

# PROLATTINA

- Ormone polipeptidico contenente **198 amino acidi** e con peso molecolare di **22,000 daltons**.
- Circola nel sangue in diverse forme a peso molecolare diverso— **small** form (mol wt **22,000**), **big** form (mol wt **50,000**), **big-big** form (mol wt **>100,000**).
- La forma a peso molecolare più basso (22.000 daltons) è biologicamente attiva, e circa l'**80%** dell'ormone secreto è in questa forma.

# PROLATTINA

- Scoperta da **Sticker** nel **1928** (Veterinario).
- E' uno degli **ormoni da stress**.
- Ha una **breve emivita** (20 min)  
e
- **Ritmo circadiano legato al sonno**, con concentrazioni più alte al mattino presto e più basse nel pomeriggio.

# PROLATTINA

- E' secreta in modo **pulsatile**.
- La sua funzione principale è di **potenziare lo sviluppo mammario** durante la gravidanza e di **indurre la lattazione**.
- Tuttavia, la prolattina lega anche **recettori specifici** nelle *gonadi, cellule linfoide e negli epatociti*.

# Fisiopatologia

- La **Lattazione** è inibita dagli alti livelli di estrogeni e progesterone durante la gravidanza.
- Il rapido declino degli estrogeni e del **progesterone** nel postpartum permette la comparsa della lattazione.
- Durante la lattazione e l'allattamento al seno, **l'ovulazione può essere soppressa** a causa della soppressione delle gonadotropine da parte della prolattina.

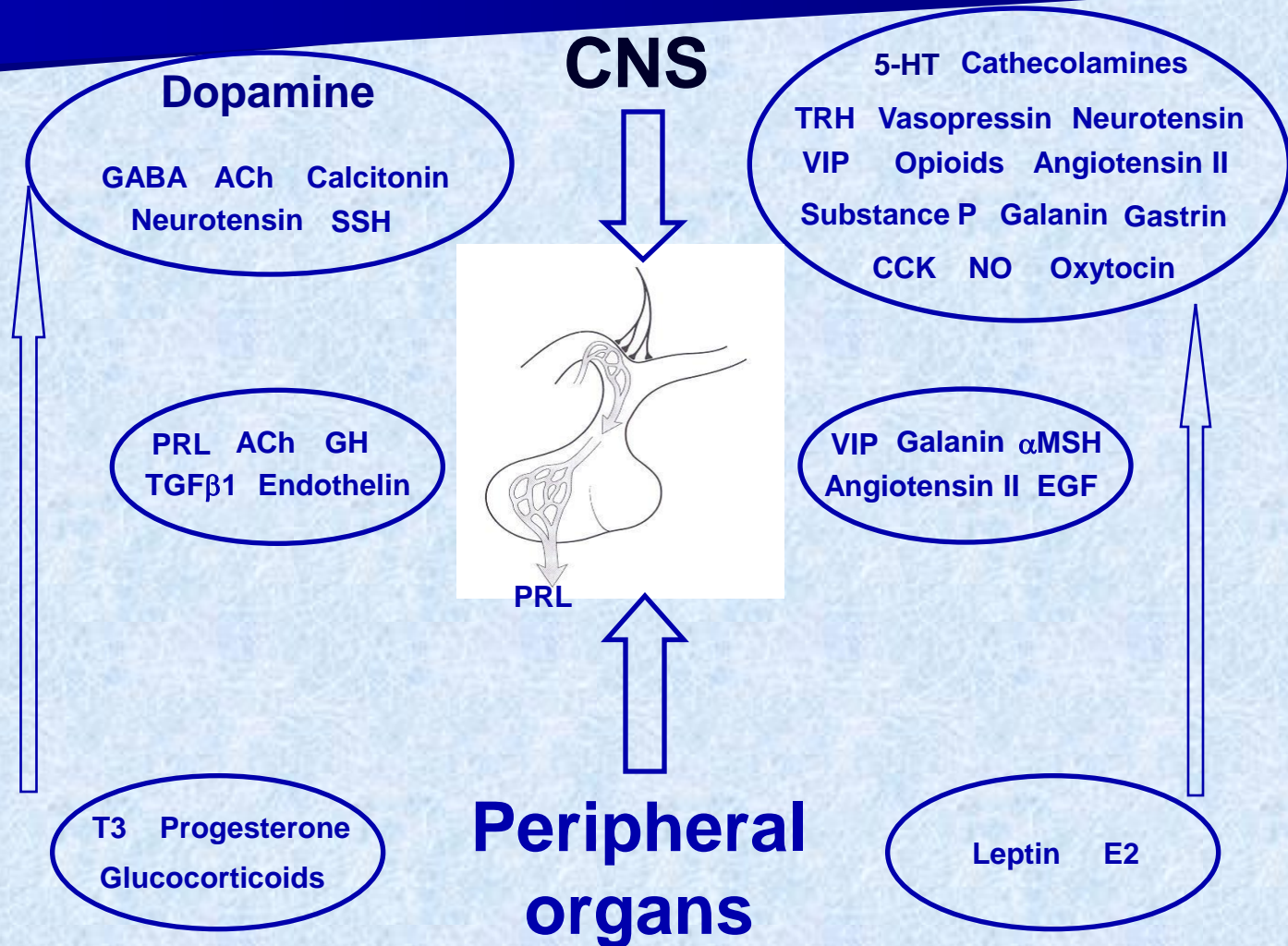
# PROLATTINA

- L'**estradiolo** stimola la proliferazione delle cellule pituitariche lattotrope, con conseguente aumento della quantità di queste cellule in premenopausa, specialmente durante la gravidanza.
- Normalmente le concentrazioni basali di PRL al mattino a digiuno sono inferiori a 30 ng/mL.
- L'**iperprolattinemia** è una condizione caratterizzata da incremento della prolattina sierica.

# MAJOR AGENTS REGULATING PROLACTIN SECRETION

## INHIBITING FACTORS

## STIMULATING FACTORS



# Fisiopatologia

- La Dopamina (Prolactin Inhibiting Factor PIF) esercita l'*influenza dominante* sulla secrezione di prolattina.
- La secrezione di prolattina è sotto un controllo inibitorio tonico della dopamina, che agisce via recettori di tipo D2 localizzati sulle cellule lattotrope.

# Fisiopatologia

- La produzione di PRL può essere stimolata da peptidi ipotalamici, quali il Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) ed il Vasoactive Intestinal Peptide (VIP).
- Quindi, un ipotiroidismo primitivo (uno stato di alto TRH) può causare iperprolattinemia.
- VIP aumenta la prolattina in risposta alla suzione, probabilmente per una sua azione su recettori che aumentano l'AMP ciclico (c AMP).



# Manifestazioni dell'iperprolattinemia

## ❖ Nelle femmine :

### ■ Galattorrea (lattazione non-puerperale)

- Unilaterale o bilaterale
- Continua o intermittente

### ■ Disfunzioni Ovulatorie

- Oligo-ovulazione
- Anovulazione

### ■ Disturbi Mestruali

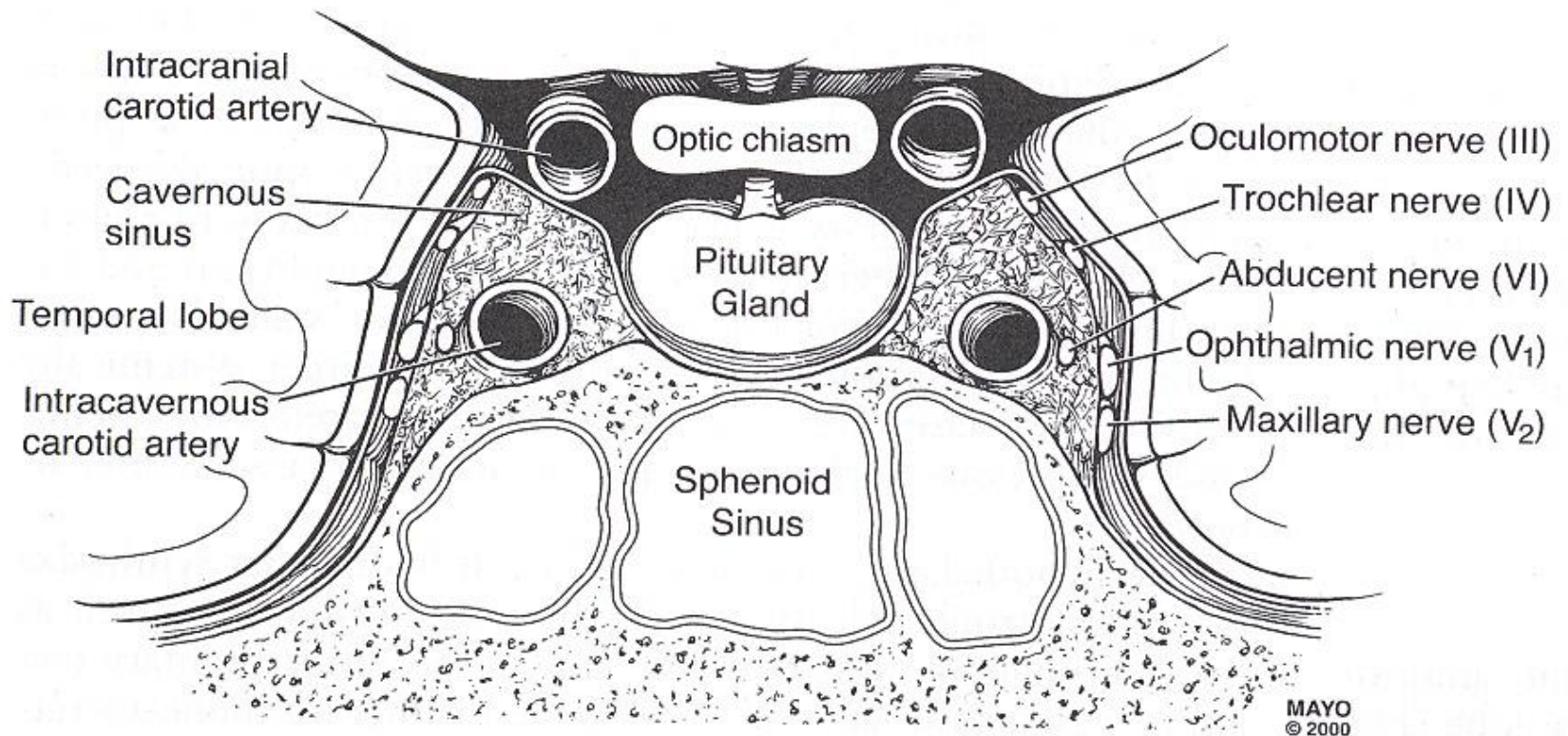
- Oligomenorrea
- Ipomenorrea
- Amenorrea

# Manifestazioni dell'iperprolattinemia

- Osteoporosi
- Manifestazioni Nervose (cefalea)
- Deficit del campo visivo (emianopsia bitemporale)
- Irsutismo

## ❖ Nei maschi:

- Impotenza
- Oligospermia
- Ginecomastia
- Cefalea
- Osteoporosi
- Deficit del campo visivo





# Iperprolattinemia

■ è presente nel:

- ❖ 15–20% dei casi di amenorrea secondaria o oligomenorrea.
- ❖ 30% dei casi di galattorrea o infertilità.
- ❖ 75% dei casi con la combinazione amenorrea E galattorrea.

# Cause di iperprolattinemia

## Fattori fisiologici

- Dolore
- Stimolazione del capezzolo
- Gravidanza
- Esame pelvico
- Esercizio fisico
- Sonno

## Farmaci

- Dopamino-antagonisti
- Agenti Dopamine-depleting
- Narcotici

## Fattori patologici

- Ipotalamo
- Ipofisi
- Tiroide

**Iperprolattinemia Idiopatica**

**Table 1** Major physiologic and pathologic causes of hyperprolactinemia

Physiologic	Pathologic		
	Pituitary disorders	CNS disorders	Systemic diseases
Pregnancy	Prolactinomas	Tumors	Severe Hypothyroidism
Breast feeding	Mixed pituitary	Granulomatous	Epathic cirrhosis
Breast stimulation	adenomas	diseases	Chronic renal
Sleep	Cushing's disease	Vascular disorders	failure
Stress	Acromegaly	Autoimmune disorders	Polycystic ovary
	Not secreting adenomas	Hypothalamic tumours	syndrome
	Empty sella syndrome	or metastasis	Estrogen-secreting
	Pituitary stalk section	Cranial irradiation	tumours
	or tumours	Seizures	Pseudocyesis
	Lymphoid hypophysitis		Chest wall trauma
			Herpes zooster

Adapted from Molitch 1992

# Iperprolattinemia indotta da farmaci

## ❖ Dopamine-depleting agents :

- Aldomet
- Reserpina

## ❖ Dopamino-antagonisti :

- Clorpromazina
- Promazina
- Butirofenone (aloperidolo)
- Metoclopramide (plasil)
- Domperidone (motilium)
- Sulpiride



# Iperprolattinemia indotta da farmaci

- **Stimolatori delle cellule lattotrope**
  - Estrogeni
  - TRH
- **Narcotici**
  - Morfina
  - Codeina
  - Metadone
- **Anfetamine**
- **Bloccanti recettore H2**
  - Cimetidina
  - Ranitidina

# Cause ipotalamiche

- **Craniofaringioma (Tumore della tasca di Rathke).**
- Possono essere cistici, solidi, o misti, e **calcificazioni** sono spesso visibili durante esami radiografici.

