



Υποθαλαμος- Υπόφυση Παθολογία

Μ. Τζανέλα

Ενδοκρινολόγος

Κλινική Ενδοκρινολογίας Διαβήτη και Μεταβολισμού

ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»



Παθολογία υποθαλάμου –υποφύσεως

- ❖ **Υποφυσιακοί** (αδενώματα, γαγγλιονευρινώματα, αστροκυττώματα) και **παραϋποφυσιακοί όγκοι** (κρanioφαρυγγιώματα, χορδώματα, γλοιώματα οπτικού νεύρου, μεταστάσεις από Ca μαστού και πνεύμονα, κ.α.)
- ❖ **τραυματισμοί- ακτινοβολία- κενό τουρκικό εφίππιο**
- ❖ **αγγειακά αίτια** (αποπληξία της υποφύσεως, σ. Sheehan's, αγγειίτις, ανεύρισμα έσω καρωτίδας)
- ❖ **διηθητικά νοσήματα- λοιμώξεις** (σαρκοείδωση, αιμοχρωμάτωση, αμυλοείδωση, ιστιοκύττωση Langerhans', υποφυσίτις, φυματίωση, αποστήματα)

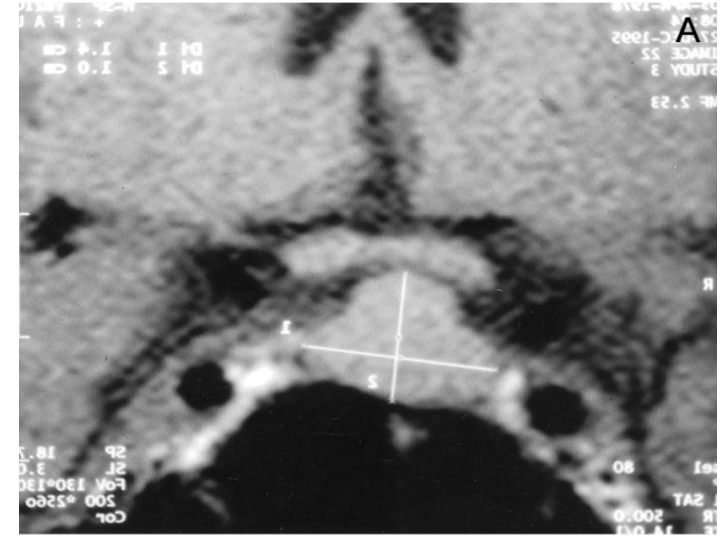
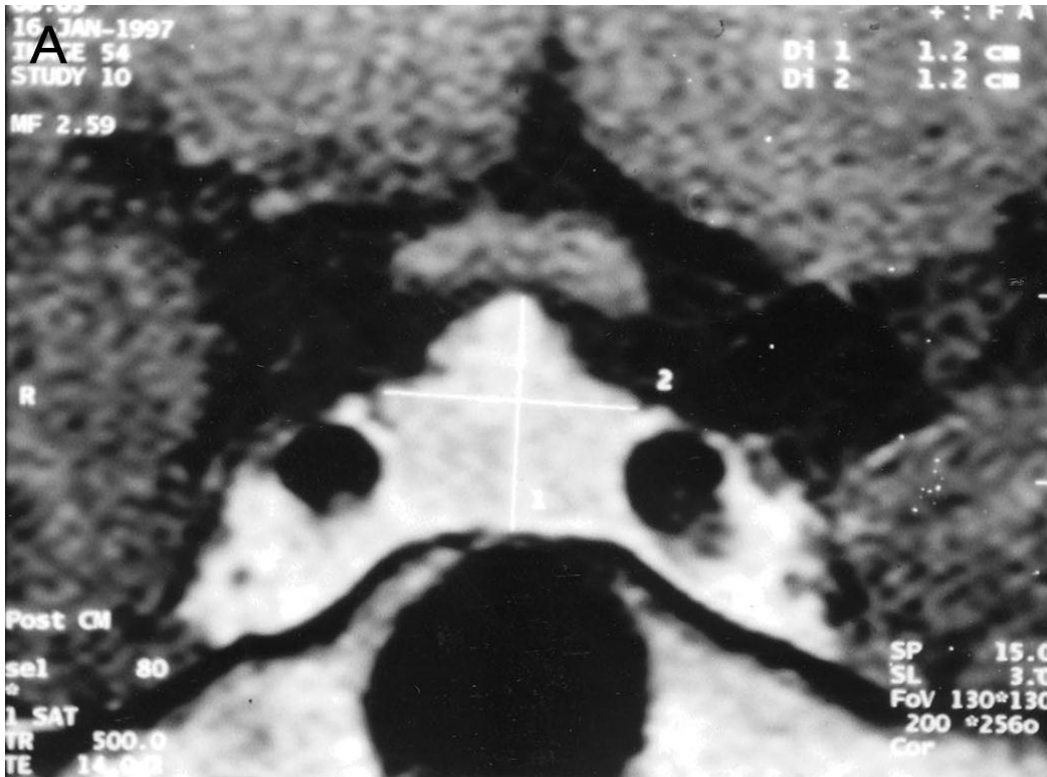


