

PATOLOGIA IPOFISARIA



PERIODICO DELL'ASSOCIAZIONE NAZIONALE ITALIANA PATOLOGIE IPOFISARIE

Segreteria e Redazione: 17100 SAVONA - Via Paleocapa, 16/3B - Tel. 019 85 62 47 / Direttore Responsabile: Dott. Luigi Gasparotto

Pisa: il GEP 2002 e le associazioni dei pazienti endocrinopatici

Il 6 giugno 2002, in occasione delle "Giornate Pisane" il Prof. Elio Roti, coordinatore della Commissione SIE per le Associazioni di Volontariato, ha convocato tutte le Associazioni che si occupano di patologie endocrine per prendere contatto con loro e ascoltarne la voce.

Le Associazioni presenti erano in numero esiguo: due associazioni che si occupano di patologie tiroidee e tre che si occupano di patologie ipofisarie.

Numerosi erano, invece, i medici presenti sia come membri della commissione SIE sia come consulenti scientifici delle singole organizzazioni. Ciò lascia sperare in un futuro di proficua collaborazione tra medici e associazioni di pazienti.

Il Prof. Roti ha aperto la riunione comunicando ai presenti l'intento di voler effettuare un censimento delle associazioni che operano in campo endocrino, per conoscerne le finalità e le attività in fase di svolgimento e quelle previste per il futuro. I presidenti e i consulenti scientifici delle associazioni hanno illustrato, quindi, le iniziative a breve termine, sottolineando quanto sia difficile svolgere con buoni risultati attività di volontariato in questo settore e occuparsi di patologie, spesso semi-sconosciute e difficilmente comprese, perché ancora in fase di studio.

Il Prof. Roti ha ascoltato tutte le relazioni e le testimonianze con molta attenzione ed ha ripreso un'idea già espressa tempo addietro dal Prof. Mantero, e mai finora realizzata, ossia la fondazione di una federazione di associazioni di pazienti con patologie endocrine.

Tutti i presenti si sono espressi su questo argomento, evidenziando i risvolti positivi che tale aggregazione potrebbe avere. Se fosse possibile sommare, infatti, gli iscritti di tutte le singole associazioni in iniziative coordinate e pienamente partecipate, ci si troverebbe ad aver realizzato un unico fronte politicamente rappresentativo non solo a livello regionale, ma

*Il Prof. Elio Roti
e la Dr.ssa
Maria Rosaria
Ambrosi.*



anche a livello nazionale, e tutte le branche dell'endocrinologia se ne avvantaggerebbero. Questo argomento ha trovato spazio anche nell'assemblea dell'ANIPI, svoltasi a Firenze l'otto di giugno, suscitando un certo entusiasmo.

Le nostre associazioni sono ancora scarsamente conosciute al grande pubblico e ai responsabili politici per due motivi fondamentali: in primo luogo, si occupano di malattie rare ed inoltre hanno un numero di iscritti ancora poco numeroso. Ciò fa sì che esse non abbiano molta voce in capitolo nel purtroppo affollato settore delle emergenze sanitarie. In secondo luogo, si tratta di piccole organizzazioni, nate per soddisfare bisogni locali, spesso non ancora completamente consapevoli dell'utilità di un confronto con altre realtà. Con la fondazione dell'ANIPI ITALIA, federazione di associazioni di patologie ipofisarie, si è cercato di ampliare finalmente gli orizzonti, organizzando attività in collaborazione fra le associazioni regionali e fissando obiettivi comuni in cui riconoscersi.

Il lavoro svolto dal Direttivo Nazionale

non è sempre agevole, la lontananza spesso limita la collaborazione e i problemi economici impediscono incontri periodici necessari all'organizzazione di attività, lasciando al presidente quasi tutto il carico del lavoro.

Egli, quindi, si ritrova a coordinare realtà diverse, a confrontarsi con volontari spesso anch'essi ammalati e impossibilitati a fornire un contributo significativo e, soprattutto, a dover gestire un magro bilancio in cui iniziative imprescindibili spesso non trovano il necessario ossigeno vitale. Un'organizzazione allargata ulteriormente a tutte le patologie endocrine è sicuramente un progetto interessante sotto molti punti di vista. Ma esiste, ed è abbastanza motivato e cosciente, chi vorrà assumersi la carica di presidente e affrontare un carico di lavoro così gravoso?

L'ANIPI, ha dato, comunque, la sua disponibilità affinché questa nuova federazione nasca e si sviluppi, assicurando un contributo in energie fisiche e ponendo a disposizione la propria rete organizzativa e la rivista "Patologia Ipofisaria".

Sede operativa: 17100 SAVONA - Via Paleocapa, 16/3B - Tel. 347 1484168 - <http://www.anipi.org> - e-mail: presidente@anipi.org
Sede legale: via S. Menna, 17 - San Biagio di Callata (TV) - *Presidente:* Luisa Lasio

SEDI REGIONALI

PIEMONTE - C.so Matteotti, 23 - 10121 TORINO - Tel. 011 5626206 / *Presidente:* Walter Zaccagnini
EMILIA ROMAGNA - Via Angherà, 14 - 47900 RIMINI - Tel. 054 1383777 - 054 4973121 / *Presidente:* Valeria Urbinati
TOSCANA - Via Vacciano, 60 - 50015 BAGNO A RIPOLI (FI) - Tel. 055 642818 / *Presidente:* Franco Rulli
LOMBARDIA - Viale Europa, 30/1 - 20060 BUSSERO (MI) - Tel. 02 95039116 / *Presidente:* Pietro De Leo
CAMPANIA - Via Loffredi, 17 - 80138 NAPOLI (NA) - Tel. 081 299274 - 338 7746105 / *Presidente:* Sergio Centobelli
LIGURIA - Via Paleocapa, 16/3b - 17100 SAVONA - Tel. 019 856247 / *Presidente:* Luisa Lasio
SARDEGNA - Via Lepanto, 84 - 09124 CAGLIARI - Tel. 070 653708 - 349 6300532 / *Presidente:* Daniela Cacciuto

PATOLOGIA IPOFIGISARIA

Periodico di informazione a cura dell'ANIPI - ONLUS

Direttore Responsabile: Luigi Gasparotto - *Capi Redattori:* Luisa Lasio e Sergio Giuliani
Redazione: 17100 Savona - Via Paleocapa, 16/3 B - C.P. 394 - Tel. 019 854267 - Cell. 347 1484168
www.anipi.org - presidente@anipi.org - C7C postale n. 41380148 - Cod. Fisc. 94060580266
Stampa: Editrice Liguria Tipolitografia - Savona - C.P. 181 - www.editriceliguria.it

Verbale della riunione della Commissione SIE del 6 giugno 2002

La Commissione SIE, per i rapporti con le Associazioni di Pazienti e Associazioni degli infermieri Endocrinologici, presieduta dal Prof. Roti, si è riunita a Pisa, in occasione delle GEP, in prima convocazione il 06.06.02 dalle ore 09.00 alle ore 11.00. Alla Riunione del 06.06.02 erano stati invitati i rappresentanti delle Associazioni Pazienti e delle Associazioni Infermieri

Per la Commissione erano presenti: Roti, Ambrosio, Attard, Pasquali, Scaroni Assente giustificato Sicolo
Per l'Associazione ANIPI la Dr.ssa Luigia Lasio Presidente, il Sig. Franco Rulli e il Sig. Roberto Bianchi Presidente e Vice presidente Regione Toscana, il Prof. Massimo Giusti, Consulente Scientifico Liguria, il Dr. Domenico Meringolo, Consulente Scientifico Emilia Romagna.

Per l'Associazione EUSA il Sig. Giuliano Giuliani, Presidente
Per l'ATA il Sig. Pietro Monteleone, Tesoriere
Per l'Associazione AMT la Sig.ra Minni Iori, Presidente e la Sig.ra Marcella Neri, Tesoriere.

È stato discusso su quale possa essere il mandato della commissione.

È stato individuato come possibile obiettivo la costituzione di una Federazione tra le varie associazioni dei pazienti che possa avere un valenza di rappresentanza maggiore a livello istituzionale.

Dalla animata discussione che è derivata sono emerse da parte dei rappresentanti le Associazioni dei pazienti alcune perplessità relativamente ai costi da sostenere per la Federazione considerato che hanno pochi fondi. È emersa altresì la necessità di avere una maggiore collaborazione da parte dei medici endocrinologi ("che si fanno correre dietro"!!) per la diffusione delle problematiche legate alle diverse patologie anche di gestione del paziente tra la popolazione ed anche tra i medici di Medicina Generale delle Associazioni.

È emersa la necessità, da parte degli endocrinologi presenti, di conoscere l'attuale realtà delle Associazioni, per insieme

"ricostruire il tutto".

Le proposte operative avanzate alla fine della Riunione sono state le seguenti:

- Valutare la possibilità della costituzione di un Forum delle diverse Associazioni.

A tal riguardo Attard si è reso disponibile a contattare un notaio verificarne la fattibilità.

- Censire le diverse Associazioni pazienti.

A tal riguardo Pasquali ha proposto di inserire nella copia del JEI una lettera in cui si chiede a tutti i soci SIE di comunicare le eventuali Associazioni dei Pazienti note

- Altra proposta è stata quella di consultare le Iscrizioni al Registro Regionale al Volontariato che potrebbe essere fatto attraverso i rappresentanti regionali.
- Conoscere le necessità delle diverse Associazioni.
- Sarà inviata pertanto alle Associazioni note come richiesta formale di comunicare alla Commissione 5 istanze in ordine di priorità.

È stata inoltre avanzata la proposta che oltre a comunicare per e-mail, ci si possa incontrare il 5 ottobre a Milano in occasione di una riunione organizzata dall'ANIPI.

Prof. Elio Roti

Si ringrazia





Francesco Cavagnini

*Cattedra di Endocrinologia e 1° Scuola di Specializzazione in Endocrinologia
Università di Milano*

*Divisione di Endocrinologia, Ospedale
San Luca I.R.C.C.S.*

Istituto Auxologico Italiano, Milano

La sindrome di Cushing è una patologia endocrina rara, ma di grande rilevanza clinica in quanto determina una grave compromissione dell'intero organismo. La malattia è caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche dovute ad una eccessiva produzione di corticosteroidi - essenzialmente cortisolo e una quota minore di ormoni sessuali maschili (androgeni) - da parte del surrene. La causa più frequente dell'ipercortisolismo è costituita da un tumore benigno (adenoma) dell'ipofisi che secernere corticotropina o ACTH, l'ormone che stimola la secrezione surrenalica di cortisolo. In questo caso si parla più propriamente di *malattia* di Cushing. In alternativa, la sindrome di Cushing può essere dovuta ad una secrezione extraipofisaria di ACTH da parte di un tumore "neuroendocrino" originato dal polmone, pancreas, timo o altre sedi, oppure ancora da un tumore delle ghiandole surrenali che produca direttamente cortisolo. Le piccole dimensioni degli adenomi ipofisari ACTH-secernenti, che spesso sfuggono ad indagini radiologiche sofisticate come la risonanza magnetica nucleare (RMN), la sede di difficile identificazione di alcuni tumori extraipofisari produttori ACTH (tumori occulti) e infine il potere diagnostico non assoluto degli esami di laboratorio oggi disponibili, fanno della sindrome di Cushing una delle patologie endocrine "difficili". Queste ragioni, insieme alla rarità della malattia, rendono pertanto necessaria una

competenza clinica specifica per affrontarne correttamente l'iter diagnostico e, in seguito, quello terapeutico. In uno studio multicentrico condotto da un Gruppo di Studio della Società Italiana di Endocrinologia che ha considerato oltre 400 di questi pazienti seguiti presso diversi ospedali nazionali, è emerso come siano stati in media necessari più di due anni dalla comparsa dei primi sintomi per porre la diagnosi di malattia di Cushing e più di un anno dopo la diagnosi per iniziare una terapia. Tempi inaccettabili, che riflettono l'incertezza che ancora spesso emerge al momento di trarre le conclusioni diagnostiche e prendere le decisioni terapeutiche.

Come già accennato, l'alterazione che accomuna le varie forme di sindrome di Cushing è l'eccessiva produzione surrenalica di cortisolo, che ha importanti ripercussioni sull'intero organismo. Una delle più appariscenti è la modificazione dell'aspetto fisico, che si caratterizza per un accumulo di adipe a livello addominale, al volto ("faccia a luna piena", alla quale concorre il colorito rubizzo della cute assottigliata che lascia trasparire il circolo sanguigno sottostante) e nelle regioni sovraclaveari e cervicale ("gibbo di bufalo"). A questa obesità "centrale" fa riscontro la presenza di gambe e braccia sottili per la perdita di massa muscolare anch'essa causata dall'eccesso di cortisolo. L'ipotrofia muscolare spiega la facile stancabilità di questi pazienti che hanno difficoltà ad espletare le normali attività quotidiane come camminare, alzarsi dalla sedia, salire le scale e sbrigare le faccende domestiche. Frequente è la comparsa di acne al volto e al dorso e, nella donna, lo sviluppo di peluria al volto e in altre parti del corpo solitamente glabre. I capelli, per contro, diventano fragili e radi. Altrettanto frequente è la comparsa di smagliature purpuree, larghe e profonde, ai lati dell'addome e alla radice degli arti supe-

riori e inferiori. Ancora a livello cutaneo, sono frequenti le infezioni micotiche (da funghi) a livello delle pieghe o attorno alle unghie così come l'infezione di elementi acneici. Tipica in questi pazienti è anche la facilità alle soffusioni emorragiche, con "lividi" che si presentano anche in assenza di traumi apparenti. Inoltre, la cicatrizzazione delle ferite avviene con maggiori difficoltà e i tempi della loro riparazione risultano alquanto allungati. Pressoché costante è un quadro di marcata osteoporosi, con conseguente facilità alle fratture anche per traumi lievi. Altro elemento distintivo della sindrome di Cushing è la modificazione del tono dell'umore. Il paziente va facilmente incontro a fenomeni depressivi che possono perfino portare a propositi di suicidio. Paradossalmente, gli stessi pazienti presentano spesso facile irritabilità, atteggiamenti di intolleranza e, rilievo ancora più tipico, esplosioni d'ira. Questi cambiamenti del carattere colpiscono in modo particolare se insorgono in persone in precedenza equilibrate. Curiosamente, nel bambino affetto da sindrome di Cushing, le alterazioni della sfera psichica si possono manifestare con aumento dell'attenzione e della capacità di concentrazione che portano ad un miglioramento del rendimento scolastico. Sempre nel bambino, uno dei segni più precoci della sindrome è costituito da una accelerazione della velocità di crescita staturale, seguito però da un precoce arresto della stessa. Questi bambini, pertanto, nelle prime fasi della malattia risultano più alti dei coetanei, dai quali vengono in seguito raggiunti e poi superati per ritrovarsi, da adulti, di statura inferiore alla norma. Il cortisolo, infatti, promuove la proliferazione delle cartilagini di accrescimento delle ossa lunghe, ma ne favorisce anche la ossificazione definitiva. Infine, per quanto concerne la sfera sessuale, nelle donne si assiste solitamente al dirada-

COME ASSOCIARSI

Se condividete il principio della solidarietà universale, se desiderate rafforzare l'attività, se avete anche pochissimo tempo libero, se siete o no affetti da patologie ipofisarie, se volete, **potete associarvi all'ANIPI della vostra REGIONE.**

Per raggiungere quest'obiettivo potete inoltrare richiesta di iscrizione alla vostra sede regionale, la quale provvederà tempestivamente a fornirvi la documentazione necessaria, che compirete e restituirate.

L'ANIPI regionale vi invierà un kit in cui troverete:

- domanda di ammissione all'Associazione;
- scheda anagrafica con accettazione della legge 675/96 (norma sulla "privacy");
- scheda statistica della patologia anonima;
- bollettino di versamento per la quota sociale annuale;
- cartolina per richiesta di informazioni da distribuire anche ai propri conoscenti.



mento dei flussi mestruali (oligomenorrea) o alla loro scomparsa (amenorrea) mentre in entrambi i sessi si verifica una riduzione del desiderio sessuale. L'eccesso di cortisolo induce infine un aumento dei valori di pressione arteriosa, una riduzione della tolleranza glucidica o un franco diabete mellito, una perdita di potassio (ipokaliemia) e, talora, un aumento del calcio nel sangue con conseguenti calcoli renali.

Questa costellazione di sintomi deve far nascere il sospetto di una sindrome di Cushing e dare inizio alle prove diagnostiche necessarie per confermare o smentire il sospetto clinico. Nessuna delle indagini oggi disponibili è infallibile, ossia ha una capacità diagnostica assoluta; pertanto, è necessario effettuare una serie di prove, sia in condizioni basali che dopo l'assunzione di farmaci inibenti o stimolanti, per stabilire la diagnosi corretta. I vari test endocrini consentono anche di individuare la causa della sindrome (tumore ipofisario produttore ACTH, produzione di ACTH da parte di un tumore extraipofisario, produzione di cortisolo da parte di un tumore surrenalico). A stabilire la diagnosi concorrono le indagini radiologiche (TAC, RMN ipofisaria e, ove necessario, Total Body) e scintigrafiche (Octreoscan per svelare tumori che producono ACTH al di fuori dell'ipofisi, scintigrafia surrenalica per avere indicazioni sulla natura benigna o maligna di una massa surrenalica). Merita qui ricordare come le indagini radiologiche risultino negative in almeno la metà dei pazienti con adenoma ipofisario secernente ACTH; pertanto, non bisogna mai escludere una malattia di Cushing solo perché la TAC o la RMN ipofisaria non ha evidenziato l'adenoma. Quando rimangono incertezze sulla sede ipofisaria o extraipofisaria di un tumore produttore ACTH, si impone il cateterismo dei seni petrosi inferiori, che permette di stabilire se esiste una forte differenza, ossia un gradiente, nelle concentrazioni di ACTH tra il sangue dei seni petrosi, di derivazione ipofisaria, e quello della periferia. Come già detto, la corretta interpretazione di queste indagini deve essere affidata a centri altamente specializzati, con una particolare esperienza in questa patologia, al fine di evitare iter diagnostici tortuosi, contrassegnati da sner vantanti ripetizioni degli esami, o peggio da decisioni diagnostiche e terapeutiche errate. Identificata la sede del tumore, bisogna procedere alla sua rimozione, anch'essa da affidare a mani esperte. L'accesso all'adenoma ipofisario avviene, salvo che nei rari adenomi di grandi dimensioni, per via nasale (via transnasosfenoi-

dale), mentre al surrene si accede oggi per via laparoscopica, evitando così l'apertura dell'addome. Quando la sede di un tumore extraipofisario che produce ACTH non è identificabile (in alcuni casi il tumore può rendersi visibile dopo anni dall'inizio dei sintomi) e la sindrome di Cushing è clinicamente grave, bisogna ricorrere alla asportazione di entrambi i surreni, risolvendo così immediatamente il quadro di ipercortisolismo senza tuttavia eliminare la causa prima della malattia. Questi interventi chirurgici sono ben tollerati, presentando raramente complicanze e consentendo una pronta ripresa del paziente. Alla rimozione del tumore responsabile della sindrome di Cushing fa seguito l'immediata caduta dei livelli circolanti di cortisolo e la comparsa di un quadro di insufficienza surrenalica, caratterizzata da profonda astenia, dolori articolari, desquamazione della cute, ipotensione arteriosa. E' quindi necessaria una terapia sostitutiva con preparati cortisonici per un tempo da sei mesi ad oltre un anno, necessario perché l'ipofisi (nel caso dell'asportazione di un tumore ipofisario o extraipofisario secernente ACTH) o il surrene controlaterale (in caso di surrenectomia per tumore surrenalico) riprendano la loro funzione. L'exeresi del tumore è anche seguita dalla scomparsa graduale delle manifestazioni cliniche della sindrome di Cushing, anche se alcuni sintomi come l'ipertensione arteriosa e il diabete possono persistere indefinitamente. Nella malattia di Cushing, l'intervento sull'ipofisi porta alla guarigione solo

nell'80% dei casi anche nei centri neurochirurgici più qualificati, o perché l'adenoma non viene trovato o perché, ad onta della sua asportazione, restano nell'ipofisi agglomerati di cellule che producono quantità eccessive di ACTH. In questi casi, così come in quelli in cui è stata possibile la rimozione solo parziale di un grosso adenoma ipofisario, e comunque nei pazienti ritenuti inoperabili, è possibile trarre vantaggio dalla terapia radiante, nelle sue diverse modalità di attuazione, e dalla terapia farmacologica diretta ad inibire la sintesi surrenalica di cortisolo. Va infine tenuto presente che i pazienti con malattia di Cushing guariti dopo l'intervento ipofisario, vanno seguiti nel tempo con un attento follow up, per riconoscere precocemente una eventuale recidiva che può verificarsi anche a distanza di molti anni.

