

# Adenomi ipofisari

E. Jouanneau, G. Raverot, J. Trouillas, G. Brassier

*Gli adenomi ipofisari rappresentano il 15% dei tumori intracranici. Questi tumori, per la maggior parte benigni, possono essere invasivi (40-50%). Alcuni sono «aggressivi» e pongono dei problemi di recidiva locale o, anche, di malignità, con delle metastasi che definiscono il rarissimo carcinoma ipofisario (0,2%). Una nuova classificazione clinicopatologica di valore prognostico è stata recentemente proposta per aiutare il medico. Sul piano clinico e laboratoristico, gli adenomi ipofisari sono classificati secondo la loro secrezione in due sottotipi: secernente o funzionale e non secernente o non funzionale e, sul piano patologico, secondo la loro espressione ormonale, in cinque sottotipi immunocitochimici (prolattina [PRL], ormone della crescita [GH], tireostimolina [TSH], ormone adrenocorticotropo [ACTH] e ormone follicolostimolante-ormone luteinizzante [FSH-LH]). Negli ultimi anni, è stata organizzata una gestione pluridisciplinare. La chirurgia realizzata da neurochirurghi dedicati in centri di riferimento è la base del trattamento degli adenomi ipofisari. L'esperienza del chirurgo condiziona, in effetti, i risultati. Il trattamento dei prolattinomi resta medico, benché la chirurgia si discuta per i piccoli adenomi capsulati. Gli sviluppi recenti relativi alla chirurgia sono l'endoscopia e lo sviluppo della diagnostica per immagini intraoperatoria. Hanno visto la luce dei nuovi analoghi della somatostatina anti-SSR2 e SSR5. Per gli adenomi ipofisari aggressivi, gli studi dimostrano l'interesse di una chemioterapia (Temodal®) e alcune strade di ricerca per delle terapie mirate (antiangiogenici, anti-mTOR). Questo articolo riassume le novità e la gestione attuale degli adenomi ipofisari in funzione del loro sottotipo immunocitochimico.*

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

**Parole chiave:** Adenomi ipofisari; Classificazione; Adenomi ipofisari aggressivi; Carcinomi; Chirurgia; Endoscopia

## Struttura dell'articolo

■ Generalità	1
■ Strategia di gestione in funzione del tipo istologico	2
Adenomi ipofisari secernenti o funzionali	2
Adenomi ipofisari non secernenti o non funzionali (gonadotropi e «silenti»)	6
Adenomi ipofisari atipici e carcinomi	7
Incidentalomi	7
Apoplessia ipofisaria	7
■ Conclusioni	8

## ■ Generalità

L'ipofisi, costituita dall'anteipofisi e dalla postipofisi, controllata dall'ipotalamo, è il centro di comando ormonale. Gli adenomi ipofisari rappresentano circa il 15% dei tumori intracranici dell'adulto. Sviluppati a partire da cellule dell'anteipofisi, sono descritti, secondo la clinica, i dati di laboratorio e le tecniche di immunoistochimica, degli adenomi secernenti o funzionali

(adenoma che secreta della prolattina [PRL] o prolattinoma, il più frequente, adenoma corticotropo che secreta dell'ormone adrenocorticotropo [ACTH], adenoma somatotropo che secreta dell'ormone della crescita [GH], adenoma tiroideo che secreta della tireostimolina [TSH], adenomi plurisecernenti, il più delle volte PRL-GH) e degli adenomi non funzionali (gonadotropi, ormone follicolostimolante [FSH], ormone luteinizzante [LH], e silenti, che sono degli adenomi con immunomarcatura positiva ma senza un quadro endocrino specifico).

Tumori per la maggior parte benigni, essi sono attualmente oggetto di due classificazioni che individuano degli adenomi atipici o, anche, maligni, la cui frequenza è probabilmente sottostimata <sup>[1,2]</sup>. Le forme familiari (neoplasia endocrina multipla [NEM] di tipo 1, 4, mutazioni AIP [aryl-hydrocarbon receptor interacting protein], sindrome di Carney) sono rare e sono da ricercare nei soggetti giovani.

La chirurgia per via nasale trans-sfenoidale, nella maggioranza dei casi, resta la base del trattamento e le evoluzioni attuali e future si incentrano sulla chirurgia endoscopica e sulla diagnostica per immagini intraoperatoria. Esistono anche numerosi trattamenti medici e la radioterapia ha anch'essa un ruolo specifico.