# Cause ipofisarie

- Vari tipi di tumori ipofisari, l'iperplasia delle cellule lattotrope e la sindrome della sella vuota possono essere associati ad iperprolattinemia.
- 80% di tutti gli adenomi ipofisari secernono prolattina.
- Il più comune tumore ipofisario associato ad iperprolattinemia è il prolattinoma, suddiviso in
  1. **Microadenoma** se il diametro è inferiore a 1 cm e
  2. **Macroadenoma** se più grande.

# Segni di invasione dell'adenoma

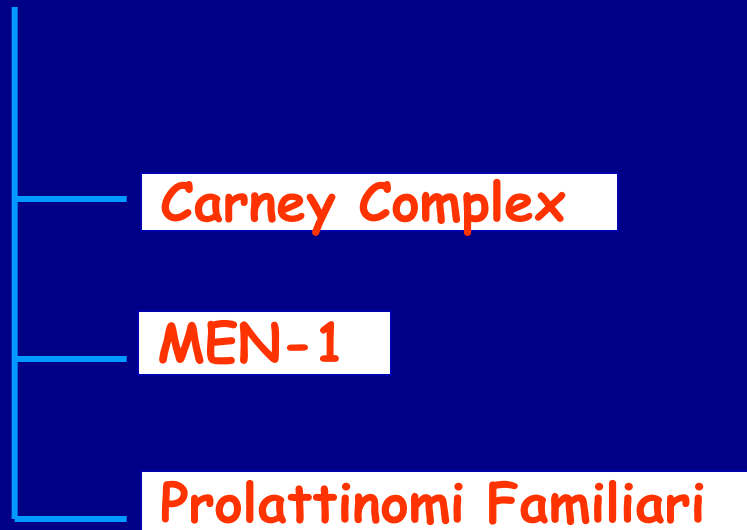
- Cefalea (50% dei casi) ■
- Emianopsia bitemporale (coinvolgimento del chiasma) ■
- Oftalmoplegia e diplopia (sconfinamento nel seno cavernoso con coinvolgimento dei nervi oculomotori III, IV e VI) ■
- Rinoliquorrea (infiltrazione del pavimento sellare) ■
- Crisi epilettiche (estensione extra- e sovra-sellare in direzione dei lobi temporali) ■
- Idrocefalo (invasione del terzo ventricolo) ■
- Ipopituitarismo ■
- Iperprolattinemia ■

**Il 30-40% dei microprolattinomi infiltra i tessuti circostanti**

# Prolattinoma

Forme sporadiche: frequenti

Clustering familiari: rari



# Sindrome della sella vuota

- Estensione dello spazio subaracnoideo che determina compressione della ghiandola ipofisaria e **allargamento della sella turcica** che può essere associato a galattorrea e iperprolattinemia

# Ipotiroidismo

- Circa il 3-5% dei soggetti con iperprolattinemia hanno ipotiroidismo, e quindi il TSH, l'indicatore più sensibile di ipotiroidismo, deve essere misurato in tutti i soggetti con iperprolattinemia.

# **Indicazioni per la determinazione della PRL**

- Amenorrea Secondaria
- Galattorrea
- Disfunzione Ovulatoria
- Infertilità di natura non determinata
- Maschi oligospermici

**Non tutti i pazienti iperprolattinemici mostrano galattorrea e la galattorrea può essere presente con normali concentrazioni di prolattina**



# Galattorrea

- E' importante discriminare secrezioni che risultano da fattori intrinseci mammari dalla vera galattorrea.
- La Galattorrea è definita come la secrezione non puerperale di latte e può essere confermata se necessario tramite la visualizzazione di gocce di grasso nella secrezione utilizzando un microscopio ottico.

# Galattorrea

- La Galattorrea è raramente presente in patologie intrinseche mammarie, che sono normalmente associate a secrezione purulenta, chiara, giallosierosa, multicolore o ematica.

# Galattorrea

- La galattorrea isolata, con *mestruazioni normali e normali livelli sierici di prolattina*, si verifica **fino al 20%** delle donne durante la loro vita.

# Galattorrea

- L'iperprolattinemia è documentabile nel 15-25% delle donne con amenorrea, e nel 75% delle donne con amenorrea E galattorrea.
- Quindi, la determinazione della prolattina sierica è indicata in tutti i casi di galattorrea.

**Se una causa ovvia di iperprolattinemia non è presente o se un tumore è sospettato, una RMN regione ipotalamo-ipofisaria con m.d.c. paramagnetico deve essere effettuata.**

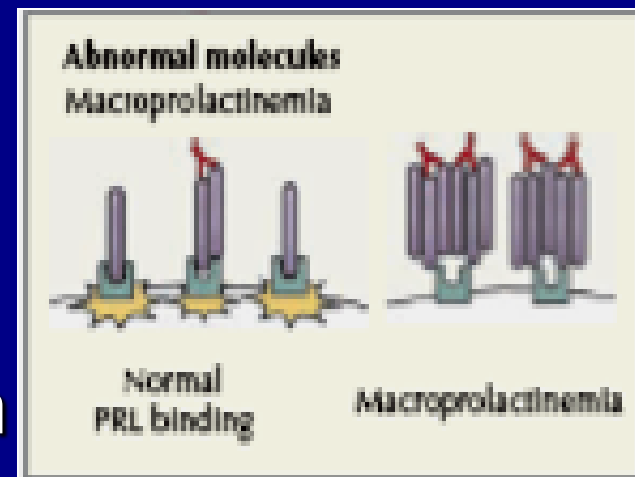
- Un **prolattinoma** è probabile se la concentrazione di prolattina è superiore a 250 ng/mL e meno probabile per concentrazioni inferiori a 100 ng/mL.
- I prolattinomi si suddividono in 2 gruppi:
- **(1) Microadenomi** (più frequenti in donne in premenopausa), di diametro inferiore a 10 mm e
- **(2) Macroadenomi** (più frequenti nei maschi e in donne in postmenopausa), che sono di diametro superiore a 10 mm.

**Se una causa ovvia di iperprolattinemia non è presente o se un tumore è sospettato, una RMN regione ipotalamo-ipofisaria con m.d.c. paramagnetico deve essere effettuata.**

- Se la causa responsabile di iperPRL (fisiologica, medica, farmacologica) non può essere determinata e la RMN non identifica un adenoma, la diagnosi è di **iperprolattinemia idiopatica.**

# Macroprolattinemia

- Aumento apparente della concentrazione sierica di prolattina senza sintomi.
- Le molecole sieriche di prolattina possono polimerizzare e legarsi conseguentemente ad immunoglobuline G (IgG).
- Questa forma di prolattina non può legarsi ai recettori della prolattina e non determina una risposta sistemica.
- In pazienti asintomatici con iperprolattinemia, questa condizione deve essere considerata



# Macroprolattinemia

- Donne con macroprolattinemia possono concepire normalmente.
- Questa condizione non richiede trattamento.



# Management

- Ricordate che ci sono 4 cause note di iperprolattinemia
  1. Gravidanza
  2. Farmaci
  3. Ipotiroidismo
  4. Tumor ipotalamo-ipofisari
- Ricordate che non è indispensabile trattare donne iperprolattinemiche asintomatiche, ma un **follow-up deve essere effettuato**.
- Ricordate che il problema **non sparisce** con la gravidanza

# Trattamento Medico

- Le indicazioni per il trattamento includono la presenza di sintomi significativi quali :

1. Galattorrea invalidante,
2. Amenorrea, ed infertilità;
3. Presenza di deficit del campo visivo e/o paralisi di nervi cranici;
4. Imaging patologico quali detezione di tumore ipofisario,
5. Riduzione della libido,
6. Osteopenia o osteoporosi.

# Obiettivi del trattamento Medico

1. Sopprimere la secrezione di prolattina e le sue conseguenze cliniche e biochimiche,
2. Ridurre la dimensione del prolattinoma, e
3. Prevenire la sua progressione o ricorrenza.

# Dopamino-agonisti

- Sono il trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti con disturbi iperprolattinemici.
- Questi agenti sono estremamente efficaci nel:
  1. Ridurre i livelli sierici di prolattina,
  2. Eliminare la galattorrea,
  3. Restaurare la funzione gonadica, e
  4. Ridurre la dimensione del prolattinoma.

# Dopamino-agonisti

Agonista	Natura	Dose	Mantenimento
Bromocriptina (Parlodel)	Ergot	2.5-10 mg/die	7.5 mg/d
Lisuride	Ergot	0.1-0.2 mg/die	0.1 mg/d
Quinagolide	Ergot	25-300 $\mu$ g/die	75 $\mu$ g/d
Cabergoline (Dostinex)	Ergot	0.25-1 mg/TWW	1 mg/settimana

# Key points

- **La Cabergolina** è più efficace e meglio tollerata della bromocriptina.
- **I Dopamino-agonisti** sono il trattamento di scelta nella maggior parte dei pazienti con disordini iperprolattinemici.

# Key points

- La RMN ipotalamo-ipofisaria deve essere effettuata se i livelli di prolattina sono significativamente aumentati o se vi è il sospetto di un tumore ipotalamo-ipofisario.

# KEY POINTS

- Circa il **3-5%** degli individui con iperPRL hanno **ipotiroidismo**.
- Circa l'**80%** di tutti i **tumori ipofisari** secerne prolattina.
- Circa il **25%** degli individui con **Acromegalia** e il **10%** di quelli con **Malattia di Cushing** hanno iperprolattinemia.
- Circa il **10%** degli individui con allargamento sellare hanno **una sindrome della sella vuota**.



# KEY POINTS

- **Studi autoptici** indicano che prolattinomi sono presenti in circa il **10%** della popolazione.
- Circa il **50%** delle donne con **iperprolattinemia** hanno un **prolattinoma**, e quasi tutte quelle con livelli sierici di prolattina superiori a 200 ng/ml.
- Circa il **20%** delle donne con **galattorrea** e **35%** di quelle con **amenorrea e galattorrea** ha un **prolattinoma**.

# KEY POINTS

- La maggior parte dei macroadenomi cresce con il tempo; quasi nessuno dei microadenomi cresce.
- L' iniziale tasso di cura post-operatoria dei microadenomi è circa 80% e dei macroadenomi 30%, ma il tasso di recidiva a lungo termine è di circa il 20% per entrambi.

# KEY POINTS

- I dopamino-agonisti riducono le dimensioni di circa l'80-90% dei macroadenomi.
- In corso di gravidanza in donne con microadenomi, **meno dell'1%** sviluppa difetti visivi, incremento tumorale, o segni neurologici; circa il **20% delle donne con macroadenomi** ha questi cambiamenti negativi in gravidanza
- La gravidanza aumenta la probabilità che i livelli di prolattina si riducano o diventino normali nel tempo.

# Drugs safety in Pregnancy

FDA system for classifying drugs  
based on potential to cause birth defects (1996)

<b>A</b>	No Risk
<b>B</b>	Animal: No Risk Human: Not Adequate
<b>C</b>	Animal: Toxicity Human: Not Adequate
<b>D</b>	Human: Risk
<b>E</b>	Human: Great Risk

**Bromocriptine and cabergoline are classified as B**

# KEY POINTS

- La terapia sostitutiva estrogenica o la pillola contraccettiva non stimola la crescita di microprolattinomi e può essere usata per la terapia dell'iperprolattinemia e dell'ipoestrogenismo conseguente.

# ESTROGENS AND HYPERPRL

- L'iperPRL estrogeno-indotta è direttamente dipendente dal grado di estrogenizzazione.
- Quantità fisiologiche di estrogeni determinano, nelle donne, minimi incrementi dei livelli basali di PRL
  - Maggiori quantità, come in gravidanza, aumentano la concentrazione basale di PRL

# KEY POINTS

- L'induzione della gravidanza con dopamino-agonisti non si associa ad un aumentato rischio di anomalie congenite, aborto spontaneo o gravidanze gemellari.
- Circa l'**85%** delle pazienti con prolattinomi non hanno cambiamenti dei livelli di prolattina o delle dimensioni del tumore dopo il parto, **10% migliorano**, e **5% peggiorano**.

# KEY POINTS

- Il trattamento chirurgico dei prolattinomi è raccomandato solo per i pazienti che non rispondono o non sono complianti alla terapia medica.