In conclusione, è possibile affermare che un impiego sapiente delle attuali procedure diagnostiche consente oggi di porre la diagnosi di sindrome di Cushing e di stabilirne la causa in tempi ragionevolmente rapidi. Inoltre, le diverse opzioni terapeutiche disponibili, applicate singolarmente, in successione o simultaneamente, permettono di conseguire risultati definitivi nella maggior parte dei casi.

Di grande importanza in questo contesto è la collaborazione del paziente che, consapevole di quanto appena detto, non deve mai scoraggiarsi di fronte a difficoltà diagnostiche o insuccessi terapeutici in genere temporanei e superabili.

AVVISO

Nel 2002 è stata nominata la nuova «*Commissione per i Rapporti con le Associazioni di Pazienti e Associazioni degli Infermieri Endocrinologici*» della SIE.

Componenti:

Prof. M.R. Ambrosi
Prof. M. Attard
Prof. R. Pasquali
Prof. C. Rotella
Prof. C. Scaroni
Prof. N. Siculo
Prof. M. Tagliabue

Prof. Elio Roti (*coordinatore*)
Dott. C. Papini (*delegato CD*)



Carlo era partito un pomeriggio di gennaio e Sara, a distanza di un mese, non aveva avuto più sue notizie. Attendeva con pazienza uno squillo del telefono che non arrivava mai: Carlo, era convinta, non sarebbe venuto meno alle sue promesse.

Sara ricordava bene quella giornata, il dolore per la partenza di quell'uomo che conosceva appena, ma che le aveva già provocato mille emozioni.

Fin dal mattino aveva scrutato il cielo plumbeo, come spesso si vedeva a Milano. Una leggera nebbia sfocava i contorni delle case, rendendo i passanti evanescenti, senza peso, misteriosi nel loro incedere, ora lento ora frettoloso. Il senso del mistero affascinava Sara; lo sentiva celato, in primo luogo nella propria fantasia, ma anche in tutto ciò che la circondava. Aveva trascorso infatti parte della vita a cercare messaggi occulti, nascosti nei meandri delle grandi menti. La sua non era un'indagine scientifica e neppure filosofica; si trattava di una semplice analisi che correva sul filo delle emozioni. Per questo motivo si era nutrita di poesia e di letteratura, rischiando, in molte occasioni, di confonderle con la realtà.

La personalità di Carlo le apparve immediatamente degna di attenzione: intelligenza e sensibilità trasparivano dal suo volto. Il tono di voce, poi, rendeva gradevole anche quell'accento particolare a cui non era abituata, ma che ora le sembrava librasse nell'aria le parole, rendendole melodiose.

Le affinità culturali apparvero subito evidenti, benché la formazione fosse assai diversa.

Carlo era un medico. I medici appartengono ad una categoria di persone concrete e razionali, pensava Sara, refrattari sicuramente alle "sdolcinature" poetiche e forti sostenitori del dualismo cartesiano, per cui si deprezza la sfera del sentire a tutto vantaggio del raziocinio e che tanti danni ha procurato alla medicina occidentale. Ma si trattava di pregiudizi che sarebbero sfumati da lì a poco.

Quell'uomo presto le sarebbe apparso in tutta la sua "perfezione".

Le giornate in quell'ospedale le sembravano interminabili. Scrutava tutto, anche l'insignificante, e tutti con attenzione; pensava ai suoi figli, lontani dagli abbracci materni. Ma il tempo scandito dalle terapie e dai pasti si fermava per regalarle qualche minuto di sogni: Carlo, col suo sorriso, portava messaggi di speranze.

Anche quando la sua grazia femminile pareva spenta, oscurata da una malattia che non lasciava più spazio alla bellezza,

rubandone anche le ultime parvenze, Sara si sentiva desiderata e desiderabile.

L'Acromegalia, le spiegava Carlo, è una malattia subdola e strisciante. Altera l'aspetto fisico e confonde le emozioni. Occorre combatterla con energia per non lasciarsi sopraffare; occorre riappropriarsi della personalità, che vacilla, scossa da quegli invisibili ormoni dilaganti per tutto il corpo.

Quel giorno Sara si guardò allo specchio e, per la prima volta dopo cinque anni, non rabbrivì alla vista del proprio viso trasformato. Trasse dalla borsetta una foto, gelosamente conservata e pronta a testimoniare i fasti della sua bellezza giovanile e la gettò via. Non le serviva più un amuleto, una icona di sé, bella quanto si vuole, ma disanimata. Una mano leggera aveva spazzato le sue angosce, le aveva restituito la dignità di accettare il proprio corpo, cambiato, ma ancora ben vivo, attento alle emozioni e vibrante.

Lo squillo del telefono la distolse da quei pensieri: non era Carlo.

Sara ripensò per la millesima volta a quell'ultima conversazione per cercare una qualunque spiegazione a un così lungo silenzio e, con sorpresa, tutto le fu chiaro.

Carlo non aveva promesso di dare una svolta alla loro storia, ma le aveva assicurato sostegno. Le aveva promesso di condurla per mano mentre avrebbe attraversato quel tunnel che tanto terrore le procurava. Non aveva parlato di sentimenti, ma aveva risposto appieno, con il suo atteggiamento, al desiderio di solidarietà di cui lei era chiaramente portatrice e testimone.

L'equivoco era frutto della sua mente affamata d'amore, ancora alla ricerca di approvazione per quel corpo ormai appesantito e inadeguato. Ma quell'uomo forte del suo ruolo e dell'equilibrio che lo caratterizzava aveva capito che la sua funzione andava al di là del puro terapeuta e lo vedeva impegnato, a programma, anche come persona. Sara non lo vide mai più. Forse, ne guarì.

Valeria

Numerose sono state le testimonianze di affetto per Giulia.

Abbiamo scelto una bella lettera di Maura.

Cara Giulia, ho letto con molta attenzione la tua lettera e ti confesso che ho pianto. Un pianto soffocato, per non farmi sentire dalla mia famiglia, che ne sarebbe rimasta addolorata più di quanto non lo sia nella vicenda di tutti i giorni.

Anch'io come te soffro di acromegalia; ho quasi 62 anni e sono in cura, nel tuo stesso centro, da un anno, anche se la malattia me la porto addosso da almeno dieci anni. Quando mi è stato diagnosticato un adenoma ipofisario (grazie anche al confronto, un poco casuale, come sempre, forse, succede, con le condizioni di un'altra ammalata) il mondo mi è caduto addosso. Dopo il primo attimo di sbandamento, però, ho pensato: se nella mia famiglia doveva succedere una disgrazia, ringrazio il buon Dio che sia capitata a me! Questo pensiero mi ha reso forte. Gli ammalati sembrano fragili, ma in realtà non è così! Combattono da subito, ed è in questo la loro bellezza. Ho pensato subito che la vita è bella nonostante tutto! La presenza del male non riesce mai a smentire che essa sia sempre e comunque un dono. Maura, fatti forza! Con l'aiuto della tua bella famiglia, con l'aiuto di Dio, con le terapie che si praticano adesso e con l'aiuto del reparto di Endocrinologia guarirai sicuramente. Questo pensiero mi ha dato la forza di andare avanti per un anno con serenità.

Poi si vedrà! Io amo la vita e questa malattia mi ha fatto ancora più apprezzare il sorriso dei bimbi, le belle giornate, le belle canzoni, le poesie e una lettera come la tua, cara Giulia! Gli ammalati devono essere dei Marines allo sbarco in Normandia e avere la forza di andare avanti con le unghie e con i denti.

Ti saluto, amica cara, e ti ringrazio per avermi dato l'opportunità di scrivere questa lettera, dettata dal cuore, dalla voglia irrimediabile di darti fiducia e di raccontarmi un poco. Alla vita!

I PAZIENTI RACCONTANO

Tutti coloro che desiderano raccontare la propria esperienza di malattia o di guarigione, di sofferenza o di gioia, possono scriverla sotto forma di racconto, di lettera, di cronaca, o in forma poetica e spedirla in redazione. Il materiale inviato sarà letto e selezionato dai redattori, i quali si impegnano a pubblicare in questa rubrica un elaborato. Gli scritti non verranno restituiti, ma saranno raccolti e, nel prossimo futuro, finanziamenti permettendo, potranno costituire materiale per una pubblicazione. Il materiale dovrà essere inviato a: Redazione ANIPI PATOLOGIA-IPOFISARIA, Via Paleocapa, 16/3b - 17100 SAVONA

L Acromegalia è una patologia caratterizzata da una aumentata secrezione di ormone della crescita (GH) e di conseguenza di IGF-I. Questa malattia è generalmente sostenuta dalla presenza di un adenoma ipofisario secernente GH da solo o in associazione con PRL (più raramente altri ormoni). L'acromegalia è una malattia rara ma severa che compromette diverse funzioni di sistemi ed apparati e la qualità della vita del paziente. Una cura appropriata e di successo della malattia acromegalica è pertanto di primaria importanza e si propone di: a) ridurre i livelli circolanti di GH e IGF-I permettendo quindi di far regredire o controllare i segni e i sintomi della malattia; b) eliminare la massa ipofisaria e quindi i sintomi ad essa correlati; c) evitare l'insorgenza delle complicanze della malattia acromegalica e di prolungare significativamente la vita del paziente migliorandone nettamente la qualità. Per definizione la terapia ottimale di una malattia dovrebbe indurre la guarigione ed prevenire l'insorgenza di recidive. Questo obiettivo non è frequentemente ottenuto dalla terapia neurochirurgica che insieme con la terapia medica e radiante va considerata tra le opzioni terapeutiche della malattia. Sebbene la chirurgia rappresenti ancora il trattamento di prima scelta e la radioterapia possa essere di complemento, la terapia medica ha assunto sempre maggiore importanza. I farmaci attualmente a disposizione si sono dimostrati così efficaci e ben tollerati mentre farmaci in corso di studio appaiono così promettenti da fare ipotizzare il ruolo centrale della terapia medica nel trattamento dell'acromegalia forse fino a rendere omissibile l'intervento neurochirurgico.

In passato i farmaci utilizzati nel trattamento dell'acromegalia erano i dopamino-agonisti e più specificatamente la bromocriptina ma i risultati con questa terapia sono stati assai scarsi. Infatti è stato documentato che la normalizzazione dei parametri ormonali si ottiene solo nel 10-20 % dei casi. Recentemente però è stato sintetizzato un nuovo dopamino-agonista, più potente, dotato di prolungata durata d'azione e ottimamente tollerato: cabergolina. Tale farmaco, correntemente utilizzato nei disturbi iperprolattinemici, ha dato ottimi risultati anche in alcuni casi di pazienti affetti da acromegalia e rappresenta pertanto una buona opzione terapeutica. In termini di riduzione dei livelli di GH e IGF-I cabergolina si è dimostrata assai efficace in circa il 40 % dei casi mentre in termini di riduzione

della massa tumorale i risultati sono stati molti più modesti. La cabergolina così come tutti i farmaci dopamino-agonisti può determinare effetti collaterali quali nausea, vomito, ipotensione; tale effetti collaterali sono dipendenti dalla dose e generalmente sono transitori.

Senza dubbio, attualmente la categoria di farmaci di scelta per la terapia medica dell'acromegalia è quella degli analoghi della somatostatina (SSA). La somatostatina e così i suoi analoghi quali lanreotide e octreotide sono dotati di un potente effetto inibitorio sulla secrezione di GH ed anche sulla secrezione di TSH e degli ormoni pancreatici. La somatostatina nativa è però caratterizzata da una brevissima emivita (minuti) che ne limita notevolmente la sua utilizzazione nella pratica clinica. Per questo motivo sono stati sintetizzati analoghi dotati di lunga durata d'azione quali l'octreotide e il lanreotide; questi farmaci sono largamente utilizzati con successo nella pratica clinica da anni ed il loro successo presso medici e pazienti si è giovato della disponibilità di formulazioni a lunga durata d'azione. Octreotide LAR e Lanreotide-SR sono infatti somministrabili per via intramuscolare ogni 14-28 giorni. Dopo una singola somministrazione di questi SSA i livelli di GH e IGF-I si riducono gradualmente e si mantengono tali anche dopo 14-28 giorni dalla somministrazione. Questo effetto acuto si mantiene e addirittura si potenzia durante trattamento cronico ad indicare che non si verifica la perdita di sensibilità al farmaco. In circa il 70 % dei pazienti è stato possibile documentare una riduzione (< 2.5 µg/L) dei livelli di GH e in circa il 65% dei casi una normalizzazione, per età, dei livelli di IGF-I. Molto recentemente è stato anche documentato che il trattamento con farmaci analoghi della somatostatina è anche in grado di ridurre le dimensioni tumorali sia nei macro sia nei microadenomi ipofisari e questa evidenza ha accresciuto l'importanza terapeutica di queste molecole.

Gli effetti collaterali di questi farmaci sono prevalentemente a carico del sistema gastroenterico: dolori addominali, alterazioni dell'alvo e steatorrea oltre che dolore in sede di iniezione. La litiasi biliare, per lo più asintomatica, è documentata in circa il 30 % dei pazienti sottoposti a trattamento prolungato. Gli effetti collaterali a breve termine sono transitori e insorgono all'inizio e tendono a scomparire con la prosecuzione del trattamento. In generale, infatti, questi farmaci mostrano un'ottima tollerabilità accanto ad una spiccata efficacia che permette di ottenere

una normalizzazione biochimica e una remissione della malattia in circa due terzi dei pazienti. Per questi pazienti il trattamento medico con analoghi della somatostatina può pertanto definirsi ottimo e curativo.

Come si è detto, una percentuale considerevole di pazienti acromegalici (30-40% circa) non è però curata al meglio dagli analoghi della somatostatina attualmente disponibili. Per questo motivo diversi studi hanno portato alla sintesi di nuove molecole analoghe alla somatostatina dotate di un più spiccato effetto inibitorio sulla secrezione ormonale ed anche sulle dimensioni del tumore ipofisario. Questi vantaggi derivano da una più potente attività di queste molecole su più recettori somatostatini a livello ipofisario. Tali molecole (BIM e SOM) sono attualmente in fase di studio avanzato e dovrebbero rappresentare presto una nuova possibilità terapeutica ancora più efficace in grado di curare con successo una parte ancora più estesa di pazienti. Va inoltre ricordato che studi recenti hanno sottolineato come la somministrazione contemporanea di analoghi della somatostatina e di dopamino-agonisti quali la cabergolina possa essere in grado di determinare un più ampio successo terapeutico soprattutto in pazienti portatori di adenoma ipofisario misto GH e prolattino-secernente.

D'altra parte, sta per diventare disponibile nella pratica clinica un nuovo presidio terapeutico rappresentato da Pegvisomant, una molecola analoga allo stesso GH che però agisce bloccandone nettamente l'attività. In questo caso l'approccio terapeutico alla malattia acromegalica differisce dunque dal trattamento con analoghi della somatostatina. Infatti questi ultimi agiscono inibendo la secrezione di GH direttamente dal tumore ipofisario su cui esercitano anche un effetto inibitorio riducendone il volume. D'altra parte Pegvisomant in quanto antagonista dell'azione del GH secreto in eccesso dal tumore ipofisario si dedica a bloccarne l'azione e determina una netta riduzione dei livelli di IGF-I che è responsabile della maggioranza dei segni e sintomi della malattia acromegalica. Per questo motivo, pur "disinteressandosi" dell'adenoma ipofisario e della sua ipersecrezione di GH, Pegvisomant è in grado di determinare quasi sempre una normalizzazione dei livelli circolanti di IGF-I. Tale effetto si associa ad una remissione di segni e sintomi della malattia anche in quei pazienti nei quali il trattamento con analoghi della somatostatina non è risultato efficace. Attualmente è somministra-



bile per via sottocutanea e l'attuale formulazione ne consente solo la somministrazione giornaliera. In rari casi è stato riportato un aumento del volume dell'adenoma ipofisario e per questo motivo un trattamento con tale farmaco (presto disponibile anche in Italia) dovrà essere dedicato esclusivamente al trattamento di pazienti in cui la terapia con analoghi della somatostatina non sia curativo e praticato da

esperti del settore che dovranno provvedere ad un attento monitoraggio di possibili effetti collaterali. I risultati ottenuti in ampi studi clinici in un numero rilevante di soggetti acromegalitici che documentano la spiccatissima efficacia di Pegvisomant pressochè nella totalità dei pazienti devono comunque fare considerare fin da ora questa molecola come una nuova e importantissima acquisizione che arric-

chisce di molto le opzioni di terapia medica dell'acromegalia.

S. Grotto, E. Ghigo

Divisione di Endocrinologia
e Malattie del Metabolismo
Dipartimento di Medicina Interna
Università di Torino
Ospedale Molinette
San Giovanni Battista di Torino.

Valutazione cardiologica dei pazienti acromegalitici

L'acromegalia è una condizione clinica caratterizzata dall'eccesso di GH, quasi sempre dovuto ad un adenoma ipofisario GH secernente.

È una malattia rara, ma con elevata morbilità e mortalità per le complicanze cardiovascolari ad essa associate, che costituiscono la causa più frequente di morte nei pazienti acromegalitici.

Tali complicanze non sono correlate ai livelli di GH circolanti ma alla durata della malattia e poiché sono spesso, almeno nella fase iniziale, asintomatiche, necessitano di essere valutate sistematicamente, al fine di una diagnosi precoce.

Le complicanze cardiovascolari più comuni sono:

- la cardiomegalia ossia l'ingrandimento del cuore: può arrivare a pesare fino a 1000 gr.
- l'ipertensione arteriosa.
- disturbi del ritmo cardiaco, intesi sia come un rallentamento del ritmo cardiaco che come aritmie più complesse causa di morte improvvisa.
- malattia coronarica ossia alterazione dei vasi che portano sangue al cuore (di solito colpisce i vasi di piccolo calibro).
- aterosclerosi (complicanze metaboliche: elevati livelli di lipoproteina -alfa, omocisteina, fibrinogeno, trigliceridi, attivatore tissutale del plasminogeno).
- anomalie valvolari: mitrale e aortica.
- cardiomiopatia acromegalica, caratterizzata da un ingrandimento del cuore, da una ipertrofia delle cellule cardiache, fibrosi interstiziale, che rappresenta la principale anomalia istologica in grado di danneggiare progressivamente l'architettura del cuore e quindi la contrattilità (nella fase iniziale disfunzione diastolica e successivamente sistolica). Sembra che la lunga durata della malattia e l'età avanzata siano in questo caso fattori determinanti, anche se studi più recenti suggeriscono che le modifiche strutturali del cuore possono

verificarsi anche in pazienti giovani e ed esposti da breve tempo all'azione del GH.