Φυσιολογικό μέγεθος υπόφυσης

- ❖ Φυσιολογικό όριο τα 9 mm
- ❖ νεαρά άτομα εφηβικής ηλικίας
- ❖ εγκυμοσύνη
 - οριακά αυξημένο μέγεθος υπόφυσης



«φυσιολογική υπερπλασία της υπόφυσης»



Chanson P, et al. JCEM 2001



Επιδημιολογία

- ⊙ μελέτες αυτοψίας : συχνότητα 10,6%
 - ίση κατανομή ανάμεσα στα δυο φύλα και τις διάφορες ηλικιακές ομάδες (16-86 χρ),
- ⊙ η πλειοψηφία είναι μικροαδενώματα.
 - η αύξηση των μικρο- σε μακρο-αδενώματα είναι μάλλον σπάνια
 - (Molitch, ME, Best Practice & Res Clin Endocr Metab (2009)
- ⊙ σε ανοσοϊστοχημική μελέτη
 - 39,5% θετικά για PRL,
 - 13,8% για ACTH,
 - 7,2% για γοναδοτροπίνες ή α-υποομάδα,
 - 1,8% για GH,
 - 0,6% για TSH και
 - 3,0% για πολλαπλές ορμόνες.



Επιδημιολογία

❖ Απεικονιστικές μελέτες :

- μικροαδενώματα 4-20% στην CT και 10-38% στην MRI εγκεφάλου
- μακροαδενώματα 0,2% σε CT και 0,16% σε MRI εγκεφάλου

❖ Υποφυσιακοί όγκοι με κλινική σημειολογία:

