



Le dieci criticità dell'endocrinologo davanti ad una ipofisi malata

Casi clinici

Roberto Attanasio¹ & Chiara Carzaniga²

Le raccomandazioni cliniche sulle criticità sollevate

Renato Cozzi³ & Ernesto De Menis⁴

¹ Servizio di Endocrinologia, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano

² Istituto Auxologico, Milano; Endocrinologia Humanitas-Gavazzeni, Bergamo

³ Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

⁴ Medicina Interna, Montebelluna

CASO CLINICO 1

Luigi, 65 aa giunge in PS per lipotimia

Anamnesi

Riferiti deficit di memoria e astenia associati ad inappetenza con calo ponderale progressivo negli ultimi mesi

In PS

EO: PA 90/60 mm Hg, cuore torace addome ndp, peli radi, pallore cutaneo

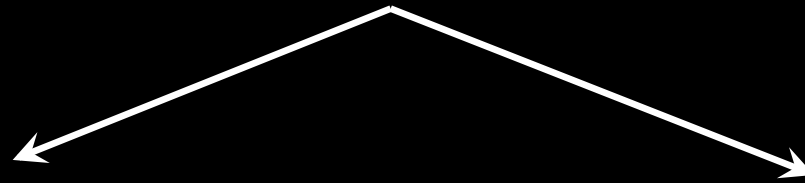
ECG e troponina: ndp, bradicardia sinusale 59 bpm

Esami ematochimici generali: da rilevare Hb 10.5 g/dL, glicemia 65 mg/dL, Na 132 mEq/L, K 4.2 mEq/L

TAC encefalo senza mdc: non segni ischemici, **lesione a partenza ipofisaria che si estende nelle cisterne sovrasellari**

QUALI ESAMI ESEGUIRE?

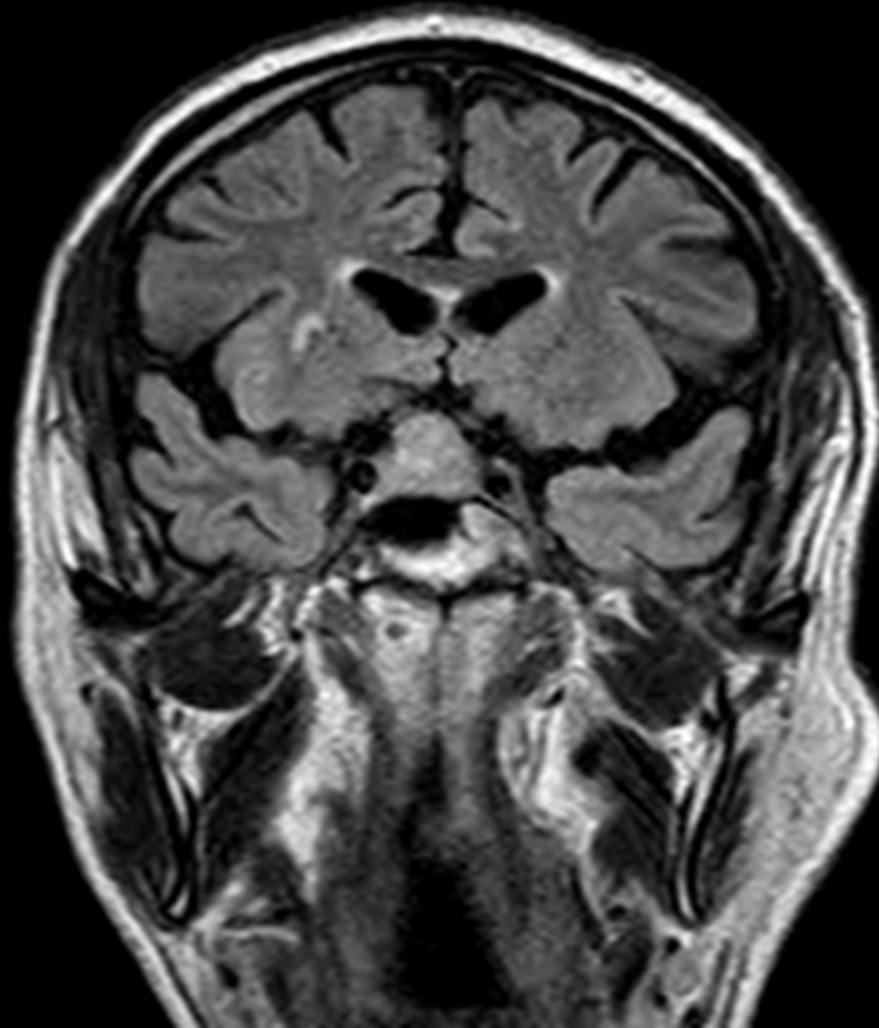
1. C'è un deficit di secrezione ormonale?
2. C'è ipersecrezione ormonale?
3. C'è coinvolgimento delle vie ottiche o compromissione del campo visivo?



Esami strumentali

Esami di laboratorio

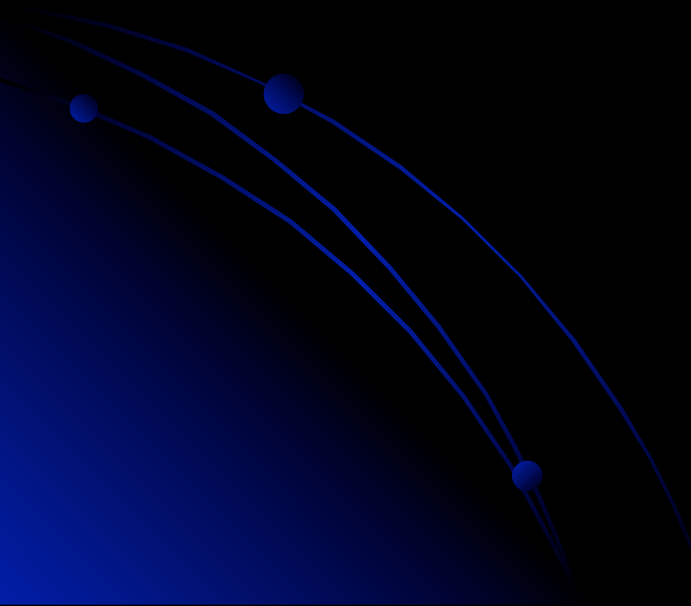
RMN IPOFISI con mdc



Osservare con attenzione le immagini radiologiche



Contributo del gruppo 1



QUADRO CLINICO

Frequenti

- Difetti campimetrici fino all'emianopsia bitemporale (coinvolgimento del chiasma)
- Ipopituitarismo
- Cefalea

Meno frequenti

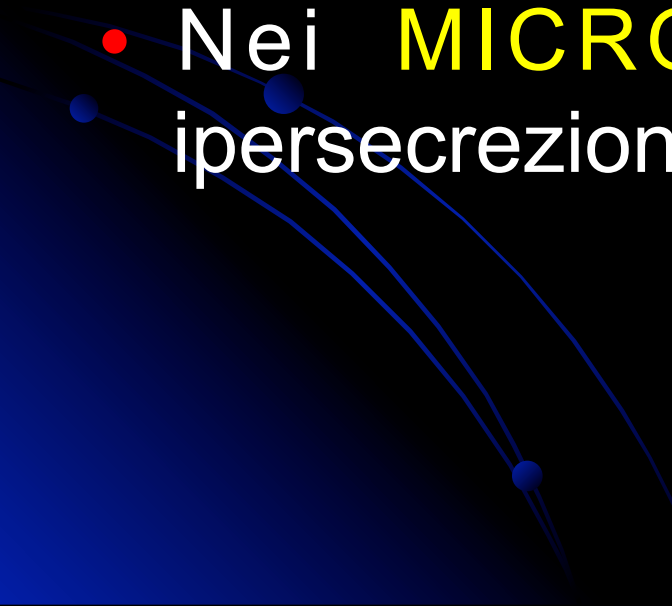
- Oftalmoplegia e diplopia (invasione del seno cavernoso con coinvolgimento dei nervi oculomotori III, IV e VI)
- Idrocefalo (invasione del terzo ventricolo)
- Rinoliquorrea (distruzione del pavimento sellare)
- Crisi epilettiche (estensione latero-sellare fino ai lobi temporali) (molto rara)

INDIVIDUARE SEGNI DI DEFICIT NEUROLOGICI

CAMPO VISIVO: quando e a chi?

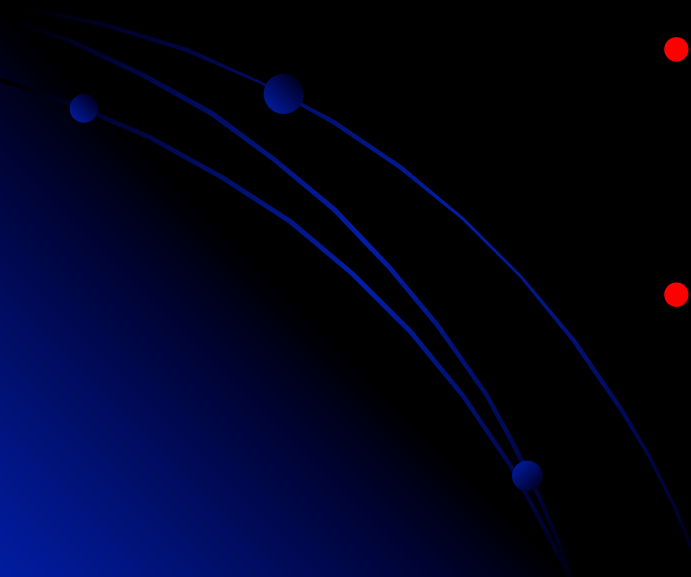
- Sempre nei macroadenomi con estensione in prossimità del chiasma ottico
- Non necessario nei micro o mesoadenomi lontani da chiasma e nervi ottici
- Dopo la chirurgia ipofisaria se c'era danno visivo pre-op

ESAMI ORMONALI

- Nei **MACROADENOMI** per rilevare ipo- o ipersecrezione ormonale
 - Nei **MICROADENOMI** per rilevare ipersecrezione ormonale
- 

ASSI IPOFISARI

- PRL
- Ipofisi-surreni
- Ipofisi-tiroide
- Ipofisi-gonadi
- GH-IGF-1
- ADH



PROLATTINA

Se iper-PRL correlare i livelli ormonali alle dimensioni dell'adenoma e alla clinica

Considerare

- **Macroprolattina:** se pz asintomatico
- **Deconnessione** (fino a 100-120 ng/mL)
- **Effetto Hook:** escludere sempre in pz con adenoma gigante

ASSE IPOFISI-SURRENI

Che fare? ACTH, Cortisolemia, CLU, Nugent?

NEL SOSPETTO DI DEFICIT?

Cortisolemia

NEL SOSPETTO DI IPERSECREZIONE?

CLU

TEST DI NUGENT
(ACTH)

ASSE IPOFISI-TIROIDE

Che fare? TSH reflex, FT4, FT3?

NEL SOSPETTO DI DEFICIT?

FT4

NEL SOSPETTO DI TSH-OMA?

FT4

TSH



ASSE IPOFISI-GONADI

Che fare? LH, FSH, E2/T, Test al GnRH?

UOMO:

Sempre: testosterone totale e PRL
in seconda battuta, se valori bassi T: LH e FSH

DONNA:

In età fertile con cicli mestruali regolari: niente

In amenorrea: LH, FSH e PRL

In menopausa: FSH

ASSE GH-IGF-I

Che fare? IGF-1, GH,
GH dopo GHRH + arginina, GH dopo OGTT?

PER ESCLUDERE IPERSECREZIONE:
IGF-1 + ev GH

PER ESCLUDERE DEFICIT (solo in fase post-op):

GH dopo GHRH + arginina

Programmare test solo dopo aver valutato i risultati degli esami basali* e aver sostituito gli assi carenti

ADH

Poliuria-polidipsia con urine ipotoniche (> 2.5-3 litri/24 ore, < 300 mOsm/kg)

Segno di compromissione anatomo-funzionale dell'ipotalamo, del peduncolo ipofisario e dell'ipofisi posteriore

Raro il diabete insipido nel pre-intervento: indagarne sempre la presenza perché di solito indica qualcosa di diverso dall'adenoma

Il diabete insipido si evidenzia **nel 10-15% degli interventi di NCH** per adenomi ipofisari

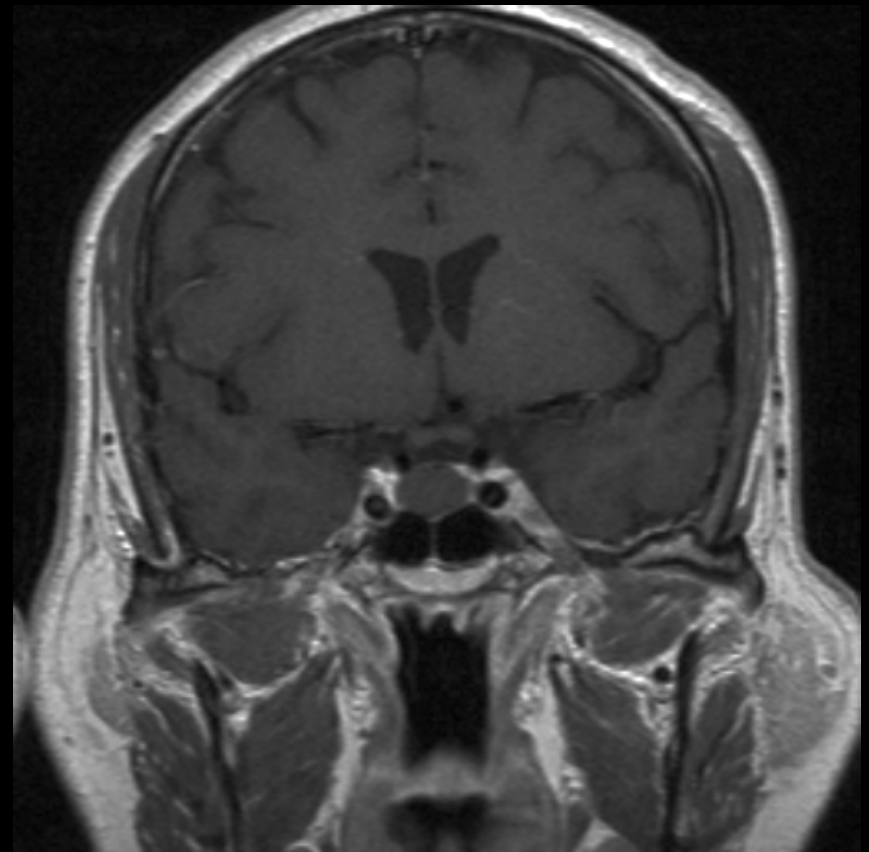
PER UNA DIAGNOSI CORRETTA

- PRL
- Cortisolemia (CLU/Nugent se sospetto Cushing)
- TSH, FT4
- Amenorrea E2/Testosterone (solo FSH se donna in menopausa)
- IGF-1

