

CORSO DI ENDOCRINOLOGIA SCIENZE INFERMIERISTICHE UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI

**DR. R. GIANNATTASIO
ASL NA1 CENTRO**

**LEZIONE 4
ACROMEGALIA
NAPOLI, 15/03/2011**



ACROMEGALIA

IPERSECREZIONE DI HGH DA:

- ADENOMI SOMATOTROPI GH SECERNENTI
- TUMORI MISTI GH-HPRL SECERNENTI
- ADENOMI ACIDOFILI A CELLULE STAMINALI (HGH, HPRL)
- ADENOMI MISTI (GH, ACTH, CATENE ALFA, TSH)
- ADENOMI GH SECERNENTI IN EMPTY SELLA
- ADENOMI ECTOPICI (NASOFARINGE, SENO SFENOIDALE)
- TUMORI PANCREATICI, OVARICI, POLMONARI
- IPERSECREZIONE DI GHRH (TUMORI IPOTALAMICI, CARCINOIDI TORACICI E ADDOMINALI)

ACROMEGALIA: CLINICA

- **ESORDIO: 10 ANNI DOPO L' INSORGENZA**
- **CRANIO: PROTRUSIONE FRONTALE, AUMENTO DELLA MANDIBOLA, PROGNATISMO, NASO LARGO E CARNOSO**
- **MANI E PIEDI: AUMENTO DI VOLUME**
- **PREPUBERALE: GIGANTISMO**

ACROMEGALIA

- **CUTE: OLEOSA, IPERIDROSI, ACANTHOSIS NIGRICANS, MACCHIE CUTANEE**
- **VISCEROMEGALIA (CUORE, LINGUA, TIROIDE)**
- **ARTROPATIA**
- **CIFOSI**
- **DEFICIT DELLA MUSCOLATURA PROSSIMALE**

ACROMEGALIA ED APPARATO CARDIOVASCOLARE

- **MALATTIA CORONARICA**
- **CARDIOMIOPATIA**
- **ARITMIE**
- **IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA**
- **IPERTENSIONE ARTERIOSA**

ACROMEGALIA ED APPARATO RESPIRATORIO

APNEA NOTTURNA: 60%

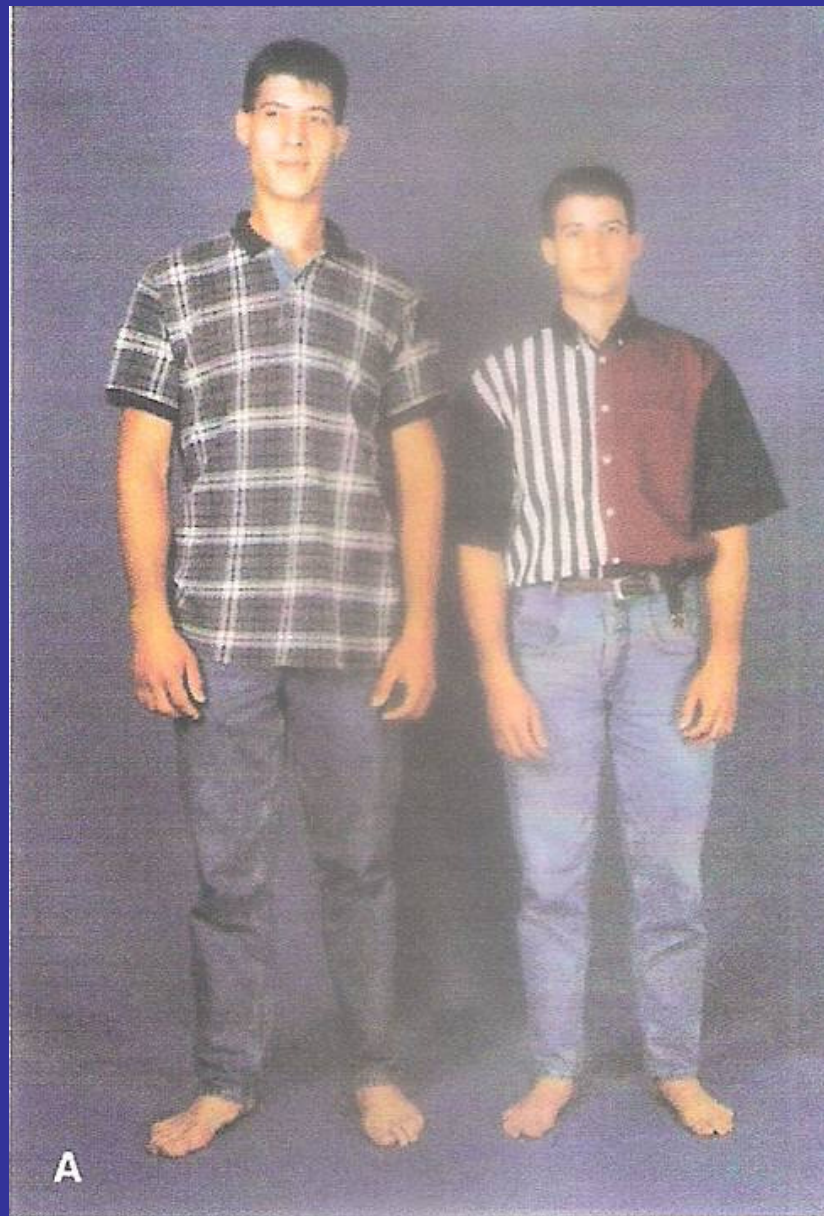
- **OSTRUZIONE LARINGEA PER IMBIBIZIONE DEI
TESSUTI MOLLI**
- **DISFUNZIONE DEI CENTRI DEL SONNO**

