

## Aggiornamenti spot dalla letteratura in campo ipofisario

A cura della Commissione Ipofisi AME ETS

Coordinatore: Maurizio Poggi

Componenti: Maria Rosaria Ambrosio, Sabrina Chiloiro, Francesca Dassie, Ernesto De Menis, Marco Faustini Fustini, Marta Franco, Rita Indirli, Elisabetta Lavezzi, Francesco Logoluso

### PROLATTINOMA

**Management of prolactinomas in children and adolescents; which factors define the response to treatment?** Alikasifoglu A, Celik NB, et al. *Pituitary* [2022, 25: 167–79](#).

Viene presentata una casistica retrospettiva monocentrica di 28 pazienti con prolattinoma sporadico in età pediatrica-adolescenziale (23 femmine, età mediana alla diagnosi 15.2 anni [12.6–17.7]; 5 maschi, 12.9 anni [12.0–16.7]): 9 pazienti (1 M) con micro-prolattinoma, 16 (1 M) con macro-prolattinoma e 3 (tutti M) con prolattinoma gigante ( $\geq 40$  mm).

Tutti i micro-prolattinomi rispondevano alla cabergolina (dose mediana 1 mg/settimana), raggiungendo la normo-prolattinemia e una riduzione dell'adenoma  $> 50\%$ ; in 3 si osservava la completa scomparsa dell'adenoma (con remissione di malattia dopo sospensione della terapia in 2/3). Tra i macro-prolattinomi, 14/16 venivano trattati con cabergolina come prima linea: 7/14 risultavano resistenti al trattamento (dose massima 5.5 mg/settimana), per mancata normalizzazione della prolattina ( $n = 5$ ) o controllo volumetrico ( $n = 2$ ).

Tutti i pazienti con prolattinoma gigante venivano trattati con chirurgia in prima linea e cabergolina in seconda, con persistenza neuroradiologica di lesione in 3/3.

In conclusione, a differenza di quanto osservato in età adulta, in età pediatrica sono più frequenti i macro-prolattinomi, che presentano più spesso resistenza ai dopamino-agonisti. Gli autori propongono due *cut-off* dimensionali per i prolattinomi:

- $< 13.5$  mm: risposta alla cabergolina nel 100%;
- $> 30$  mm: resistenti alla cabergolina e dosaggi  $> 2$  mg/settimana non ne migliorano l'efficacia;
- dimensioni intermedie: l'estensione sovra-sellare e l'invasività (es. seno cavernoso) possono predire la resistenza ai dopaminergici.

### ACROMEGALIA

**Long-term outcomes of patients with acromegaly: a report from the Swedish Pituitary Register.** Arnardóttir S, Järås J, Burman P, et al. *Eur J Endocrinol* [2022, 186: 329-39](#).

Lo studio ha l'obiettivo di descrivere le caratteristiche, il trattamento e gli esiti, tra cui la mortalità, di 698 pazienti con acromegalia (51% donne) inclusi prospetticamente nel Registro Svedese di Malattie Ipofisarie tra il 1991 e il 2011. L'incidenza (3.7/milione di abitanti/anno) è coerente con quella riportata in altri studi; l'età mediana alla diagnosi (51 anni, *range* interquartile 40-66), invariata tra il 1991 e il 2011, e l'alta frequenza di macro-adenomi (71%) suggeriscono il persistere di un significativo ritardo diagnostico.

I pazienti diagnosticati in età più giovane ( $< 40$  anni) presentano adenomi di maggiori dimensioni e maggiore frequenza di *deficit* ipofisari e campimetrici.

Il tasso standardizzato di mortalità (SMR) risulta aumentato rispetto alla popolazione generale nei pazienti diagnosticati tra il 1991 e il 2000 (SMR 1.31, IC 95% 1.10–1.56) ma non per quelli diagnosticati

Rita Indirli<sup>1</sup> ([rita.indirli@outlook.com](mailto:rita.indirli@outlook.com)) & Francesco Antonio Logoluso  
([f.logoluso@gmail.com](mailto:f.logoluso@gmail.com))

<sup>1</sup>UOC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale  
Maggiore Policlinico di Milano

<sup>2</sup>UOS Endocrinologia, ASL BT, PO di Bisceglie



# Aggiornamenti spot dalla letteratura in campo ipofisario

tra il 2001 e il 2011 (SMR 1.24, IC 95% 0.97–1.60). In particolare, è aumentato nei pazienti che non raggiungono il controllo biochimico di malattia (definito solo in base ai valori di IGF-1), mentre è paragonabile alla popolazione generale in quelli che non lo raggiungono. Coerentemente, il controllo di malattia migliora negli anni di osservazione dello studio, dell'1.23%/anno, e con la durata del *follow-up*. Il principale predittore di controllo di malattia è la chirurgia: potrebbe avere contribuito a questo risultato il miglioramento delle tecniche (ad esempio l'introduzione dell'endoscopia).

