

IPOPITUITARISMO CONGENITO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

INTRODUZIONE

L'ipofisi è costituita dall'adeno-ipofisi, che comprende i lobi anteriore e intermedio (derivati dall'ectoderma orale), e dalla neuro-ipofisi (derivata dall'ectoderma neurale).

Il lobo anteriore contiene cinque tipi di cellule (con i rispettivi ormoni increti): somatotrope (GH), tireotrope (TSH), lattotrope (PRL), gonadotrope (FSH e LH) e corticotrope (ACTH). Il lobo intermedio contiene le melanotrope, secernenti pro-opiomelanocortina, il precursore di MSH ed endorfine. Il lobo posteriore è composto dalle proiezioni assionali di neuroni i cui corpi cellulari risiedono nei nuclei ipotalamici sopra-ottico e para-ventricolare, secernenti rispettivamente AVP e ossitocina.

Lo sviluppo dell'ipofisi dipende dall'espressione sequenziale, in senso sia temporale che spaziale, di fattori di trascrizione e molecole di segnale. **L'ipopituitarismo congenito può essere causato da mutazioni di uno qualsiasi dei geni coinvolti nello sviluppo dell'ipofisi (tab 1).**

Tabella 1 Caratteristiche cliniche dell'ipopituitarismo congenito legato a mutazioni dei principali geni codificanti per i fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo dell'ipofisi (adattata da 2)				
Fattore di trascrizione	Trasmissione	Difetti ormonali	Quadro RM	Altre caratteristiche cliniche
POU1F1 (PIT1)	AR, AD	GH, TSH, PRL	APH	
PROP1	AR	GH, TSH, LH, FSH, PRL; deficit di ACTH a presentazione tardiva	APH, N, E	Talvolta transitoria iperplasia dell'ipofisi anteriore
HESX1	AR, AD	IGHD, CPHD	APH, EPP, ACC	Displasia setto-ottica
LHX3	AR	GH, TSH, LH, FSH, PRL (talvolta ACTH)	APH, N, E	Limitata mobilità del collo, colonna cervicale corta, sordità neuro-sensoriale
LHX4	AD	CPHD (GH, TSH, ACTH, talvolta FSH-LH)	APH, EPP	Anomalie cerebellari
SOX2	AD (<i>de novo</i>)	Ipogonadismo centrale, talvolta GHD	APH	Anoftalmia/microftalmia, atresia esofagea, anomalie genitali, amartoma ipotalamico, sordità neuro-sensoriale, diplegia
SOX3	XL	IGHD o CPHD	APH, EPP	Ritardo mentale
OTX2	AD	IGHD o CPHD (GH, TSH, PRL, LH, FSH)	N, APH, EPP	Anoftalmia/microftalmia bilaterale
TBX19 (T-PIT)	AR	ACTH	N	Ipoglicemia neonatale grave
PC1	AR	ACTH, LH, FSH	N	Ipoglicemia ricorrente, obesità
DAX-1	XL	FSH, LH	N	Ipoplasia congenita del surrene, con insufficienza surrenalica neonatale o a esordio tardivo

AR = autosomica recessiva; AD = autosomica dominante; XL = X-linked; APH = ipoplasia dell'ipofisi anteriore; N = normale; E = iperplasia dell'ipofisi anteriore; EPP = ectopia della neuro-ipofisi; ACC = agenesia del corpo calloso



L'ipopituitarismo congenito si manifesta sia come deficit isolato di un ormone, più comunemente deficit di GH isolato (IGHD), sia come deficit combinato di più ormoni (CPHD). I deficit ormonali possono presentarsi come parte di una sindrome comprendente anomalie nelle strutture che condividono una comune origine embriologica, come l'occhio e il prosencefalo. Le mutazioni nei geni implicati nelle prime fasi di sviluppo dell'ipofisi tendono a provocare forme sindromiche di ipopituitarismo, associato a difetti extra-ipofisari e anomalie della linea mediana. Mutazioni di geni implicati nella differenziazione di particolari tipi di cellule o codificanti specifiche subunità ormonali danno luogo a carenze isolate di ormoni ipofisari.

