



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



L'INSUFFICIENZA IPOFISARIA

INQUADRAMENTO CLINICO

CHRISTINE DE ACETIS

UOC DI MALATTIE ENDOCRINE E DIABETOLOGICHE

ASL TERAMO





Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:
nessuno



Roma, 8-11 novembre 2018

IPOPITUITARISMO



ITALIAN CHAPTER



**SINDROME DI RIDOTTA O ASSENTE SECREZIONE DI
UNO O PIU ORMONI IPOFISARI CON CONSEGUENTE
DISFUNZIONE DELLE GHIANDOLE PERIFERICHE
CORRISPONDENTI**

PANIPOPITUITARISMO

IPOPITUITARISMO PARZIALE

IPOPITUITARISMO SELETTIVO

PRIMARIO: causa ipofisaria

SECONDARIO: causa ipotalamica
o dei centri superiori con deficit dei
releasing factors ipotalamici



Roma, 8-11 novembre 2018

CLASSIFICAZIONE ETIOLOGICA



ITALIAN CHAPTER



FORME CONGENITE

FORME ACQUISITE

- ereditarie
- malformative

Cisti della tasca di Rathke e sella
vuota primaria



CLASSIFICAZIONE ETIOLOGICA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- **TUMORI:**

ipotalamici, ipofisari, gliomi,
meningiomi, metastasi

- **IATROGENO:** neurochirurgia,
radioterapia, farmaci biologici,
interruzione della terapia con
glucocorticoidi

- **AUTOIMMUNITARIO:** ipofisite
linfocitaria
- **ISCHEMICO-INFARTUALE:**
Apoplessia ipofisaria, S. di
Sheen
- **PATOLOGIE INFIAMMATORIE E
GRANULOMATOSE:** Sarcoidosi,
Istiocitosi, Emocromatosi
- **INFETTIVE:** meningite
encefalite, Tubercolosi, Sifilide,
Micosi
- **TRAUMATICHE**
- **IDIOPATICHE**



Roma, 8-11 novembre 2018

CLASSIFICAZIONE PER GRAVITA'



ITALIAN CHAPTER



- **DEFICIT CONCLAMATO**
- **DEFICIT LATENTE (test provocativi)**



CLASSIFICAZIONE CRONOLOGICA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

TRANSITORIE o reversibili, come nei pazienti con adenoma ipofisario sottoposti ad asportazione dell'adenoma

FUNZIONALI:

- pazienti in terapia con glucocorticoidi o L-tiroxina a dosi farmacologiche
- durante malattie intercorrenti severe
- disturbi dell'alimentazione



Roma, 8-11 novembre 2018

CLASSIFICAZIONE PER ETA'



ITALIAN CHAPTER



- **FORME PEDIATRICHE**, talora evidenti già alla nascita (forme **congenite**)
- **FORME DELL'ADULTO**
- **FORME DELL'ANZIANO**



Roma, 8-11 novembre 2018

QUANDO PENSARCI



ITALIAN CHAPTER



- **SOSPETTO IN PRESENZA DI ADEGUATO CONTESTO CLINICO**

INCIDENTALOMI IPOFISARI ?

TRAUMI CRANICI ?

SELLA VUOTA ?

- **SEGNI E SINTOMI ASPECIFICI CON QUADRI CLINICI SFUMATI**



Roma, 8-11 novembre 2018

DIAGNOSI



ITALIAN CHAPTER

SOSPETTO CLINICO



INDAGINI ORMONALI



INDAGINI STRUMENTALI





Roma, 8-11 novembre 2018

NELL'ETÀ EVOLUTIVA



ITALIAN CHAPTER



RITARDO DI CRESCITA (DEFICIT DI GH)

PUBERTÀ RITARDATA (CARENZA DI GONADOTROPINE)

ASSENZA DI ADRENARCA (CARENZA DI ACTH)

DEFICIT DI TSH

**IPOGLICEMIA, ITTERO
PROLUNGATO, MICROPENE**

**SEVERO RALLENTAMENTO DELLA
VELOCITÀ DI CRESCITA
BASSA STATURA ARMONICA,
ETÀ OSSEA RITARDATA
DISTRIBUZIONE
DEL TESSUTO ADIPOSO
PREVALENTEMENTE FACIO-CERVICO-
TRONCULARE
FACIES "ANGELICA" O "DA BAMBOLA"
NASO A SELLA CON IPOSVILUPPO DEL
PONTE NASALE E BOZZE FRONTALI
PROMINENTI**

**LETARGIA, DIFFICOLTÀ ALLA
SUZIONE, ITTERO
PROLUNGATO, IPOTONIA,
IPOTERMIA, RITARDO
MENTALE**

**RITARDO DI CRESCITA
(NANISMO DISARMONICO),
DELLA DENTIZIONE E DELLO
SVILUPPO PUBERALE**



NELL'ETÀ ADULTA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Table 2. Clinical Manifestations of Hypopituitarism