**The role of the dentist and orthodontist in recognizing oro-facial manifestation of acromegaly: a questionnaire-based study.** Preo G, De Stefani A, Dassi F, et al. *Pituitary* [2022, 25: 159–66](#).

I dismorfismi facciali e oro-dentali sono tra le più comuni e precoci manifestazioni dell'acromegalia, che in alcuni casi precedono la diagnosi anche di 10 anni. In questo studio italiano, gli autori hanno valutato la capacità dei dentisti e degli ortodontisti nel riconoscere questi dismorfismi e quindi il loro ruolo potenziale nel giungere alla diagnosi precoce, considerando anche che, per loro esigenze, spesso questi specialisti documentano le caratteristiche dei pazienti con fotografie e radiografie.

Un questionario telematico suddiviso in dieci sezioni è stato inviato a 220 odontoiatri e 206 ortodontisti per valutare se alterazioni di riscontro nella pratica clinica quotidiana, quali prognatismo, malocclusione, diastema, macro-glossia, aumento delle dimensioni delle labbra e del naso, asimmetria della faccia fossero messe in relazione con malattia sistemiche, se fosse indagata la presenza di disturbi del sonno, se fossero in grado di riconoscere un paziente acromegalico rispetto a un controllo (in quest'ultimo caso venivano mostrate fotografie). Solo al termine del questionario veniva svelato il fine dell'indagine e cioè che la patologia in esame fosse l'acromegalia.

I risultati dello studio evidenziano che il prognatismo e l'ipertrofia delle labbra sono più frequentemente considerati come segni di malattia sistemica. Il 64.3% dei partecipanti indaga sulla qualità del sonno dei pazienti, e gli ortodontisti sono più bravi dei dentisti nell'identificare alterazioni della sella turcica all'Rx del cranio in proiezione latero-laterale. Nessuno dei partecipanti, però, in questo studio ha identificato i pazienti acromegalici riportati nelle foto.

Questi dati enfatizzano il potenziale ruolo strategico di questi specialisti nell'identificare il paziente acromegalico e invitano a trovare mezzi per aumentare la loro attenzione nei confronti di questa patologia.

## MISCELLANEA

**Outcomes of initial management strategies in patients with autoimmune lymphocytic hypophysitis: a systematic review and meta-analysis.** Donegan D, Saeed Z, Delivanis DA, et al. *J Clin Endocrinol Metab* [2022, 107: 1170-90](#).

Gli autori presentano una revisione sistematica con metanalisi di 33 studi osservazionali (32 retrospettivi, 1 prospettico) sull'ipofisite linfocitaria primaria (n totale 591), con l'obiettivo di confrontarne le modalità di trattamento (chirurgia, terapia corticosteroidica ad alte dosi o osservazione). Sono stati considerati come risultati i *deficit* ormonali ipofisari e il quadro neuroradiologico.

La chirurgia è la modalità di trattamento con il maggior tasso di miglioramento neuroradiologico (97.8%, IC 95% 85.9–100%). La terapia steroidea è associata al più alto tasso di miglioramento della funzione antero-ipofisaria (51.4%, IC 95% 32.6–70.1%) ma non del diabete insipido, e alla più bassa incidenza di nuovi *deficit* ormonali, sebbene nel 16% dei casi possa richiedere terapie aggiuntive (altri immuno-soppressori, raramente radioterapia). Nel confronto diretto tra terapia steroidea ed osservazione, la prima si conferma associata a maggiore probabilità di miglioramento endocrino (*odds*

# Aggiornamenti spot dalla letteratura in campo ipofisario

*ratio*, OR 3.41, IC 95% 1.68–6.94) e neuroradiologico (OR 3.13, IC 95% 1.54–6.36).

Questa è la prima revisione sistematica sul trattamento dell'ipofisite linfocitaria autoimmune. Gli autori sottolineano come la qualità dell'evidenza su tutti gli esiti considerati sia molto bassa (essendo disponibili solo studi osservazionali perlopiù retrospettivi con bassa numerosità e alto rischio di *bias*) e come lo schema di terapia steroidea impiegato sia eterogeneo tra le diverse casistiche: sono dunque necessari studi randomizzati multi-centrici o studi di registro che possano fornire una indicazione clinica più robusta.

## **Predictive factors of postoperative diabetes insipidus in 333 patients undergoing transsphenoidal surgery for non-functioning pituitary adenoma.** Kinoshita Y, et al. *Pituitary* [2022, 25: 100–7](#).

