

**ENDOWIKI: CLINICA E DIAGNOSTICA ADENOMI
IPOFISARI CLINICAMENTE NON FUNZIONANTI**Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

(Questo è solo uno delle centinaia di articoli disponibili su Endowiki: se non conosci ancora la piattaforma, trovi in fondo a questo articolo, dopo la bibliografia, alcune note esplicative)

Sono il tipo più frequente di adenoma ipofisario nelle casistiche NCH.

Dal punto di vista biologico sono un gruppo eterogeneo, classificabili in adenomi:

- gonadotropi (immunoistochimica positiva per β -FSH e/o β -LH e/o α -subunità);
- silenti (immunoistochimica positiva per un singolo ormone: GH, PRL, β -TSH/ α -subunità, ACTH);
- null cell (immunoistochimica negativa);
- silenti sottotipo 3 (immunoistochimica positiva per più ormoni ipofisari);
- oncocitomi (citoplasma ricco di mitocondri).

Gli adenomi gonadotropi e *null cell* costituiscono circa l'85% dei NFPA, mentre i silenti circa il 15% (di cui la maggior parte esprime solo ACTH).

Questa classificazione presenta delle implicazioni cliniche, poiché l'adenoma silente ACTH-positivo e il sottotipo 3 sembrano avere un comportamento più aggressivo e una maggiore invasività nel seno cavernoso.

I [sintomi](#) e segni sono spesso aspecifici. Il sintomo principale è il danno visivo, che, quando non acuto, viene spesso diagnosticato tardivamente, solo dopo aver eseguito un campo visivo. I sintomi neurologici meccanici (cefalea, diplopia, ptosi palpebrale) sono molto meno frequenti. Dal punto di vista endocrinologico, l'ipopituitarismo è di difficile diagnosi: a parte il caratteristico fenotipo ipopituitarico dei pazienti con malattia di vecchia data, i sintomi lamentati più di frequente sono i disturbi della sfera sessuale (disfunzione erettile, amenorrea secondaria) e l'astenia. Raramente la prima manifestazione può essere un quadro drammatico di apoplezia ipofisaria, con ipopituitarismo acuto (ipoglicemia, iposodiemia, collasso circolatorio). In un recente studio multicentrico italiano (1) su 295 casi di NFPA, al momento della diagnosi erano presenti alterazioni visive nel 67.8% dei pazienti, cefalea nel 41.4%, mentre nel 62% dei casi erano stati rilevati deficit ipofisari multipli o isolati.

L'[ipopituitarismo](#) può dipendere dall'ostruzione determinata dalla massa sul flusso portale, oppure dalla distruzione del normale tessuto dell'ipofisi anteriore. Lo sviluppo dell'ipopituitarismo è spesso lento e insidioso, con progressiva perdita delle funzioni dell'ipofisi anteriore, a partire dalla secrezione di GH (considerata l'anomalia endocrina più comune in corso di ipopituitarismo, anche se clinicamente quasi silente nell'adulto) e gonadotropine, seguite nel tempo da un deficit di TSH, e infine di ACTH e PRL.

I livelli di PRL sono invece di solito aumentati, per compressione del peduncolo ipofisario ed interruzione del trasporto di dopamina, se non in una fase molto tardiva associata alla completa distruzione del parenchima ipofisario. Si pone, quindi, il quesito diagnostico di differenziare il NFPA dal [prolattinoma](#): livelli di prolattina < 100 ng/mL fanno generalmente pensare ad iperprolattinemia funzionale associata a NFPA. La diagnosi differenziale è importante per la scelta terapeutica, poiché nella grande maggioranza dei casi negli NFPA è di prima scelta la neurochirurgia e nei prolattinomi la terapia dopaminergica.

Gli NFPA devono essere differenziati, oltre che dagli adenomi ipofisari funzionanti, da [altre masse](#) sellari e parasellari, come [cisti della tasca di Rathke](#), [craniofaringiomi](#), [meningiomi](#), cordomi, germinomi, metastasi, processi granulomatosi, [ipofisiti](#). La presentazione clinica è di poco aiuto, in quanto i sintomi sono aspecifici, riflettendo l'effetto massa del tumore. Poiché in caso di adenoma ipofisario la secrezione dell'ipofisi posteriore è colpita solo molto raramente (si osserva solo nei casi di apoplezia parziale o completa dell'adenoma, per compressione acuta del peduncolo), il riscontro di diabete insipido dovrebbe indirizzare ad una lesione non ipofisaria (ipotalamica, granulomatosa, neoplastica).