MANIFESTAZIONI CLINICHE NEL PERIODO NEONATALE

I neonati con ipopituitarismo congenito hanno peso e lunghezza normali alla nascita, mentre è stata descritta un'aumentata prevalenza di asfissia perinatale.

Possono presentare sintomi non specifici, associati o meno ad anomalie delle strutture aventi origine embriologica comune con quella ipofisaria (occhi, setto pellucido, corpo calloso) e di altre strutture della linea mediana (labio-palatoschisi, anomalie genitali). In alternativa, possono essere inizialmente asintomatici e sviluppare difetti ormonali nel corso del tempo. Per questa ragione, nei neonati con ipoplasia dei nervi ottici, anomalie della linea mediana o sindromi note per essere associate all'ipopituitarismo è necessario un **follow-up endocrino a lungo termine, anche se le indagini ormonali iniziali sono normali.**

I sintomi sono spesso correlati alla presenza di ipoglicemia, con conseguenti segni di neuroglicopenia, quali letargia, crisi di apnea, irritabilità, convulsioni, scarso incremento ponderale. Possono associarsi iponatremia non accompagnata da iperkaliemia, instabilità della temperatura corporea, sepsi ricorrenti, instabilità emodinamica e colestasi neonatale con ittero prolungato. Può essere presente nistagmo, correlato a ipoplasia dei nervi ottici o agenesia del corpo calloso.

L'**ipoglicemia** è dovuta principalmente alla mancanza di ACTH, in neonati con CPHD o con deficit isolato di ACTH; più raramente può essere associata a IGHD. Poiché i glucocorticoidi attivano il flusso biliare, la carenza di cortisolo può ritardare la maturazione fisiologica di sintesi e trasporto degli acidi biliari, con conseguente colestasi. L'**iperbilirubinemia** coniugata si manifesta a un'età media di 13 giorni ed è seguita da aumento delle transaminasi 2-4 settimane più tardi, mentre la gamma-GT rimane normale. Il deficit di TSH determina **instabilità della temperatura** corporea e contribuisce al prolungato ittero neonatale. Nei maschi, il deficit di gonadotropine è suggerito dalla presenza di **micropene**, associato o meno a criptorchidismo, in quanto la crescita del pene e la discesa del testicolo dipendono dalla normale secrezione fetale di LH e testosterone durante il II e il III trimestre di gravidanza.

ITER DIAGNOSTICO

La **diagnosi** di ipopituitarismo in epoca neonatale è **difficile** per fattori come l'immatunità dell'asse ipotalamo-ipofisi, la mancanza di dati normativi appropriati per l'età e la controindicazione per alcuni test di stimolo. Sebbene fino al 52% dei neonati ipopituitarici possa avere complicazioni quali ipoglicemia, iponatremia e sepsi, la diagnosi viene posta nel periodo neonatale solo nel 23% dei casi.

Deficit di ACTH e deficit di GH

Poiché il deficit di ACTH e l'**ipocortisolismo** rappresentano un **pericolo per la vita**, nel sospetto di ipopituitarismo congenito è fondamentale **indagare per prima la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.**

Nei primi sei mesi di vita il ritmo circadiano del cortisolo non è ancora presente. I risultati del cortisolo basale su campioni prelevati al mattino rispetto a quelli della sera non sono conclusivi e il concomitante trattamento con steroidi per eventuali patologie perinatali può complicarne l'interpretazione. Il test all'ipoglicemia insulinica è controindicato per tutto il primo anno di vita. Il test standard con ACTH è sicuro e semplice, ma ha una sensibilità dell'80%, di conseguenza può dare luogo a risultati falsi negativi. Il test al CRH consente la valutazione dell'asse nei neonati asintomatici, ma i dati di riferimento sono scarsi e il test è controindicato nei neonati malati o piccoli.

Nel lattante con ipoglicemia da sospetto ipopituitarismo (ad es. per la presenza di anomalie della linea mediana), gli **esami ormonali in corso di ipoglicemia spontanea** possono essere **sufficienti a porre diagnosi**: si considerano **diagnostici GH < 5 ng/mL e cortisolemia < 10 µg/dL**.