- 78 ως 94 περιπτώσεις /100.000

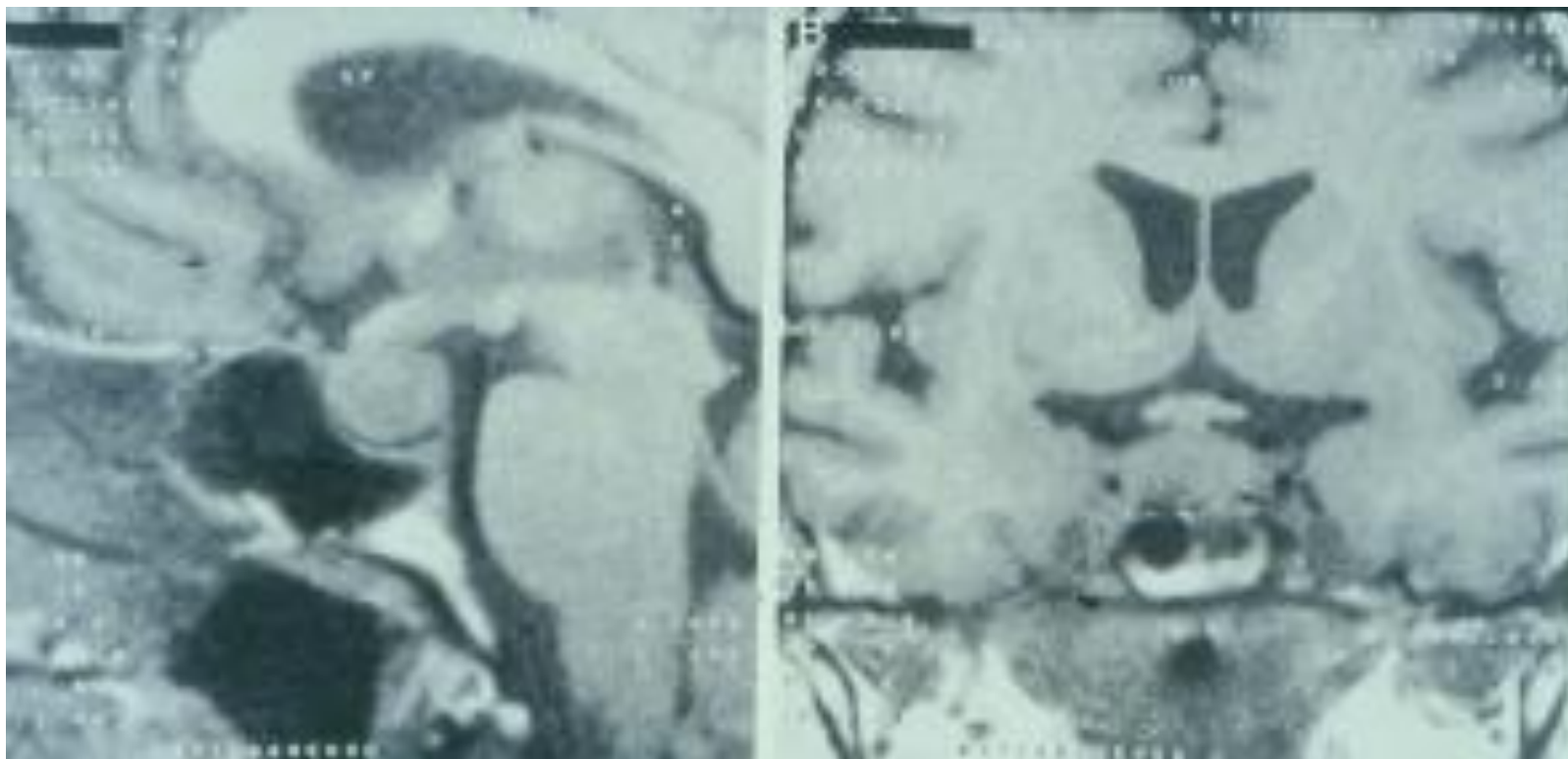


Διερεύνηση ασθενούς με παθολογική μορφολογία στην Υ-Υ περιοχή

- ❖ Αδένωμα υπόφυσης ή μάζα άλλης αιτιολογίας;