Molti studi osservazionali hanno tentato di definire la **storia naturale** degli NFPA, senza alcun trattamento (2,3,4). Nel 2007 sono stati pubblicati i dati di uno studio clinico olandese su 28 pazienti con NFPA, non operati, seguiti per un periodo di più di 7 anni per studiarne il decorso naturale (5): in 14/28 (50%) si è osservato un incremento di volume dell'adenoma (con un deficit campimetrico in metà di essi), in 8/28 una riduzione spontanea di volume nel *follow-up* a lungo termine (solo in due dei quali, attribuibile ad apoplessia), mentre il volume tumorale è rimasto stabile negli altri sei casi. Nello stesso anno uno studio inglese (6) sull'evoluzione naturale di 40 casi di NFPA dimostrava che circa il 70% andava incontro a crescita dell'adenoma entro 6 anni. Scomponendo però i dati in relazione alle caratteristiche dell'adenoma al momento della diagnosi, si dimostrava che solo il 20% dei microadenomi aumentava di volume, mentre la crescita si verificava nel 100% dei macroadenomi. Una recente revisione sistematica sull'argomento (7) dimostrava che di 304 casi pubblicati, con un *follow-up* medio di 52 mesi, il 28.9% dimostrava tendenza alla crescita, l'11.2% alla diminuzione di volume, mentre tutti gli altri rimanevano stabili.

Anche se questi dati sembrano rassicuranti sulla possibile evolutività di questo tipo di adenoma in assenza di trattamento, cionondimeno bisogna ricordare che alcuni di questi tumori, seppure una minoranza, hanno un comportamento molto aggressivo e quindi è importante eseguire un attento *follow-up*. Inoltre, un recente lavoro su 38 casi di microadenoma clinicamente non funzionante (8) ha evidenziato come, anche in questa situazione apparentemente a minor rischio, ben il 50% dei casi aveva un [deficit di GH](#), come dimostrato dalla scarsa risposta al test con GHRH + arginina.

Per valutare le modalità della crescita tumorale sono stati impiegati modelli matematici utilizzati per analizzare le curve di crescita di altre neoplasie. Ciò che descrive meglio la crescita di un tumore, anche se si applica soprattutto alle neoplasie maligne a rapida crescita, è una sigmoide, che ha tre fasi distinte: una fase iniziale esponenziale, una successiva lineare ed una finale che va a *plateau*, che è stata spiegata con il deficit di vascolarizzazione delle parti centrali che vanno incontro a necrosi. Con questi modelli, si può calcolare il tempo di raddoppiamento del volume tumorale. Questo calcolo è stato utilizzato solo raramente negli adenomi ipofisari, trovando risultati molto eterogenei, con un *range* da 8 mesi a 27 anni (9-11).

È appena uscita una revisione sistematica (12) di 1614 pazienti post-NCH senza radioterapia, con metanalisi di 19 studi (9 prospettici e 10 retrospettivi) per un totale di 971 pazienti, divisi in 2 gruppi, con e senza residuo. Il tasso di recidiva complessivo risultava del 12% in quelli senza residuo post-NCH (4% a 5 anni e 18% a 10 anni) e del 46% in quelli con residuo (44% a 5 anni e 60% a 10 anni). Il tempo di raddoppiamento medio del volume tumorale residuo era di 3.4 anni.

La diagnosi definitiva di NFPA si basa sul reperto neuroradiologico alla RMN di espanso a partenza dalla regione sellare. In circa due terzi dei casi viene riscontrato che il macroadenoma invade le strutture circostanti (seno sfenoidale e seno cavernoso) e può dislocare il peduncolo ipofisario e comprimere il chiasma ottico.

L'eventuale compressione del chiasma ottico viene indagata tramite studio del [campo visivo](#), mentre lo studio dei potenziali evocati visivi permette di indagare con maggiore sensibilità l'integrità funzionale dei nervi ottici.

Come mezzo diagnostico morfo-funzionale è stato suggerito l'utilizzo della scintigrafia (13-15), ma nessuna tecnica scintigrafica a scopo diagnostico è entrata nell'uso comune in questa patologia per la scarsa attendibilità dei risultati e gli alti costi.

Per terapia [vedi oltre](#)

