

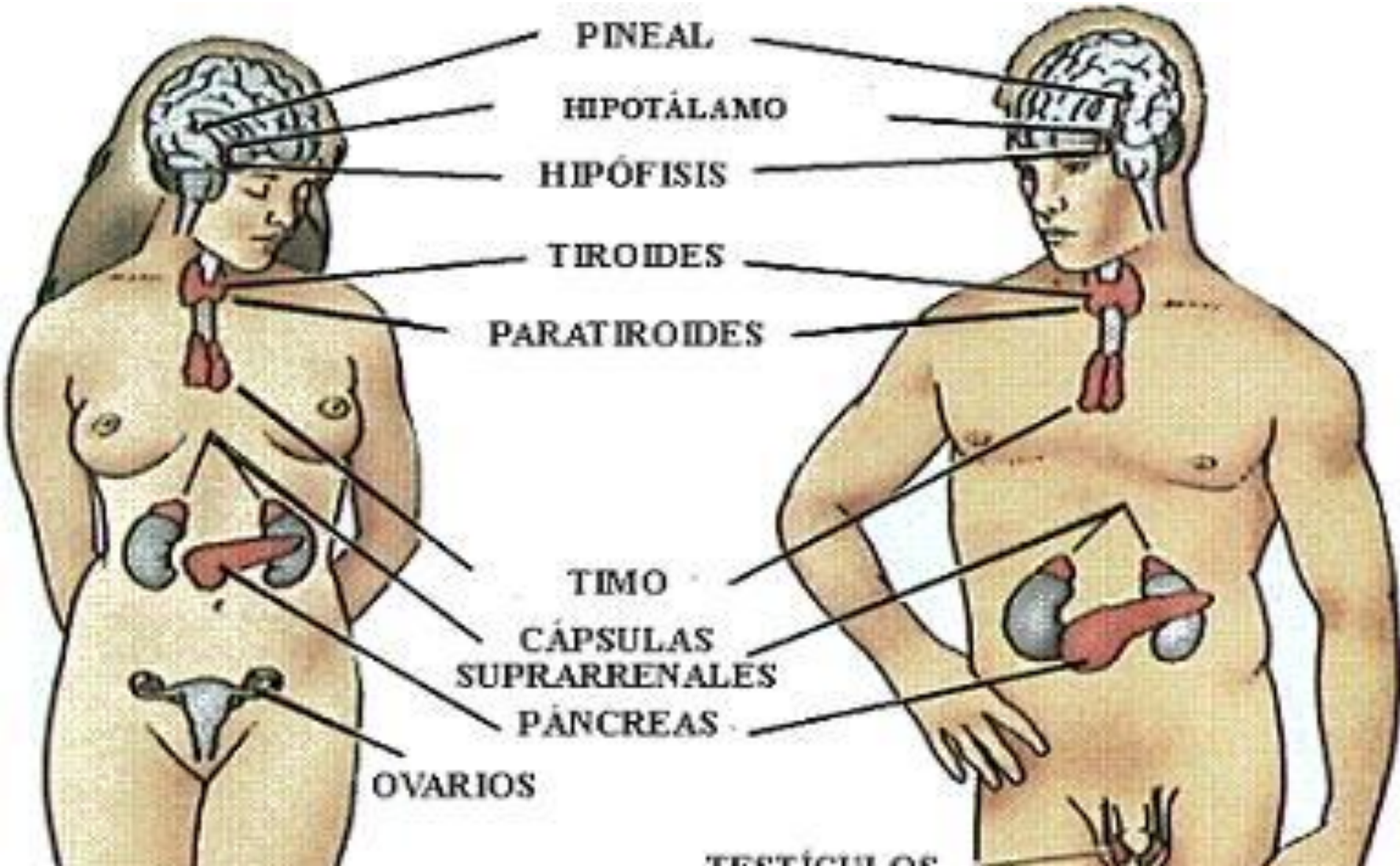
SISTEMUL HIPOTALAMO - HIPOFIZAR TUMORILE ȘI HIPERSECREȚIILE HIPOFIZARE

Gheorghe Caradja

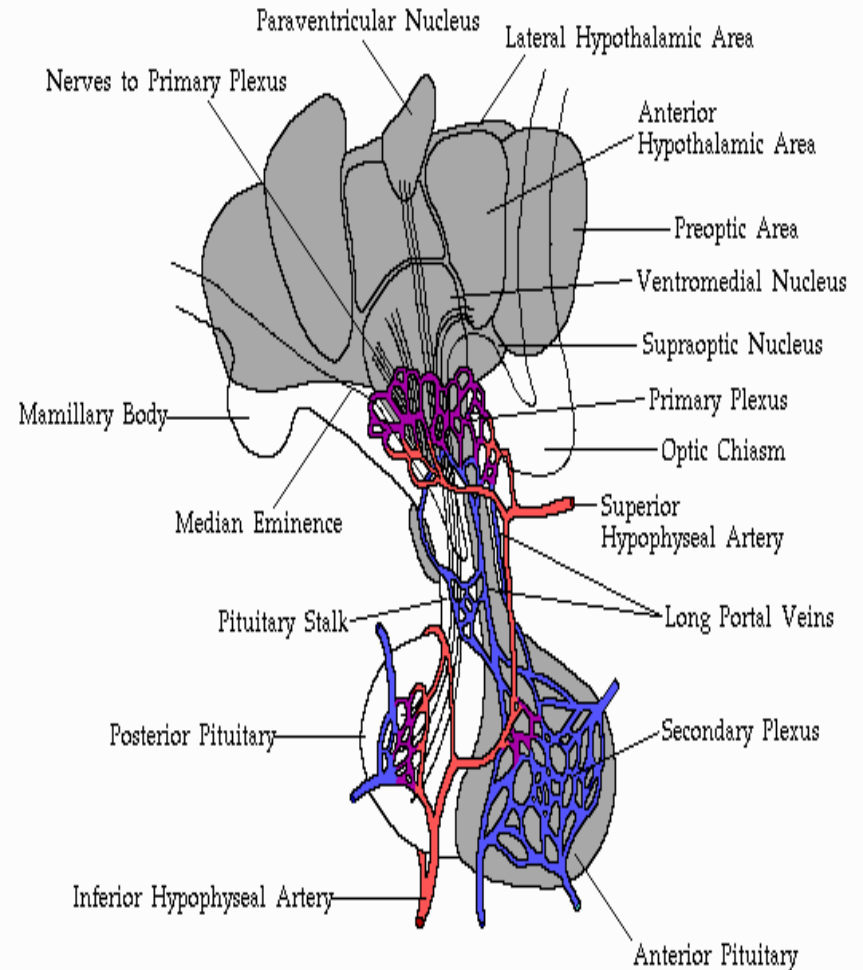
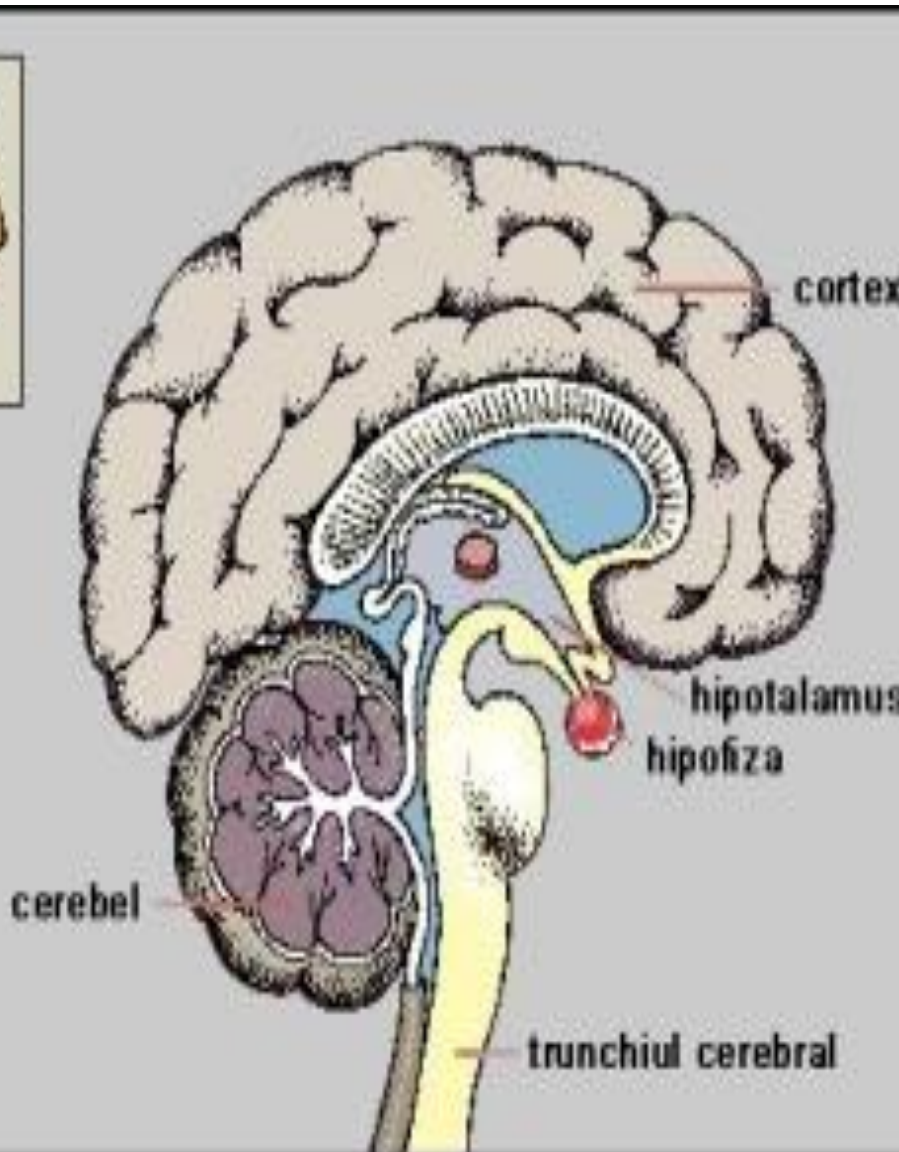
Doctor în științe medicale,

Conferențiar universitar

Endocrinologia (din grecescul *endon* – înăuntru, *crino* – a elimina, *logos* - știință) - știința ce studiază structura, funcția și modificările patologice a sistemului endocrin.



