

Παθήσεις Υποθαλάμου-Υπόφυσης

Μελομένη Πέππα

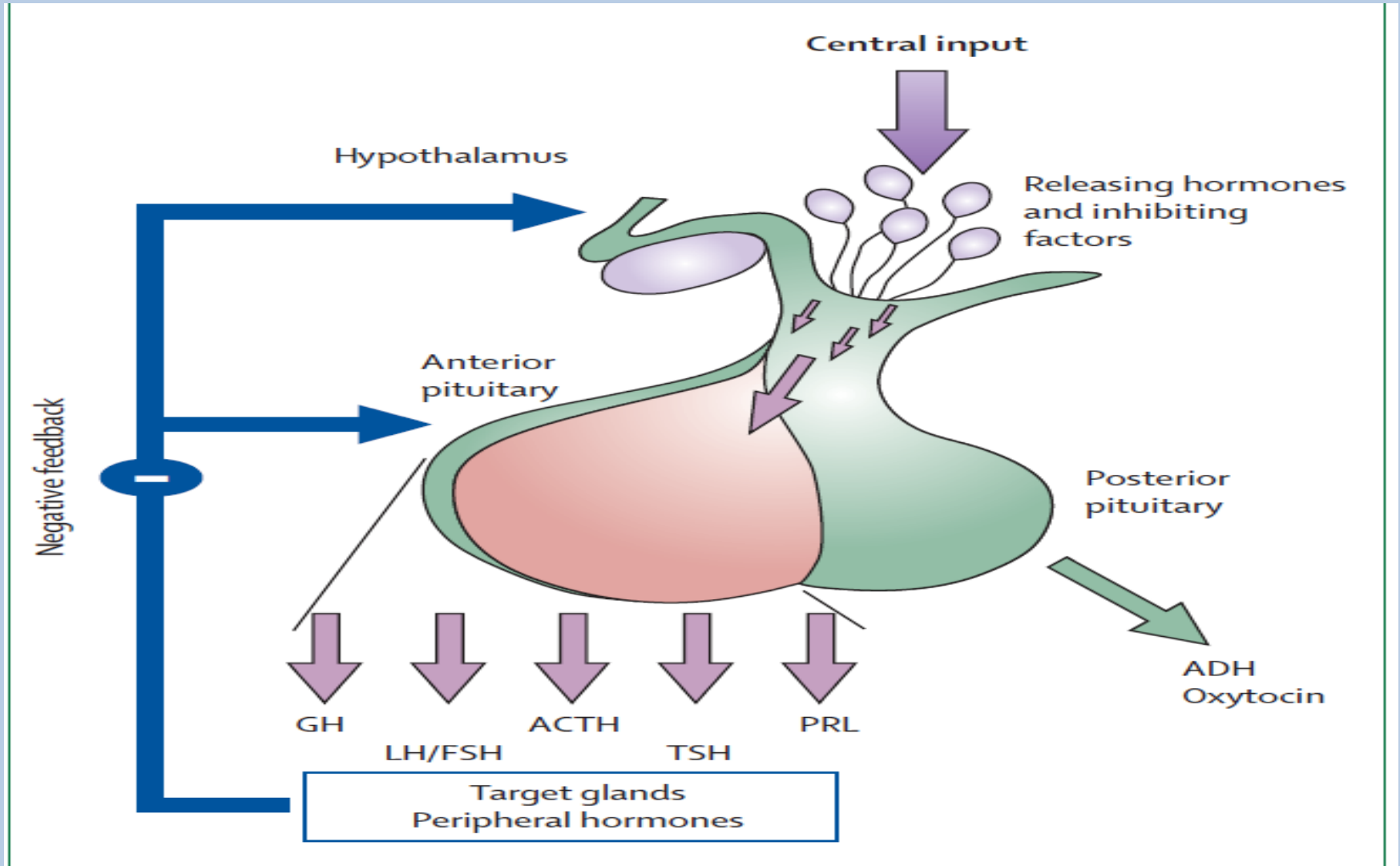
Αν. Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας

Β' Προπαιδευτική-Παθολογική Κλινική,

Μονάδα Έρευνας και Διαβητολογικό Κέντρο

Παν/μίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Υποθάλαμος-Υπόφυση



ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ

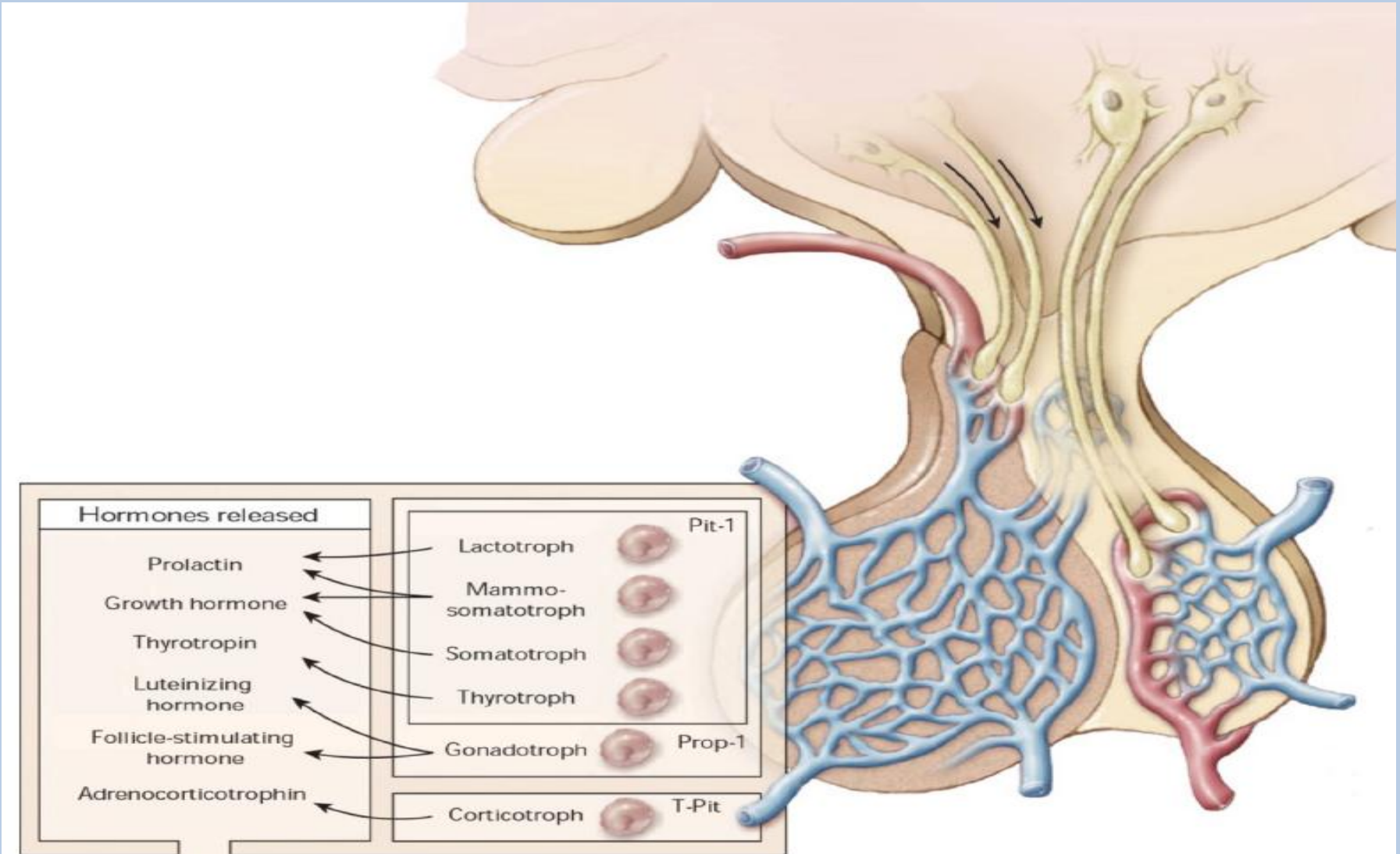
- 4 γραμμάρια
- αποτελείται από πυρήνες και νευρικές ίνες με τις οποίες συνδέεται με τις υπόλοιπες περιοχές του εγκεφάλου.

ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΟΙ ΠΥΡΗΝΕΣ

- α) το ζεύγος των υπεροπτικών και παρακοιλιακών πυρήνων (*σύνδεση με οπίσθιο λοβό υπόφυσης, βαζοπρεσσίνη, οξυτοκίνη συνδεδεμένες με νευροφυσίνες*)
- β) οι υποθαλαμο-υποφυσιοτρόποι πυρήνες οι οποίοι βρίσκονται στο πλάγιο τοίχωμα της τρίτης κοιλίας, ελέγχουν την λειτουργία του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης και οι νευρικές τους απολήξεις καταλήγουν στα τριχοειδή αγγεία του υποφυσιακού πυλαίου συστήματος.

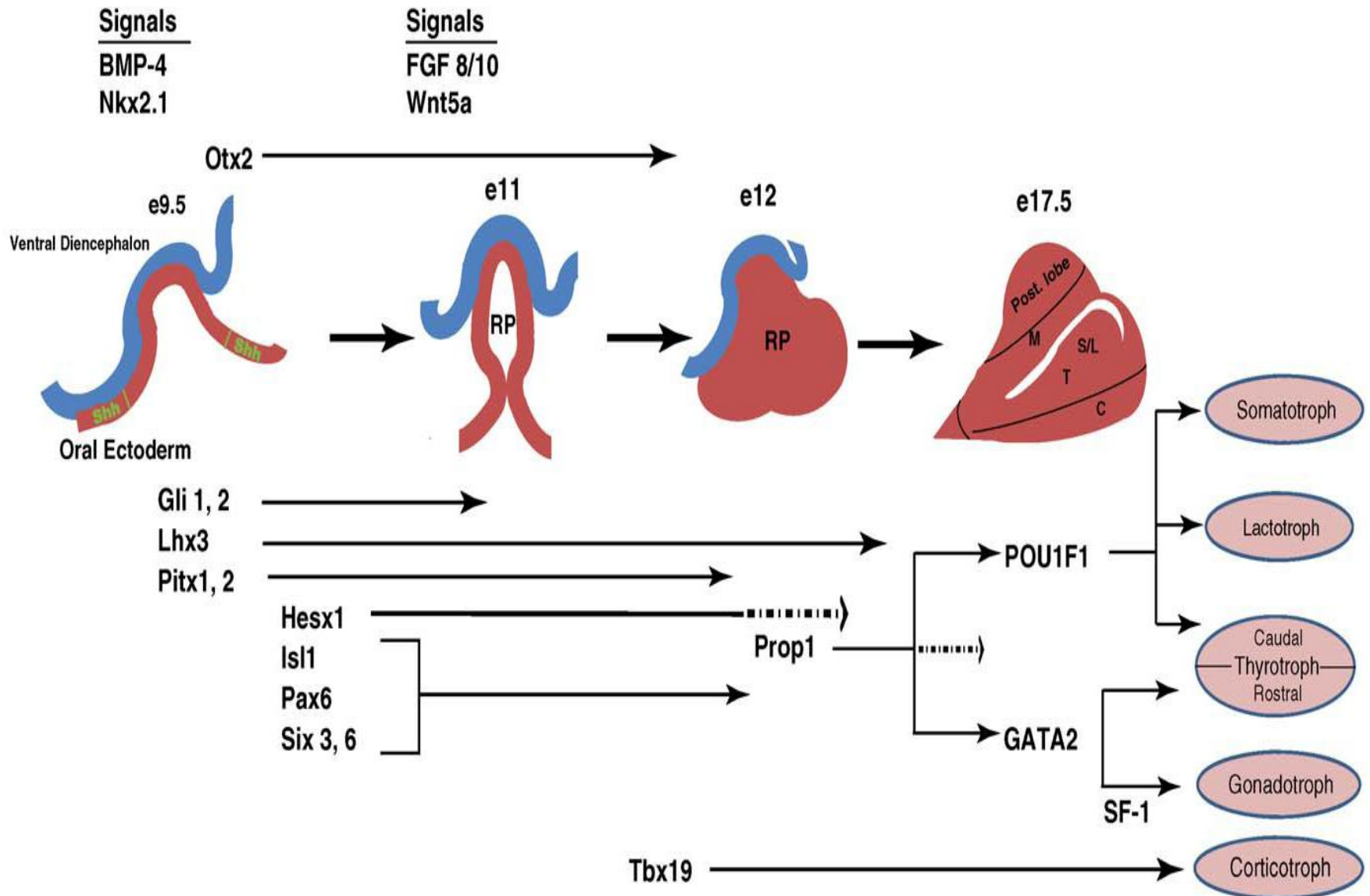
Βαζοπρεσίνη	Παρακοιλιακός και υπεροπτικός πυρήνας	Διατήρηση ισορροπίας ύδατος
Οξυτοκίνη	Παρακοιλιακός και υπεροπτικός πυρήνας	Ενισχύει τις συσπάσεις των λείων μυικών ινών της μήτρας κατά τον τοκετό και των μυοεπιθηλιακών κυττάρων των πόρων του μαζικού αδένος κατά την γαλουχία
TRH (εκλυτική ορμόνη της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης)	Κυρίως από τους ραχιομεσαίους και μεσοκοιλιακούς πυρήνες. 70% της ολικής ποσότητας του εγκεφάλου έχει εξωυποθαλαμική εντόπιση.	Διεγείρει την έκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης. Διεγείρει επίσης την έκκριση της προλακτίνης
GnRH (εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών)	Κυρίως από πυρήνες του μέσου και πρόσθιου υποθαλάμου και ειδικότερα τον προοπτικό. Ανιχνεύτηκε και σε εξωυποθαλαμικές περιοχές.	Διεγείρει την έκκριση των LH, FSH
GHRF (εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης, GH)	Κυρίως στον τοξοειδή και μεσοκοιλιακό πυρήνα. Ανιχνεύτηκε και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου και στον πλακούντα.	Διεγείρει την έκκριση της GH
CRH (εκλυτική ορμόνη της φλοιοτρόπου ορμόνης, ACTH)	Κυρίως στο μέσο έπαρμα. Διάχυτα στο ΚΝΣ και πνεύμονες, ήπαρ, πάγκρεας, λεπτό έντερο, μυελό επινεφριδίων, πλακούντα.	Διεγείρει την σύνθεση και έκκριση της ACTH. Κινητοποίηση απάντησης στο stress.
Σωματοστατίνη	Κυρίως στους περικοιλιακούς πυρήνες και στις πρόσθιες ζώνες του υποθαλάμου. Ανιχνεύτηκε και στο γαστρεντερικό, πάγκρεας, σιαλογόνους αδένες, παραθυλακιάδη κύτταρα του θυρεοειδούς.	Αναστέλλει κυρίως την έκκριση της GH, αλλά και της TSH, PRL, ACTH, ινσουλίνης, γλουκαγόνου, γαστρίνης, σεκρετίνης, GIP,μοτιλίνης, VIP .
Ντοπαμίνη	Κυρίως τοξοειδή πυρήνα	Αναστέλλει την έκκριση της PRL

