

La presa in carico del Paziente Ipofisario: I Percorsi Diagnostici Terapeutici



Dott.ssa Costanza Santini

Responsabile Servizio di Endocrinologia e Diabetologia Ospedale di Cesena

Le patologie ipotalamo ipofisarie sono patologie endocrinologiche complesse **che** richiedono accertamenti di vario tipo sia nella fase diagnostica e di follow up sia per la gestione del trattamento. L'attivazione di percorsi strutturati diagnostico - terapeutici (PDTA) consente di effettuare valutazioni multi-disciplinari in cui vengono coinvolti specialisti diversi: l'endocrinologo, il neurochirurgo, l'oculista, il neuroradiologo, il neurofisiologo, l'anatomopatologo, il radioterapista, il nutrizionista, lo psicologo, etc. Gli specialisti intervengono ciascuno per la propria parte ma soprattutto si coordinano tra loro con l'obiettivo di favorire le scelte diagnostiche e terapeutiche più appropriate per il paziente.

Salvo le rare situazioni in cui il primo accesso in ospedale avviene in emergenza, di regola il paziente viene valutato in ambulatorio dallo specialista (in genere endocrinologo o neurochirurgo) che attiva il PDTA nell'ambito del cosiddetto Day Service.

In base al sospetto diagnostico, lo specialista definisce gli esami di laboratorio e strumentali, nonché le visite da parte di altri specialisti; l'infermiere dedicato provvede ad organizzare tutti gli accertamenti e a comunicare gli appuntamenti al paziente che viene sollevato dall'onere di programmare gli esami in autonomia. Al termine del percorso nella fase diagnostica o periodicamente nel follow up, il paziente viene rivalutato dallo specialista endocrinologo per verificare le condizioni cliniche, ridefinire il quadro generale, proporre ed attivare il trattamento. Se quest'ultimo è di tipo farmacologico specie per via parenterale (endovenosa o intramuscolare), viene effettuato con accesso in Day Service. L'endocrinologo si coordina con i colleghi specialisti del settore ed insieme valutano il paziente, ad esempio nei casi più complessi o qualora sia indicata la terapia chirurgica o radiante.

Vediamo quali sono gli accertamenti che vengono effettuati nel paziente ipofisario.

Test di laboratorio: sono effettuati al mattino a digiuno, in condizioni di riposo e consistono in prelievi venosi semplici, talora con l'infusione di una fleboclisi per via endovenosa. Vengono dosati gli ormoni prodotti dall'ipofisi (ACTH PRL GH TSH FSH LH) e dalle ghiandole endocrine ed organi correlati (cortisolo FT4 estradiolo nella donna, testosterone nel maschio), ma anche altri parametri che possono risentire di una disfunzione ormonale come ad esempio la glicemia, il sodio, il potassio, l'osmolarità del sangue e dell'urina, ect. In alcuni casi, può essere necessario eseguire i test dinamici che consistono nel dosare alcuni ormoni in vari orari o intervalli di tempo (prelievi multipli) o dopo somministrazione di ormoni o altri farmaci che stimolano o inibiscono la produzione di ormoni; il cortisolo può essere dosato anche nella saliva, in questo caso in orario notturno (dalle 23 alle 24).

Gli esami di laboratorio consentono di diagnosticare la presenza di una disfunzione ormonale per difetto o per eccesso. Il difetto di secrezione ormonale può interessare un solo ormone

(ipocortisolismo, ipotiroidismo, ipogonadismo, deficit di GH, diabete insipido) o piu' linee ormonali (ipopituitarismo parziale multiplo) o tutti gli ormoni ipofisari (cosidetto pan-ipopituitarismo). Le cause piu' frequenti di deficit ormonale sono riportate in tabella 1. Il riscontro di una di queste condizioni rende pertanto verificare la funzionalità ipofisaria.