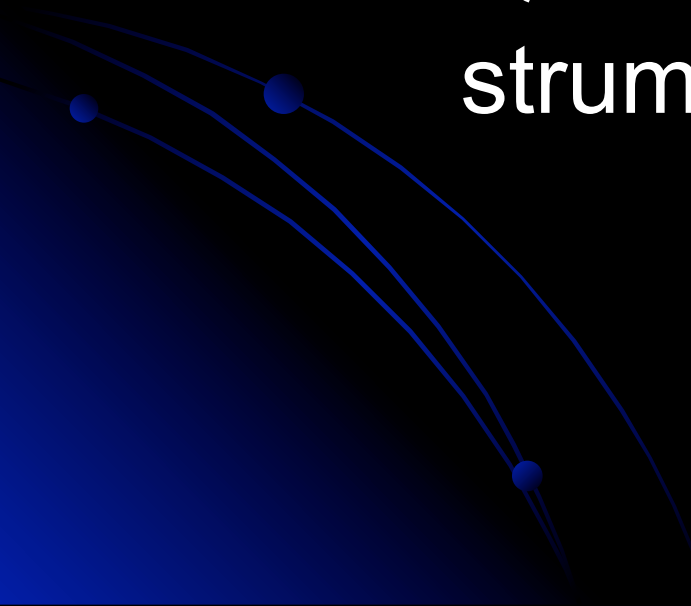


Caso 2: Luigia, anni 74

- Diagnosi di adenoma ipofisario (esame neuroradiologico eseguito per vertigini)
- Obesità, ipertensione arteriosa, osteoporosi, depressione
- Gli esami (appropriati) escludono ipersecrezioni o ipopituitarismo

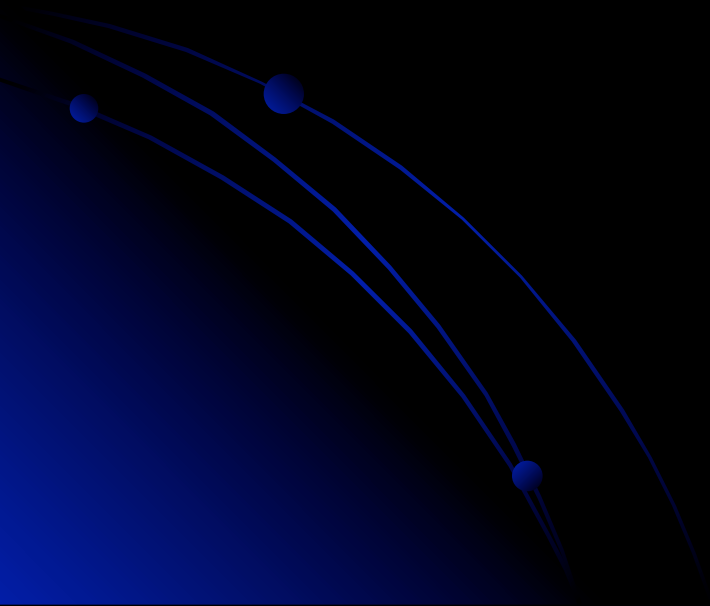


L'indicazione NCH è dubbia, ma comunque rifiuta l'intervento

- Come seguirla?
 - Quali esami (biochimici/strumentali) e quando?
- 



Contributo del gruppo 2



Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Pamela U. Freda, Albert M. Beckers, Laurence Katznelson, Mark E. Molitch, Victor M. Montori, Kalmon D. Post, and Mary Lee Vance

Columbia College of Physicians & Surgeons (P.U.F.), New York, New York 10032; Centre Hospitalier Universitaire de Liège (A.M.B.), University of Liège Domaine Universitaire du Sart-Tilman, 4020 Liège, Belgium; Stanford University (L.K.) Stanford, California 94305; Northwestern University Feinberg School of Medicine (M.E.M.) Chicago, Illinois 60611; Mayo Clinic Rochester (V.M.M.), Rochester, Minnesota 55905; Mount Sinai Medical Center (K.D.P.) New York, New York 10029; and University of Virginia Health Science Center (M.L.V.) Charlottesville, Virginia 22903

Natural History of Nonfunctioning Pituitary Adenomas and Incidentalomas: A Systematic Review and Metaanalysis

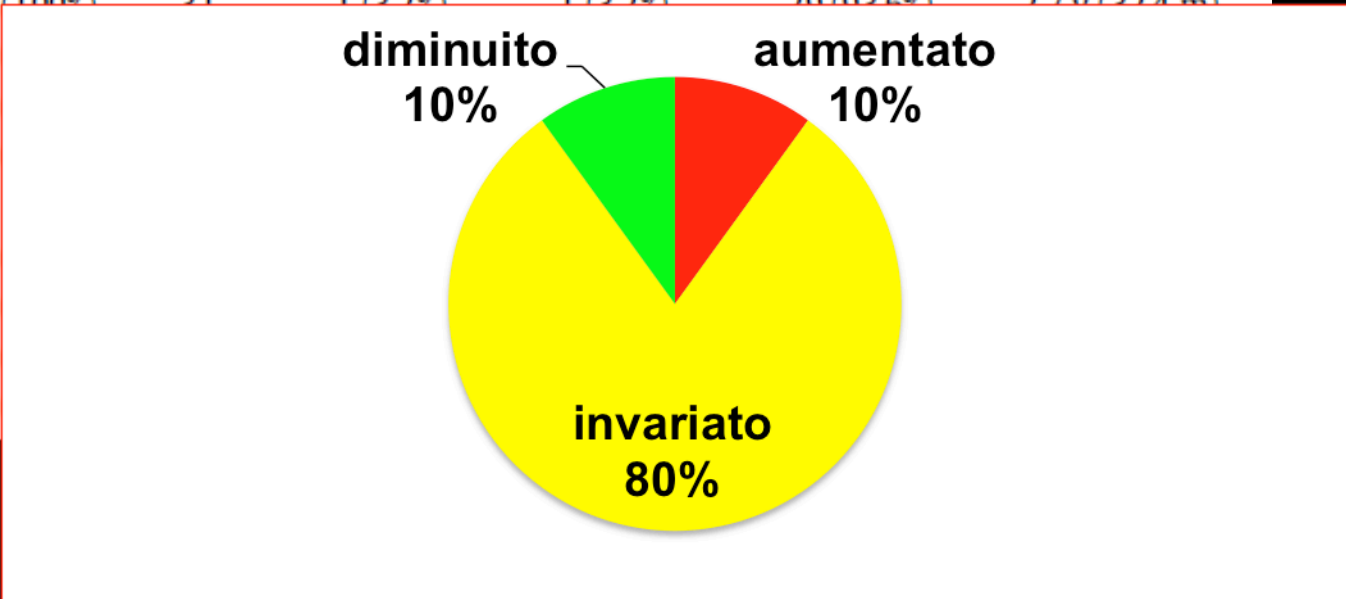
TABLE 3. Incidence of adverse events in untreated patients with PIs per 100 PYs^a

	Incidence (100 PYs) and 95% CI	I ^{2b}	P _{interaction}
Increase in size (growth)			
Macroadenoma	12.53 (7.86–17.20)	99%	0.01
Microadenoma	3.32 (2.13–4.50)	97%	
Solid	5.72 (2.28–9.16)	99%	0.01
Cystic	0.05 (0.0–0.18)	NA	
Overall	5.75 (4.99–6.51)	99%	
Apoplexy			
Macroadenoma	1.1 (0.0–2.5)	58%	0.41
Microadenoma	0.4 (0.0–1.4)	NA	
Average growth <1 mm	0.5 (0.4–0.6)	NA	0.01
Average growth 1–3.5 mm	0.2 (0.1–0.2)	NA	
Average growth >3.5 mm	14.3 (12.9–15.7)	NA	
Overall	0.2 (0.0–0.5)	32%	
New endocrine dysfunction			
Macroadenoma	11.9 (0.0–30.8)	66%	0.22
Microadenoma	4.0 (0.0–31.5)	NA	
Overall	2.4 (0.0–6.4)	43%	
Worsening of visual field			
Average growth <1 mm	0.5 (0.4–0.6)	NA	0.01
Average growth 1–3.5 mm	0.2 (0.1–0.2)	NA	
Average growth >3.5 mm	64.3 (60.1–68.5)	NA	
Overall	0.65 (0.47–0.82)	99%	

^a Median follow-up 3.9 yr (range 1–15 yr).

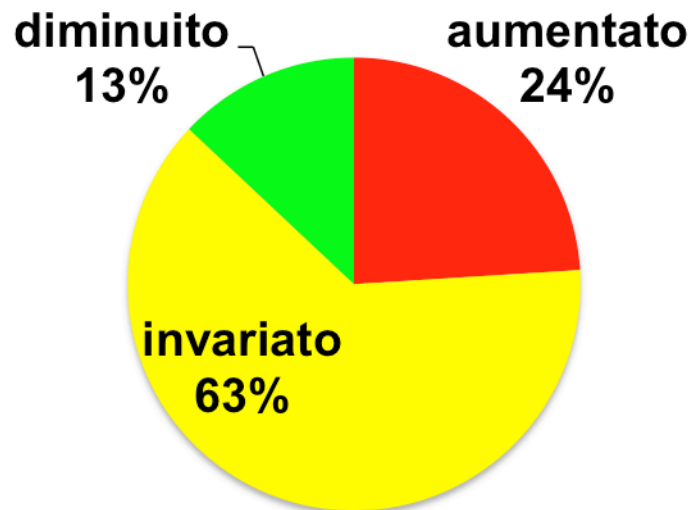
Follow-up nei microadenomi

Authors/year of publication	Microadenomas					Duration of follow up years (months)
	Incidental findings, n	Total, n	Increased, n	Decreased, n	No change, n	
Reincke et al., 1990	18 (100%)	7	1 (14.3%)	1 (14.3%)	5 (71.4%)	1.8 y (22 m)
Donovan & Corenblum 1995	31 (100%)	15	0	4 (27%)	11 (73%)	6.4 y (76.8 m)
Nishizawa et al., 1998	28 (100%)	0	0	0	0	5.6 y (67.2 m)
Feldkamp et al., 1999	67 (100%)	21	1 (2.2%)	1 (2.2%)	20 (92.6%)	2.7 y (22.4 m)
Igarashi et al., 1999	4/23					
Sanno et al., 2003	248					
Fainstein Day et al., 2004	46					
Arita et al., 2006	42					
Karavitaki et al., 2007	15/40					
Dekkers et al., 2007	6/28					
Anagnostis et al., 2011	61					



Follow-up nei macroadenomi

Authors/year of publication	Macroadenomas					Duration of follow up years (months)
	Incidental findings <i>n</i>	Total <i>n</i>	Increased <i>n</i>	Decreased <i>n</i>	No change <i>n</i>	
Reincke et al., 1990	18 (100%)	7	2 (28.6%)	0	5 (71.4%)	1.8 y (22 m)
Donovan & Corenblum 1995	31 (100%)	16	5 (31.3%)	0	11 (68.7%)	6.4 y (76.8 m)
Nishizawa et al., 1998	28 (100%)	28	2 (7%)	0	26 (93%)	5.6 y (67.2 m)
Feldkamp et al., 1999	67 (100%)	18	5 (27.8%)	1 (5.6%)	12 (66.7%)	3.7 (44.4 m)
Igarashi et al., 1999	4/23					
Sanno et al., 2003	248					
Fainstein Day et al., 2004	46					
Arita et al., 2006	42					
Karavitaki et al., 2007	15/40					
Dekkers et al., 2007	6/28					
Anagnostis et al., 2011	61					



Quale follow-up

2.1 Patients with incidentalomas who do not meet criteria for surgical removal of the tumor should receive non-surgical follow-up (2|⊕⊕○○), with clinical assessments and the following tests:

2.1.1 MRI scan of the pituitary 6 months after the initial scan if the incidentaloma is a macroincidentaloma and 1 yr after the initial scan if it is a microincidentaloma (1|⊕⊕○○). In patients whose incidentaloma does not change in size, we suggest repeating the MRI every year for macroincidentalomas and every 1–2 yr in microincidentalomas for the following 3 yr and gradually less frequently thereafter (2|⊕⊕○○).

2.1.2 VF testing in patients with a pituitary incidentaloma that enlarges to abut or compress the optic nerves or chiasm on a follow-up imaging study (1|⊕⊕⊕⊕). We sug-

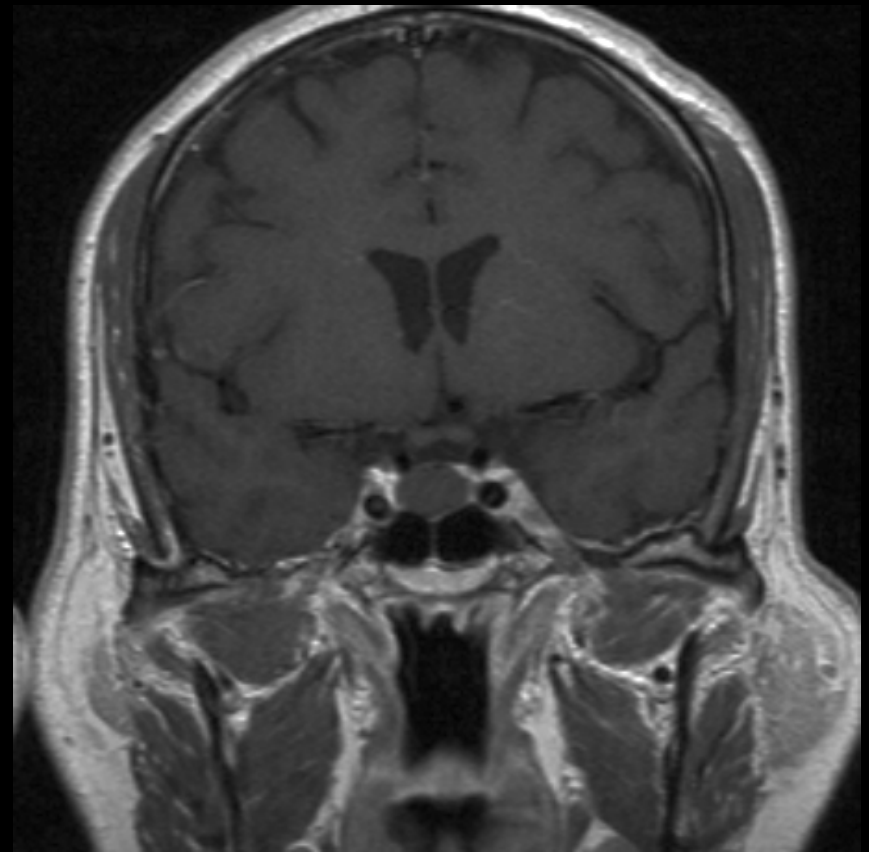
2.1.3 Clinical and biochemical evaluations for hypopituitarism 6 months after the initial testing and yearly thereafter in patients with a pituitary macroincidentaloma, although typically hypopituitarism develops with the finding of an increase in size of the incidentaloma (1|⊕⊕○○). We suggest that clinicians do not need to test for hypopituitarism in patients with pituitary microincidentalomas whose clinical picture, history, and MRI do not change over time (2|⊕⊕○○).