Symptom/Sign	Pituitary Trophic Hormone Deficiency
General	
Fatigue, weakness	ACTH, TSH, LH/FSH, GH
Weight gain	TSH
Weight loss	ACTH
Decreased exercise capacity	ACTH, TSH, LH/FSH, GH
Impaired sleep quality	TSH, LH/FSH, GH
Depression	TSH, GH, LH/FSH
Cognitive decline	ACTH, TSH, ?GH
Cold intolerance	TSH
Skin	
Pallor	ACTH, LH/FSH
Dry skin	ACTH, TSH
Thinning hair, loss of body hair	ACTH, TSH, LH/FSH
Cardiovascular/metabolic	
Hypertension	TSH, GH
Hypotension, particularly orthostatic	ACTH
Bradycardia	TSH
Decreased lean body mass, increased fat mass	GH
Hyperlipidemia	TSH, GH
Insulin resistance, impaired glucose tolerance	TSH, GH
Hypoglycemia	ACTH
Impaired cardiac function	ACTH, TSH, GH
Premature atherosclerosis	TSH, GH
Pulmonary	
Shortness of breath, dyspnea on exertion	ACTH, TSH
Gastrointestinal	
Anorexia	ACTH
Nausea/vomiting	ACTH
Diarrhea/loose stools	ACTH
Constipation	TSH
Musculoskeletal	
Muscle weakness	ACTH, TSH, LH/FSH, GH
Osteoporosis, fractures	ACTH, TSH, LH/FSH, GH
Renal	
Increased thirst	ADH
Polyuria, nocturia	ADH
Reproductive	
Oligo/amenorrhea	ACTH, TSH, LH/FSH
Erectile dysfunction	LH/FSH
Low libido	LH/FSH
Hot flashes	LH/FSH
Infertility	LH/FSH
Vaginal dryness	LH/FSH

Derived from S. Melmed and J. L. Jameson: Disorders of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Jameson JL, ed. *Harrison's Endocrinology*. 2nd ed. Chap 2. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2010:16–49 (65). With permission.



Roma, 8-11 novembre 2018

DEFICIT DI GH



ITALIAN CHAPTER



ASTENIA

AUMENTO DELLA MASSA GRASSA

IPOTROFIA DELLA CUTE E DEGLI ANNESSI CUTANEI

RIDUZIONE DELLA “PERFORMANCE”

RIDUZIONE DELL’EFFICIENZA MIOCARDICA

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO LIPIDICO E GLUCIDICO

RIDUZIONE DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA



Roma, 8-11 novembre 2018

CARENZA DI GONADOTROPINE



ITALIAN CHAPTER



NELLA DONNA

Irregolarità mestruali (oligo-amenorrea)

Riduzione libido

Dispareunia

Secchezza/atrofia vaginale

Vampate

Perdita peli pubici e ascellari

NELL' UOMO

Riduzione libido

Disfunzione erettile

Rarefazione della barba

Ginecomastia

Riduzione volume e consistenza

testicolare



Roma, 8-11 novembre 2018

DEFICIT DI TSH



ITALIAN CHAPTER



ASTENIA, FACILE FATICABILITÀ, RIDOTTA
TOLLERANZA AL FREDDO, AUMENTO PONDERALE,
CUTE SECCA E PALLIDA, CAPELLI SECCHI E FINI,
STIPSI, IPOREFLESSIA, RALLENTAMENTO
DELL'ATTIVITÀ MENTALE, DEPRESSIONE
IIPOTENSIONE, BRADICARDIA



Roma, 8-11 novembre 2018

DEFICIT DI ACTH



ITALIAN CHAPTER



FORMA CRONICA

ASTENIA

ANORESSIA, NAUSEA, VOMITO, EPIGASTRALGIE , ALGIE ADDOMINALI

IRRITABILITÀ E DEPRESSIONE

CALO PONDERALE

POLIMIALGIE DIFFUSE

VERTIGINI

RIDUZIONE O PERDITA DELLA LIBIDO (NEL SESSO FEMMINILE)



Roma, 8-11 novembre 2018

DEFICIT DI ACTH



ITALIAN CHAPTER



FORMA ACUTA

SHOCK IPOVOLEMICO: PROFONDA PROSTRAZIONE, CONFUSIONE, IPOTENSIONE ARTERIOSA, TACHICARDIA, NAUSEA, VOMITO, DISIDRATAZIONE, TALVOLTA DOLORI CRAMPIFORMI ALL' ADDOME (PSEUDO-ADDOME ACUTO)



Roma, 8-11 novembre 2018

DEFICIT DI ADH



ITALIAN CHAPTER



POLIURIA, POLIDIPSIA



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



**... AI SEGNI E SINTOMI DA RIDOTTA
SECREZIONE DEGLI ORMONI IPOFISARI SI
ASSOCIANO LE MANIFESTAZIONI
CLINICHE DELLA PATOLOGIA CHE HA
CAUSATO L' IPOPITUITARISMO**



Roma, 8-11 novembre 2018

DIAGNOSI



ITALIAN CHAPTER



- ✓ **GH, FSH, LH, TSH, ACTH, ADH**
- ✓ **TEST DINAMICI**
- ✓ **VALUTAZIONE DELLA REGIONE SELLARE: RM**



Roma, 8-11 novembre 2018

ASSE IPOFISI-SURRENE



ITALIAN CHAPTER



CORTISOLEMIA BASALE < 4 E > 18 $\mu\text{g}/\text{DL}$



DIAGNOSI

CORTISOLEMIA BASALE TRA 4 E 18 $\mu\text{g}/\text{DL}$



?