Υποθάλαμος-Υπόφυση

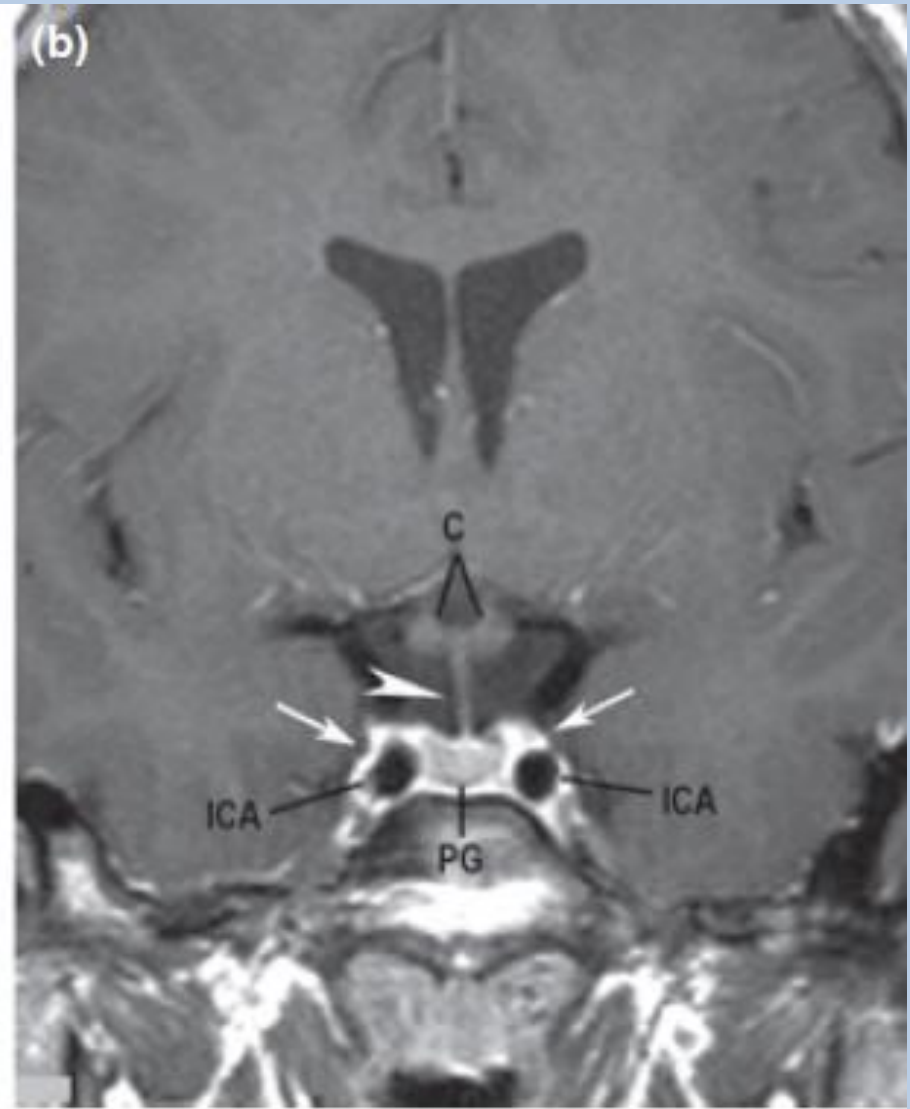


ΟΡΜΟΝΗ	ΔΡΑΣΗ
GH	Διέγερση της αύξησης οστών και χόνδρων Λιπόλυση Αναβολική δράση στους περισσότερους ιστούς Αντινατριουρητική δράση
PRL	Γαλουχία και ανάπτυξη του μαζικού αδένου
ACTH	Προάγει τη σύνθεση των στεροειδών από τον φλοιό των επινεφριδίων, ιδιαίτερα της κορτιζόλης.
TSH	Διεγείρει την πρόσληψη ιωδίου από τον θυροειδή και τη δέσμευσή του από την θυρεοσφαιρίνη Διεγείρει την σύνθεση της θυρεοσφαιρίνης Διεγείρει την απελευθέρωση των θυροειδικών ορμονών Διεγείρει την πρωτεϊνοσύνθεση και αυξάνει το μέγεθος και την αγγείωση του θυροειδούς
LH	Στον άνδρα Διεγείρει την παραγωγή τεστοστερόνης από τα κύτταρα του Leydig Στην γυναίκα Διεγείρει την παραγωγή οιστρογόνων και προγεστερόνης από τις ωοθήκες
FSH	Στον άνδρα Διεγείρει την σπερματογένεση Στην γυναίκα Ρυθμίζει την ωρίμανση των ωοθυλακίων

Οντογένεση Υπόφυσης



Υποθάλαμος-Υπόφυση



Υποφυσιακή Ανεπάρκεια

- Simmonds - 1914
- 4·2 ανά 100 000/έτος
- Αύξηση της επίπτωσης με την ηλικία
- Μεμονωμένη ή πλήρης ανεπάρκεια υποφυσιακών ορμονών (*50% ανεπάρκεια 3 ή όλων των ορμονών*)

Αίτια Υποφυσιακής Ανεπάρκειας

Panel: Causes of hypopituitarism

Brain damage*

- Traumatic brain injury
- Subarachnoid haemorrhage
- Neurosurgery
- Irradiation
- Stroke

Pituitary tumours*

- Adenomas
- Others

Non-pituitary tumours

- Craniopharyngiomas
- Meningiomas
- Gliomas
- Chordomas
- Ependymomas
- Metastases