# **ORMONE DELLA CRESCITA**

- ▲ GH receptors
- GHS receptors
- GHRH receptors
- \* SRIF receptors

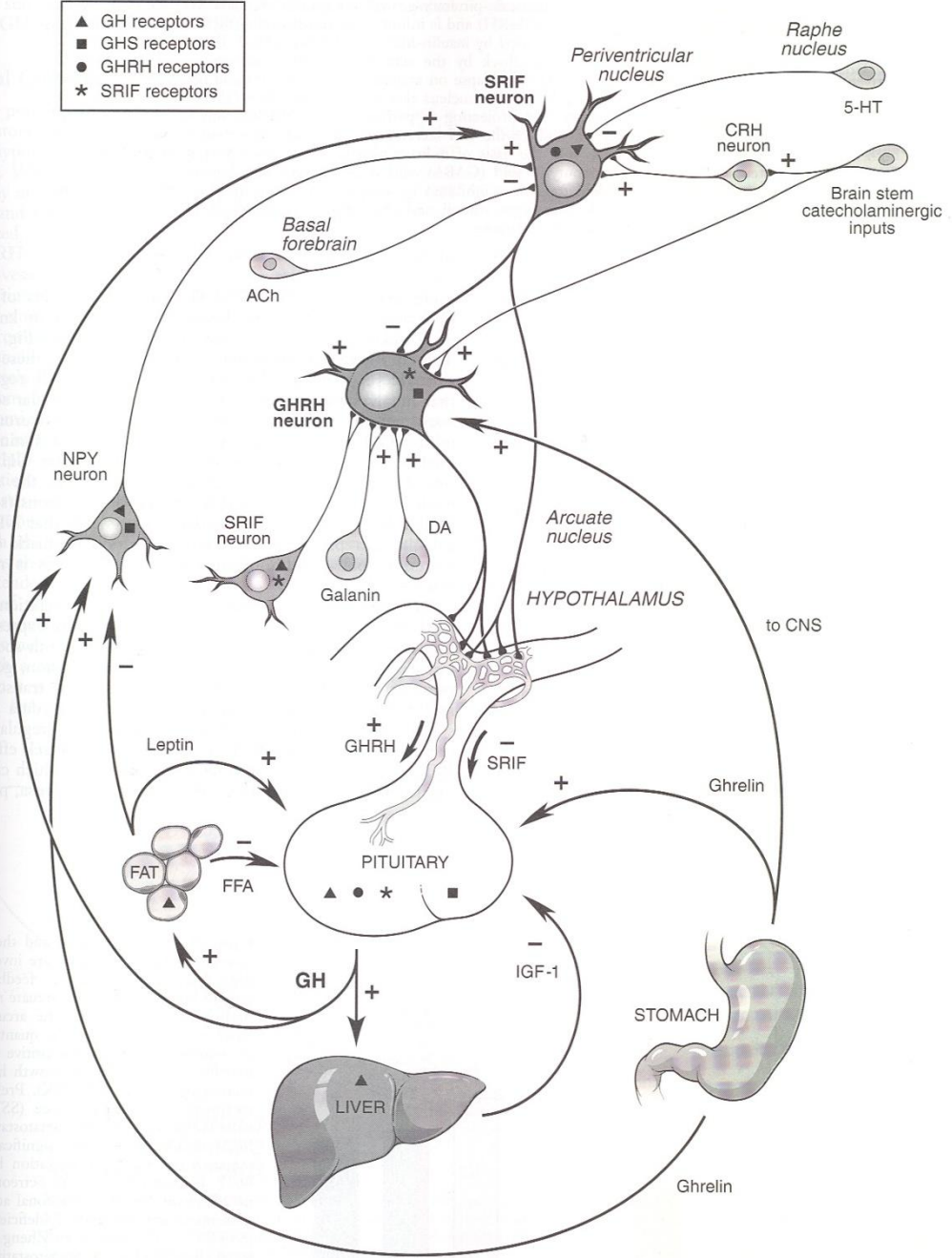
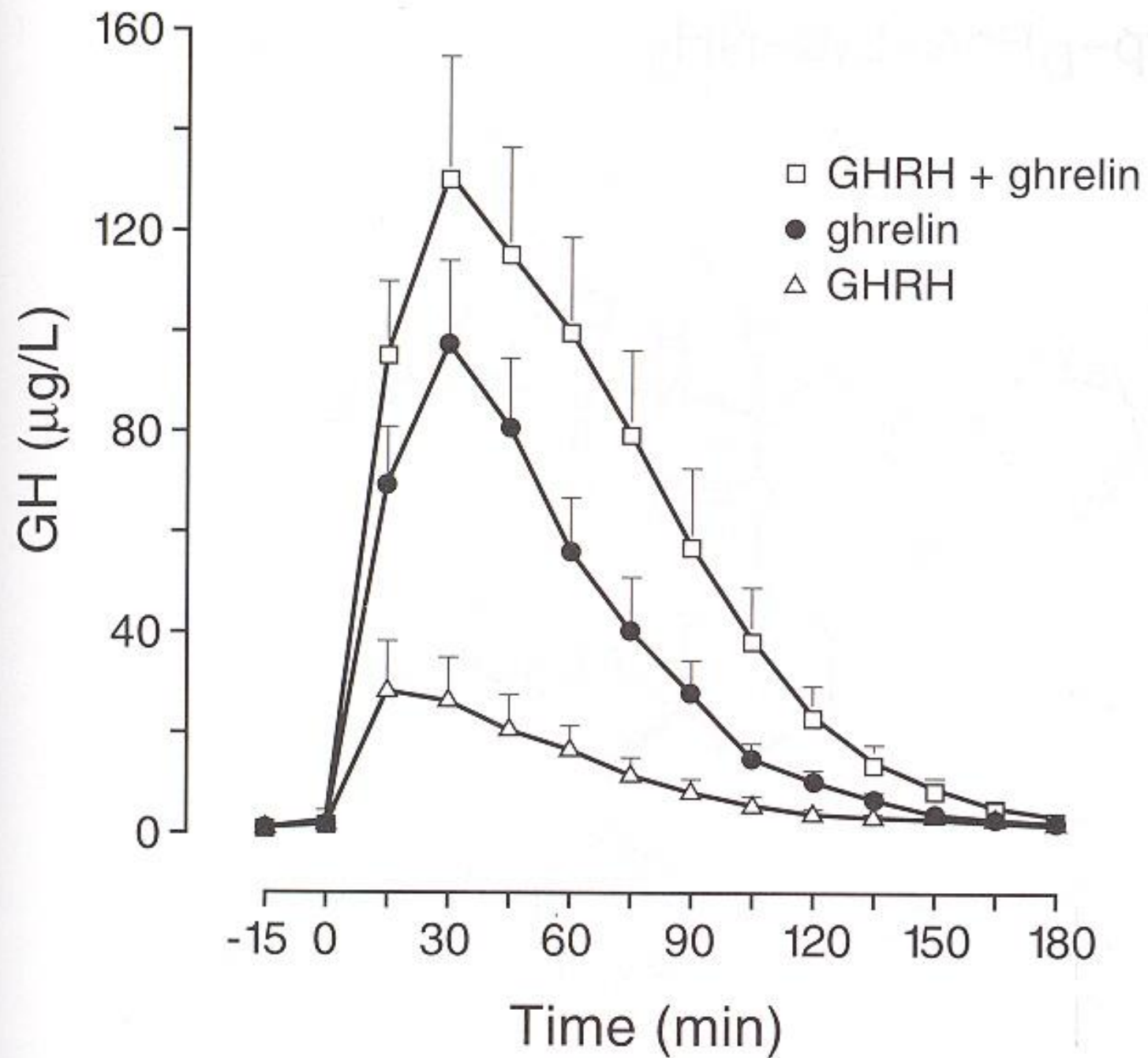
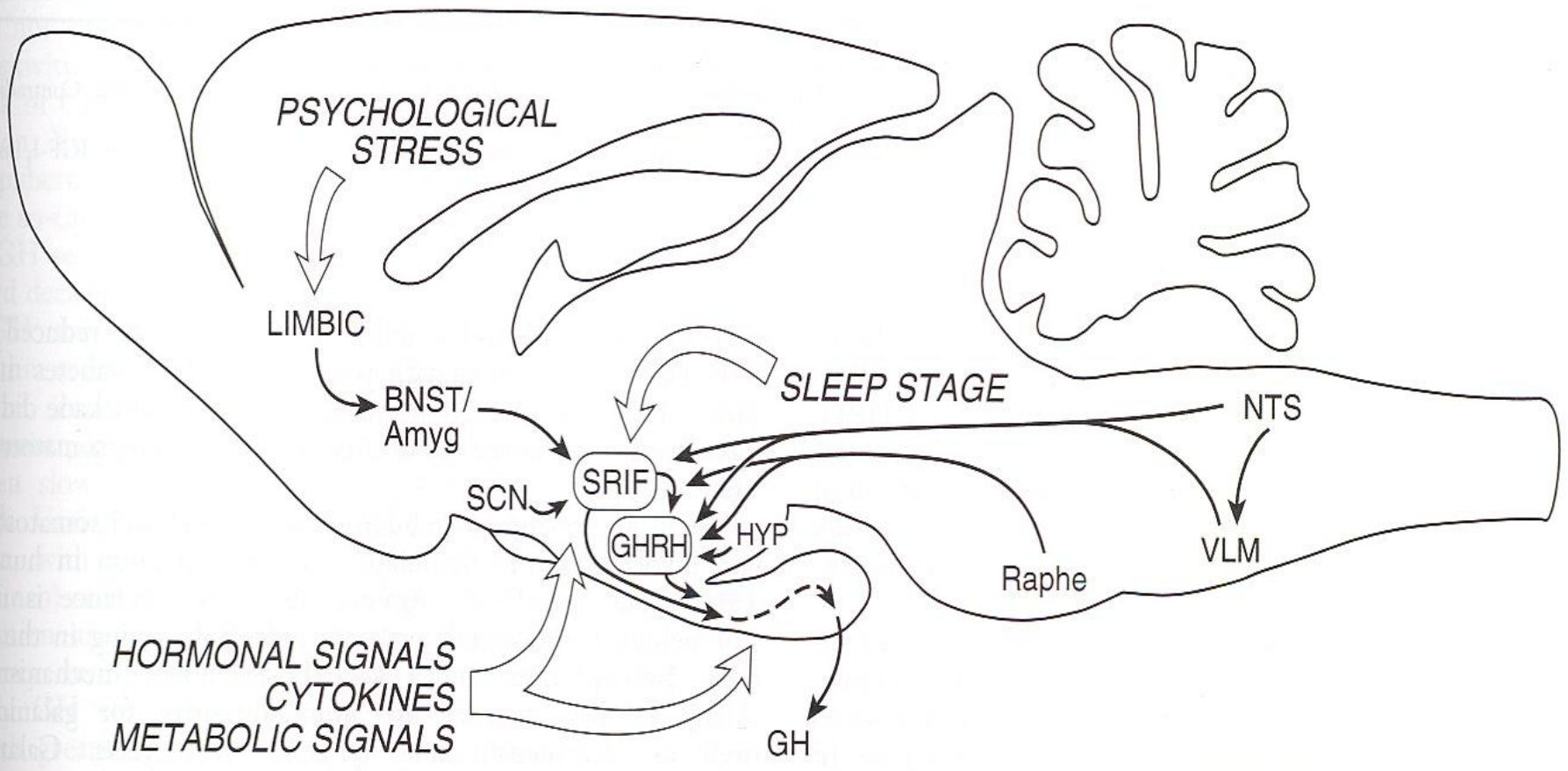


Figure 7-30. See legend on following page





**Table 7-6.** Factors That Change Growth Hormone Secretion in Humans

Physiologic	Hormones and Neurotransmitters	Pathologic
	<b>Stimulatory Factors</b>	
Episodic, spontaneous release Exercise Stress Physical Psychological Slow wave sleep Postprandial glucose decline Fasting	Insulin hypoglycemia 2-Deoxyglucose Amino acid infusions Arginine, lysine Neuropeptides GHRH Ghrelin Galanin Opioids ( $\mu$ -receptors) Melatonin Classical neurotransmitters $\alpha_2$ -Adrenergic agonists $\beta$ -Adrenergic antagonists M1-cholinergic agonists 1D-serotonin agonists H1-histamine agonists GABA (basal levels) Dopamine (? receptor) Estrogen Testosterone Glucocorticoids (acute)	Acromegaly TRH LHRH Glucose Arginine Interleukins 1, 2, 6 Protein depletion Starvation Anorexia nervosa Renal failure Liver cirrhosis Type 1 diabetes mellitus
	<b>Inhibitory Factors*</b>	
Postprandial hyperglycemia Elevated free fatty acids Elevated GH levels Elevated IGF-I (pituitary) Rapid eye movement (REM) sleep Senescence, aging	Glucose infusion Neuropeptides Somatostatin Calcitonin Neuropeptide Y (NPY) <sup>†</sup> Corticotropin-releasing hormone (CRH) <sup>†</sup> Classical neurotransmitters $\alpha_{1/2}$ -Adrenergic antagonists $\beta_2$ -Adrenergic agonists H1-histamine antagonists Serotonin antagonist Nicotinic cholinergic agonists Glucocorticoids (chronic)	Acromegaly L-Dopa D2R DA agonists Phentolamine Galanin Obesity Hypothyroidism Hyperthyroidism

**Table 7-7.** Characteristics of the Human Somatostatin Receptors

<b>Characteristic</b>	<b>SSTR1</b>	<b>SSTR2</b>	<b>SSTR3</b>	<b>SSTR4</b>	<b>SSTR5</b>
Chromosome	14q13	17q24	22q13.1	20p11.2	16p13.3
Tissue distribution	Brain Pituitary Islet Stomach Kidney Liver	Brain Pituitary Islet Stomach Kidney	Brain Pituitary Islet Stomach	Brain Islet Stomach Lung Placenta	Brain Pituitary Islet Stomach

**Table 7-8.** Biologic Actions of Somatostatin Outside the Central Nervous System

---

**Inhibits Hormone Secretion by**

Pituitary gland

GH, thyrotropin, ACTH,  
prolactin

Gastrointestinal tract

Gastrin

Secretin

Gastrointestinal polypeptide

Motilin

Glicentin (enteroglucagon)

VIP

Pancreas

Insulin

Glucagon

Somatostatin

Genitourinary tract

Renin

---

**Inhibits Other Gastrointestinal Actions**

Gastric acid secretion

Gastric and jejunal fluid secretion

Gastric emptying

Pancreatic bicarbonate secretion

Pancreatic enzyme secretion

(Stimulates intestinal absorption  
of water and electrolytes)