ACTH TEST



BASSE DOSI



ALTE DOSI



ASSE IPOFISI-SURRENE



ITALIAN CHAPTER

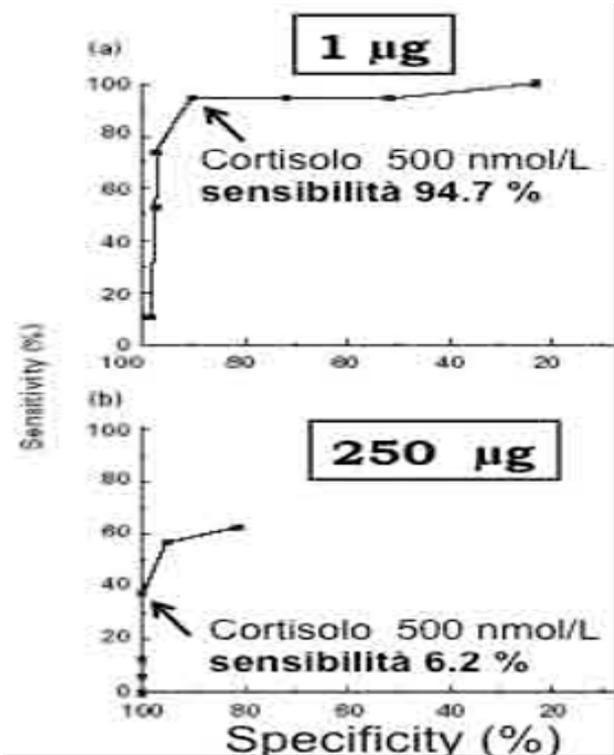
Roma, 8-11 novembre 2018

Low-dose (1 μg) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 μg) test

Karen Tordiman. Anat Iaffe. Yana Trostanetskv. Yona Greenman. Rona Limor. Naftali Stern

More sensitive and accurate, the low-dose 1- μg ACTH test is as simple and safe as the standard 250- μg test. We suggest it should replace it in screening for adrenal insufficiency.

il bolo da 1 μg non è in grado di provocare una risposta surrenalica valida se i surreni sono in riposo funzionale per carenza di ACTH endogeno. Nell'interpretazione del test il giudizio di adeguatezza della riserva surrenalica deve basarsi sul picco di cortisolemia, la cui normalità varia, a seconda degli Autori, **fra 18 e 21 $\mu\text{g}/\text{dL}$.**





ASSE IPOFISI-SURRENE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Test	Vantaggi	Svantaggi
Ipoglicemia insulinica	Sensibilità molto alta Valutazione contemporanea di ACTH e GH	Necessari esperienza e sorveglianza Tanti dosaggi, consumo di tempo Controindicato in cardiopatia ischemica e epilessia Ipoglicemia non sempre raggiunta Sgradevole per il paziente
Glucagone	Valutazione contemporanea di ACTH e GH Utilizzabile se controindicazioni ITT	Nausea fino al 30% Falsi positivi 8% Consumo di tempo
ACTH	Semplice e ben tollerato Utilizzabile se controindicazioni ITT Esclude con attendibilità deficit significativo ACTH	Non valuta il GH Non attendibile se il danno ipofisario è recente (NCH, apoplezia) Falsi negativi (in confronto a ITT)



Roma, 8-11 novembre 2018

ASSE IPOFISI-TIROIDE



ITALIAN CHAPTER



- ✓ La stabilità dei livelli di FT4 permette una buona rappresentazione del compenso tiroideo periferico
- ✓ Dosaggio TSH per valutare feed-back solo alla diagnosi
- ✓ Non utilità del test al TRH



ASSE IPOFISI-GONADI



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- ✓ Clinica estremamente più significativa e dirimente
- ✓ Compenso ormonale: FSH e LH con steroidi periferici (T/E2)
- ✓ Necessità di valutare sempre PRL per stati ipersecretivi



ASSE GH-IGF1



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

- VALORI DI GH NON SIGNIFICATIVI IN CASO DI SOSPETTO GHD
- LIVELLI DI IGF1 POCO AFFIDABILI ALL'AUMENTARE DELL'ETA'
- NECESSITA' DI TEST DINAMICI (GHRH+ARGININA O GLUCAGONE)
- RISPOSTE DA CORRELARE AL BMI

Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Maria Fleseriu (chair), Ibrahim A. Hashim, Niki Karavitaki, Shlomo Melmed, M. Hassan Murad, Roberto Salvatori, and Mary H. Samuels

GH deficiency

1.9 In patients with suspected GH deficiency (GHD), we recommend GH stimulation testing. Single GH measurements are not helpful. (1|⊕⊕⊕⊕)

1.10 We recommend using appropriately controlled body mass index (BMI) cutoffs to assess peak GH values. (1|⊕⊕⊕⊕)

1.11 We suggest against biochemical testing for GHD in patients with clear-cut features of GHD and three other documented pituitary hormone deficits. (2|⊕⊕⊕⊕)



Roma, 8-11 novembre 2018

ASSE GH-IGF-1



ITALIAN CHAPTER



La determinazione dell'IGF-1 è un test di “screening” indicativo per la presenza di GHD, ma non permette di escludere il GHD quando il valore rientra nei limiti normali per età e sesso, specialmente nei pazienti di età più avanzata



Roma, 8-11 novembre 2018

ASSE GH-IGF-1



ITALIAN CHAPTER



PAZIENTI CON TRE O PIÙ CARENZE DI ORMONI
IPOFISARI E UN LIVELLO DI IGF-I INFERIORE
ALL'INTERVALLO DI RIFERIMENTO HANNO UNA
PROBABILITÀ $> 97\%$ DI ESSERE GHD, E QUINDI
NON HANNO BISOGNO DI UN TEST DI
STIMOLAZIONE DEL GH