Infections

- Abscess
- Hypophysitis
- Meningitis
- Encephalitis

Infarction

- Apoplexia
- Sheehan's syndrome

Autoimmune disorders

- Lymphocytic hypophysitis

Haemochromatosis, granulomatous diseases, histiocytosis

Empty sella

Perinatal insults

Pituitary hypoplasia or aplasia

Genetic causes

Idiopathic causes

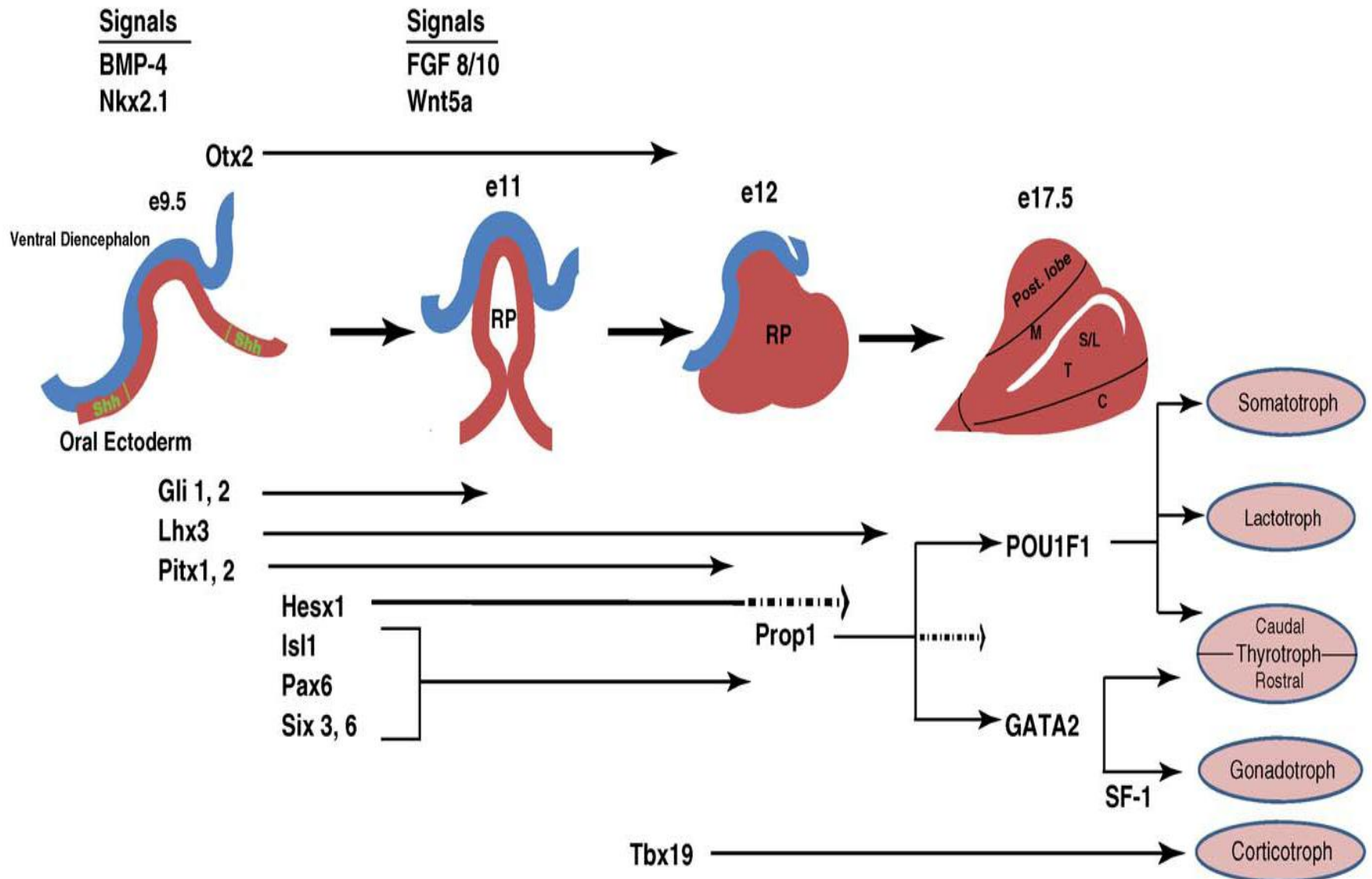
Νεοπλάσματα στην υπόφυση 61%

Μη υποφυσιακά αίτια 9%

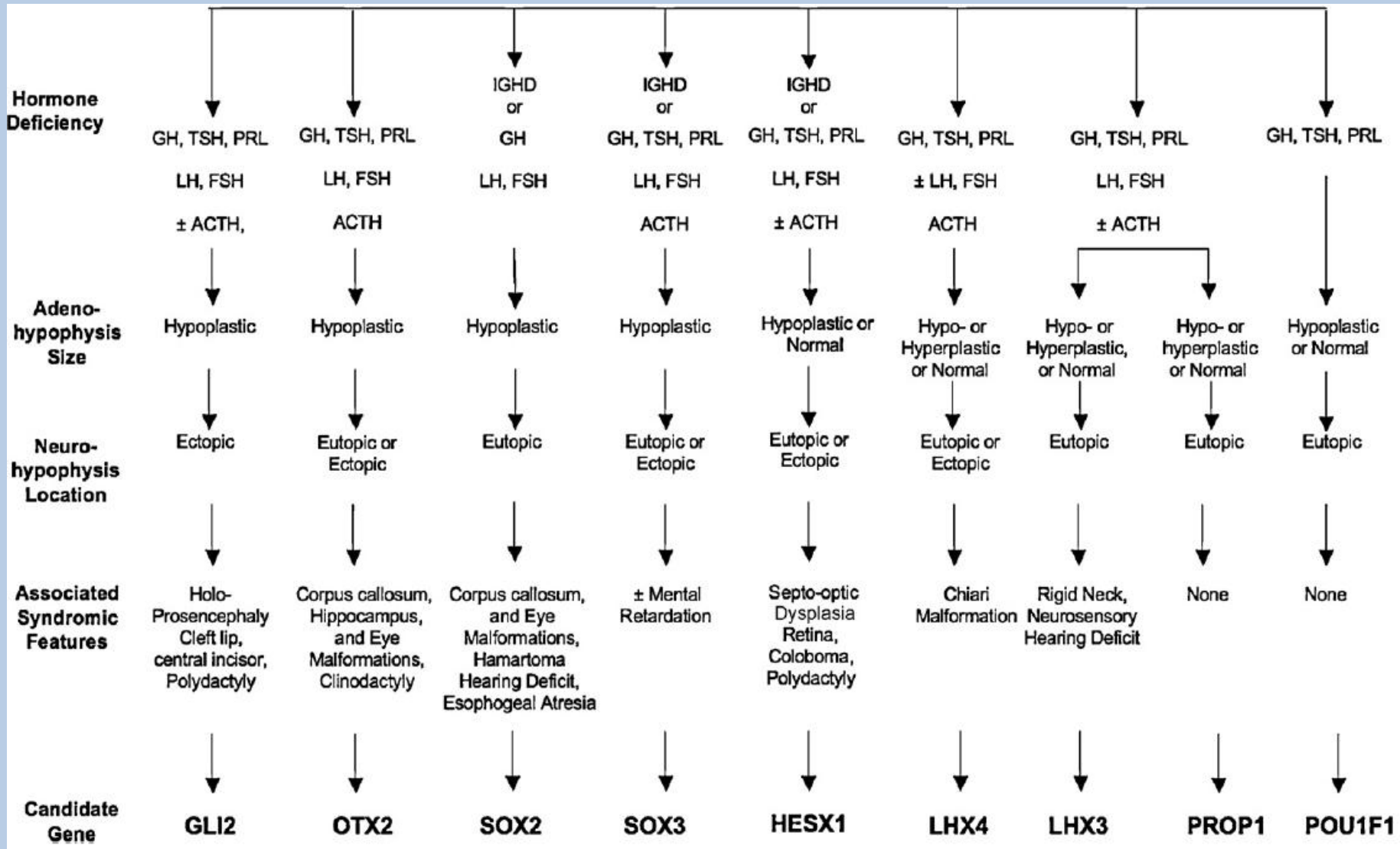
Μη νεοπλασματικά αίτια 30%

Ιδιοπαθής 11%

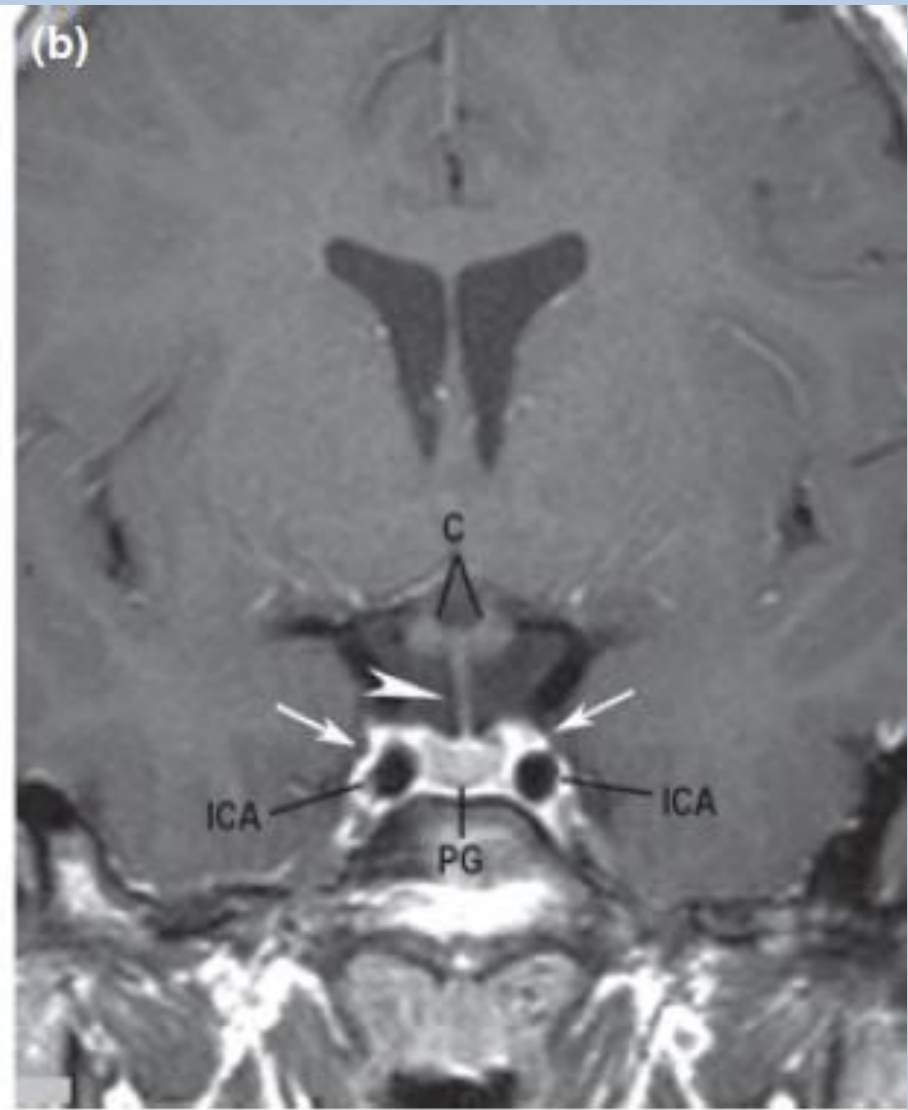
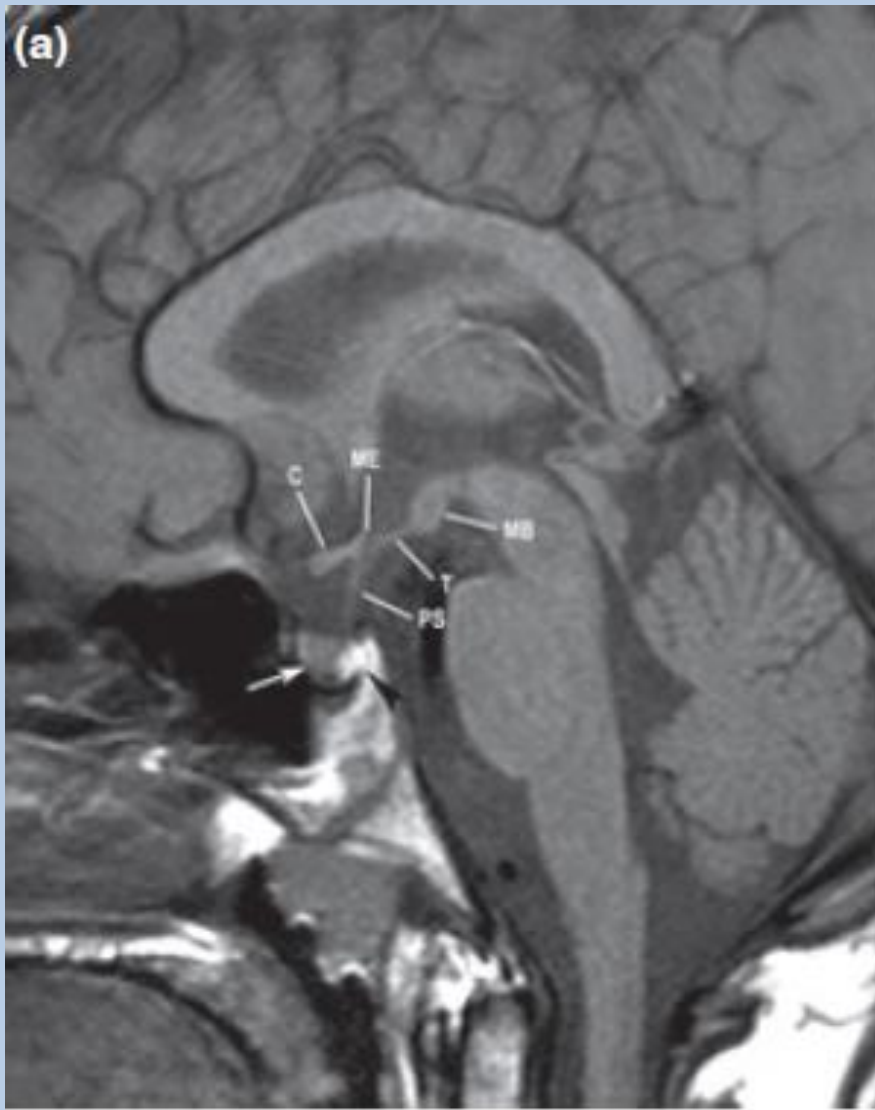
Οντογένεση Υπόφυσης



Συγγενής Υποφυσιακή Ανεπάρκεια



Υποθάλαμος-Υπόφυση



Υποφυσιακή Ανεπάρκεια- Αδενώματα Υπόφυσης

- 1-35 % σε αυτοψίες
- 1-40% σε MRI
- Μη ορμονοεκκριτικά-Ορμονοεκκριτικά (27.4%
- 57.3% μη ορμονοεκκριτικά)

Αδενώματα υπόφυσης

- Μη ορμονοεκκριτικά
- Ορμονοεκκριτικά (GH=μεγαλακρία, ACTH=Cushing's, προλακτίνη=προλακτινώματα, σπάνια TSH, FSH, LH)





(e) Cushing's syndrome (excess glucocorticoids)