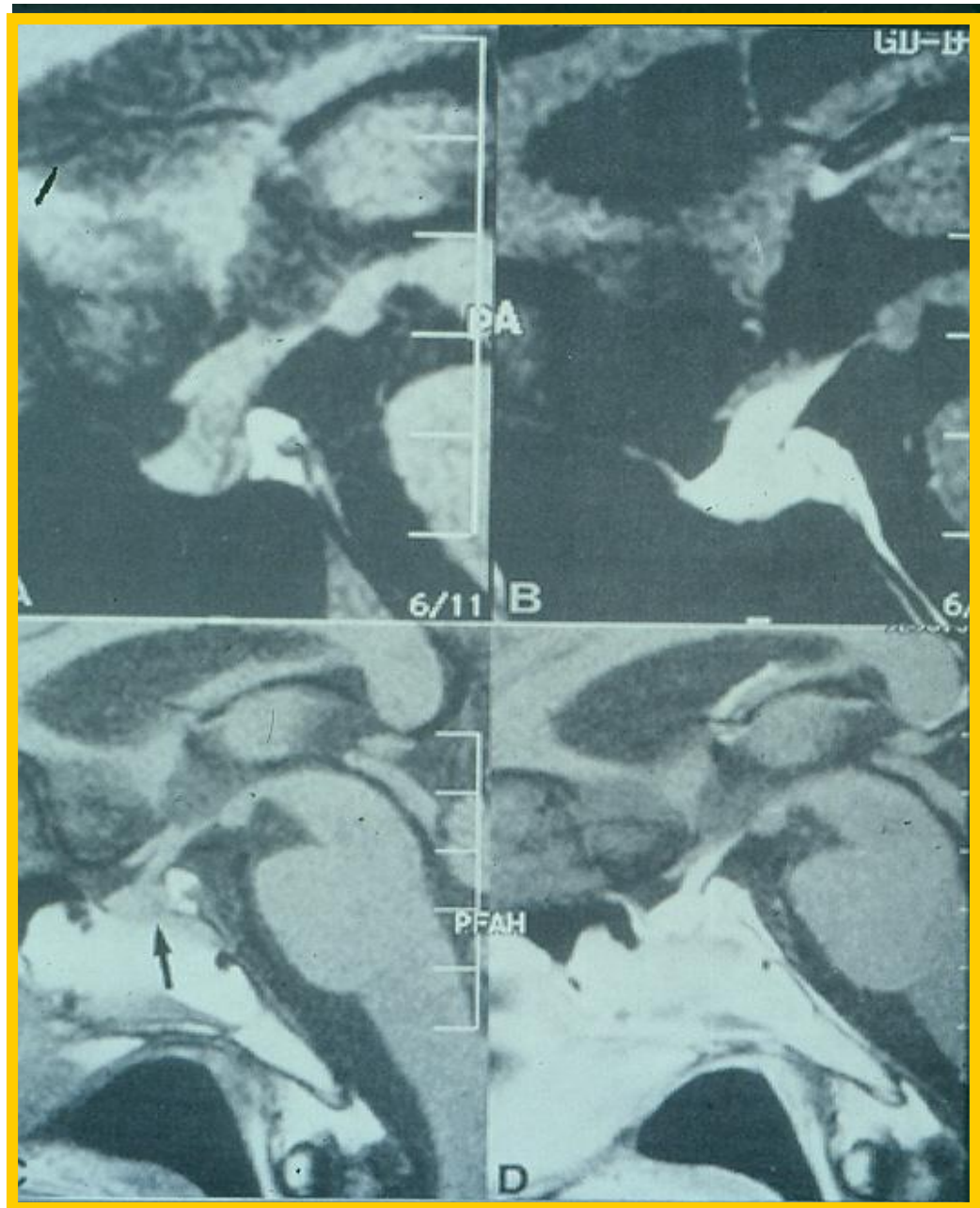
Λεμφοκυτταρική υποφυσίτις





ΤΒ

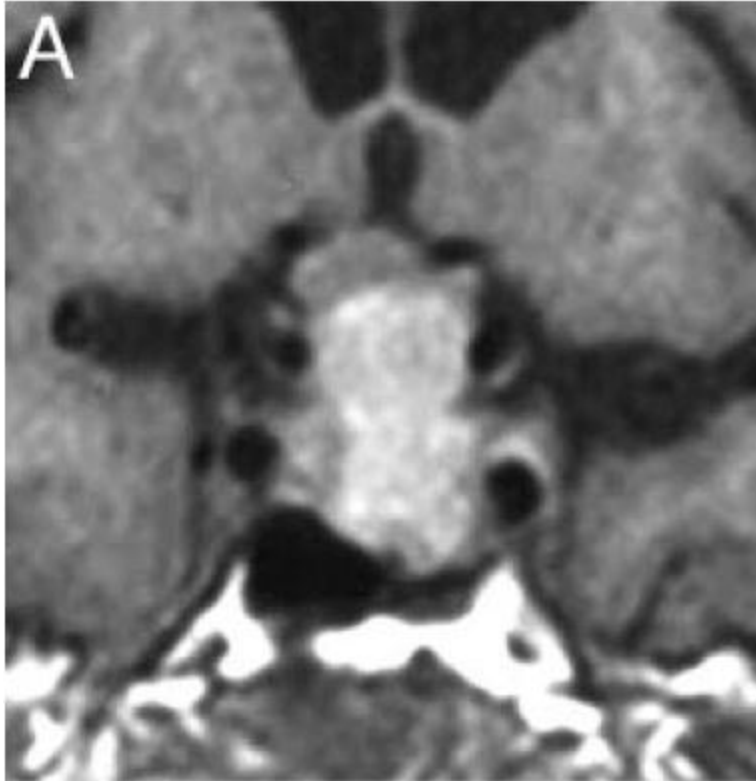
ΥΠΟΦΥΣΙΤΙΣ