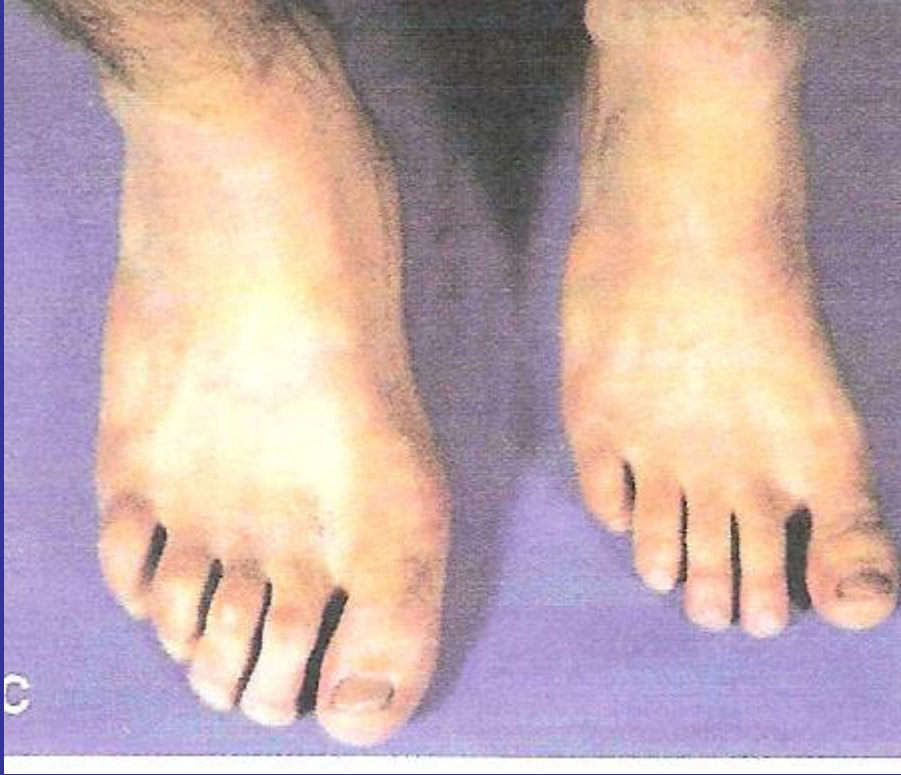
ACROMEGALIA ED ALTRI ORGANI

- **DIABETE MELLITO (25%)**
- **INTOLLERANZA GLUCIDICA AL
CARICO ORALE DI GLUCOSIO**

ACROMEGALIA E NEOPLASIE

- **POLIPY INTESTINALI 30%**
- **AUMENTO NEOPLASIE INTESTINALI**





ACROMEGALIA: PROGNOSI

- **AUMENTO DELLA MORTALITA' DI 3 VOLTE (MALATTIE CARDIO-CEREBROVASCOLARI, NEOPLASIE MALIGNI, PATOLOGIA RESPIRATORIA)**
- **RIDUZIONE DELLA SOPAVVIVENZA DI 10 ANNI**

