

Хипофункция и хиперфункция на хипофизната жлеза

Доц. д-р Катя Тодорова дм
МУ Плевен

I. Хипопитуитаризъм

- **Определение:** Хипопитуитаризмът представлява състояние на частична или пълна недостатъчност на хормоналната секреция от предния хипофизен дял.
- **Клинична значимост на своевременно поставената диагноза:**
- Ранното установяване на хормоналния хипофизарен дефицит е жизнено необходимо за предотвратяване на животозастрашаващи състояния, особено на **адrenalна криза**.
- Пациентите с хипопитуитаризъм имат висока сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност, въпреки своевременно започнатата конвенционална хормонозаместителна терапия.
- Много от тях имат лошо качество на живот, непроменливо от прилаганата терапия.

Клинична картина на хипопитуитаризма

- Последователност на отпадане на хипофизните хормони: РХ, ГТХ, ТСХ, АКТХ и ПРЛ.
- Дефицит на РХ.
- Фини бръчици по лицето, тънка кожа, намалена мускулна маса, повишена висцерална мастна тъкан, инсулинова резистентност. Остеопороза. Намалена активност на костно ремоделиране. Хипер- и дислипидемия, предразположение към атеросклероза. Повишена сърдечно-съдова смъртност.

Клинична картина на хипопитуитаризма

- **Дефицит на АКТХ. Клиниката се определя от дефицита на кортизол и надбъбречни андрогени**
- Умора, слабост, главоболие, анорексия, загуба на тегло, гадене, повръщане, абдоминални болки, миалгия, намалена концентрация.
- Хипогликемия, хипонатремия, намален бъбречен клирънс на свободната вода.
- Редуцирано окосмяване при жените.
- **Важно! За разлика от първичния хипокортицизъм при тези пациенти няма меланодермия и липсва хиперкалемия.**

Клинична картина на хипопитуитаризма

- **Дефицит на ЛХ и ФСХ. Клиника на хипогонадотропен хипогонадизъм.**
- **Мъже** – Намалена мускулна маса, намалена костна минерална плътност, загуба на либидо, еректилна дисфункция, олигоспермия, намалена еритропоеза, висцерално затлъстяване и ранна атеросклероза.
- **Жени** – Атрофия на гърдите, редуцирано пубисно окосмяване, предразположение към остеопороза, олиго/аменорея и стерилитет.

Клинична картина на хипопитуитаризма

- Дефицит на ТСХ – клиника на хипотиреоидизъм.
- Интолеранс към топлина, умора, миалгия, отлагане на мастната тъкан с ханша и бедрата, периорбитален едем, груба суха и оточна кожа, забавени рефлексии, намалена памет и концентрация, запек, сърдечна слабост.
- Хипонатремия, нормохромна, нормоцитна анемия, перикарден излив

Базисни изследвания на хипофизарните хормони

- **Адренокортикална ос:** АКТХ и серумен кортизол (в 6.00 и 22.00ч).
- **Тиреоидна ос:** ТСХ, свободни фракции на Т4 и Т3,
- **Гонадна ос:** мъже – ЛХ, ФСХ и тестостерон (9.00 ч.); жени – ЛХ, ФСХ, естрадиол 1-5 ден при менструиращи) и прогестерон (21 ден при менструиращи)
- **Пролактин**

Интерпретация на хормоналните тестове

- **Адренална ос: Нисък АКТХ и ниски нива на серумния кортизол в 6.00 и 22.00ч.**
- **Тиреоидна ос: Нисък ТСХ и ниски/нормални FT4 и FT3.**
Понякога ниските периферни хормони се придружават от нормални нива на ТСХ, което говори за секреция на биологично неактивен ТСХ.
- **Гонадна ос: мъже – Нисъки нива на ЛХ, ФСХ и тестостерон; жени – Нисъки нива на ЛХ, ФСХ, естрадиол и прогестерон.**
- **Нисък РХ**

Лечение на хипопитуитаризма

- Лечение на водещата причина
- Хормонално заместващо лечение

Цел на лечението:

- Достигане на нормални нива на хормоните
- Възстановяване на нормална физиология и метаболизъм
- Възстановяване на качеството на живот чрез обучение на болните
- Превенция на риска от ССЗ.