Altre strategie ?

- **Attesa:** nessuna, senza sintomi/segni di endocrinopatia
- **PRL** (singolo dosaggio)
- **Screening ormonale iniziale** (PRL/IGF1/ Nugent), da ripetere solo se nuovi segni/sintomi endocrini
- **Controllo RM a 6/12 mesi** e controllo ormonale se aumento delle dimensioni. Controlli successivi solo per comparsa di sintomi endocrinologici o neurologici

Luigia 3 anni dopo (77 anni)

- PRL 74 ng/mL (RGE) → 13 in OFF
- CLU 35/52/68 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (< 80)
- ACTH 35/32/28 pg/mL
- Cortisolemia basale 22 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (< 25), dopo Nugent 1 $\mu\text{g}/\text{dL}$
- FT4 12.5 pg/mL
- FSH 35 U/L
- Osteoporosi: alendronato da 3 anni (t score -2.4)
- Ipertensione arteriosa controllata farmacologicamente
- Depressione invariata
- Obesità



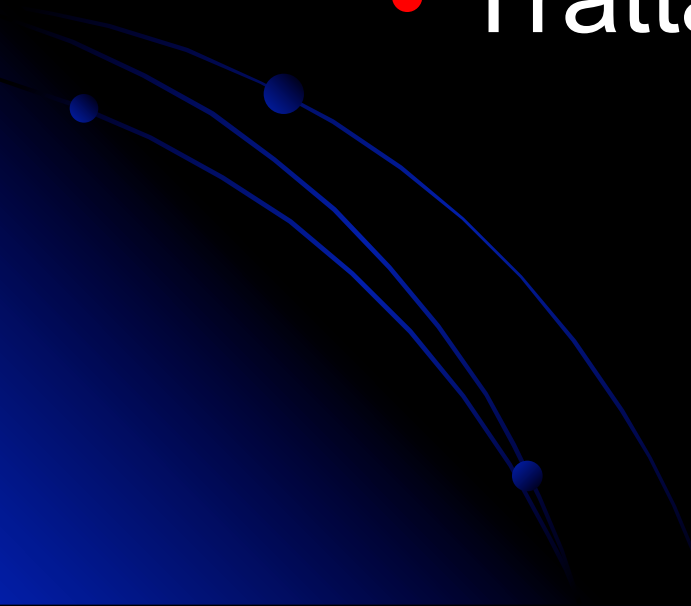


Caso 3: Michele, 62 aa

- Giunge in PS per violenta cefalea diffusa, con fotofobia, nausea e vomito, perdurante da 48 h nonostante l'uso di molteplici antidolorifici
- In anamnesi ipertensione e angina stabile (in terapia con metoprololo e ASA), non cefalea
- Obiettivamente molto sofferente, PA 95/60 mmHg, Fc 90 bpm
- Esami urgenti: emocromo, enzimi e creatininemia normali, glicemia 70 mg/dL, Na 130 mEq/L, K 4.8 mEq/L
- Il neurologo non rileva rigor né segni di lato e chiede TC urgente
- TC negativa per ESA ma dubbia a livello sellare
- Richiesto il parere dell'endocrinologo, dell'anestesista, del cardiologo e del NCH

Cosa sospettare e cosa fare?

- Ipotesi diagnostiche?
- Ulteriori esami?
- Trattamento?





Contributo del gruppo 3

L'endocrinologo

Rileva:

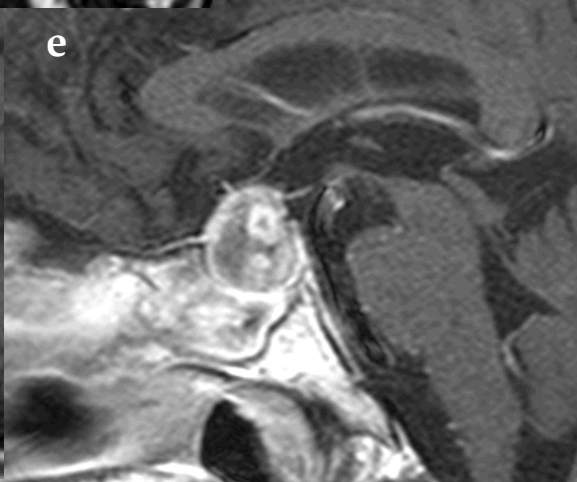
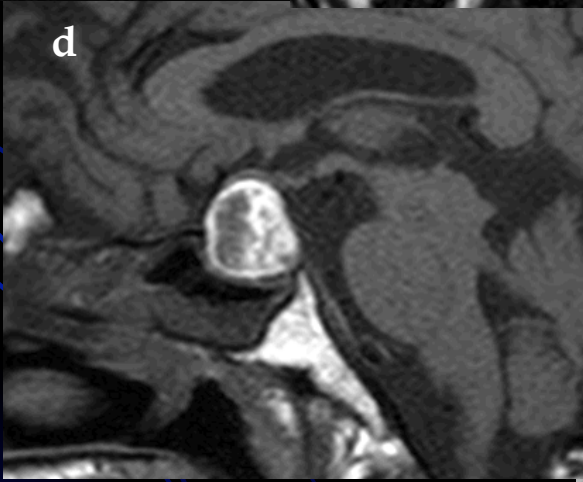
- PA 85/60 mmHg, Fc 96 bpm, paziente soporoso risvegliabile, torpido nell'eseguire gli ordini, non evidenti deficit nervi cranici

Richiede:

- RM ASAP
- Prelievo "al volo" da conservare per cortisolemia e FT4

Dispone:

- Idrocortisone 100 mg ev bolo seguiti da infusione di fisiologica 500 mL + idrocortisone 50 mg a 80 mL/h




Apoplessia ipofisaria

- Nell'80% dei casi costituisce il **sintomo d'esordio** del tumore ipofisario
- **Fattori favorenti:** ipertensione arteriosa e terapia anti-coagulante (interventi chirurgici, diabete mellito, coagulopatie, test di stimolo, anti-aggreganti, trauma cranico, gravidanza e sesso maschile)

Aspetti clinici:

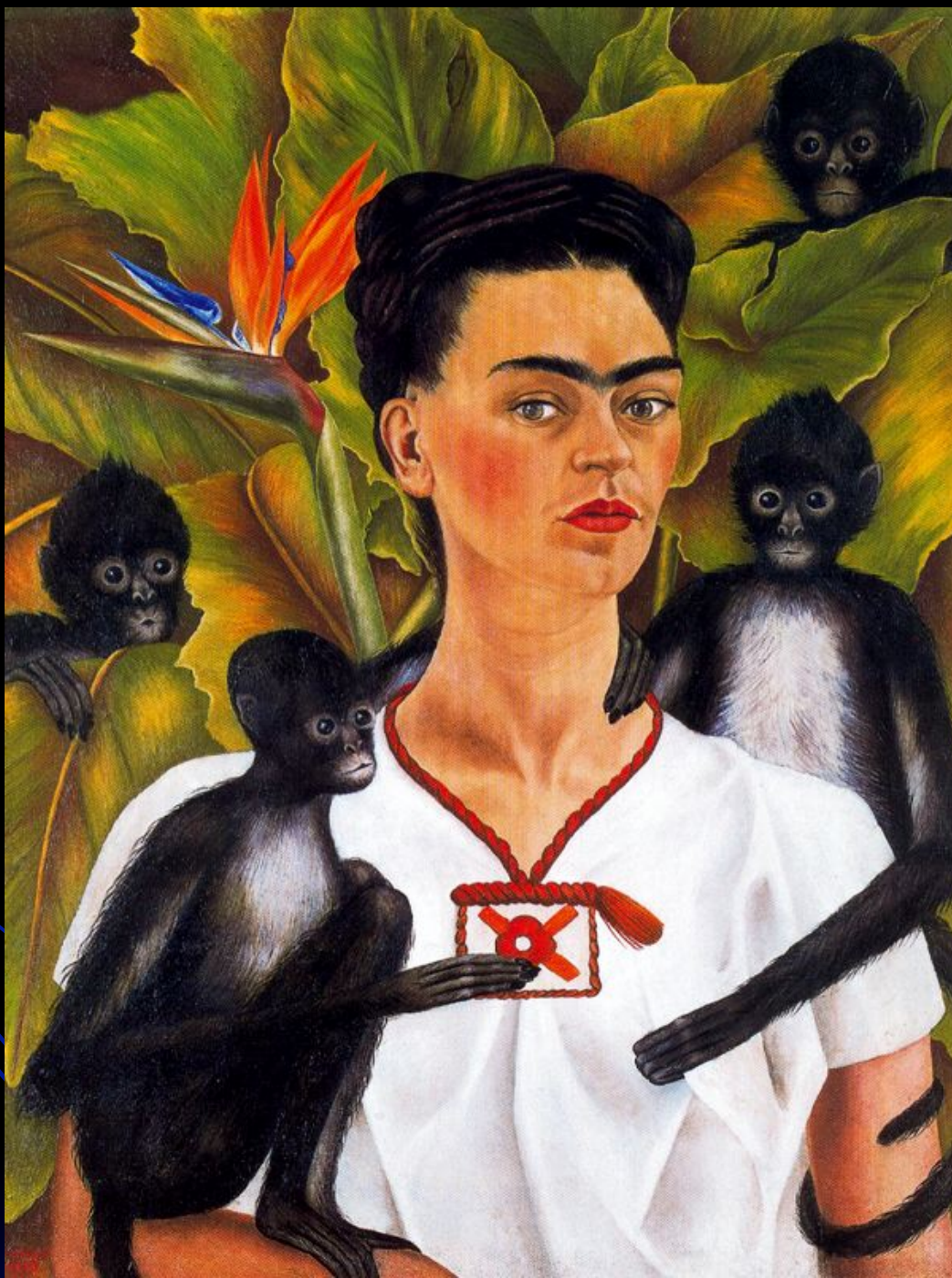
- cefalea intensa accompagnata da vomito
- compromissione della funzione visiva (visus, deficit campimetrici, oftalmoplegia)
- alterazione dello stato di coscienza

Terapia conservativa o NCH?

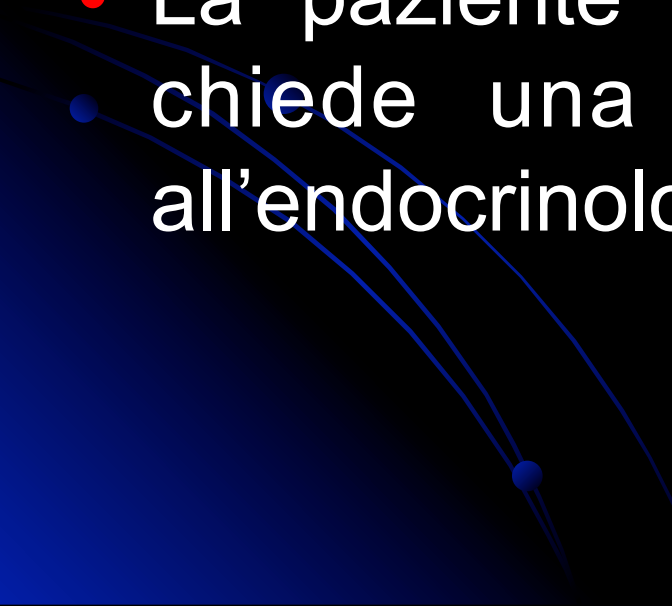
- Valutare il paziente acuto sintomatico in contatto diretto e costante con l'equipe neurochirurgica
 - inizialmente ogni ora
 - poi ogni 4-6 ore allorchè le condizioni cliniche divengano stabili o in miglioramento
- 

Avviare alla terapia chirurgica decompressiva i pazienti

- con segni neuro-oftalmologici gravi (acuità visiva severamente ridotta, deficit del campo visivo severi e persistenti o in peggioramento)
- con deterioramento del livello di coscienza
- che, in assenza di riduzione severa dell'acuità visiva o del campo visivo, presentino la persistenza o il peggioramento dell'oftalmoplegia dopo 4-7 giorni dall'inizio della terapia conservativa
- che, in corso di terapia conservativa, presentino la comparsa o il peggioramento del quadro neuro-oftalmologico o un deterioramento dello stato di coscienza

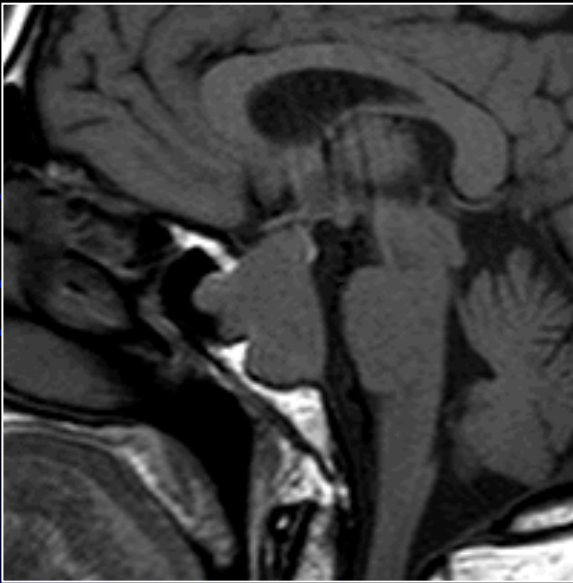
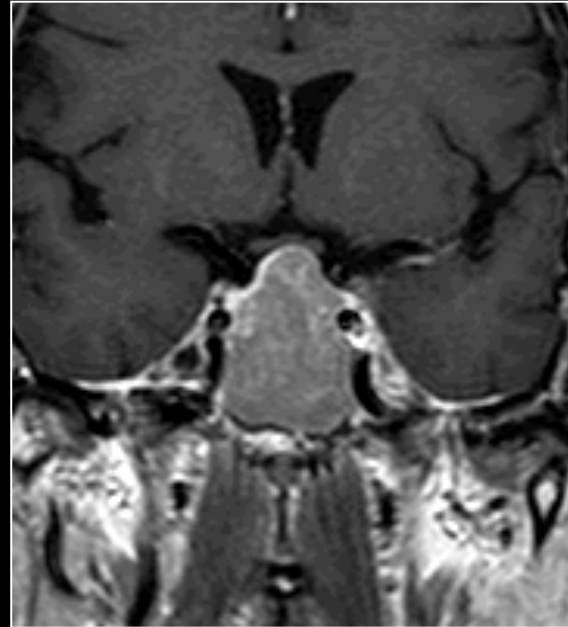
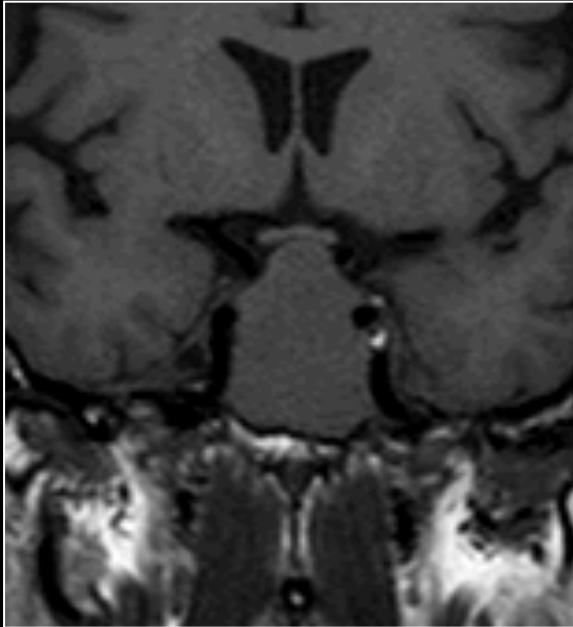


