrescimento delle ossa lunghe l'ormone stimola la deposizione di nuova cartilagine, cosicché la diafisi si allunga. Dopo la saldatura delle epifisi, continua l'accrescimento delle ossa piatte (ossificazione membranosa), dove l'ormone della crescita favorisce l'azione degli osteoblasti.
- **EFFETTI METABOLICI.** 1) aumento della sintesi proteica (trasporto AA, trascrizione DNA e traduzione RNA); 2) lipolisi con utilizzo acidi grassi come substrato energetico; 3) inibizione ingresso glucosio nelle cellule, aumento della gluconeogenesi
- Effetto è mediato da somatomedine, la più importante è la somatomedina C (IGF-1) prodotta dal fegato. I Pigmei hanno una incapacità congenita a sintetizzare IGF-1

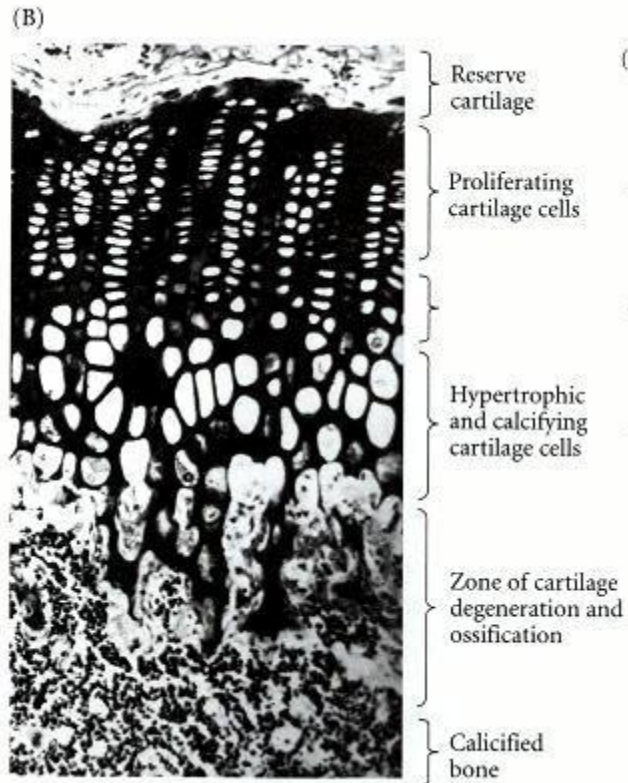
Ossificazione endocondrale



NO GH



SI GH



(C)



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)

Prognatismo

Macroglossia

Acromegalia



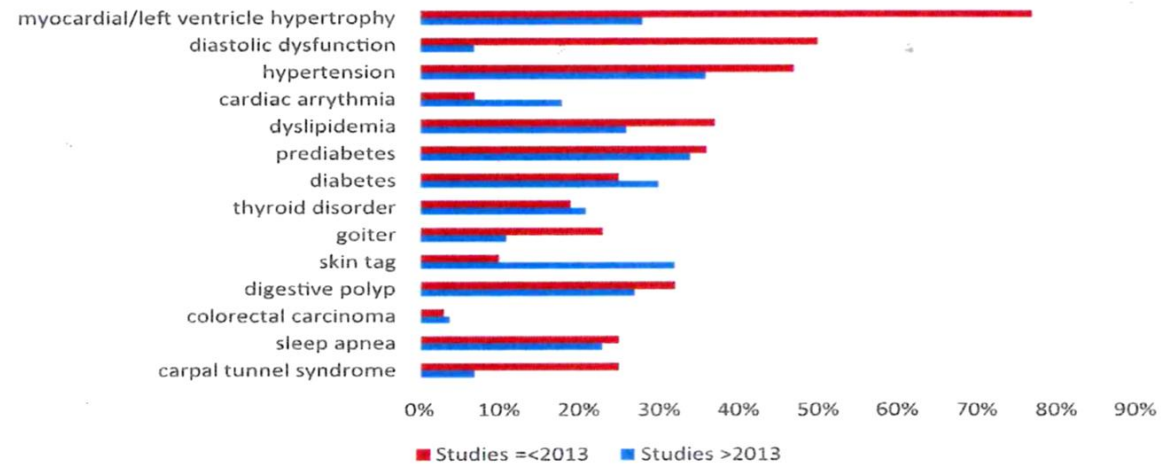
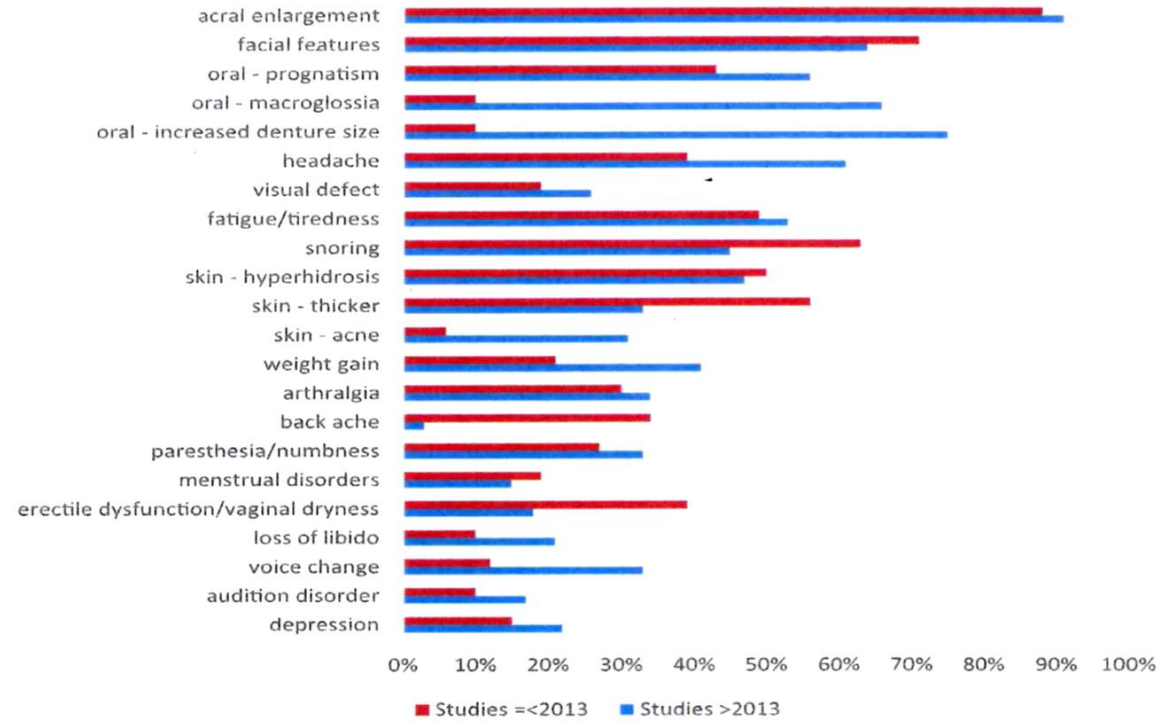
Bozze frontali prominenti