Лечение на хипосоматотропия

- **Дефицит на РХ** – подлежат на лечение болни с тежък биохимично доказан дефицит на РХ, които вземат пълния набор хипофизни хормони и които имат тежко нарушение на качеството на живот.
- Целта на лечението е да се нормализира нивото на **IGF-1** за дадената възраст.
- Начална доза на **РХ** - **0.2-0.3** мг s.c. вечер.
- Контрол на ефекта през **4-6 седмици (IGF-1)**

Лечение на хипокортицизма

- Провежда се аместителна терапия само с кортикостероиди. Не е необходимо заместване с минералокортикоиди.
- Хидрокортизон – 20 мг. (10+5+5 мг).
- Преднизон между 5 и 7,5 мг./дн.
- **Ефект от лечението** – Мониторирането на терапията се базира на клиниката поради липса на обективен лабораторен показател.
- Измерване на 24 ч. уринен свободен кортизол – маркер за предозиране
- Често се стига до предозиране и странични ефекти- остеопороза, затлъстяване, нарушен глюкозен толеранс.
- По време на леки заболявания се препоръчва **увеличаване** на пероралната доза 2-3 пъти. При сериозни заболявания /травми, операции/ се прилагат венозни апликации на хидрокортизон 100-150мг/д или метилпреднизолон: 80-120 мг. дн.
- **Задължително е пациентите да носят постоянно гривна**, която да обозначава болестта им, така че при спешен случай да им бъде поставен кортикостероид!!!

Лечение на хипотиреоидизма

- Преди започване на тиреоидна субституция с L-thyroxin трябва да се изключи кортизолов дефицит, за да не се провокира Адисонова криза поради ускорен кортизолов клирънс. Терапията с преднизолон или хидрокортизон трябва да предшества приемането на L-thyroxin.
- Дневна доза L-thyroxin: при млади 100 µcg, при възрастни – първоначално с 25 µcg и постепенно покачване на дозата до необходимата.
- Контрол на терапията: Измерване на fT4 – маркер за адекватна доза. Да се поддържа в горната граница на нормата.
- При предозиране на тиреоидните хормони е възможен неблагоприятен ефект върху ССС /предсърдно мъждене/ и костната плътност /особено на фона на други предпоставки като хипогонадизъм и дефицит на растежен хормон/.

Лечение на хипогонадизма

➤ Жени

- Жени над 50 г. - стандартно Хормонално заместително лечение. При дефицит и на АКТХ добавяне и на андрогени.
- При желание за фертилитет – рекомбинантни форми на ФСХ и ЛХ. При хипоталамична лезия – пулсативна терапия с LH-RH.
- **Мъже** – Тестостерон енантат 250 мг мускулно за 3 седмици. Орален тестостерон ундеканоат – 2-3 пъти дневно. Парциален хипогонадизъм. Тестостерон – пелети (400-600 мг) s.c. до 6 мес.