ASSE GH-IGF-1



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

TEST CON INSULINA (ITT)

TEST CON GHRH + ARGININA

TEST CON GHRH + SECRETAGOGHI
DEL GH (GHRP-6)

TEST CON GLUCAGONE “CUT-OFF”
3 $\mu\text{g/L}$

BMI < 25

11.5 $\mu\text{g/L}$

25 < BMI < 30

8.0 $\mu\text{g/L}$

BMI > 30

4.2 $\mu\text{g/L}$



Roma, 8-11 novembre 2018

DIABETE INSIPIDO



ITALIAN CHAPTER



- ✓ Clinica di maggior aiuto rispetto ad altri assi
- ✓ Esami basali:
 - ✓ $[Na^+] > 145$ mMol/L (e $osm_p > 300$ mosm/kg) in presenza di urine inappropriatamente diluite ($osm_u/osm_p < 2$) e poliuria (> 3.5 L/24 h)
 - ✓ Diuresi > 50 mL/kg nelle 24 ore
 - ✓ Osmolalità urinaria < 250 mOsm/kg (nelle forme conclamate)
 - ✓ Osmolalità plasmatica e $[Na^+]$ in genere nel range alto della norma

COPEPTINA

NUOVISSIMO BIOMARKER, LA CINETICA DELLA COPEPTINA E' PARAGONABILE ALLA VASOPRESSINA. I LIVELLI DI COPEPTINA SONO LEGGERMENTE PIU' ALTI NEGLI UOMINI RISPETTO ALLE DONNE E NON SONO INFLUENZATI DALL'ETA'

- ✓ Test dell'assetamento (disidratazione) + iniezione DDAVP



Roma, 8-11 novembre 2018

TERAPIA



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

IPOCORTICOSURRALISMO



ITALIAN CHAPTER



GLUCOCORTICOIDI

- *Breve emivita*

Idrocortisone	15-20 mg ore 8; 5-10 mg ore 16
Cortisone acetato	25 mg ore 8; 12,5 mg ore 16

- *Emivita intermedia*

Prednisone	5mg ore 8; 2,5 mg ore 16
Prednisolone	5mg ore 8; 2,5 mg ore 16
Metilprednisolone	4 mg ore 8; 2 mg ore 16

- *Lunga emivita*

Desametasone	0,5 -1 mg prima di coricarsi
--------------	------------------------------



Miglioramento del profilo del cortisolo sierico con PLENADREN® (compresse di idrocortisone a rilascio modificato) vs. TID

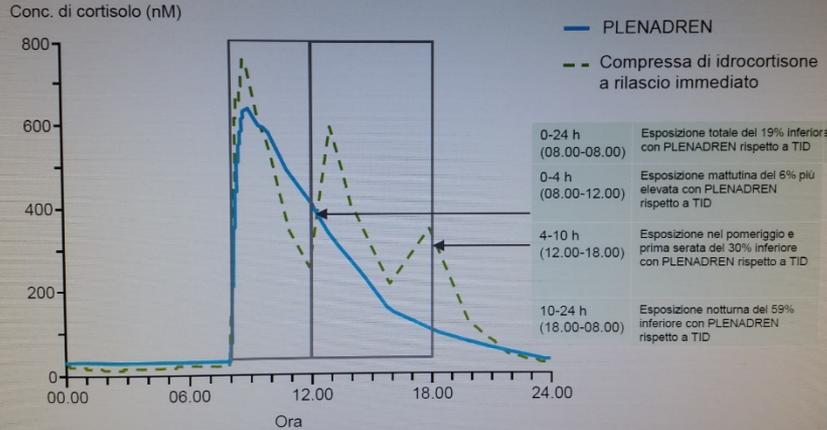
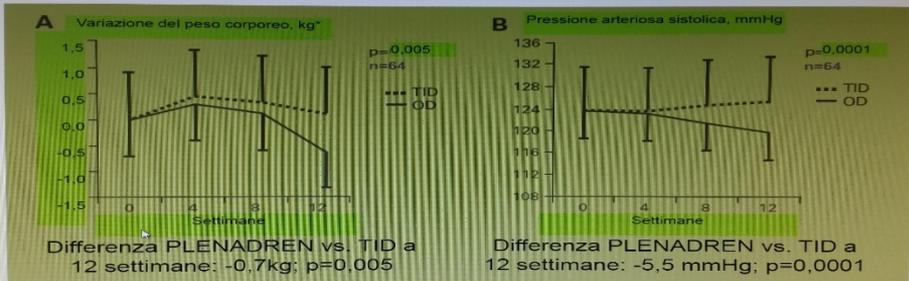


Figura tratta da Johannsson G et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:473-481

- riduzione ponderale, miglior compenso pressorio e glicemico, miglioramento degli indici di anabolismo osseo e miglioramento della Qo

- media giornaliera delle concentrazioni di cortisolo più bassa
- riduzione dell'esposizione totale giornaliera del 19%
- livelli di cortisolo dopo la somministrazione mattutina più alti
- Riduzione dei picchi serali

Riduzione del peso corporeo e della pressione arteriosa sistolica con PLENADREN® (compresse di idrocortisone a rilascio modificato) a 12 settimane vs. TID



© Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2012). Riprodotto per gentile concessione

*Esiste una tendenza generale al calo ponderale. Va notato che l'RCFP include una segnalazione singola di aumento ponderale.