Caso 4: Teresa, 64 aa


- Ipertesa (2 farmaci), dislipidemica
 - Diagnosi di NFPA a seguito di disturbi visivi (deficit campimetrico accertato)
 - La paziente è stata inviata al NCH che chiede una valutazione pre-operatoria all'endocrinologo
- 

Esami già disponibili

- PRL 14 ng/mL
- Cortisolemia 16.8 $\mu\text{g/dL}$, ACTH 12 pg/mL, CLU 33 $\mu\text{g/24 h}$
- FT₄ 10.7 pg/mL, TSH 1.08 mU/L
- GH 0.1 ng/mL, IGF-I 87 ng/mL
- FSH 38.8 U/L, LH 10.8 U/L

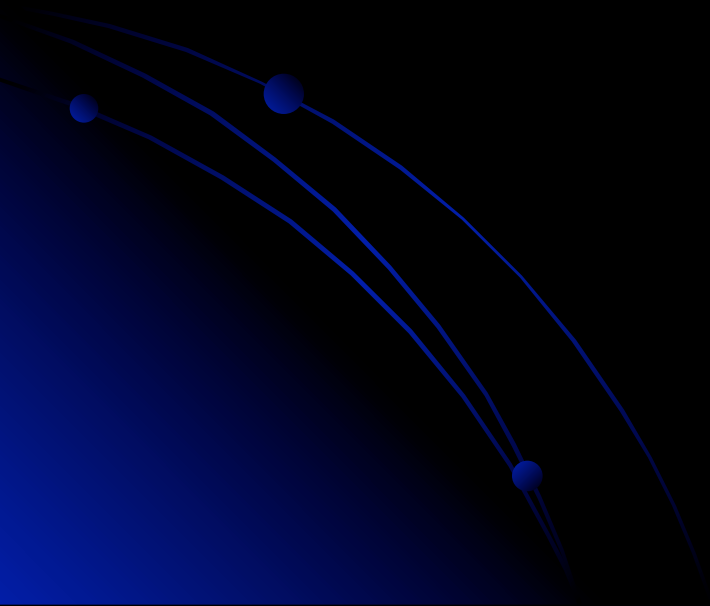


L'indicazione NCH è incontrovertibile!

- Servono altri esami?
 - Quali indicazioni date per la gestione perioperatoria?
 - Le caratteristiche neuroradiologiche condizionano le vostre scelte? E come?
- 



Contributo del gruppo 4



- Paziente in buone condizioni
- Normale funzione ipofisaria
- Adenoma ben aggredibile e ipofisi normale visualizzabile
- NCH esperto

Indicazioni

- Non necessita di copertura steroidea peri-operatoria
- Eseguire monitoraggio clinico e del bilancio idrico (fino al 10° giorno)
- Prelievo per elettroliti e cortisolemia in 1° e 3° giornata (e poi in relazione al bilancio idrico e ai primi risultati)

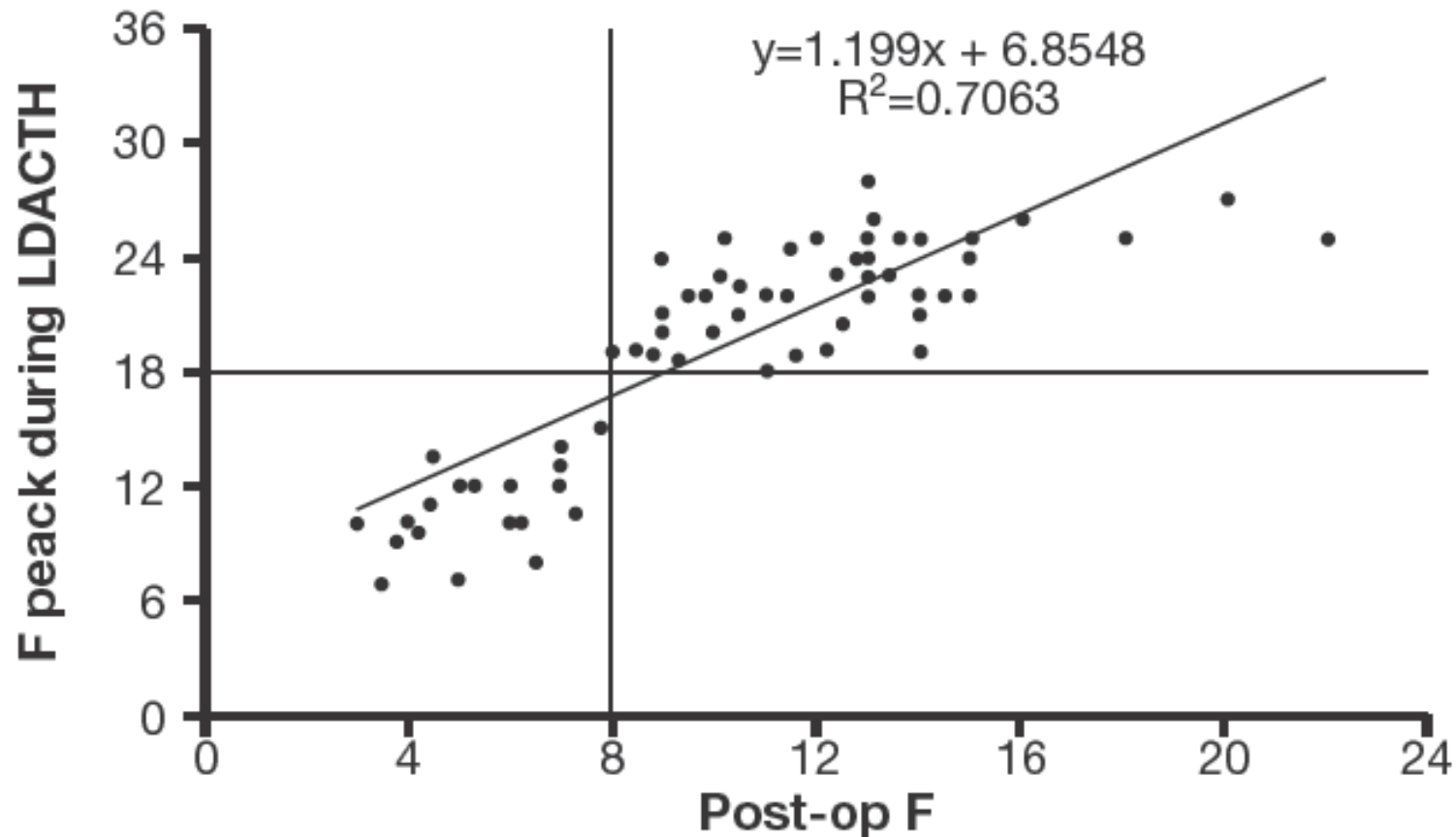
Decorso

- Netto miglioramento della vista
- 1° giornata: benessere, PA 140/90 mmHg, bilancio idrico OK, Na 145 mEq/L
- 2° giornata: benessere, PA 130/85 mmHg, bilancio idrico OK, Na 143 mEq/L
- 3° giornata: benessere, PA 145/95 mmHg, bilancio idrico OK, Na 146 mEq/L
- Cortisolemia 10 $\mu\text{g/dL}$, FT₄ 10 pg/mL

Perioperative cortisol can predict hypothalamus-pituitary-adrenal status in clinically non-functioning pituitary adenomas

R. Cozzi¹, G. Lasio², A. Cardia², G. Felisati³, M. Montini⁴, and R. Attanasio^{2,4}

¹Division of Endocrinology, Niguarda Hospital; ²Pituitary Unit, Galeazzi Institute IRCCS, Milan; ³Chair of ENT, S. Paolo Hospital, University of Milan, Milan; ⁴Division of Endocrinology, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy





CASO CLINICO 5


CP, maschio, 60 anni
panipopituitarismo diagnosticato da 3 anni
(dopo 1 anno da grave trauma cranico)

TERAPIA IN CORSO:

- Cortone Acetato 25 mg 1/2 cp (ore 8.00) + 1/2 cp (ore 14.00)
- Levotiroxina 75 µg x 3 e 50 µg x 4 vv/sett
- Androgel 50 mg 1 bust/die
- GH 0.2 mg/die x 7 gg/settimana
- Omeprazolo 10 mg/die
- DiBase 20 gtt/sett

ESAMI DI LABORATORIO: nella norma

Riferisce episodio di gastroenterite con vomito e diarrea da alcuni giorni: chiede come comportarsi con la terapia sostitutiva con cortisone



In programma tra due mesi intervento chirurgico di colecistectomia

COME COMPORTARSI?

GASTROENTERITE

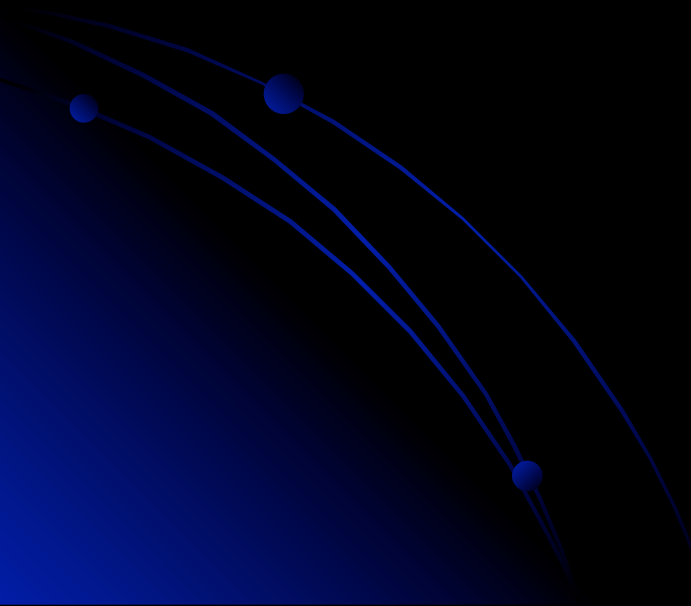
- Lasciare immutata la terapia farmacologica in atto?
- Modificare la terapia? Come?

INTERVENTO CHIRURGICO

- Lasciare immutata la terapia farmacologica in atto?
- Consigliare adeguata terapia durante l'intervento?
- Quale schema?



Contributo del gruppo 5



DOSAGGI DELLA TERAPIA STEROIDEA

Insufficienza surrenalica primaria

20-25 mg/die di idrocortisone

25-37.5 mg/die di cortisone acetato

Insufficienza surrenalica secondaria

15–20 mg/die di idrocortisone

18.7-25 mg/die di cortisone acetato

(se test borderline → 10 mg/die o solo copertura
in caso di stress)

Somministrare in 2-3 vv al giorno con 2/3 o 1/2 dose alla mattina dopo colazione

Terapia steroidea intra-operatoria

La secrezione giornaliera di cortisolo in risposta ad un intervento chirurgico maggiore in un adulto sano è di 75-150 mg (raramente > 200 mg nelle prime 24 ore)

La concentrazione di cortisolo **ritorna nella norma entro 24-48 h** dallo stress chirurgico, salvo complicanze

Di fronte a pazienti con insufficienza surrenalica il medico dovrebbe impostare una terapia sostitutiva steroidea con **dosi equivalenti che non eccedano la normale risposta allo stress** chirurgico (Salem, Ann Surg 1994)

La terapia deve essere modificata sulla base della durata e della severità dell' intervento chirurgico

La maggior parte degli schemi proposti in fase peri- e post-operatoria porta ad un overtreatment

Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery

Caroline Jung and Warrick J Inder

MJA 2008; 188: 409–413

3 Guidelines for glucocorticoid supplementation in patients with adrenal insufficiency

Surgical stress	Glucocorticoid dosage*	Medical stress	Glucocorticoid dosage
Minimal		Minimal	
< 1 hour under local anaesthesia (eg, for routine dental work, skin biopsy)	Usual replacement dose, 15–30 mg hydrocortisone/day	Non-febrile cough or upper respiratory tract infection	Usual replacement dose, 15–30 mg hydrocortisone/day
Minor		Minor	
Critical illness/intensive care		Critical illness/intensive care	
Major trauma	Maximum 200 mg/day intravenous hydrocortisone (eg, 50 mg 6-hourly, or by continuous infusion)	Septic shock	Maximum 200 mg/day intravenous hydrocortisone (eg, 50 mg 6-hourly, or by continuous infusion)
Life-threatening complication			
Liver resection	uncomplicated cases		
Pituitary adenomectomy			
Dental procedures under general anaesthesia, orthognathic surgery, severe facial trauma	Usual replacement dose next day		
Abdominal hysterectomy	replacement dose in uncomplicated cases		
Severe		Severe	
Cardiothoracic surgery	Intravenous hydrocortisone 150 mg/day (eg, 50 mg 8-hourly).	Pancreatitis	Intravenous hydrocortisone 150 mg/day (eg, 50 mg 8-hourly). Taper once clinical condition stabilises
Whipple's procedure	Taper over next 2–3 days to usual replacement dose in uncomplicated cases	Myocardial infarction	
Oesophagogastrctomy		Labour	
Total proctocolectomy			
Liver resection			
Pituitary adenomectomy			
Dental procedures under general anaesthesia, orthognathic surgery, severe facial trauma			
Critical illness/intensive care		Critical illness/intensive care	
Major trauma	Maximum 200 mg/day intravenous hydrocortisone (eg, 50 mg 6-hourly, or by continuous infusion)	Septic shock	Maximum 200 mg/day intravenous hydrocortisone (eg, 50 mg 6-hourly, or by continuous infusion)
Life-threatening complication			