È importante sottolineare che:

- la glicemia nel neonato è normalmente più bassa che nell'adulto e la definizione dell'ipoglicemia in epoca neonatale prevede limiti di riferimento diversi (tab 2);
- i test di stimolo per GH sono controindicati nei bambini di età < 1 anno;
- livelli di IGF-1 bassi sono poco indicativi di GHD, perché fortemente influenzati dalle condizioni nutrizionali e da eventuali patologie concomitanti;
- l'IGF-binding protein-3 sembra risentire meno di questi fattori, ma il suo dosaggio non è sempre disponibile;
- in epoca neonatale i livelli di GH sono normalmente elevati, per cui valori *random* di GH basale < 7 ng/mL suggeriscono di per sé la diagnosi di GHD.

	Sangue intero	Plasma
Neonato a termine	< 35	< 40
Pretermine	< 30	< 35
Lattante	< 45	< 50

Deficit di TSH

L'ipotiroidismo centrale rappresenta il 13.5% dei casi di ipotiroidismo congenito permanente. La maggior parte dei pazienti con ipotiroidismo centrale (78%) ha ulteriori deficit di ormoni ipofisari. La diagnosi di deficit di TSH è suggerita da bassi livelli sierici di FT₄ associati a livelli di TSH inappropriati (nel *range* della norma o lievemente aumentati). Il test al TRH **non è necessario** per la diagnosi di ipotiroidismo centrale.

Deficit di gonadotropine

Il neonato con micropene, associato o meno a criptorchidismo, è **sospetto** per essere affetto da ipogonadismo ipogonadotropo. Nel maschio, l'aumento post-natale di LH, FSH e testosterone raggiunge il suo picco tra 4 e 10 settimane (periodo definito della mini-pubertà) e poi declina dai 6 mesi di età. Nelle femmine l'aumento di FSH ed LH può essere rilevato fino a circa 2 anni di età. Esiste quindi una finestra di opportunità per la **diagnosi precoce** di ipogonadismo ipogonadotropo mediante la valutazione dei livelli basali di LH, FSH e steroidi gonadici, eventualmente associata a test di stimolo con GnRH e hCG. I neonati con ipogonadismo ipogonadotropo hanno basse concentrazioni basali di LH ed FSH e una ridotta risposta delle gonadotropine al GnRH. Il test all'hCG mostra invece una risposta normale del testosterone (> 100 ng/dL).

Il diabete insipido

Il diabete insipido centrale **può manifestarsi nei neonati con difetti della linea mediana**, è invece assente nelle forme di ipopituitarismo da mutazioni dei fattori di trascrizione. Il neonato e il lattante con diabete insipido sono particolarmente a **rischio di disidratazione** ipernatremica, in quanto a questa età può essere inadeguato il riconoscimento della poliuria, della sete e conseguentemente l'apporto idrico. Il rilievo di elettroliti e osmolarità su campioni plasmatici e urinari prelevati contemporaneamente nelle prime ore del mattino orienta la diagnosi: è suggestiva per diabete insipido centrale un'osmolarità urinaria ≤ 300 mOsm/L, associata a osmolarità plasmatica ≥ 300 mOsm/L, soprattutto se in presenza di sodiemia ≥ 145 mEq/L. Il **test della sete** è pericoloso e deve essere fatto **solo in centri specializzati con il paziente ricoverato**.

Risonanza magnetica

La RM dell'encefalo e della zona ipotalamo-ipofisaria senza e con mezzo di contrasto è **essenziale nell'iter diagnostico** dei neonati con ipopituitarismo sospetto o già diagnosticato, in quanto esiste una **correlazione tra anomalie neuroradiologiche e gravità ed evoluzione delle endocrinopatie**. I segni da ricercare comprendono: dimensioni dell'adeno-ipofisi, presenza e posizione della neuro-ipofisi (assente o ectopica/non discesa), presenza e morfologia del peduncolo ipofisario, del corpo calloso e del setto pellucido, aspetto dei nervi ottici e del chiasma, anomalie associate (oloprosencefalia, schizencefalia, ipoplasia cerebellare, aplasia del fornice, malformazione di Chiari). Il rischio di ipopituitarismo è 27.2 volte maggiore nei pazienti con neuro-ipofisi ectopica rispetto a quelli in cui è normalmente posizionata.