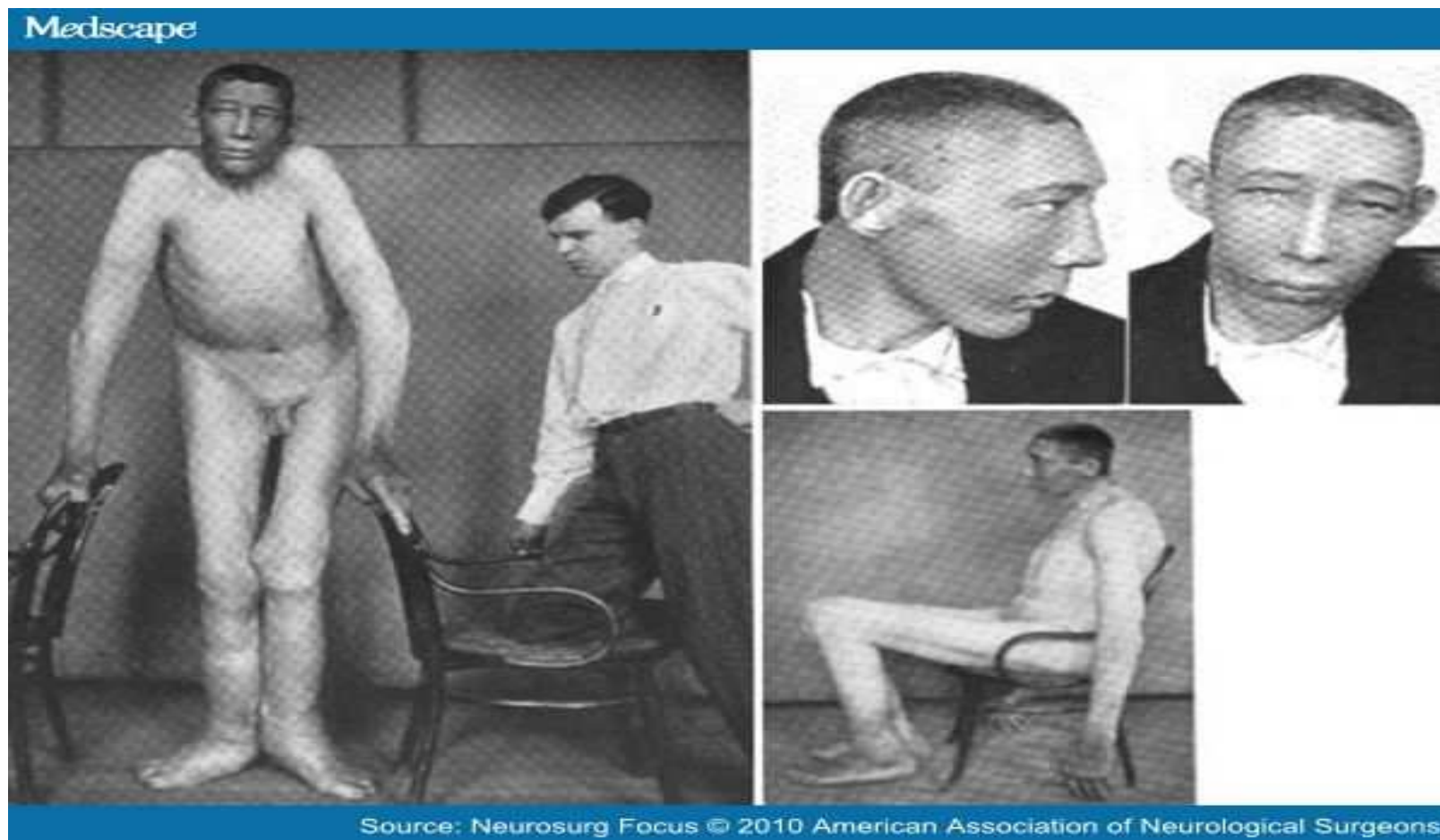
II. Хиперфункция на хипофизната жлеза

Хипофизни аденоми

- **Функцията** на хипофизата е под контрола на хипоталамичните освобождаващи хормони. Затова при повишена продукция на рилизийнг хормони от хипоталамуса може да се формира аденом, секретираш съответния хормон.
- Мутации в гените, отговорни за пролиферацията на клетките на аденохипофизата, произвеждащи тропни хормони.
- Свръхекспресия на рецептори, стимулиращи хормонална продукция – например, при пролактиноми има доказана генна свръхекспресия на рецептори за TRH и ПРЛ, при АСТН-секретиращи аденоми е доказана свръхексперсия на рецепторите за CRH.

Теория на Харвей Къшинг

Хипоталамична хиперсекреция, причиняваща хипофизарна жлезиста хипертрофия



Патогенеза на хипофизните тумори

- Хипофизните тумори представляват средно 10% от всички интракраниални неоплазми.
- Те аденоми, които секретират автономно хормони. Пролактиномите са най-чести.
- Според големината си се делят на:
 1. микроаденоми, под 1 см.и
 2. макроаденоми над 1 см.
- Част от тях са функционално “тихи”, откриват се случайно, т.н инциденталомии.
- Предимно са доброкачествени, растят бавно и могат да имат спонтанна регресия (пролактиноми)
- Някои от тях могат да бъдат агресивни с локална инвазия или компресия към подлежащите структури (аденоми, произхождащи от кортикотрофните клетки).

Клинична изява на хипофизните тумори

- **1.Симптоми, свързани с хормоналната свръхпродукция** - симптоми на хиперкортизолизъм при болните с АКТХ продуциращи аденоми; симптоми на акромегалия с аденоми секретиращи РХ.
- **2.Симптоми, свързани с механични ефекти на растящия тумор в sella turcica и извън нея** - главоболие, зрителни нарушения, пареза на ЧМ нерви и доброкачествена интракраниална хипертензия.
- **3.Симптоми на нарушена хипофизна функция.** Появата на отпадни симптоми се наблюдава при макроаденоми и се дължат на потискане на съответните хормонални зони, в резултат на хормоналната свръхпродукция на хормони от други зони. Класически примери са: хипогонадизъм при болни с пролактиноми или с акромегалия.