Roma, 8-11 novembre 2018

MONITORAGGIO TERAPIA



ITALIAN CHAPTER



Cortisolo libero urinario: **inutile**

Cortisolemia dopo la dose:
semplice ma utilità limitata

Profilo del cortisolo: **utile ma difficoltoso**

**Il parametro da seguire è
la risposta clinica del paziente**

PARAMETRI INDIRETTI

(ELETTROLITI, CONTA

LEUCOCITARIA, GLICEMIA,

COLESTEROLEMIA) SONO UTILI

SOPRATTUTTO NEL PREVENIRE GLI

EFFETTI COLLATERALI DI UN

SOVRADOSAGGIO TERAPEUTICO, MA

NON SEMPRE PERMETTONO DI

ESPRIMERE UN GIUDIZIO CORRETTO

SULLA TERAPIA SOSTITUTIVA IN CORSO



Roma, 8-11 novembre 2018

EVITARE IL SOVRADOSAGGIO



AN CHAPTER



Glucocorticoid Replacement and Mortality in Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenoma

Thomas Zueger,* Paul Kirchner,* Coline Herren, Stefan Fischli, Marcel Zwahlen, Emanuel Christ, and Christoph Stettler

Conclusion: Higher glucocorticoid replacement doses are associated with increased overall mortality in patients with NFPA and insufficiency of HPA axis. This further substantiates the importance of a balanced and adjusted glucocorticoid replacement therapy in these patients. (*J Clin Endocrinol Metab* 97: E1938–E1942, 2012)

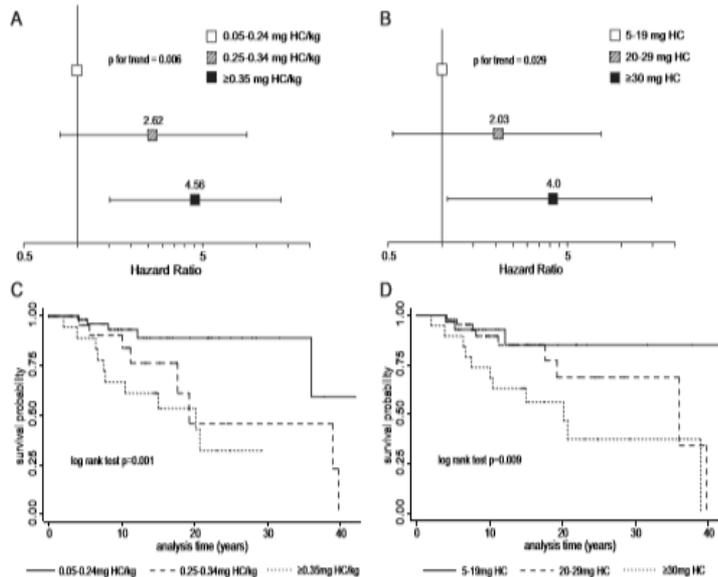


FIG. 1. A and B, HR for all-cause mortality for the three treatment groups based on weight-adapted (A) and absolute (B) replacement doses; C and D, Kaplan-Meier survival estimates of the three treatment groups based on weight-adapted (C) and absolute (D) replacement doses.

Peggioramento del metabolismo glucidico

Aumento della pressione arteriosa

Peggioramento del metabolismo osseo



STRESS



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



DIP. MEDICINA SPEC. MEDICHE

U.O.C.
ENDOCRINOLOGIA
Direttore Bruno Raggiunti



DIP. MEDICINA SPEC. MEDICHE

U.O.C.
ENDOCRINOLOGIA
Direttore Bruno Raggiunti



PLENADREN COMPRESSE

INDICAZIONI SULLA GESTIONE DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA
IN SITUAZIONI PARTICOLARI O DI EMERGENZA

CORTONE ACETATO E IDROCORTISONE COMPRESSE

INDICAZIONI SULLA GESTIONE DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA DEI PAZIENTI
IN SITUAZIONI PARTICOLARI O DI EMERGENZA

1. INTERVENTI CHIRURGICI MAGGIORI:

Il giorno dell'intervento:

- Il paziente non deve assumere la terapia orale
 - Somministrare cortisone* 100 mg i.m. o e.v. al mattino e 100 mg la sera, tale terapia va ripetuta ogni 12 ore nei 2-3 giorni successivi.

In 3 o 4 giornata o appena il paziente si rialimenta può tornare ad assumere la propria terapia

2. SHOCK, INCIDENTI GRAVI, USTIONI, INFARTO DEL MIOCARDIO:

- Cortisone* 100 – 300 mg. (a seconda della gravità della situazione) i.m. o e.v. ogni 12 ore fino a che la situazione non si risolve.

3. VOMITO E/O DIARREA, CHE DURANO PIU' DI UN GIORNO:

- Cortisone* 100 mg i.m. o e.v. ogni 12 ore fino a quando sono presenti vomito e/o diarrea;
- Quando la situazione si è risolta il paziente può assumere la propria terapia orale

4. PROCEDURE MODERATAMENTE STRESSANTI (BRONCOSCOPIE, ENDOSCOPIE, BIOPSIE CON ANESTESIE):

- Cortisone* 50 mg i.m. o e.v. la mattina ed eventualmente anche la sera;
- Il giorno successivo il paziente può assumere la propria terapia orale.