Ispessimento labbra, naso e orecchie

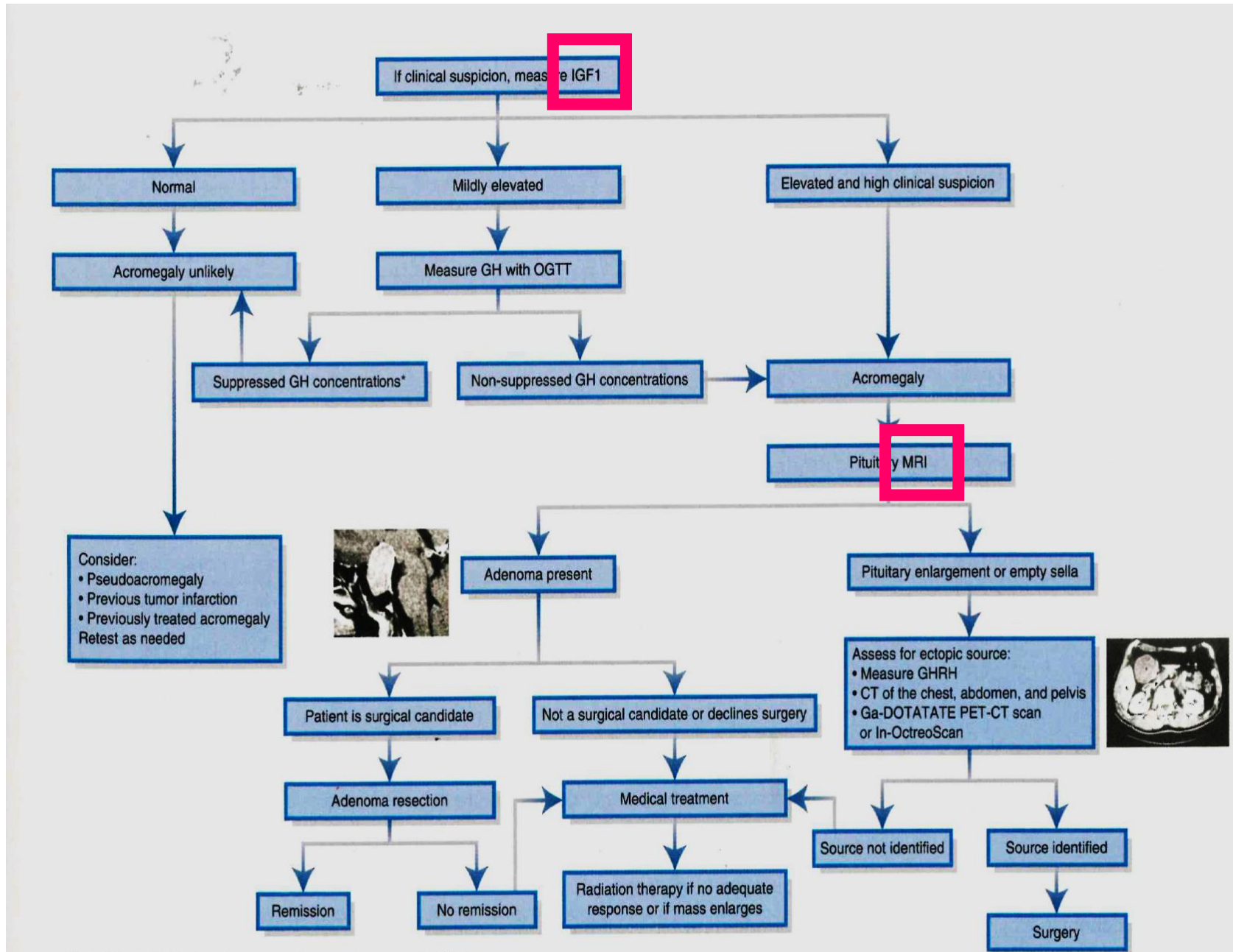
Come fare diagnosi:

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



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



PitNET ACTH secernente (morbo di Cushing)

1912 *Harvey Cushing* descrisse una donna di 23 anni che presentava obesità irsutismo e amenorrea e nel 1932 ipotizzò che tale quadro fosse legato ad un tumore ipofisario che esercitava un effetto stimolatorio sulla ghiandola surrenalica

Morbo di Cushing ipercorticosurrenalismo legato a anomala secrezione ipofisaria di ACTH