Gastrointestinal blood flow

AVP-stimulated water transport

Bile flow

**Extra Gastrointestinal Actions**

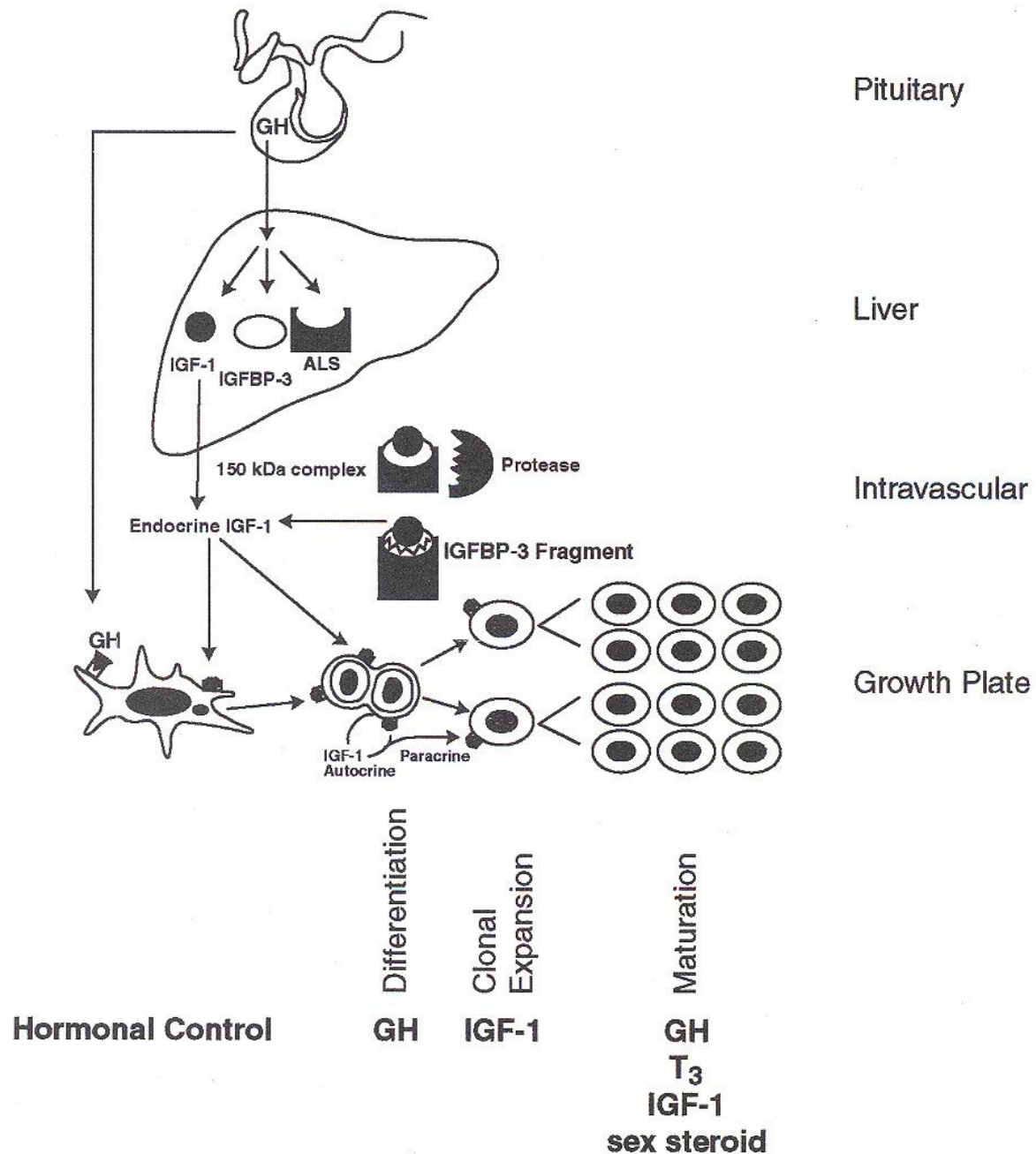
Inhibits the function of activated  
immune cells

Inhibition of tumor growth

---

GH, growth hormone; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; AVP, arginine vasopressin; VIP, vasoactive intestinal peptide.

**Figure 8-40.** Integrated model of the growth hormone-insulin-like growth factor binding protein-IGF (GH-IGF-BP-IGF) axis in the growth process. Three mechanisms are proposed: (1) GH stimulates IGF-I production, and circulating IGF-I (endocrine IGF-I) acts at the growth plate; (2) GH regulates hepatic production of IGF-BP3 and acid-labile subunit (ALS): IGF-I binds to IGFBP-3 and thereafter with ALS, forming the 150-kd ternary complex; proteases cleave into fragments that release IGF-BP3 into fragments that release IGF-I in the intravascular space and at the growth plate; and (3) GH induces differentiation local IGF-I production, and IGF-I acts through an autocrine and paracrine mechanism to stimulate cell division. (From Spagnoli A, Rosenfeld RG. The mechanism by which growth hormone brings about growth: The relative contributions of growth hormone and insulin-like growth factors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 615-631.)

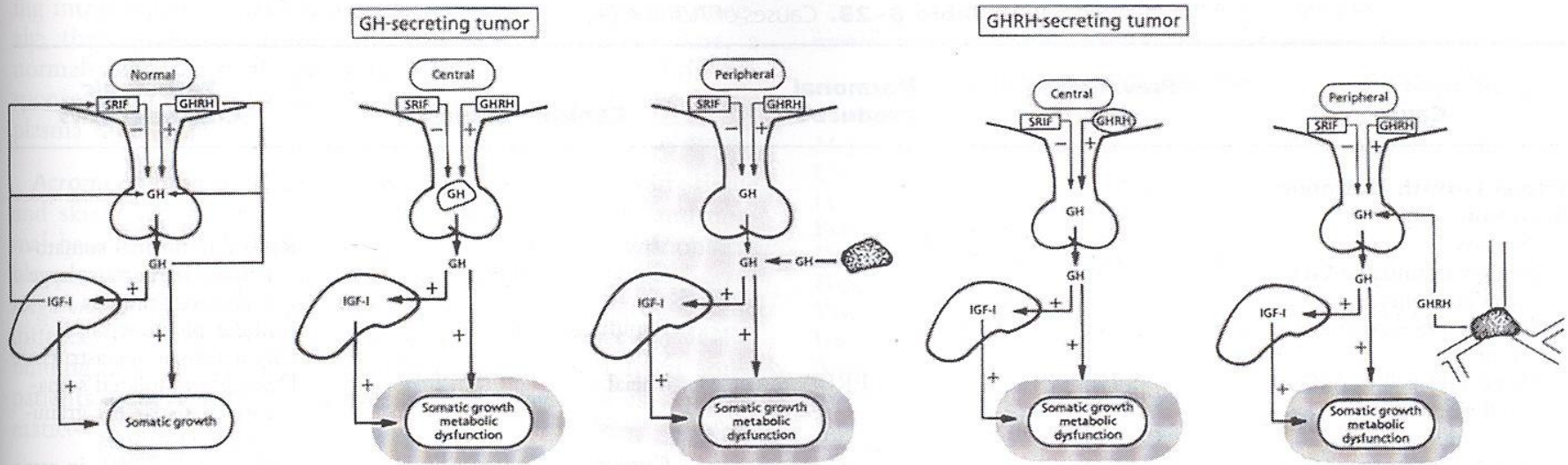




**Table 8–20.** Adult Somatotropin Deficiency

<b>Observation</b>	<b>Effects of Growth Hormone Replacement</b>
<b>Clinical</b>	
<b>Impaired quality of life</b>	
Decreased energy and drive	Mood and energy uplift
Poor concentration	Enhanced vitality
Low self-esteem	Improved physical mobility
Social isolation	Social isolation improved
<b>Body composition changes</b>	
Increased body fat mass with altered distribution	Increased lean body mass
Increased waist-hip ratio	Decreased fat mass
Decreased lean body mass	Increased bone mass
<b>Reduced exercise capacity</b>	
Reduced maximum O <sub>2</sub> uptake	Increased maximum O <sub>2</sub> uptake
Impaired cardiac function	Increased maximum power
Reduced muscle mass	
<b>Cardiovascular risk factors</b>	
Cardiovascular structure and function impaired	Increased stroke volume
Abnormal lipid profile	Increased diastolic volume
Decreased fibrinolytic activity	Increased left ventricular wall mass
Atherosclerosis	Atherosclerosis impact
Omental obesity	
Insulin resistance	
Sialic acid increased	
Lower exercise frequency and duration	
<b>Imaging</b>	
Pituitary: mass or structural damage	Decreased adipocyte size
Bone: reduced density	Increased lipolysis
Abdomen: excess omental adiposity	Decreased lipogenesis
<b>Laboratory</b>	
Evoked GH response (see Table 8–21)	Increased IGF-I levels
IGF-I and IGF-BP3 low or normal	Increased BMR
Lipid disorders	Decreased LDL with probable increased HDL
Concomitant gonadotrophin, TSH, and/or ACTH reserve deficits	Transient hyperglycemia
	Increased T <sub>3</sub> levels
	Salt and water retention

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; BMR, basal metabolic rate; GH, growth hormone; HDL, high-density lipoprotein; IGF-I, insulin-like growth factor I; IGF-BP3; IGF-binding protein 3; LDL low-density lipoprotein; T<sub>3</sub>, triiodothyronine; T<sub>4</sub>, thyroxine.



**Serum levels**  
 Fasting a.m. GH < 5 µg/l  
 IGF-I < 2.5 ng/ml  
 GHRH < 10 ng/l

**Dynamic GH responses**  
 Glucose < 1 µg/l

**Imaging**  
 Pituitary  
 Abdomen/chest  
 Relative frequency

	GH-secreting tumor (Central)	GH-secreting tumor (Peripheral)	GHRH-secreting tumor (Central)	GHRH-secreting tumor (Peripheral)
<b>Serum levels</b>	Elevated (95%) Elevated (95%) Normal	Elevated Elevated Normal	Elevated Elevated Normal	Elevated Elevated Elevated
<b>Dynamic GH responses</b>	Nonsuppressed (90%) or stimulated (10%)	Nonsuppressed	Nonsuppressed	Nonsuppressed
<b>Imaging</b>	Adenoma (95%) Empty sella (5%)	Normal or small	Hypothalamic tumor and enlarged pituitary	May be enlarged sella
<b>Abdomen/chest</b>	Normal	Mass	Normal	Mass
<b>Relative frequency</b>	95%	< 1%	< 1%	5%

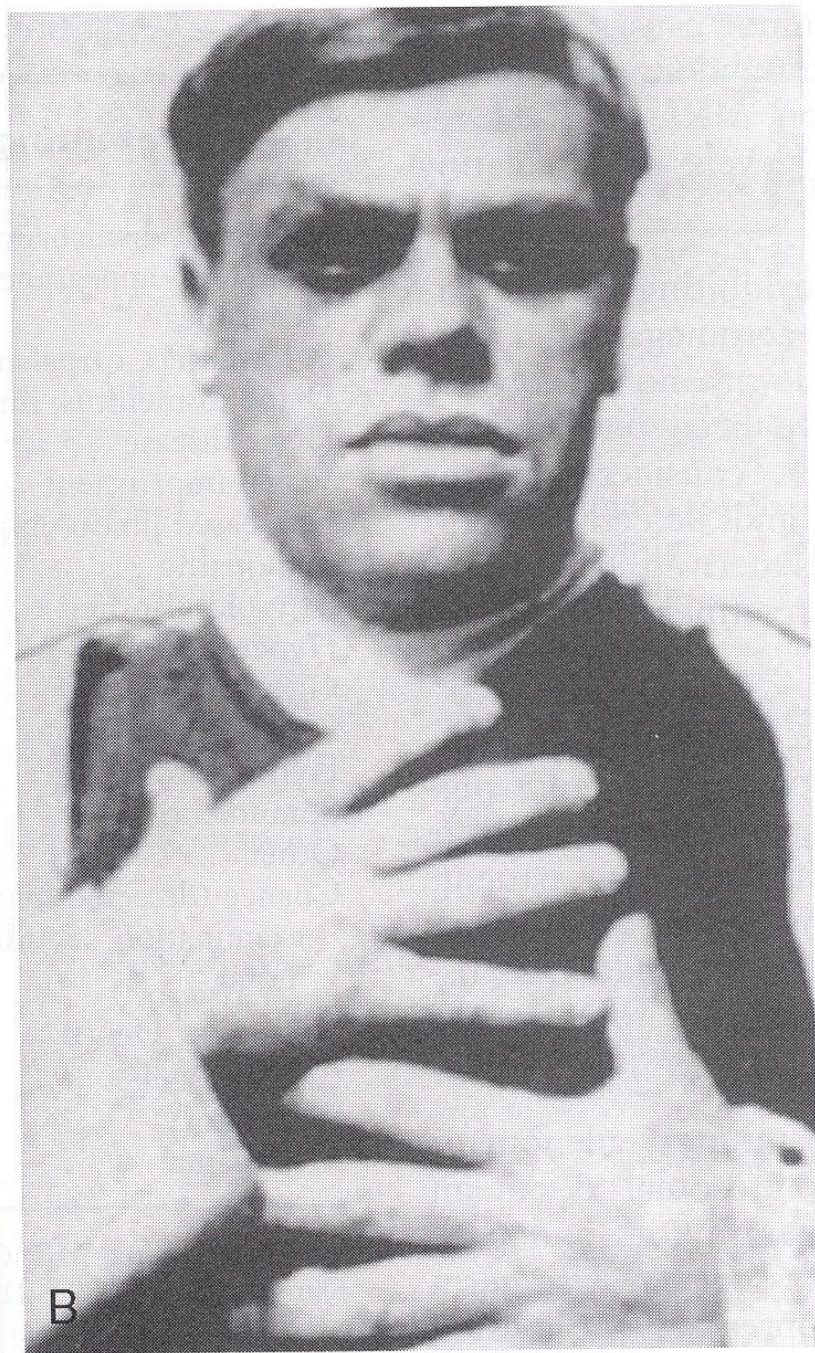
**Figure 8-47.** Pathogenesis and diagnosis of acromegaly. GH, growth hormone; GHRH, growth hormone-releasing hormone; IGF, insulin-like growth factor type I; SRIF, somatostatin. (From Melmed S. Acromegaly. N Engl J Med 1990; 322:966-977.)