TERAPIA CON IDROCORTISONE EV IN CORSO DI STRESS

STRESS MEDICO CHIRURGICO	DOSE DI IDROCORTISONE EV
MINORE colonscopia, chirurgia addominale in day surgery)	25 mg in bolo il giorno dell' intervento
MODERATO (chirurgia in regime di ricovero ospedaliero)	25 mg in bolo (pre- anestesia) 50-75 mg in infusione continua per 24 ore
SEVERO pancreatite, chirurgia maggiore inclusa cardiochirurgia e trapianti)	25 mg in bolo (pre- anestesia) 100-125 mg in infusione continua per 24 ore
CRITICO shock settico	50-100 mg in bolo ogni 6-8 ore oppure 0.18 mg/kg/h in infusione continua



CASO CLINICO 6

GJ, donna, 29 anni: **diagnosi di acromegalia** maggio 2012

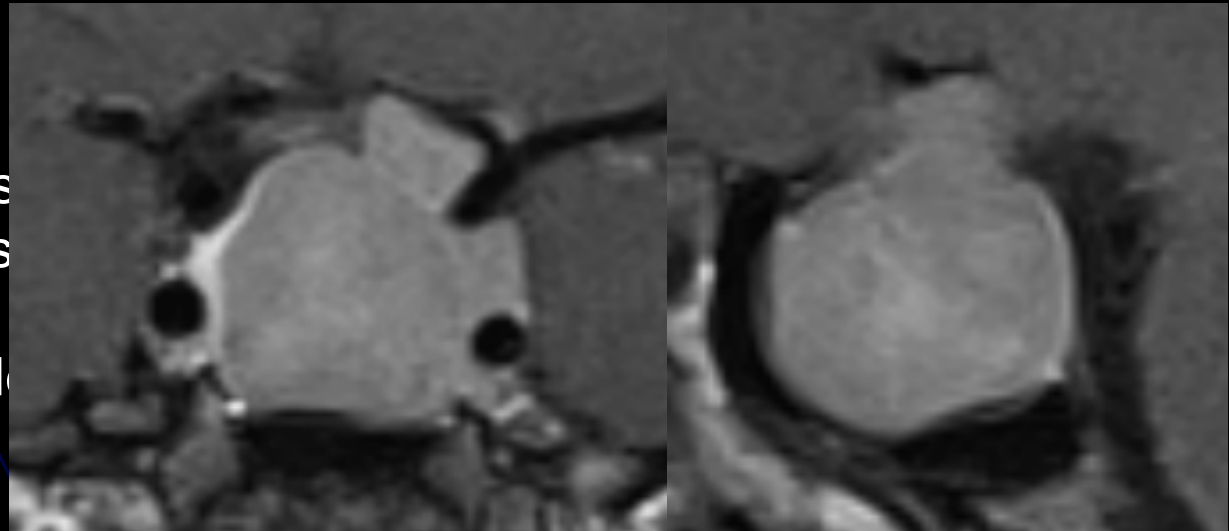
GH basale 94.2 µg/L

IGF-1 1060 µg/L (vn 127-547)

RMN sella turcica: espanso sellare di 27x22x24 mm occupante interamente la sella e determinante marcata compressione sia della ghiandola ipofisaria che della neuroipofisi, non più riconoscibili, a sviluppo verso sinistra con invasione del seno cavernoso e del sifone carotideo, estensione craniale ad improntare le strutture sovrasellari e il chiasma soprattutto a sinistra.

CV: OD nella norma
OS riduzione della s
principalmente nel s

Ipogonadismo ipogonad
Tunnel Carpale
Non altre complicanze



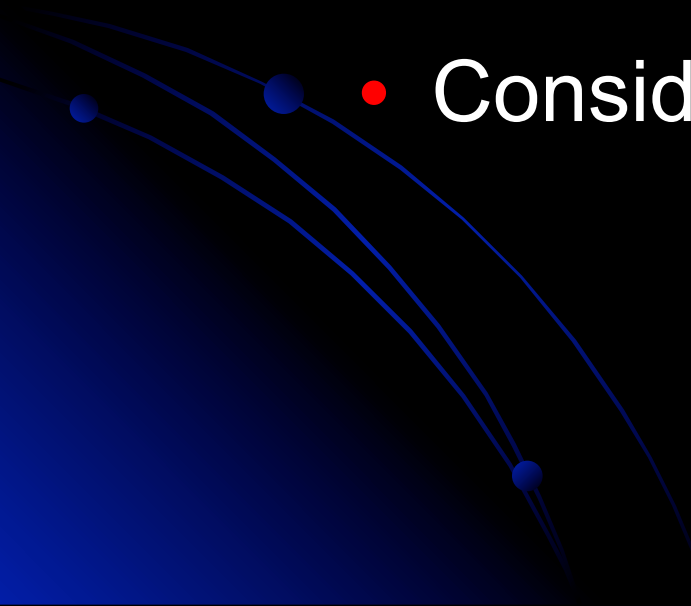
- A **luglio** 2012 inizia terapia con **octreotide LAR 20 mg ogni 28 gg**
- A **ottobre** 2012:
IGF-1 1203 $\mu\text{g/L}$
GH 54 $\mu\text{g/L}$ (su tre prelievi)

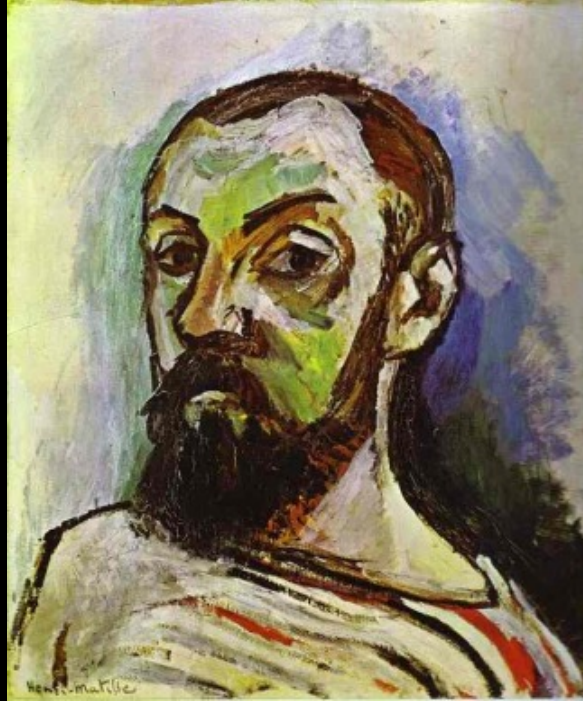
All' esordio: GH basale 94.2 $\mu\text{g/L}$
IGF-1 1060 $\mu\text{g/L}$ (vn 127-547)



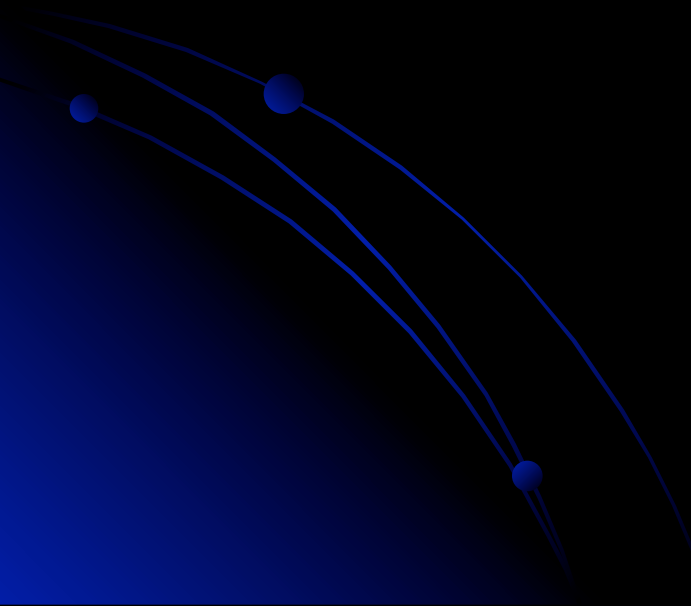
**RESISTENZA ALLA TERAPIA CON ANALOGHI
DELLA SOMATOSTATINA**

COME COMPORTARSI?

- Cambiare tipo di farmaco
 - Aumentare il dosaggio
 - Considerare terapie differenti
- 



Contributo del gruppo 6



RIFIUTA NCH

- Incremento del dosaggio della terapia:
OCTREOTIDE LAR 30 mg ogni 21 gg
- **1 mese dopo:**

IGF-1 1369 $\mu\text{g/L}$ (127-547)

GH 28.7 $\mu\text{g/L}$

In terapia: IGF-1 1203 $\mu\text{g/L}$, GH 54 $\mu\text{g/L}$

All' esordio: GH 94.2 $\mu\text{g/L}$, IGF-1 1060 $\mu\text{g/L}$



INTERVENTO CHIRURGICO

MANIFESTO

First-line therapy of acromegaly: A statement of the A.L.I.C.E. (Acromegaly primary medical treatment Learning and Improvement with Continuous Medical Education) Study Group

A. Colao¹, E. Martino², P. Cappabianca³, R. Cozzi⁴, M. Scanarini⁵, E. Ghigo⁶, and the participants of the A.L.I.C.E. (Acromegaly primary medical treatment Learning and Improvement with Continuous Medical Education) Study Group

¹Department of Molecular and Clinical Endocrinology and Oncology; ³Department of Neurological Sciences, University "Federico II" of Naples, Naples; ²Departments of Endocrinology and Metabolism, University of Pisa, Pisa; ⁴Endocrine Unit, Ospedale Niguarda, Milan; ⁵U.O. Neurochirurgia Endocrina, University of Padua, Padua; ⁶Department of Internal Medicine, University of Turin, Turin, Italy

First-line medical therapy

First-line medical therapy is indicated in all patients who will not benefit or are not suitable for first-line neurosurgical treatment. Agreement exists on efficacy and appropriateness of first-line medical therapy in patients with severe cardiovascular and/or respiratory complications as well as in young patients in fertile age with an intact gonadal axis at diagnosis.

The decision upon a first-line treatment with pharmacotherapy never excludes a second-line surgical treatment if

- contraindications to surgery have been overcome,
- resistance to SS analog therapy occurs. Surgical removal of >75% of tumor mass is followed by an improvement in the responsiveness to SS analogs (30, 31),
- patient's agreement.

Scopo della terapia

- Rimuovere o ridurre le dimensioni del tumore → preservando la funzionalità ipofisaria
- Eliminare sintomi e segni
- Ridurre la mortalità e morbilità
- Migliorare la qualità della vita

NORMALIZZARE I LIVELLI DI GH ED IGF-1

AME Position Statement on clinical management of Acromegaly

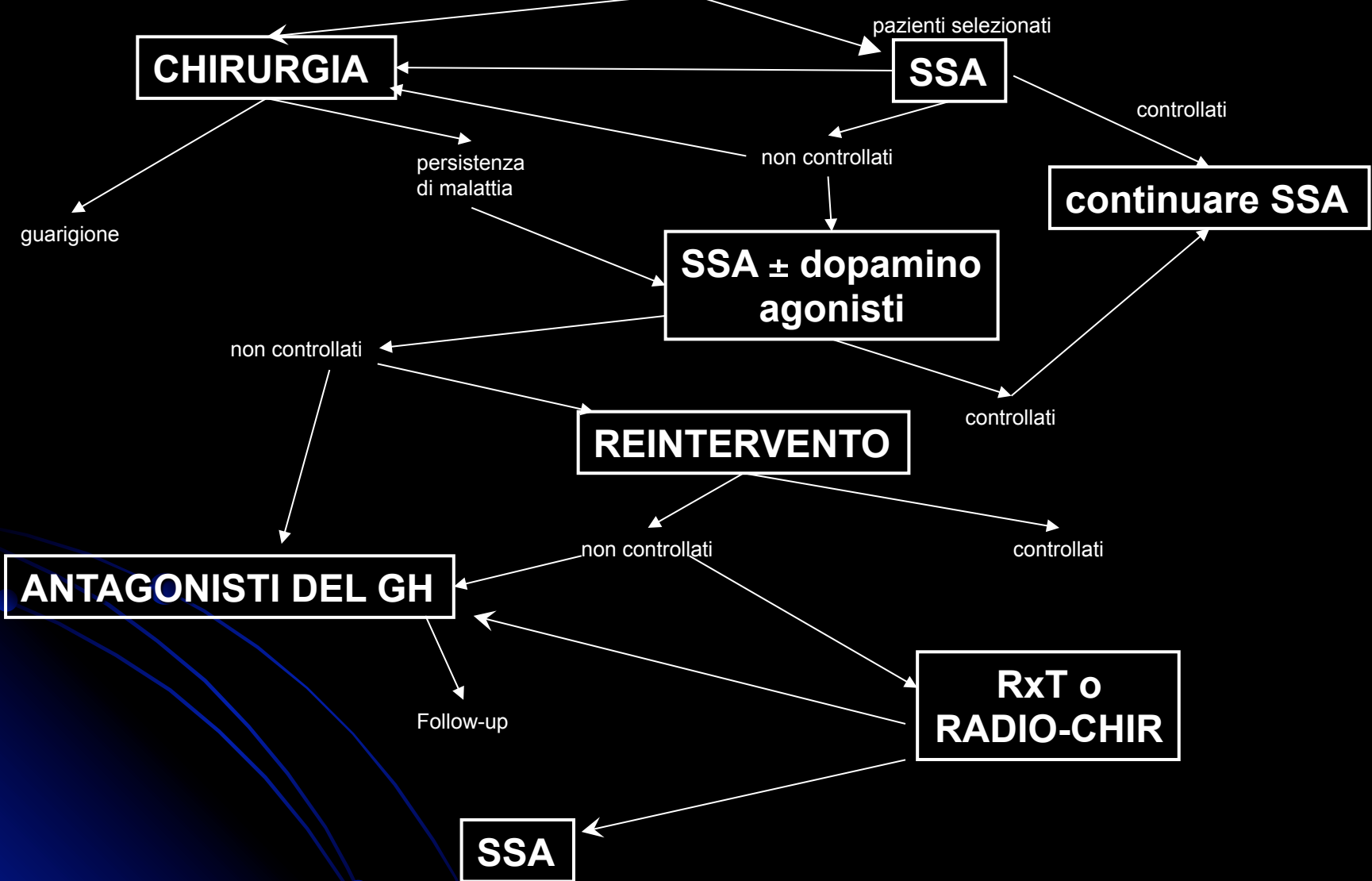
Authors

R. Cozzi¹, R. Baldelli², A. Colao³, G. Lasio⁴, M. Zini⁵, and R. Attanasio^{6,7,8}

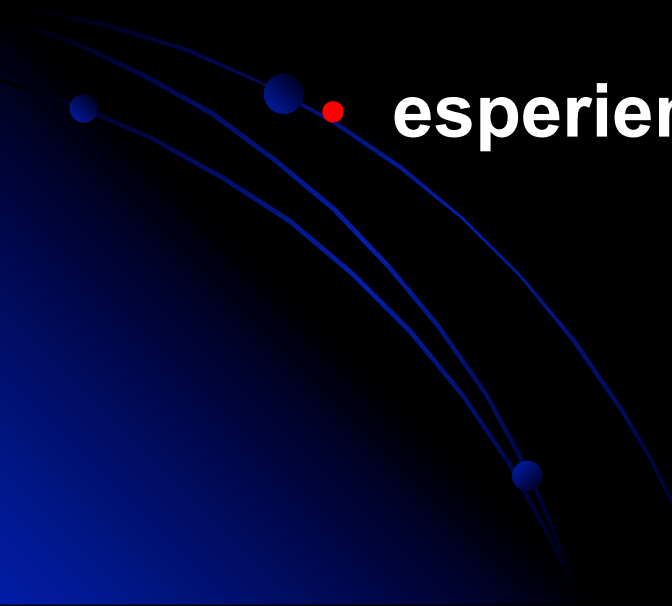
La strategia terapeutica si deve basare su:

- quadro clinico: condizioni generali (cardiovascolari, metaboliche e sleep apnea)
- quadro neuroradiologico: necessità di decompressione urgente, dimensioni e invasività dell'adenoma
- disponibilità di un chirurgo "esperto"
- età del paziente (desiderio di fertilità)
- funzione ipofisaria
- volontà del paziente (adeguata informazione su vantaggi e rischi di tutte le opzioni terapeutiche)

DIAGNOSI CONFERMATA



Neurochirurgia: fattori predittivi del risultato

- **invasività dell'adenoma**
 - **livelli basali pre-operatori di GH**
 - **esperienza del neurochirurgo**
- 

CHE FARE SE

adenoma intrasellare



NEUROCHIRURGIA

CHE FARE SE

sintomi neurologici

grave alterazione visiva



NEUROCHIRURGIA

CHE FARE SE

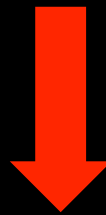
- copatologie (cardiomiopatia, aritmie, sleep apnea) con aumentato rischio anestesiológico
- complicanze metaboliche (diabete mellito scompensato)
- adenoma con scarsa probabilità di guarigione chirurgica



PRETRATTAMENTO CON SSA

CHE FARE SE

- scarse probabilità di guarigione chirurgica
- condizioni cliniche compromesse
- rifiuto della chirurgia
- desiderio di fertilità
- mancanza di chirurgo valido



TRATTAMENTO PRIMARIO CON SSA

CHE FARE SE

resistenza ad SSA



**DEBULKING CHIRURGICO
SEGUITO DA SSA O PEG**



CASO CLINICO 7

SC, donna, 40 anni

viene ricoverata per adenomectomia TNS per acromegalia

ESAMI PRE-INTERVENTO

- GH basale 26 µg/L
- IGF-1 840 µg/L (vn 63-252)
- Restante funzione ipofisaria normale, non diabete insipido
- **RMN ipotalamo-ipofisi**: macroadenoma (11 mm) mediano-paramediano sinistro, non infiltrazione dei seni cavernosi
- Esami generali nella norma
- **Ecocardiogramma**: lieve ipertrofia ventricolare sinistra

20/10/2009 intervento TNS senza complicanze

Esami post-operatori

21/10/2009:

Non polidipsia

Sodio 139.4 mmol/L

Potassio 3.59 mmol/L

Diuresi delle 24 ore 2500 cc

22/10/2009:

Non polidipsia

Sodio 138.0 mmol/L

Potassio 3.74 mmol/L

Diuresi delle 24 ore 3500 cc

QUALE SOSPETTO CLINICO?
CHE ESAMI FARE?

Contributo del gruppo 7



NEL SOSPETTO DI LESIONE DELLA POST-IPOFISI: che esami richiedere?

21/10/2009:

- **Peso specifico urinario**
- **Osmolalità plasmatica ed urinaria**
- **Natriemia**

Sodio 139.4 mmol/l
Potassio 3.59 mmol/L
Diuresi delle 24 ore 2500 cc
Introito idrico: 1400 cc
Osmolalità plasmatica 287 mOsm/kg (280-295)
Osmolalità urinaria 485 mOsm/kg (50-1200)
Peso specifico urinario 1020

22/10/2009:

Sodio 138.0 mmol/L
Potassio 3.74 mmol/L
Diuresi delle 24 ore 3500 cc
Introito idrico: 1500 cc
Osmolalità plasmatica 290 mOsm/kg (280-295)
Osmolalità urinaria 406 mOsm/kg (50-1200)
Peso specifico urinario 1015
GH basale 0.2-0.2-0.1-0.1 ng/mL

Di cosa si tratta?

Disorders of Water and Salt Metabolism Associated with Pituitary Disease

Jennifer A. Loh, MD, Joseph G. Verbalis, MD*

Diagnosis of postoperative diabetes insipidus

The diagnosis of DI should be considered when a neurosurgical patient excretes large volumes of dilute urine in the postoperative period, typically more than 2.5 mL/kg body weight to 3.0 mL/kg body weight per hour. When such postoperative polyuria is noted, it is important to consider several other potential clinical scenarios before a diagnosis of DI is concluded. First, patients who undergo surgery in the suprasellar region very frequently receive stress doses of glucocorticoids to prevent secondary adrenal insufficiency. In cases where steroid-induced insulin resistance produces hyperglycemia, the resulting osmotic diuresis from glucosuria can be confused with DI. Therefore, urine and blood glucose should be measured and any elevated glucose levels brought under control to eliminate an osmotic diuresis as a cause of the polyuria. Second, excess fluids are sometimes administered intravenously during the perioperative period, which are then excreted appropriately postoperatively. If this large postoperative diuresis is matched with continued intravenous fluid infusions, an incorrect diagnosis of DI may be made based on the resulting hypotonic polyuria. Therefore, if the serum $[Na^+]$ is not elevated concomitantly with the polyuria, the rate of parenterally administered fluid should be slowed with careful monitoring of the serum $[Na^+]$ and urine output until a diagnosis of DI can be confirmed by continued hypotonic polyuria in the presence of hypernatremia or hyperosmolality [15].

Disorders of Water and Salt Metabolism Associated with Pituitary Disease

Jennifer A. Loh, MD, Joseph G. Verbalis, MD*

Box 1. Diagnosis of postoperative diabetes insipidus

Rule out osmotic diuresis or fluid overload

Clinical signs and symptoms

- Polyuria, high volumes (4 L/day–18 L/day), with abrupt onset, typically within 24–48 hours postoperatively
- Polydipsia, with craving for cold fluids
- With/without hypovolemia, depending on whether the patient has an intact thirst mechanism

Laboratory data

- Dilute urine (specific gravity less than 1.005, urine osmolality less than 200 mOsm/kg H₂O)
- Normal to increased serum osmolality
- Serum [Na⁺] greater or equal to 145 milliequivalent/L with continued diuresis of hypotonic urine

Significance of postoperative fluid diuresis in patients undergoing transsphenoidal surgery for growth hormone–secreting pituitary adenomas

Clinical article

GABRIEL ZADA, M.D.,¹ WALAVAN SIVAKUMAR, B.A.,¹ DAWN FISHBACK, P.A.-C.,¹ PETER A. SINGER, M.D.,² AND MARTIN H. WEISS, M.D.¹

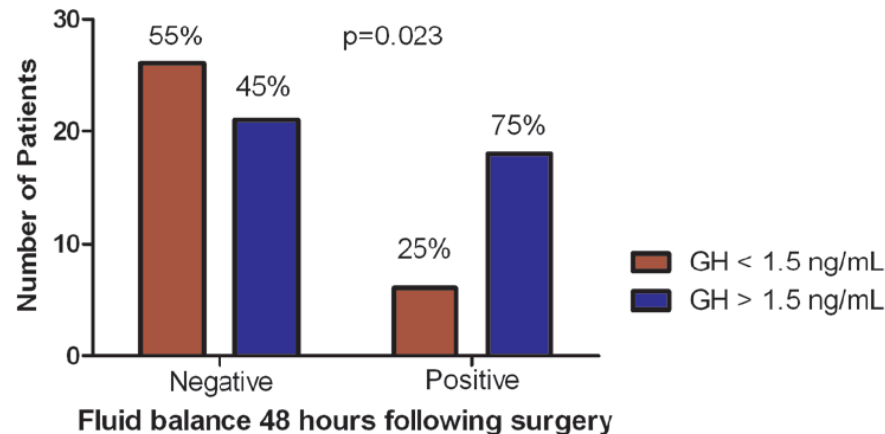


FIG. 1. Graph demonstrating GH levels of < 1.5 ng/ml in patients with positive versus negative cumulative fluid balances at 48 hours after surgery. Fifty-five percent of patients with a negative fluid balance had GH levels < 1.5 ng/ml, compared with 25% in patients with a positive fluid balance (p = 0.023, Fisher exact test).

TABLE 2: Mean and median postoperative GH levels in patients stratified according to fluid balance 24 hours following surgery

Fluid Balance at 24 Hrs	GH Level (ng/ml)	
	Median	Mean
<500 ml (26 patients)	1.2*	2.5
>500 ml (45 patients)	2.3*	4.3

* p = 0.025, Mann-Whitney test.


TABLE 3: Mean and median postoperative GH levels in patients with negative and positive cumulative fluid balance 48 hours following surgery

Cumulative Fluid Balance at 48 Hrs	GH level (ng/ml)	
	Median	Mean
negative (47 patients)	1.3*	2.9
positive (24 patients)	2.4*	5.2


* p = 0.039, Mann-Whitney test.



Caso 8: Marco, 39 aa

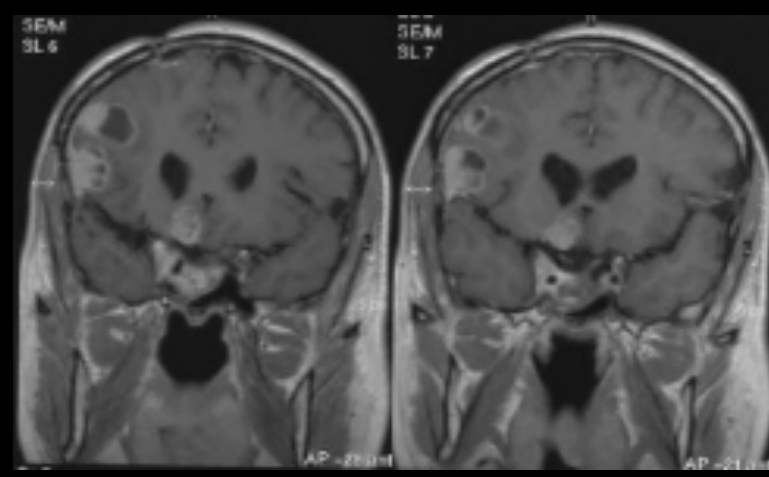
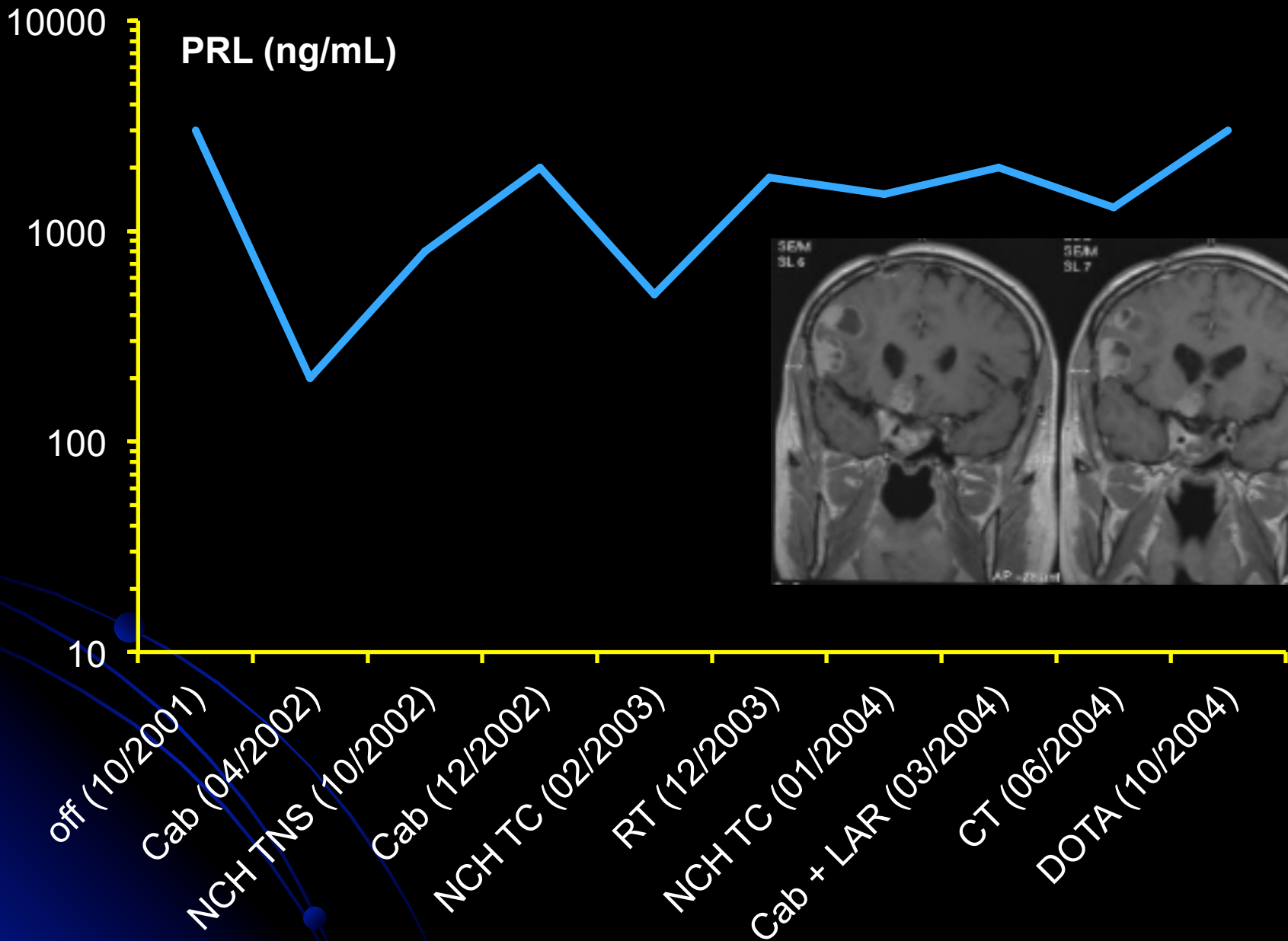
- 2001: cefalea e deficit erettile
 - Diagnosi di macroprolattinoma (PRL 3000 ng/mL)
 - Terapia con cabergolina (fino a 0.5 mg/die): lieve riduzione della porzione sovrasellare, PRL 200 ng/mL (a 6 mesi)
- 

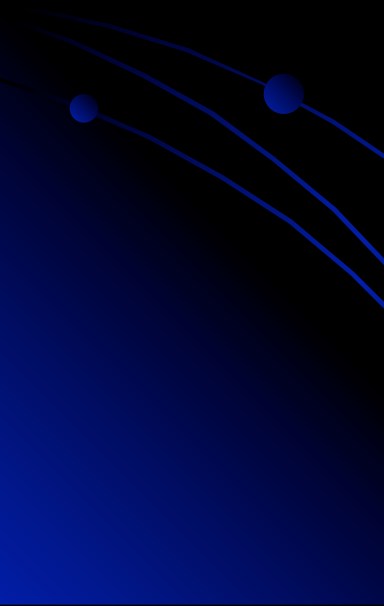
Che fare?