Hipotalamusul - structură înalt specializată de la baza creierului coordonată de s.n.c., care controlează axele endocrine și alte procese vitale din organism.



Sistemul hipotalamo-hipofizar

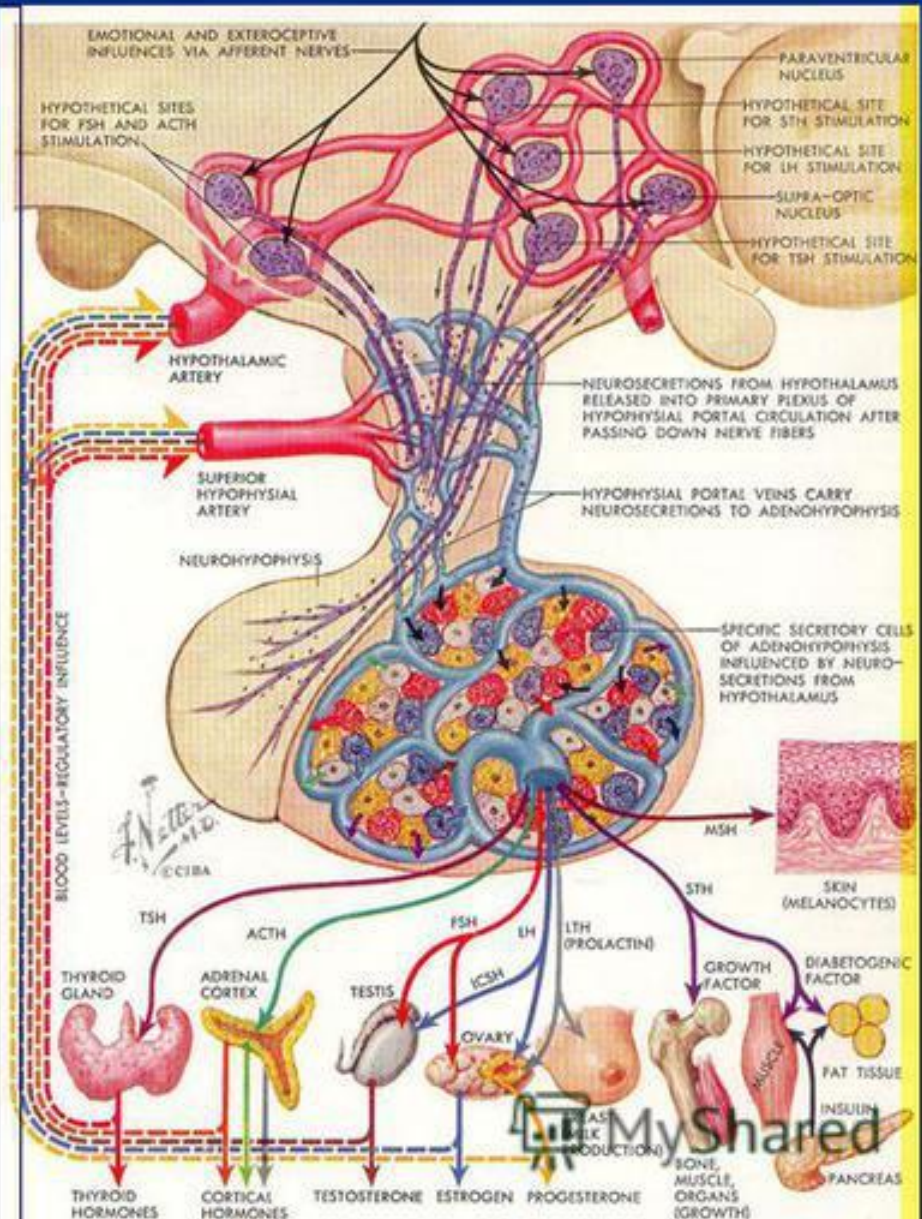
■ Sistemul neuronilor parvocelulari – sintetizează