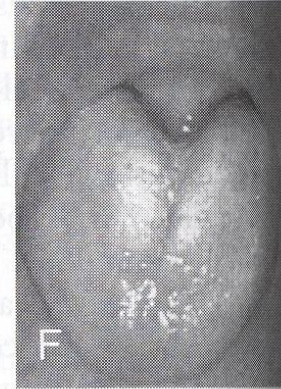
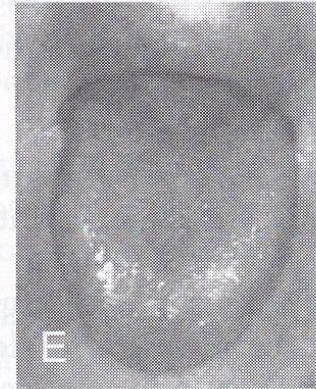
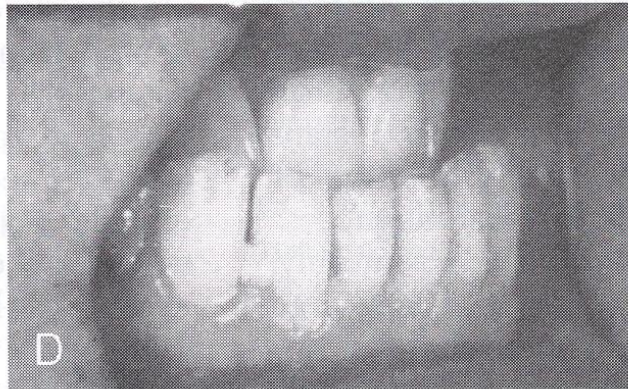
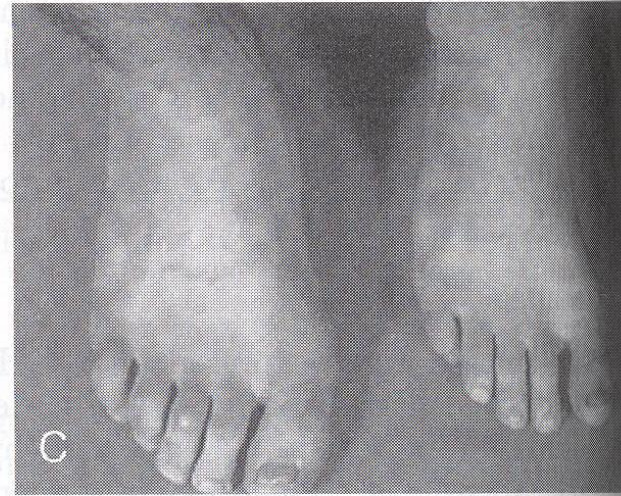
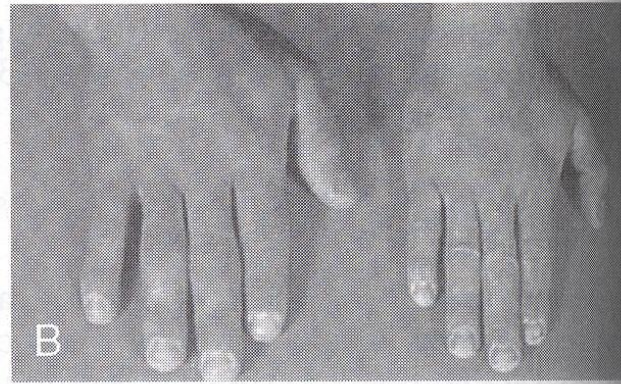
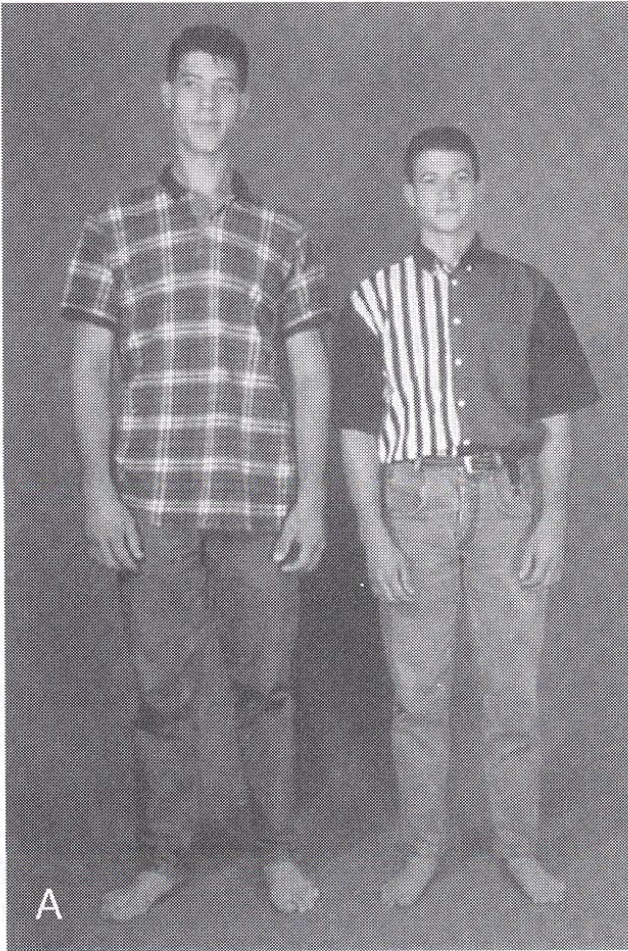
**Table 8-24.** Presentation of Acromegaly\*

<b>Presenting Chief Complaint</b>	<b>Frequency (%)</b>
Menstrual disturbance	13
Change in appearance, acral growth	11
Headaches	8
Paresthesias, carpal tunnel syndrome	6
Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance	5
Heart disease	3
Visual impairment	3
Decreased libido, impotence	3
Arthropathy	3
Thyroid disorder	2
Hypertension	1
Gigantism	1
Fatigue	0.3
Hyperhidrosis	0.3
Somnolence	0.3
Other	5
Chance (detected by unrelated physical or dental examination or radiograph)	40
Total	100
<b>Causes of Death</b>	
Cardiovascular	60
Respiratory	25
Malignancy	15

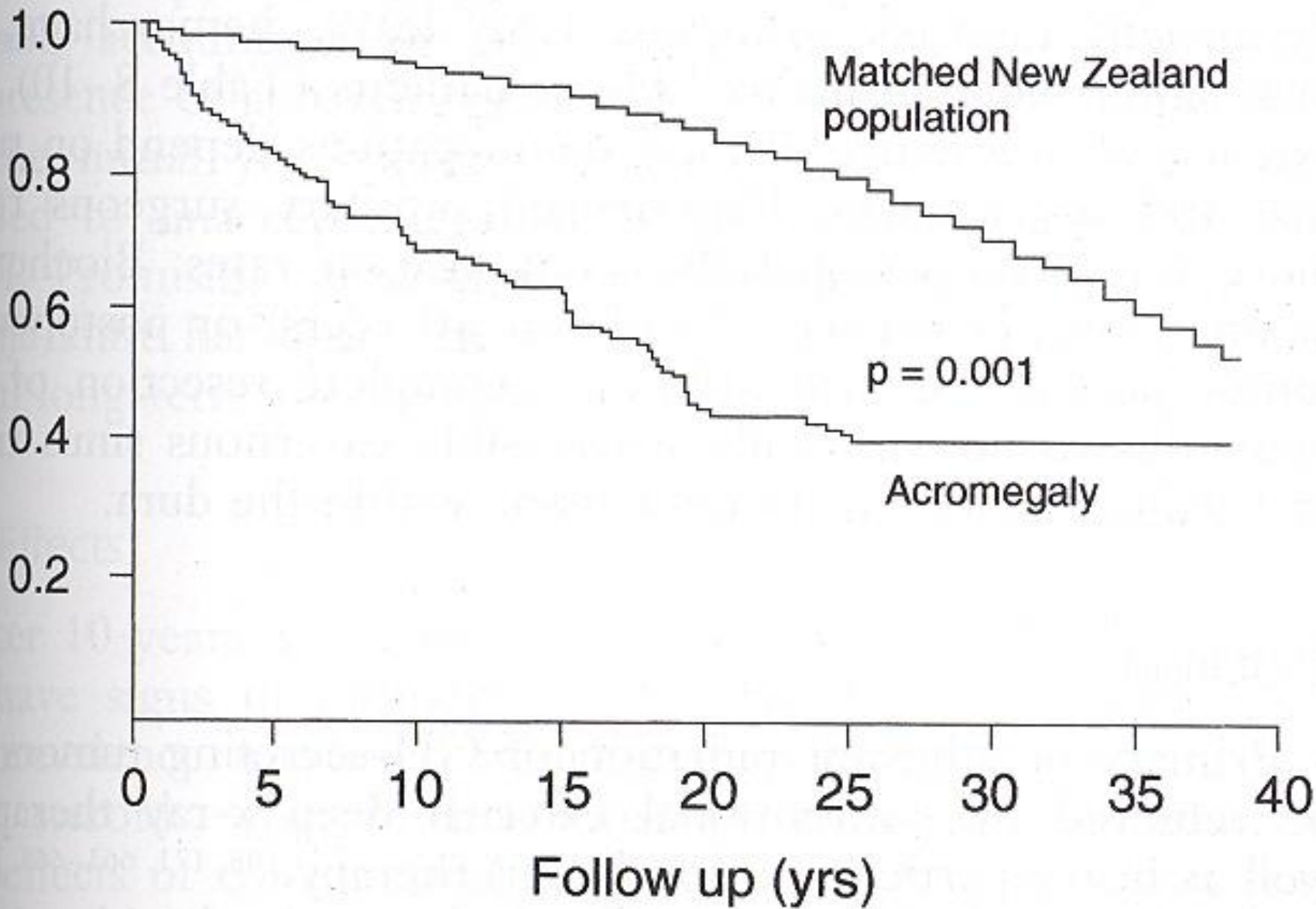
\*From Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:597-614, based on 310 patients.

Data integrated from Holdaway, 1998; Wright, 1969; Alexander, 1980; Navarro, 1987; Bengtsson, 1988; Bates, 1993; Extabe, 1993; Rajasoorya, 1994.