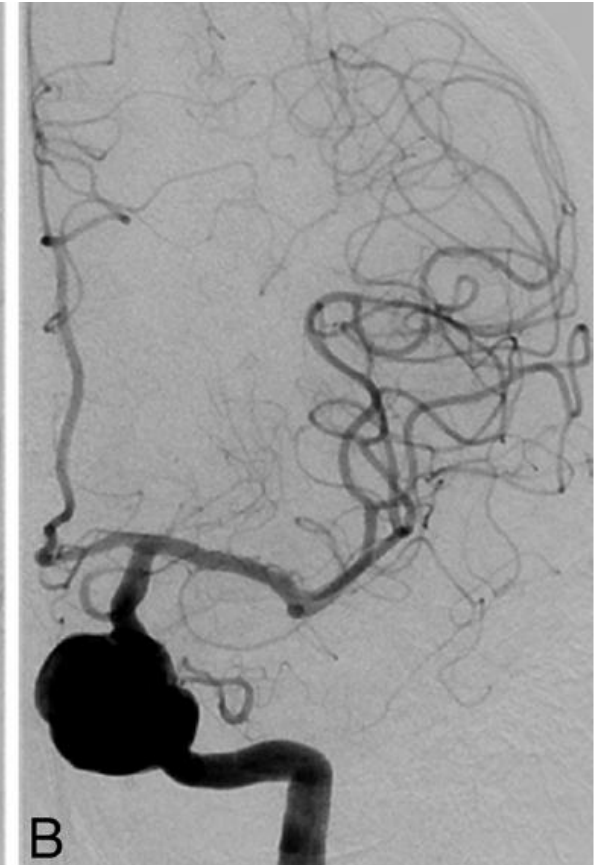
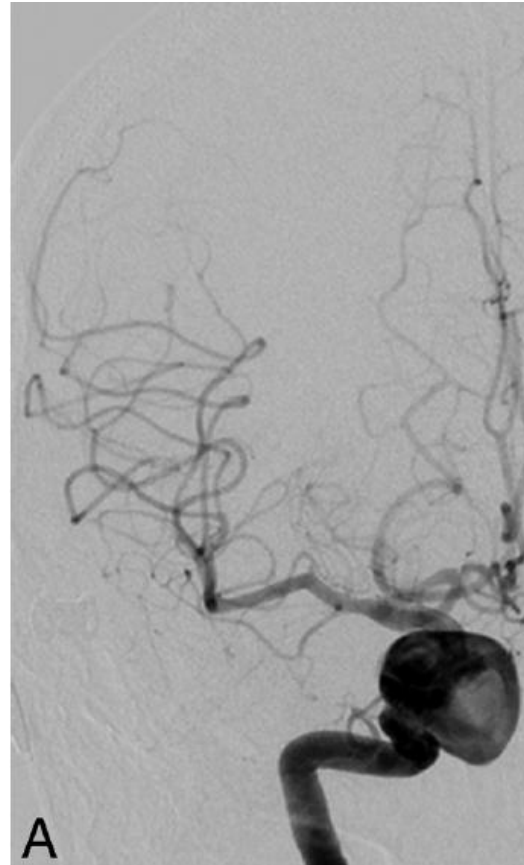
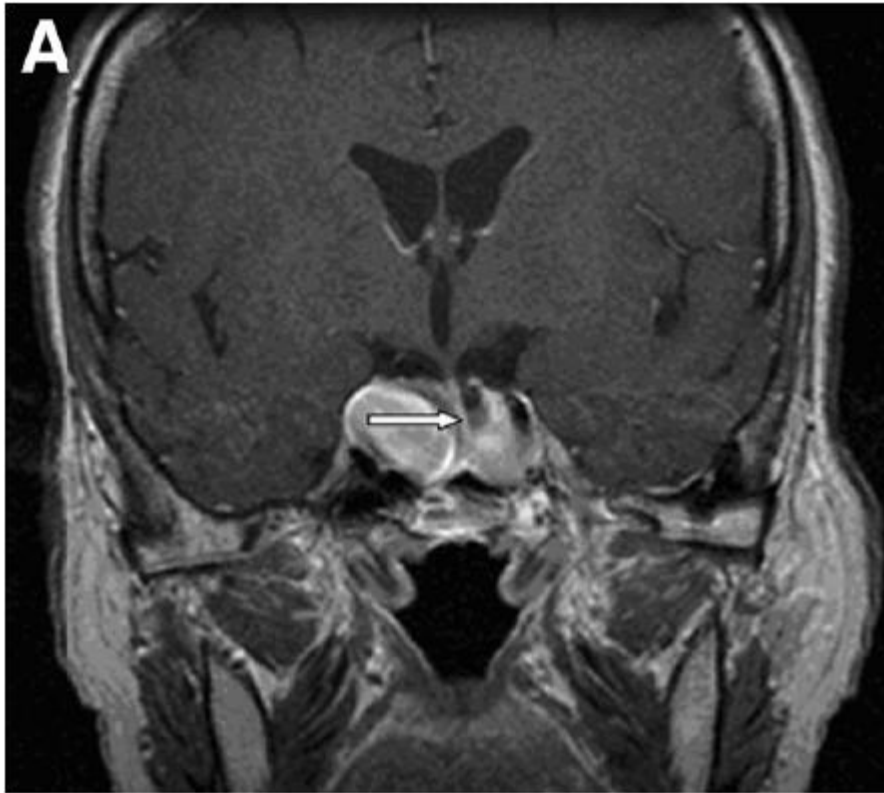