- Liberine
- Statine

■ Sistemul neuronilor magnocelulari sintetizează

- Vazopresina ADH
- Oxitocina

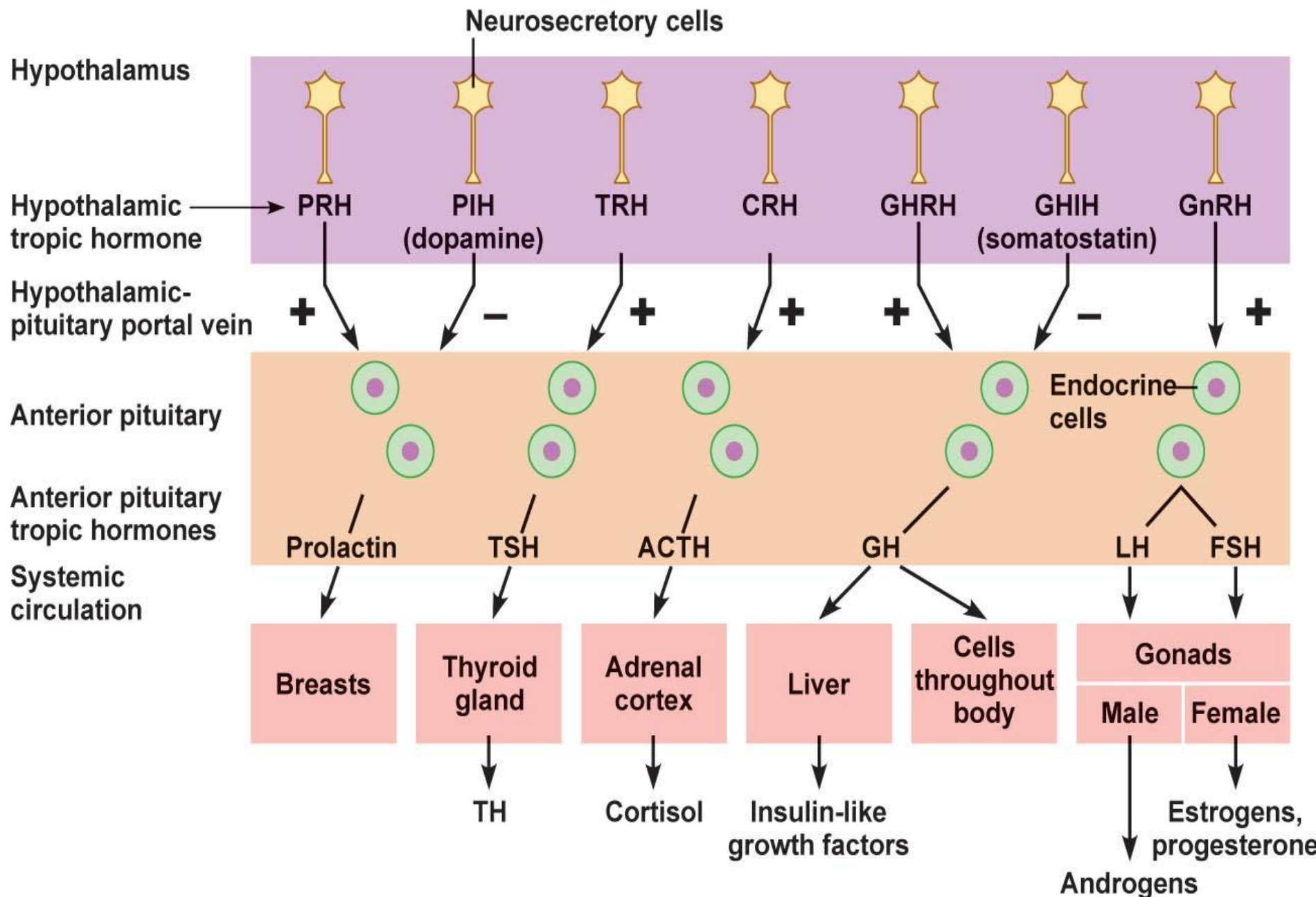
■ Sistemul port hipofizar



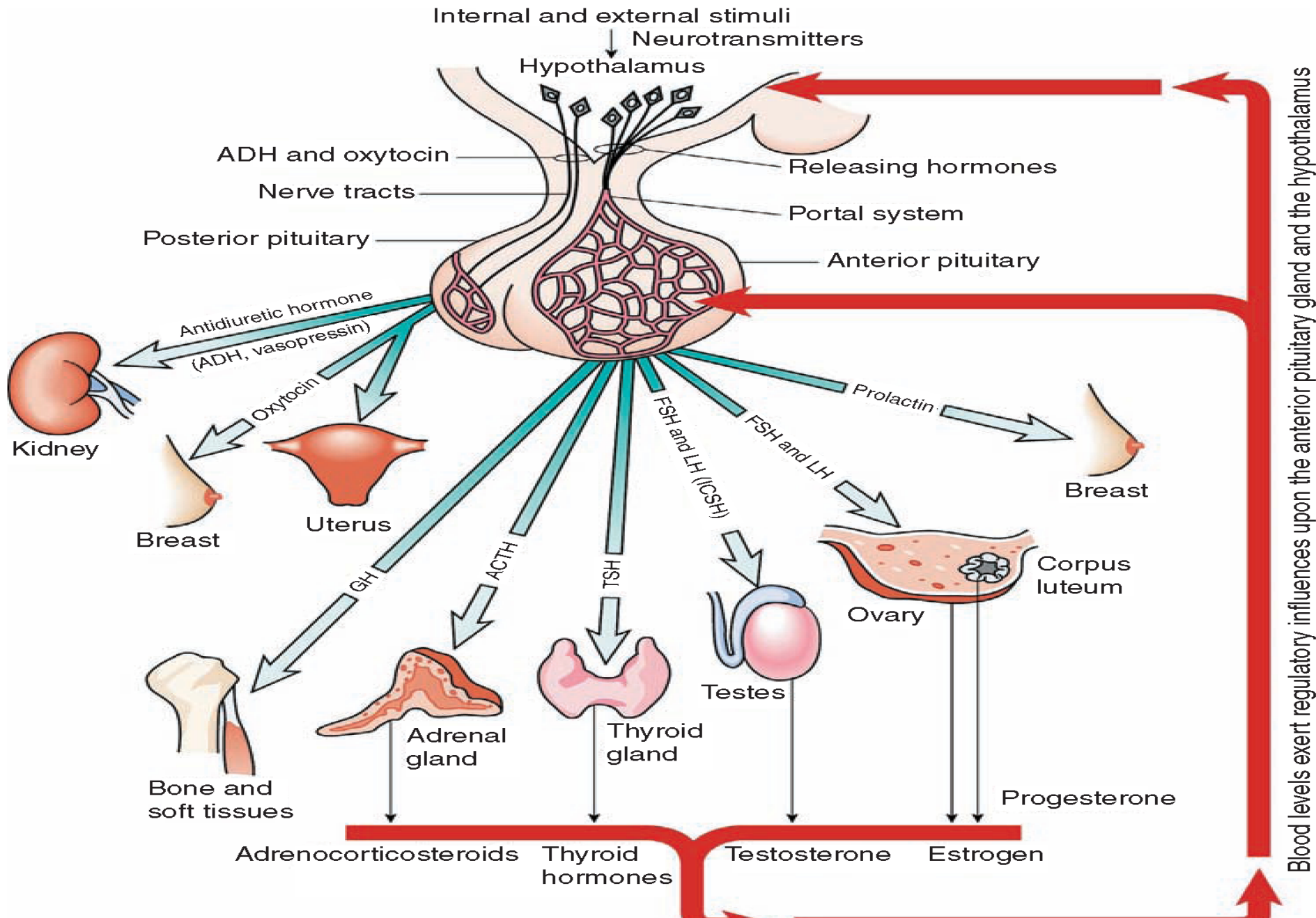
- **Tireoliberina (TRH)** – thyreotropin-releasing hormone – este un tripeptid (Glu-His-Pro) ce stimulează eliberarea de TSH și secreția prolactinei (PRL) și gonadotropinelor.
- **Somatoliberina (GRH)** – growth-releasing hormone – polipeptid din 44 aminoacizi. Determină eliberarea de GH, neavând nici un efect asupra glicemiei, concentrației somatostatinei sau a hormonilor intestinali.
- **Corticoliberina (CRH)** – corticotropin –releasing-hormone – format din 41 aminoacizi și determină la nivel hipofizar producția de ACTH și a altor peptide derivate din POMC.
- **Gonadoliberina (GnRH)** – gonadotropin –releasing-hormone – este un decapeptid ce stimulează secreția FSH și LH.
- **Prolactoliberina (PRH)** – prolactin –releasing hormone – stimulează secreția și eliberarea PRL din celulele lactotrofe adenohipofizare.
- **Somatostatina (GIH)** – growth hormone inhibiting hormone - este un tetradecapeptid (14 aminoacizi. Are acțiune inhibitoare asupra secreției GH (STH), TSH cât și asupra insulinei, glucagonului, gastrinei, colecistochininei, reninei.
- **Prolactostatina (PIH)** – prolactin inhibiting hormone – determină ce inhibă secreția de PRL și TSH.