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON IPOPITUITARISMO CONGENITO

Nelle forme genetiche l'**analisi molecolare** consente di prevedere quali deficit si possono sviluppare e di ottimizzare i tempi di inizio delle varie terapie sostitutive (le mutazioni di PROP1 comportano la progressiva comparsa di deficit di tutte le tropine ipofisarie, mentre quelle di Pit-1 risparmiano ACTH e gonadotropine).

Il neonato con ipopituitarismo congenito può presentarsi con ipoglicemia persistente e/o micropene e/o ittero colestatico e ipertransaminasemia. La terapia con GH, idrocortisone e levotiroxina normalizza la glicemia e l'ittero colestatico; il trattamento con testosterone enantato, alla dose di 25 mg/mese per 3-4 mesi incrementa le dimensioni dell'asta.

Terapia con GH

Quando si inizia è necessario **monitorare**, inizialmente ogni 3 mesi poi ogni 6 mesi, **FT₃, FT₄ e TSH**, perché IGHD può mascherare un ipotiroidismo centrale, che si evidenzia dopo l'inizio della terapia sostitutiva con GH. La terapia con GH causa talvolta un aumentato fabbisogno di L-tiroxina in caso di ipotiroidismo centrale già in trattamento. In caso di sospetto deficit ipofisario multiplo e di FT₄ a livelli minimi della norma, può essere indicato iniziare la terapia con L-tiroxina prima di quella con GH. È importante **ottimizzare la crescita prima dell'età puberale**.

Le modifiche terapeutiche della fase di transizione e nell'età adulta sono analoghe a quelle dell'IGHD, mentre la pausa di terapia e il *retesting* sono consigliati ma non considerati come assolutamente necessari.

Terapia con L-tiroxina

Deve essere iniziata non appena posta la diagnosi, alle dosi comunemente utilizzate nell'ipotiroidismo primitivo, da adeguare sulla base del valore dell'**FT₄**, che deve essere **mantenuto nel terzo superiore del range** di normalità. Poiché la tiroxina può evidenziare un iposurrenalismo latente, nel caso di un'insufficienza di ACTH è importante iniziare prima la terapia con cortisolo e, nei casi dubbi, seguire il paziente con stretto monitoraggio.

Terapia con glucocorticoidi

L'iposurrenalismo centrale può essere già presente alla nascita o instaurarsi gradualmente, come nell'ipopituitarismo congenito da mutazione di PROP-1. La terapia si basa sulla somministrazione di idrocortisone, analogamente a quella dell'iposurrenalismo primitivo. Si differenzia tuttavia da quest'ultimo per alcuni aspetti fondamentali: **non è necessario** somministrare un **mineralcorticoide**, in quanto il sistema renina-angiotensina-aldosterone funziona correttamente. La **dose** sostitutiva è meno chiaramente individuabile, sia per l'inutilità del dosaggio dell'ACTH nel monitoraggio della terapia, sia per le interferenze reciproche legate al trattamento dei deficit associati. Recentemente, la produzione quotidiana del cortisolo è stata valutata tra 6 e 8 mg/m²/die, pertanto la terapia consigliata è stata ridotta a questo dosaggio, in assenza di episodi ipoglicemici o altri segni di iposurrenalismo. Particolare cautela nello stabilire le dosi deve essere posta con i bambini sotto i 3 anni, per il maggiore rischio di ipoglicemia in caso di supplementazione insufficiente. La somministrazione in 3 dosi quotidiane sembra mantenere livelli di cortisolemia più fisiologici nelle 24 ore. È inoltre necessario **utilizzare la minor dose possibile, per evitare un effetto negativo sull'accrescimento staturale**.