Quali sono le cause di queste complicanze?

Queste complicanze sono dovute all'effetto diretto del GH sulla crescita delle cellule miocardiche, al diabete, alla iperproduzione di insulina, alla ritenzione di acqua e di sale, alla tireotossicosi, (disordini spesso presenti come complicanze della malattia stessa).

All'inizio della malattia il paziente può essere asintomatico. Successivamente possono riscontrarsi elevati valori pressori, alterazioni del ritmo cardiaco, percepiti come battiti strani, non regolari, come sensazione di cuore che va piano o troppo in fretta.

Alcuni pazienti riferiscono sensazione di peso o stretta al petto; altri difficoltà di respiro che insorge prima sotto sforzo e poi anche a riposo.

Cosa fare?

Poiché i disordini cardiovascolari, come abbiamo detto, sono spesso almeno nella fase iniziale asintomatici, necessitano di essere valutati sistematicamente, al fine di una diagnosi precoce.

Quindi è buona norma sottoporre questi pazienti a visite cardiologiche periodiche ed esami strumentali come:

- elettrocardiogramma
- controllo dei valori pressori (MAPA 24 ore)
- Ecocardio - Doppler (per lo studio morfologico - strutturale e funzionale del cuore)
- Esame Holter delle 24 ore (ricerca aritmie e studio della variabilità della frequenza cardiaca).
- Ricerca dei potenziali tardivi (metodica di facile esecuzione, simile alla registrazione ECG, che ci permette di individuare quei pazienti che con più probabilità potrebbero andare incontro ad un'aritmia complessa)

- Prova da sforzo (screening coronaropatia)

- Rx torace.

Per ciò che riguarda la nostra esperienza ci sembra che si ottengano dati interessanti dall'impiego dei potenziali tardivi e dalla variabilità della F.C., specie sotto il profilo della stratificazione prognostica, in quanto queste indagini rivestono un significato prognostico predittivo di complicanze aritmiche e in particolare di morte improvvisa. Quindi lo studio dei potenziali tardivi potrebbe costituire un approccio diagnostico utile ed in grado di identificare la popolazione più a rischio aritmogeno su cui attrarre più fattivamente l'attenzione e l'intervento terapeutico dell'endocrinologo, del cardiologo e del neurochirurgo.

Queste complicanze si possono prevenire?

La prevenzione si può fare facendo innanzitutto una diagnosi precoce dell'acromegalia (in quanto tanto più precoce è la diagnosi tanto più ridotto sarà il rischio che si sviluppino le complicanze) e seguendo attentamente questi pazienti dal punto di vista cardiologico.

Queste complicanze possono essere anche curate ma non con la terapia tradizionale nel senso che anche se usata non porta a grandi risultati poiché il miglioramento del quadro clinico si ha con l'uso degli analoghi della somatostatina e con la terapia neurochirurgica.

Si può allora guarire completamente?

Si può avere un miglioramento dei sintomi, una riduzione del volume del cuore, mentre l'ipertrofia e la dilatazione sono reversibili più lentamente e in fase di remissione stabile della malattia acromegalica

Dott. Maria Dolores Scarfoglio

Divisione di Cardiologia
Ospedale Bentivoglio-Bologna
Azienda Bologna-Nord



Introduzione

In questi ultimi anni si è assistito ad uno sviluppo straordinario della ricerca di base che ha interessato tutti i settori della medicina in generale e dell'endocrinologia in particolare. Attraverso l'applicazione delle tecniche di biologia molecolare sono state acquisite informazioni di fondamentale importanza sulla patogenesi dei tumori ipofisari, anche se i processi di iniziazione e promozione coinvolti nella crescita di queste neoplasie rimangono ancora in gran parte da definire. Per molti anni si è dibattuto sull'origine primitivamente ipofisaria oppure ipotalamica dei tumori ipofisari. Secondo l'ipotesi "ipofisaria" questi tumori sarebbero derivati da alterazioni intrinseche alla cellula ipofisaria più o meno differenziata, in grado di determinare un vantaggio di crescita che si tradurrebbe in una aumentata secrezione di un determinato ormone e maggiore capacità replicativa. Secondo l'ipotesi "ipotalamica" i tumori ipofisari sarebbero invece secondari ad una disregolazione centrale in grado di determinare una aumentata attività stimolatoria, ad esempio attraverso un aumento dei fattori di rilascio ipotalamici, od una ridotta attività inibitoria, ad esempio per difetto di neuroormoni quali la dopamina e la somatostatina.

Grazie al lavoro di ricerca condotto negli ultimi anni, a cui hanno partecipato con un ruolo rilevante anche ricercatori del nostro Paese, è stato possibile identificare in alcuni adenomi ipofisari mutazioni geniche, che hanno definitivamente comprovato l'ipotesi primitivamente "ipofisaria" di queste neoplasie.

L'identificazione di una mutazione che determina vantaggio di crescita implica infatti che il tumore derivi dalla replicazione di una singola cellula mutata. Ed in effetti studi successivi hanno dimostrato che la maggior parte dei tumori ipofisari sono di origine monoclonale. L'insieme di queste evidenze ha dato impulso ad un numero imponente di lavori di ricerca in tutto il mondo per identificare sia le mutazioni geniche in grado di attivare proto-oncogeni o inattivare oncosoppressori (iniziazione) che i fattori che facilitano l'espansione clonale della cellula mutata (promozione) (Figura 1). L'ipotesi che i fattori di promozione, in aggiunta

all'evento mutazionale di iniziazione, svolgano un ruolo cruciale nella tumorigenesi ipofisaria è rafforzata dalla osservazione che piccoli adenomi ipofisari di pochi millimetri di diametro sono riscontrabili in circa il 20% dei soggetti che eseguono TAC o RMN per altri motivi (incidentalomi ipofisari) mentre gli adenomi clinicamente manifesti hanno una prevalenza di 200 casi per milione, con un rapporto quindi 1/1000 tra dato clinico e quello radiologico.

Attivazione di oncogeni nei tumori ipofisari

I protooncogeni sono geni, generalmente altamente conservati nel regno animale, che codificano proteine coinvolte nei meccanismi citoplasmatici o nucleari deputati al controllo della replicazione cellulare. Mutazioni che attivano questi geni e determinano una crescita cellulare incontrollata sono stati identificati in numerosi tumori umani e vengono quindi definiti oncogeni.

Nella Tabella 1 sono elencati gli oncogeni riscontrati nei tumori ipofisari. Mentre l'oncogene ras che è stato riscontrato in un unico prolattinoma estremamente aggressivo, resistente alla terapia medica, chirurgica e radiante, è presente in numerosi carcinomi umani, gli altri due oncogeni, il gsp, che è presente in circa il 30-40% degli adenomi GH-secermenti (GH-omi) e il gip 2, che ha una incidenza molto inferiore, non sono associati ai carcinomi umani. La proteina Gs è una proteina che collega numerosi recettori di membrana ai secondi messaggeri intracellulari. In particolare nelle cellule secernenti GH, questa proteina serve a fare aumentare i livelli intracellulari di adenosinmonofostato ciclico (cAMP) quando il GH-releasing hormone (GHRH) si lega al suo recettore. Le mutazioni che si riscontrano nei GH-omi determinano una attivazione costitutiva di questa proteina, che determina ipersecrezione di GH, proliferazione e differenziazione cellulare. Il fatto che l' cAMP sia importante fattore differenziativo per le cellule GH-secermenti è confermato dalla osservazione che la mancanza di un normale recettore per il GHRH determina sia nell'uomo che nell'animale nanismo, un quadro

quindi opposto a quello dell'acromegalia. L'oncogene gip2 è stato invece segnalato più raramente ed il suo meccanismo d'azione non è stato ancora chiarito.

L'attivazione di protooncogeni è quindi solo raramente dovuta a mutazioni attivanti che determinano vantaggio di crescita. Molto più frequentemente si osservano invece alterazioni quantitative e non qualitative di proteine con potenziale proliferativo. Infatti nei tumori ipofisari è stata dimostrata la sovraespressione di molecole, quali i recettori per neuroormoni ipotalamici ad azione stimolatoria (ad esempio, il TRH, GnRH, CRH, GHRH) o fattori di crescita (ad esempio, l'epidermal growth factor, fibroblast growth factor, etc) che, benchè normali, possono avere un ruolo favorente la crescita tumorale se presenti in elevate quantità.

Inattivazione di oncosoppressori nei tumori ipofisari

Un altro meccanismo che può determinare vantaggio di crescita in una singola cellula è la perdita di geni con attività antitumorale (oncosoppressori) (Tabella 2). Si ritiene che mentre mutazioni di un oncogene sono in grado di determinare crescita cellulare anche se presenti in eterozigosi, e quindi in presenza di un allele normale, la perdita di oncosoppressori deve coinvolgere entrambi gli alleli per causare proliferazione. Poiché negli adenomi ipofisari si verificano frequentemente alterazioni cromosomiche con perdita di DNA, è possibile ipotizzare che la perdita di un oncosoppressore possa verificarsi attraverso mutazioni che inattivino l'allele ritenuto. L'importanza della perdita di alcuni specifici oncosoppressori è stata ulteriormente rafforzata dalla recente osservazione che l'animale in cui non sono espressi alcuni di questi geni sviluppa in breve tempo un adenoma ipofisario. In seguito a queste evidenze, sono stati condotti numerosi studi volti ad identificare possibili mutazioni sia in geni oncosoppressori candidati, quali il gene del Retinoblastoma, il gene della MEN1, gli inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti p27, sia in oncosoppressori spesso mutati nei carcinomi umani di diversa natura (quali la proteina p53, p16 e p27, etc). Tuttavia a tutt'oggi non sono state identificate mutazioni in



Tabella 1 - Oncogeni coinvolti nella patogenesi degli adenomi ipofisari

Meccanismo	Oncogene	Tipo adenoma
Mutazione	gsp	Adenomi GH secernenti (30-40%) Adenomi non funzionanti (<10%) Adenomi ACTH secernenti (<10%)
	gip2	Adenomi non funzionanti (<5%)
	Proteinchinasi C	Adenomi non funzionanti (aggressivi)
	Ras	Adenomi PRL secernenti (1 caso, aggressivo)
	Sovraespressione	Ciclina D1
Ciclina E		Adenomi ACTH secernenti
PTTG		Adenomi GH secernenti (90-100%) Adenomi non funzionanti (70%) Adenomi PRL secernenti (90%)

questi geni. Quello che è invece presente è una ridotta espressione a livello del tessuto adenomatoso di queste proteine ad azione antitumorale, anche se i meccanismi biologici responsabili di questo fenomeno non sono stati chiariti.

Va inoltre segnalato che altre molecole quali i recettori per la dopamina e per la somatostatina che esercitano una azione antiproliferativa in gran parte mediata dall'inibizione del cAMP sono spesso presenti in scarsa quantità nel sottogruppo di adenomi resistenti alla terapia farmacologica con tali agenti.

Conclusioni

Gli studi di biologia molecolare hanno permesso di acquisire alcune importanti

informazioni sui momenti eziopatogenetici degli adenomi ipofisari.

Molte di queste informazioni costituiscono una rigorosa base scientifica ad osservazioni cliniche, a volte difficilmente oggettivabili. Gli adenomi ipofisari derivano da una unica cellula che ha subito una espansione clonale e quindi la rimozione totale dell'adenoma determina guarigione definitiva.

Gli adenomi ipofisari sono neoplasie benigne ed infatti in questi tessuti non sono state ritrovate le mutazioni geniche che si osservano nei carcinomi umani. La mutazione presente con una relativamente alta frequenza negli adenomi ipofisari, ed in particolare nei GH-omi, e cioè l'oncogene gsp, attiva un segnale intracellulare quale il cAMP che è essenzialmente differenziativo e quindi con scarso potenziale oncogenico. Inoltre la presenza di recettori

per la dopamina e la somatostatina che inibiscono la formazione di cAMP rende ragione dell'effetto antisecretivo e spesso antiproliferativo che gli analoghi di questi neurotrasmettitori determinano nei pazienti con prolattinoma o con acromegalia.

Nonostante in questi ultimi anni le nostre conoscenze si siano enormemente accresciute, restano ancora da individuare le alterazioni genetiche responsabili della maggioranza degli adenomi ipofisari, e questo rappresenta la sfida per i prossimi anni.

Anna Spada, Andrea Lania

Istituto di Scienze Endocrine
Università degli Studi di Milano
U.O. di Endocrinologia
Ospedale Maggiore IRCCS, Milano

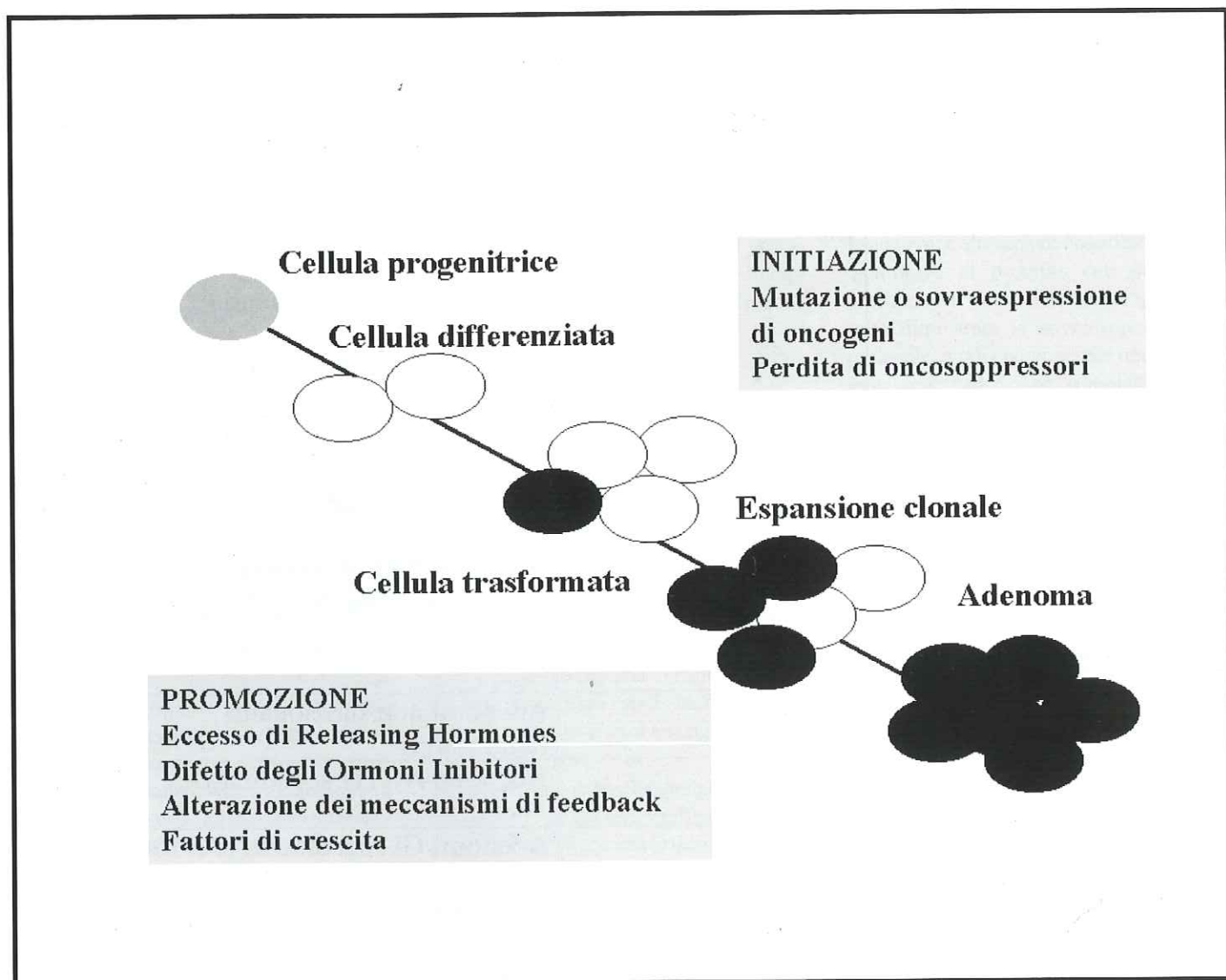


Fig. 1 - Schema che rappresenta le diverse tappe (iniziazione e promozione) coinvolte nella formazione degli adenomi ipofisari.

Tabella 2 - Oncosoppressori possibilmente coinvolti nella patogenesi degli adenomi ipofisari

Oncosoppressore
Menina
Rb
p53
p27
p16
ZAC



Vorrei sapere i centri in grado di effettuare la radioterapia per la cura della sindrome di Cushing, causata da un adenoma ipofisario, in quanto mia moglie, già operata nel mese di aprile del 2000, da qualche giorno ha scoperto che si è riformato un adenoma e che non può essere rioperata. Grazie per l'aiuto, anzi due volte grazie, in quanto nel mese di agosto è praticamente impossibile trovare aiuto e disponibilità, poichè sono quasi tutti in ferie.

L'adenoma ipofisario ACTH-secernente (o Malattia di Cushing) è la causa eziopatogenetica più frequente che porta ad una condizione clinica caratterizzata dai segni e sintomi di un ipercortisolismo patologico (o Sindrome di Cushing). Molto spesso gli adenomi ACTH-secernenti sono piccoli e non sono chiaramente individuabili neanche con la più sofisticata tecnica di immagine. L'ipercortisolismo deve tuttavia essere debellato! Dopo tentativo neurochirurgico può essere consigliato un approccio radiochirurgico con gamma-knife per raggiungere il bersaglio con una energia elevata in una singola seduta utilizzando un casco con più porte d'entrata del dose radiante. Se anche questa terapia dovesse fallire la rimozione di entrambi i surreni dovrebbe essere programmata. Il centro italiano con più esperienza di radiochirurgia è quello della radioterapia dell'Ospedale San Raffaele di Milano. A Genova, presso la nostra Università in collaborazione con la radioterapia dell'Ospedale Galliera viene effettuata questa tecnica da 2-3 anni sui casi non guariti dopo neurochirurgia. Credo che presso altre sedi Universitarie la collaborazione fra endocrinologo, neurochirurgo e radioterapista abbia permesso lo sviluppo di questa tecnica relativamente recente.

Cordialmente

MG



Ho un prolattinoma di circa 2,5 cm con valori di prolattina intorno ai 7800 mg. Ho iniziato circa tre mesi fa una terapia farmacologica assumendo bromocriptina. La prima settimana mezze pasticca mattina e sera, successivamente tre pasticche al giorno sino ad oggi. Dopo sei settimane il valore di prolattina di 365 mg. dopo 8 di 163 mg, dopo dieci 38 mg. La mia cura prosegue, ma i miei attuali sintomi sono una sensazione di vomito,

mal di testa e debolezza. Effetto del farmaco?