Hormonii hipotalamici și adenohipofizari

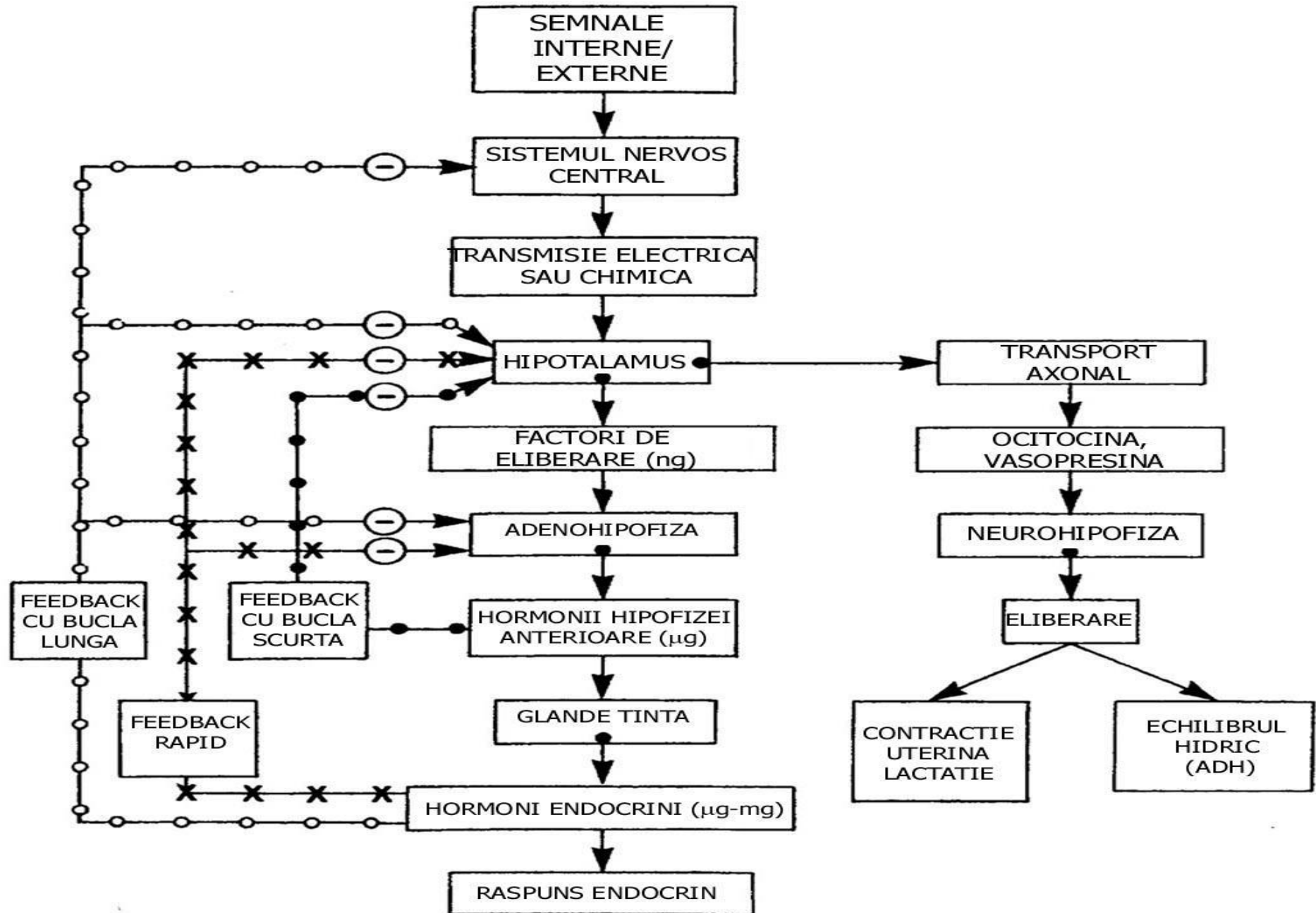


Axul hipotalamo - hipofizar



Reglarea secreției glandelor endocrine

```
graph TD; A[SEMNALE INTERNE/ EXTERNE] --> B[SISTEMUL NERVOS CENTRAL]; B --> C[TRANSMISIE ELECTRICA SAU CHIMICA]; C --> D[HIPOTALAMUS]; D --> E[FACTORI DE ELIBERARE (ng)]; E --> F[ADENOHIPOFIZA]; F --> G[HORMONII HIPOFIZEI ANTERIOARE (μg)]; G --> H[GLANDE TINTA]; H --> I[HORMONI ENDOCRINI (μg-mg)]; I --> J[RASPUNS ENDOCRIN]; D --> K[TRANSPORT AXONAL]; K --> L[OCITOCINA, VASOPRESINA]; L --> M[NEUROHIPOFIZA]; M --> N[ELIBERARE]; N --> O[CONTRACTIE UTERINA LACTATIE]; N --> P[ECHILIBRUL HIDRIC (ADH)]; I --> Q[FEEDBACK CU BUCLA LUNGA]; I --> R[FEEDBACK RAPID]; R --> S[FEEDBACK CU BUCLA SCURTA]; Q --> B; S --> D; R --> F; S --> G; S --> H; S --> I; S --> J; S --> K; S --> L; S --> M; S --> N; S --> O; S --> P; S --> Q; S --> R; S --> S; S --> T[FEEDBACK CU BUCLA LUNGA]; T --> B; T --> C; T --> D; T --> E; T --> F; T --> G; T --> H; T --> I; T --> J; T --> K; T --> L; T --> M; T --> N; T --> O; T --> P; T --> Q; T --> R; T --> S; T --> T; T --> U[FEEDBACK CU BUCLA SCURTA]; U --> D; U --> E; U --> F; U --> G; U --> H; U --> I; U --> J; U --> K; U --> L; U --> M; U --> N; U --> O; U --> P; U --> Q; U --> R; U --> S; U --> U; U --> V[FEEDBACK CU BUCLA LUNGA]; V --> B; V --> C; V --> D; V --> E; V --> F; V --> G; V --> H; V --> I; V --> J; V --> K; V --> L; V --> M; V --> N; V --> O; V --> P; V --> Q; V --> R; V --> S; V --> V; V --> W[FEEDBACK CU BUCLA SCURTA]; W --> D; W --> E; W --> F; W --> G; W --> H; W --> I; W --> J; W --> K; W --> L; W --> M; W --> N; W --> O; W --> P; W --> Q; W --> R; W --> S; W --> W; W --> X[FEEDBACK CU BUCLA LUNGA]; X --> B; X --> C; X --> D; X --> E; X --> F; X --> G; X --> H; X --> I; X --> J; X --> K; X --> L; X --> M; X --> N; X --> O; X --> P; X --> Q; X --> R; X --> S; X --> X; X --> Y[FEEDBACK CU BUCLA SCURTA]; Y --> D; Y --> E; Y --> F; Y --> G; Y --> H; Y --> I; Y --> J; Y --> K; Y --> L; Y --> M; Y --> N; Y --> O; Y --> P; Y --> Q; Y --> R; Y --> S; Y --> Y; Y --> Z[FEEDBACK CU BUCLA LUNGA]; Z --> B; Z --> C; Z --> D; Z --> E; Z --> F; Z --> G; Z --> H; Z --> I; Z --> J; Z --> K; Z --> L; Z --> M; Z --> N; Z --> O; Z --> P; Z --> Q; Z --> R; Z --> S; Z --> Z; Z --> AA[FEEDBACK CU BUCLA SCURTA]; AA --> D; AA --> E; AA --> F; AA --> G; AA --> H; AA --> I; AA --> J; AA --> K; AA --> L; AA --> M; AA --> N; AA --> O; AA --> P; AA --> Q; AA --> R; AA --> S; AA --> AA; AA --> AB[FEEDBACK CU BUCLA LUNGA]; AB --> B; AB --> C; AB --> D; AB --> E; AB --> F; AB --> G; AB --> H; AB --> I; AB --> J; AB --> K; AB --> L; AB --> M; AB --> N; AB --> O; AB --> P; AB --> Q; AB --> R; AB --> S; AB --> AB; AB --> AC[FEEDBACK CU BUCLA SCURTA]; AC --> D; AC --> E; AC --> F; AC --> G; AC --> H; AC --> I; AC --> J; AC --> K; AC --> L; AC --> M; AC --> N; AC --> O; AC --> P; AC --> Q; AC --> R; AC --> S; AC --> AC; AC --> AD[FEEDBACK CU BUCLA LUNGA]; AD --> B; AD --> C; AD --> D; AD --> E; AD --> F; AD --> G; AD --> H; AD --> I; AD --> J; AD --> K; AD --> L; AD --> M; AD --> N; AD --> O; AD --> P; AD --> Q; AD --> R; AD --> S; AD --> AD; AD --> AE[FEEDBACK CU BUCLA SCURTA]; AE --> D; AE --> E; AE --> F; AE --> G; AE --> H; AE --> I; AE --> J; AE --> K; AE --> L; AE --> M; AE --> N; AE --> O; AE --> P; AE --> Q; AE --> R; AE --> S; AE --> AE; AE --> AF[FEEDBACK CU BUCLA LUNGA]; AF --> B; AF --> C; AF --> D; AF --> E; AF --> F; AF --> G; AF --> H; AF --> I; AF --> J; AF --> K; AF --> L; AF --> M; AF --> N; AF --> O; AF --> P; AF --> Q; AF --> R; AF --> S; AF --> AF; AF --> AG[FEEDBACK CU BUCLA SCURTA]; AG --> D; AG --> E; AG --> F; AG --> G; AG --> H; AG --> I; AG --> J; AG --> K; AG --> L; AG --> M; AG --> N; AG --> O; AG --> P; AG --> Q; AG --> R; AG --> S; AG --> AG; AG --> AH[FEEDBACK CU BUCLA LUNGA]; AH --> B; AH --> C; AH --> D; AH --> E; AH --> F; AH --> G; AH --> H; AH --> I; AH --> J; AH --> K; AH --> L; AH --> M; AH --> N; AH --> O; AH --> P; AH --> Q; AH --> R; AH --> S; AH --> AH; AH --> AI[FEEDBACK CU BUCLA SCURTA]; AI --> D; AI --> E; AI --> F; AI --> G; AI --> H; AI --> I; AI --> J; AI --> K; AI --> L; AI --> M; AI --> N; AI --> O; AI --> P; AI --> Q; AI --> R; AI --> S; AI --> AI; AI --> AJ[FEEDBACK CU BUCLA LUNGA]; AJ --> B; AJ --> C; AJ --> D; AJ --> E; AJ --> F; AJ --> G; AJ --> H; AJ --> I; AJ --> J; AJ --> K; AJ --> L; AJ --> M; AJ --> N; AJ --> O; AJ --> P; AJ --> Q; AJ --> R; AJ --> S; AJ --> AJ; AJ --> AK[FEEDBACK CU BUCLA SCURTA]; AK --> D; AK --> E; AK --> F; AK --> G; AK --> H; AK --> I; AK --> J; AK --> K; AK --> L; AK --> M; AK --> N; AK --> O; AK --> P; AK --> Q; AK --> R; AK --> S; AK --> AK; AK --> AL[FEEDBACK CU BUCLA LUNGA]; AL --> B; AL --> C; AL --> D; AL --> E; AL --> F; AL --> G; AL --> H; AL --> I; AL --> J; AL --> K; AL --> L; AL --> M; AL --> N; AL --> O; AL --> P; AL --> Q; AL --> R; AL --> S; AL --> AL; AL --> AM[FEEDBACK CU BUCLA SCURTA]; AM --> D; AM --> E; AM --> F; AM --> G; AM --> H; AM --> I; AM --> J; AM --> K; AM --> L; AM --> M; AM --> N; AM --> O; AM --> P; AM --> Q; AM --> R; AM --> S; AM --> AM; AM --> AN[FEEDBACK CU BUCLA LUNGA]; AN --> B; AN --> C; AN --> D; AN --> E; AN --> F; AN --> G; AN --> H; AN --> I; AN --> J; AN --> K; AN --> L; AN --> M; AN --> N; AN --> O; AN --> P; AN --> Q; AN --> R; AN --> S; AN --> AN; AN --> AO[FEEDBACK CU BUCLA SCURTA]; AO --> D; AO --> E; AO --> F; AO --> G; AO --> H; AO --> I; AO --> J; AO --> K; AO --> L; AO --> M; AO --> N; AO --> O; AO --> P; AO --> Q; AO --> R; AO --> S; AO --> AO; AO --> AP[FEEDBACK CU BUCLA LUNGA]; AP --> B; AP --> C; AP --> D; AP --> E; AP --> F; AP --> G; AP --> H; AP --> I; AP --> J; AP --> K; AP --> L; AP --> M; AP --> N; AP --> O; AP --> P; AP --> Q; AP --> R; AP --> S; AP --> AP; AP --> AQ[FEEDBACK CU BUCLA SCURTA]; AQ --> D; AQ --> E; AQ --> F; AQ --> G; AQ --> H; AQ --> I; AQ --> J; AQ --> K; AQ --> L; AQ --> M; AQ --> N; AQ --> O; AQ --> P; AQ --> Q; AQ --> R; AQ --> S; AQ --> AQ; AQ --> AR[FEEDBACK CU BUCLA LUNGA]; AR --> B; AR --> C; AR --> D; AR --> E; AR --> F; AR --> G; AR --> H; AR --> I; AR --> J; AR --> K; AR --> L; AR --> M; AR --> N; AR --> O; AR --> P; AR --> Q; AR --> R; AR --> S; AR --> AR; AR --> AS[FEEDBACK CU BUCLA SCURTA]; AS --> D; AS --> E; AS --> F; AS
```