Tumors Metastatic to the Pituitary Gland: Case Report and Literature Review

JOHN KOMNINOS, VARVARA VLASSOPOULOU, DESPINA PROTOPAPA, STEFANOS KORFIAS, GEORGE KONTOGEOORGOS, DAMIANOS E. SAKAS, AND NICOLAS C. THALASSINOS



Ανευρύσματα





Διερεύνηση ασθενούς με παθολογική μορφολογία στην Υ-Υ περιοχή

- ❖ Αδένωμα υπόφυσης ή μάζα άλλης αιτιολογίας;
- ❖ Ορμονική έκκριση;



Αδενώματα υπόφυσης

- ❖ ορμονοεκκριτικά
 - το προλακτίνωμα (υπερεκκρίνει PRL),
 - το σωματοτρόπο αδένωμα (υπερεκκρίνει αυξητική ορμόνη και προκαλεί μεγαλακρία),
 - και το κορτικοτρόπο αδένωμα (υπερεκκρίνει ACTH και προκαλεί σύνδρομο Cushing).
- ❖ μη ορμονοεκκριτικά
- ❖ μικρο- (<10mm) και μακροαδενώματα (>10mm).
 - Ήπια ορμονική υπερέκκριση
 - Υποκλινική συμπτωματολογία
 - θετική χρώση στην ανοσοϊστοχημεία για υποφυσιακές ορμόνες (silent)



♂ 45 ετών

- ❖ Προ 3ετίας παρουσίασε διαταραχές όρασης - βυθοσκόπηση(-)
- ❖ Τον 11/2015 παρουσίασε αίσθημα ζάλης με συνοδό αστάθεια κατά την βόδιση