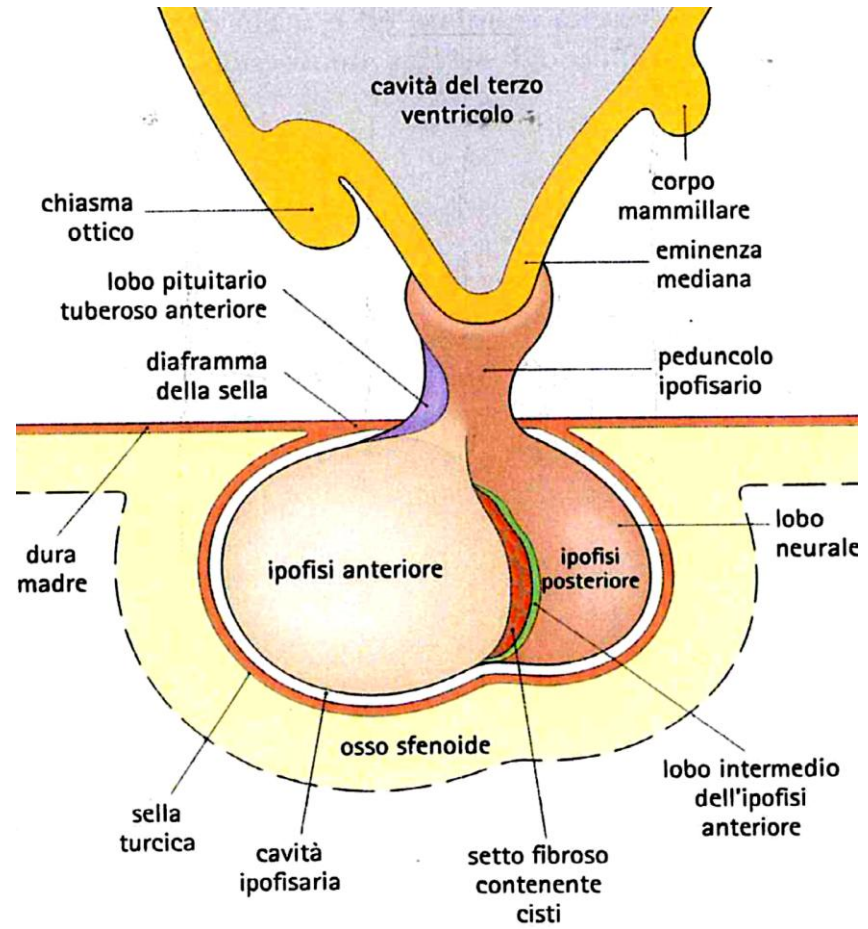
Sindrome di Cushing quadro clinico legato ad una esposizione prolungata a livelli elevati di glucocorticoidi endogeni (o corticosteroidi di sintesi).