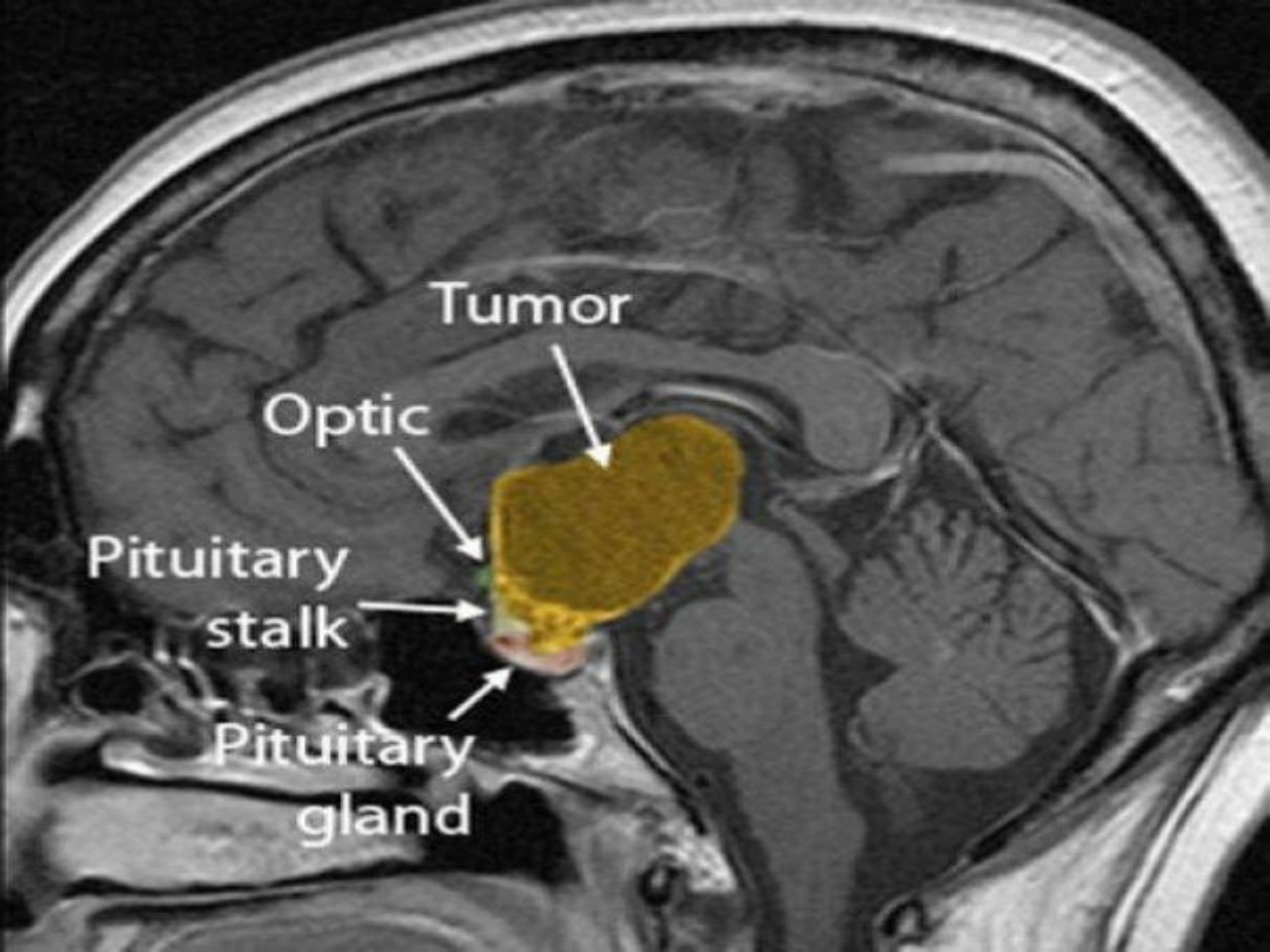
TUMORILE HIPOFIZARE

Definiție: formațiuni din țesut hipofizar sau celule embrionare nediferențiate.

Frecvență: - 10 - 15% din tumorile intracraniene
- în circa 40% cazuri de boli hipofizare.

Stadiile evolutive:

- *intrahipofizar*, sub 5 mm în diametru;
- *intraselar*, crește în pereții osoși ai șeii;
- *invaziv* – cu expansiunea extra- sau intraselară



Tumor

Optic

Pituitary
stalk

Pituitary
gland

Clasificarea histologică (microscopică)

- ***Benigne (adenoame)*** hipofizare în circa 85% cazuri.
- ***Maligne*** - în circa 15% cazuri.
- - ***cromofobe*** (50%),
 - secretante (50%) de PRL, STH, TSH, FSH, LH;
 - nesecretante (50%);
- - ***acidofile*** (35%), secretante de PRL și/sau STH;
- - ***bazofile*** (15%), secretante de ACTH, TSH, FSH, LH.

Clasificarea funcțională

- - ***secretante*** (85 – 90%):
 - a) primare*** de PRL (45%), STH (25%), ACTH (15%), MSH (5%), TSH (5%), FSH și LH ;
 - b) secundare*** (reactive) – la insuficiența primară a unei glande endocrine periferice:
 - ACTH secretante după suprarenalectomie;
 - TSH secretante (insuficiență primară tiroidiană netratată – mixedem);
- - ***nesecretante*** (10 – 15%) , cromofobe sau craniofaringioame.

Clasificare după dimensiuni (Hardy)

- - ***stadiu I***, microadenom sub 10 mm diametru;
- - ***stadiu II***, macroadenom peste 10 mm, intra-, sau/și extraselar;
- - ***stadiu III***, invaziv localizat, cu infiltrarea osului selar;
- - ***stadiu IV***, invaziv difuz, cu distrucția difuză a osului selar.

TABLOUL CLINIC

Sindromul funcțional (endocrin):

- - ***simptome de hipersecreție hormonală adenomhipofizară :***

PRL – prolactinom cu galactoree;

GH – somatotropinom cu acromegalie-gigantism;

ACTH - boala Cushing cu manifestări de hipercorticism
ș.a...

Hiposecreție adenomhipofizară

- datorată compresiei asupra hipofizei, condiționând
- nanism hipofizar,
- diabet insipid,
- hipofuncții secundare endocrine periferice:
hipotiroidie, hipocorticism, hipogonadism

Sultan Cosen (Turcia) cel mai înalt om din lume – 247 cm.
Hă Pinpin (Mongolia) cel mai scund om din lume – 74 cm.

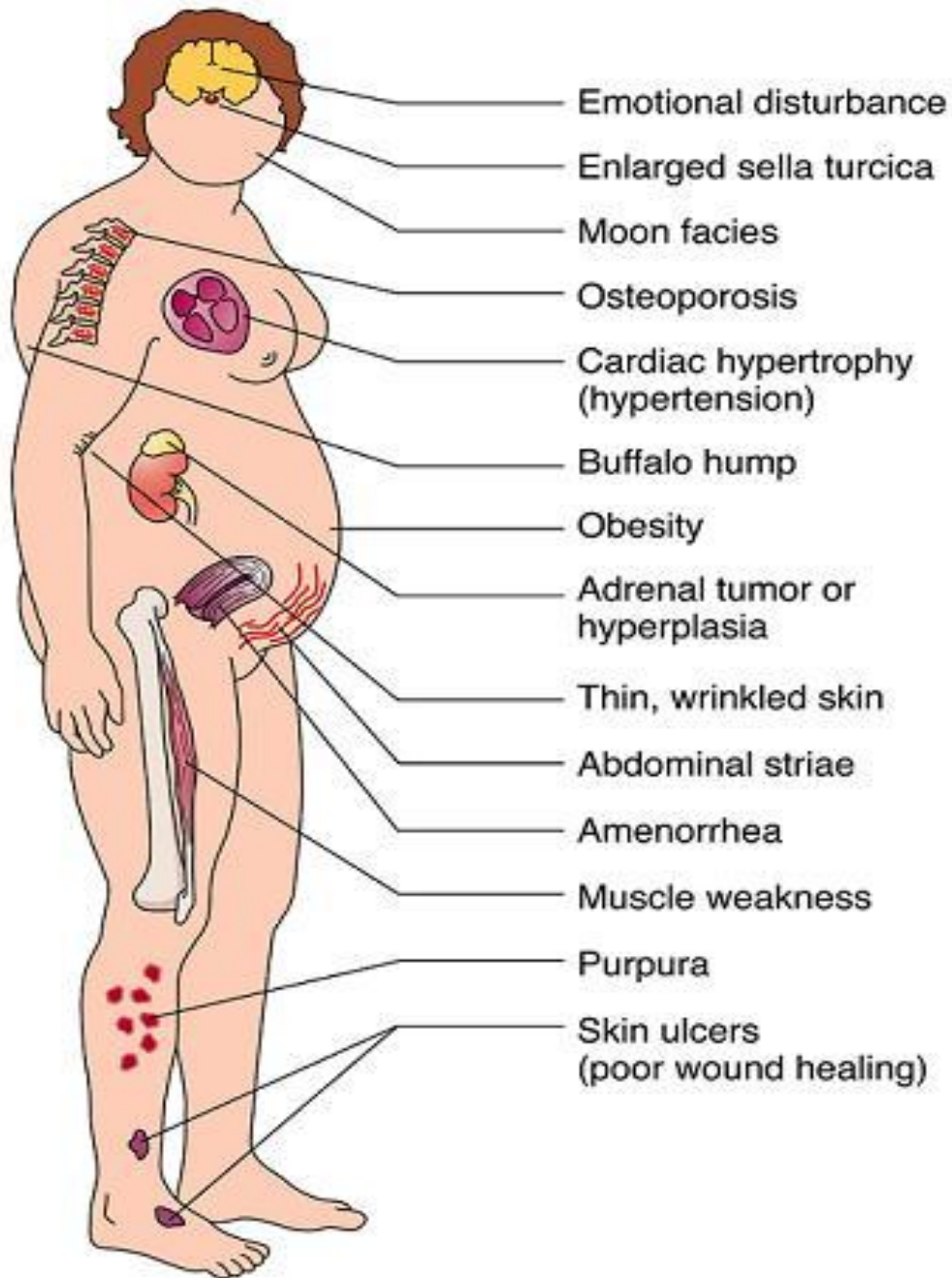


Sindromul tumoral

- include semne clinice determinate de sediul, volumul tumorii și gradul de compresie intra- sau/și extrahipofizară:
- - ***macroadenomul intraselar*** poate genera cefalee frontală, retroorbitală, greață, vome;
- - ***expansiunea inferioară***, în sinusul sfenoidal: epistaxis, hemoptizii, scurgeri nazale de licvor, meningită;
- - ***creșterea laterală***, spre sinusul cavernos: paralizia nervilor oculomotori III, IV, VI, exoftalmie unilaterală;

- - ***compresia superioară***, preiasmatică:
hemianopsie bitemporală, anosmie, tulburări comportamentale, diabet insipid;
- - ***extinderea retrochiasmatică***:
hipertensiune intracraniană, modificări hipotalamice, nervoase (afectarea ventricolului III) și de trunchi cerebral:
dereglări de temperatură, apetit (obezitate, cașexie), epilepsie.
- ***Creștere temporală***: crize convulsive, hemianopsie.