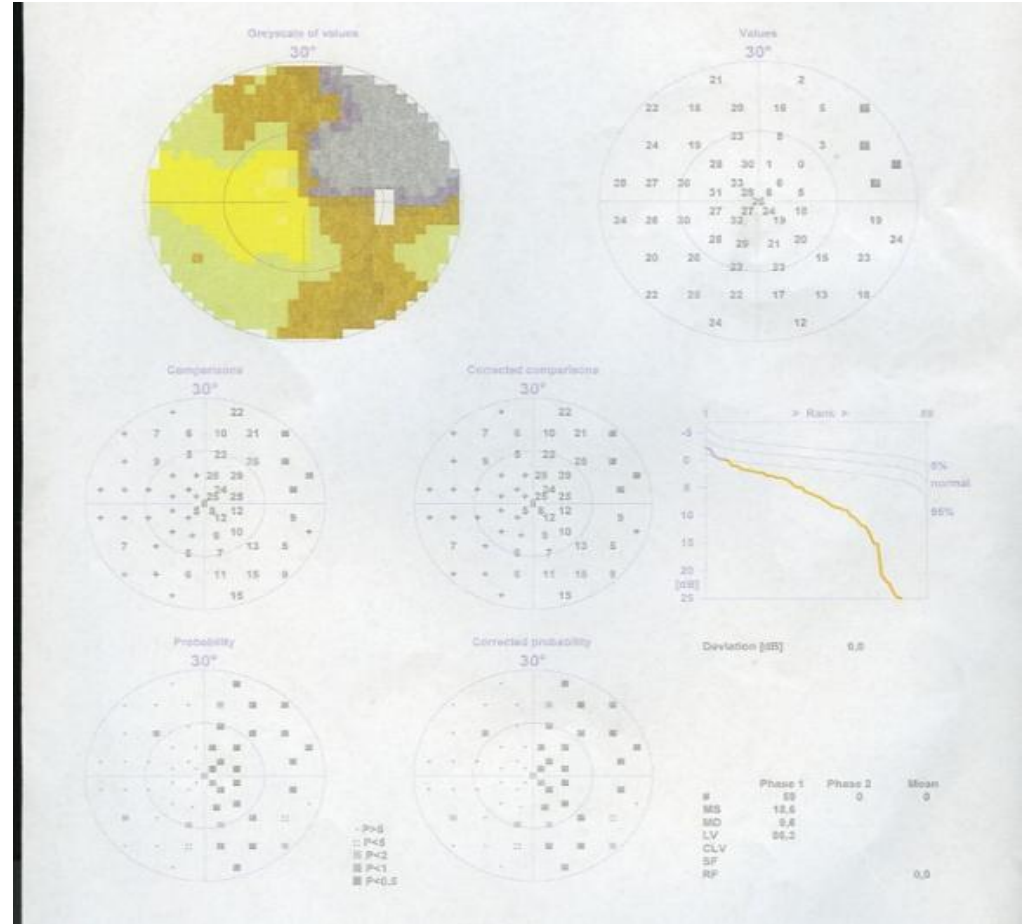
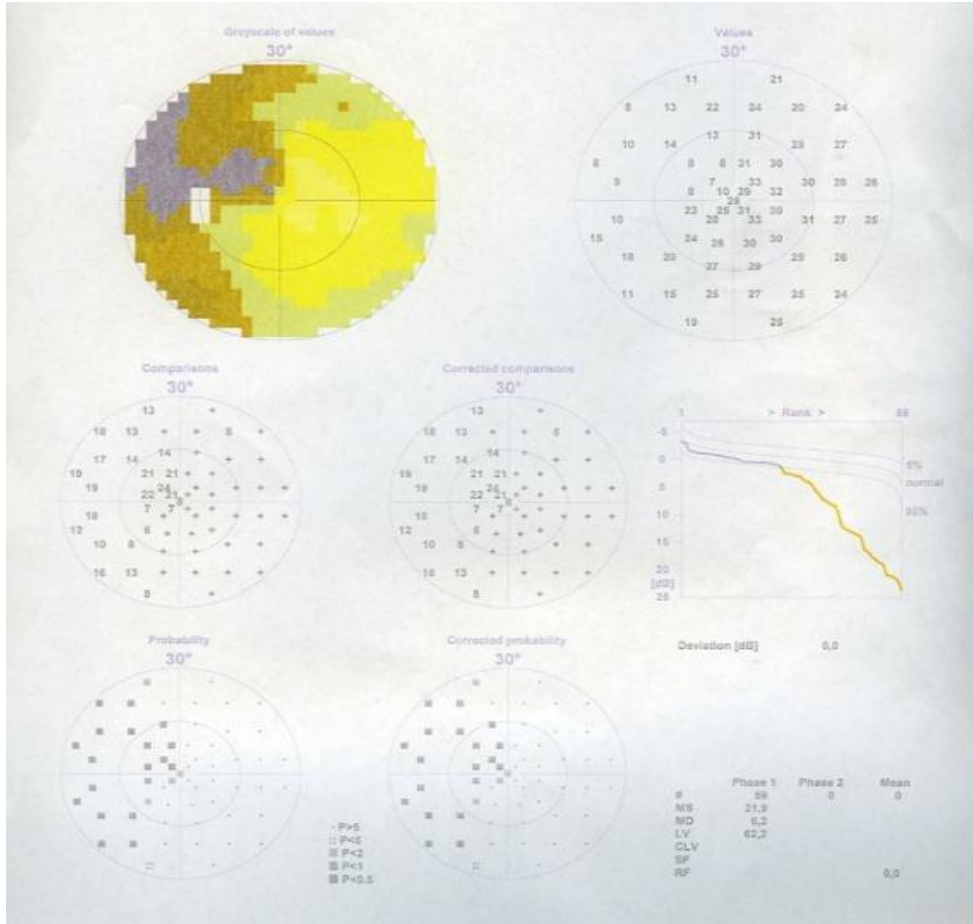
Διαγνωστική προσέγγιση