5. FEBBRE (superiore A 38 °) PER PIU' GIORNI:

- Raddoppiare la terapia orale di idrocortisone o cortone acetato

6. STRESS PSICO – FISICO INTENSO. ATTIVITA' FISICA INTENSA CON PROLUNGATA SUDORAZIONE (maratone, partite a pallone):

- Assumere prima dell'evento 1 compressa di idrocortisone o cortone acetato in aggiunta alla solita terapia

INTERVENTI CHIRURGICI MINORI (compresi quelli odontoiatrici):

Il giorno dell'intervento:

- Il paziente non deve assumere la terapia orale;
 - Somministrare Cortisone* 50 mg i.m. o e.v. al mattino e 50 mg la sera
- In 3 o 4 giornata il paziente può assumere la propria terapia orale

8. PROCEDURE ODONTOIATRICHE MINORI (otturazioni, avulsioni dentarie ecc...):

- non sono previste variazioni terapeutiche ma se la situazione è motivo di stress il paziente può assumere ½ o 1 cp in aggiunta alla solita terapia orale.

1. INTERVENTI CHIRURGICI MAGGIORI:

Il giorno dell'intervento:

- Il paziente non deve assumere la terapia orale
 - Somministrare cortisone* 100 mg i.m. o e.v. al mattino e 100 mg la sera, tale terapia va ripetuta ogni 12 ore nei 2-3 giorni successivi.

In 3 o 4 giornata o appena il paziente si rialimenta può tornare ad assumere la propria terapia

2. SHOCK, INCIDENTI GRAVI, USTIONI, INFARTO DEL MIOCARDIO:

- Cortisone* 100 – 300 mg. (a seconda della gravità della situazione) i.m. o e.v. ogni 12 ore fino a che la situazione non si risolve.

3. VOMITO E/O DIARREA, CHE DURANO PIU' DI UN GIORNO:

- Cortisone* 100 mg i.m. o e.v. ogni 12 ore fino a quando sono presenti vomito e/o diarrea;
- Quando la situazione si è risolta il paziente può assumere la propria terapia orale

4. PROCEDURE MODERATAMENTE STRESSANTI (BRONCOSCOPIE, ENDOSCOPIE, BIOPSIE CON ANESTESIE):

- Cortisone* 50 mg i.m. o e.v. la mattina ed eventualmente anche la sera;
- Il giorno successivo il paziente può assumere la propria terapia orale.

5. FEBBRE (superiore A 38 °) PER PIU' GIORNI:

- Assumere una seconda dose di PLENADREN dello stesso dosaggio prescritto alle ore 08.00 dopo 6/8 ore da quella della mattina

6. STRESS PSICO – FISICO INTENSO. ATTIVITA' FISICA INTENSA CON PROLUNGATA SUDORAZIONE (maratone, partite a pallone):

- Assumere una seconda dose di PLENADREN dello stesso dosaggio prescritto alle ore 08.00 dopo 6/8 ore da quella della mattina

INTERVENTI CHIRURGICI MINORI (compresi quelli odontoiatrici):

Il giorno dell'intervento:

- Il paziente non deve assumere la terapia orale;
 - Somministrare Cortisone* 50 mg i.m. o e.v. al mattino e 50 mg la sera
- In 3 o 4 giornata il paziente può assumere la propria terapia orale

8. PROCEDURE ODONTOIATRICHE MINORI (otturazioni, avulsioni dentarie ecc...):

- non sono previste variazioni terapeutiche ma se la situazione è motivo di stress il paziente può assumere una seconda dose di PLENADREN dello stesso dosaggio prescritto alle ore 08.00 dopo 6/8 ore da quella della mattina

*Solucortef o Flebocortid o cortisonico dose equivalente

Disponibile nelle farmacie del SSN

*Solucortef o Flebocortid o cortisonico dose equivalente

Disponibile nelle farmacie del SSN



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Maria Fleseriu (chair), Ibrahim A. Hashim, Niki Karavitaki, Shlomo Melmed,
M. Hassan Murad, Roberto Salvatori, and Mary H. Samuels

(128). The authors recommended against the routine use of dehydroepiandrosterone due to limited data concerning its effectiveness and safety in women with AI. The same authors also recommended against the routine prescription of T in women with hypopituitarism (128).



Roma, 8-11 novembre 2018

IPOTIROIDISMO SECONDARIO



ITALIAN CHAPTER



**NON INIZIARE LA TERAPIA CON ORMONE TIROIDEO SE
NON È GIÀ STATA INIZIATA LA TERAPIA STEROIDEA**

La terapia sostitutiva con ormone tiroideo
può precipitare una crisi surrenalica acuta
nel paziente iposurrenalico non trattato

L-TIROXINA

Dose finale: 1.4-1.6 µg/kg



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Long-Term Effects of Growth Hormone Replacement Therapy on Thyroid Function in Adults with Growth Hormone Deficiency

Marco Losa , Marina Scavini, Elisa Gatti, Alessandro Rossini, Sara Madaschi, Iliaria Formenti, Andrea Caumo, Christine A. Stidley, and Roberto Lanzi

Conclusion: We confirm that in patients with AGHD, rhGH therapy is associated with a small, although significant, decrement of fT4 in the first 6 months of replacement therapy. However, the incidence of hypothyroidism is low. Monitoring of thyroid function during rhGH therapy is advisable, particularly in the first year of therapy when the largest decrease in fT4 occurs.

nelle malattie ipotalamo-ipofisarie l'inizio della terapia sostitutiva con rhGH può smascherare un ipotiroidismo latente (riduzione di TSH e soprattutto di FT4), oppure richiedere un incremento della dose di L-tiroxina nei pazienti che sono già in terapia sostitutiva con L-tiroxina