Diagnosticul paraclinic

- **RMN** (rezonanța magnetică nucleară) de preferință cu contrast sau
- **TC** (tomografia computerizată), sau, rareori, la incapacitatea de plată
- **Radiografia craniului** cu centrarea șei turcești
- **PET, SPECT, Octreoscan** – în tumori neuroend.

Microadenomul – determină intrare selară largă, contur selar dublu.

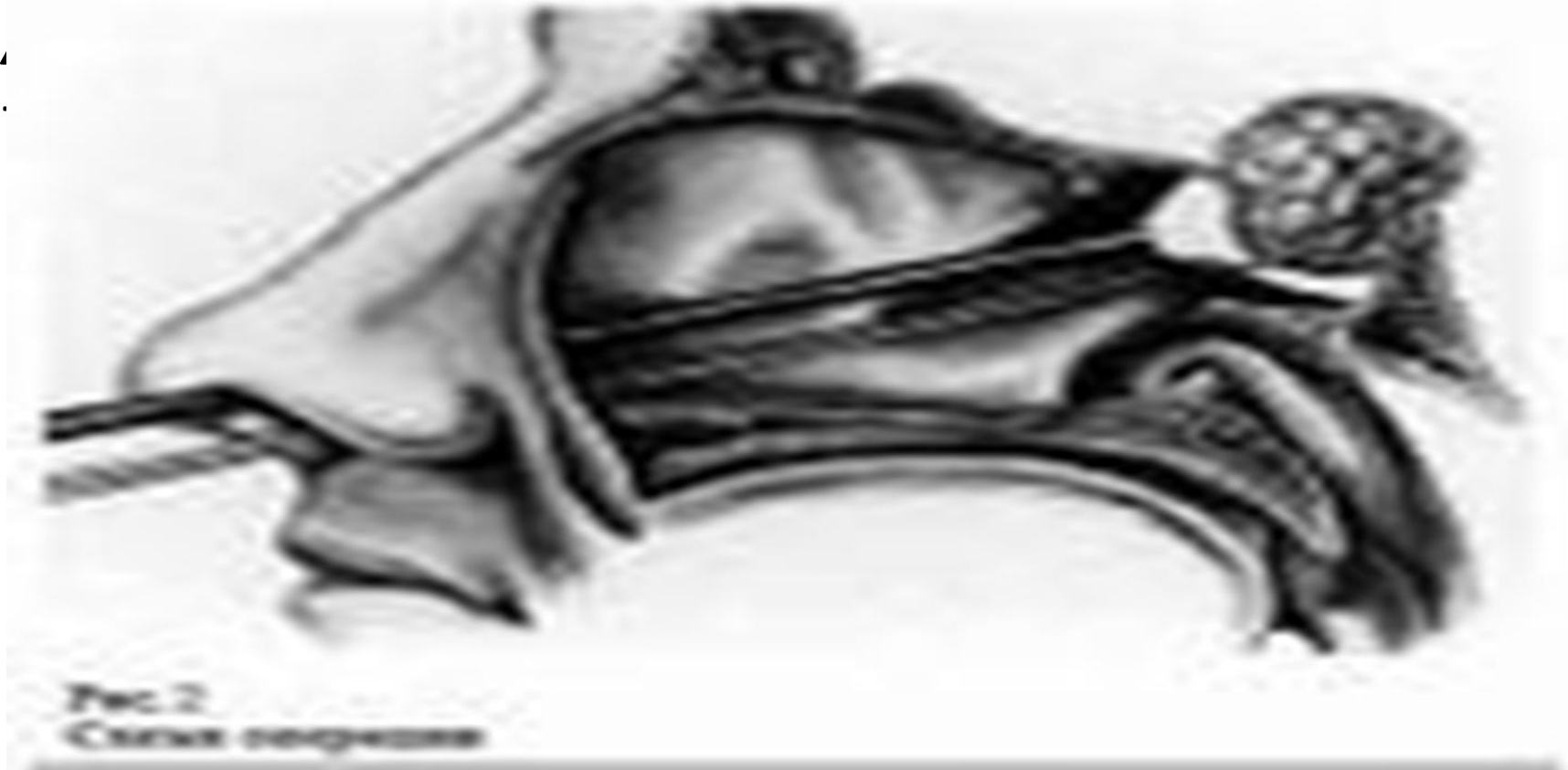
Macroadenomul – cu șa balonată, deformată, osteoporotică, uneori distrucția osului selar.

- - **ecoscopia, TC, RMN** a glandelor endocrine periferice;
- - **dozările serice de hormoni** hipofizari si a altor glande endocrine;
- - **examenul câmpului vizual și a fundului de ochi**, semnifică compresia extrahipofizară.

Tratament. Obiective. Metode

Înlăturarea tumorii

2 metode de tratament chirurgical:



Abordul transfrontal, transparietal

Indicații:

- în tumorile hipofizare supraselare mari;
- în craniofaringioame.

Complicațiile postchirurgicale:

- în peste 50% cazuri:
- hematom, tromboze, edem cerebral;
- Fistule cu eliminări de lichid cefalorahidian;
- lezarea țesuturilor vecine cu tulburări neurologice;
- insuficiență adenohipofizară, diabet insipid.

Distrugerea celulelor tumorale

- Radioterapie convențională, *cu* raze X;
- Telegamaterapia cu Co 60;
- Radioterapie supravoltată cu accelerator liniar, betatron (800 – 1000 Kw);
- Radioterapie neconvențională cu nuclee de Helium;

Indicații:

- refuzul intervenției chirurgicale, tumori inoperabile;
- recidiva tumorală după chirurgie.
- Puțin sensibile - cele cromofobe și prolactinoamele.

Complicații:

- insuficiența hipofizară, arahnoidita optochiasmatică.

Blocarea secreției tumorale

- **Derivații ergolinici** (Bromcriptin, Parlodel, Bromergon, Dostinex) – blochiază sinteza de prolactină, mai puțin STH, ACTH;
- **Somatostatina** (Minisomatostatina, Lanreotid, Octreotid, Sandostatin, Somatulin) blochează receptorii celulelor somatotrope;
- **Ciproheptadina** (peritol, periactin) antagonizează serotonina și histamina, inhibând celulele corticotrope.
- **Indicațiile terapiei medicamentoase** - tumorile secretante, înainte și după tratamentul chirurgical și cu iradiere.
- **Contraindicații** - în timpul radioterapiei, deoarece, e scăzută sensibilitatea celulelor tumorale la iradiere.

Corectarea deficitului hormonal

- recomandată în cazurile cu insuficiențe secundare a glandelor hipofizodependente.

- **Insuficiența somatotropă:** STH (Norditropin);
- **Insuficiența gonadotropă:** estro-progestative la femei, testosteron la bărbați;
- **Insuficiența tireotropă:** Levotiroxina, Triiodtironină;
- **Insuficiența corticotropă:** Cortizon, Prednison și/sau analogi;
- **Anabolizanți:** Retabolil, Nerabolil, Decanofort;

Anularea edemului și a stazei intra- și extrahipofizare:

- Spironolacton tablete;
- Soluție Magneziu Sulfat și Eufilină intravenos, lent.

ACROMEGALIA

- **Definiție** – boală determinată de hipersecreția autonomă de STH după închiderea cartilajelor de creștere urmată de mărirea disproporțională, periostală a oaselor, a organelor interne cu modificări morfofuncționale.
- **Frecvența** – la 1 mln. populație – circa 50 cazuri;
 - Incidența anuală – 3 cazuri la 1 mln. populație;
 - Constituie 20 – 30% dintre adenoamele hipofizare;
 - Raportul F/B = 3/2;
 - Vârsta medie a pacienților – 35 – 45 ani;
 - Mortalitatea printre acromegali crește de circa 10 ori;
 - Fără tratament decedează 50% pacienți până la vârsta de 50 ani.

Etiologie

- Adenom hipofizar secretant de GH – 90%
- Adenom mixt (secretant de GH si PRL)
- Hiperplazie hipofizară
- Paraneoplazică – secreție ectopică de GH, GHRH.

Patogenia

- 1.STH crește producția hepatică de somatomedine (IGF-1 Insuline like growth factor), îngroșând, deformând periostul, osul, țesuturile și organele.**
- 2.Modificări metabolice-** lipoliză, retenție de Na și lichid cu HTA, hiperglicemie, hiperinsulinism;
- 3.Compresia hipofizei** cu insuficiență hipofizară.
- 4.Compresia extrahipofizară** cu hemianopsie, HTIC.

Tabloul clinic

Sindromul tumoral hipofizar:

- cefalee retrooculară, bitemporală, somnolență, bradicardie, grețuri, vome;
- hemidiscromatopsie apoi hemianopsie bitemporală,
- manifestări hipotalamice cu polifagie, transpir, vertij;
- modificări de fund de ochi cu edem papilar, stază, atrofie optică, diminuarea acuității vizuale spre orbire.

Sindromul somato-visceral:

- Îngroșări osoase, periostale, a arcadelor, maxilarelor, prognatism, mărirea spațiului dintre dinți (diastemă);
- Cutia craniană îngroșată, protuberanța occipitală, mastoidă, nasul, buzele, pleoapele, urechile, limba, pielea îngroșate.
- Laringele hipertrofiat cu agravarea vocii;
- Toracele cu cifoză, oase îngroșate, proeminente;
- Palmele, tălpile late, cu pliuri adânci;
- Pielea groasă, umedă, xantoame. Părul gros, aspru;

- **Glande** sebacee, sudoripare mărite, hipersecretante;
- **Cartilajele și ligamentele** și capsulele articulare îngroșate cu artrită;
- **Mușchii** se hipertrofiază în debutul bolii dar scade forța musculară, peste ani – hipotrofie musculară.
- **visceromegalie**: cardiomegalie cu HTA și bradicardie, hepato-splenomegalie, colonomegalie cu apetit crescut, greutate abdominală, constipație.