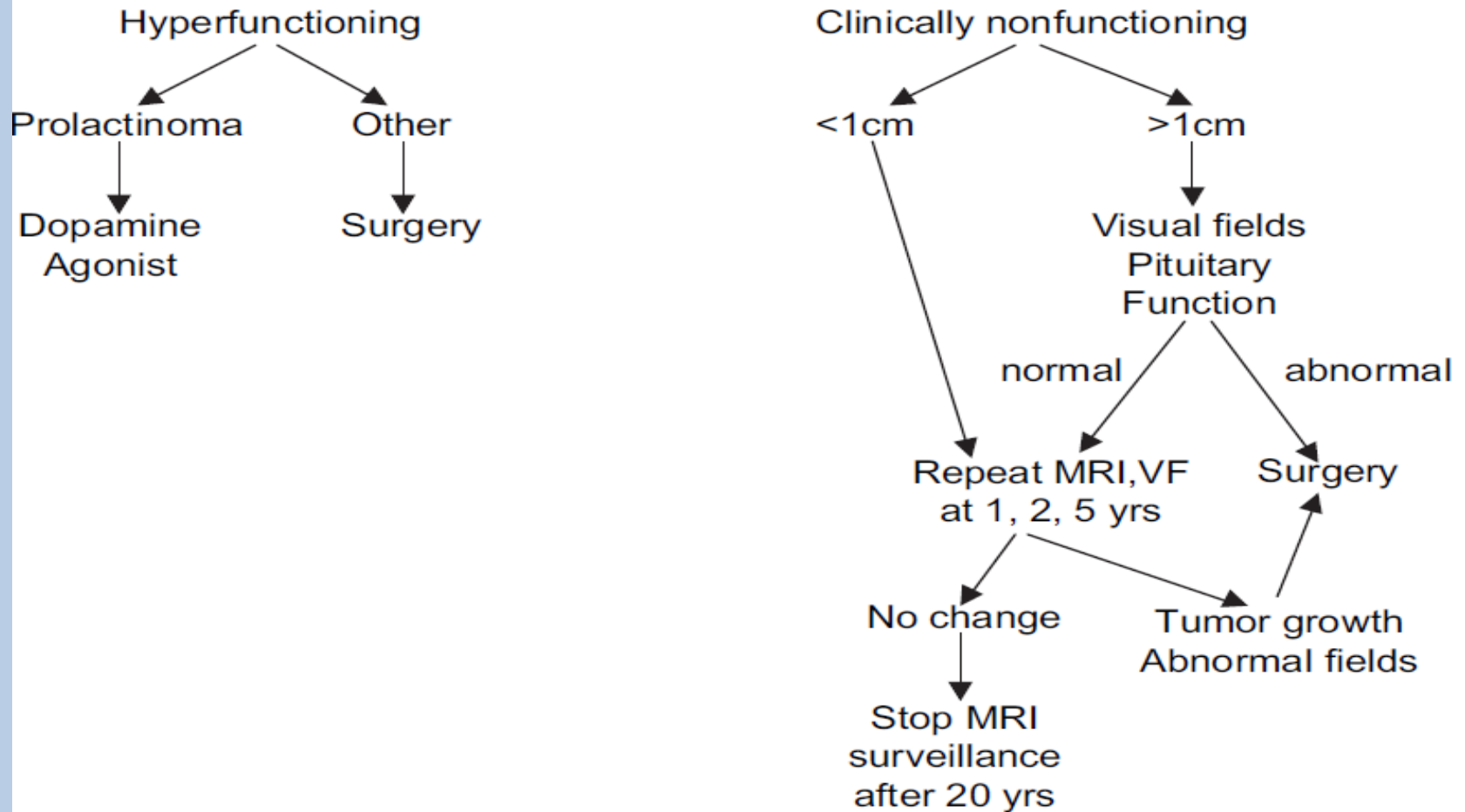
18.22e





Υποφυσιακά Τυχειώματα

Evaluation of Pituitary Incidentalomas



Μεταστάσεις στην υπόφυση

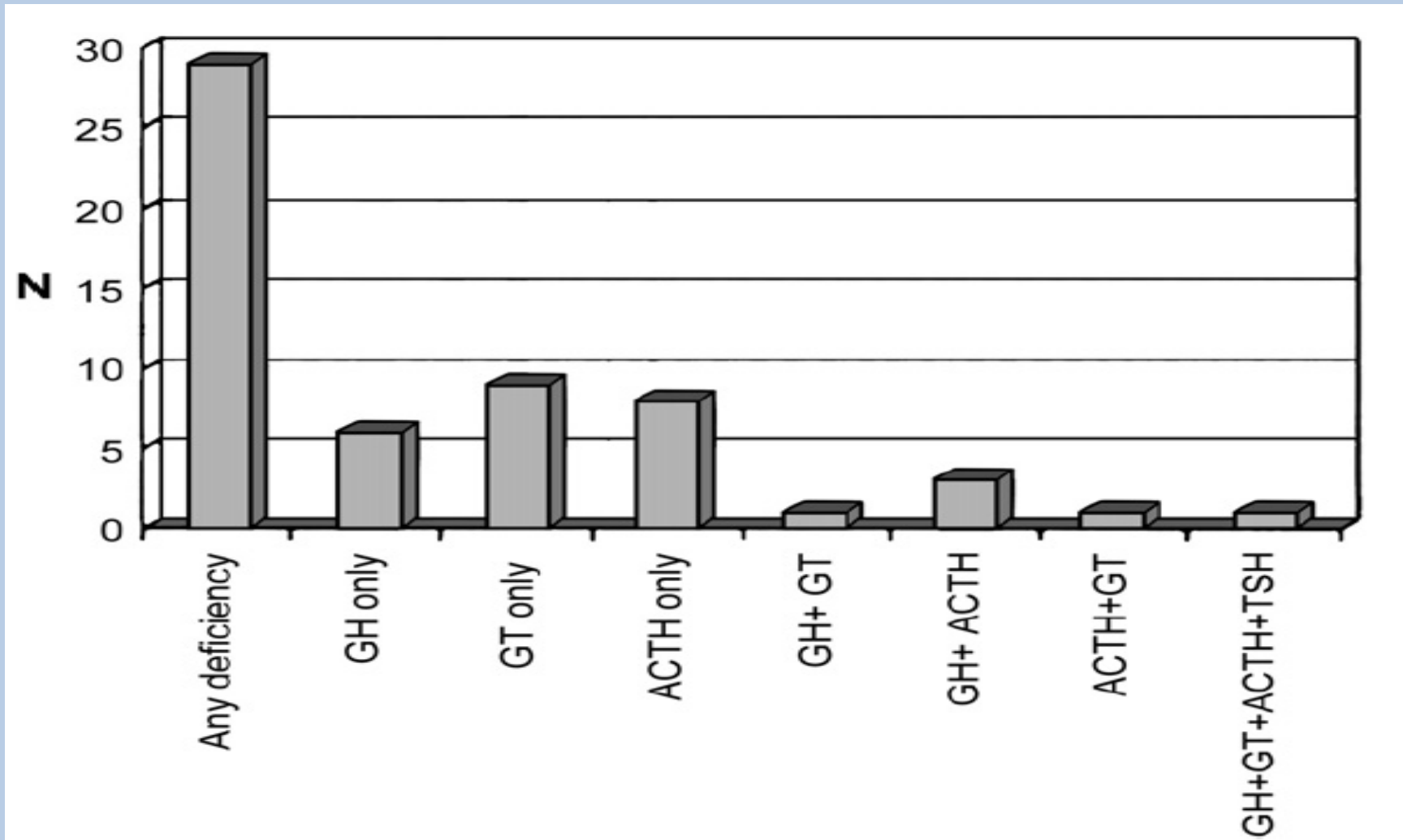
Tumor Sources	Number
Thyroid carcinoma	3
Colon carcinoma	1
Breast carcinoma	2
Bladder carcinoma	1
Stomach carcinoma	2
Melanoma	1
Pancreas carcinoma	1
Kidney carcinoma	2
Lung carcinoma	1
Unknown	1

Υποφυσιακή Ανεπάρκεια μετά ΚΕΚ

235 περιπτώσεις ανά 100 000 /ανά έτος

	n	Any degree of hypopituitarism	Multiple deficiencies	GH	LH/FSH	ACTH	TSH	Remarks
Kelly et al, 2000 ¹¹	22	8	3	4	4	1	1	
Lieberman et al, 2001 ¹⁴	70	48	12	7	2	32	15	32 patients with low morning cortisol; only 5 patients with cortisol <500 nmol/L after ACTH stimulation
Bondanelli et al, 2004 ¹⁵	50	27	6	4	7	0	5	No stimulation test for ACTH
Agha et al, 2004 ¹²	102	29	6	11	12	13	1	
Popovic et al, 2004 ¹⁶	67	23	7	10	6	5	3	
Aimaretti et al, 2005 ¹³	70	16	7	14	8	4	5	No stimulation test for ACTH
Leal-Cerro et al, 2005 ¹⁷	170	42	15	6	29	11	10	Endocrine testing only if clinical suspicion of hypopituitarism (n=99)
Schneider et al, 2006 ¹⁸	70	25	3	7	14	6	2	
Tanriverdi et al, 2006 ¹⁹	52	26	5	17	4	10	3	
Herrmann et al, 2006 ²⁰	76	18	5	6	13	2	2	
Total (%)	749 (100)	262 (35)	69 (9)	86 (11)	99 (13)	84 (11)	47 (6)	

Υποφυσιακή Ανεπάρκεια μετα ΚΕΚ

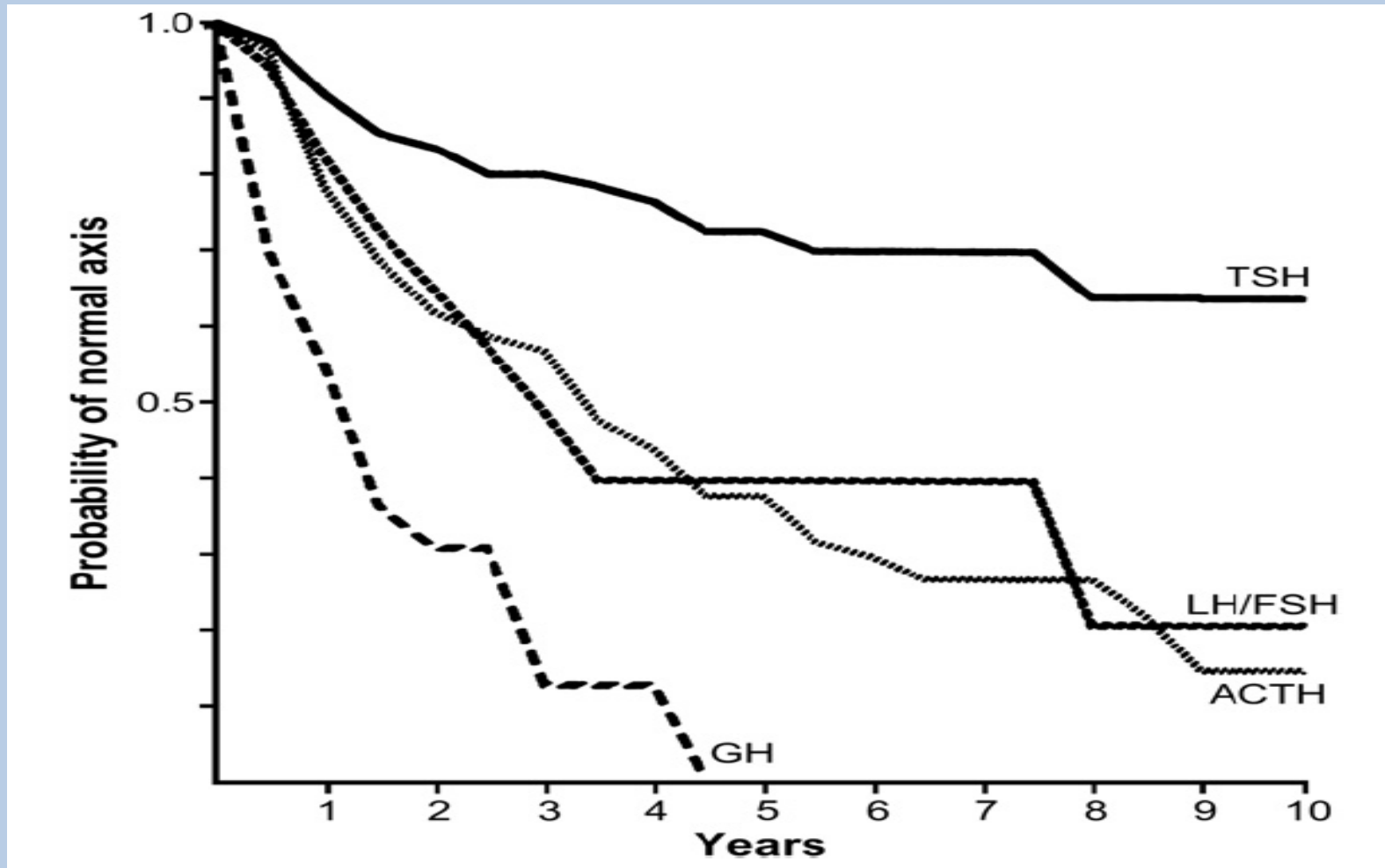


Υποφυσιακή Ανεπάρκεια μετά Υπαραχνοειδή Αιμορραγία

31 περιπτώσεις ανά 100 000 ανά έτος

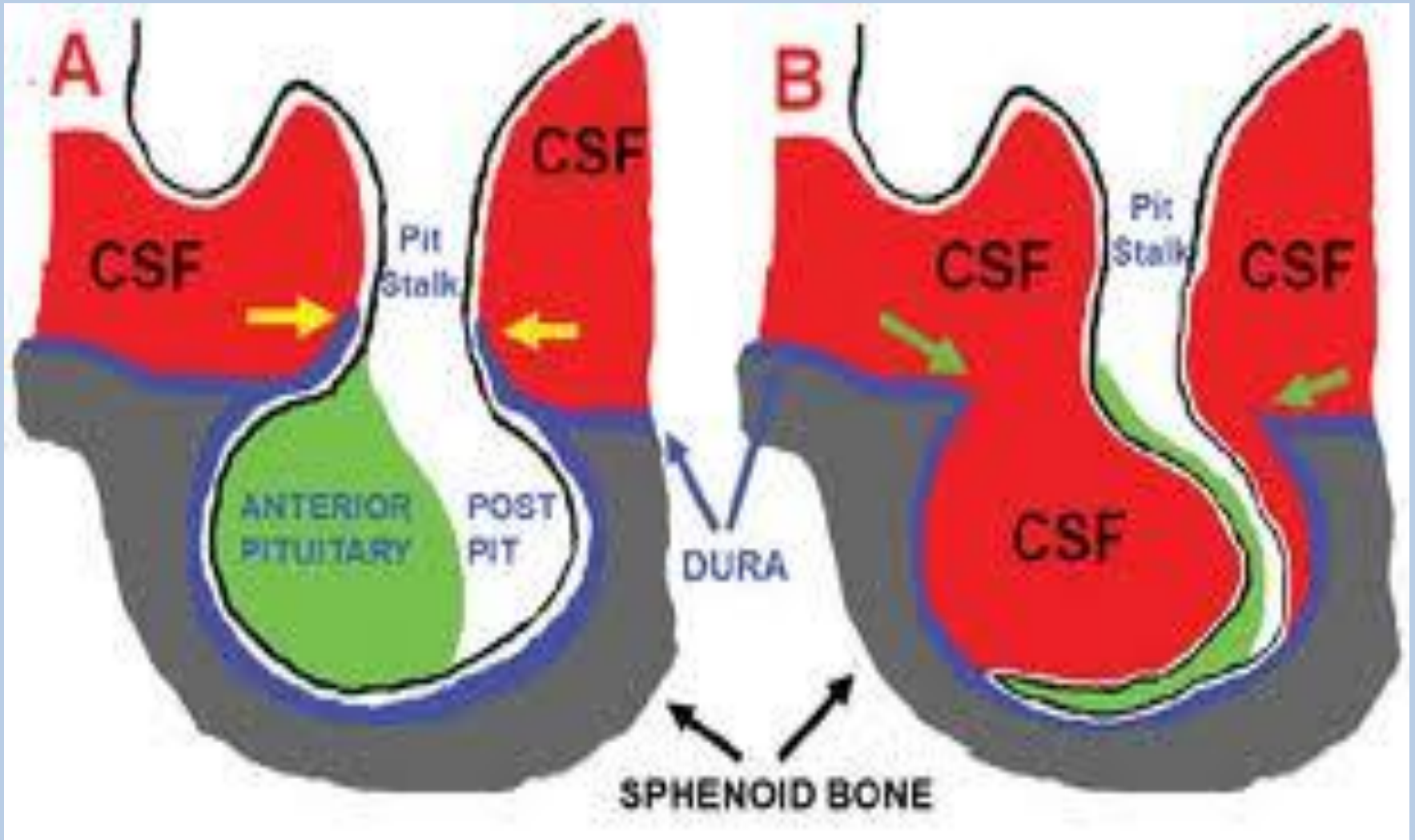
	n	Any degree of hypopituitarism	Multiple deficiencies	GH	LH/FSH	ACTH	TSH	Remarks
Kelly et al, 2000 ¹¹	2	2	0	2	0	0	0	
Brandt et al, 2004 ²¹	10	5	0	1	4	0	0	
Aimaretti et al, 2004 ²⁴	40	15	4	10	5	1	3	No stimulation test for ACTH
Kreitschmann-Andermahr et al, 2004 ²³	40	22	3	8	0	16	1	
Dimopoulou et al, 2004 ²²	30	14	4	11	4	3	2	No stimulation test for GH (11 patients low IGF-I)
Total (%)	122 (100)	58 (48)	11 (9)	32 (26)	13 (11)	20 (16)	6 (5)	