Survival Probability



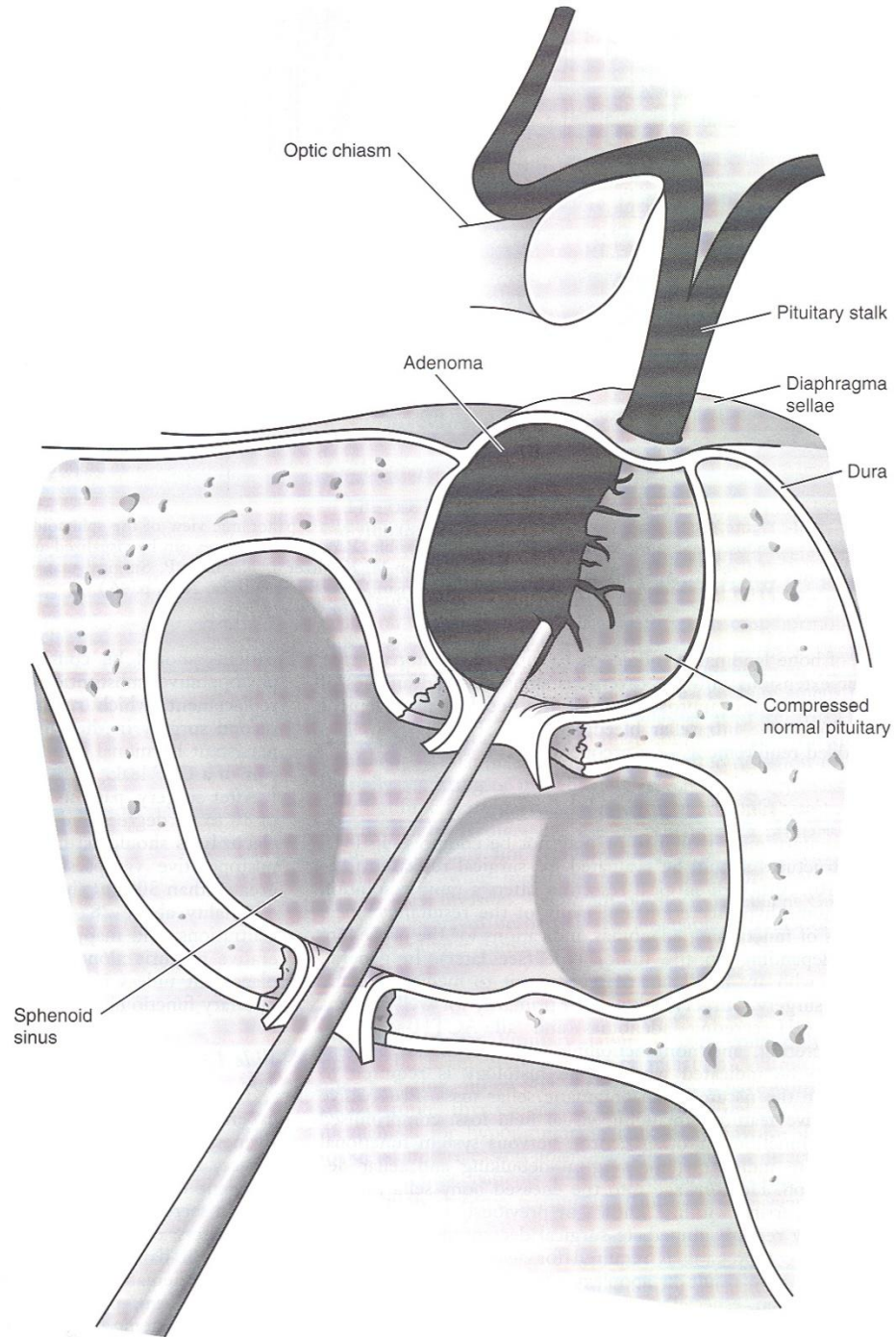
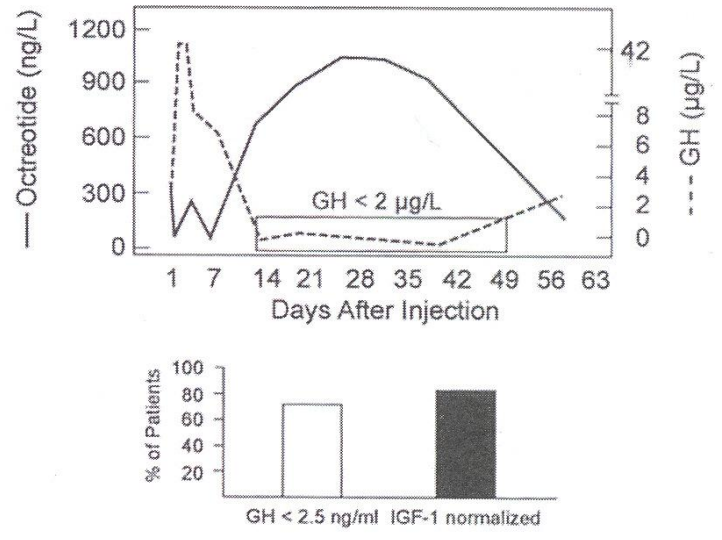
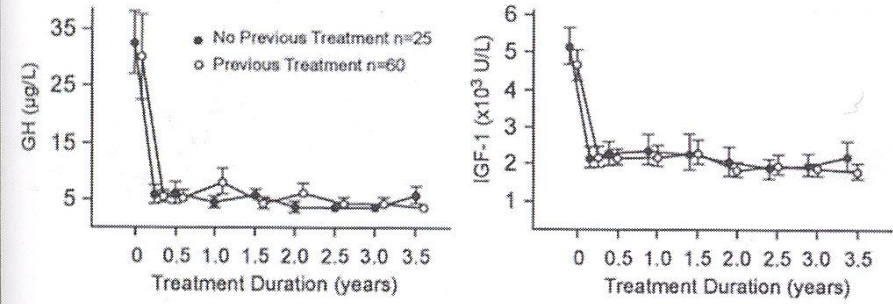
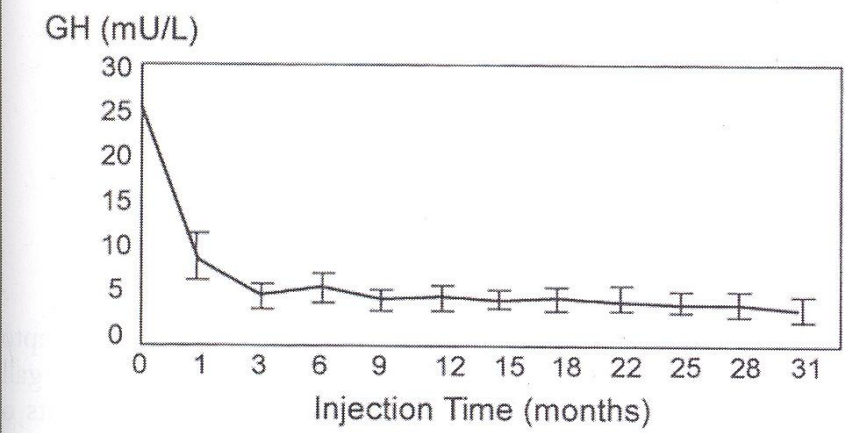


Figure 8-14. Transsphenoidal resection of pituitary adenoma. (Modified from BMI Quarterly 6:5, 1990.)

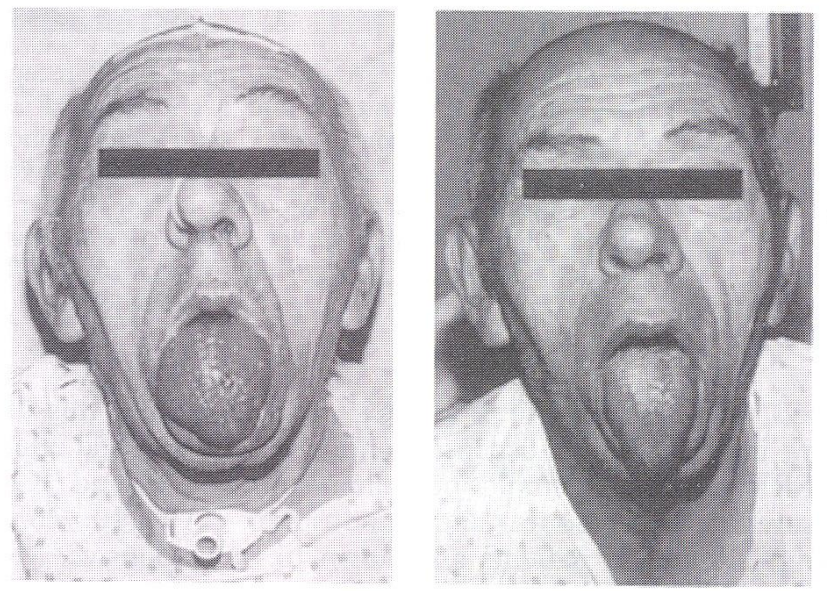


A

B



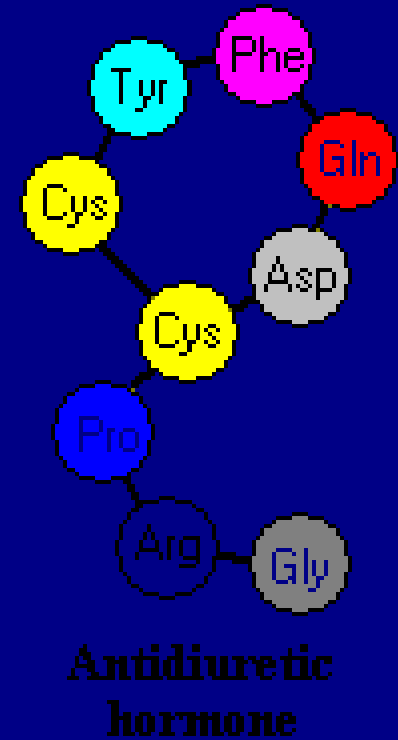
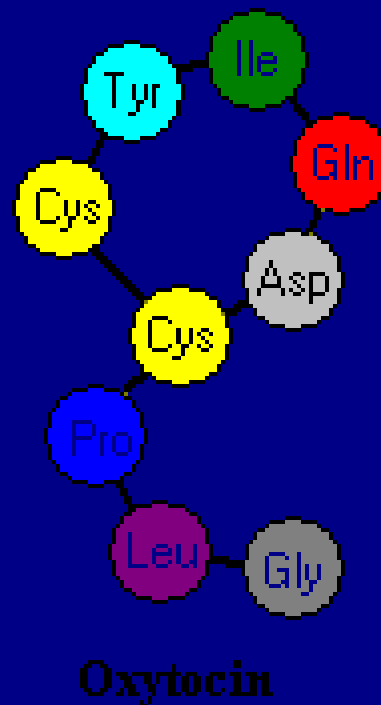
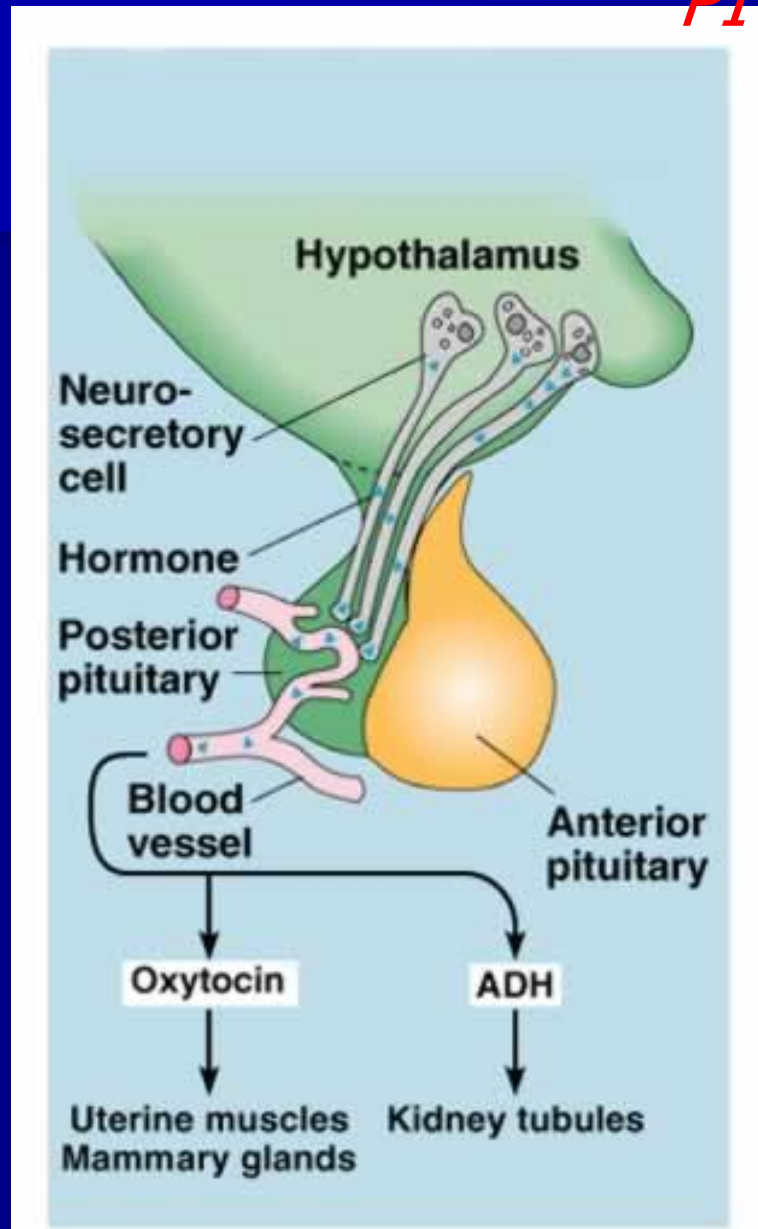
C