Sindromul endocrino-metabolic:

- Amenoree (35% cazuri), oligomenoree, galactoree;
- Impotență după exagerare temporară a funcției sexuale;
- Tiroida difuz mărită, indurată, nodulară, rareori exoftalmie, hipotiroidie;
- Diabet zaharat (15 %) cu insulinorezistență, hiperglicemii variate, în debut cu hiperinsulinism (hiperplasia celulelor beta) mai târziu - iepuizarea pancreasului endocrin;
- Hiper-sau rar hiposecreție corticosuprarenală



Grosor partes blandas



Prognatismo



Bocio

Acromegalia



Diastema

Diagnosticul paraclinic:

- Creșterea plasmatică a IGF 1 (somatomedina C);
- STH seric evident crescut;
- STH scade evident la TOTG, cu peste 1 ng/ml;
- Prolactina serică uneori crescută;
- Alți hormoni hipofizari - rareori cu niveluri scăzute;
- Creștere serică de F, fosfatază alcalină, colesterol;
- Imagistic - se înregistrează adenom hipofizar, îngroșarea oaselor craniene;
- Examen oftalmologic cu hemianopsie bitemporală, scăderea acuității vizuale, edem papilar urmat de stază și atrofie optică.

Tratamentul

Lichidarea sursei excesului de STH:

- Înlăturarea chirurgicală a adenomului hipofizar - în ultimii ani propusă ca tratament inițial.
- Radioterapia convențională gamaterapia, protonoterapia la persistentă de STH fără macroadenom. Efectul în câțiva ani.

Blocarea hipersecreției de STH:

- Octreotide (Sandostatin) i.m. 20-30 mg la 28 zile.
- Somatuline (Lanreotid) 30 mg i.m. – la 1 - 2 săptămâni
- Pegvisonant (Somavert, Trovert) s/c 80 mg în prima zi apoi 20mg/zi menținerea IGF -1 în limite normale la controlul lunar, timp până la 5 ani.
- La prolactina crescută: **Cabergolin (Dostinex), Bromocriptin.**

Gigantismul

- **Definiție** – hiperfuncție hipofizară somatotropă cu talia care depășește cu 20% media vârstei și sexului pe fondal de cartilaje osoase deschise.
- **Etiopatogenia** – crește STH, hiperplasie hipofizară, rareori adenom hipofizar, înainte de închiderea cartilajelor de creștere, uneori și după 20 ani.
- **Tabloul clinic**

Simptome somatoviscerale:

- Talie peste 200 cm cu alungirea proporțională a scheletului (capul, toracele, membrele);
- Organe interne proporționale taliei;

- Pubertatea deseori întârzie, insuficiență ovariană, uneori amenoree, sterilitate, infantilogigantism.
- Sindrom tumoral;
- Hemianopsie bitemporală – în macroadenoame.

Simptome psihice:

- Retardare mintală, rareori debilitate;
- Comportament puierilic cu astenie, neuroză, melancolie, rareori crize de violență.

Forme clinice:

- Gigantism pur;
- Gigantism familial;
- Gigantoacromegalie;
- Gigantism cu eunucoidism.



Diagnosticul paraclinic:

- Creșterea serică de STH, IGF – 1, fosfor, fosfatază alcalină;
- Imagistic, confirmarea tumorii hipofizare;
- Uneori hipofuncție hipofizară și endocrino-periferică.

Diagnosticul diferențial:

- Hipertrofia familială;
- Pubertate familială precocă;
- Macrosomia hipofizară;
- Gigantismul cerebral;
- Sindroamele Klinefelter, Marfan.

Tratamentul acelaș ca în acromegalie, dar mai rezervat.

La necesitate, androgeni, estrogeni, estrogeni-progestine.

SINDROMUL HIPERPROLACTINIC

- **Definiție** - patologii din afara perioadei de sarcină și alăptare, caracterizate de creșterea evidentă a PRL, lactație persistentă și dismenoree.
- **Sinonime** - sindromul galactoree-amenoree;
 - sindromul lactației persistente cu dismenoree;
 - sindromul Chiari-Frommel,

Prolactinom – tumoare hipersecretantă de prolactină.

- **Frecvența:** 0,1 – 0,2% dintre femei - suferă de prolactinom.
 - La bărbați, apare de 3 – 4 ori mai rar.
 - Peste 40% dintre adenoamele hipofizare sînt prolactinoame.
 - Sindromul hiperprolactinic e prezent la 2 – 3% dintre femei.

CAUZE DE HIPERPROLACTINEMIE PATOLOGICĂ

I. Afecțiuni hipotalamice:

- boli inflamatorii – encefalite, meningite;
- tumori primare supraselare și secundare (metastaze);
- traumatisme cranio- crebrale, postiradiere;
- afecțiuni vasculare: infarctizări, embolisme;

II. Leziuni ale tijei hipotalamohipofizare:

- Secțiuni, compresii, afecțiuni vasculare supraselare

III. Leziuni hipofizare:

- tumori hipofizare hipersecretante de prolactină sau mixte;
- hiperplasia celulelor lactotrope (în afara sarcinii);
- șa turcească vidă.

IV. Medicamentoase:

- psihotrope (fenotiazine-clorpromazina, butirofenone, surpiride ș.a.);
- antihipertensive (Rezerpina, Alfa-metildopa);
- antihistaminice – blocați-H2 receptori (Cimetidin);
- opiacee și opioide (morfină, metadonă);
- hormoni (estrogeni, contraceptive orale, TRH);
- inhibitorii de monoaminoxidaze, digitala, Amfetamine, Vit D, izoniazidă.

V. Boli endocrine:

- hipotiroidism primar;
- Boala Addison, hipoglicemia;
- Carcinomul adrenal feminizant și testicular;
- Sindromul ovarelor polichistice;
- Pubertatea precoce, sindromul olfactogenital;

VI. Producție ectopică de prolactină:

- neoplasm renal, neoplasm bronhogenic, de tract digestiv.

VII. Boli cronice:

- Insuficiența renală și hepatică cronice.

VIII. Leziuni iritative ale peretelui toracic:

- inflamații, mastite, herpes Zoster, pleurezie;
- traumatisme, stimulare mecanică a sânilor, mamelonului, arsuri.

IX. Prin mecanism neuroendocrin:

- efort fizic și stress prelungit;
- leziuni vaginale, uterine, sterilet.

X. Hiperprolactinemia idiopatică:

- fără modificări organice, uneori cu hipercalcemie.

Patogenie

- Hiperprolactinemiile funcționale cu durată de ani deseori determină formarea adenomului hipofizar.
- Uneori - îngustarea câmpului vizual, anosmie, diabet insipid, hipertensiune intracraniană.
- Scade secreția pulsatilă de LH și FSH și peak-ul preovulator de LH cu amenoreea, sterilitate:
- Uneori compresia scade nivelul seric de TSH, ACTH;
- Deviază steroidogeneza corticosuprarenală spre formare de androgeni, generînd hirsutismul.
- La nivel gonadic – inhibă feed-back-ul pozitiv estrogenic și steroidogeneza la femeie, scade testosteronul, spermatogeneza la bărbat.

Tabloul clinic

La femeie:

- **sindromul mamar:** galactoree, în afara sarcinii sau a alăptării, mai des bilaterală, tensiune în sâni;
- **sindromul gonadic:** menze rare spre amenoree, OPV, sterilitate secundară (90% cazuri), cu anovulație, involuția genitală, vagin, uter hipoplazic;
- uneori osteopenie, retenție hidrică, hirsutism, acnee

La bărbat: andromastie, galactoree foarte rar, diminuarea libidoului, erecției, ejaculării, orgasmului, impotență, scăderea secreției de testosteron și a spermatogenezei.

La copii: retard pubertar, amenoree primară, fără galactoree

Prolactinoamele mari:

- cu sindrom tumoral, compresie și insuficiență hipofizară cu hipogonadism, hipotiroidie, hipocorticism secundare.





Investigații de laborator și imagistice

- Valorile prolactinei serice cresc moderat în formele ideopatice, funcționale, iar peste 5 ori – în prolactinom, fiind deseori direct proporționale cu dimensiunea tumorii.
- Evoluția prolactinemiei nu corelează cu cea clinică.
- FSH, LH, estrogenii, progesteronul uneori și ACTH scad progresiv; STH și TSH pot fi crescuți sau scăzuți.
- RMN, CT - confirmă caracteristicile prolactinomului.

Diagnostic diferențial

- cu hiperprolactinemiile patologice (vezi cauzele);
- cu hiperprolactinemiile fiziologice din perioada postnatală, pubertară, faza luteală, sarcină, alăptare, somn, stress, act sexual, efort fizic.

Tratament. Obiective. Metode

normalizarea nivelului prolactinei serice

- Îndepărtarea factorului etiologic: a medicamentelor administrate, patologiilor asociate cu creșterea prolactinei (vezi cauzele hiperprolactinemiei).
- Agoniști dopaminergici: **Bromocriptina**, Parlodel de la 1,25 mg seara, apoi și la prânz, și dimineața, până la 5 - 15 mg/zi câteva luni, anulare lentă, în câteva luni.
- **Cabergolina** (Dostinex) 0,5 - 1 mg 2 ori/săptămână cu efect antiprolactinic prolongat, este de elecție.
- L-DOPA (precursor al DOPA) scade eliberarea de prolactină prin creșterea producției de DOPA.
- Amantadina eliberează DOPA din terminațiile nervoase specifice.
- Tamonefril inhibă receptorii estrogenici, crescând efectul bromocriptinei.