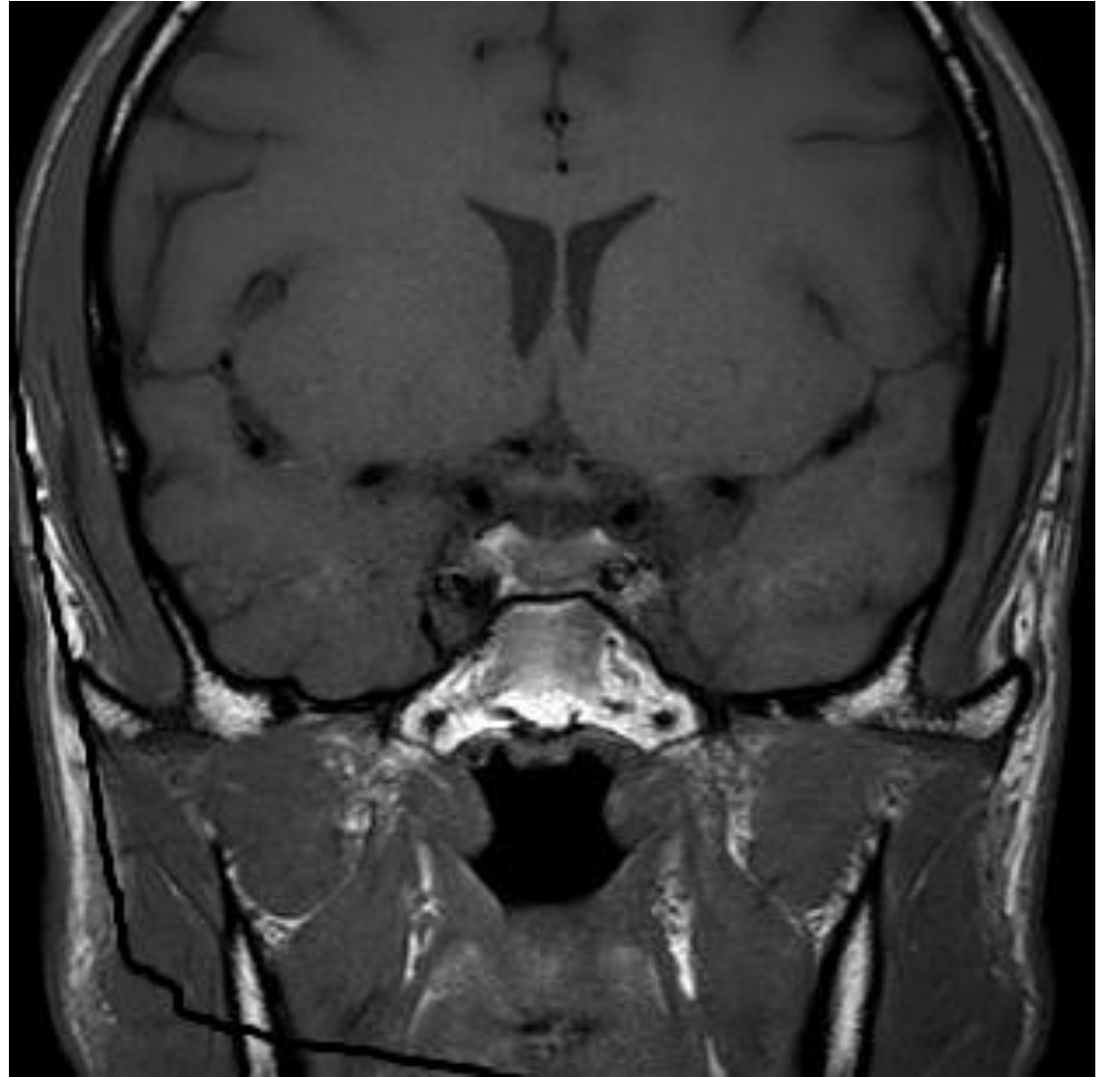
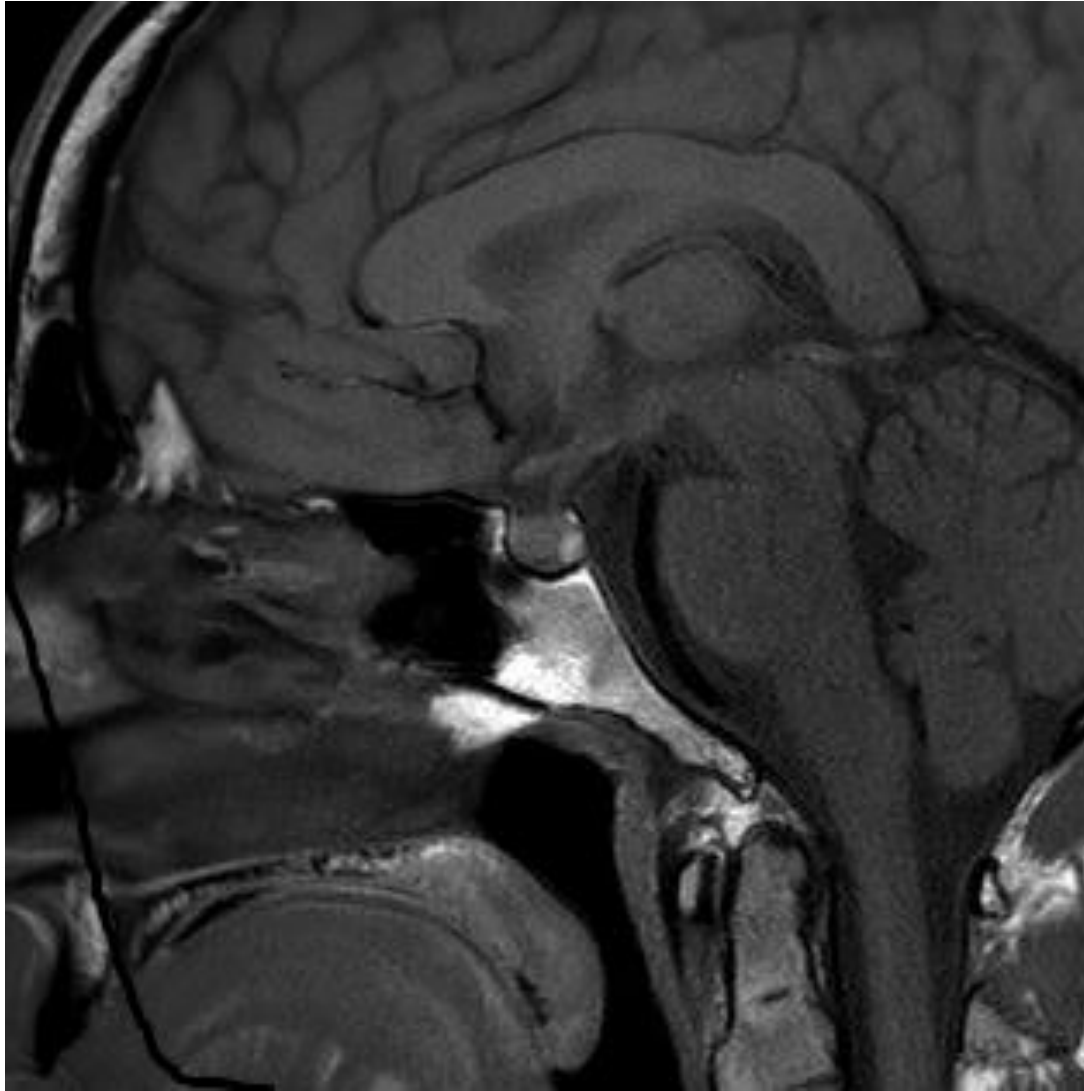
Ipercorticosurrenalismo endogeno 2-3 casi/milione/anno.