Υποφυσιακή Ανεπάρκεια μετά Ακτινοβολία



Κενό Τουρκικό Εφίππιο

5.5 - 35 %



Κενό Τουρκικό Εφίππιο

- Πρωτοπαθές
- Δευτεροπαθές (μετά θεραπεία αδενώματος, λεμφοκυτταρική υποφυσίτις, Sheehan)
- Τυχαίο ακτινολογικό εύρημα ή συμπτωματικό (νευρολογικές, ενδοκρινικές, οπτικές διαταραχές)
- Πλήρες ή μερικό (>50% κατάληψη, <2% πάχος)

Υποφυσιακή Αποπληξία

- Αιφνίδια ισχαιμία ή αιμορραγία αδενώματος (κυρίως)
- Αιφνίδια ισχαιμία η αιμορραγία υπόφυσης
- Αιμορραγία σε κύστη Rathke

Υποφυσιακή Αποπληξία- Προδιαθεσικοί παράγοντες

Conditions

Head trauma

Hypotension

Medications

Anticoagulants

Dopamine agonist

Procedures

Surgery (cardiac surgery)

Pituitary dynamic testing

TRH

GnRH

CRH

Insulin-induced hypoglycemia

Others

History of irradiation

History of hypertension

Υποφυσιακή Αποπληξία- Κλινική Εικόνα

Sign or Symptom	% of Patients	
	Range	Mean
Headache	63-100	93
Visual symptoms		
Nerve palsies	40-100	68
Decreased visual acuity or visual field defects	40-100	75
Lethargy, altered consciousness meningismus	0-42	22
Nausea or vomiting, other nonspecific symptoms	20-77	37

Διαφορική διάγνωση

υπαραχνοειδής αιμορραγία, βακτηριδιακή μηνιγγίτιδα , θρομβωση σπαραγγώδους κόλπου, ημικρανία, ΕΕ

S. Sheehan

- Ιστορικό μεγάλης αιμορραγίας κατά η μετά τον τοκετό
- Υπόταση ή shock
- Αδυναμία θηλασμού
- Απουσία ΕΡ
- Υποφυσιακή ανεπάρκεια
- Κενό τουρκικό εφίππιο

Χρόνια λήψη κορτικοειδών- Αναστολή HPA άξονα

Table 1 - Risk factors for suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients given corticosteroid therapy

Greater risk of suppression of the HPA	Lesser risk of suppression of the HPA
Treatment dose	Maintenance dose
Split doses	Single dose
Nighttime doses	Morning doses
Daily doses	Doses on alternate days
Long action corticosteroids	Short action corticosteroids
Systemic use	Topical use
Prolonged use	Short-term use

HPA = hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Χρόνια λήψη κορτικοειδών- Αναστολή HPA άξονα

Table 2 - Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after suspension of chronic corticosteroid therapy (modified from Graber et al.³⁸)

Time in months	Morning baseline serum cortisol	Baseline serum ACTH	HPA axis stimulation test
0-1	↓	↓	Abnormal
2-5	↓	Normal or ↑	Abnormal
6-9	Normal	Normal	Abnormal
> 9	Normal	Normal	Normal

↓ = serum concentration reduced; ↑ = serum concentration increased.

Υποφυσιακή Ανεπάρκεια- Κλινική Εικόνα

- Κεφαλαλγία
- Νευρολογική συνδρομή, διαταραχές βάρους, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου
- Μείωση οπτικής οξύτητας ή διαταραχή οπτικών πεδίων
- Διαταραχές κρανιακών νεύρων
- Συμπτώματα από ανεπάρκεια των ορμονών

Υποφυσιακή Ανεπάρκεια- Κλινική Εικόνα

	Investigative findings
Corticotropin deficiency	..
Chronic: fatigue, pallor, anorexia, weight loss	Hypoglycaemia, hypotension, anaemia, lymphocytosis, eosinophilia, hyponatraemia
Acute: weakness, dizziness, nausea, vomiting, circulatory collapse, fever, shock	..
Children: delayed puberty, failure to thrive	..
Thyrotropin deficiency	..
Tiredness, cold intolerance, constipation, hair loss, dry skin, hoarseness, cognitive slowing	Weight gain, bradycardia, hypotension
Children: retarded development, growth retardation	..
Gonadotropin deficiency	..
Women: oligoamenorrhea, loss of libido, dyspareunia, infertility	Osteoporosis
Men: loss of libido, impaired sexual function, mood impairment, loss of facial, scrotal, and trunk hair	Decreased muscle mass, osteoporosis, anaemia
Children: delayed puberty	..
Growth hormone deficiency	..
Decreased muscle mass and strength, visceral obesity, fatigue, decreased quality of life, impairment of attention and memory	Dyslipidaemia, premature atherosclerosis
Children: growth retardation	..
Antidiuretic hormone deficiency	..
Polyuria, polydipsia	Decreased urine osmolality, hypernatraemia, polyuria

Υποφυσιακή Ανεπάρκεια-Διάγνωση

Corticotropic function	
Morning cortisol	<100 nmol/L: hypocortisolism; >500 nmol/L: hypocortisolism excluded
Morning ACTH	Below upper reference range: secondary adrenal insufficiency
Insulin tolerance test	Cortisol <500 nmol/L
250 µg ACTH test	Cortisol <500 nmol/L after 30 min
Thyrotropic function	
Free thyroxine	Low (<11 pmol/L)
TSH	Low or normal (occasionally slightly raised)
Gonadotropic function	
Women	
Clinical	Oligoamenorrhoea, oestradiol <100 pmol/L, LH and FSH inappropriately low
Postmenopausal	LH and FSH inappropriately low
Men	
Testosterone	Low (<10–12 nmol/L), LH and FSH inappropriately low
Somatotropic function	
IGF-I	Below or in the normal reference range
Insulin tolerance test	Adults: growth hormone ≤3 µg/L; Children: growth hormone ≤10 µg/L; Transition phase: growth hormone ≤5 µg/L
GHRH+arginine test	Underweight or normal weight (BMI <25): 11-5 µg/L; Overweight (BMI ≥25 to <30): 8-0 µg/L; Obese (BMI ≥30): 4-2 µg/L
GHRH+GHRP-6 test	Growth hormone ≤10 µg/L
Posterior pituitary function	
Basal urine and plasma sample	Urine volume (≥40 ml/kg bodyweight per day)+urine osmolality <300 mOsm/kg water+hypernatraemia
Water deprivation test	Urine osmolality <700 mOsm/kg; Ratio of urine to plasma osmolality <2

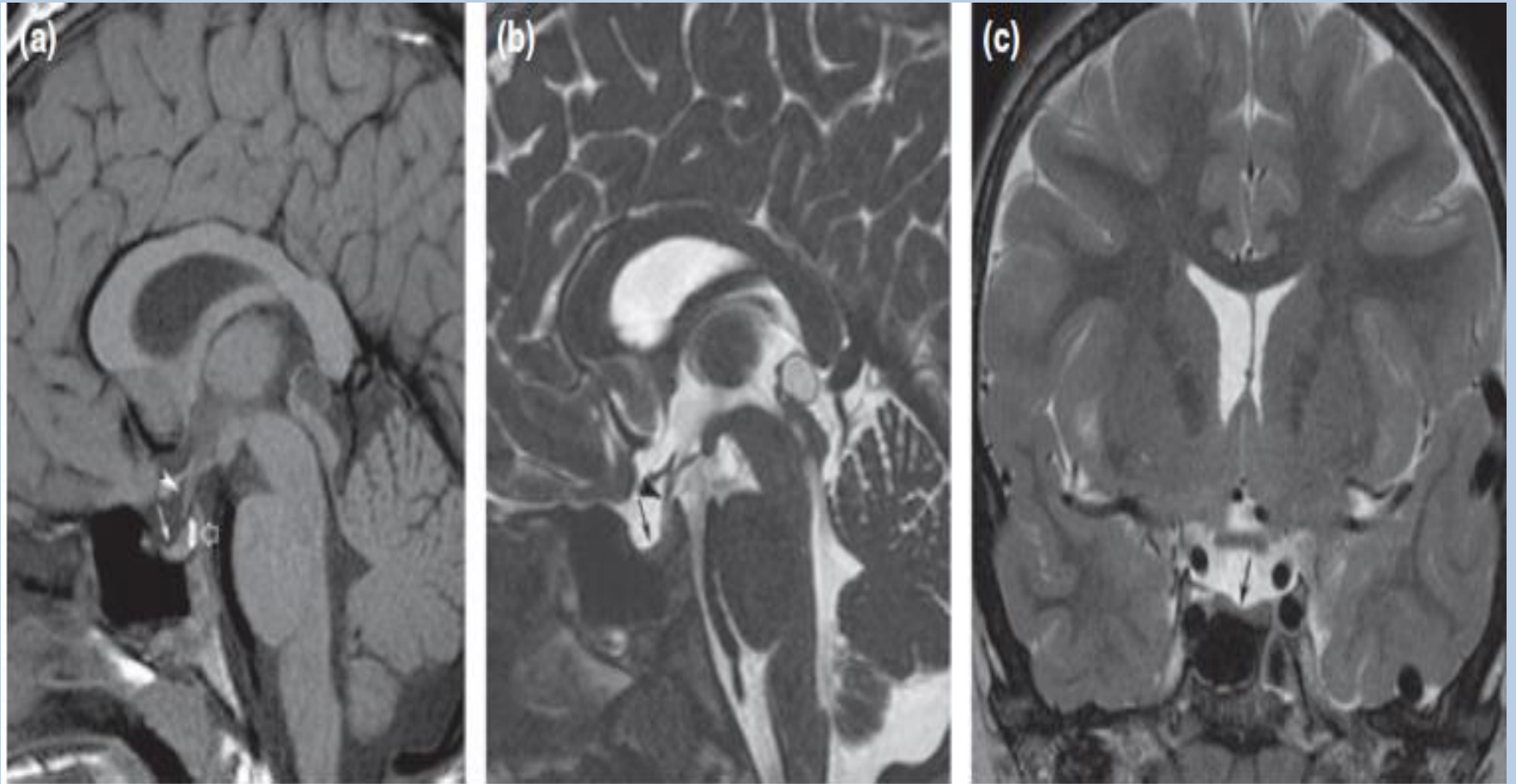
Υποφυσιακή Ανεπάρκεια-Διάγνωση

- Διεγερτικές δοκιμασίες
(δοκιμασία υπογλυκαιμίας, γλυκαγόνης, LHRH, CRH, TRH)
- Δοκιμασία στέρησης ύδατος