Il diabete insipido (DI) post-operatorio, benché transitorio nella maggior parte dei casi, resta una complicanza comune della chirurgia trans-sfenoidale, soprattutto per i pazienti operati per cranio-faringioma e cisti della tasca di Rathke. In questo studio retrospettivo gli autori cercano di individuare fattori predittivi di insorgenza di DI dopo chirurgia trans-sfenoidale per adenomi ipofisari non funzionanti (così definiti sulla base di esami endocrinologici pre-operatori confermati dall'istologia post-operatoria), escludendo quindi i pazienti con adenomi funzionanti che hanno più spesso alterazioni peri-operatorie del metabolismo idro-elettrolitico.

Sono stati studiati 333 pazienti, uniformi per terapia sostitutiva con glucocorticoidi prima e dopo l'intervento, suddivisi in tre gruppi sulla base della posizione del segnale iperintenso della neuroipofisi nelle immagini RM pre-operatorie senza contrasto T1-pesate:

- gruppo 1: segnale non visualizzabile;
- gruppo 2: segnale localizzato nella regione intra-sellare;
- gruppo 3: segnale localizzato in regione sopra-sellare.

Nel post-operatorio si è manifestato DI nel 21.9% dei pazienti, permanente solo nello 0.6%. Il rischio di sviluppare DI era maggiore nei pazienti del gruppo 1, seguiti dal gruppo 2 e poi dal gruppo 3. Ulteriori fattori predittivi di DI erano la presenza pre-operatoria di disturbi campimetrici, le maggiori dimensioni della massa tumorale e la più giovane età. Per questo ultimo aspetto, gli autori ipotizzano che i pazienti più giovani generalmente vengono sottoposti a interventi più radicali. Per quanto riguarda invece la localizzazione dell'ipofisi posteriore, la sede intra-sellare la esporrebbe con maggiore facilità a danno intra-operatorio diretto, dovuto anche alla fissità del *dorsum sellae*, e indiretto per danneggiamento del peduncolo ipofisario.

## **Endoscopic transsphenoidal surgery for biochemically and clinically non-functioning adenohypophyseal tumours in the elderly: experience from a single UK centre.** Quah BL, Edwards-Bailey A, Gnanalingham K, et al. *Endocrine* [2022, 75: 872–82](#).

Nel 10% dei casi i tumori dell'ipofisi vengono diagnosticati dopo i 65 anni: in questa fascia di età i tumori più frequenti sono gli adenomi ipofisari clinicamente non funzionanti. In questo studio retrospettivo su questa tipologia di adenoma, gli autori confrontano presentazione, estensione della chirurgia (resezione totale/subtotale/*debulking*) ed esito di 44 pazienti ≥ 65 anni (43 macroadenomi e 1 adenoma gigante) e 93 pazienti < 65 anni (89 macroadenomi e 4 adenomi giganti) sottoposti a chirurgia trans-sfenoidale endoscopica tra il 2017 e il 2019 in un centro di riferimento terziario. Nonostante le dimensioni medie degli adenomi alla diagnosi fossero paragonabili, ei più anziani la diagnosi era più spesso incidentale (43.2% vs 18.3%), mentre nei più giovani più spesso conseguente a disturbi visivi o ipopituitarismo. Come atteso, i pazienti più anziani presentavano maggiori comorbidità, che potrebbero mascherare i sintomi di presentazione. L'estensione di resezione chirurgica era paragonabile nei due gruppi (sebbene valutata solo come esito neuroradiologico post-operatorio e non intra-

## Aggiornamenti spot dalla letteratura in campo ipofisario

operatoriamente). Rispetto ai pazienti più giovani, non si osservavano differenze statisticamente significative per complicanze chirurgiche (es. rino-liquorrea, infezione, ematoma, nuovi *deficit* neurologici, peggioramento visivo, idrocefalo, decesso), nuovi *deficit* ormonali, ricovero in terapia intensiva o durata dell'ospedalizzazione. I *deficit* visivi pre-operatori miglioravano nel 65.2% dei più anziani, rimanevano stabili nel 34.8% e peggioravano nello 0%; tra i più giovani queste percentuali erano, rispettivamente, 82.8%, 13.8% e 3.4%.

Gli autori concludono che la chirurgia trans-sfenoidale degli adenomi ipofisari non funzionanti può essere considerata sicura anche in pazienti di età  $\geq 65$  anni, senza che interventi della regione della regione sellare, anche con intento radicale, comportino un aumento delle complicanze; in particolare, la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di *deficit* visivi, senza limiti di età, data la buona percentuale di miglioramento visivo post-operatorio.