PitNET ACTH secernente (morbo di Cushing)

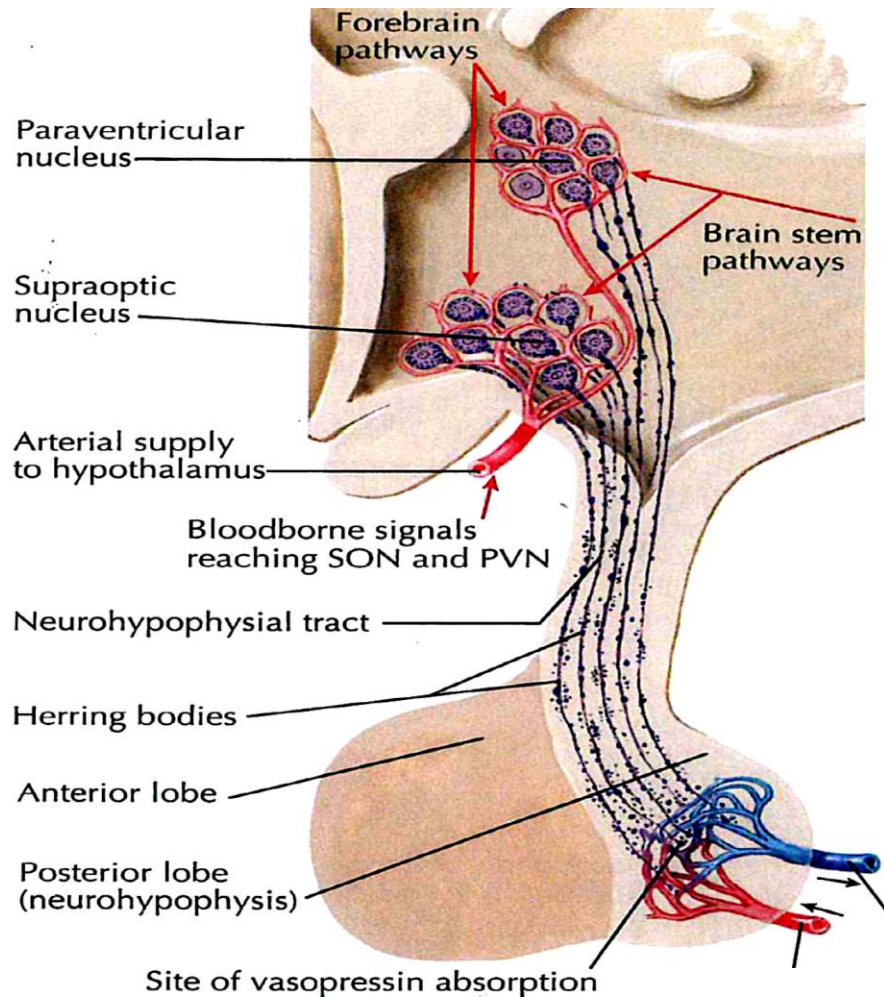
Vedi lezione sul surrene

Neuroipofisi





Neuroipofisi – ipofisi posteriore

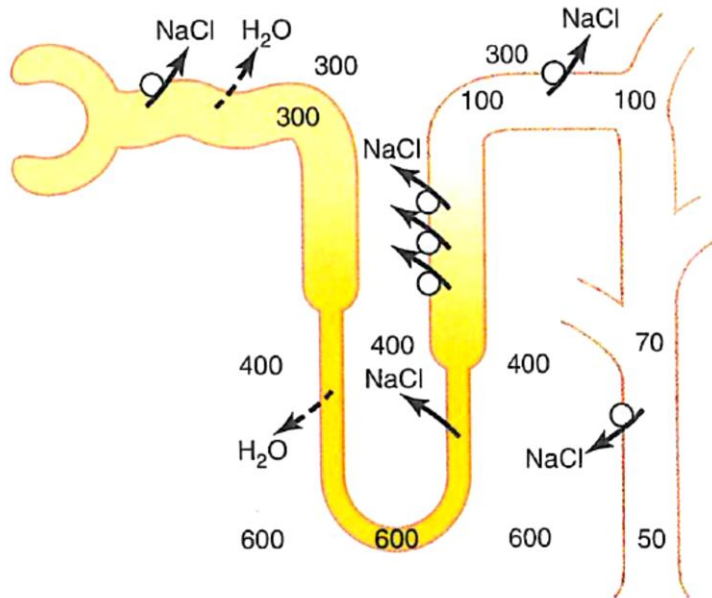


- **Neuroipofisi (ipofisi posteriore)** è un'estroflexione del pavimento del terzo ventricolo (derivazione neuroectodermica), costituita dall'insieme degli assoni/terminazioni nervose dei neuroni situati nei nuclei supraottici e paraventricolari, circondati da pituiciti (microglia).
- Neuroipofisi secerne **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.

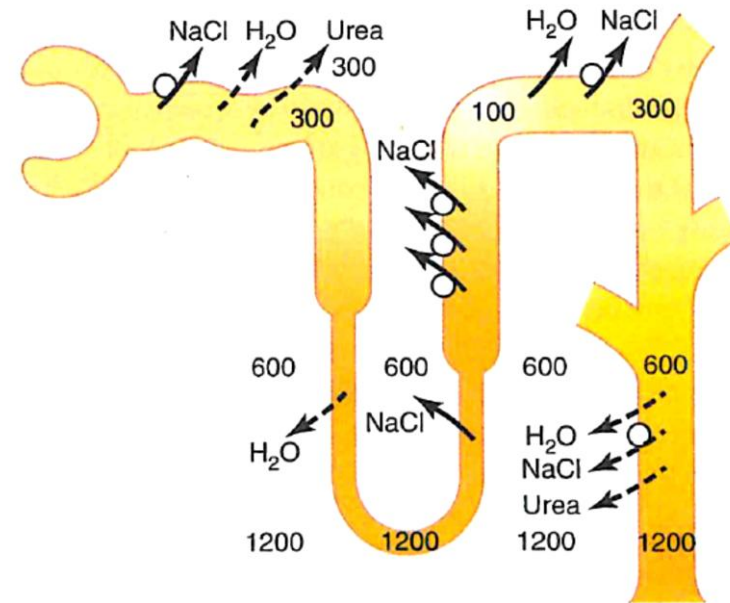
ADH e antidiuresi

ADH e antidiuresi (1)

BEVO ACQUA



NON BEVO ACQUA



ADH e antidiuresi (2)