Απεικονιστικός Έλεγχος

- Αξονική ή μαγνητική τομογραφία υποθαλάμου-υπόφυσης

Συγγενής υποπλασία υπόφυσης

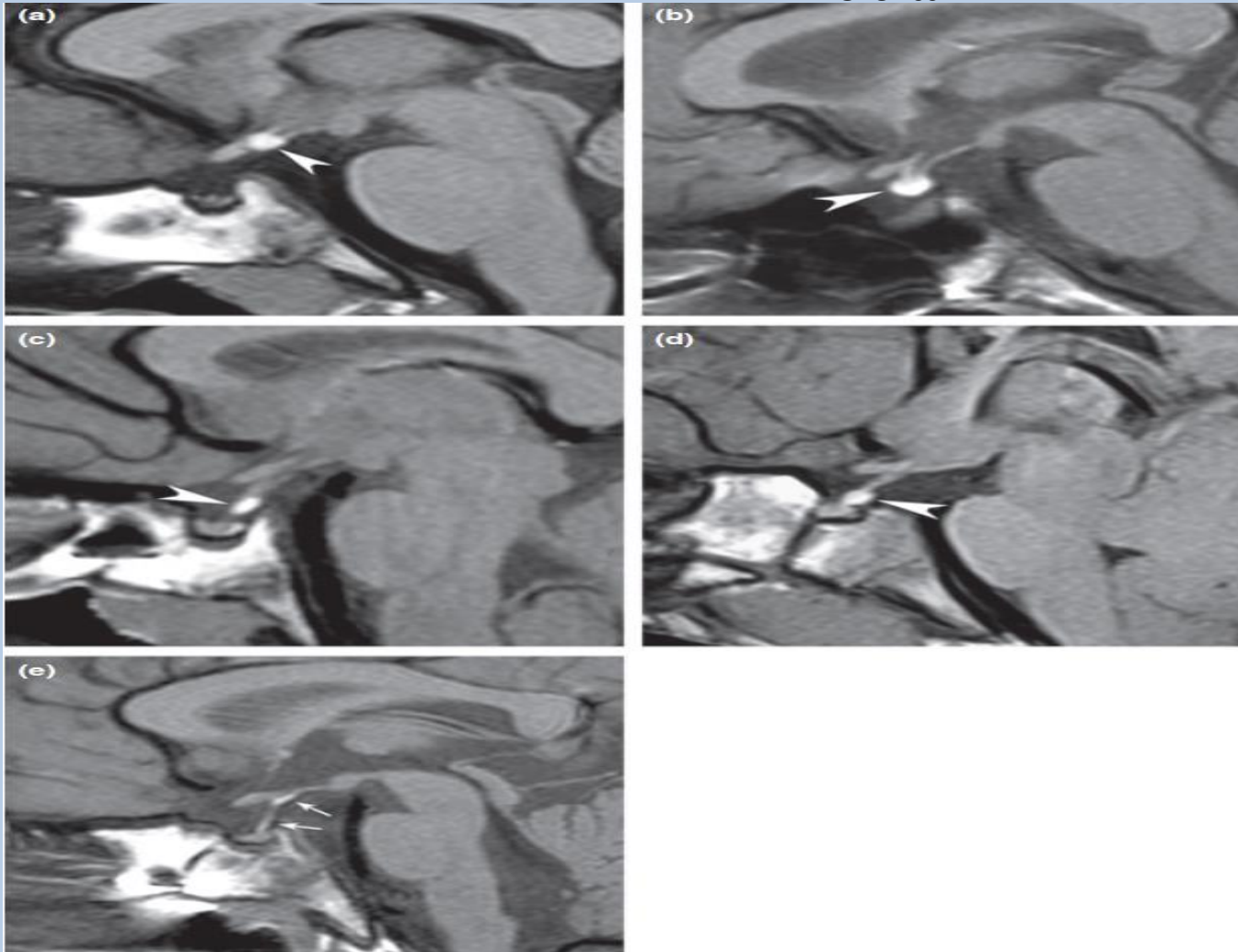


13 ετών κορίτσι

Υποπλασία Υπόφυσης-Εκτοπος Οπίσθιος Λοβός

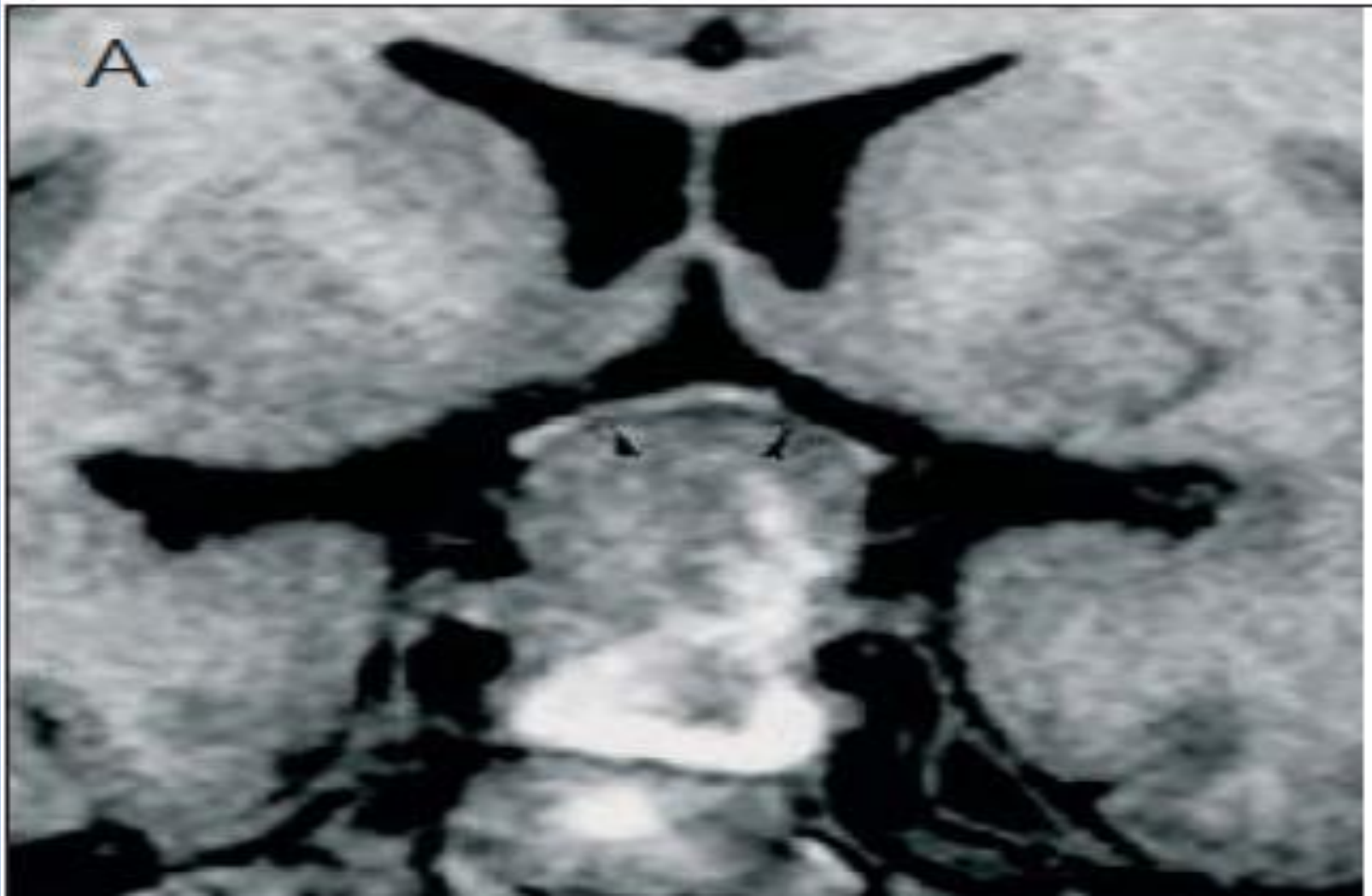
8 ΕΤΩΝ

8 ΕΤΩΝ

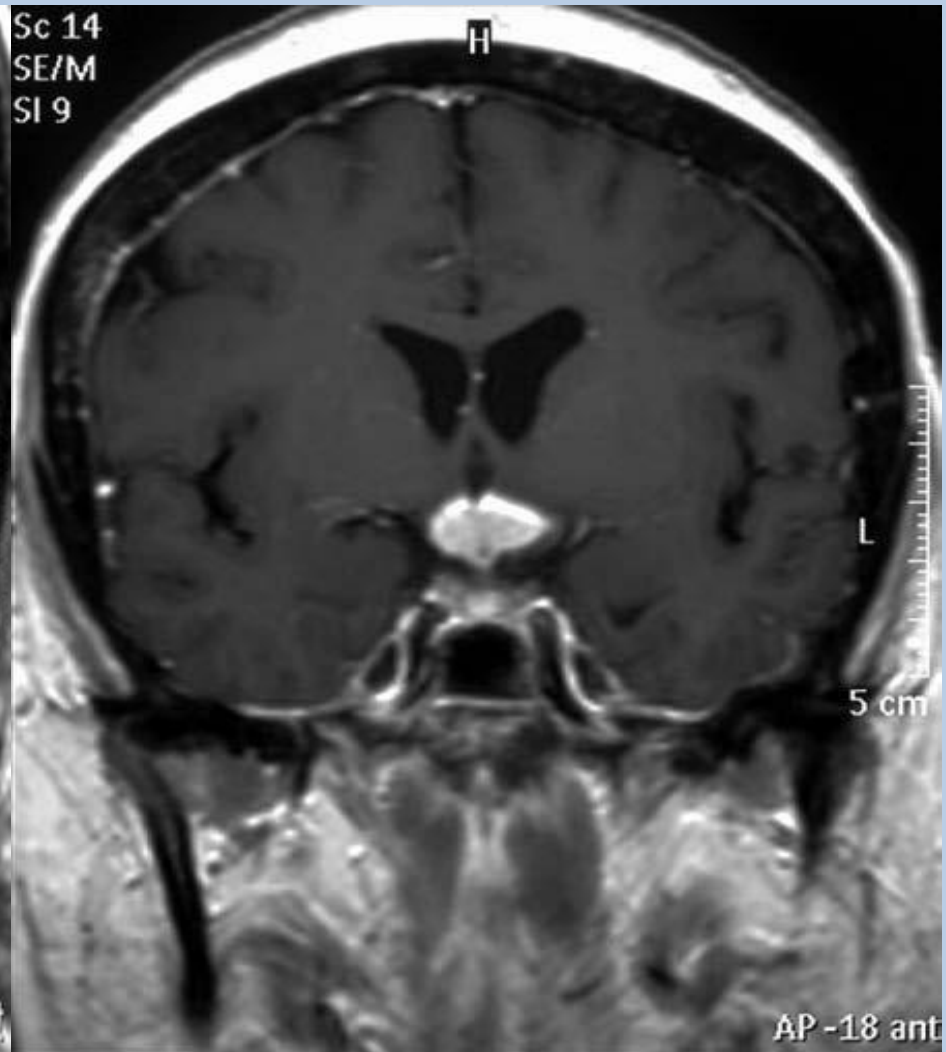
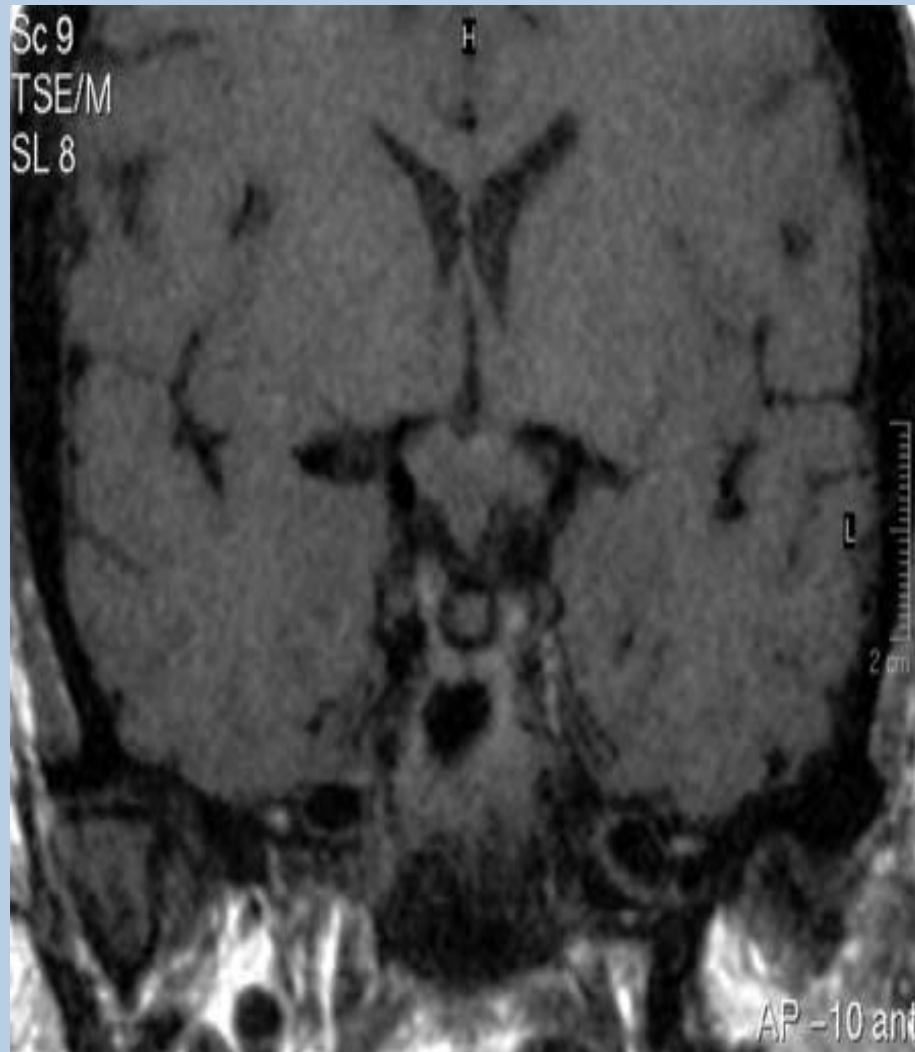