La risposta dei macroadenomi PRL-secernenti alla terapia medica con farmaci che riducono la PRL (bromocriptina, cabergolina, quinagolide) è spesso molto brillante. Adenomi grossi 25 mm possono quasi scomparire anche dopo periodi relativamente brevi di terapia che però deve essere continuativa. 7800 ng/ml è un valore molto elevato di PRL (spesso per valori >200 ng/ml la precisione del dato non è assoluta se il campione non viene determinato dopo appropriata diluizione) ma come documenta l'andamento dell'ormone in terapia ha raggiunto un valore quasi normale di PRL (38 ng/ml; vn <20 ng/ml). La sua dose di bromocriptina (3 cp da 2.5 mg = 7.5 mg ?) non è elevata ma mi pare di capire che la tolleranza non è buona. I sintomi (vomito, cefalea, astenia) sono quelli che vengono riferiti soprattutto all'avvio di una terapia soprattutto quando il farmaco viene assunto in pochi giorni a posologia non bassa. Se con il tempo gli effetti negativi del farmaco non si attenuano dovrà essere fatta una scelta terapeutica alternativa. Ne parli con il suo endocrinologo. L'esperienza nostra e di molti altri centri italiani indica che la cabergolina è spesso meglio tollerata della bromocriptina. Le sue 3 cp al giorno di bromocriptina potrebbero corrispondere a 3 cp alla settimana di cabergolina. Ovviamente ogni modifica di terapia richiede una verifica del valore di PRL (e testosterone). Dopo un periodo di 3 mesi e con una PRL quasi normale è già giustificato un controllo comparativo della regione ipotalamo-ipofisaria mediante risonanza magnetica. Le consiglio anche di ripetere (o fare) anche un campo visivo.

Cordialmente

MG



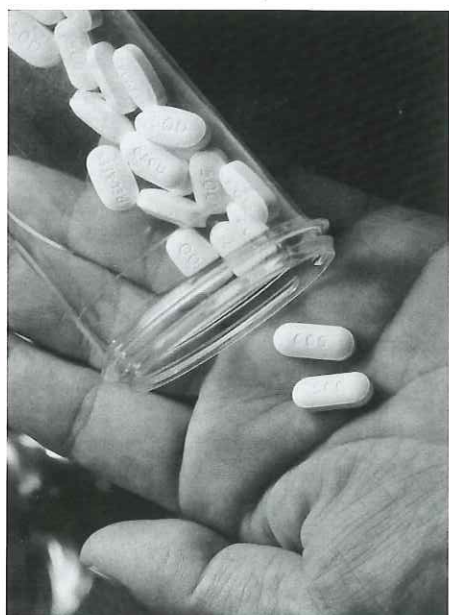
Soffro di poliuria, ma non in maniera continua. Mi succede di urinare ogni ora puntuale per 5/6 volte al giorno poi l'urina torna normale e il giorno dopo mi succede per un periodo più lungo o più corto. Certi giorni (pochi) scompare. Mai avuti problemi di glicemia in questo periodo, ma ho la madre diabetica. Tutto questo va avanti da parecchi anni senza altri disturbi particolari.

Il primo e più importante elemento di diagnosi di laboratorio da conoscere per poterle rispondere è "l'esame delle urine". Il termine da lei utilizzato "poliuria" indica che è stata effettuata una "quantizzazione" del volume delle urine emesse nelle 24 ore. Per poliuria si intende una diuresi giornaliera costantemente superiore a 2-3 litri. Non è pertanto il numero di minzioni ma la quantità di volume urinario emesso nelle 24 ore, che costituisce il primo elemento diagnostico. Altre al volume urinario, si può valutare sullo stesso campione anche il valore di peso specifico. In presenza di un volume urinario elevato un peso specifico inferiore a 1005 può far sospettare l'esistenza di una patologia e suggerire una più approfondita valutazione medica. Analogamente ci si deve comportare se ad un volume urinario elevato si associa un aumento della densità urinaria. Il diabete mellito è la causa più frequente di poliuria ipertonica. Quale sia la causa della poliuria, la perdita di acqua con i reni scatena il meccanismo della sete. Poliuria e polidipsia (aumentato apporto di liquidi per os) sono di solito sintomi associati. Un eccessivo apporto di acqua assunta in modo "esagerato", spesso per motivi "psicologici", può essere la causa di una poliuria ipotonica.

Il fatto da lei riportato che il disturbo non si presenti in modo continuo mi fa pensare che non sia presente una problematica di rilievo tuttavia le consiglio di parlare con il suo curante, di effettuare valutazioni del volume e della densità urinaria. Sarà compito del suo medico il richiedere, se utile, una successiva valutazione specialistica.

Cordialmente

MG



L'ipofisi anteriore è un mosaico

La ghiandola ipofisaria è un fondamentale crocevia al quale arrivano segnali provenienti dalla periferia del corpo ed informazioni a partenza cerebrale. Tale ghiandola va immaginata, per comprenderne la funzione, come una campanella, pendente dal cervello, trattenuta da un peduncolo per il quale passano i segnali provenienti dal cervello elaborati, prima dell'arrivo alla ghiandola, dall'ipotalamo, un'area soprastante all'ipofisi. Tale campanella domina la periferia tramite la produzione di ormoni che vengono inoltrati nel circolo sanguigno interagendo con le singole ghiandole endocrine bersaglio. In risposta a tale messaggio le ghiandole periferiche sono in grado di attivarsi secernendo ormoni, i quali, a loro volta, bloccano la secrezione ipofisaria o per via diretta interagendo con recettori ipofisari in grado di inattivare la produzione ormonale o per via indiretta inibendo lo stimolo che deriva dalla secrezione ipotalamica. La parte anteriore dell'ipofisi (anteroipofisi) è sede di neoplasie, mentre la parte posteriore (o neuroipofisi) è rarissimamente bersaglio di tumori. Se si vuole procedere con raffigurazioni, l'ipofisi anteriore va immaginata come un intricato mosaico di cellule a differente capacità secretiva e proliferativa. Ogni singola cellula ha l'abilità di secernere un unico ormone, raramente due. Gli ormoni secreti dalla ghiandola sono rispettivamente l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), l'ormone somatotropo (GH), la prolattina, l'ormone luteinizzante (LH), l'ormone follicolo-stimolante (FSH) e il tireotropo (TSH). Pertanto, se l'ipofisi anteriore è un agglomerato di cellule a diversa capacità secretiva e proliferativa, è evidente che le neoplasie che insorgono a livello ipofisario debbano possedere caratteristiche funzionali (di produzione ormonale e di potenziale di crescita) simili alla cellula primariamente affetta da trasformazione neoplastica.

L'eterogenea famiglia delle neoplasie ipofisarie

Stabilito ciò, risulta chiaro che racchiudere i tumori ipofisari in un unico gruppo è una convenzione utile solo per studi di tipo epidemiologico. Se esiste una potenziale neoplasia per ogni distinto e specifico tipo cellulare ipofisario esistente, allora un criterio utile di divisione delle neo-

plasie ipofisarie potrebbe essere stabilito sulla base del potenziale di secrezione ormonale di ciascuna neoplasia. Pertanto, se almeno sei sono i sottotipi cellulari in grado di secernere specifici ormoni, almeno altrettanti sono i differenti sottotipi tumorali che trattengono la capacità secretiva simile alla cellula originaria. Quindi, qualora venga impiegato un criterio clinico legato alla secrezione ormonale, l'eterogenea famiglia delle neoplasie ipofisarie include i seguenti differenti sottogruppi: tumori produttori ACTH che danno origine alla malattia di Cushing, tumori produttori prolattina detti prolattinomi, tumori secernenti il GH che danno origine all'acromegalia, tumori secernenti TSH che determinano una rara forma di ipertiroidismo, e tumori che secernono FSH o/e LH, denominati gonadotropi. Queste ultime forme tumorali il più delle volte risultano clinicamente inattive da un punto di vista ormonale poiché i livelli circolanti di ormone prodotto sono troppo bassi per avere una valenza da un punto di vista clinico. Esistono anche i cosiddetti tumori Null, così chiamati perché, pur simili ai gonadotropi nella loro incapacità di secrezione ormonale clinicamente rilevabile, hanno però completamente perso la capacità di produrre ormoni e risultano quindi all'esame immunohistologico privi di positività a qualsiasi tipo di ormone (da qui il loro nome Null). La nozione di tumore Null anticipa il prossimo concetto che riguarda un'ulteriore classificazione delle neoplasie ipofisarie quale quella permessa dall'esame immunohistologico sul tessuto post-operatorio, qualora il paziente sia stato sottoposto ad intervento di adenomectomia. L'esame immunohistologico permette di definire la potenziale produzione ormonale *in situ* della neoplasia analizzando il contenuto ormonale delle singole cellule componenti il tumore. Questa analisi, che dovrebbe essere mandatoria, permette un'ulteriore divisione dei sottogruppi tumorali basata sulla capacità di alcuni sottotipi ormonali di produrre più di un ormone. Pur non entrando nelle sottili differenziazioni dei sottotipi proposte dalla recente letteratura, va evidenziato che le più moderne classificazioni delle neoplasie ipofisarie suddividono tali tumori in ben 17 sottogruppi. Si può così concludere che ogni adenoma ipofisario appartiene ad una vasta ed eterogenea famiglia: inquadrare la neoplasia sia da un punto di vista clinico che da un punto di vista istologico, qualora si possieda il tessuto patologico rimosso dal neurochirur-

go, non è esercizio accademico, né sterile curiosità scientifica quanto preziosa fonte per conoscere le cause e predire prognosi e cure definitive della massa tumorale. La prassi, purtroppo ancora oggi in voga in centri non specializzati, di considerare i tumori ipofisari come un'entità singola ed unitaria è figlia di una visione erronea, semplicistica e sommaria dello stato delle cose. Tale prassi, annullando le differenze tra le differenti forme neoplastiche, preclude la strada alle migliori strategie diagnostiche e terapeutiche. Inoltre, tale semplificazione non facilita la comprensione delle cause che portano alla nascita di un adenoma ipofisario.

Perché nasce un adenoma ipofisario: meccanismi generali

Come detto sopra, l'ipofisi anteriore è rigidamente controllata dal centro ed in particolare modo dagli ormoni e dai neurotrasmettitori trasportati dai neuroni dell'ipotalamo (*controllo neuroendocrino*) e dagli ormoni in arrivo dalla periferia (*controllo endocrino*). La crescita dell'ipofisi è comunque anche sottoposta ad una stretta vigilanza da parte di proteine che la ghiandola produce all'interno di se stessa (*controllo paracrino e autocrino*). Questo triplice sistema di controllo ha la capacità di influenzare a sua volta il sofisticato meccanismo che ogni cellula dispone per controllare la propria singola crescita, o con linguaggio scientifico, il proprio ciclo cellulare. Infatti come ogni altro organo del corpo anche l'ipofisi adotta un sofisticato sistema di pesi e contrappesi per garantire la presenza di un costante numero totale di cellule. Questo sistema è cosiffatto che ad un gruppo di geni e proteine che stimolano la cellula a replicarsi (*proto-oncogeni*), si contrappone un gruppo altrettanto numeroso di geni e proteine (detti *oncosoppressori* o, come frequentemente chiamati in inglese, *tumor suppressor genes*) che garantisce la stabilità del numero totale di cellule favorendo, per ogni singola cellula che si avvia alla duplicazione, la morte programmata (o *apoptosi*) di un pari numero di cellule logore e/o danneggiate. È sufficiente che tale ingranaggio di pesi e contrappesi si sbilanci, che si possano venire così a creare le premesse per la formazione del tumore. È stato visto che la maggior parte dei tumori ipofisari sono monoclonali, sono cioè delle neoplasie che deri-



vano da una singola iniziale cellula mutata. In questo caso, può essere definita mutata una cellula allorché questa accumuli significative mutazioni genetiche che la condannano ad una proliferazione incontrollata. Le mutazioni possono riscontrarsi sia a livello di un proto-oncogene, dando origine ad una proteina (*oncogene*) avente la proprietà patologica di stimolare la crescita in modo aberrante, sia a livello degli oncosoppressori, neutralizzando una proteina che fungeva da freno alla crescita, determinando un impulso alla crescita patologica. Il succedersi di uno di tali eventi costituisce l'*iniziazione* della crescita tumorale. In termini più semplici: si immagini all'interno della nostra ipofisi una cellula che possiede un vantaggio di crescita su tutte le altre cellule o perché presenta il pedale dell'acceleratore schiacciato al massimo o perché si è rotto il pedale del freno. Questa cellula ha un grande vantaggio sui ritmi di crescita delle altre cellule, ma ha bisogno di benzina per replicarsi al fine di costituire la massa tumorale. Chi fornisce la benzina a questa cellula mutata? L'ulteriore energia alla cellula neoplastica viene fornita in diversi modi. Possono intervenire fattori di crescita prodotti dalla stessa cellula o da cellule circostanti in corso di trasformazione, da nuove forme di recettori che cominciano ad essere espressi in maniera patologica dalla cellula trasformata, da proteine vasoattive inraipofisarie che contribuiscono a vascolarizzare l'area tumorale o da neuropeptidi rilasciati in maniera abnorme dall'ipotalamo e dall'ipofisi stessa. Tali fattori sono detti *fattori di promozione*, e come intuibile possono derivare dall'ipotalamo, dalla periferia e dall'ipofisi stessa. Va comunque anche immaginata la possibilità che la prima struttura responsabile della crescita tumorale sia l'ipotalamo. Ad esempio, nella crescita dei prolattinomi grande importanza riveste la perdita di controllo inibitorio che l'ipotalamo esercita sulle cellule ipofisarie che secernono prolattina, questa mancanza di controllo è data dalla riduzione di secrezione di un neuropeptide cerebrale, la dopamina. La mancanza di tale controllo non solo mette in condizione la cellula a secernere maggiori quantità di prolattina ma probabilmente stimola la cellula a proliferare più velocemente esponendo la cellula stessa ad errori di duplicazione che portano, come una macchina che venga assemblata in fretta e male, ad ulteriore sintesi di oncosoppressori e/o

proto-oncogeni difettosi che stimolano ulteriormente la cellula a crescere.

In sintesi, una stretta compartecipazione di eventi patologici inraipofisari e di alterazioni ipotalamiche e periferiche sono responsabili, a vari livelli ed in differenti modalità, dello sviluppo dei tumori ipofisari. Analizziamo brevemente, quanto a tutt'oggi si conosce riguardo le alterazioni a carico dei fattori di iniziazione e di promozione per ogni sottotipo tumorale ipofisario.

Tumori produttori acromegalia

Si deve al gruppo della Professoressa Spada dell'Università di Milano aver svelato un'alterazione, a carico delle cellule che secernono GH, in grado di determinare la comparsa dell'acromegalia. Procedendo per associazioni figurative, si può semplificare tale straordinaria scoperta immaginando che una proteina deputata a fornire le risorse energetiche alla cellula, detta proteina G, risulti alterata per la sostituzione di un tassello (aminoacido) nella sua subunità α . Tale sostituzione permette alla proteina mutata di fornire energia senza più controllo dentro la cellula, stimolando la stessa a secernere maggiori quantità di ormone e a non controllare più la crescita. Questa è la classica mutazione che trasforma un proto-oncogene in oncogene. Questo meccanismo non è comunque in grado di spiegare la crescita e la secrezione patologica di tutti i tumori produttori acromegalia, in quanto in una discreta percentuale di questi non è stata rinvenuta l'alterazione sopradescritta rimanendone ancora da decifrare la etiopatogenesi.

Prolattinomi

I prolattinomi sono a tutt'oggi le neoplasie ipofisarie più facilmente aggredibili da un punto di vista farmacologico. Farmaci ad azione dopaminergica (cabergolina e bromocriptina) sono in grado di limitare la secrezione e la crescita della maggior parte di tali adenomi, ripristinando il tono inibitorio della dopamina di origine ipotalamica, la cui attenuazione o scomparsa si ritiene alla base della genesi di queste neoplasie. Purtroppo, esistono alterazioni patologiche di alcune proteine, o *recettori*, disperse sulla superficie esterna della membrana cellulare al fine di raccogliere

e trasmettere il segnale della dopamina all'interno della cellula.

La mutazione o addirittura la scomparsa di tali recettori fa perdere di efficacia il controllo farmacologico secretorio e proliferativo del prolattinoma, rendendo il paziente insensibile al trattamento con i farmaci sopra citati.

Tumori che inducono la malattia di Cushing

La genesi di questi tumori è a tutt'oggi per larga parte oscura. Uno studio di alcuni anni fa della Dr.ssa Sonino dell'Università di Padova ha dimostrato che, precedente alla comparsa della neoplasia, in molti pazienti affetti da tale malattia veniva riscontrato un serio evento avverso, quale la perdita del lavoro od un lutto familiare. Questo interessante dato epidemiologico starebbe ad indicare che una iperstimolazione del CRH, ormone ipotalamico che viene rilasciato in situazione di stress, potrebbe fornire uno stimolo cronico promotore e/o favorente la secrezione e la crescita patologica della cellula ACTH-secernente.

A sottolineare l'importanza dello stimolo ipotalamico ma al tempo stesso la suscettibilità dell'ipofisi alla trasformazione quando iperattivata, nei tumori di Cushing sono stati trovati elevati livelli di espressione dei recettori stimolati dal CRH, quasi che le cellule ACTH-secernenti, quando trasformate, favoriscano la recettività alle aumentate quantità di ormone in arrivo dall'ipotalamo, stimolando ancora di più la secrezione e la crescita patologica.

Anche nei tumori di Cushing sono state trovate alterazioni di singoli *oncosoppressori* (tra i quali il più importante sembra essere la proteina denominata *p27*) che potrebbero avere importanza nell'evoluzione della patologia.

Adenomi Null-cell e gonadotropinomi (cl clinicamente detti adenomi non funzionanti)

Recenti ricerche da noi condotte hanno permesso di scoprire come la inattivazione di un oncosoppressore, denominato *ZAC*, svolga un ruolo chiave nella crescita abnorme di questi sottotipi tumorali. Parallelamente ai nostri studi, un gruppo inglese ha dimostrato che un rilevante fatto-



re è anche rappresentato dalla inattivazione di un altro oncosoppressore, il *p16*. Ciò starebbe a confermare che l'inattivazione del ciclo cellulare in un tumore ipofisario clinicamente non funzionante potrebbe avvenire a diversi livelli e in successivi momenti.

È interessante notare che il meccanismo che porta all'inattivazione di entrambi i due oncosoppressori sopramenzionati sia un meccanismo di "silenziazione" del gene.

La proteina, in altre parole, viene indotta all'inattivazione (in termine figurato: al silenzio) con un meccanismo, l'ipermetilazione, che è fisiologico in diversi momenti della vita, come alla nascita quando gran parte dei nostri geni deve essere silenziosa, ma che diventa patologico in particolari circostanze come quelle rappresentate dalla crescita di una neoplasia.

«Dottore: a quale gruppo appartiene il mio adenoma ipofisario e... Guarirò definitivamente??»

La ricerca per capire come nasce un tumore ipofisario è iniziata circa quaranta anni fa. I recenti enormi progressi delle ricerche biomolecolari hanno permesso di definire alcuni tasselli riguardo le cause per le quali una ghiandola come l'ipofisi, sottoposta ad un rigido controllo, comincia a proliferare indiscriminatamente. Molto resta ancora da studiare e da scoprire. Capire compiutamente il perché nasca un adenoma ipofisario è una battaglia che si annuncia ancora lunga nel tempo. Per un definitivo successo, mai come oggi, viene richiesto lo sforzo congiunto di ricercatori, anatomo-patologi e clinici per una definizione quanto più scientifica possibile

delle caratteristiche molecolari, istologiche e cliniche della neoplasia. Tale attività scientifica dovrebbe essere maggiormente sostenuta dal contributo di amministrazioni statali, di fondazioni private e di case farmaceutiche per un affinamento delle possibilità conoscitive biomolecolari e delle potenzialità cliniche. Alla base, deve comunque esistere la ferma richiesta da parte dei pazienti affetti da tali neoplasie di avere garantito un trattamento diagnostico, prognostico e terapeutico al passo con gli enormi progressi della medicina agli inizi del terzo millennio.