Roma, 8-11 novembre 2018

TERAPIA DIABETE INSIPIDO



ITALIAN CHAPTER



Assicurare libero accesso all'acqua (ad libitum)

Desmopressina:

- capsule sublinguali da 60 e 120 μg : dosi medie giornaliere variabili da 30 a 240 μg (in 2 o 3 dosi refratte)
- fiale da 4 μg (sc/im/ev): dose media giornaliera da 1/5 a 1 fl

Soluzioni ev (in casi selezionati di ipernatremia severa e/o mancato libero accesso all'acqua):

- ipotonica 0.45% NaCl
- glucosata 5%
- Ringer lattato
- salina 0.9% NaCl: raramente (pazienti normonatremici con



IPOGONADISMO FEMMINILE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Association between premature mortality and hypopituitarism

JW Tomlinson, MRCP - N Holden, BSc - RK Hills, DPhil - K Wheatley, DPhil - Prof RN Clayton, FRCP - AS Bates, MRCP et al. [Show all authors](#)

INDUZIONE ALLA PUBERTA'

TRATTAMENTO SOSTITUTIVO

Estrogeni: orali, transdermici, anello vaginale

Progestinico: iperplasia endometriale

Per effetto su IGF-I

preferibile usare estrogeni transdermici o anello vaginale



IPOGONADISMO MASCHILE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline

Shalender Bhasin,¹ Juan P. Brito,² Glenn R. Cunningham,³ Frances J. Hayes,⁴ Howard N. Hodis,⁵ Alvin M. Matsumoto,⁶ Peter J. Snyder,⁷ Ronald S. Swerdloff,⁸ Frederick C. Wu,⁹ and Maria A. Yialamas¹⁰

We recommend testosterone therapy in hypogonadal men to induce and maintain secondary sex characteristics and correct symptoms of testosterone deficiency. (1|⊕⊕⊕O)

2.2 We recommend against testosterone therapy in men planning fertility in the near term or in men with breast or prostate cancer, a palpable prostate nodule or induration, a prostate-specific antigen level > 4 ng/mL, a prostate-specific antigen level > 3 ng/mL combined with a high risk of prostate cancer (without further urological evaluation), elevated hematocrit, untreated severe obstructive sleep apnea, severe lower urinary tract symptoms, uncontrolled heart failure, myocardial infarction or stroke within the last 6 months, or thrombophilia. (1|⊕⊕OO)

In hypogonadal men 55 to 69 years old, who are being considered for testosterone therapy and have a life expectancy > 10 years, we suggest discussing the potential benefits and risks of evaluating prostate cancer risk and prostate monitoring and engaging the patient in shared decision making regarding prostate cancer monitoring. For patients

We suggest against routinely prescribing testosterone therapy to all men 65 years or older with low testosterone concentrations (1|⊕⊕OO). In



Controindicazioni

Assolute

- **Carcinoma prostatico:** prima di iniziare terapia valutare PSA e valutazione obiettiva della prostata
- **Carcinoma mammario**

Relative

- Ematocrito > 50%
- OSAS non trattata
- Disturbi ostruttivi urinari severi
- Scompenso cardiaco

Valutazione

- 3, 6, 12 mesi e poi annuale
- testosteronemia
- Sintomi
- ematocrito
- PSA
- 2 anni: DEXA



IPOGONADISMO MASCHILE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- **Testosterone gel** Androgel, Testim, Testogel 50-10 mg/die
Tostrex 60-80 mg/die
- **T. patch** Testopatch 2,5-5 mg/die
- **T undecaonato orale** (Andriol) 120-240 mg/die
- **T undecanoato iniettabile** (Nebid) 1000 mg im ogni 12 settimane



- **T. enantato** (Testoenant) 250 mg im ogni 2-4 settimane
- **T. propionato** (Testovis) 100 mg ogni 2-3 gg
- **T. propionato+enantato** (Testoviron depot) 250 mg ogni 3-4 settimane

***MONITORARE HTC, OSAS, DISURIA, VOLUME PROSTATICO, PSA, SCOMPENSO
CARDIACO***

Induzione alla pubertà: Esteri del testosterone im 50 mg ogni 4 sett, aumentando la posologia ogni 3-6 mesi in base alla progressione puberale e all'accelerazione dell'età ossea. Adeguata virilizzazione senza parallelo sviluppo testicolare → terapia combinata hMG/hCG o FSH/hCG



Roma, 8-11 novembre 2018

GHD



ITALIAN CHAPTER



LA TERAPIA SOSTITUTIVA CON RHGH DEVE ESSERE INIZIATA IN PAZIENTI IN CUI LE TERAPIE SOSTITUTIVE DEI DEFICIT ENDOCRINI CONCOMITANTI SIANO GIÀ STATE IMPOSTATE E OTTIMIZZATE.

iniziata a dosi basse (**0.1-0.2 mg/die, pari a 1.25-2.5 µg/kg/die**) e successivamente titolata ad intervalli di 1-2 mesi sulla base dei livelli di IGF-I (che dovranno rientrare nei limiti di norma per età, con valori ottimali compresi tra 25° e 75° centile) e sull'efficacia clinica nel determinare la remissione di sintomi e segni clinici.