Tabella 1. Cause di deficit ormonale dell'ipofisi

Macroadenoma non secernente
Post-chirurgia, terapia radiante, post-parto
Sella vuota
Apoplessia ipofisaria, cisti tasca Ratke
Idiopatica spesso autoimmune (ipofisite linfocitaria)
Lesioni ipotalamiche tumorali ed infiltrative (craniofaringiomi, gliomi ott., germinomi; istiocitosi, sarcoidosi, TBC)
Trauma cranico con lesioni dell' ipotalamo / sezione peduncolo ipofisario
Farmaci

I test dinamici permettono di migliorare l'accuratezza delle informazioni che forniscono gli esami di laboratorio: in alcuni casi possono identificare anche forme disfunzionali lievi che comunque necessitano di trattamento o la sede della produzione ormonale se ipofisaria o in altri distretti corporei quali le ghiandole bersaglio e le forme ectopiche.

L'aumento della secrezione ormonale puo' interessare un solo ormone o piu' linee ormonali e determina la comparsa di malattie con sintomi specifici, ad es. Cushing da ipersecrezione di cortisolo, acromegalia da ipersecrezione di GH, iperprolattinemia da ipersecrezione di PRL, etc. Causa di ipersecrezione sono spesso gli adenomi ipofisari piccoli e grandi, alcuni piu' frequenti nelle donne (tabella 2). Molte condizioni anche fisiologiche possono influenzare i livelli ormonali in varia misura, ad es la prolattina aumenta durante la gravidanza e l'allattamento o a seguito della stessa puntura dell'ago per il prelievo (come il cortisolo); oppure puo' essere prodotta in forma non attiva che tuttavia il test di laboratorio nella pratica standard misura come quella attiva. E' evidente che il risultato degli esami ormonali deve essere interpretato sempre con molta attenzione.

Tabella 2. Cause patologiche di eccesso di produzione ormonale

PRL : micro o macro-adenomi secernenti 44% , macroadenomi, causa iatrogena o idiopatica, PCOs, insufficienza renale, ipotiroidismo etc
GH : macroadenoma (75%), adenoma misto: PRL o TSH, secrezione ectopica (NET), da epatopatia , IRC etc
ACTH : microadenomi (95%), secrezione surrenalica ed ectopica (NET), da epatopatia, insufficienza renale, depressione etc
TSH : molto raro , macroadenoma (92%), spesso misto: GH PRL gonadotropine (FSH, LH)

Gli adenomi ipofisari possono essere anche non secernenti. In questi casi, si puo' trattare di piccoli adenomi riscontrati anche incidentalmente in seguito ad esami radiologici di risonanza magnetica eseguiti per motivi diversi, in cui la produzione degli ormoni e' normale oppure di grossi adenomi (macroadenomi) che comprimendo l'ipofisi ne alterano la funzionalità.

Gli adenomi ipofisari grandi e invasivi possono causare sintomi dovuti alla loro massa, ad esempio cefalea, deficit visivi, diplopia, ptosi palpebrale, strabismo . Le alterazioni visive sono correlabili alla estensione extrasellare dell'adenoma, presente anche in una altra patologia, il craniofaringioma piu' specifico della età giovanile, che causa compressione sulle vie ottiche

Accertamenti di diagnostica clinica e strumentale di altre branche specialistiche.

Sono indicati per la diagnosi della patologia ipofisaria o per la diagnosi delle comorbidità.

Diagnostica neuroradiologica.

La RM encefalo mirata allo studio della sella turcica , cioe' della regione anatomica che contiene l'ipofisi, e' un esame molto sensibile che consente di evidenziare e definire la natura di lesioni anche piccole grazie allo studio dinamico con il mezzo di contrasto gadolinio. E' indicata per la diagnosi della causa della disfunzione ormonale (stati di ipo - o ipersecrezione ipofisaria, diabete insipido), lo studio e il follow-up post-chirurgico di lesioni condizionanti effetto massa (cefalea,

disturbi visivi, deficit neurologici, ipopituitarismo), la valutazione di lesioni clinicamente silenti riscontrate in modo occasionale con altre metodiche radiologiche come la TAC (incidentalomi). Solo gli apparecchi di risonanza chiusi hanno la sensibilità necessaria per lo studio dell'ipofisi, mai quelli aperti. Nel paziente claustrofobico, l'esame viene effettuato in sedazione profonda.