Le strategie di gestione riassunte qui sono attualmente oggetto di discussioni interdisciplinari in centri specializzati.



## ■ Strategia di gestione in funzione del tipo istologico

### Adenomi ipofisari secernenti o funzionali

Cfr. consensus [3,4].

#### Prolattinoma

##### Definizione ed epidemiologia

Il prolattinoma, che secreta della PRL, è l'adenoma ipofisario più frequente (60%), con un rapporto donna/uomo di 10/1. La prevalenza è di circa 44 per 100 000 abitanti, con un'età mediana e una durata dei sintomi alla diagnosi rispettivamente di 32 anni e 1,5 anni [5,6].

##### Clinica

Al momento della constatazione di un'iperprolattinemia (iper-PRL), prima di pensare a un adenoma, occorre, prima di tutto, pensare alle cause iatrogene di iperPRL, a una big o big-big PRL (forme molecolari che provocano degli aggregati e danno delle false iperPRL) e a una gravidanza, la causa più frequente di iper-PRL.

Si contrappongono due quadri:

- il classico microadenoma (< 10 mm) o «piccolo» macroprolattinoma della giovane donna, responsabile di un quadro di amenorrea (a volte spanio- od oligomenorrea)-galattorrea (spontanea o provocata), con riduzione della libido e sterilità. Si tratta di un tumore ben delimitato e raramente invasivo. Il problema è il ripristino della fertilità;
- il prolattinoma dell'uomo, di rivelazione più tardiva, verso la cinquantina, attraverso una sindrome tumorale con disturbi visivi (emianopsia bitemporale patognomonica). La diminuzione della libido con disfunzione erettile è la regola, ma solo tardivamente conduce il paziente a visita. Può essere presente una ginecomastia, ma la galattorrea è rara. I tumori dell'uomo sono dei macroadenomi, non a causa della loro rivelazione tardiva, ma a causa del loro carattere patologico proprio. La risonanza magnetica (RM) rivela, allora, un macroadenoma a volte molto voluminoso. Questi tumori pongono un problema tumorale e terapeutico, in quanto sono, il più delle volte, aggressivi [7,8].

##### Paraclinica

Sul piano laboratoristico, di fronte a un adenoma e, in particolare, a un macroadenoma, è fondamentale un dosaggio della prolattinemia (PRL). Il tasso di PRL è legato al volume dell'adenoma, vale a dire che, per un microadenoma, la PRL si situerà attorno a 150 µg/l, mentre un macroadenoma supera frequentemente i 1 000 o i 2 000 µg/l. È opportuno diffidare di due insidie:

- l'iperPRL di disconnessione: un macroadenoma che comprime il gambo ipofisario ostacola la migrazione della dopamina (*prolactin inhibitor factor*), secreta dai nuclei arcuati e paraventricolari ipotalamici, all'origine dell'iperprolattinemia, di tasso lieve (due-tre volte la norma e mai oltre i 200 µg/l), che non corrisponde al volume tumorale. Così, in una donna, un macroadenoma clinicamente non funzionale di volume moderato può dare un quadro di amenorrea-galattorrea che simula un prolattinoma. Si tratta di un'insidia diagnostica classica;
- l'effetto uncino: un eccesso di antigene rispetto agli anticorpi può portare a una sottovalutazione del dosaggio finale con una resa di tasso basso o normale. Questa insidia classica in tecnica di dosaggio IRMA (*immunoradiometric assay*) deve far eseguire delle diluizioni davanti ad ogni macroadenoma prima di una conclusione definitiva.

Sarà realizzato un bilancio ipofisario completo che mostrerà un ipogonadismo spesso reattivo alla sola iperprolattinemia, ma, a volte, secondario allo sviluppo tumorale. La realizzazione di un test dinamico, tipo test alla tireolibarina (TRH) o metoclopramide (risposta stimolativa insufficiente inferiore al 100% a favore di una microPRL), non ha più utilità e non deve essere realizzato. Può essere ricercata una cosecrezione di GH, in particolare in caso di macroadenoma o di segni clinici evocatori.

La diagnostica per immagini di riferimento per l'ipofisi è la RM con le seguenti sequenze: sezioni di 2-3 mm coronali senza e con sequenza T1 con iniezione di gadolinio e T2 in eco di spin. Una RM di neuronavigazione (sequenze T1 gadolinio in 3D) è auspicabile nell'ipotesi di un intervento chirurgico. Un'attenzione di tutto particolare sarà prestata allo screening di un'eventuale invasione della loggia cavernosa, sempre difficile da confermare al di fuori dei casi di inglobamento dell'arteria carotide.