*Uberto Pagotto, Renato Pasquali
Unità Operativa di Endocrinologia,
Centro di Ricerche Biomediche Applicate
(C.R.B.A.)
Ospedale Sant'Orsola-Malpighi
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università di Bologna*

Programma attività nel 2002

Le A.N.I.P.I. si pongono come tramite e veicolo di comunicazione all'interno ed all'esterno dell'associazione stessa, agendo su diverse direttrici e presentando programmi di lavoro che, dopo aver analizzato le specifiche patologie, sviluppano la didattica informativa, promuovono la ricerca scientifica e tendono ad assistere la totalità dei pazienti.

Il programma esige, oltre all'impegno di notevoli forze umane, anche la disponibilità di risorse finanziarie che saranno richieste agli enti preposti e a tutti coloro che potranno e vorranno contribuire.

I punti in cui si articola la bozza del programma sono principalmente quattro:

1. "Dalla parte del paziente";
2. "Ricerca";
3. "Promozione aggiornamento";
4. "Divulgazione"

DALLA PARTE DEL PAZIENTE

Incontri a carattere informativo tra specialisti e pazienti, sotto la forma di conferenze curate dalle ANIPI regionali, e da realizzarsi in stretta collaborazione con i Centri di Endocrinologia.

Congressi per i pazienti

- Programma di carattere informativo-scientifico;
- confronto diretto delle condizioni di vita tra pazienti;
- confronto e analisi dei tipi di cure e loro risultati.

Le date saranno comunicate ai pazienti dalle ANIPI regionali.

RICERCA

In funzione dei fondi raccolti, e su giudizio del Comitato Scientifico formato da docenti universitari, l'ANIPI intende istituire:

- borse di studio per una ricerca epidemiologica dei Tumori Ipofisari in alcune regioni italiane.
- indagine sulla qualità della vita dei pazienti con tumore ipofisario, realizzata attraverso la compilazione di apposite schede proposte dall'Associazione direttamente agli ammalati.

PROMOZIONE E AGGIORNAMENTO

Tenuto conto delle necessità di sensibilizzare i medici di famiglia verso le problematiche dei pazienti portatori di patologie

ipofisarie, l'ANIPI si fa promotrice di:

- Corsi itineranti di aggiornamento sulla diagnostica e terapia patologica ipofisaria, realizzati in collaborazione con i centri di endocrinologia, gli Ordini dei Medici delle province interessate e i sindacati dei medici di famiglia.

Divulgazione

Mezzi di comunicazione

In alcune regioni italiane, le ANIPI regionali hanno provveduto alla compilazione e alla stampa di materiale divulgativo, al fine di promuovere una più approfondita conoscenza delle patologie ipofisarie da parte dei pazienti e dei loro familiari, per aiutarli a convivere con i propri problemi, semplificare il rapporto medico paziente e come fine ultimo realizzare uno stato di vita accettabile.

ANIPI continuerà a pubblicare la rivista "Patologie Ipofisarie"; che sarà distribuita a tutti i soci e nella quale i pazienti troveranno informazioni sulle patologie, sulle nuove terapie, esempi di casi e notizie sulle iniziative dell'Associazione. Inoltre tutti possono visitare il nostro sito www.anipi.org e inviare una e-mail con richieste di informazioni.



La mia per nulla invidiabile "storia" ha avuto inizio con una semplice irregolarità mestruale. Il primo controllo fu di tipo ginecologico, ma non fu riscontrata alcuna patologia in tal senso. Mi fu consigliato di rivolgermi ad un endocrinologo e così feci.

Fu in tale occasione che incontrai la persona che mi avrebbe accompagnato in questo lungo viaggio con professionalità ed umanità ineccepibili.

Gli accertamenti a cui mi sottoposi rivelarono che producevo prolattina in quantità eccessiva, ma solo in una fase successiva, una risonanza magnetica evidenziò la presenza di un adenoma ipofisario.

Il primo approccio fu di tipo farmacologico. L'obiettivo era quello di abbassare il livello di prolattina e di ridurre al contempo le dimensioni dell'adenoma ipofisario.

Ben presto, però, accusai i primi effetti collaterali del trattamento, dei quali ero stata peraltro avvertita, quali l'abbassamento della pressione arteriosa e il perdurante senso di nausea e diventò sempre più difficile condurre la mia esistenza sui binari della solita normalità, che non appare mai tanto un bene come quando se ne deraglia.

Solo quando la nausea fu tale da costringermi a non alimentarmi più e pesai 37 kg, decisi di fare il grande passo per riconquistare la "normalità" di un tempo, sottoponendomi all'asportazione chirurgica dell'adenoma.

La vita all'improvviso mi stava mettendo alla prova. L'unico sentimento che si era completamente impadronito di me era la paura, quella di grana sottile, paura di non farcela a superare l'ostacolo e a tornare alla vita normale di tutti i giorni, fatta delle piccole e care abitudini di cui troppo spesso e frettolosamente si deprezza il valore.

Al momento della chiamata CTO chiusi il mio cuore e mi dissi che amavo troppo la vita per non lottare.

Al risveglio dopo l'intervento la mente era lucida, ma dovevo fare i conti con un corpo totalmente impotente. La dipendenza dagli altri era totale e, per la prima volta, nella mia vita mi sentii debole e incapace di confrontarmi col dolore che provavo soltanto da sola. Non chiedevo aiuto: ero una richiesta di aiuto!

L'unica cosa che mi avrebbe dato sollievo sarebbe stato parlare con qualcuno di tutto ciò; i migliori specialisti si erano presi cura del mio corpo, ma nessuno purtroppo si sarebbe preso cura della mia psiche così provata.

[Propongo una riflessione: ma se il corpo e l'anima sono così strettamente legati e dipendenti fra di loro, perché lo staff medico non è composto da chirurghi e da psicologi che collaborino affinché quel sottile equilibrio tra materia e pensiero sia comunque assistito durante un'esperienza tanto dura?]

Ormai tutto è come passato. Mi sottopongo quotidianamente alla terapia sostituti-

va e sono tornata alla vita "normale"

Dico un grazie di cuore alla mia endocrinologa di fiducia, che mi ha tenuto per mano nei momenti più difficili, al neurochirurgo che mi ha operata ed alla scienza che ha reso possibile la mia rinascita.

E un grazie (perché non dovrei? E non paia superbia!) a me che, in quell'esperienza impegnativa, ho trovato da sola la forza di amare la vita più di quanto il dolore me la facesse odiare.

Raffaella

Pubblichiamo anche la riflessione di un'amica

Sono sdraiata sul lettino del reparto endocrinologico DiSEM, per i soliti prelievi. Tra poco mi verrà fatta l'usuale puntura e faccio una riflessione....Noi ammalati conosciamo a memoria i soffitti delle camerette, dove andiamo a sottoporci ai controlli di routine. Prima di ammalarmi, quando vedevo i gabbiani, sdraiata sulla spiaggia, mi facevano allegria, forse perché mi parevano il simbolo della libertà, dell'assenza di peso, del volo inquieto ed elegante. Adesso che li vedo volteggiare sul tetto del reparto di fronte, mi sento pervasa da una profonda malinconia e penso con nostalgia com'era bello quando non sapevo nulla del gh e del gf!!!!

Maura



Albisola Superiore: il concerto gospel a favore dell'ANIPI Liguria, tenutosi nel luglio 2002.

La rubrica "RIFLESSIONI" resterà, nel prossimo futuro, una costante per la nostra rivista.

Chi si ammala a volte sente il bisogno di ripercorrere le tappe importanti della propria esistenza, spesso per riesaminare i valori e i principi, alla luce della sofferenza fisica; sofferenza che può diventare uno strumento di conoscenza in più.

Chi lo desidera può inviare le proprie riflessioni a: ANIPI RUBRICA RIFLESSIONI, Via Paleocapa, 16/3b 17100 Savona Casella Postale 394 E-mail: presidente@anipi.org

Si ringrazia

IPSEN



I pazienti che desiderano esporre il loro caso possono farlo scrivendo alla Commissione Scientifica dell'ANIPI, la quale provvederà a commentarlo anche attraverso la rivista.

Scrivete a: ANIPI RUBRICA IL CASO, Via Paleocapa, 16/3b - 17100 SAVONA - Casella Postale 392 - E-mail: presidente@anipi.org

Siamo i genitori di Laura (nata nel 1976) e di Alessandro (nato nel 1979). Siamo una famiglia come tante, in cui i genitori lavorano e, durante il lavoro, affidano i figli alle cure e all'amore dei nonni materni, che, nel nostro caso vivevano e vivono tutt'ora con noi.

La storia di Alessandro ha inizio nel maggio 1981, quando ci accorgemmo quasi per caso che il bambino aveva una protuberanza morbida al tatto sul sopracciglio destro. Eravamo convinti che, essendo un frugolino molto vivace, avesse battuto la testa giocando e questo gonfiore, quindi, non destò in noi alcuna preoccupazione. Subito dopo, però, per sicurezza, facemmo visitare Alessandro dal pediatra, anche perché, nel frattempo, la protuberanza sul sopracciglio cresceva invece di diminuire.

Il pediatra ci consigliò una visita di controllo da un chirurgo dell'ospedale «A. Meyer» di Firenze per una sospetta cisti. Il chirurgo, allarmato da questa anomala situazione, decise di operare il nostro piccolo con urgenza.

Una volta asportata la strana cisti e fatta analizzare, il responso fu "istiocitosi x", cioè una forma tumorale. Il bambino veniva tenuto sotto controllo e passava visite con cadenza settimanale.

Dopo circa tre mesi, una nuova escrescenza sullo stesso sopracciglio (più profonda della precedente) ci riportò nuovamente in ospedale. I medici non avevano la più pallida idea di come curare Alessandro: erano indecisi tra la radioterapia e la chemioterapia.

Mentre discutevano sulle possibili cure, trascorsero due settimane. Alessandro iniziò a bere a dismisura (litri e litri di acqua) e a produrre altrettanta urina, perdendo peso, soffrendo di insonnia, e manifestando un profondo malessere generale, con scatti d'ira improvvisi, nervosismo e stizza. I medici, di fronte a questi nuovi sintomi, diagnosticarono ad Alessandro il "diabete insipido". L'insorgenza di questa malattia era motivata dalla lesione provocata dal tumore alla ghiandola ipofisaria, (un piccolo segmento del tessuto malato, grande come un granello di miglio, si era insinuata nella ghiandola; quindi l'ormone ADH (ormone antidiuretico) non veniva più secreto e, di conseguenza, l'organismo non riusciva più a trattenere i liquidi e ad idratare i tessuti.

Le cure furono tempestive e seguirono una duplice via: una chemioterapia per via orale per il tumore e il Minirin DDAVP per il diabete insipido. Tra l'altro in quel momento (fine 1981) quest'ultimo medicinale non era presente nemmeno in ospedale e, per curare Alessandro, fu fatto arrivare da fuori sede (giunse dopo due giorni appena dalla richiesta). Dopo circa tre mesi di cure intensive e dopo continue analisi a cui il bambino veniva sottoposto, i medici si accorsero che il tumore non era regredito. Venne così tentata una cura sperimentale con quaranta iniezioni a base di estratto della ghiandola del timo animale, il cui nome era TP1, fatto arrivare addirittura da Boston. Dopo questa cura il tumore cominciò a regredire fino alla completa scomparsa, ma il diabete insipido è rimasto purtroppo attivo.

Alessandro oggi ha 23 anni e conduce una vita normale. Non vive questa malattia come una menomazione; anzi, non se ne fa proprio un problema: sa che esiste, ma non le permette di abbatterlo e di limitare troppo la sua libertà di iniziativa.

Lottare contro questa malattia ha modificato la nostra vita (intendo quella del nucleo familiare nella sua interezza) non solo sul piano organizzativo, ma, soprattutto, sul piano psicologico. Lo stress vissuto, la paura e l'ansia sono stati sgraditi compagni al nostro fianco per tanti anni, ma la tenacia e l'impegno quotidiano che abbiamo escogitato e messo in campo per garantire in primo luogo la sopravvivenza di nostro figlio e, poi, fortunatamente la qualità della sua vita, sono diventati una grande forza e una grande lezione d'affetto per tutti noi.



Associazione
Nazionale
Italiana
Patologie
Ipofisarie
REGIONE LIGURIA
REGIONE TOSCANA



Cattedra di Endocrinologia
Università di Genova



Dipartimento di Endocrinologia
Università di Pisa

Incontro

La diagnosi e la cura delle malattie ipofisarie: il paziente, il medico di base, i medici specialisti

Consegna questionari ai medici
Ingresso aperto a personale sanitario
e pazienti

Sabato 12 Ottobre 2002
Sala Dante
Via Ugo Bassi - La Spezia



L'iperprolattinemia rappresenta la condizione più frequente di ipersecrezione adenoipofisaria. La maggior parte delle volte è causata da un adenoma ipofisario PRL secernente che rappresenta il 40-50% di tutta la patologia neoplastica ipofisaria e si manifestano con un'incidenza maggiore nel sesso femminile.

Eziologia

L'azione dell'ipotalamo nella patogenesi dell'iperprolattinemia è dubbia. In passato sono stati ipotizzati diversi meccanismi a favore di un'ipotesi ipotalamica dell'iperprolattinemia. Tra questi il ruolo del sistema dopaminergico è uno dei più accreditati; infatti si ipotizza una diminuzione del tono dopaminergico per un'alterazione ipotalamo-infundibolare. La maggior frequenza della patologia neoplastica ipofisaria PRL secernente nella donna è probabilmente riconducibile all'azione degli estrogeni sulle cellule lattotrope dove sono stati evidenziati recettori estrogenici. L'azione degli estrogeni è confermata anche in un modello fisiologico di iperestrogenismo che è la gravidanza dove è frequente la presenza di una iperplasia delle cellule lattotrope. La presenza di modificazioni della vascolarizzazione negli adenomi ipofisari umani PRL secernenti, per l'aumentata presenza di un fattore di stimolo come il VEGF (vascular endothelial growth factor), ha suggerito che anomalie della vascolarizzazione possono essere alla base dell'iniziale ipertrofia ed iperplasia delle cellule lattotrope in grado, poi, di facilitare l'insorgenza dell'adenoma. Le diverse forme di iperprolattinemia possono essere conseguenti ad alterazioni ipotalamiche: patologie neoplastiche, malformazioni artero-venose, processi infiammatori ed influenze farmacologiche che agiscono a livello ipotalamico. Alterazioni del trasporto della dopamina a livello del peduncolo ipofisario possono indurre iperprolattinemia (craniofaringiomi, sezioni traumatiche del peduncolo ecc.). Sono state riportate anche alterazioni a carico della sensibilità delle cellule lattotrope alla dopamina in seguito ad alterazioni di tipo recettoriale o per interferenze farmacologiche che determinano un blocco dei recettori dopaminergici (fenotiazine, butirrofenoni, benzamidi). Aumentata stimolazione delle cellule lattotrope può essere presente in condizioni di ipotiroidismo per aumentata stimolazione della PRL da parte del TRH. Nella sindrome dell'ovaio policisti-

co l'aumentato tasso estrogenico determina stimolazione delle cellule lattotrope con conseguente iperprolattinemia in circa il 30% delle pazienti. Nell'insufficienza renale cronica circa il 20-30% dei pazienti presenta iperprolattinemia; tale percentuale aumenta se il paziente è sottoposto a trattamento dialitico. Condizioni di stress e condizioni fisiologiche possono indurre iperprolattinemia (vedi tabella). Numerosi farmaci agiscono sulla secrezione di PRL; la somministrazione di farmaci ad azione dopaminagonista come la metoclopramide e la sulpiride non hanno nessun effetto sui livelli di PRL nei pazienti portatori di adenoma ipofisario PRL secernente mentre bloccano l'inibizione della PRL indotta dall'infusione di dopamina. In commercio, esistono numerosi farmaci che interferiscono a livello della sintesi, del metabolismo, del re-uptake o del legame al recettore della dopamina, determinando un aumento della secrezione di PRL. È di frequente riscontro la galattorrea in pazienti che sono sottoposti a trattamento con fenotiazine, metoclopramide, reserpina, metildopa ed altre sostanze simili; in queste pazienti sottoposte a tali regimi farmacologici si manifestano non infrequentemente alterazioni del ciclo mestruale.

Quadro clinico

Il quadro clinico dell'iperprolattinemia può essere la conseguenza diretta della PRL o, se la causa dell'iperprolattinemia è tumorale, sintomi legati all'espansione neoplastica (tabella 1) (cefalea, disturbi del visus, oftalmoplegia, alterazione della restante secrezione adenoipofisaria). L'incidenza di galattorrea nei maschi portatori di iperprolattinemia è di circa il 20-40% dove, a livello mammario, è possibile evidenziare un'ipertrofia dei tubercoli di Montgomery mentre, circa l'82% delle donne iperprolattinemiche presenta galattorrea; è comunque importante tenere presente che circa il 50% delle donne portatrici di galattorrea presenta normali livelli di PRL. Le alterazioni del ciclo mestruale presenti nelle donne iperprolattinemiche suggeriscono che tale condizione ha un'azione inibente sul rilascio di GnRH in seguito, probabilmente, all'interazione della dopamina ipotalamica con il sistema oppioide; infatti nelle donne iperprolattinemiche si è osservata una riduzione o addirittura un'assenza della frequenza e dell'ampiezza della pulsilità dell'LH che si ristabilisce nel momen-

to che la paziente viene trattata con bromocriptina, farmaco ad azione dopamino agonista. Inoltre, in seguito ad infusione di naloxone, antagonista oppioide, si ripristina la secrezione pulsatile dell'LH entro poche ore. L'iperprolattinemia interferisce con l'asse ipotalamo-ipofisario con meccanismi d'azione a diversi livelli; inibisce la produzione di progesterone da parte delle cellule della granulosa ovarica, agisce sopprimendo la risposta gonadotropinica al GnRH, inibisce la pulsilità dell'LH, inibisce il feedback estrogenico negativo e forse anche quello positivo sulla secrezione di gonadotropine. Le alterazioni del ciclo mestruale più comuni in corso di iperprolattinemia sono rappresentate dall'oligoamenorrea (92%). Nelle donne iperprolattinemiche si è osservata una diminuzione della densità ossea (BMD). Non è ancora chiarito se tale riduzione sia secondaria ad uno stato ipoestrogenico o ad un'azione diretta della PRL sull'osso; infatti una riduzione della densità ossea è stata evidenziata anche in alcune pazienti iperprolattinemiche normoestrogeniche. Alcune evidenze sperimentali hanno infatti dimostrato che la PRL è capace di stimolare e mobilitare in calcio dall'osso indipendentemente dalla presenza della vitamina D e del PTH nel ratto. Tuttavia, la riduzione della BMD si ritrova molto più frequentemente nelle pazienti amenorroiche da più di due anni e pertanto sembrerebbe più ragionevole sostenere che sia sicuramente la diretta conseguenza del perdurare di bassi livelli estrogenici ad indurre tale diminuzione. Nell'uomo uno dei primi sintomi di una condizione iperprolattinemiche è l'impotenza anche se considerazioni sociali e tabù non ancora rimossi fanno sì che spesso la diagnosi venga posta tardivamente quando già sono presenti i sintomi dell'espansione neoplastica (cefalea, deficit visivi, ipogonadismo). Inoltre sono presenti, diminuzione della libido, ginecomastia, galattorrea (25-30%) e oligozoospermia. L'iperprolattinemia determina nel maschio alterazioni del metabolismo del testosterone. Mentre in condizioni fisiologiche la maggior parte del testosterone plasmatico è trasformato in DHT e solo una parte minore è aromatizzato ad estradiolo, in condizioni di iperprolattinemia è presente un'inibizione della conversione periferica del testosterone a DHT favorendo in questo modo il processo di aromatizzazione ad estradiolo. Se l'iperprolattinemia si verifica durante la pubertà, si può manifestare arresto dello sviluppo puberale con rallentamento della crescita dei caratteri sessuali secondari



Complicanze

Sebbene circa il 95% dei prolattinomi sono dei microadenomi, le eventuali complicanze sono conseguenti all'effetto massa del tumore, quando è presente un macroadenoma, o all'iperprolattinemia stessa.