Bibliografia

1. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò T, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol* [2006, 155: 823-9.](#)
2. Reincke M, Allolio B, Saeger W, et al. The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA* [1990, 263: 2772-6.](#)
3. Sanno N, Oyama K, Tahara S, et al. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur J Endocrinol* [2003, 149: 123-7.](#)
4. Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med* [1995, 155: 181-3.](#)
5. Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* [2007, 156: 217-24.](#)
6. Karavitaki N, Collison K, Halliday J, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol* [2007, 67: 938-43.](#)
7. Dekkers OM, et al. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 3717-26.](#)
8. Yuen KCJ, Cook DM, Sahasranam P, et al. Prevalence of GH and other anterior pituitary hormone deficiencies in adults with nonsecreting pituitary microadenomas and normal serum IGF-1 levels. *Clin Endocrinol* [2008, 69: 292-8.](#)
9. Ekramullah SM, Saitoh Y, Arita N, et al. The correlation of Ki-67 staining indices with tumour doubling times in regrowing non-functioning pituitary adenomas. *Acta Neurochir* [1996, 138: 1449-55.](#)
10. Tanaka Y, Hongo K, Tada T, et al. Growth pattern and rate in residual nonfunctioning pituitary adenomas: correlations among tumor volume doubling time, patient age, and MIB-1 index. *J Neurosurg* [2003, 98: 359-65.](#)
11. Honegger J, Zimmermann S, Psaras T, et al. Growth modeling of non-functioning pituitary adenomas in patients referred for surgery. *Eur J Endocrinol* [2008, 158: 287-94.](#)
12. Chen Y, Cheng W, Su ZP, et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology* [DOI:10.1159/000339823.](#)
13. de Herder WW, Reijs AE, de Swart J, et al. Comparison of iodine-123 epidepride and iodine-123 IBZM for dopamine D₂ receptor imaging in clinically non-functioning pituitary macroadenomas and macroprolactinomas. *Eur J Nucl Med* [1999, 26: 46-50.](#)
14. Colombo P, Siccardi AG, Paganelli G, et al. Three-step immunoscintigraphy with anti-chromogranin A monoclonal antibody in tumours of the pituitary region. *Eur J Endocrinol* [1996, 135: 216-21.](#)
15. Duet M, Mundler O, Ajzenberg C, et al. Somatostatin receptor imaging in non-functioning pituitary adenomas: value of an uptake index. *Eur J Nucl Med* [1994, 21: 647-50.](#)
16. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2009, 23: 625-38.](#)
17. Jaffe C. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary* [2006, 9: 317-21.](#)
18. Korbonits M, Carlsen E. Recent clinical and pathophysiological advances in non-functioning pituitary adenomas. *Horm Res* [2009, 71 \(suppl 2\): 123-30.](#)
19. Molitch M. Pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2009, 23: 667-75.](#)
20. Sam S, Molitch M. The pituitary mass: diagnosis and management. *Rev Endocr Metab Dis* [2005, 6: 55-62.](#)

SPIEGAZIONI SU ENDOWIKI

Cosa è? Un progetto di utilità per tutti gli operatori di endocrinologia: lo stato dell'arte sulla clinica e la terapia. Uno strumento semplice e fruibile da tutti coloro che intendono essere sempre aggiornati.

Come funziona? Esclusivamente online, all'indirizzo www.endowiki.it

Cosa contengono gli articoli? Testi, tabelle, fotografie, grafici e filmati relativi a quadri clinici, iter diagnostici, *flow-chart*, opzioni terapeutiche, normativa, piani terapeutici, schede di farmaci, dosaggi di laboratorio, ecc. In sintesi, tutto quello che può servire per l'attività clinica quotidiana.

Sono richieste delle attrezzature o delle conoscenze informatiche particolari? Serve solo la disponibilità di un computer con connessione a Internet, ma il sistema funziona perfettamente anche da *tablet* o *smartphone*.

Cosa sono i link e come funzionano? Sono un metodo estremamente comodo per il lettore per mettere in connessione tra loro diversi pezzi di testo o capitoli diversi o per accedere direttamente agli *abstract* dei lavori che vengono citati. Tutte queste cose le potete sperimentare direttamente nell'articolo sovrastante, cliccando su quelle parole che appaiono di colore diverso sullo schermo: se avete una connessione funzionante, vedrete che si aprono altre pagine.

Chi può accedere a Endowiki? Gli indici e la sezione per i pazienti sono liberamente accessibili a tutti, gli articoli per i medici sono disponibili solo per i soci AME in regola con i pagamenti della quota sociale annuale. Finché il progetto non verrà completato, l'accesso rimarrà gratuito per i soci AME. Poi, visto l'onere che comporta il crearlo e mantenerlo costantemente aggiornato, diventerà un servizio acquistabile con abbonamento annuale: anche allora le condizioni per i soci saranno di estremo favore rispetto a quelle dell'utenza generale. Rimarranno sempre gratuite le parti per i pazienti.

Come si fa a trovare un articolo? Vi si può arrivare attraverso l'indice generale, o di settore, oppure attraverso un motore di ricerca interno: digitando nell'apposito spazio la parola-chiave che si sta cercando, comparirà l'elenco degli articoli attinenti a quella parola.

Chi sono gli autori degli articoli? Il progetto ha visto il coinvolgimento come autori o revisori di decine di endocrinologi competenti nei diversi campi.

Quanto sono aggiornati gli articoli? C'è un impegno di tutti gli autori a una revisione continua. Comunque questo può essere verificato guardando la bibliografia e la data di ultimo aggiornamento che compare in fondo a ogni articolo.

Gli articoli possono essere stampati? Certamente, c'è un tasto con l'icona di una stampante, in alto a destra.

Si possono prendere appunti? Esiste la possibilità di attivare molto semplicemente una pagina personale, in cui appuntarsi note relative a ogni articolo, che verranno ritrovate legate a quell'articolo ad ogni successivo accesso.

Se trovo errori o imprecisioni? Come in tutti i progetti di queste dimensioni, nonostante le revisioni operate a più livelli, sarà fisiologico trovare alcune imprecisioni o forse piccoli errori. Chiunque se ne accorga, è invitato a segnalarcele e sarà nostro compito correggerle nel più breve tempo possibile.