La TAC a tecnologia spirale e multistrato e' una indagine complementare alla RM, utile per la ricerca di calcificazioni patologiche ed alterazioni ossee del base del cranio dovute alla lesione e per la definizione dell'anatomia del seno sfenoidale, in caso di indicazione alla chirurgia. Viene utilizzata in urgenza nel sospetto di ipertensione endocranica e in caso di cefalea ad insorgenza acuta, disturbi visivi, deficit nervi cranici.

Cateterismo seni petrosi inferiori. E' una indagine complessa che viene eseguita dal neuroradiologo esperto in sala angiografica, consiste nel prelievo di sangue venoso dal sangue refluo dall'ipofisi (seni petrosi) mediante un catetere introdotto nelle vene della regione inguinale (o del collo) dopo l'iniezione dell' ormone CRH che stimola la produzione di ACTH. Confrontando i livelli di ACTH in questo sangue con quelli presenti nella vena del braccio , rappresentativo delle altre parti dell'organismo, è possibile fare la diagnosi di sede ipofisaria della ipersecrezione. L'esame e' utile per la diagnosi di micro-adenoma ACTH secernente non visualizzabile con la risonanza magnetica e per differenziare le forme a sede ipotalamo ipofisaria dalle forme periferiche, dette ectopiche.

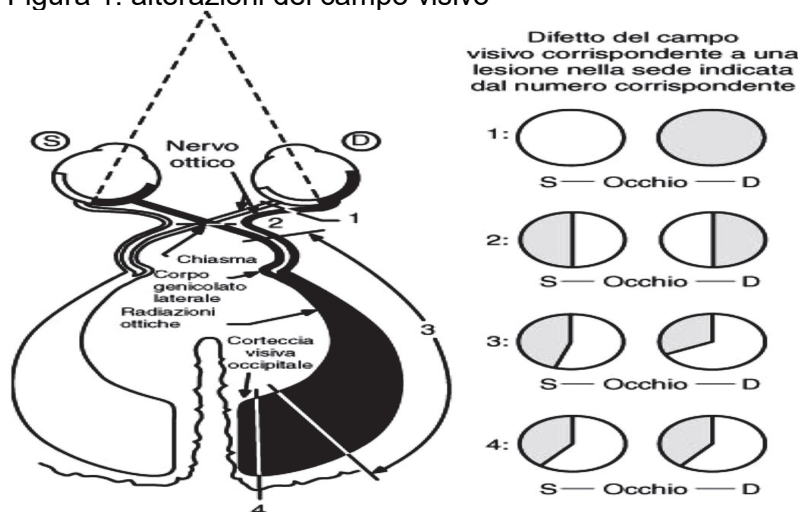
Diagnostica neuro - oftalmologica

La funzione visiva va indagata estesamente nella maggior parte dei pazienti con patologia espansiva ipotalamo-ipofisaria. Infatti le anomalie visive sono spesso il primo segno di una lesione in questa regione, sebbene in altri casi esse non vengono avvertite dalla persona anche quando sono presenti in stato avanzato.