Le complicanze locali sono rappresentate dalla cefalea (50%), emianopsia bitemporale se c'è coinvolgimento del chiasma ottico per espansione soprassellare dell'adenoma; nel caso che l'estensione sia laterale verso i seni cavernosi con coinvolgimento dei nervi oculomotori (III, IV e VI) può essere presente ottalmoplegia, diplopia.

La presenza di ipopituitarismo è legata alla compressione dell'ipofisi normale con predominanza del deficit di GH.

Se la neoplasia tende ad infiltrare il pavimento della sella si può manifestare anche un'invasione del seno sfenoidale con conseguente possibile rinoliquorea; la rinoliquorea potrebbe presentarsi anche in seguito a trattamento medico con dopamino agonisti che, inducendo una rapida diminuzione di volume dell'adenoma, faciliterebbero in questo modo la via di passaggio del liquor.

L'estensione extrasellare in direzione dei lobi temporali, anche se rara, può indurre crisi epilettiche o idrocefalo per l'invasione del terzo ventricolo.

Ovviamente questi tumori fortemente invasivi sono non comuni tanto che il loro atteggiamento li rende simili a neoplasie maligne.

Non ci sono dati sufficienti per stabilire con certezza se una condizione prolungata di iperprolattinemia possa favorire l'insorgenza e/o l'evoluzione della mastopatia fibrocistica, del carcinoma mammario e di altri tumori.

Anatomia Patologica

La maggior parte dei prolattinomi si presentano alla microscopia elettronica con granulazioni sparse. Le cellule sono irregolari, presentano un nucleo grande con nucleoli aumentati di volume.

A livello citoplasmatico sono abbondantemente rappresentati sia il reticolo endoplasmatico rugoso che l'apparato di Golgi. Sono presenti numerosi granuli di secrezione in aumentato atteggiamento esocitosico.

A livello immunoistochimico possono essere presenti anche altre secrezioni ormonali come il GH nel 25-40%

DIAGNOSI

I livelli normali della PRL variano tra i 3-15 ng/ml nell'uomo e tra i 3-20 ng/ml nella donna. In presenza di un valore basale elevato di PRL la prima cosa da eseguire è un'attenta anamnesi farmacologica al fine di eliminare le possibili cause scatenanti ed una precisa valutazione di tutte le possibili cause di iperprolattinemia secondaria (tabelle 2 e 3).

Il dosaggio basale della PRL può a volte fornirci dei dati non reali; essendo la PRL un ormone da stress la sua valutazione non si deve limitare ad un singolo prelievo, ma si deve basare sempre su un profilo dell'ormone (un prelievo ogni 15' per 1 ora) e comunque non discrimina tra una condizione secondaria o neoplastica.

Per questo motivo sono stati introdotti nella pratica clinica diversi tests dinamici che utilizzano svariate sostanze quali neuroormoni (TRH), agonisti dopaminergici indiretti (nomifensina) ed antagonisti dopaminergici (metoclopramide, sulpiride e domperidone). Tali tests sono stati oggetto di numerose critiche e molti dubbi sono stati avanzati sul loro effettivo impiego in campo diagnostico. Tra tutti i test l'unico che sembrerebbe fornire dati sulla presenza di un adenoma o di una forma funzionale di iperprolattinemia è il test al TRH. Ovviamente il dosaggio plasmatico delle altre tropine ipofisarie, degli ormoni tiroidei e steroidei completano lo studio della funzione endocrina generale. È stata chiaramente dimostrata una correlazione positiva tra i livelli di PRL e le dimensioni del tumore anche se nei macroprolattinomi si possono riscontrare concentrazioni plasmatiche di PRL poco elevate. È importante sottolineare che il riscontro di valori di PRL > 200 ng/ml sono quasi sempre indicativi della presenza di un prolattinoma. Come per tutti gli altri tumori ipofisari è fondamentale la diagnosi radiologica che si basa sull'esecuzione di una RMN al fine di poter mettere in evidenza anche un microadenoma (< 10 mm), che altrimenti la TAC non evidenzerebbe. La RMN ha assunto nell'ultimo decennio un ruolo prioritario nell'evidenziare la regione sellare e la struttura ipotalamica; possiede una capacità multiplanare ed una differenziazione maggiore dei tessuti, venendo per queste caratteristiche preferita alla TAC. I microadenomi appaiono generalmente ipodensi rispetto all'ipofisi normale nelle immagini T1-pesate. Dopo somministrazione di gadolinio (mezzo di contrasto per RMN) il microadenoma frequentemente aumenta la precedente ipodensità rispetto alla ghiandola ipofisaria

circostante. I macroadenomi appaiono spesso omogenei, isointensi rispetto alla struttura grigia cerebrale sulla immagini T1-pesate; sono isointensi ed aumentano in maniera omogenea dopo gadolinio. I macroadenomi possono qualche volta mostrare segni eterogenei in seguito a necrosi, degenerazione cistica o emorragica (che può manifestarsi anche in seguito a terapia medica) (tabella 4), anche se l'emorragia acuta si evidenzia meglio con immagini TAC ad alta risoluzione in assenza di contrasto. La TAC è comunque utile per la valutazione dell'eventuale coinvolgimento osseo e per la presenza di calcificazioni tumorali. Altro esame da effettuare, se ci si trova in presenza di un macroadenoma con estrinsecazione soprassellare e possibile coinvolgimento del chiasma ottico, è il campo visivo.

TERAPIA

A differenza degli adenomi GH secernenti, per i prolattinomi l'approccio terapeutico tende ad essere più univoco; infatti sia che si tratti di micro che di macroadenoma è ormai evidente che la terapia medica è in grado di fornire risultati così soddisfacenti da farne un'alternativa valida al trattamento chirurgico. Gli obiettivi primari della terapia dei prolattinomi sono la normalizzazione dell'ipersecrezione ormonale e la diminuzione di volume dell'adenoma con la conseguente correzione dei disturbi visivi dovuti alla compressione. Ormai è chiaro a tutti gli endocrinologi che l'approccio terapeutico ai prolattinomi è principalmente medico a sostegno del fatto che i farmaci agonisti della dopamina sono in grado di ridurre e normalizzare i livelli di PRL e di agire sensibilmente sulla riduzione del volume tumorale.

Terapia medica: (tabella 5). Uno dei primi farmaci utilizzati nel trattamento dei prolattinomi, è la bromocriptina il cui effetto antitumorale è molto rapido essendo già evidenziabile una riduzione di volume entro 5 giorni dall'inizio della terapia. Se il paziente presenta dei deficit campimetrici, è possibile apprezzare un miglioramento degli stessi già entro le prime 24 ore dall'inizio della terapia; questo compartimento sembrerebbe quasi obbligarci alla terapia medica anche in quei pazienti che presentano grossi deficit campimetrici. Gli effetti positivi della terapia medica in termini di riduzione di volume si aggirano intorno all'80% dei pazienti trattati.



Tabella 1 - Segni clinici dell'iperprolattinemia nei due sessi

UOMO	DONNA
Impotenza	Galattorrea
Diminuzione della libido	Modificazioni areola mammaria
Ginecomastia	Oligoamenorrea
Galattorrea	Ritenzione idrica
Oligozoospermia	Depressione, modificazioni umore

La bromocriptina è un derivato ergotamino, agonista dei recettori dopaminergici sia a livello cerebrale che ipofisario. La dose necessaria varia tra 5 e 20 mg al giorno (da somministrare la sera, dopo cena). È utile cominciare la terapia con un dosaggio basso da 0.625-1.25 mg al giorno per poi aumentare gradualmente dopo 34 giorni al fine di minimizzare gli effetti collaterali quali nausea, vomito, ipotensione. La dose dovrebbe essere aumentata fino al raggiungimento dell'effetto desiderato. Le pazienti dovrebbero essere avvisate sul ripristino della fertilità. Da studi effettuati su più di 1440 pazienti, la bromocriptina non è risultata teratogena per il feto, non si è dimostrata in grado di aumentare l'incidenza di aborto né di gravidanze multiple. La bromocriptina è altrettanto efficace nel ridurre i livelli della PRL anche nei soggetti di sesso maschile, con il risultato di ripristinare i livelli normali di testosterone, la libido e la potenza sessuale. In uno studio condotto su maschi iperprolattinomici è stato valutato il volume del liquido sessuale prima e dopo trattamento con bromocriptina. Con la normalizzazione della PRL il range che prima era compreso tra 0.6-1.5 ml, raggiungeva valori di 1.2-2.5 ml, mentre la variazione del numero degli spermatozoi non risultava significativa. Oltre alla bromocriptina molti altri farmaci sono stati proposti per il trattamento dell'iperprolattinemia, sia tumorale che non, anche se con il passare degli anni si è visto chiaramente come la loro efficacia sia minore rispetto alla bromocriptina. Fra tutti questi merita di essere ricordato la lisuride, farmaco ad azione dopamino agonista ed antiserotoninergica che viene somministrato alla dose di 0.2-8 mg al giorno. Anche la metergolina è stata proposta come una moecola ipoprolattinizzante ma dopo un iniziale entusiasmo è stata completamente eliminata. Altri farmaci come la metisergide o il lergotril non hanno fatto riscontrare effetti migliori rispetto alla bromocriptina. La formulazione di bromocriptina iniettabile a lento rilascio (bromocriptina LAR) da somministrare una volta al mese al dosaggio di 20-200 mg, ha mostrato una buona efficacia e tollerabilità rispetto alla bromocriptina, anche se il suo utilizzo è sempre rimasto limitato a studi sperimentali. Negli ultimi anni è stato introdotto un nuovo derivato ergotamino a lunga durata d'azione rispetto alla bromocriptina, la cabergolina. Presenta una durata d'azione tale da consentire uno schema posologico che prevede 1-2 somministrazioni settimanali di 0.5-1 mg. Uno studio in doppio cieco, controllato con la bromocriptina, condotto su 49

donne in amenorrea da microprolattinoma o iperprolattinemia idiopatica, ha dimostrato la superiorità della cabergolina sia in termini di normalizzazione dei livelli di PRL (83%), ripresa dei cicli mestruali o comparsa di gravidanze (72%). L'efficacia e la tollerabilità è stata dimostrata anche nei microprolattinomi dove la normalizzazione dei livelli di PRL si ottiene nel 60-80% dei casi e la riduzione del volume tumorale nel 66% dei casi. Un altro farmaco non entrato in commercio in Italia è la quinagolide, dopamino agonista non ergolinico il cui dosaggio terapeutico è compreso tra 75 e 150 g al giorno. Il farmaco è più efficace e meglio tollerato rispetto alla bromocriptina.

Terapia chirurgica

I prolattinomi, tra tutti gli adenomi ipofisari, sono quelli più suscettibili ad un trattamento farmacologico in alternativa a quello chirurgico. La chirurgia è da proporre ad una piccola percentuale di pazienti, circa l'8%, che non tollera i farmaci, che è resistente al trattamento farmacologico e che desidera una gravidanza in breve tempo, o che per scelta non vuole effettuare la terapia medica. L'approccio chirurgico per via transsfenoidale è quello più usato perché offre una serie di vantaggi come: un accesso più rapido e diretto alla sella, migliora la differenziazione dell'ipofisi dall'adenoma, permette una migliore decompressione delle vie ottiche e riduce i traumi e il rischio per il paziente. La chirurgia transsfenoidale sembrerebbe una procedura sicura ed efficace che permette di ottenere una rimozione completa dell'adenoma PRL secernente ottenendo nel 62% dei casi (85% dei microprolattinomi) una normalizzazione dei livelli di PRL con un rischio di una recidiva non molto elevato. È comunque da sottolineare che le guarigioni post-chirurgiche variano enormemente tra le diverse casistiche.

Radioterapia

Viste le ottime possibilità terapeutiche sia mediche che chirurgiche, l'approccio radioterapico ai prolattinomi è generalmente non utilizzato.

Baldelli Roberto

S.S.D. Endocrinologia
Istituto Regina Elena, Polo Oncologico
IFO, Roma

Tabella 2
Cause fisiologiche di iperprolattinemia

Sonno
Pubertà nella donna
Gravidanza
Allattamento
Periodo neonatale
Coito
Manipolazione dei capezzoli

Tabella 3
Cause patologiche di iperprolattinemia

- CAUSE IPOTALAMICHE**
neoplasie
granulomi
sezione del peduncolo ipofisario
sindrome della sella vuota
- TUMORI IPOFISARI**
Prolattinomi
Adenomi misti
(GH-PRL, ACTH-PRL, GH-PRL-ACTH)
- ALTRE**
Ipotiroidismo
Insufficienza renale cronica
Sindromi paraneoplastiche
Sindrome dell'ovaio policistico
Idiopatiche
M- di Addison
Gravidanza isterica
Aneurismi
Radioterapia
Isterectomia
S. di Sheehan
IUD
Corionepitelioma del testicolo
Siringomielia

Tabella 4
Cause farmacologiche di iperprolattinemia

- I. Bloccanti dopaminergici
 - Fenotiazine
 - Butirrofenoni
 - Difenilbutilpiperidine
 - Dibenossazepine
 - Derivati della procainamide
 - Tioxanteni
 - Benzamidi
 - Domperidone
2. Inibitori della sintesi delle catecolamine
 - Metildopa
3. Depletori delle catecolamine
 - Reserpina
4. Inibitori del re-uptake delle catecolamine
 - Imipramina
5. Rilascianti le catecolamine
 - Anfetamine
6. Agonisti del GABA
 - Muscimolo
7. Antistaminici
 - Meclizina
 - Tripelennamina
 - Cimetidina
8. Atri
 - Estrogeni
 - Androgeni
 - TRH
 - Ossitocina
 - VIP
 - Oppiacei



Associazione
Nazionale
Italiana
Patologie
Ipo-fisarie
REGIONE LIGURIA



E.O. Ospedali Galliera di Genova
(L.833/1978, art. 41; D.lgs n.517/1993 art. 4 c. 12)
DIVISIONE DI ENDOCRINOLOGIA
Primario: Prof. M.Marugo

CONGRESSO
ANIPI
REGIONE LIGURIA

Sabato 19 ottobre 2002

Aula Magna - Scuola Allieve Infermiere
Ospedale Galliera
GENOVA

PROGRAMMA

- Ore 9.00 Presentazione Attività della Associazione
Dr.ssa Luigia Lasio - *Presidente ANIPI*
- ore 9.30 Premesse fisiopatologiche e quadri di malattia:
IPOPITUITARISMO e MACROADENOMI IPOFISARI NON-SECERNENTI
Prof. Mario Marugo
- ore 10 ACROMEGALIA - ADENOMI PROLATTINO-SECERNENTI
Dr.ssa Donatella Bernasconi
- ore 10.30 MORBO di CUSHING - DIABETE INSIPIDO - Dr.ssa Patrizia Del Monte
- ore 11 Pausa Caffè
- ore 11.20 RUOLO DELLA NEURORADIOLOGIA - Dr. Giuseppe Macchia
- ore 11.40 RUOLO della NEUROCHIRURGIA - Prof. G. C. Andrioli
- ore 12 DISCUSSIONE GENERALE con i PAZIENTI ed i MEDICI di BASE
- ore 13 *Chiusura Lavori*

Segreteria organizzativa: ANIPI REGIONE LIGURIA - Onlus
17100 SAVONA - Via Paleocapa, 16/3 b - Tel. 019 85 62 47 - Fax 019 85 16 03
Cell. 347 1484168 - info@anipi.org

Tabella 5 - Farmaci utilizzati nell'iperprolattinemia

Farmaco	Nome commerciale	Posologia	Somministrazione	Effetti collaterali
Bromocriptina	Parlodel,	2.5-30 mg/die	os	Nausea, vomito, stipsi, Ipotensione arteriosa
Cabergolina	Dostinex	0.5-3 mg settimana	os	
Quinagolide	Norprolac	0.03-0.09 mg/die	os	
Lisuride	Dopergin	0.2-2 mg/die	os	
Metergolina	Liserdol	4-16 mg/die	os	
Metisergide	Deserril	1-6 mg/die	os	



Federico Audisio Di Somma
«L'uomo che curava con i fiori»
Ed. Piemme euro 16.90

Nel mare di carta stampata che riempie le librerie (sempre meno "librerie" e sempre più bookstores) e che dura l'espace d'un matin è davvero raro imbattersi in un volume opera prima di uno scrittore maturo, dedito a ben altra professione che quella di scrittore di "romanzi", originale nello stile letterario e nella vicenda che espone in più di quattrocento corpose, ma ariose pagine e, infine, premiato al "Bancarella" di quest'anno.

Perché si sceglie, si legge, si affronta un libro? Per tanti motivi, non ultimo dei quali è cercar distrazione ed alleggerimento dai problemi esistenziali. Quindi, è molto richiesto un libro "leggero", ma non certo inutile ed irritante. Purtroppo, vale per l'editoria la stessa regola dell'audience televisiva: ciò che ricerche di marketing danno per preveduto, si stampi; il resto sarebbe perdita economica secca o trastullo per pochi esperti e fissati che davvero meritano marginale attenzione. E il discorso sembra filare; filerebbe se soltanto le leggi dell'economia fossero i cardini del vivere sociale. Ma non vogliamo certo che così sia.

Ed ecco che il buon libro "scappa" dalle maglie della pianificazione (rarissime volte, ma succede!) e si concede ad una lettura piacevole senza esser banale o sciocca, provocatoria senza essere "pesante", di ottima fattura linguistica senza essere sede di speciali ed allontananti linguaggi.

Raccontarne la "fabula" non si deve: si renderebbe un cattivo servizio all'autore e all'editore. La segnalazione libraria involglia o distoglie; non si sostituisce, non esaurisce il libro in questione.

Nella "storia" c'è piemontesità (la splendida zona tra i laghi di Avigliana e la Sacra di San Michele, terreno di storiche discese alla valle del Po), c'è amore (storie castissime, intense e straordinariamente precise), un che di "giallo" tanto quanto non guasta, una buona capacità di "novellare" (la vicenda è ricostruita per racconti-interviste-narrazioni successive e cronologicamente ordinate) e, soprattutto, la capacità di ricreare, per evocazioni soprattutto musicali-jazzistiche sempre molto precise ed accostanti alle atmosfere che

si vogliono risvegliare, la tela complessa degli anni che abbiamo attraversato, visti sotto luce intensa e trasognata.