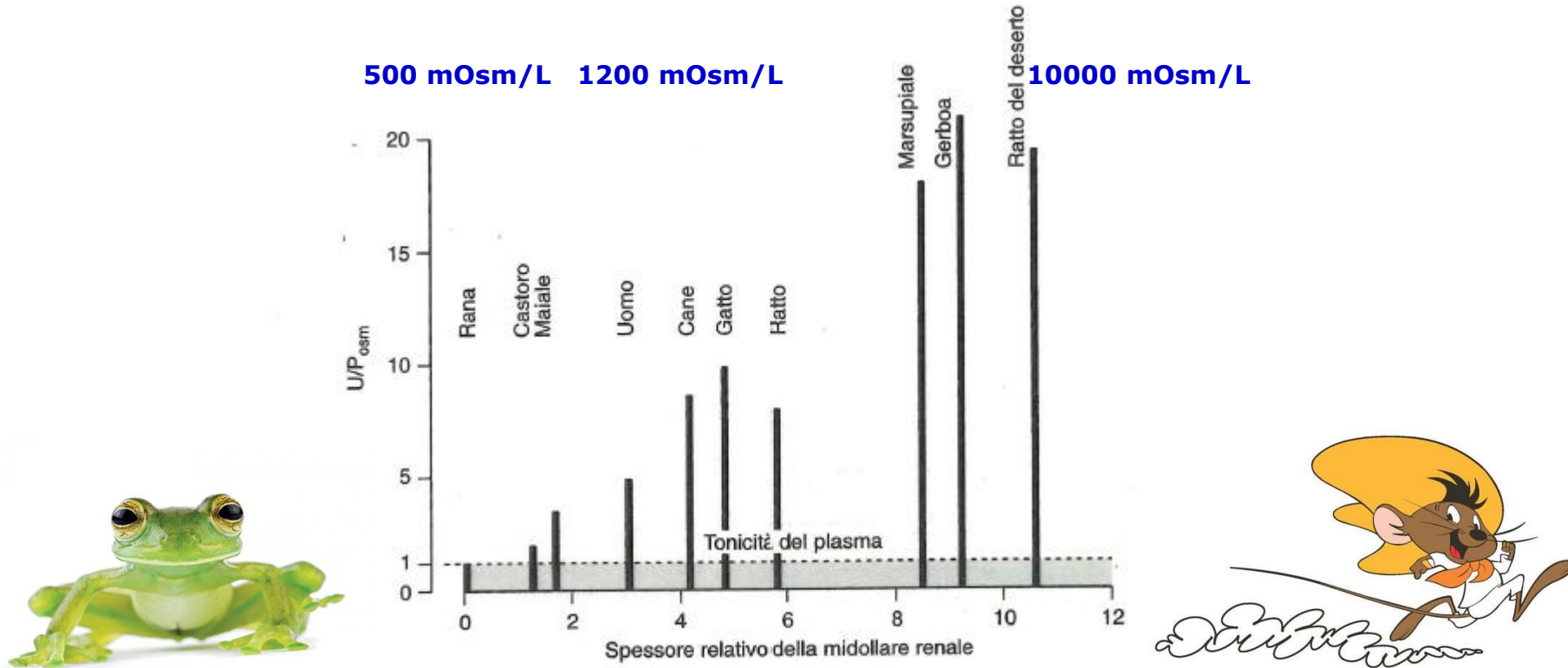
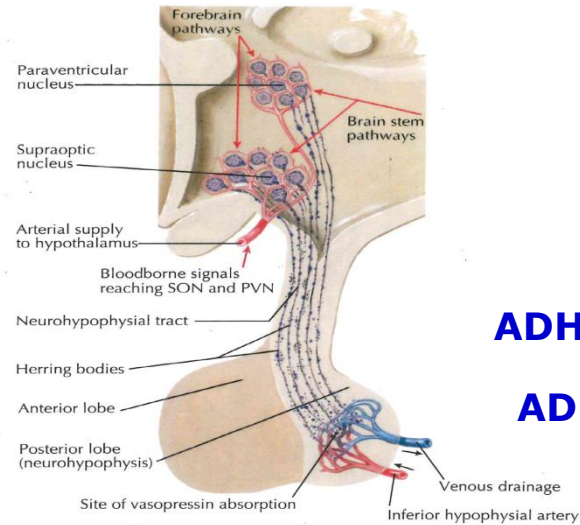


Figura 59-2 Capacità renale di concentrare l'urina in funzione dello spessore della zona midollare relativo allo spessore della zona corticale, in diversi animali. U/P_{osc} = rapporto di concentrazione osmolare dell'urina e del plasma. Il gerboa è un piccolo roditore dei deserti africani con arti posteriori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

ADH e antidiuresi (3)