Sebbene l'iposurrenalismo centrale sia solitamente meno severo di quello primitivo, questi pazienti possono essere a rischio di iposurrenalismo acuto e richiedere adattamento della dose in corso di stress e una preparazione adeguata agli interventi chirurgici.

Terapia dell'ipogonadismo centrale

Ha lo scopo di **indurre la pubertà**, mantenere i caratteri sessuali secondari, consentire lo *spurt* puberale e una regolare mineralizzazione ossea, creare le premesse per un'eventuale fertilità in età adulta.

Nel **maschio**, l'induzione puberale si inizia a 13-14 anni con 3 possibili schemi terapeutici:

1. testosterone enantato im ogni 15 giorni a dosi progressivamente crescenti da 25 a 200-250 mg;
2. gonadotropine im (hCG 1-2 volte/settimana e hMG o FSH ricombinante 2-3 volte/settimana);
3. gonadotropine per 1-2 anni e successivamente testosterone.

Il testosterone ha maggiore efficacia e rapidità di risultati e migliore *compliance*, ma comporta mancato aumento del volume testicolare. L'uso combinato dei due schemi in successione è probabilmente il migliore, ma rimane prioritario valutare quale sia la scelta più opportuna insieme al ragazzo e ai familiari. Recentemente la terapia con gonadotropine è stata proposta anche nel periodo neonatale, in alternativa alla terapia con testosterone, per mimare quanto fisiologicamente succede nella "mini-pubertà".

Nella **femmina** l'induzione della pubertà avviene verso gli 11-12 anni, con la somministrazione per *os* a dosi crescenti di etinil-estradiolo (da 2.5 a 15 µg/die) o estrogeni coniugati (da 0.3 a 1.25 mg/die) o di estradiolo per via transdermica (cerotti, gel). Alla comparsa del primo sanguinamento vaginale si passa a somministrare estrogeni ciclici.

Diabete insipido centrale

La desmopressina, analogo sintetico dell'ormone antidiuretico, può essere somministrata come spray nasale o per via sublinguale. Il fabbisogno è molto variabile, con dosi di 1-2 spruzzi (5-10 µg) o 1 compressa sublinguale (60 µg) per 1-3 volte al giorno. Il monitoraggio si basa sulla **diuresi**, che **non dovrebbe superare i 1800 mL/m²/die**.

Nel neonato e nel piccolo lattante a volte si preferisce soprassedere temporaneamente alla terapia con desmopressina, per la difficoltà di stabilire la dose adeguata e per il rischio di intossicazione da acqua in caso di sovradosaggio. Particolare **cautela** deve essere posta inoltre **nel trattamento del diabete insipido secondario a malformazioni del sistema nervoso centrale**, quali l'oloprosencefalia, in cui anche dosi molto basse possono causare ampie variazioni della sodiemia e dell'osmolarità. In tutti questi casi si consiglia in prima istanza di assicurare un apporto idrico sufficiente a compensare le perdite, iniziando poi con dosi di desmopressina estremamente ridotte (es. 1/16- 1/8 di compressa/die) solo in caso di persistente squilibrio idro-elettrolitico.

BIBLIOGRAFIA

1. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, et al. An update in the genetic aetiologies of combined pituitary hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* [2016, 174: R239-47](#).
2. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Hypopituitarism. *Lancet* [2007, 369: 1461-70](#).
3. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Hum Dev* [2009, 85: 705-12](#).
4. Agha A, Walker D, Perry L, et al. Unmasking of central hypothyroidism following growth hormone replacement in adult hypopituitary patients. *Clin Endocrinol* [2007, 66: 72-7](#).
5. Maguire AM, Ambler GR, Moore B, et al. Prolonged hypocortisolemia in hydrocortisone replacement regimens in adrenocorticotrophic hormone deficiency. *Pediatrics* [2007, 120: e164-71](#).
6. Kiess W, Conway G, Ritzen M, et al. Induction of puberty in the hypogonadal girl – practices and attitudes of pediatric endocrinologists in Europe. *Horm Res* [2002, 57: 66-71](#).