Si è detto dell'autore, quarantasettenne, laureato in medicina, passato dalla chirurgia all'omeopatia e, da poco, alla letteratura. Dato che consideriamo un "lavoro" serio, pesante e duro lo scrivere, ci è motivo di garanzia che vi approdi una persona abituata al responsabile rispetto degli altri e ad un cosciente e continuo mettersi in discussione.

La storia si legge, malgrado la mole, d'un fiato: anni di scuola, d'università, quando lo studiare "piaceva" e si faceva passione. Passano figure note e care come il grande biologo Levi, padre di Natalia Ginzburg e maestro di Rita Levi Montalcini; passano gli anni "eroici" della Resistenza, col ricordo delle azioni di sabotaggio ai mezzi degli occupanti tedeschi che rapinavano tutta la produzione, bellica e non, delle industrie italiane. Ma la chiave vincente ed avvincente del volume è duplice. Se infatti da un lato l'affetto per i fiori, i più semplici, quelli in cui ci impigliamo ad ogni prato e a cui nemmeno diamo un'occhiata (ed eccoli nominati quasi con pudore, con lungo amore che li spia, dalla cicoria alla verbena, dalla clematide all'avena) è un tema sotteso a tutto il narrare, che torna ad ogni pausa, la definizione del ruolo del medico è qui affrontata e, giustamente, non risolta, ma verificata e ricercata soltanto nel caso del "dottor Fenoglio": il medico dev'essere rigoroso tutore delle norme della medicina "ufficiale", tutta scientifica e comprovata, o anche confidente, filosofo, innamorato della natura e delle vite che si trova attorno, generoso fino al completo impiego di sé, conoscitore della psiche e capace di intervenire in prevenzione, più che in cura, con gli strumenti della intelligente ed esperta sensibilità più che con i "ferri del mestiere"?

L'autore, medico, non prende partito: si limita a narrare-ritrovare-inventare una storia che ci richiama subito alla mente i fiori di Bach, forse d'eccessiva e bruciante moda, ma non certo le questioni, tra politiche, beffarde ed ingenuie se non fossero tragiche, legate alla vicenda Di Bella.

La medicina (le medicine?), la malattia sono ben altro che chiassate. Il libro di cui si tratta ne parla con dignità, con stupita meraviglia. Bastino solo due citazioni:

"Il rimedio è in noi, la malattia è in noi. L'amore libera un'azione verso l'alto, trascinando il corpo, stupefatto e servizievole, in corse sublimi, ipnotizzandolo di salute. La paura sviluppa una direzione opposta, piegandolo in sofferenze, caricandolo di fardelli opprimenti, verso la materia, nella dissociazione salina, fino alla morte. Mi sono ammalato per paura di non farcela. Ho smarrito per un momento la meraviglia della contemplazione. Questa è superbia. (pagg362-363)



"Spesso viene a mancare la speranza che il proprio destino racchiuda un senso. Qualcuno è in trepidante aspettativa di un miracolo dall'esterno, in grado di cambiare tutto... La paura attanaglia le capacità di riflettere profondamente. In altri prevale una delusione offesa. Occorre stimolare lo stato contrapposto, ricco di nuova speranza e di energia impiegate nella partecipazione alla propria storia. Una consapevolezza che scorge, oltre la fitta nebbia dell'angoscia, l'oceano trasparente di una goccia di rugiada. Sono persone ancora in grado di sperimentare una metamorfosi." (pagg 364-365)

Sarà ingenuità: ma forse val la pena di tentare e di alleggerire il nostro tempo d'attesa con questa lettura



Dalla sede regionale della Toscana



Il Direttivo dell'ANIPI-TOSCANA riunito in una recente occasione: (si riconoscono da sinistra) Rulli, Dr. Corona, Bianchi, Campatelli e Dragoni.

L'Associazione toscana anche quest'anno si è dedicata in modo particolare al sostegno diretto dei pazienti, offrendo un servizio

telefonico costante e un indirizzo di posta elettronica a cui fare riferimento. Ha collaborato, inoltre, con l'ANIPI ligure all'organizzazione di un Convegno, diretto principalmente ai medici di famiglia, nella città di La Spezia.

Il Convegno di La Spezia mira al raggiungimento di due precisi obiettivi statutari: il primo riguarda la prevenzione, il secondo riguarda la gestione del paziente ipofisario.

In entrambi i casi è necessario chiamare in causa il medico di famiglia, il quale per primo ha la possibilità di vedere il paziente e di abbozzare una diagnosi. Ma trattandosi di malattie rare non sempre questa risulta agevole e spesso i pazienti si ritrovano ad essere privi di terapie per molti anni, con le conseguenze drammatiche che ammalati e medici conoscono.

Anche la gestione dei pazienti ipofisari è complessa: molti medici di famiglia non vedono pazienti ipofisari per anni, e nel momento in cui devono rapportarsi con qualcuno di essi, spesso si dimostrano inadeguati.

L'Associazione per tali motivi pone in contatto gli specialisti e i medici di famiglia affinché interagiscano in uno scambio proficuo per entrambi, soprattutto per il bene dei pazienti.

Anche a Firenze per il mese di febbraio verrà organizzato un Congresso con i medesimi obiettivi.

F. Rulli

Presidente ANIPI Toscana.



Dalla sede regionale della Campania

L'elenco delle ANIPI regionali si sta allungando ed anche la Campania, che in passato ha vivamente collaborato con l'Associazione, si è finalmente organizzata, ed è pronta ad iniziare ufficialmente un'attività all'interno della struttura associativa. Occorre avere ancora un po' di pazienza, ma presto la registrazione presso la Regione come ANIPI Regione Campania non tarderà ad arrivare.

In questo scorcio di anno, in qualità di delegato all'organizzazione dell'Associazione, ho convocato alcune riunioni esplorative al fine di conoscere pazienti desiderosi di svolgere attività di volontariato, pronti a regalare un poco del loro tempo libero agli altri, ed ho notato quanto sia gratificante ascoltare.

I pazienti hanno una gran sete di confrontarsi, di conoscersi, di raccontarsi, ma è anche forte il desiderio di ascoltare le esperienze degli altri.

Durante una di queste riunioni si è formato un gruppo di soci fondatori, da cui è scaturito un direttivo, che ha nominato un presidente pro-tempore, nella mia persona.

Negli incontri successivi sono stati affrontati molti argomenti, riguardanti soprattutto i progetti futuri, facendo tesoro dell'esperienza delle altre regioni.

Ci siamo avvalsi in particolare della collaborazione della Sig.ra Luisa Lasio, presidente dell'ANIPI Nazionale.

Abbiamo chiesto altresì l'aiuto e il sostegno dei medici presenti nelle strutture ospedaliere della Regione, i quali si sono dimostrati assai favorevoli all'iniziativa e pronti a sostenere la parte prettamente medica.

Il nostro desiderio primario era quello di farci conoscere e il primo passo è stato quello di preparare locandine e affiggerle negli ospedali. In poco tempo sono arrivate numerose telefonate di pazienti, che spesso manifestavano meraviglia per tali iniziati-

ve: nessuno fino ad allora si era occupato di loro.

Sicuramente l'ANIPI Campania sarà utile a tutti i pazienti della regione: informazioni e contatti non mancheranno. Ma credo anche nella possibilità di coinvolgere soci sostenitori, i quali anche con una sola pacca sulle spalle possono in-fondere coraggio per aiutarci a proseguire nel difficile cammino dell'accettazione della malattia.

Sono convinto che il cammino sarà lungo e difficile, ma con la determinazione e il coraggio riusciremo ad aiutare i pazienti con patologie ipofisarie a migliorare la qualità della vita.

Desidero ringraziare tutti i medici che ci stanno sostenendo nell'organizzazione, e che ci aiutano a decifrare il difficile linguaggio della medicina.

Sergio Centobelli

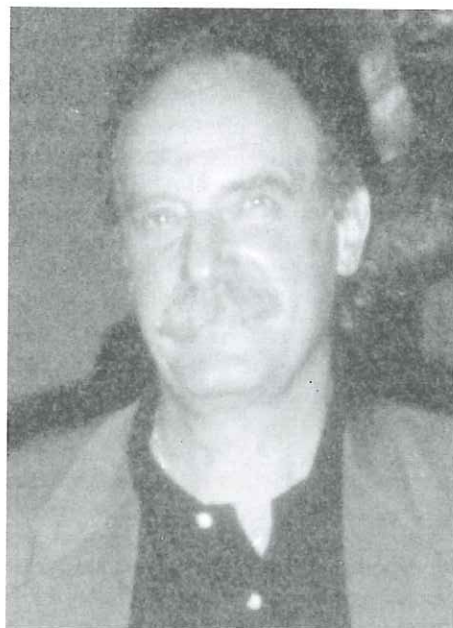
Presidente ANIPI Regione Campania





Un centro per la cura degli adenomi ipofisari

Gli adenomi ipofisari non sono frequenti. La loro incidenza è di 15/20 casi per milione di abitanti per anno. Può accadere che un medico in tutta la sua carriera professionale non abbia mai a che fare con una simile patologia. Non c'è da stupirsi perciò se le diagnosi sono spesso tardive e spesso rappresentano l'epilogo di storie travagliate: infatti i sintomi sono subdoli (fig 1), comuni ad altre patologie e pertanto l'ipotesi che il paziente sia affetto da un adenoma ipofisario è tra le ultime che vengono formulate. I tentativi terapeutici durante questo lungo percorso sono i più diversi e citiamo solo quelli più ricorrenti e cioè le diete esasperate e gli interventi plastici. Non sempre la diagnosi giunge per l'acume diagnostico medico, spesso purtroppo è il precipitare della situazione (apoplessia ipofisaria, sindromi chiamate ingravescenti) che porta il paziente a ricoveri urgenti, durante i quali gli accertamenti neuroradiologici svelano la causa dei disturbi. Al paziente, che si rende conto di essere affetto da una patologia rara, rimane il perenne dubbio: sono capitato nel posto giusto? Negli Stati Uniti, dove le associazioni dei consumatori e con esse le associazioni dei pazienti, sono molto potenti, il problema se lo sono già posto. Se andate al sito della Pituitary Network Association, che è un'organizzazione dei pazienti, potrete verificare che al quesito su come trovare il medico "giusto" vengono suggerite domande e risposte precise che il paziente deve rivolgere al suo medico curante (<http://www.pituitary.org/Referrals/FindingTheRightDoctor.htm>). Quanti pazienti come me ha avuto in cura? Quanti interventi di tal tipo esegue annualmente? Lavora abitualmente in equipe con un neurochirurgo? O viceversa, collabora stabilmente con un endocrinologo? Etc... Queste intuizioni dei pazienti trovano conferma in studi della comunità scientifica. (Ahmed S., *Clinical Endocrinology* 1999,50,561-567, Clayton R.N., *Clinical Endocrinology* 1999,50,557-559; B.M.J. 1999,9,588-589; Lissett C.A., *Clinical Endocrinology* 1998,49,653-657). I risultati chirurgici migliorano con il crescere dell'esperienza del chirurgo e soprattutto con il suo specifico interesse per tale patologia. Si giunge così a sollecitare la creazione di superspecialisti: chirurghi ipofisari. Per consentire che si formi un simile superspecialista è necessario un notevole bacino d'utenza che, in recenti studi condotti in ambito europeo, è stato



Il Dr. Giorgio Frank.

definito in 5.000.000 di abitanti. Il numero minimo di interventi ipofisari annui non deve essere minore di 25-30 al fine di garantire un'adeguata professionalità degli operatori. Ovviamente condividiamo queste premesse e ci spingiamo oltre. Dopo la diagnosi e la terapia, vuoi medica, vuoi chirurgica, quali disagi aspettano il paziente

per sottoporsi ai prevedibili periodici controlli? Prenotazioni, viaggi (se non abita in una grande città), code ai laboratori (che non eseguono mai i prelievi come li richiede lo specialista!), ricoveri presso day hospital, attese per visite ambulatoriali oculistiche, endocrinologiche, neurochirurgiche. Inoltre permane sempre la sensazione che i vari specialisti gestiscano ciascuno autonomamente la situazione o peggio che il paziente sia di tutti e quindi di nessuno. Spesso dopo un primo periodo in cui il paziente si costringe ad essere diligente, sopravviene il progressivo allontanamento da questi controlli-incubo.

L'idea di un Centro di Chirurgia dei Tumori ipofisari nasce per dare ai pazienti affetti da patologie ipofisarie un'assistenza adeguata che li accompagni dalla diagnosi alla terapia, medica o chirurgica che sia, ai controlli successivi.

Bologna e la patologia ipofisaria.

La costituzione a Bologna del Centro di Chirurgia dei Tumori Ipofisari (CCTI) è il risultato di una particolare sensibilità dimostrata dalla città nel corso degli anni. Bologna non vanta diritti di primogenitura sulla patologia ipofisaria, ma vi ha sempre prestato particolare attenzione e cura. Nei documenti storici dell'università si trovano le descrizioni antropologiche de-

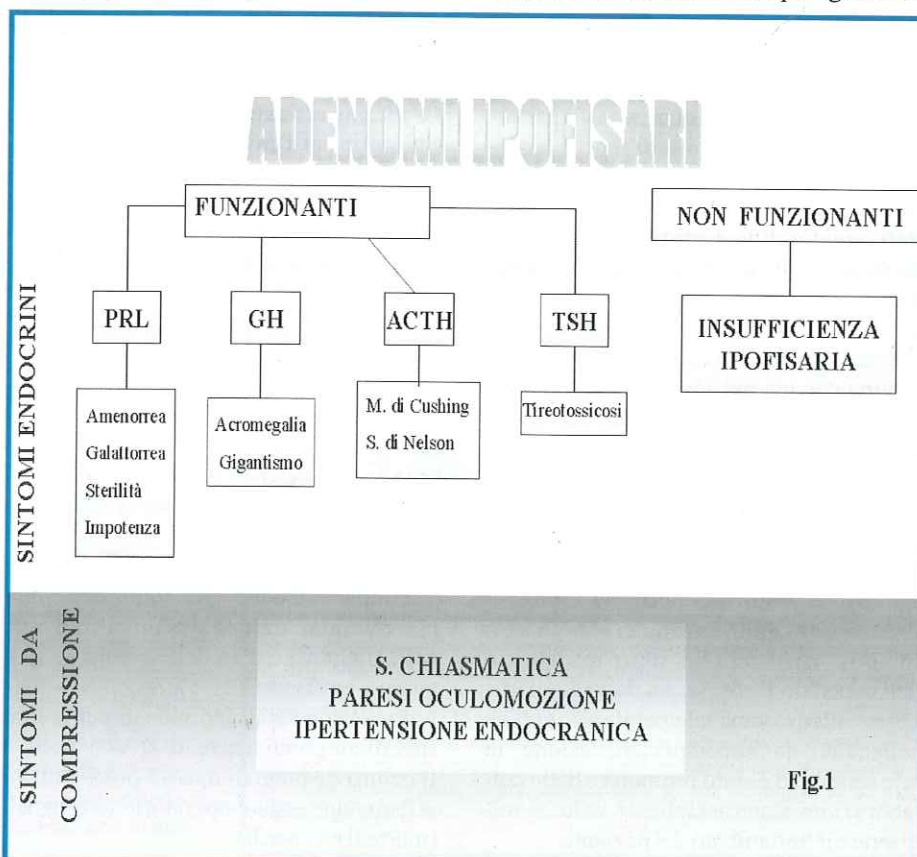
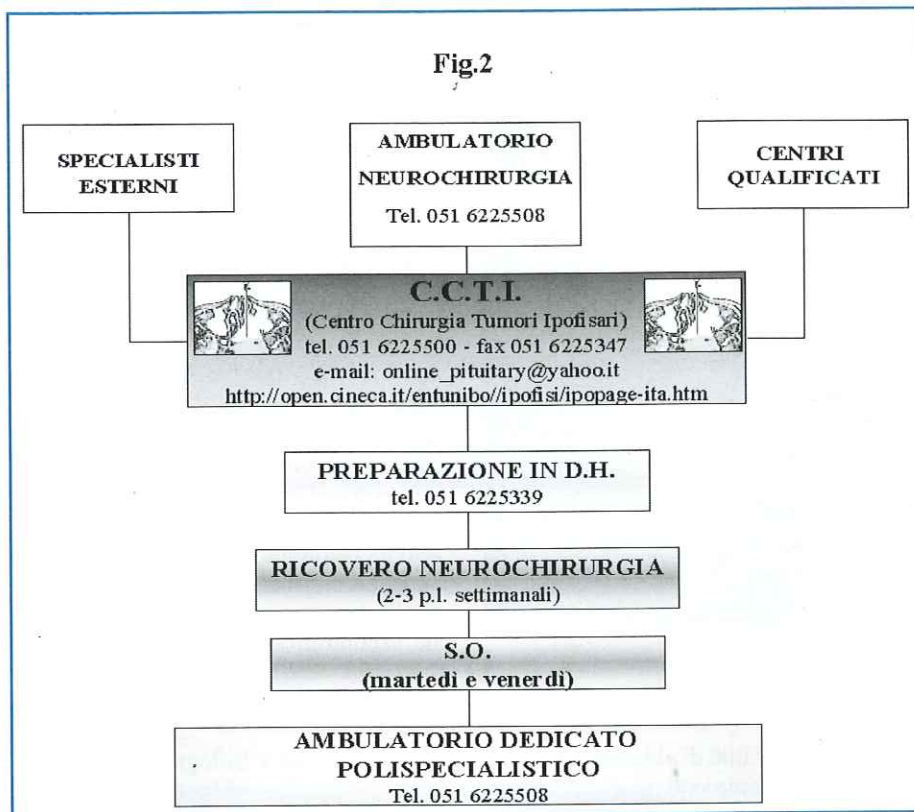


Fig.1

Fig.2



Per la diagnosi ed i controlli dei pazienti si avvale dell'ambulatorio del Dipartimento di Neuroscienze, del day hospital dipartimentale e dell'ambulatorio di malattie ipotalamo-ipofisarie.

Il CCTI si propone come riferimento diretto per i pazienti e può fungere da centro di consultazione per i medici specialisti esterni.

Offre inoltre un servizio di consulenza on-line con l'obiettivo di creare un ospedale virtuale su un territorio il più vasto possibile. Collegandosi al sito web <http://open.cineca.it/entunibo//ipofisi/ipopage-ita.htm> si può accedere a tutte le informazioni relative al CCTI.

Strutture esterne particolarmente qualificate possono instaurare rapporti di stretta collaborazione col CCTI: esse possono condividere con il centro i protocolli diagnostico-terapeutici e fruire di particolari prestazioni come il cateterismo dei seni petrosi inferiori o il trattamento radiochirurgico.

La collaborazione con i partner è di vicendevole utilità in quanto completa le strutture esterne nelle inevitabili carenze e contemporaneamente accresce l'esperienza del centro.

Il centro organizza meeting interdisciplinari settimanali dedicati alla discussione di casi problematici o all'approfondimento di temi relativi alla patologia ipofisaria.

Vengono inoltre organizzati corsi teorico pratici di chirurgia sellare endoscopica. Dal maggio 1998, data d'inizio della propria attività, gli interventi chirurgici endoscopici per patologia sellare sono stati oltre 270.

I risultati si allineano con quelli dei migliori centri internazionali.

Dr. Giorgio Frank

gli acromegalici che vissero a in questa città.

Antonio Pepulier, alto 266 cm, vi giunse al seguito di Carlo V e fu oggetto di descrizione medico-scientifica da parte dei dottori del tempo.