ACROMEGALIA: ESAMI STRUMENTALI

- **HGH: SECREZIONE PULSATILE, POCO DIAGNOSTICO**
- **IGF1: AUMENTATO**
- **TEST DI SOPPRESSIONE CON GLUCOSIO DEL GH**
(<1 mcg/l A 1 E 2 ORE, CON RISPOSTA PARADOSSO NEL 20% DEI PAZIENTI)
- **HPRL: AUMENTATA NEL 25% DEI PAZIENTI**
- **RNM E/O TAC CON MDC**

ACROMEGALIA: TERAPIA

- **CHIRURGICA**
- **ANALOGHI SOMATOSTATINA (PREOPERATORIA, ANZIANI, POSTCHIRURGICA)**
- **IRRADIAZIONE (IPOPITUITARISMO, RISPOSTA TARDIVA, 5 – 15 ANNI)**

RESEZIONE CHIRURGICA TRANSFENOIDALE

- **MICROADENOMI: RISOLUTIVA NEL 70%**
- **MACROADENOMI: RISOLUTIVA NEL 50%**

- **HGH NORMALE IN 1 ORA**
- **IGF1 NORMALE IN 3 – 4 GIORNI**

- **NEL 10% RECIDIVA**
- **NEL 15% IPOPITUITARISMO**

ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA: OCTREOTIDE ACETATO

- RECETTORI 2 E 5 (SSTR2 E SSTR5)**
- EMIVITA: 2 ORE**
- 40 VOLTE PIU' POTENTE DELLA
SOMATOSTATINA**
- DA 50 mcg/sc 3 VOLTE AL GIORNO A 1500
mcg/die**
- HGH < 5 mcg/l NEL 70%, < 2 mcg/l 20%**

ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA: OCTREOTIDE E LANREOTIDE

- LUNGA DURATA D' AZIONE**
- 1 fl im/30 GIORNI**
- HGH RIDOTTO IN 2/3 DEI PAZIENTI**

ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA: EFFETTI COLLATERALI

- **MOTILITA' E SECREZIONE INTESTINALE**
- **IN 1/3 NAUSEA, DOLORI ADDOMINALI, MALASSORBIMENTO DEI GRASSI, DIARREA, FLATULENZA: REVERSIBILI DOPO 14 GIORNI**
- **INIBIZIONE DELLA CONTRAZIONE POSTPRANDIALE DELLA COLECISTI (30% CALCOLI O SABBIA BILIARE)**
- **BRADICARDIA ASINTOMATICA**
- **IPOTIROXINEMIA**
- **DOLORE LOCALE**

DOPAMINO - AGONISTI

- **IPERSECREZIONE COMBINATA DI HGH E HPRL**
- **20 mg/die IN 3 – 4 SOMMINISTRAZIONI**
- **HGH < 5 mcg/l NEL 20% DEI CASI**
- **IGF1 NORMALE NEL 10% DEI CASI**

ANTAGONISTI DEL GH: PEGVISOMANT

- **BLOCCO DEL RECETTORE DEL GH**
- **RIDUZIONE DI IGF1**

ACROMEGALIA: TERAPIA RADIANTE

- **TERAPIA ADIUVANTE**
- **HGH < 5 mcg/l DOPO 8 ANNI**
- **DANNO IPOTALAMO-IPOFISARIO CON DEFICIT DI FSH, LH, ACTH, TSH**
- **POSTCHIRURGIA**

ORMONE ADRENOCORTICOTROPO (ACTH)

- **CELLULE CORTICOTROPE 20% ADENOIPOFISI**
- **ACTH 39 AMINOACIDI (DA PRO-PIOMELANOCORTINA, POMC)**
- **SEQUENZA SIMILE AD ORMONE MELANOCITA STIMOLANTE ALFA MSH**
- **CORTECCIA SURRENALE (SOPRATTUTTO GLICOCORTICOIDI)**
- **RECETTORE DELLA MELANOCORTINA DI TIPO 2 (GPCR)**