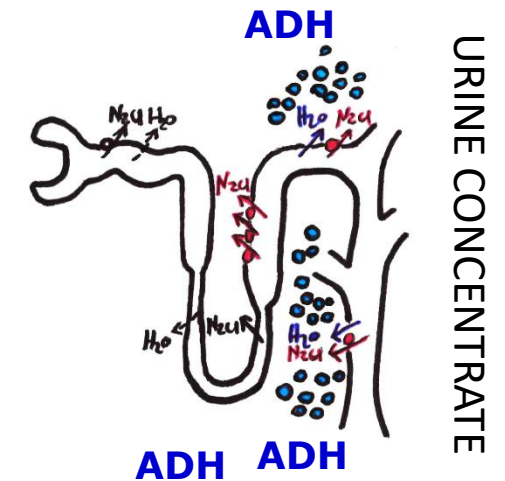
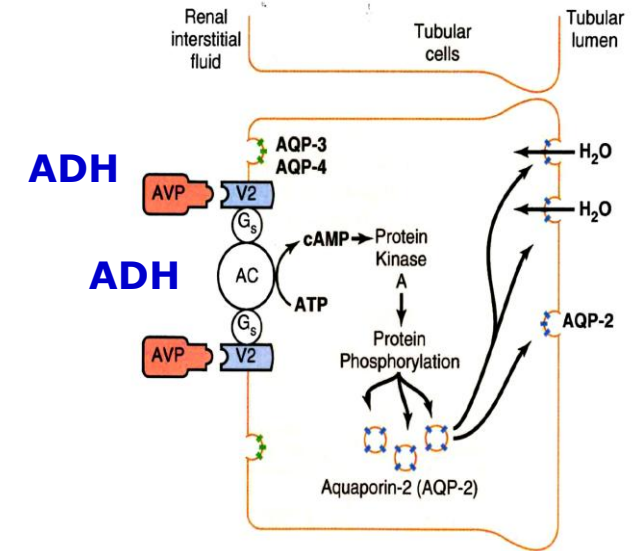
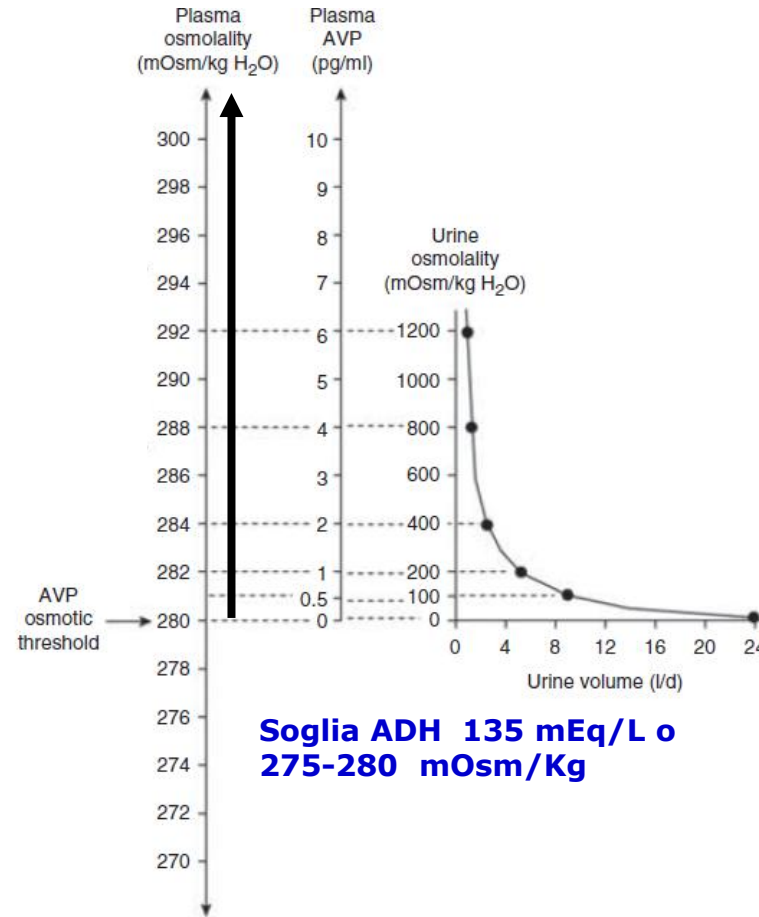
Osmocettori OVLT