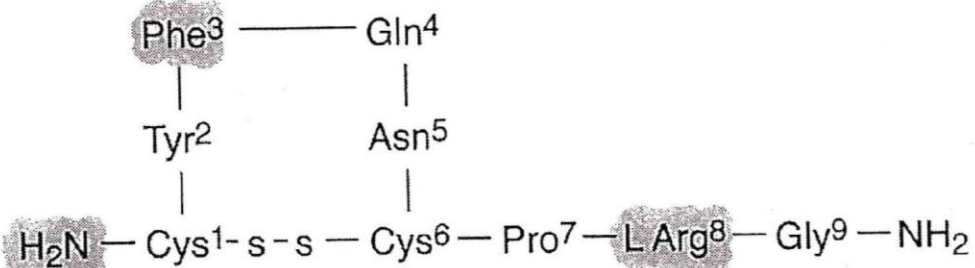
D



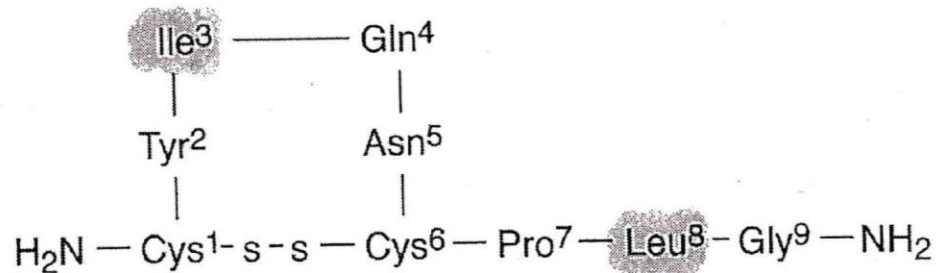
# HORMONES PRODUCED BY THE POSTERIOR PITUITARY



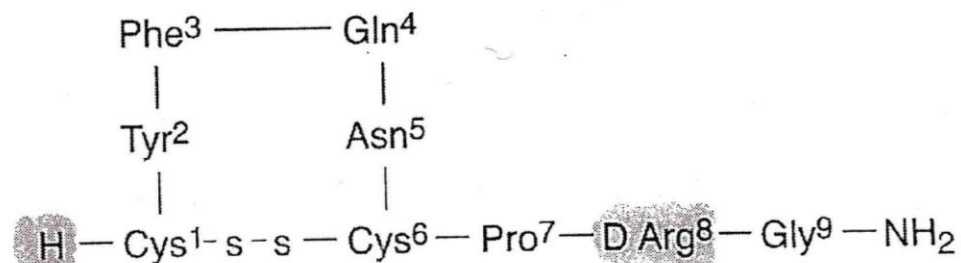
### A. Arginine Vasopressin



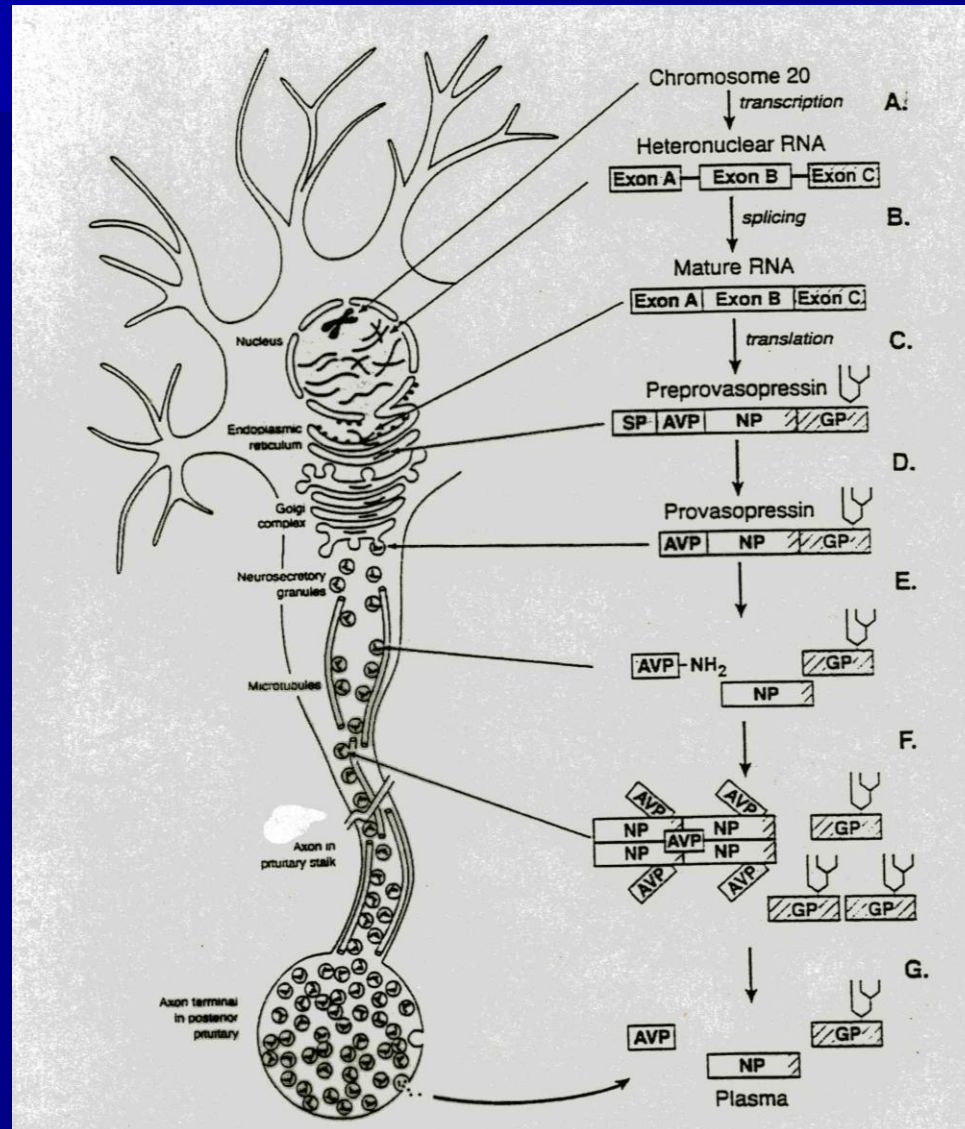
### B. Oxytocin



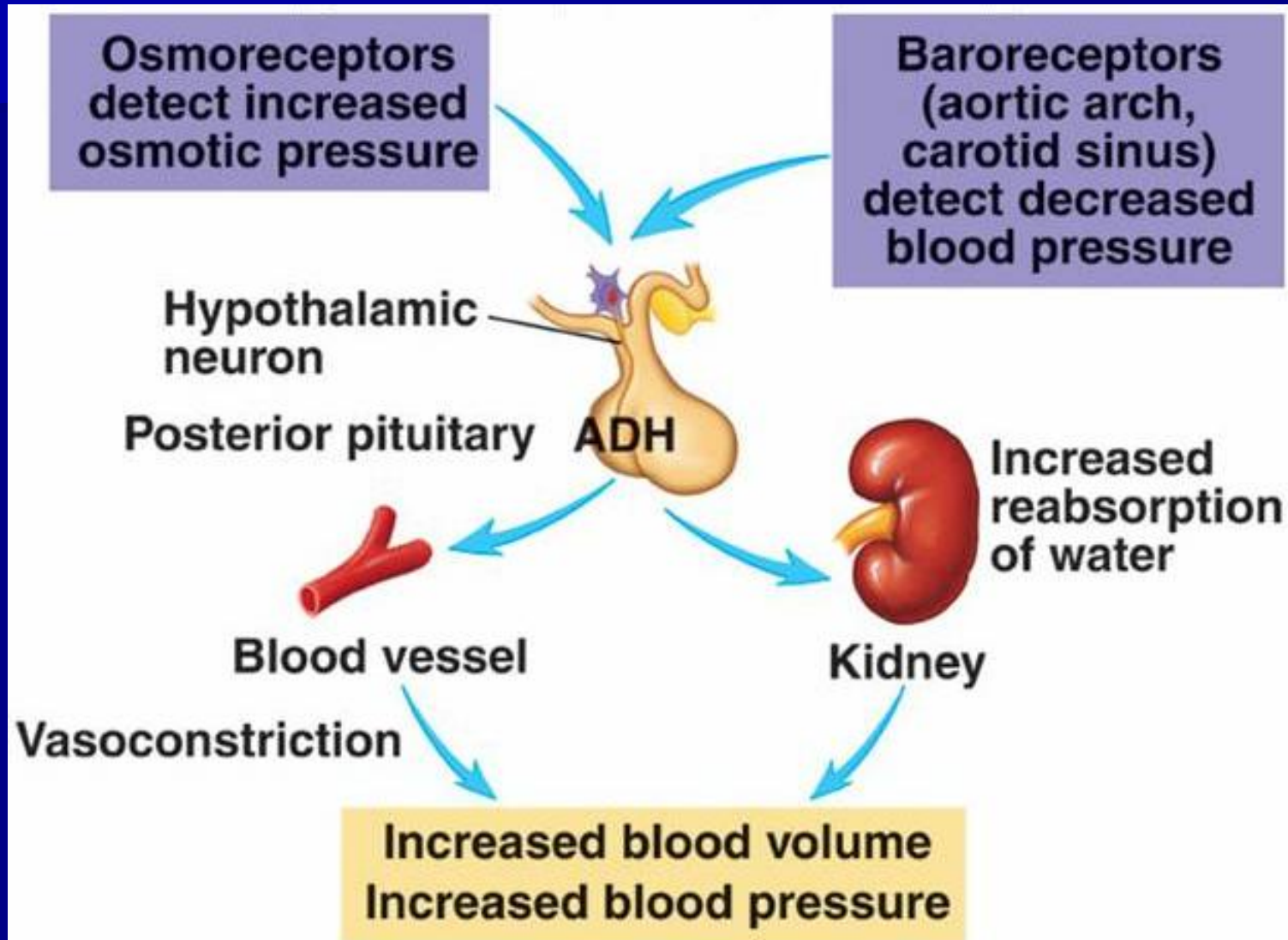
### C. Desmopressin



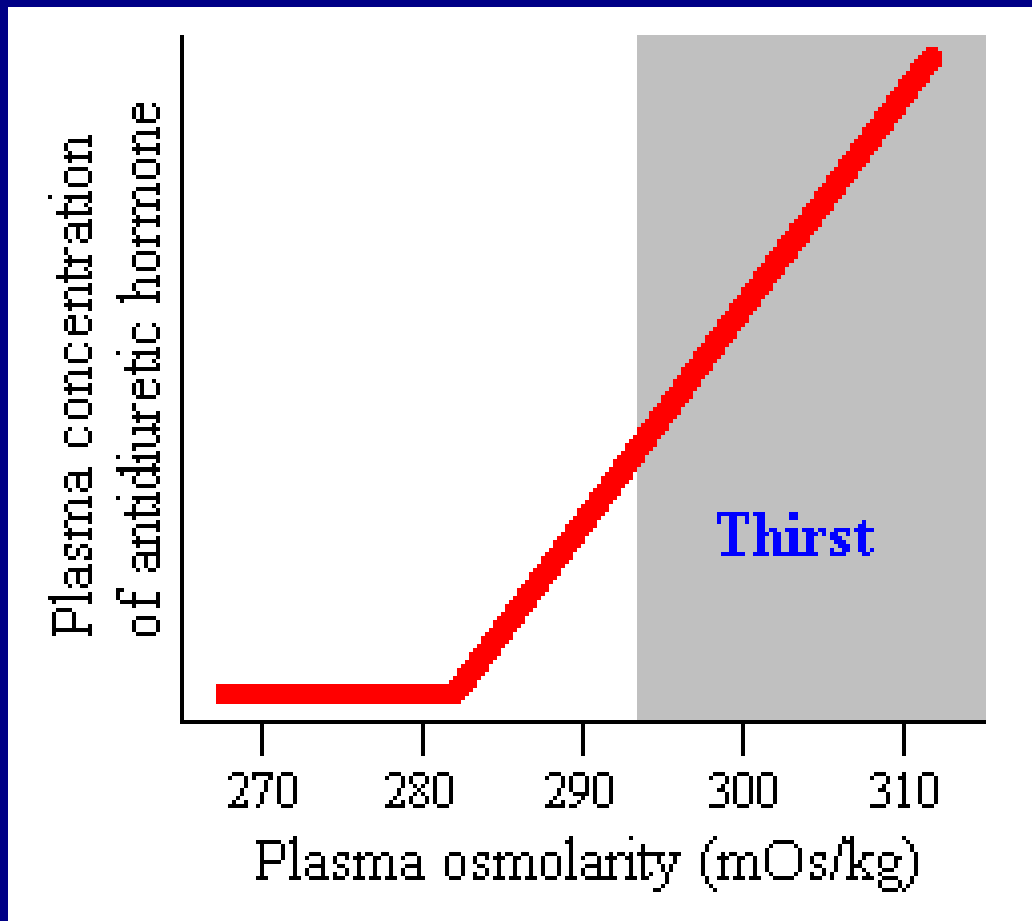
# MECCANISMI BIO-MOLECOLARI DELLA SINTESI DI VASOPRESSINA



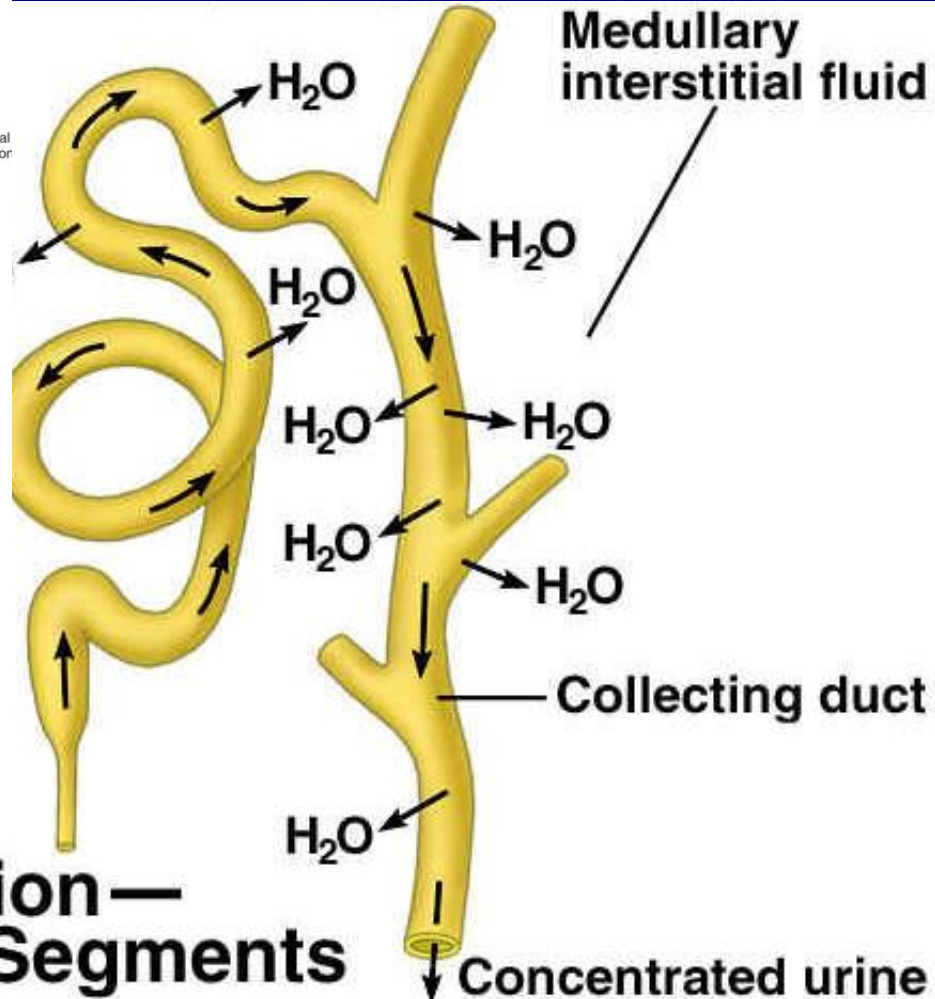
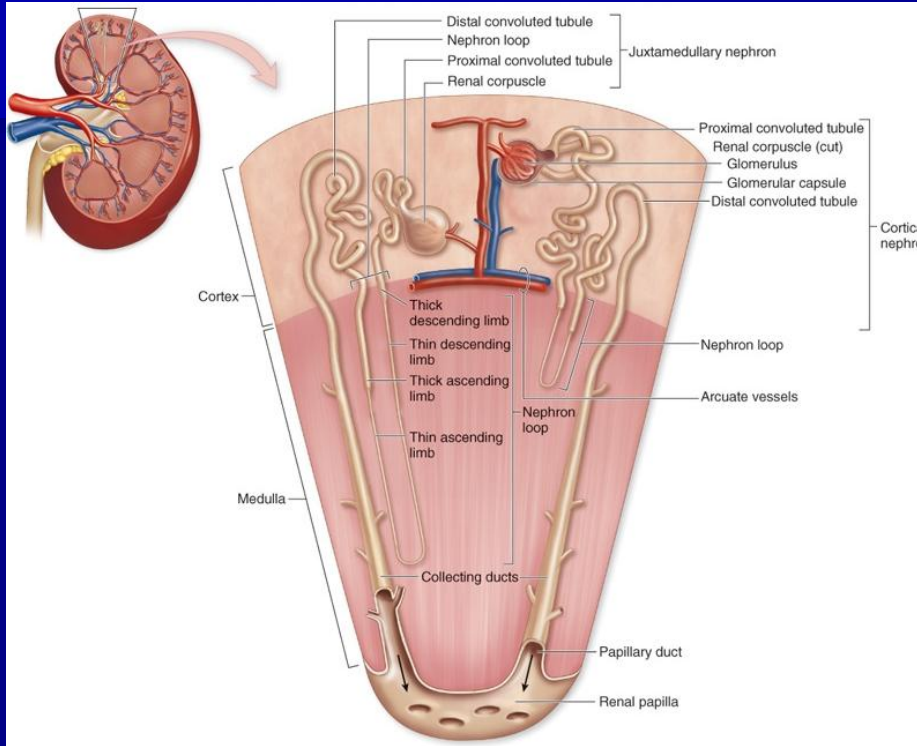
# REGULATION AND PHYSIOLOGIC EFFECTS OF ANTIDIURETIC HORMONE



# Regulation of Vasopressin secretion



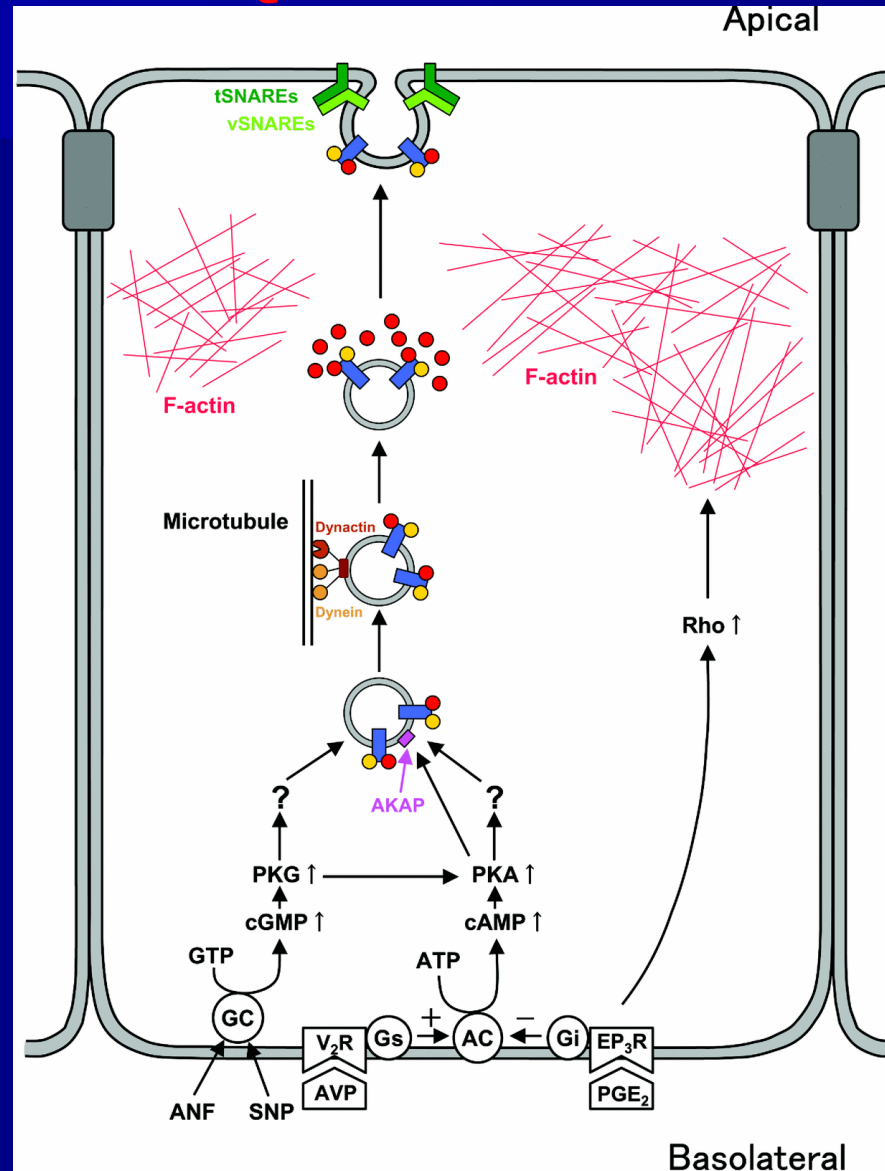
# THE URINE CONCENTRATING MECHANISM OF ANTIDIURETIC HORMONE



**Urine  
Concentration —  
Permeable Segments**



# ADH STIMULATES THE TRAFFICKING OF AQUAPORIN 2





# DIABETE INSIPIDO

## Definizione

Sindrome poliurico-polidipsica determinata da grave deficit di ormone antidiuretico (*diabete insipido neuroipofisario*) o da insensibilità dell'epitelio dei dotti collettori renali all'ormone antidiuretico (*diabete insipido nefrogenico*)

# QUADRO CLINICO DEL DIABETE INSIPIDO

Poliuria ■

Nicturia ed enuresi ■

Segni di disidratazione ■

Sensazione di sete intensa ■

Polidipsia ■

# EZIOLOGIA DEL DIABETE INSIPIDO(D.I.) NEUROIPOFISARIO

## D.I. PRIMARIO

*Ipotalamico familiare (mutaz. autosomica dominante)*  
*In gravidanza (metabolismo vasopressina accelerato)*  
*Ipotalamico adipsico (ipernatriemia essenziale)*

## D.I. SECONDARIO

*Processi espansivi (adenomi ipofisari,  
craniofaringioma, gliomi, linfomi, ecc.)*  
*Traumi cranici, ipofisectomia, processi infiammatori e  
granulomatosi*  
*Ipofisite infundibolare linfocitica (autoimmune)*  
*Alterazioni vascolari*

# DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO

Condizione clinica determinata da una insensibilità delle cellule epiteliali dei dotti collettori alla vasopressina

# EZIOLOGIA DEL DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO (I)

## CONGENITO

Forma ereditaria (90%, X-linked), da  
insensibilità dei dotti collettori alla  
vasopressina

Forma ereditaria, autosomica recessiva, da  
difetto genetico della acquaporina-2

# CAUSE DI DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO (II)

## ACQUISITO

Insufficienza renale cronica

Ipopotassiemia, ipercalcemia

Farmaci (carbonato di litio, tetracicline,  
amfotericina B, demeclociclina)

# DIABETE INSIPIDO

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Affezioni renali acute e croniche ■
- Ipokaliemia e ipercalcemia ■
- Diabete mellito ■
- Polidipsia primaria (dipsomania o ■  
potomania)

# INDAGINI DI LABORATORIO NELLE MALATTIE DELLA NEUROIPOFISI

I livello ■

Es. urine

Osmolarità plasmatica

Sodiemia, potassiemia, glicemia.

Ematocrito, dosaggio della

vasopressina

II livello ■

PRL, FSH, LH, estradiolo, testosterone,

ACTH, cortisolo, FT3, FT4, TSH



# PROVE DIAGNOSTICHE NEL DIABETE INSIPIDO

Test di deprivazione idrica (assetamento):