ACTH: REGOLAZIONE

ATTIVAZIONE

- CORTICOTROPINRELEASING-HORMONE (CRH)
- ARGININ-VASOPRESSINA (AVP)

INIBIZIONE

- GLUCOCORTICOIDI

ACTH: SECREZIONE

- **RITMO CIRCADIANO (ZENIT ORE 06, NADIR, ORE 24)**
- **AUMENTA DOPO ESERCIZIO FISICO, STRESS, MALATTIE ACUTE, IPOGLICEMIA, AVP**
- **STIMOLA LA STEROIDOGENESI**

INSUFFICIENZA SURRENALICA DA DEFICIT DI ACTH: CLINICA

- **ASTENIA, DEBOLEZZA, ANORESSIA,
NAUSEA, VOMITO, IPOGLICEMIA**
- **ASSENZA DI IPERPIGMENTAZIONE
CUTANEA**
- **ASSENZA DI DEFICIT DEI
MINERALCORTICOIDI**

DEFICIT DI ACTH

- BRUSCA SOSPENSIONE DELLA TERAPIA CON CORTISONE
- ASPORTAZIONE DI ADENOMA IPOFISARIO ACTH SECERNENTE (SPESSO DEFICIT DI ALTRE TROPINE)
- DEFICIT PARZIALE: DECELATO DA MALATTIE ACUTE MEDICHE O CHIRURGICHE

DEFICIT DI ACTH: ESAMI STRUMENTALI

- ACTH BASSO E CORTISOLO BASSO
- TEST DI STIMOLO: IPOGLICEMIA INSULINICA, METOPIRONE, CRH
- DOSAGGIO DEL CORTISOLO DOPO ACTH ESOGENO (SYNACTHEN, 0.25 mg, sc 0 ev)
- TAC E/O RNM CON MDC

DEFICIT DI ACTH: TERAPIA

- **IDROCORTISONE, CIRCA 30 mg im IN 2-3 SOMMINISTRAZIONI**
- **PREDNISONE, 5 mg AL MATTINO, 2.5 mg LA SERA**
- **DOSE EFFICACE: ABBASSA L' ACTH E PREVIENE LA SINDROME DI CUSHING**
- **LA DOSE VA AUMENTATA IN CASO DI MALATTIA O STRESS**

ADENOMI ACTH SECERNENTI: MALATTIA DI CUSHING

- **ADENOMI IPOFISARI DELLE CELLULE CORTICOTROPE**
- **TUMORI SECERNENTI ACTH ECTOPICO (NEOPLASIE POLMONARI E ADDOMINALI)**
- **TUMORI SECERNENTI CRH (RARI)**

ADENOMI IPOFISARI ACTH SECERNENTI

- 10 – 15% DEGLI ADENOMI IPOFISARI
- RAPPORTO DONNE/UOMINI 5-10 : 1
- SEGNI DI IPERSECREZIONE CORTICO-SURRENALICA
- IPERPIGMENTAZIONE CUTANEA

CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA SINDROME DI CUSHING (A TUTTE LE ETÀ)

SEGNI/SINTOMI	FREQUENZA, %
Obesità o incremento ponderale (>115% del peso ideale)	80
Cute sottile	80
Facies a luna piena	75
Iperensione arteriosa	75
Strie rubre	65
Irsutismo	65
Intolleranza al glucosio	55
Impotenza	55
Alterazione del ciclo mestruale (generalmente amenorrea)	60
Pletora	60
Debolezza dei muscoli prossimali	50
Obesità centrale	50
Acne	45
Ecchimosi	45
Disturbi comportamentali	45
Osteoporosi	40
Edemi declivi	30
Iperpigmentazione	20
Alcalosi ipokaliemica	15
Diabete mellito	15

ADENOMI IPOFISARI ACTH SECERNENTI: DIAGNOSI

- **CORTISOLO LIBERO URINARIO ELEVATO**
- **ACTH E CORTISOLO SIERICI ELEVATI**
- **TEST DI INIBIZIONE DEL CORTISOLO CON
DESAMETASONE**