1. Aumentare dose cabergolina
 2. Passare a bromocriptina
 3. NCH
 4. Terapia radiante
 5. Altro
- 



Contributo del gruppo 8





CASO CLINICO 9

MC, di 38 anni, maggio 2009 sospetta acromegalia

IGF-1 544 $\mu\text{g/L}$ (vn 80-344)

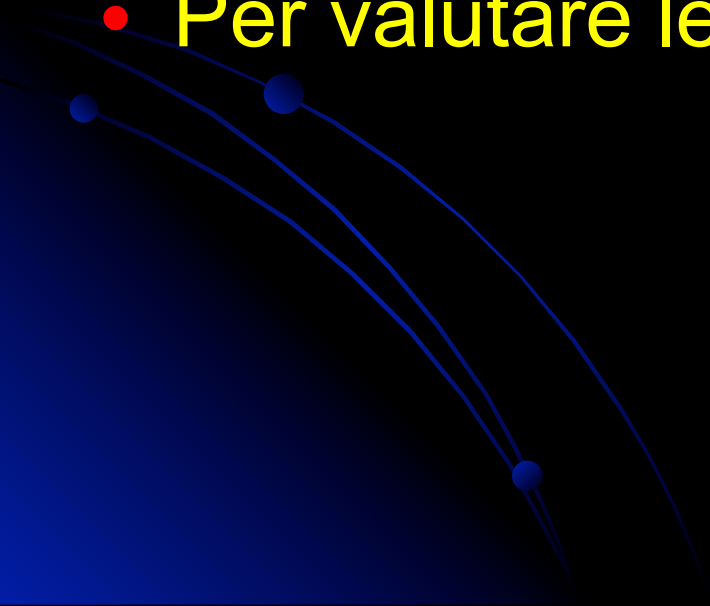
GH basale 5.5 $\mu\text{g/L}$

Nadir GH dopo OGTT 3.5 $\mu\text{g/L}$

ACROMEGALIA

Esordio intorno ai 20 anni: aumento di due numeri delle scarpe, difficoltà a suonare il pianoforte per ingrossamento delle mani, ispessimento delle bozze frontali

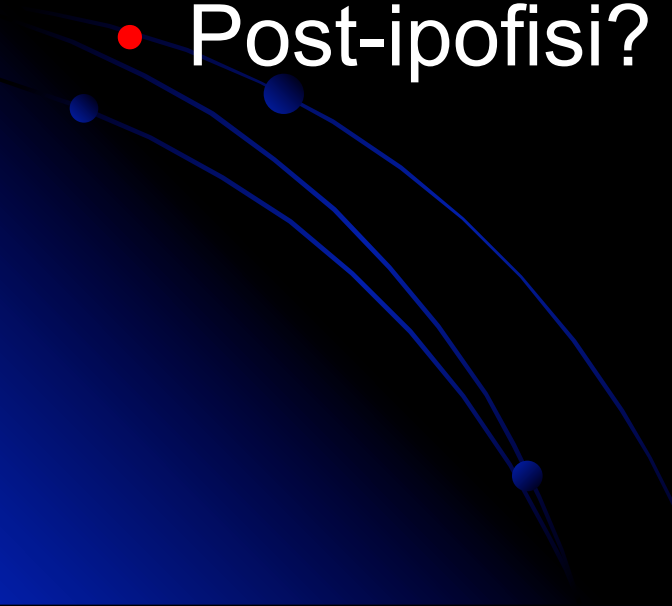
QUALI VALUTAZIONI ALLA DIAGNOSI?

- Per inquadrare la patologia ipofisaria?
 - Per valutare le complicanze?
- 



Contributo del gruppo 9

PATOLOGIA IPOFISARIA

- RMN ipotalamo-ipofisi con mdc
 - CV computerizzato (sempre necessario?)
 - Valutazione funzione antero-ipofisaria completa (quali esami?)
 - Post-ipofisi? Solo se il paziente manifesta sintomi compatibili con disfunzione sistema ADH
- 

Quadro clinico e complicanze dell' acromegalia

SEGNO	%	SINTOMO	%
Ingrossamento estremità	98	Restringimento scarpe	88
Visceromegalia	90	Restringimento anelli	87
Artrosi	76	Artralgie	80
Gozzo	80	Iperidrosi, seborra	68
Cute oleosa	70	Modificazioni dei lineamenti	67
Diastasi dentaria	65	Cefalea	60
Ridotta tolleranza carboidrati	50	Problemi masticatori	55
Irsutismo	43	Sleep apnea	52
Ipertensione arteriosa	30	Irregolarità mestruali	50
Diabete mellito	20	Astenia e diminuzione della forza	35
Deficit campimetrici	10	Ridotta potenza	30
Galattorrea	4	Sindrome del tunnel carpale	28
		Alterazioni dell'umore	10

VALUTAZIONE DELLE COMPLICANZE ALLA DIAGNOSI

mod da Melmed et al, JCE&M, 2002 e Giustina et al, JEI, 2003

CARDIOVASCOLARI:

- ✓ Misurazione PA
- ✓ ECG
- ✓ Ecocardiogramma color-doppler
- ✓ Visita cardiologica + ECG da sforzo **a tutti?**
- ✓ ECG holter 24h se aritmia/ischemia sospetta
- ✓ Monitoraggio PA holter 24h se ipertens. sospetta o in previsione tp
- ✓ Coronarografia se angina o coronaropatia sospetta (**non diverso da pz non acromegalico**)
- ✓ Ecocolordoppler tronchi sovraortici se multipli fattori di rischio

METABOLICHE:

- Carico orale di glucosio per glicemia ed insulina
- Profilo lipidico
- Ecografia addominale (colecistiasi o nefrolitiasi)

VALUTAZIONE DELLE COMPLICANZE ALLA DIAGNOSI

mod da *Melmed et al, JCE&M, 2002*

RESPIRATORIE:

- Punteggio Epworth
- Polisonnografia o saturimetria se sospetto clinico
- PFR se alterazioni respiratorie

ONCOLOGICHE:

- Pancoloscopia
- Mammografia (F) e eco prostata (M) (**come pz non acromegalico**)

OSTEOARTICOLARI:

- EMG se sospetta S tunnel carpale
- MOC + Rx morfometria (**solo se presente ipogonadismo?**)

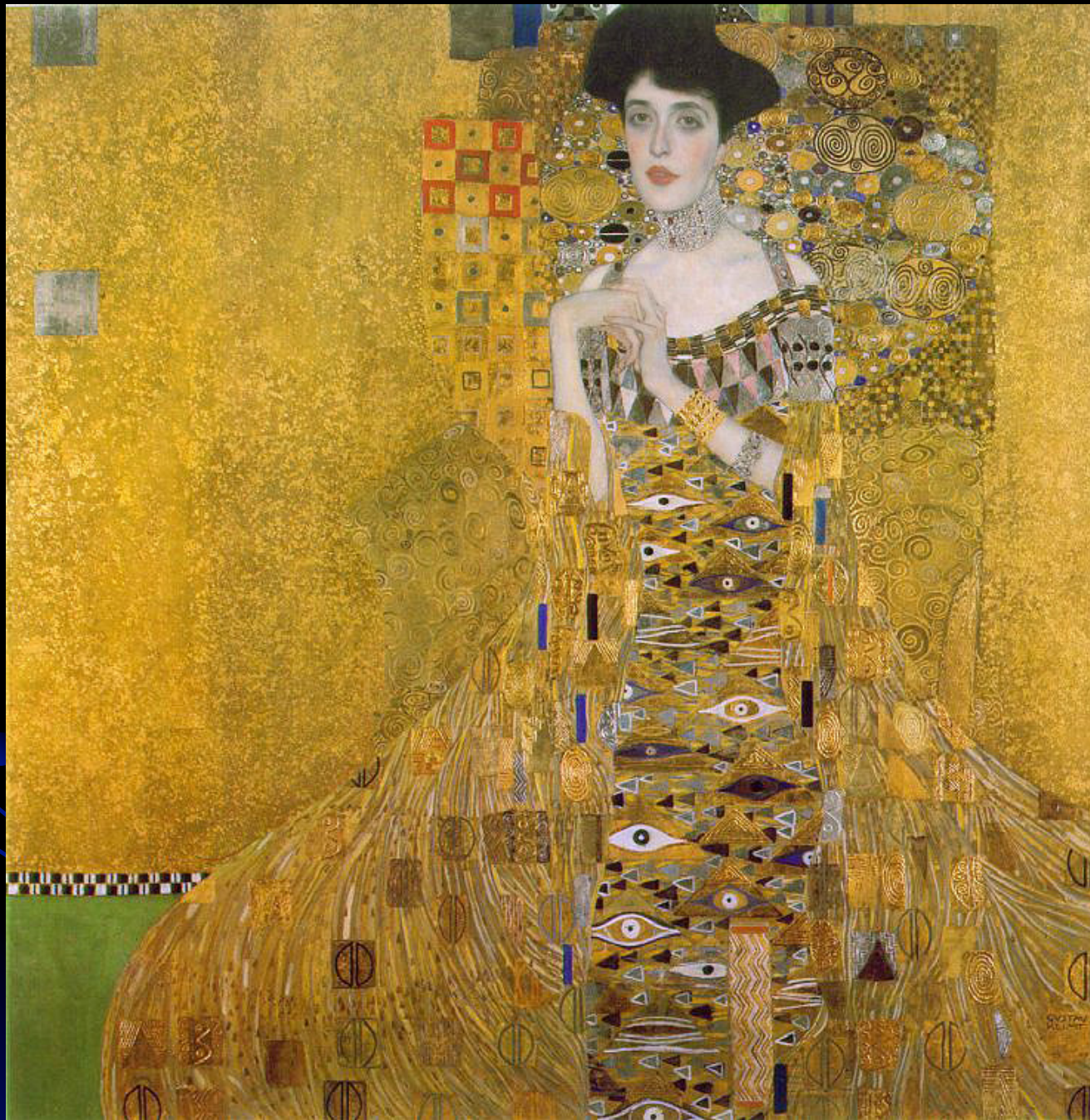
ALTRO:

- Ecografia tiroidea + funzione tiroidea
- PRL, funzione gonadica e surrenalica
- Valutazione del metabolismo fosfo-calcico
- AcroQoL

MONITORAGGIO DELLE COMPLICANZE NEL TEMPO

Dipende da età, fattori di rischio associati, riscontri iniziali e controllo della malattia acromegalica. Es. > 45 aa con ≥ 2 comorbidità deve essere seguito indefinitamente (*Giustina et al, JCI, 2003*)

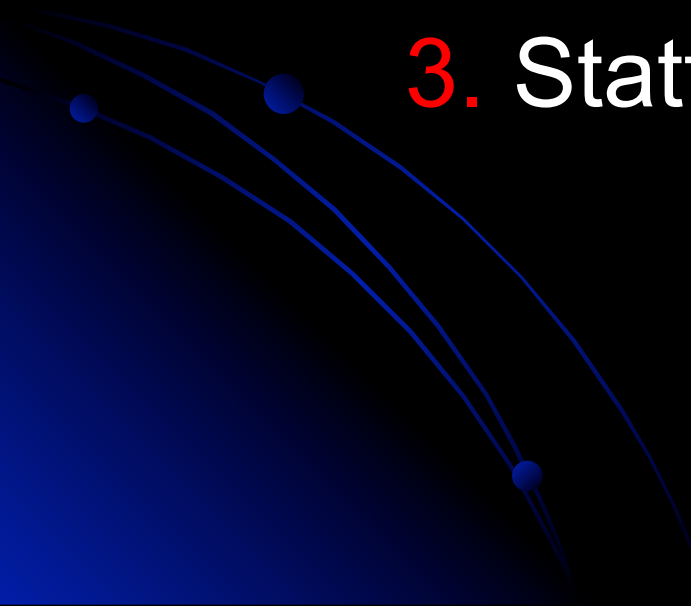
ACCERTAMENTO	FREQUENZA
misurazione PA (ev holter 24h)	annuale
ecocardiogramma + ECG	annuale
ECG holter 24h o ECG da sforzo o doppler TSA	se necessario
glicemia basale ed Hb glicata (ev OGTT)	annuale
profilo lipidico	annuale
polisonnografia (e/o saturimetria) o ecografia tiroidea	se necessario
MOC	ogni 2-3 anni (se ipogonadismo)
pancolonscopia	ogni 5 anni (ogni 2 anni se alterata)



Caso 10: Maria Luisa 40 aa

- Acromegalia nota dai 25 aa (all'esordio macro con GH 15 ng/mL, PRL N)
- NCH TNS: post-op GH 5 ng/mL, non ipopit
- Terapia con SA: GH safe, IGF-I borderline, residuo stabile, IGT
- Vuole una gravidanza

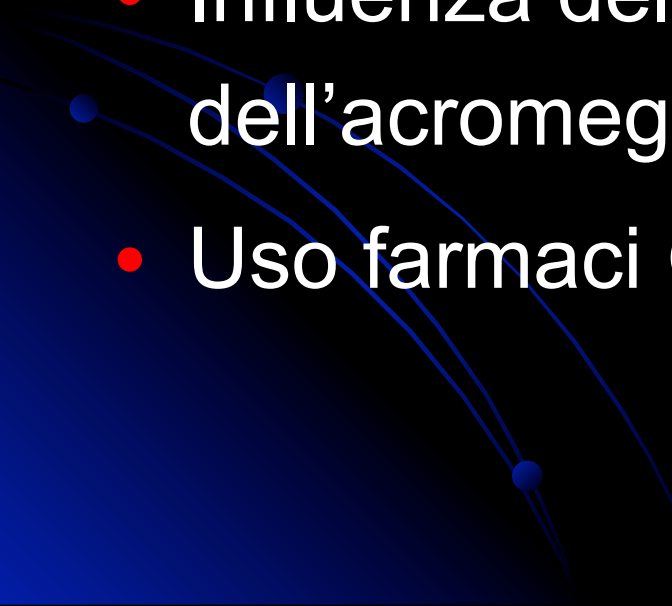
Cosa le consigliamo?