14 ΕΤΩΝ

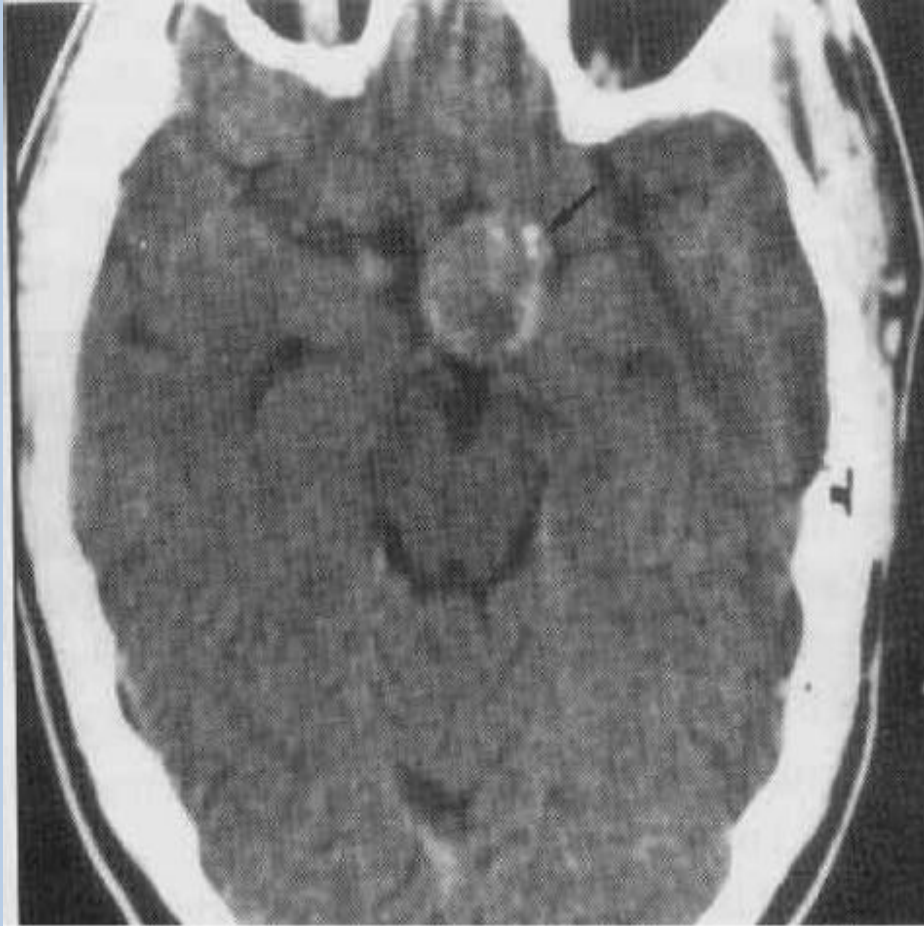
Αδένωμα Υπόφυσης



Μεταστάσεις στην υπόφυση



Υποφυσιακή Αποπληξία

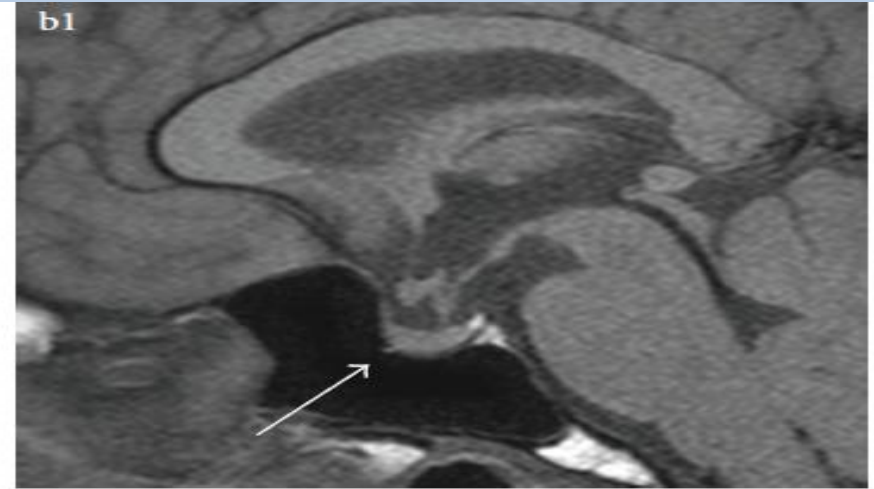


Αιμορραγία



Ισχαιμία

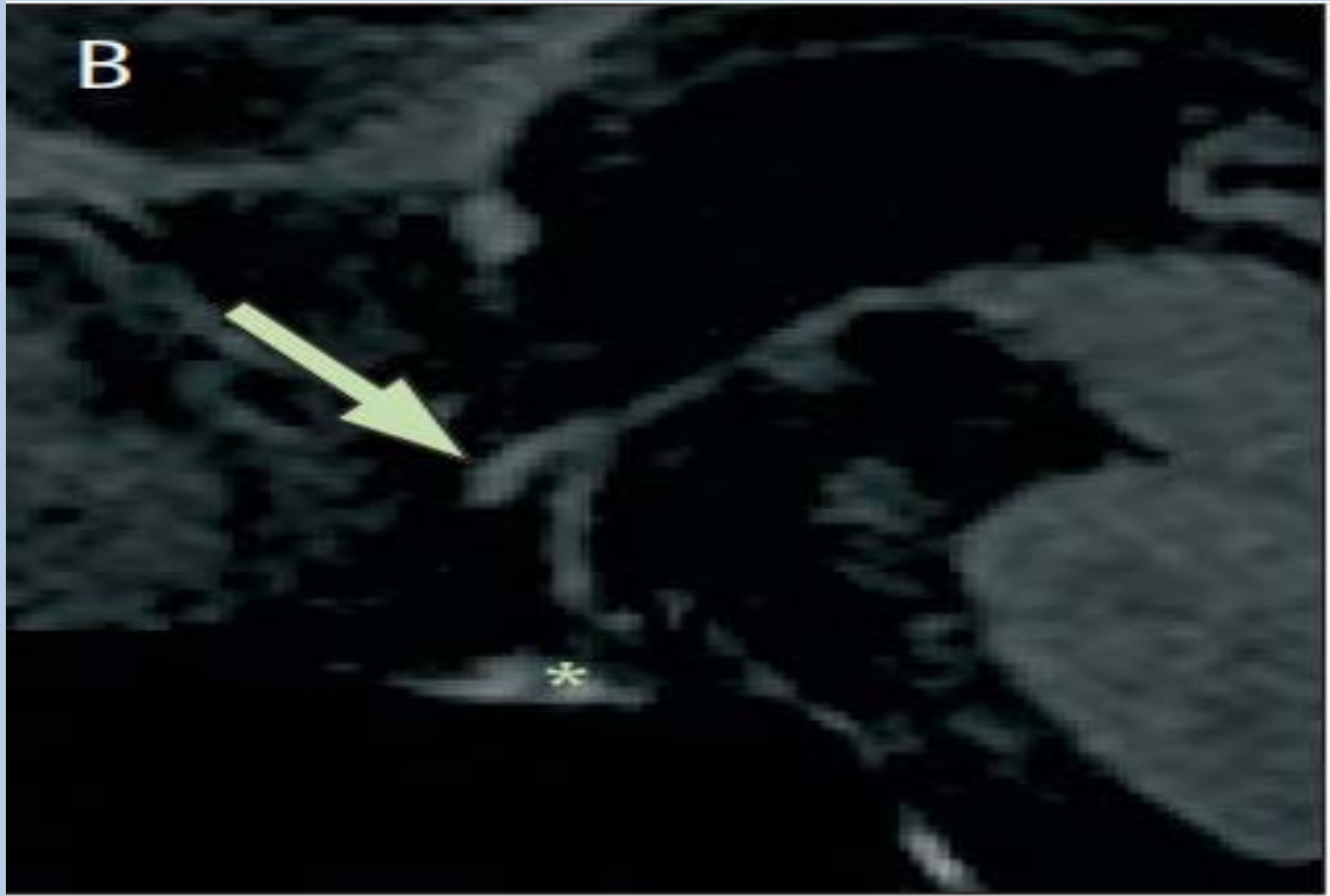
σ. Sheehan



(a) 2 months post partum

(b) 6 months post partum

KEK



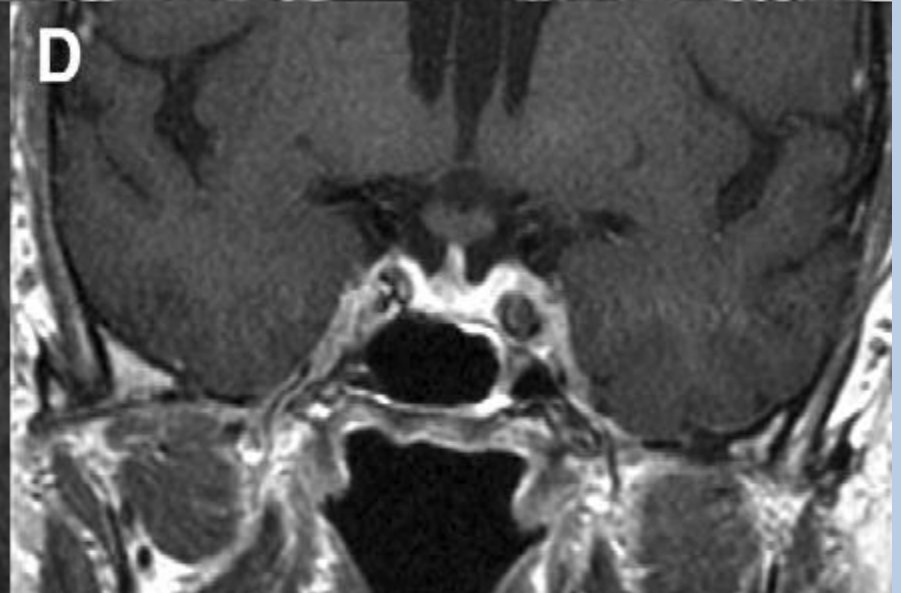
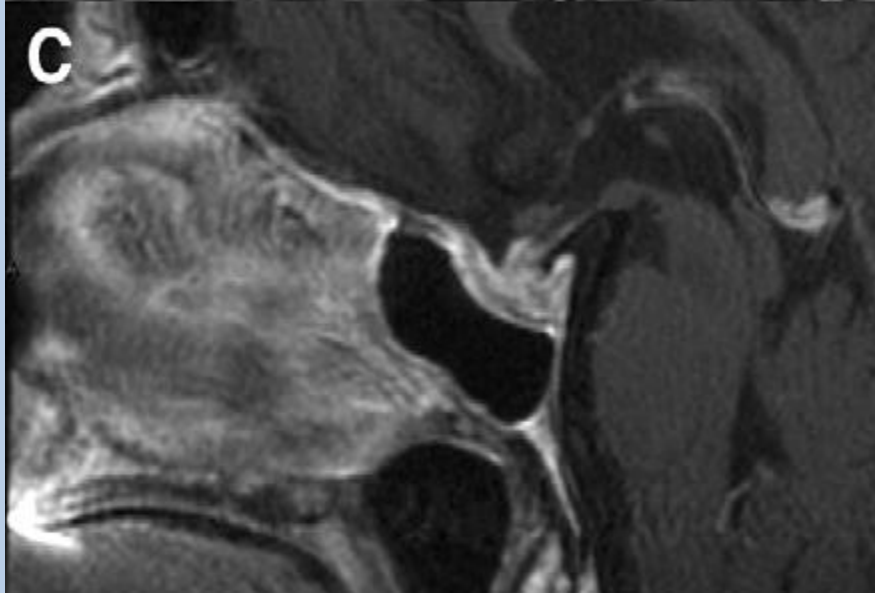
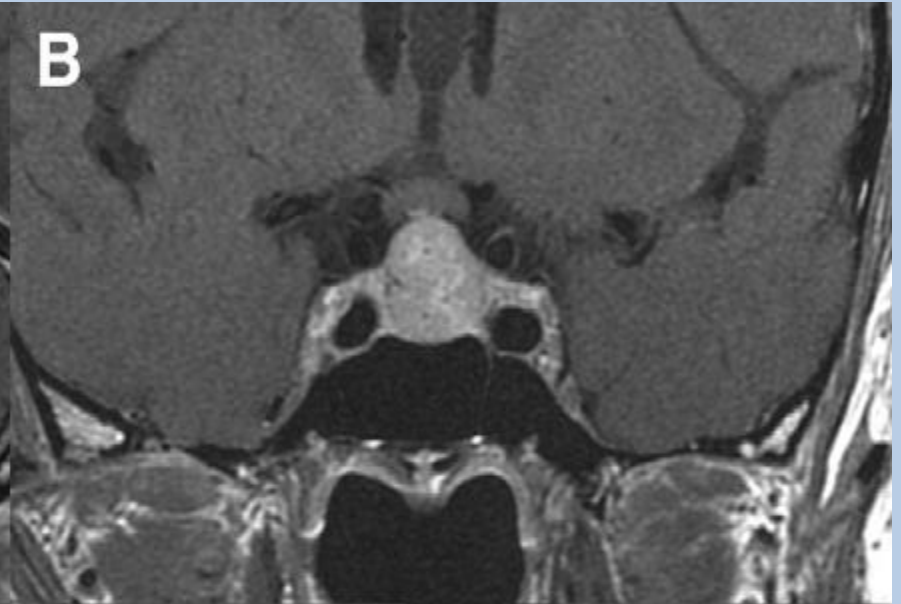
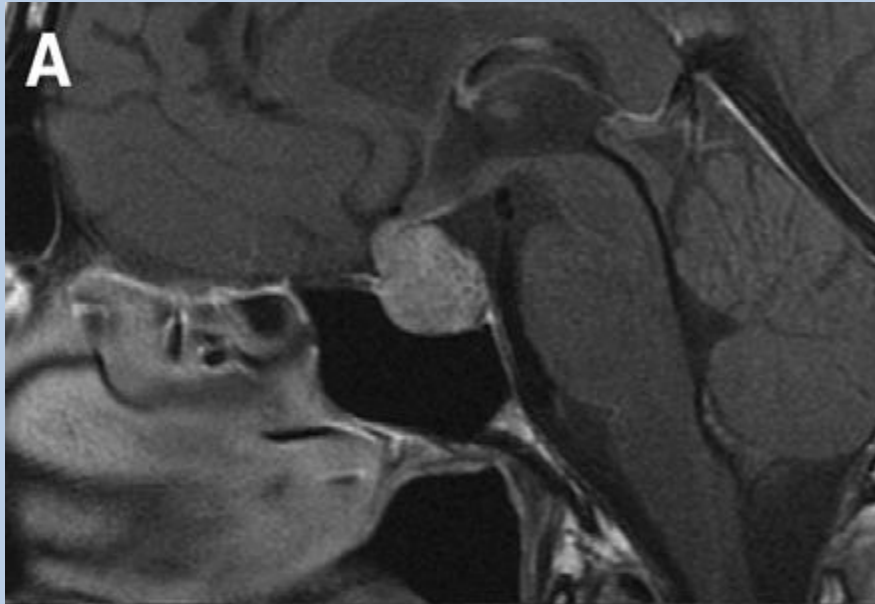
Υποφυσιακή Ανεπάρκεια-Θεραπεία