MALATTIA DI CUSHING: DIAGNOSI

- TAC O RNM CON MDC (NEGATIVA PER MICROADENOMI < 2 mm)
- DOSAGGIO DI ACTH NEI SENI PETROSI INFERIORI (CATETERISMO, ALTO RISCHIO) E NEL SANGUE PERIFERICO PRIMA E DOPO CRH (RAPPORTO BASALE > 2 , DOPO CRH > 3)

MALATTIA DI CUSHING: TERAPIA

- **CHIRURGIA IPOFISARIA**
- **RADIOTERAPIA (LENTA E POCO EFFICACE)**
- **INIBITORI DELLA STEROIDOGENESI (CHETONAZOLO, METOPIRONE ETC.)**
- **SURRENECTOMIA (COMPLICANZA: SINDROME DI NELSON)**

DEFICIT DI FSH E LH: IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO

DONNA

- OLIGO-AMENORREA
- INFERTILITA'
- DIMINUZIONE DELLA LIBIDO
- SECCHENZA VAGINALE
- ATROFIA MAMMARIA
- OSTEOPOROSI

UOMO

- DIMINUZIONE DELLA LIBIDO E DELLA POTENZA SESSUALE
- INFERTILITA'
- RIDUZIONE DELLA MASSA MUSCOLARE
- RIDUZIONE DELLA BARBA
- FINI RUGHE FACCIALI
- OSTEOPOROSI

DEFICIT DI FSH E LH: ESAMI STRUMENTALI

- **BASSI LIVELLI DI ESTRADIOLO (DONNA) E TESTOSTERONE (UOMO) CON FSH E LH NORMALI**
- **TEST AL GnRH (DISTINGUE LA PATOLOGIA IPOFISARIA DA QUELLA IPOTALAMICA)**
- **TAC E/O RNM CON MDC**

DEFICIT DI FSH E LH: TERAPIA

DONNA

- ESTROPROGESTINICI
- GONADOTROPINE (PER INDURRE LA OVULAZIONE)

UOMO

- TESTOSTERONE
- GONADOTROPINE (PER LA FERTILITA')

ORMONE TIREOSTIMOLANTE (TSH)

- **CELLULE TIREOTROPE 5% ADENOIPOFISI**
- **SECREZIONE STIMOLATA DA TRH**
- **SECREZIONE INIBITA DA: ORMONI TIROIDEI, SOMATOSTATINA, DOPAMINA**

ADENOMI TSH SECERNENTI

- **RARI**
- **SINTOMI DA COMPRESSIONE (TAC, RNM)**
- **SINTOMI FUNZIONALI: GOZZO CON IPERTIROIDISMO**

ADENOMI IPOFISARI NON SECERNENTI

- ASSENTE O RIDOTTA PRODUZIONE DI ORMONI IPOFISARI
- ASSENZA DI SINTOMI CLINICI DI IPERFUNZIONE ORMONALE
- SPESSO PRODUZIONE DI FSH E LH (BIOLOGICAMENTE NON ATTIVI)
- AUMENTO DELLE CATENE ALFA
- SEGNI CLINICI DI COMPRESSIONE (SPESSO CHIASMA OTTICO)
- RISCONTRO OCCASIONALE DURANTE TAC O RNM

NEUROIPOFISI (IPOFISI POSTERIORE)

ARGININA-VASOPRESSINA (AVP) O ORMONE ANTIDIURETICO (ADH)

- NUCLEI SOPRAOTTICO E PARAVENTRICOLARE
- TUBULI RENALI: RIDUCE LA PERDITA DI ACQUA (CONCENTRA LE URINE)

OSSITOCINA

- SECREZIONE LATTEA POSTPARTUM, ALLO STIMOLO DELLA SUZIONE
- CONTRAZIONE DELLA MUSCOLATURA LISCIA UTERINA (INIZIO E MANTENIMENTO DEL TRAVAGLIO, DUBBIO NEL PARTO NATURALE)

ADH: AZIONE

**AUMENTA LA PERMEABILITA' ALLA ACQUA
DEI TUBULI RENALI DISTALI E DEI DOTTI
COLLETTORI DELLA MIDOLLARE RENALE,
CONCENTRANDO LE URINE**