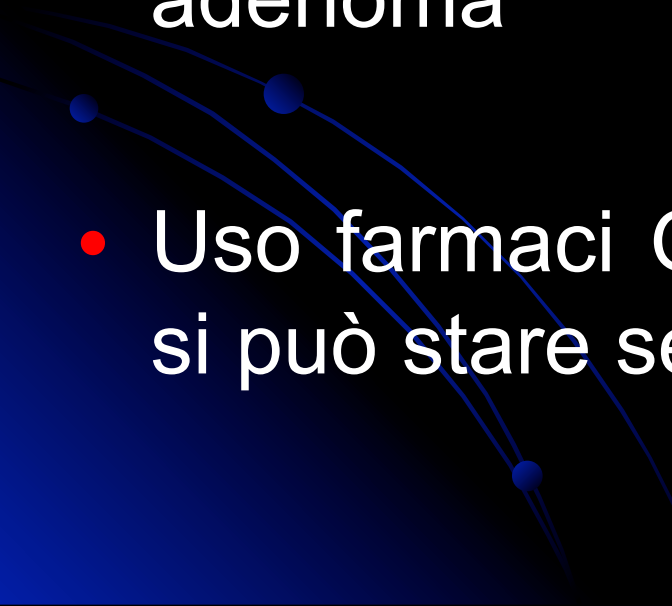
1. Lascia perdere
 2. Vai tranquilla
 3. Statt'accuort, perché ...
- 



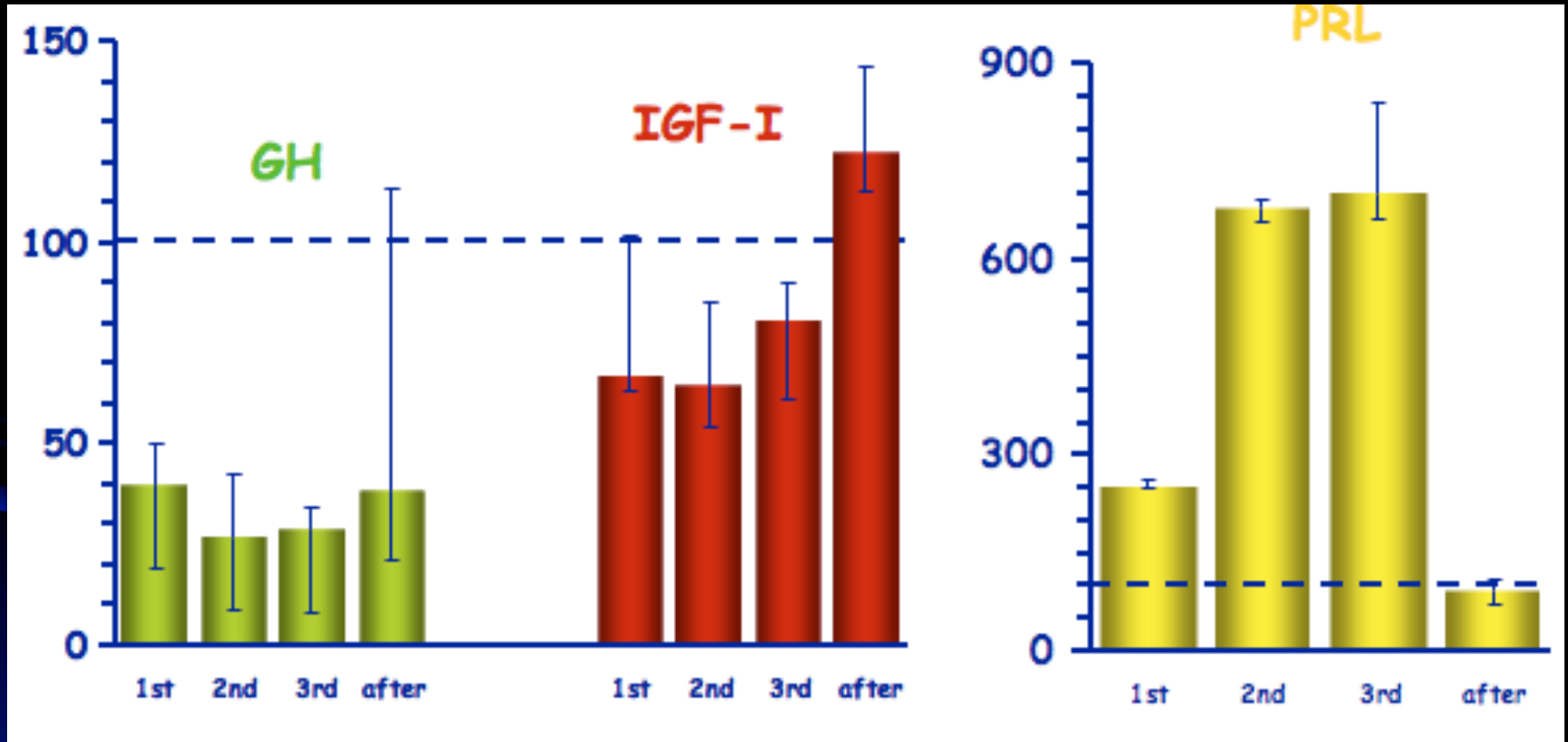
Contributo del gruppo 10

I possibili problemi

- Fertilità
 - Influenza dell'acromegalia sul decorso della gravidanza (parto & allattamento)
 - Influenza della gravidanza sulla storia dell'acromegalia
 - Uso farmaci GH-soppressivi in gravidanza
- 

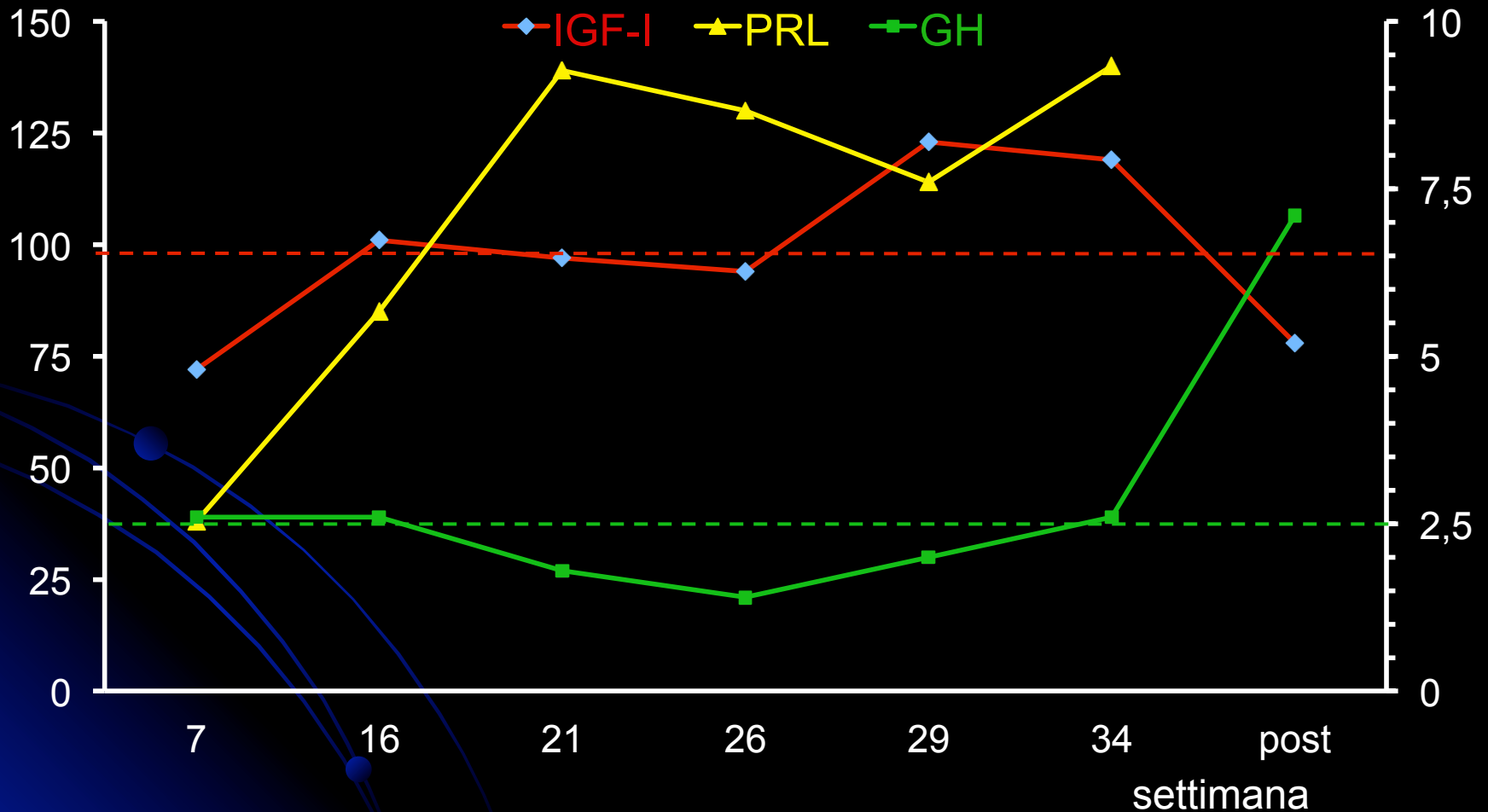
- Fertilità: diminuita (massa, PRL, androgeni, terapie)
 - Decorso gravidanza: rischio DM
 - Decorso acromegalia: possibile aumento adenoma
 - Uso farmaci GH-soppressivi: quasi sempre si può stare senza (solo casi aneddotici on)
- 

casistica Niguarda: 7 gravidanze in 6 pazienti

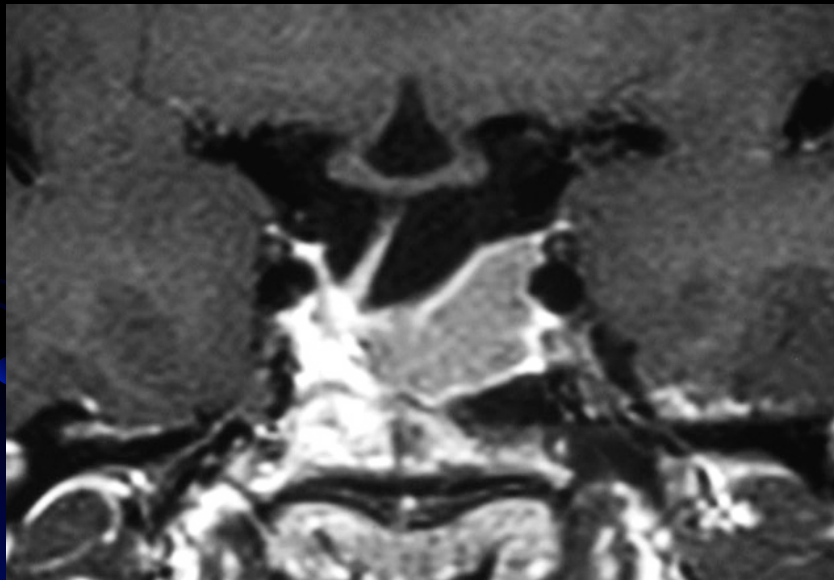


Regolare sviluppo di 2 gemelli

Parto cesareo alla 37° settimana



pre-gravidanza



post-partum



prima	ottenere il massimo controllo di GH/IGF-I
	sospendere gli analoghi della somatostatina long-acting 2 mesi prima
durante	sospendere qualunque terapia GH-soppressiva
	monitorare il campo visivo se non pregressa NCH
	valutare individualmente la necessità di riprendere terapia GH-soppressiva in caso di cefalea/deterioramento visivo (RMN)
parto	per via naturale se pregressa NCH o microadenoma
	parto cesareo se voluminoso macroadenoma
allattamento	consentito

Take home messages

Incidentaloma ipofisario alla diagnosi:

- escludere ipersecrezioni (sempre): PRL, CLU/ Nugent, IGF-I
- escludere iposecrezioni (nei macro): cortisolemia, FT4, cicli mestruali/testosterone totale
- Operare NFPA grossi e con danno visivo

Incidentaloma ipofisario follow-up:

- Micro: ripetere RM dopo 12 mesi (e poi dopo 2-3 aa)
- Macro: ripetere RM e valutazione ipopituitarismo dopo 6-12 mesi e poi annuale
- Operare quelli che crescono

Take home messages-2

Apoplessia:

- Pensare alla sua esistenza soprattutto se esistono fattori di rischio
- Non dormirci sopra: è un quadro drammatico!!
- Sostenere la funzione surrenalica
- Attenzione agli squilibri elettrolitici
- NCH urgente se quadro rapidamente evolutivo

Take home messages-3

Adenomi clinicamente non funzionanti

- Nella valutazione pre-op gli esami indispensabili sono cortisolemia e FT4
- La supplementazione steroidea peri-operatoria per adenomectomia TNS non deve essere la regola ma valutata caso per caso, in relazione alla funzione surrenalica pre-intervento, all'estensione dell'adenoma, all'esperienza del NCH e al quadro clinico generale
- Il monitoraggio quotidiano post-op, clinico, bilancio idrico (fino al 10° giorno), elettroliti e cortisolemia, permette di iniziare per tempo le supplementazioni necessarie

Take home messages-4

Iposurrenalismo centrale

- è sempre meno grave di quello primario
- la terapia sostitutiva va potenziata in occasione di eventi acuti stressanti
- la supplementazione deve essere differenziata in relazione a stress/tipo di intervento, ma non deve essere superiore alla risposta fisiologica dell'organismo sano allo stress: max 200 mg/die di cortisolo nelle prime 24 ore con ritorno alla norma entro 48 ore

Take home messages-5

Acromegalia

- esistono criteri precisi per impostare la terapia di prima linea neurochirurgica o farmacologica, in relazione al quadro clinico e neuroradiologico
- in relazione alla risposta (efficacia/resistenza/fallimento) il quadro va rivalutato attentamente per decidere come proseguire
- ogni farmaco (e anche il NCH) ha il suo profilo di efficacia/rischio

Take home messages-6

Acromegalia-2

- alla diagnosi va eseguita una valutazione completa delle comorbidità: esistono indicazioni precise su quali esami eseguire e quando ripeterli
- la poliuria post-op nell'acromegalico raramente indica diabete insipido: in assenza di ipersodiemia, senza polidipsia, con miglioramento del quadro clinico generale, può essere un marcatore precoce dell'efficacia dell'intervento (l'organismo si libera dei liquidi accumulati in eccesso)
- la gravidanza può verificarsi e decorrere normalmente e i farmaci GH-soppressivi possono essere sospesi durante la gestazione (soprattutto se la paziente è stata operata in precedenza)

Take home messages-7

Prolattinomi

- Nel caso la PRL non si normalizzi e/o il macroadenoma non si riduca di volume, potenziare la terapia ed eventualmente pensare a misure alternative al dopaminergico
- Nel caso di resistenza secondaria, esclusi i problemi di compliance, eseguire un follow-up molto stretto e non risparmiare le terapie aggressive



Grazie a tutti dell'attenzione