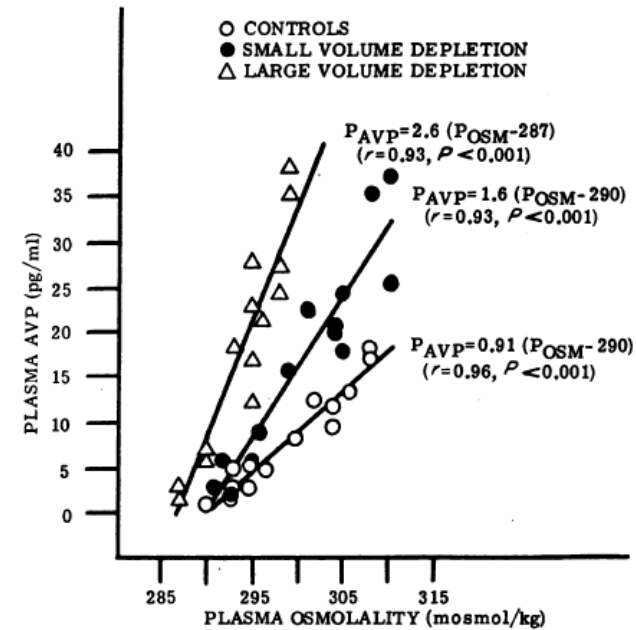
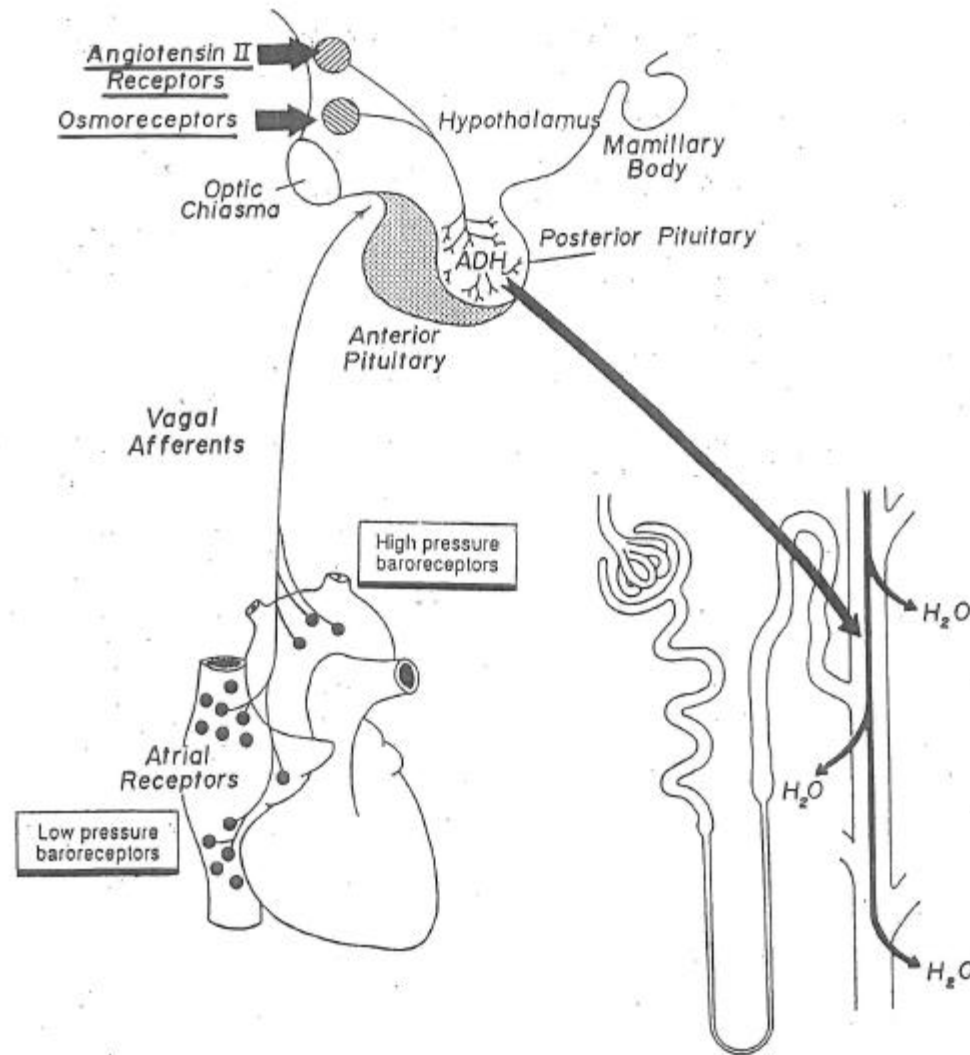
ADH

ADH

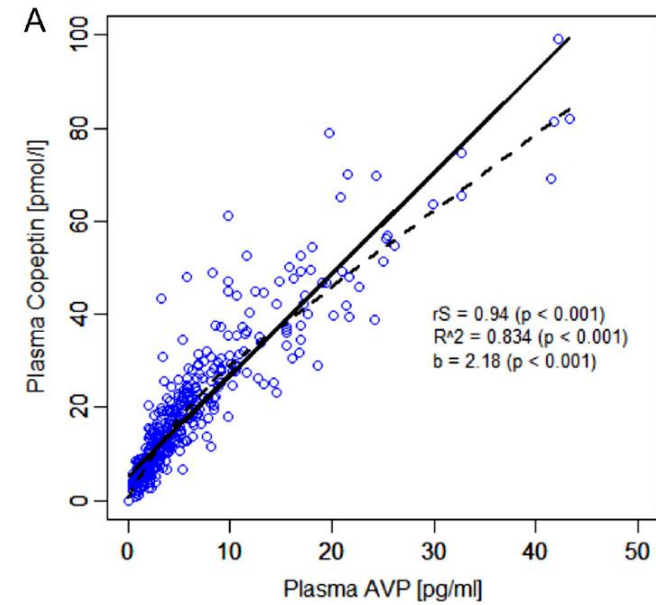
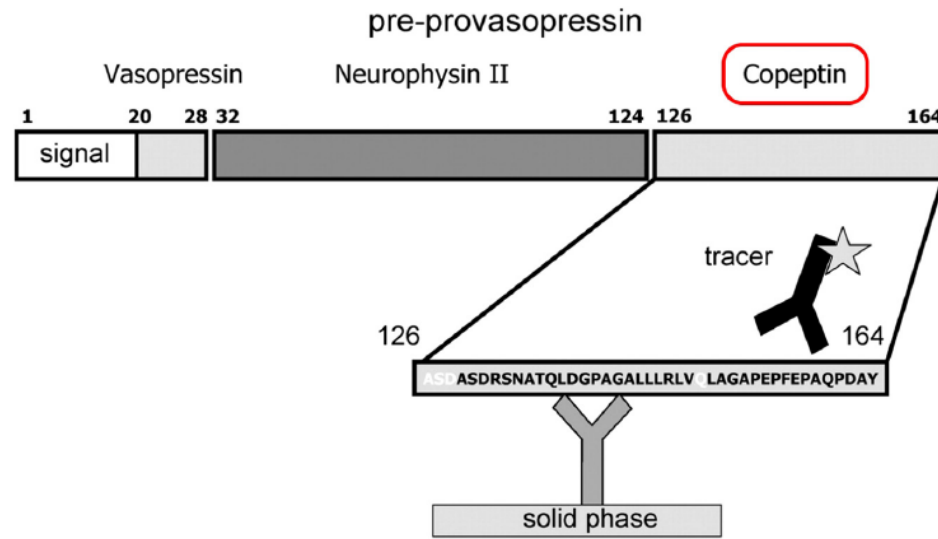
- ADH - V_{1a} vasocostrizione
- ADH - V_2 dotto collettore permeabilità H_2O
- ADH - V_{1b}/V_3 stimolo ACTH



AntiDiuretic Hormone o Arginin VasoPressin ?



ADH e copeptina



Troppo ADH = Iponatriemia

Poco ADH = 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