Пролактином

Клинична картина - жени

- **Галакторея** - изтичане на млечен секрет от едната или двете гърди извън периода на бременност, раждане и спиране на кърменето. Наблюдава се при около 80% от жените.
Стерилитет - повишена продукция на естрадиол и намалена секреция на прогестерон.
- **Аменорея** - липса на овулация, намалено либидо, сухота на влагалището.
- **Затлъстяване** от абдоминален тип- липса на естрогени
- **Намалена костна плътност** / ефект на Прл върху костния обмен?/

Пролактиноми - диагноза

- **Измерване на серумен пролактин**- след 10ч. сутринта и спазване на останалите условия,
- **Зрителни полета** /компютърна периметрия /
- **Рентгенография** на турско седло: “бобмиране” на турското седло напред и надолу
- **ЯМР**, задължително с контраст (гадолиний)
- **КТ** с задължително с контрастно усилване на образа

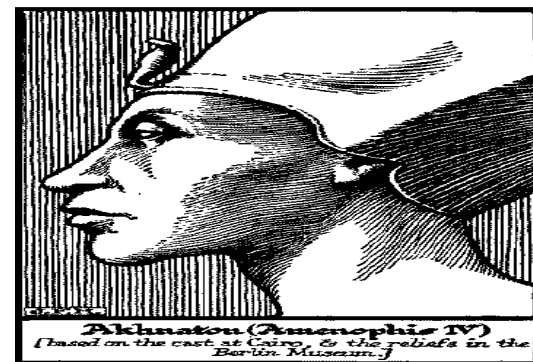
Лечение - пролактиноми

- Медикаментозното лечение е средство на първи избор
- **Bromocriptine** (Parlodel) - предпочитан медикамент, когато нивото на Прл е умерено повишено. Поради своите странични ефекти се прилага предимно преди нощния сън, ежедневно.
- **Cabergoline** (Dostinex). Без странични ефекти, вече приложим и за лечение на инфертилитет. Прилага се един или два пъти седмично.

Хирургично лечение

- **Метод на избор** когато медикаментозно лечение не е дало задоволителен резултат (аденоми със смесена прокукция на Прл и РХ).
- **Неуспешен ефект:** Макроаденоми – рецидиви (аденоми със смесена прокукция на Прл и АКТН).
- **Индикации за оперативно лечение:**
 - Макроаденоми с остро настъпил кръвоизлив (след раждане)
 - Макропролактиноми и планиране на бременност,
 - Прогресия в размерите на аденома, въпреки лечението,
 - Отпадна зрителна симптоматика, поради компресия на зрителната хиазма.

Акромегалия - История



Pierre Marie (1886 г.) първи дава описанието на болестта
“Acromegalia”

Medscape



Source: Neurosurg Focus © 2010 American Association of Neurological Surgeons

Акромегалия –клинична характеристика

- Акромегалията е заболяване възникващо в резултат на повишена продукция на растежен, соматотропен хормон от предния дял на хипофизната жлеза, поради аденом.
- Думата “акромегалия” е от гръцки произход и означава уголемени крайници, тъй като това е един от симптомите на болестта.
- Ако патологичното повишение на нивото на растежния хормон стане преди завършването на пубертета и затварянето на хрущялните зони на растеж в дългите кости, се наблюдава състоянието гигантизъм.

Акромегалия –патофизиологична характеристика

- Повишеното ниво на РХ, посредством действието на соматомедин или инсулиноподобен растежен фактор 1 довежда до повишен анаболен ефект и увеличаване на обема на костите и вътрешните органи.
- Растежният хормон е контраинсуларен хормон. Той повишава нивото на кръвната захар и стимулира свръх отделяне на инсулин от островните клетки в панкреаса, което води до тяхното изтощаване. Тези патогенетични механизми са водещи за възникване на симптоматичен захарен диабет.
- Нарастването на обема на аденома води до проявата на клиника, характерна за пространствозаемащ вътречерепен процес. Нейната тежест зависи от локализацията на аденома и неговите размери.