ADH: REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE

- **OSMOCETTORI IPOTALAMICI (280 mOmol/l, SODIO 135 mEq/l)**
- **BAROCETTORI ATRIALI ED ARTERIOSI (RIDUZIONE DEL VOLUME PLASMATICO E/O DELLA P.A. DEL 10 – 20%)**
- **NAUSEA, IPOGLICEMIA ACUTA, FUMO**

DIABETE INSIPIDO

- DEFICIT DI ADH O SUA RIDOTTA AZIONE RENALE
- POLIURIA (FINO A 20 l/DIE, URINE DILUITE)
- POLIDIPSIA
- DISIDRATAZIONE (STANCHEZZA, SONNOLENZA ETC)

DIABETE INSIPIDO PRIMITIVO

- **ACQUISITO**

TRAUMI

NEOPLASIE

GRANULOMI

INFEZIONI

AGENTI TOSSICI (VEL. SERPENTI)

CAUSE VASCOLARI

GRAVIDANZA

FORME IDIOPATICHE

- **MALFORMAZIONI
CONGENITE**

- **MALATTIE
GENETICHE**

DIABETE INSIPIDO SECONDARIO: DA ECCESSO DI LIQUIDI

- **POLIDIPSIA PRIMARIA**
- **POLIDIPSIA PSICOGENA**
- **POLIDIPSIA IATROGENA**

DIABETE INSIPIDO NEFROGENO: DA RIDOTTA AZIONE DELL' ADH SUI RECETTORI TUBULARI RENALI

- **ACQUISITO**

FARMACI (LITIO, ANTIBIOTICI)

METABOLICO (IPERCALCEMIA, IPOKALIEMIA)

DA OSTRUZIONE URETERALE

VASCOLARE (ANEMIA FALCIFORME)

GRANULOMI

NEOPLASIE

AMILOIDOSI

GRAVIDANZA

- MALATTIE GENETICHE**

DIABETE INSIPIDO: DIAGNOSI

- AUMENTO DELLA DIURESIS, >3 – 4 l/DIE
- OSMOLARITA' URINARIA < 300 mOsmol/l
- TEST DELL' ASSETAMENTO (PS URINE >1010 O > 300 mOsmol/l)
- TEST ALLA DESMOPRESSINA (OSMOLARITA' URINARIA AUMENTA NELLA FORMA IPOFISARIA, PRESENTA MINIME VARIAZIONI NELLA FORMA NEFROGENA)
- RNM (MACCHIA BRILLANTE NELLA POLIDIPSIA PRIMITIVA)

DIABETE INSIPIDO IPOFISARIO: TERAPIA

- **DESMOPRESSINA (ANALOGO ADH, e.v., s. c., SPRAY NASALE, CP**
- **CLORPROPAMIDE**
- **TERAPIA CHIRURGICA, SE NECESSARIA**

DIABETE INSIPIDO NEFROGENO: TERAPIA

- **DIURETICI TIAZIDICI E/O AMILORIDE**
- **DIETA A BASSO TENORE IN SODIO**
- **INIBITORI DELLE PROSTAGLANDINE
(INDOMETACINA)**

IPERSECREZIONE DI ADH

- **SECREZIONE INAPPROPRIATA DI ADH (SIADH)**
- **RIDUZIONE DELLA OSMOLARITA' PLASMATICA E DELLA SODIEMIA**
- **INTOSSICAZIONE D' ACQUA**
- **CEFALEA, STATO CONFUSIONALE, ANORESSIA, NAUSEA, VOMITO, COMA, CONVULSIONI**

SIADH: CAUSE

- ALTERATA SECREZIONE DI ADH
- IPOVOLEMIA
- IPOTENSIONE
- DEFICIT DI GLUCOCORTICOIDI

SIADH DA ALTERATA SECREZIONE DI ADH

- **CARCINOMI POLMONARI ED ALTRE NEOPLASIE**
- **FARMACI E MALATTIE IPOTALAMO – IPOFISARIE**
- **DESMOPRESSINA**
- **OXITOCINA AD ALTE DOSI**