Luigi Marchetti, di professione bottaio, è l'acromegalico storico bolognese: il suo corpo venne addirittura riesumato per essere studiato ed alcuni suoi reperti (scheletro e stomaco) sono conservati presso l'istituto di Anatomia Patologica e sono stati oggetto di una preziosa descrizione medico-scientifica da parte di C. Taruffi nel 1879.

Uno dei pionieri della chirurgia transfenoidale fu il bolognese professor Cesare Cavina che già nel 1932 riferiva alla Società Italiana di Otoneurochirurgia su 32 pazienti da lui operati con tale tecnica.

Il professor Fabio Columella, neurochirurgo presso l'ospedale Belluria di Bologna, fu tra i primi in Italia ad eseguire la microchirurgia transfenoidale ed il suo primo intervento di tal tipo è del 1968.

Il professor Giulio Gaist, durante gli anni in cui diresse la neurochirurgia dell'ospedale Belluria, ha dedicato particolare attenzione a tale patologia: egli ha sollecitato la superspecializzazione in tale settore ed è stato promotore delle collaborazioni interdisciplinari volte a migliorare il trattamento dei pazienti.

La collaborazione con gli otoiatri, particolarmente dediti alla chirurgia endoscopica, ha reso possibile il superamento della tecnica microchirurgica ed il sistematico ricorso alla chirurgia endoscopica transfenoidale per la quale la neurochirurgia dell'ospedale Bellaria è diventato uno dei principali riferimenti.

La recente ufficializzazione del Centro di Chirurgia dei Tumori Ipofisari rappresenta pertanto l'istituzionalizzazione di collaborazioni già in essere, con un team già affiatato e funzionante ed in una sede ricca di tradizione al riguardo.

Il Centro di Chirurgia dei Tumori Ipofisari (CCTI) [fig.2] ha sede presso la Neurochirurgia dell'Ospedale Bellaria di Bologna. È un centro di eccellenza che offre tutte le competenze specialistiche necessarie per la diagnosi e la terapia delle patologie ipofisarie.

È un'organizzazione multidisciplinare e interdipartimentale che comprende rappresentanti di tutte le specialità coinvolte nella diagnosi e cura delle patologie ipotalamo-ipofisarie.

I medici sono stati individuati per le loro specifiche competenze.

Il centro dispone di due/tre posti letto ed effettua due sedute operatorie settimanali (martedì e venerdì).

Ambulatorio Neurochirurgia:
Tel.051/6225508
Ambulatorio delle Malattie
Ipotalamo-Ipofisarie:
Tel.051/6225508
C.C.T.I.:
Tel. 051/6225500 - Fax 051/6225347

E-mail: online_pituitary@yahoo.it

<http://open.cineca.it/entunibo//ipofisi/ipopage-ita.htm>

Preparazione in day hospital:
Tel. 051/6225339
Ambulatorio dedicato polispecialistico:
Tel. 051/6225508



MALATTIA E VOLONTARIATO

All'inizio del mio impegno nel campo del volontariato, tra malati di patologie ipofisarie, c'è una storia di malattia, com'è capitato a tanti altri prima di me. Avevo da poco passato i fatidici "cinquanta", secondo la cultura medica della zona in cui vivo, l'Emilia Romagna, un'età particolarmente a rischio per la donna: le Asl consigliano di sottoporsi periodicamente a controlli tipo pap-test, mammografia, ecc.. Io da tempo seguivo questa prassi, essendo mia madre morta per la metastasi di un tumore al seno: facevo regolarmente i controlli e mi sentivo "tutelata". Eppure quattro anni fa qualcosa cominciò a scricchiolare: nonostante tutto sentivo di non stare bene, avevo malesseri vaghi che non riuscivo a definire, accompagnati da trasformazioni del mio aspetto che a prima vista sembravano prodotti dall'età: gonfiore sotto gli occhi, turgescenza della bocca, ingrossamento delle mani e dei piedi. Benché avessi fatto alcuni mesi prima i test di controllo ormonale, la mia ginecologa di fiducia, più per tranquillizzarmi che per altro, me li fece ripetere all'ospedale di Rimini, dove allora funzionava un centro menopausa, sotto la responsabilità di due ginecologhe: sostenni un colloquio e mi sottoposi a visita ginecologica e a test ormonali. Mi richiamarono, perché i valori della prolattina risultavano particolarmente alti e le dottoresse preferivano ricontrollarli. I nuovi test ormonali confermarono i valori anomali. Mi fu proposta una risonanza magnetica cranica.

Fino a quel momento non mi ero molto preoccupata: pensavo semplicemente di dover prendere qualche sostitutivo ormonale. Ma la richiesta di RM mi allarmò. E a ragione. Eseguito l'esame RM, il neurochirurgo, mi diagnosticò un adenoma ipofisario. Di fronte al mio allarme e alla mia determinazione d'informarmi dove in Italia si potesse affrontare questa malattia con le migliori garanzie di successo, mi assicurò: nella nostra regione c'erano centri di elevato livello a cui potevo rivolgermi.

Senza perdere tempo ottenni un appuntamento a Bentivoglio. Già le domande che il dottore mi rivolse durante quella prima visita, mi confermarono che avevo trovato il luogo dove il mio "malessere" era ben conosciuto. Questo mi diede tranquillità per la decisione che avrei dovuto prendere in seguito e mi aiutò anche a superare le ansie che i continui controlli in qualche modo scatenano. Anche la presenza di personale paramedico preparato (qui il mio ricordo va alla signora Gemma) e la qualità dell'accoglienza sono un aspetto non secondario della terapia. Feci una nuova batteria di analisi e tentammo la cura: una iniezione di analoghi della somatostatina ogni quindici giorni. Inizialmente sembrò che avesse buon esito, ma i controlli evidenziarono un mantenimento alto del livello di prolattina. La prospettiva era di continuare così per un tempo abbastanza lungo, con controlli cardiologici e anche oculistici, per i rischi di lesione a cui è esposto il chiasmo ottico.

D'accordo con l'endocrinologo e col neurochirurgo mi orientai per l'intervento, che fu eseguito dopo poco tempo. L'esito fu positivo, perché rimosso l'adenoma i valori ormonali sono tornati normali e per adesso non mi servono integratori. Tuttavia mi fu spiegato che l'adenoma ipofisario può recidivare, perciò dovevo continuare i controlli, dapprima a tempi ravvicinati, poi annuali. Ora anche la mia vita è tornata ai suoi ritmi normali, tuttavia continuo a frequentare l'ambulatorio di endocrinologia dell'ospedale: anche quest'anno ripeterò i test e spero che si mantengano nei limiti compatibili.

I quattro anni trascorsi dall'intervento mi hanno permesso di riflettere sulla mia malattia, su come patologie non molto conosciute possano essere prevenute, o avere una diagnosi precoce, come tutto sommato è avvenuto nel mio caso. Incontrando altri ammalati, discutendo con il responsabile del servizio di Endocrinologia ho maturato la convinzione che un paziente può dare un contributo molto importante in questo percorso di maggior conoscenza del problema ipofisario, e per una migliore qualità di vita dell'ammalato. Conoscere storie e vicende simili alle proprie, confrontare metodologie di cura, scambiarsi informazioni permette di affrontare la malattia e il periodo post malattia, spesso con danni

ormai stabilizzati, in modo più sereno, perché più preparati e più informati.

Per queste ragioni, all'inizio del 2002, dopo aver partecipato a un incontro dell'associazione di volontariato A.N.I.P.I., assieme ai signori Franco Mazzanti, Paolo Albani e Claudio Forni, un gruppo di ammalati ha fondato una sezione dell'associazione anche in Emilia Romagna, e ne ha ottenuto il riconoscimento e la iscrizione in Regione. Da questo momento, finalmente concluso il lento iter burocratico, tutto il nostro sforzo sarà rivolto a contattare gli ammalati, per venire incontro alle loro difficoltà e tenerli informati sui progressi terapeutici, ma anche a incontrare i medici, partecipando ai loro congressi, per instaurare con gli specialisti del settore rapporti di collaborazione, e per sensibilizzare i medici di famiglia sulla necessità di non sottovalutare le sintomatologie che permettono una diagnosi precoce, essenziale al contenimento dei danni.

Valeria Urbinati

Presidente A.N.I.P.I. Emilia - Romagna

A cura della
Associazione Nazionale Italiana Patologie Ipofisarie



Regione Lombardia

Convegno

DALLA PARTE DEL PAZIENTE

1° INCONTRO LOMBARDO

5 Ottobre 2002 - Aula Magna

**Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda
Piazza Ospedale Maggiore, 3 - 20162 Milano**

Il convegno si rivolge soprattutto ai pazienti (ed ai loro familiari) che siano portatori di patologie ipofisarie o che ne siano stati curati.

Ha lo scopo principale di favorire e diffondere una miglior conoscenza di quelle che sono le procedure diagnostiche utili per poterli seguire in maniera efficace e per monitorare nel tempo sia la terapia praticata sulla loro patologia di base che la adeguatezza della terapia sostitutiva delle varie funzioni ipofisarie eventualmente carenti.

Questo incontro potrà infine contribuire a chiarire meglio eventuali problematiche ancora aperte per i pazienti e alcune lacune nelle attuali norme di esenzione ticket. Inoltre si discuterà la possibilità di utilizzare quei farmaci non ancora disponibili in farmacia ma ottenibili attraverso un fondo speciale regionale.

SCOPI DEL CONVEGNO - Educazione del paziente sull'importanza dei percorsi diagnostici seguiti per questo tipo di malattie, sulle possibilità terapeutiche esistenti e sui metodi più corretti per la valutazione delle terapie praticate.

DIMENSIONI DEL PROBLEMA - Le patologie ipofisarie spesso hanno un decorso sfumato che può passare inosservato e ritardare la diagnosi anche di anni, in molti casi una diagnosi precoce è invece fondamentale per consentire la cura con minime o nulle conseguenze per il paziente.

OBIETTIVI DEL CONVEGNO - Dopo il seminario i partecipanti saranno in grado di discutere il significato delle disfunzioni ipofisarie, riconoscere l'importanza di un attento follow-up delle malattie dell'ipofisi e della necessità di controllare la adeguatezza della terapia sostitutiva in corso, valutare gli aspetti delle cure e degli esami praticati periodicamente.



Programma Preliminare del Convegno

Dalla parte del paziente

A cura della

Associazione Nazionale Italiana Patologie Ipofisarie
Regione Emilia - Romagna
in collaborazione con A.N.I.P.I Piemonte

Unità Operativa Semplice di Endocrinologia
Ospedale di Bentivoglio
Azienda USL Bologna Nord

30 Novembre 2002

**Museo della civiltà contadina
Villa Smeraldi San Marino di Bentivoglio - Bologna**

8,15 - Registrazione partecipanti

9.00

Presidente del Convegno G.A.Zampa
Presentazione del programma: D. Meringolo (Bentivoglio)

Saluti

Direttore sanitario di Presidio Azienda Bologna Nord : A. Musi
Presidente ANIPI Regione Emilia - Romagna : V. Urbinati (Rimini)
Presidente ANIPI: L. Lasio (Savona)
Presidente commissione pazienti -SIE : E. Roti (Milano)

9,15 I° Sessione

Moderatori: G. Giordano (Genova) , G.A. Zampa (Bologna)

G. Lombardi (Napoli)

Patologie ipofisarie, impatto sociale, diagnosi e clinica.

G. Frank (Bologna) - M.T. Nasi (Cesena)

Il ruolo del neurochirurgo

E.Ciccarelli (Torino)

Il ruolo del medico nell' A.N.I.P.I

D. Meringolo, D. Bianchi (Bentivoglio.)

Casi clinici presentati da pazienti

11,15 - Coffee break

11,40 II° Sessione

Moderatori: G. Lombardi, E. Roti

M. D. Scarfoglio (Bentivoglio)

Il ruolo del cardiologo nell'acromegalia

E. Ghigo - L. Aimaretti (Torino)

Trattamento dell'ipopituitarismo

E. Facchini (Bentivoglio)

Problemi pratici di gestione del paziente ipofisario

M. S. D'Andrea (Reggio Emilia)

Nuove esenzioni nell'ambito della patologia ipofisaria.

13,10 - Discussione. Conclusioni.

Segreteria Scientifica:

Unità Operativa Semplice di Endocrinologia Ospedale Bentivoglio - Bologna - Azienda Bologna Nord

Tel. 051/6644355-6644358, fax 051/6644274 - E-mail: endocrin.bentivoglio@auslbonord.regione.emilia-romagna.it

Segreteria organizzativa:

NAZCA TOURS via Calori 10 40122 Bologna - Tel051/555190 fax 051/557627 - E-mail: infonazca@nazcatours.com

A.N.I.P.I. Regione Emilia - Romagna, V. Angherà 14, Rimini, tel.0541/383777

L'iscrizione al congresso è gratuita. Sono stati richiesti i Crediti Formativi Regionali. Agli intervenuti verrà rilasciato attestato di partecipazione e atti del congresso.



L'ANIPI Regione Piemonte ONLUS, nell'intento di realizzare i dettati statutari ed in particolare il comma i) dell'art. 2 che recita "sostenere, incoraggiare, promuovere e, quando possibile, finanziare la ricerca sui tumori ipofisari e tutte le malattie dell'ipofisi per migliorare la possibilità di prevenzione e di cura di queste patologie" ed evidenziando la duplice anima dell'Associazione, che segue non solo gli adulti ma anche e principalmente i bambini, ha realizzato un programma di attività che analizza compiutamente il rapporto tra il minore, le patologie ipofisarie, i medici e le cure necessarie, per dare non solo una speranza ma una certezza di vita normale ai piccoli sfortunati affetti da queste patologie.

Già il 19 Ottobre 2000, presso l'ospedale infantile Regina Margherita di Torino nell'ambito del programma "Dalla parte del paziente" era stata affrontata con molta attenzione una patologia che colpisce una notevole percentuale di bambini. Fu così analizzato "Il Diabete insipido in età pediatrica" con interventi molto mirati del Prof. Carlo De Sanctis direttore della divisione di endocrinologia pediatrica, del Dott. Roberto Lala, della dott.ssa Patrizia Matarazzo, e dalla testimonianza di una nostra associata Cristiana Tironi, il tutto impostato e guidato dalla nostra consigliera Dott.ssa Patrizia Chiabotto che ne ha tratto le conclusioni finali.

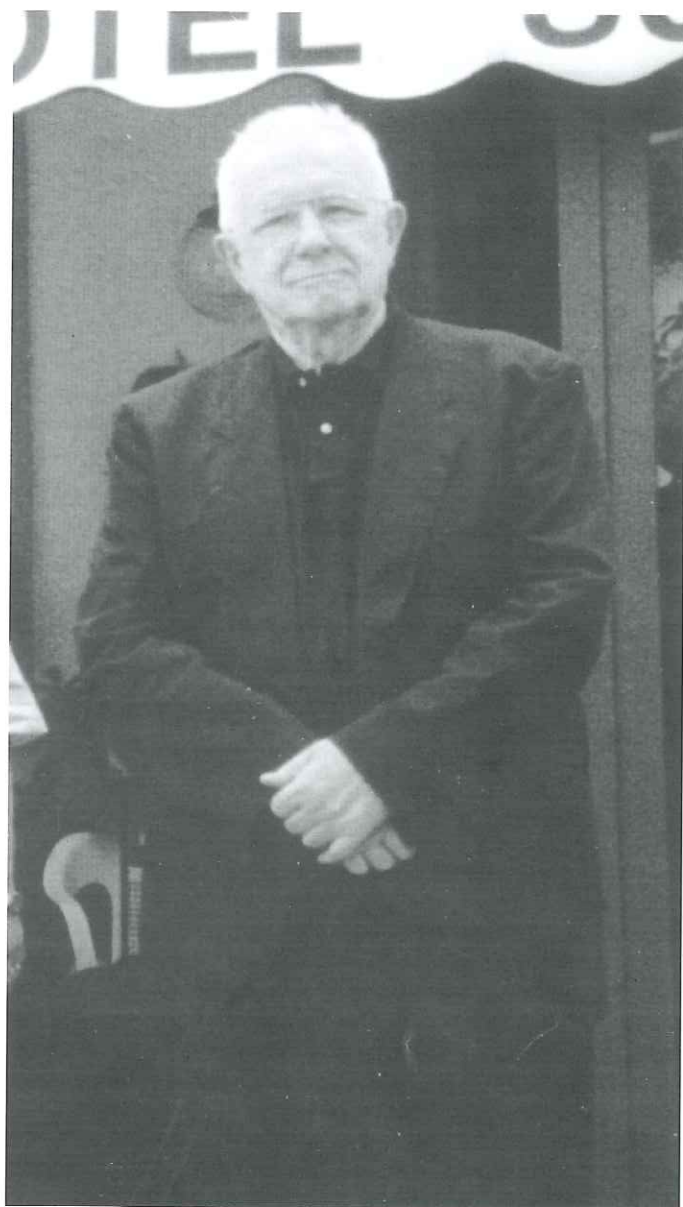
Come già è stata data notizia nel numero precedente, nell'Aprile di quest'anno, a cura del Dott. Giorgio Borretta, è stato organizzato presso l'Ospedale Santa Croce e Carie di Cuneo un altro congresso dal tema "E quando sarò grande?" concernente le problematiche relative al passaggio dall'età pediatrica a quella adulta.

Questo problema è, da sempre, particolarmente sentito dai soggetti minori affetti da patologie ipofisarie ed è stato ampiamente sviluppato dagli interventi delle pediatre D.sse L. Startari e I. Bellone e degli endocrinologi D.sse E. Ciccarelli, A. Pia, G. Aimaretti, A. Venuti. La nostra consigliera Sig.ra F. Ruatto ha apportato una sua commossa e sentita testimonianza. Intervento di notevole spessore è stato quello del Prof. C. De Sanctis..

Nell'analizzare, in seguito, con lo stesso Prof. De Sanctis, i risultati di questi congressi rivolti all'infanzia, è emersa l'opportunità di realizzare i dettati statutari per favorire la ricerca con una contribuzione finanziaria.

La Divisione di Endocrinologia Pediatrica, da lui diretta, stava sviluppando uno studio pluriennale relativo all'approfondimento dell'argomento trattato a Cuneo e cioè "Il passaggio dall'assistenza del paziente giovane all'adulto, dall'endocrinologo pediatra all'endocrinologo adulto" e per raggiungere più rapidamente e con maggior precisione una conclusione almeno parziale è stata evidenziata la necessità di reperire fondi rivolti a questa fondamentale ricerca.

ANIPI Regione Piemonte ONLUS, con l'approvazione del pro-



Walter Zaccagnini, Presidente Regionale ANIPI Piemonte

prio Comitato direttivo, si è mossa nelle giuste direzioni realizzando una non indifferente somma e devolvendola integralmente all'Ospedale Regina Margherita per le necessità della propria Divisione di Endocrinologia emergenti dalla realizzazione dello studio stesso di cui, per informazione e documentazione, ne viene trascritta la parte più significativa.

È indubbiamente con comprensibile soddisfazione che l'Associazione piemontese, Soci e Comitato Direttivo, informano di quanto si è realizzato.

Il seguito al prossimo numero

Si ringrazia

UNOVARTIS

Si ringrazia

PHARMACIA

"I gesti più semplici richiedono alta tecnologia"

Ideali per la
somministrazione
del primo
hGH liquido

nordipen®



nordipenmate®

norditropin®
simpleXx®