a) Riduzione dell'acuità visiva: associata a pallore della papilla, che interessa specialmente la regione temporale, ma anche tutta la papilla nei casi di amaurosi (cecità monoculare). Lo stato della papilla viene valutato dall'oculista mediante oftalmometria (fondo dell'occhio)

b) Alterazioni o difetti del campo visivo (figura 1): quadrantopsia (supero- temporale: difetto 3 e 4 in figura), emianopsia (emicampo temporale dx/sn: difetto 2 in figura), amaurosi (cecità monoculare: difetto 1 in figura). Le alterazioni del campo visivo sono studiate dall'ortottista mediante l'esame neurologico del campo visivo o campimetria che necessita della collaborazione del paziente. Se questi non e' collaborante, si possono eseguire i potenziali evocati visivi (PEV): si tratta di una tecnica quantitativa, sensibile e specifica, che misura il tempo che intercorre tra uno stimolo visivo e il segnale registrato da particolari apparecchiature che rilevano l'attività elettrica del cervello, cioè di elettrodi posizionati sulla corteccia visiva in sede occipitale.

Figura 1: alterazioni del campo visivo



c) Alterazione della motilità dei nervo oculomotore: paralisi dei muscoli dell'occhio (oftalmoplegia), diplopia (visione doppia), strabismo , ptosi (palpebra cadente)

Gli accertamenti utili a diagnosticare le comorbidity sono diversi. Alcune patologie ipofisarie

determinano un aumento della ischemia coronarica e delle patologie aterosclerotiche di altri distretti vascolari, come la sindrome di Cushing e l'acromegalia; altre patologie un aumento del rischio neoplastico, in particolare l'acromegalia che può essere causa anche di gradi diversi di insufficienza respiratoria; altre patologie influiscono sullo stato nutrizionale, ad esempio l'ipopituitarismo che può causare un drastico calo di peso per il quale va consultato il nutrizionista. Alcune condizioni associate alla eccessiva produzione ormonale quali la malattia di Cushing e l'acromegalia, comportano modifiche delle caratteristiche fisiche della persona che rimangono evidenti per tutta la vita. In queste persone, l'approccio psicologico da parte di personale esperto può aiutare a migliorare lo stato emotivo e la qualità della vita futura del paziente

La terapia. Alla diagnosi del quadro clinico complessivo, segue il trattamento che può essere medico, chirurgico, radiante sia come primo trattamento sia nel corso del tempo.

La discussione interdisciplinare tra gli specialisti esperti di patologia ipofisaria è fondamentale per scegliere l'opzione terapeutica più indicata in ogni fase della malattia. Il PDTA del paziente ipofisario si avvale della stretta integrazione tra le varie figure sanitarie che insieme o in successione intervengono nella gestione della malattia di base e delle altre patologie associate. L'endocrinologo si occupa della terapia medica, anche con compilazione del piano terapeutico AIFA o regionale se richiesto; nel caso di trattamento chirurgico, contribuisce alla gestione clinica nel pre operatorio e nel post operatorio anche immediato seguendo il paziente durante il ricovero in neurochirurgia e lo riprende in carico in Day service dopo la dimissione. Il neurochirurgo gestisce ogni parte della fase chirurgica, dalla scelta dell'approccio in genere per via endoscopica transfenoidale spesso in collaborazione con l'otorinolaringoiatra, alla sua attuazione e rivalutazioni successive; il patologo definisce la diagnosi istologica della lesione integrando studio della morfologia, immunohistochimica e biologia molecolare; nelle forme estese invasive il radioterapista interviene per scegliere e gestire la tipologia di trattamento.

Il follow up. Dopo la diagnosi ed il primo trattamento, il paziente con patologia ipofisaria complessa prosegue il follow up ambulatoriale in Day Service secondo le modalità già indicate in cui si continua nel tempo la gestione clinica, diagnostica e terapeutica multidisciplinare.

La tipologia di approccio in Day Service, in cui il paziente non viene lasciato mai da solo, permette di gestire al meglio ogni fase della malattia ma anche solleva il paziente dal compito di programmare visite ed accertamenti multipli, ripetuti nel tempo, e gli consente di interagire in ogni momento con l'infermiere ed il suo endocrinologo, ovviando alle restrizioni tipiche delle visite ambulatoriali semplici.