##### Trattamento

Gli agonisti dopaminergici sono comparsi alla fine degli anni '70 con il Parlodel® (bromocriptina, assunzione quotidiana). La seconda generazione è rappresentata dal Norprolac® (quinagolide, assunzione quotidiana) e la terza, dall'inizio degli anni 2000, dal Dostinex® (cabergolina, assunzione settimanale o giornaliera).

Il Dostinex® è attualmente il trattamento di prima scelta, salvo in caso di desiderio di gravidanza, in quanto è più efficace e tollerato meglio rispetto agli altri agonisti della dopamina (gli effetti secondari di questi agonisti sono l'ipotensione arteriosa e dei disturbi digestivi con nausea e vomito, soprattutto all'induzione del trattamento).

Il prolattinoma resta un tumore di trattamento medico. L'effetto antisecretorio e antitumorale è rapido, in alcune settimane, con una caduta della PRL e una riduzione di più del 50% del volume tumorale.

**Microadenomi.** Il problema è l'effetto citostatico di questi farmaci, che, per definizione, non sono in grado di guarire i pazienti. Inoltre, il sospetto di effetti secondari cardiaci valvolari degli agonisti dopaminergici (monitoraggio annuale con ecocardiografia raccomandato, ma rischio basso alle dosi utilizzate) porta attualmente a ridiscutere la chirurgia dalle virtù curative per i microadenomi capsulati. In queste forme specifiche, il tasso di guarigione si avvicina al 90% per un rischio operatorio, in particolare di insufficienza anteipofisaria, debole (inferiore al 5%) [9]. Anche i rari casi di resistenza (5-10%) [10] e i microadenomi GH-PRL sono delle indicazioni chirurgiche.

Per i macroadenomi, la chirurgia ha come indicazioni la resistenza al trattamento medico osservata in meno del 10% dei casi (la riduzione tumorale ripristinerà la sensibilità agli agonisti della dopamina nella grande maggioranza dei casi [11]) e le apoplexie pituitarie (rammollimento emorragico intratumorale) con disturbi visivi. A volte, il tumore ha distrutto le guaine osteodurali e la «fusione» tumorale può essere all'origine di una fistola di liquido cerebrospinale (LCS). Una chirurgia di riparazione o, meglio, preventiva si può discutere, ma, in realtà, le indicazioni sono rare. Nei casi di tumori invasivi, la gestione di questo rischio di fistola può essere realizzata utilizzando un basso dosaggio che permette di conservare un residuo tumorale non compressivo, che ottura la sella turcica [12]. Come per i microadenomi, i macroadenomi capsulati devono essere anch'essi oggetto di una discussione contraddittoria su chirurgia contro trattamento medico.

L'ipogonadismo sarà oggetto di una correzione se persiste dopo la normalizzazione dell'iperprolattinemia, il che è frequente nei macroadenomi molto voluminosi. Per ripristinare la spermatogenesi, sarà utilizzato un trattamento con gonadotropine al posto del trattamento con testosterone.

La radioterapia è utilizzata solo nei rari casi di resistenza al trattamento medico.

**Particolarità della gravidanza.** Per i microadenomi o «piccoli» macroadenomi senza vicinanza con il chiasma, la fertilità è ripristinata, nel 90% dei casi, con l'abbassamento dell'iperprolattinemia. In caso di progetto di gravidanza, sarà preferito un trattamento con Parlodel® a causa dell'anzianità di questo trattamento, ma nessun effetto teratogeno è stato rilevato per la cabergolina [13,14]. Il rischio di aumento di volume è molto basso (< 2%) e il trattamento è sospeso durante la gravidanza senza un monitoraggio particolare (assenza di dosaggio della PRL a causa dell'aumento fisiologico gravidico). Sarà permesso l'allattamento. Un bilancio laboratoristico e una RM saranno realizzati nel decorso.

Per i macroadenomi, il rischio di aumento di volume giustifica la prosecuzione del trattamento medico. Il monitoraggio sarà visivo, con un esame oftalmologico ogni trimestre e una RM in caso di segni compressivi. L'allattamento sarà controindicato.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3049320>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3049320>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)