Акромегалия –клинична симптоматика

- Загрубяват чертите на лицето - т.н. “лъвско лице” (facies leontina). Кожата става на гънки (cutis gyrata);
- Уголемяват се дланите, стъпалата и черепа;
- Задебеляват устните и езика, говора на болните става провлечен; Уголемяват се челюстите и разстоянията между зъбите;
- Наблюдава се увеличаване на вътрешните органи;
- Болки и парестезии в китките и ръцете поради синдром на карпалния канал;
- Нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет;
- Ранна менопауза и вторична аменорея;
- Сърдечна недостатъчност поради хипертрофична кардиомиопатия;
- Белодробна хипертония и сънна апнея,
- Висока честота на тумори на дебелото черво.

Медикаментозно лечение на акромегалията със соматостатинови аналози

- **Октреотид** (Sandostatin) или **Ланреотид** (Somatuline) са синтетични форми на хормона соматостатин, който спира производството на РХ.
- Те са дългодействащи форми, за интрамускулно инжектиране на всеки 2-4 седмици.
- При продължителна употреба **Октреотид** инхибира секрецията на ензими от стомашно-чревния тракт и функцията на панкреаса и причинява храносмилателни проблеми. Около 25% от пациентите развиват асимптоматична холелитиаза. В някои случаи, лечението с октреотид **може да причини диабет** поради това, че **somatostatin** и неговите аналози могат да инхибират освобождаването на инсулин.
- От друга страна, октреотидът може да намали необходимостта от инсулин при пациенти с акромегалия.

Медикаментозно лечение на акромегалията с агонисти на РХ рецепторите

- Най-новото направление в медикаментозното лечение на акромегалията е използването на антагонисти на хормоналните рецептори на РХ . Единственият член на това семейство е **pegvisomant (Somavert)**. Той блокира свързването на РХ с неговите рецептори и контролира активността на акромегалията при почти всички пациенти.
- **Pegvisomant** се прилага подкожно чрез инжекции един път дневно. Възможно е комбиниране на дългодействащи аналози на соматостатин и седмични инжекции на pegvisomant.

Хирургично лечение при акромегалия

Хирургията е най-успешна при пациенти:

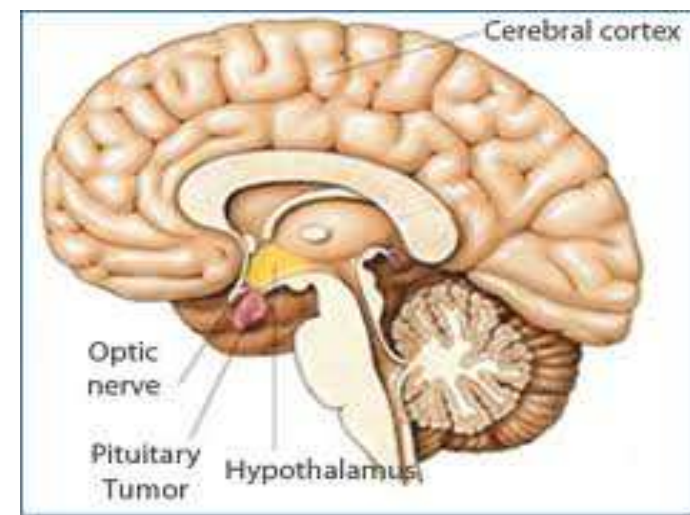
- с нива на РХ под 40 нг/мл, преди операцията и
- с тумори на хипофизата, не по-големи от 10 мм в диаметър.

Успехът зависи от умениято и опита на хирурга.

- Най-добрият критерии за хирургически успех е нормализиране на РХ и IGF-1 нивата.
- В идеалния случай, РХ трябва да бъде по-малък от 2 нг / мл след орално натоварване на глюкоза.

Усложненията на операцията:

- ликворея,
- менингит и
- хипофизарна хипофункция.



Лъчева терапия

- Лъчевата терапия е показана за първично лечение, както и за комбинирано лечение - оперативно или медикаментозно.
- Тя се предпочита при пациенти с остатъчен тумор или рецидив.
- Радиационната терапия се прилага в разделени дози в продължение на 4-6 седмици.
- Това лечение намалява нивата на РХ с около 50% в продължение на 2 до 5 години.
- Пациентите, които са наблюдавани в продължение на повече от 5 години, показват значително по-нататъшно подобряване.
- **Усложнения:**
 - загуба на зрение
 - мозъчна травма,
 - хипофизарна хипофункция