- Piridoxina(Vit.B-6) în hiperprolactinemiiile modeste, netumorale.
- ***Distrucția celulelor tumorale*** – prin radioterapia recomandată rar (Prolactinoamele sunt rezistente la iradiere).
- ***Înlăturarea tumorii*** – adenomectomia transsfenoidală, rareori transfrontală - în tumorile mari, persistente .
- Odată cu normalizarea secreției de prolactină deseori se restabilește funcția gonadelor, fiind posibilă și sarcina.
- ***Corectarea insuficienței adenohipiofizare induse*** la necesitate - hormoni tiroidieni, corticosteroizi, estrogeni-progestine, Adiuretin, Adiurecrină.

CRANIOFARINGIOMUL

- **Definiție:** tumora mare, disgenetică, din resturile celulelor scuamoase embrionare, care formează hipofiza.
- **Frecvența** crescută la copii, la adulți apare rar.
- **Sediul:** - supraselar în 70 - 80%.

Tabloul clinic

- Semne de hipertensiune intracraniană;
- Modificări de câmp vizual (la 65%);
- Hipotrofie staturală, nanism armonic;
- Hipogonadism sau pubertate tardivă (la 60%);
- Insuficiență tiotropă și/sau corticotropă (la 30%);
- Diabet insipid (la 30%);
- Exces sau deficit ponderal hipotalamic (la 20%);



Investigații imagistice și de laborator

- RMN, CT - adenom-chist mare cu calcificări.
- Examen a fundului de ochi (edem papilar, decolare).
- Câmpimetrie, cu evidențierea hemianopsiilor.
- Hormonii serici tropici și periferici deseori cu niveluri scăzute.

Tratamentul. Obiective și metode

- ***Înlăturarea cauzei*** - excizia chirurgicală a tumorii;
- frecvente complicațiile postoperatorii.
- ***Corectarea insuficienței hipofizare*** cu corticosteroizi, HT gonadotropi, postpubertar - sexuali ș.a..
- ***Stimularea creșterii, maturizării*** sexuale (Somatotropină, Gonadotropină corionică).
- ***Evoluția*** - deseori persistentă, cu compresii supraselare;
- sindrom tumoral cu compresii evidente, uneori cu recidive postterapeutice;

SINDROMUL NELSON

Definiție - adenom hipofizar secretant de ACTH, care apare după adrenalectomia bilaterală caracterizat de insuficiența corticosuprarenală și hiperpigmentarea tegumentelor.

Tabloul clinic

- Anamneză cu înlăturarea chirurgicală a suprarenalelor fără substituție ulterioară cu corticosteroizi;
- hiperpigmentarea tegumentelor și a mucoaselor;
- Insuficiență corticosuprarenală, deseori cu crize;
- uneori tablou clinic de “pseudoabdomen acut”, înlăturate ușor la administrarea Hidrocortizonului sau a analogilor;
- Simptome clinice ale sindromului tumoral hipofizar.



Diagnosticul paraclinic

- confirmarea adrenalectomiei bilaterale din ultimii 2 – 5 ani;
- apariția și agravarea semnelor clinice menționate;
- confirmarea adenomului hipofizar cu/sau fără compresie;
- creșterea evidentă a ACTH-lui seric, în special, dimineața și noaptea, pe fondalul cortizolului, uneori și a altor hormoni tropi scăzuți.

Tratamentul. Obiective și metode

- **compensarea insuficienței corticosuprarenalei și inhibiția secreției de corticotrop realising factor** cu substituție de glucocorticoid (Hidrocortizon sau analog)
- Rareori se recomandă *radioterapia* hipofizară.
- **blocarea stimulării celulelor corticotrope de către corticoliberină** cu ciproheptadină (Periactin sau Peritol).
- **Scădere ușoară ACTH-ului** la administrarea Bromcriptinei.
- **Înlăturarea sindromului tumoral** determinat de adreno-corticotropinoamele mari, invazive.

SINDROMUL DE ȘA TURCEASCĂ GOALĂ

- **Definiție** - forme nozologice cu spațiu intraselar lărgit în șaua turcească, de regulă, mărită.
- **Frecvența:** 25% cazuri cu șa turcească mare, mai des la femei.
- **Etiopatogenia** - insuficiența diafragmului selar;
 - îngroșarea durei mater a șeii turcești;
 - formează arahnoidocel care ocupă parțial hipofiză;
 - ocuparea restului de șa cu licvor, sindrom tumoral.
- ***primar:*** la carența congenitală de diafragm sellar;
- ***secundar:*** după intervenție chirurgicală, radioterapie hipofizară, la infarct de hipofiză (postpartum, hipertonii intracraniene, hidrocefalee, tumori intraselare sau supraselare cu hemoragii, în creștere sau în involuție).

Diagnosticul pozitiv

- Anamneza cu factori predispozanți.
- Semne clinice puține – creșterea ponderală, cefalee, scurgeri nazale de licvor, modificări de vedere;
- Imagistic - contur dublu selar cu delimitare intrahipofizară, șaua mărită, uneori deformată, demineralizată, șa închisă, mărirea pe verticală;
- Rareori modificări în secreția hormonilor hipofizari cu semne clinice corespunzătoare.

Tratamentul

- Înlăturarea arahnoidocelului indicată, în special, atunci, când apar tulburări de vedere, rinoree (se face tamponadă cu mușchi).

SINDROMUL DE HIPOFIZĂ IZOLATĂ

Definiție – patologie determinată de lezarea tije hipofizare cu scăderea sau lipsa efectului liberinelor, statinelor hipotalamice și a vasopresinei.

Etiopatogenie

- Iatrogen, datorat secțiunii vaselor porto-hipofizare și a tractului supraoptic.
- tumori supraselare, tumori metastazante endocrino-dependente.
- Factorul etiologic întrerupe stimulinele și/sau statinele hipotalamice și vazopresina pe traseul hipotatamus – hipofiză.

Tabloul clinic

- prezența factorului etiologic generator de sindrom;
- semne clinice de insuficiență adenohipofizară;
- diabet insipid cu diferit grad de manifestare;
- scăderea vederii, auzului.

Diagnosticul de laborator și instrumental

- ACTH, LH, FSH, TSH, STH, scăzuți;
- densitatea urinară sub 1010 g/l;
- probe la realizing hormoni cu răspuns bun;
- RMN, TC - modificări intra-, supraselare;
- Examen oftalmologic – îngustarea câmpului de vedere.

Tratamentul. Obiective și metode

- ***Înlăturarea cauzei:*** a tumorii - chiurgical sau radioterapie;
- ***Substituția deficitului hormonal*** cu Prednizolon, DOCA, tiroxină, hormoni sexuali, Adiuretin, Adiurecrin ș.a.

SINDROMUL SECREȚIEI INADECVATE A ADH

Definiție – sindrom determinat de secreția inadecvat de mare a vasopresinei, care se manifestă prin retenția lichidului în lipsa setei.

Sinonime – s-m Parhon, s-m hiperhidropexic, hipervazopresinism, antidiabet insipid.

Etiologie

- ***hipotalamică***: traumatice, inflamatorii, tumorale, metabolice
- ***tumorală***: bronhopulmonar, intestinal, pancreatic, limfom, hemangioame, neuroblastom, cancer de prostată, timom;
- ***Visceral-somatică***: tuberculoză, embolii, abcese, pneumonii, bronșite, cardiovasculară, renală cu potențarea ADH-lui.
- ***idiopatică***, cu afectarea primară a hipofizei;
- ***iatrogenă***: după tratamentul diabetului insipid, administrarea de Vincristin, Dihlofos, Nicotin, Clopropamidă;

Tabloul clinic

- oliguria (sub 300ml/24h) - în s-mul Parhon;
- creșterea masei corporale, rareori edeme;
- Hiperpigmentare,hipercorticism la creșterea ACTH;
- intoxicare cu apă, edem cerebral;
- astenie fizică persistentă în repaus, pronunțată la efort;
- Anorexie la alimente și lichide, grețuri, vome, constipații;
- apatie sau iritabilitate, dereglarea somnului, scad reflexele, cefalee, hipotermie, reflexe patologice, stupoare, areflexie, comă prin intoxicare cu apă, deces în 50% cazuri.

Investigații de laborator

- Valori crescute de ADH în ser;
- Scade nivelurile serice de aldosteron, natriu, clor, kaliu, osmolaritatea serică, hematocritul, proteinele, creatinina, ureea.
- Crește excreția Na și osmolaritatea urinei.
- ***Proba cu restricție hidrică*** (700 ml/zi), ameliorare clinică și de laborator.
- ***Proba încărcării cu lichide*** (15-20 ml/kgcorp), restricție salină, accentuează hipoNa-emia și intoxicarea cu apă.

Tratamentul. Obiective. Metode

- ***Înlăturarea factorului etiologic:***
- ***Înlăturarea semnelor de exces ADH:***
 - restricție hidrică până la 700 ml/24h;
 - forțarea diurezei cu Furosemid;
 - Corticoterapie (crește filtrația glomerulară);
 - Carbonat de litiu- bloc receptor vasopresinei
 - Diclomycin - provoacă D-t insipid reversibil;
 - Derivat de Finition- inhibă eliberarea Vasopres
 - Administrarea soluții saline, K-restabilirea EHS
 - Bromocriptina - în edemele idiopatice.

Învățați mult și veți reuși