Le dosi medie di mantenimento variano nelle diverse fasi della vita:

- nel paziente giovane-adulto 5-10 µg/kg/die
- nel paziente adulto 2.5-5.0 µg/kg/die
- nel paziente anziano 1.25-2.5 µg/kg/die



Controindicazioni

- Neoplasia maligna attiva
- Ipertensione endocranica benigna
- Retinopatia diabetica proliferativa o preproliferativa



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



[Eur J Endocrinol](#). 2016 Feb;174(2):P1-9. doi: 10.1530/EJE-15-0873. Epub 2015 Nov 12.

GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults.

[Allen DB](#)¹, [Baceljauw P](#)¹, [Bidlingmaier M](#)¹, [Billir BM](#)¹, [Boguszewski M](#)¹, [Burman P](#)¹, [Butler G](#)¹, [Chihara K](#)¹, [Christiansen J](#)¹, [Cianfarani S](#)¹, [Clayton P](#)¹, [Clemmons D](#)¹, [Cohen P](#)¹, [Darendeliler F](#)¹, [Deal C](#)¹, [Dunger D](#)¹, [Erfurth EM](#)¹, [Fuqua JS](#)¹, [Grimberg A](#)¹, [Haymond M](#)¹, [Higham C](#)¹, [Ho K](#)¹, [Hoffman AR](#)¹, [Hokken-Koelega A](#)¹, [Johannsson G](#)¹, [Juul A](#)¹, [Kopchick J](#)¹, [Lee P](#)¹, [Pollak M](#)¹, [Radovick S](#)¹, [Robison L](#)¹, [Rosenfeld R](#)¹, [Ross RJ](#)¹, [Savendahl L](#)¹, [Saenger P](#)¹, [Toft Sorensen H](#)¹, [Stochholm K](#)¹, [Strasburger C](#)¹, [Swerdlow A](#)¹, [Thorner M](#)¹.

⊕ Author information

Numerosi studi hanno dimostrato che il trattamento sostitutivo con GH nell'adulto non incrementa il rischio di recidive in pazienti con residuo post-chirurgico di tumore ipotalamo-ipofisario

in caso di residuo è utile l'esecuzione periodica di RMN ipofisaria con timing sovrapponibile a quello dei pazienti non sottoposti a trattamento sostitutivo con GH



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Il trattamento sostitutivo con GH nell' adulto e nel bambino non aumenta il rischio di nuovi casi del tumore primario; peraltro dati disponibili nei bambini non indicano un aumento del rischio di recidive del tumore primario nei pazienti GH-trattati, mentre i dati attualmente disponibili sull' adulto per tumori maligni sono insufficienti

Dati circa il rischio di sviluppare un secondo tumore in pazienti GH-trattati, "survivors" dei tumori pediatrici o tumori esorditi in età adulta, sono insufficienti per raggiungere una conclusione



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



monitoraggio periodico di **pressione arteriosa, profilo lipidico, frequenza cardiaca e l'esecuzione di un elettrocardiogramma, glicemia a digiuno ed emoglobina glicata**



Roma, 8-11 novembre 2018

TAKE HOME MESSAGE



ITALIAN CHAPTER



IPOPITUITARISMO NON E' RARO E AUMENTA LA MORTALITA'

VA SEMPRE RICERCATO IN CONTESTI CLINICI PARTICOLARI (patologie ipotalamo-ipofisarie), post NCH o RT, traumi cranici, ictus, meningiti

DIAGNOSTICA ORMONALE BASALE SPESSO SUFFICIENTE PER LO SCREENING (cortisolo, FT4, TSH, Testosterone)

TEST DINAMICI SE BASALI NON DIRIMENTI (ACTH, GHrh+arginina)



Roma, 8-11 novembre 2018

TAKE HOME MESSAGE



ITALIAN CHAPTER

RMN ALLA DIAGNOSI

L' IPOSURRENALISMO VA TRATTATO PER PRIMO,
EVITARE SOVRADOSAGGI E AUMENTARE LA
POSOLOGIA IN CONDIZIONI DI STRESS. IL
MONITORAGGIO E' CLINICO

NELL' IPOTIROIDISMO FT4 PER DIAGNOSI E
MONITORAGGIO

IL DIABETE INSIPIDO NON E' PERICOLOSO SE IL PZ
HA LIBERO ACCESSO ALL' ACQUA, EVITARE IL
SOVRADOSAGGIO MONITORANDO DIURESIS E
SODIEMIA



Roma, 8-11 novembre 2018

TAKE HOME MESSAGE



ITALIAN CHAPTER



L' IPOGONADISMO NON E' UN' URGENZA, VALUTARE E TRATTARE DOPO IPOSUR. IPOT. E DI; LE GONADOTROPINE SI USANO SOLO PER INDURRE OVULAZIONE E SPERMATOGENESI

GHD DA AFFRONTARE SOLO SE SI IPOTIZZA UNA TERAPIA SOSTITUTIVA E SOLO DOPO COMPENSO DI TUTTI GLI ALTRI ASSI, NO TEST DINAMICI SE PRESENTI ALTRI 3 DEFICIT, L' EFFICACIA DELLA TERAPIA VA VALUTATA PRINCIPALMENTE DAL PUNTO DI VISTA CLINICO

OGNI VOLTA CHE SI INTRODUCE UNA NUOVA TERAPIA SOSTITUTIVA VALUTARE IL COMPENSO DI QUELLE GIA' IN ATTO



Roma, 8-11 novembre 2018

TAKE HOME MESSAGE



ITALIAN CHAPTER



**LE COMORBILITA' VANNO AFFRONTATE
CON MISURE SPECIFICHE**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



GRAZIE