- Διασφηνοειδική αδενωματεκτομή
- Φαρμακευτική αγωγή (υποκατάστασης-αγωνιστές ντοπαμίνης)
- Ακτινοβολία

Διασφηνοειδική Αδενωματεκτομή



Διασφηνοειδική αδενωματεκτομή



Υποφυσιακή Ανεπάρκεια-Θεραπεία

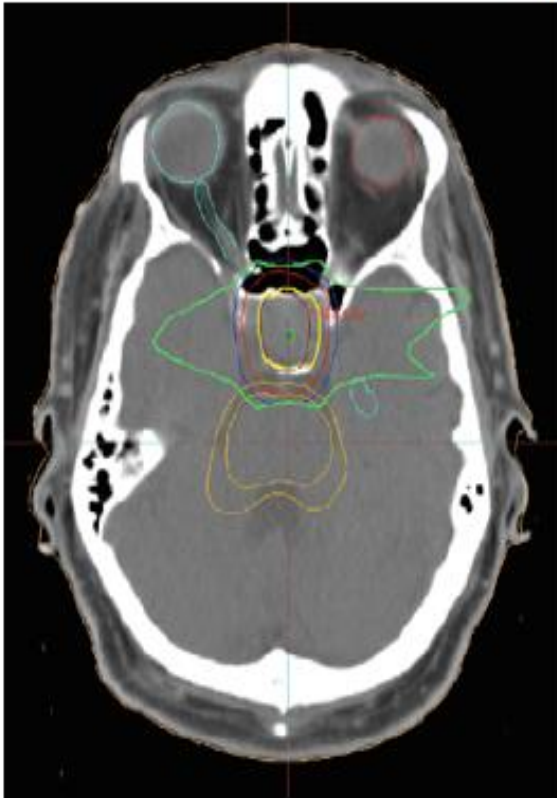
	Treatment	Monitoring and dose adjustment
ACTH ^{82,83}	10–25 mg hydrocortisone per day (2–3 doses per day) or 25–37.5 mg cortisone acetate Stress (surgery, infection, etc): increase dose up to 100–150 mg/day ⁸⁴	Use the least dose necessary to relieve clinical symptoms; Increase dose during pregnancy ⁸⁵ Growth hormone replacement might unmask ACTH deficiency and require dose adjustment ⁸⁶
TSH	L-thyroxine mean dose after initial up-titration: ⁸³ >60 years: 1.1 µg/kg bodyweight; <60 years: 1.3 µg/kg bodyweight	Adjust to free thyroxine (target: middle-upper normal range) and normal tri-iodothyronine Further adjustments to cholesterol and clinical symptoms; Increase might be necessary during pregnancy or new oestrogen or growth hormone replacement ^{87–90}
LH/FSH		
Women ^{85,91,92}	Oral contraceptive (20–35 µg ethinyl oestradiol) or oestradiol valerate 2–4 mg/day or equine oestrogens 0.626–1.250 mg/day or transdermal oestradiol patch or gel (four times less risk of thrombosis); Unless hysterectomised: additional gestagen replacement necessary Induction of fertility: FSH or pulsatile gonadotropin-releasing hormone (the latter only in hypothalamic dysfunction) ⁹³	Use the least dose necessary to relieve clinical symptoms Stop replacement at the age of menopause if possible
Men	Testosterone gel 25–50 mg/day ^{94,95} or testosterone undecanoate 1000 mg intramuscularly all 12 weeks ⁹⁶ or buccal testosterone pellet 30 mg twice a day ^{97,98} or testosterone enanthate 250 mg intramuscularly all 2–4 weeks (causes fluctuating testosterone concentrations); Induction of fertility: human chorionic gonadotropin, human menopausal gonadotropin FSH or pulsatile gonadotropin-releasing hormone (the latter only in hypothalamic dysfunction) ^{99–104}	Adjust dose to normal testosterone concentrations Monitor for prostate size, prostate-specific antigen, and haematocrit Contraindications for testosterone: prostate cancer, polyglobulia
Growth hormone	Growth hormone dose after up-titration; Children: 25–50 µg/kg per day; Adults: 0.2–1 mg/day	Adjust to normal IGF-I concentrations; Further adjustments to beneficial and unwanted effects (oedema, arthralgias, carpal tunnel syndrome)
ADH	Desmopressin oral (0.3–1.2 mg/day) or intranasal (10–40 µg/day) in 1–4 doses per day ¹⁰⁵	Adjust dose to normalisation of fluid intake

Υποφυσιακή Αποπληξία-Θεραπεία

Management	Visual Field Deficits or Visual Acuity		Cranial Nerve Palsies III, IV, V, VI	
	% Improved or Normal	% Same or Worse	% Improved or Normal	% Same or Worse
Glucocorticoids or urgent surgical decompression				
Range	60-100	5-20	75-100	0-10
Mean	75	12	90	6
Glucocorticoids or conservative therapy				
Range	60-100	0-40	65-100	0-30
Mean	70	25	80	15

Ακτινοβολία

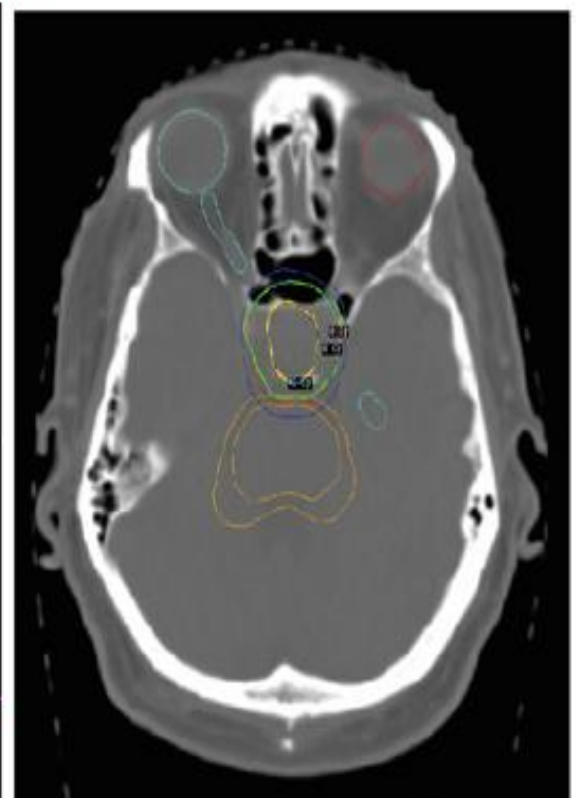
Different radiation therapy techniques



(A) 3D-CRT (7 fields)



(B) TomoTherapy®



(C) Gamma Knife®

ΑΠΟΙΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Αίτια υποθαλαμικού άποιου διαβήτη
Οικογενή
Κληρονομούμενος με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα
Σε συνδυασμό με σακχαρώδη διαβήτη, ατροφία οπτικού νεύρου, κώφωση, άτονη ουροδόχο κύστη και ουρητήρες
Επίκτητα
Ιδιοπαθής άποιος διαβήτης (50%)
Τραύμα
Χωροκατακτητικές εξεργασίες (μακροαδένωμα υπόφυσης, κρανιοφαρυγγίωμα, μεταστάσεις)
Νευροϋποφυσίτιδα με συμμετοχή του μίσχου
Κοκκιοματώδεις νόσοι (σαρκοείδωση, ηωσινοφιλικό κοκκίωμα)
Κύηση
Λοιμώδη (μηνιγγίτιδα βάσεως, εγκεφαλίτιδα)
Αγγειακά (ανεύρυσμα, υπόταση κατά την διάρκεια του τοκετού)
Ακτινοβολία

Αίτια νεφρογενή άποιοι διαβήτη

Οικογενή

Ατέλεια γονιδίου V2 υποδοχέα : Υπολειπόμενος X- συνκληρονομούμενος χαρακτήρας

Ατέλεια γονιδίου υδατοπορίνης 2 : Υπολειπόμενος αυτοσωματικός κληρονομούμενος χαρακτήρας

Επίκτητα

Χρόνια νεφρική νόσος

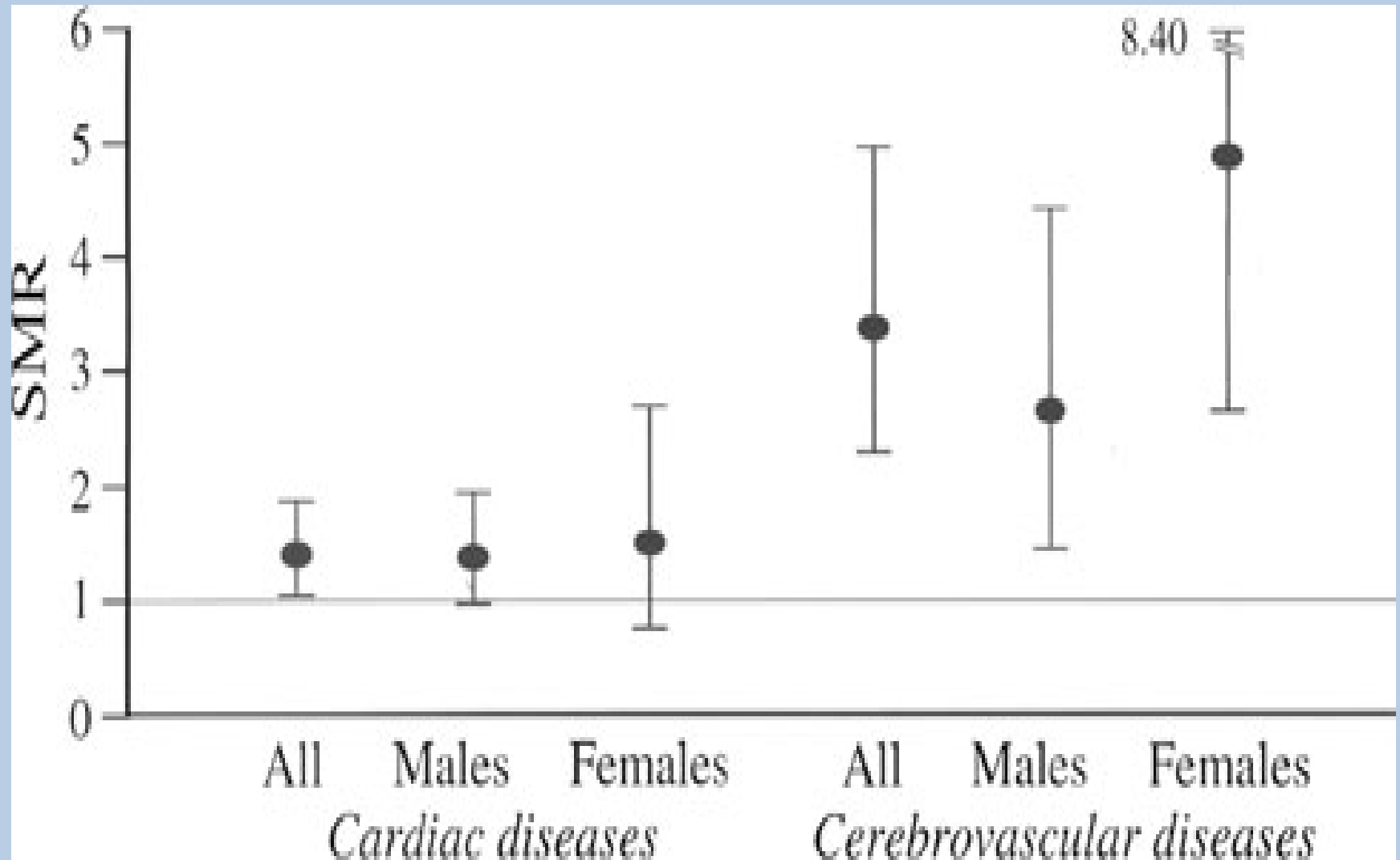
Μεταβολικές διαταραχές (υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία)

Φαρμακευτικά σκευάσματα (λίθιο, δεμεκλοκυκλίνη)

Ωσμωτικά διουρητικά

Κύηση

Υποφυσιακή Ανεπάρκεια- Καρδιαγγειακή Νοσηρότητα



Υποφυσιακή Ανεπάρκεια- Καρδιαγγειακή Θνητότητα