Ogni 3 ore controllare: **diuresi, osmolarità, Na, K,**  
**Ht, Hb, peso corporeo Cl,**

Durata 8-10 ore

Test di infusione e.v. di NaCl 3% (0.1  
ml/Kg/min/ora per 1-2 ore

Test alla vasopressina (1  $\mu$ g di desmopressina  
s.c.)

# INDAGINI STRUMENTALI NELLE MALATTIE DELLA NEUROIPOFISI

- TAC ad alta risoluzione della sella turcica ■
- RMN ■
- Rx Torace (se sospetto di SIADH) ■
- Fundus oculi, campimetria visiva ■

# SINDROME DA INAPPROPRIATA' SECREZIONE DI ADH (SIADH)

E' caratterizzata da una condizione di eu-  
ipervolemia ipotonica, iponatriemica, con  
urine ipertoniche ed elevata perdita di  
sodio, in presenza di normale funzione  
renale e corticosurrenale

# QUADRO CLINICO DELLA SIADH

Sodiemia  $>125$  meq/l: *asintomatica* ■

Sodiemia  $<125$  meq/l: *anoressia, nausea,* ■  
*vomito, cefalea, irritabilità, confusione,*  
*convulsioni, coma*

# CAUSE PIU' COMUNI DI SIADH

*Tumori* (polmonare, pancreatico, duodenale, prostatico, uterino, leucemie)

*Malattie del S.N.C.*(neoplasie, ematomi subdurali,ecc)

*Malattie infiammatorie*(encefaliti,meningiti, ecc. )

*Malattie polmonari, Broncopn.cronica ostruttiva*

*AIDS*

*Ipotiroidismo*

*Forme idiopatiche*

*Esercizio fisico intenso*

# CRITERI PER LA DIAGNOSI DI SIADH

Riduzione osmolarità plasmatica ( $<275$  mosm/Kg)

Osmolarità urinaria  $>100$  mosmol/l

Sodiuria  $>40$  meq/l

Euvolemia

# TERAPIA DELLA SIADH

Rimozione della causa ■

Restrizione dell'assunzione di liquidi ■

Antagonisti del recettore V2 ■

Se sodiemia < 120 meq/l:

Soluzione salina ipertonica (NaCl 3%) per ■

una incremento della sodiemia non superiore a 10-12 meq nelle prime 24 ore

# CAUSE DI IPOSODIEMIA

**Ipovolemia:** m. Addison, vomito, diarrea, emorragia, diuresi osmotica, uso di diuretici, nefropatia tubulare ■

**Euvolemia:** SIADH, ipotiroidismo, ipopotasiemia, polidipsia primaria ■

**Ipervolemica:** scompenso cardiaco, insufficienza epatica, insufficienza renale, ipoalbuminemia ■



# FORMULE PER CALCOLARE ALCUNI INDICI NEL TRATTAMENTO DELLE SINDROMI IPO ED IPEROSMOLARI

1. Acqua totale corporea = 60% del peso corporeo ( $0,6 \times$  peso Kg)

2. Osmolarità plasmatica (v. n. 280- 290 mOsmol/Kg H<sub>2</sub>O) =

$$2 \times \text{Na}_s^+ + \frac{\text{glicemia(mg/dl)}}{18} + \frac{\text{Azotemia(mg/dl)}}{2,8}$$

3. Deficit di acqua corporea =  $0,6 \times$  peso Kg)  $\times \frac{\text{Na}_s^+ 140}{140}$

4. Deficit di sodio =  $0,6 \times$  peso (Kg)  $\times$  (125- $\text{Na}_s^+$ )

5. Correzione della sodiemia in rapporto ai valori iperglicemici

$$\text{Na}_s^+ \text{ corretta} = \text{Na}_s^+ \text{ misurata} + \frac{(\text{glicemia(mg/dl)} - 100)}{100} \times 1,6$$

6. Velocità di infusione di NaCl 3% per la correzione di iposodiemia =  $0,6 \times$  peso (Kg) per correzione desiderata (es., 0,5–1–2 meq/l/h)  
(Es., uomo di 50 anni, peso Kg. 66:  $0,6 \times 66 \times 1 \text{ meq/l/h} \times 39,6 \text{ ml/h}$ )

$\text{Na}_s^+$  = Sodiemia meq/l

Azotemia = azoto ureico