1. Βιοψία ?
2. Οπτικά πεδία ?
3. Προσδιορισμός ορμονοεκκριτικής δραστηριότητας ?
4. Διερεύνηση υποφυσιακής ανεπάρκειας ?



Διερεύνηση ασθενούς με παθολογική μορφολογία στην Υ-Υ περιοχή

- ❖ Αδένωμα υπόφυσης ή μάζα άλλης αιτιολογίας;
- ❖ Ορμονική έκκριση;
- ❖ Μακροαδένωμα
 - Επάρκεια υποφυσιακών ορμονών;
 - Οπτικά πεδία, νευροπληγίες





εκτίμηση για υπερλειτουργία της υπόφυσης

- ❖ Προσδιορισμός προλακτίνης
 - Μακροπρολακτίνης
 - Σε μακροαδενώματα και σε αραίωση 1/100
- ❖ IGF-I
- ❖ Overnight αναστολή της κορτιζόλης με 1 mg δεξαμεθαζόνη



εκτίμηση για υπολειτουργία της υπόφυσης (σε μακροαδενώματα)

- ❖ Πρωΐνή κορτιζόλη,
- ❖ fT4
- ❖ Τεστοστερόνη στους άνδρες
- ❖ Γοναδοτροφίνες στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες
 - Η γοναδική λειτουργία στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να εκτιμηθεί από το ιστορικό και την φυσική εξέταση.



♂ 45 ετών

- 11/2015:
- κορτιζόλη 15 $\mu\text{g}/\text{dl}$
- PRL > 2000ng/ml
- Τεστοστερόνη 103 ng/dl



ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ

- ❖ σταθερή και κατ' επανάληψη ανεύρεση αυξημένων τιμών της προλακτίνης ορού, σε περιόδους εκτός εγκυμοσύνης ή γαλουχίας.
- ❖ Η πιο συχνή υποθαλαμο-υποφυσιακή διαταραχή



ΔΙΑΦΟΡΟ-ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑΣ

- ❖ Προλακτίνωμα
- ❖ Όγκοι υποθαλάμου - υπόφυσης (μακροαδενώματα)
- ❖ Φάρμακα
 - Μείζονα ηρεμιστικά (φαινοθειαζίνες, αλοπεριδόλη)
 - Ανταγωνιστές της δοπαμίνης (μετοκλοπραμίδη)
 - Αντικαταθλιπτικά (ιμιπραμίνη, αμιτρυπυλίνη)
 - Αντιυπερτασικά (α-μεθυλδόπα, ρεσερπίνη, βεραπαμίλη)
 - Οιστρογόνα
 - Οπιοειδή
 - Σιμετιδίνη
- ❖ Υποθυρεοειδισμός
- ❖ Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.
- ❖ Άσκηση
- ❖ Καταστάσεις έντασης (stress)
- ❖ Γεύμα
- ❖ Ερεθισμός θωρακικού τοιχώματος



♂ 45 ετών

- → αγωγή με καμπεργολίδη 0,5 mg ημερησίως
- 2/2016 (1 μήνα: υπό αγωγή με καμπεργολίδη):
Τεστοστερόνη 290ng/dl, PRL 38 ng/ml
- 8/2016 (6 μήνες υπό αγωγή με καμπεργολίδη):
Τεστοστερόνη 480 ng/dl, PRL 7 ng/ml



PCC: 113714203230153

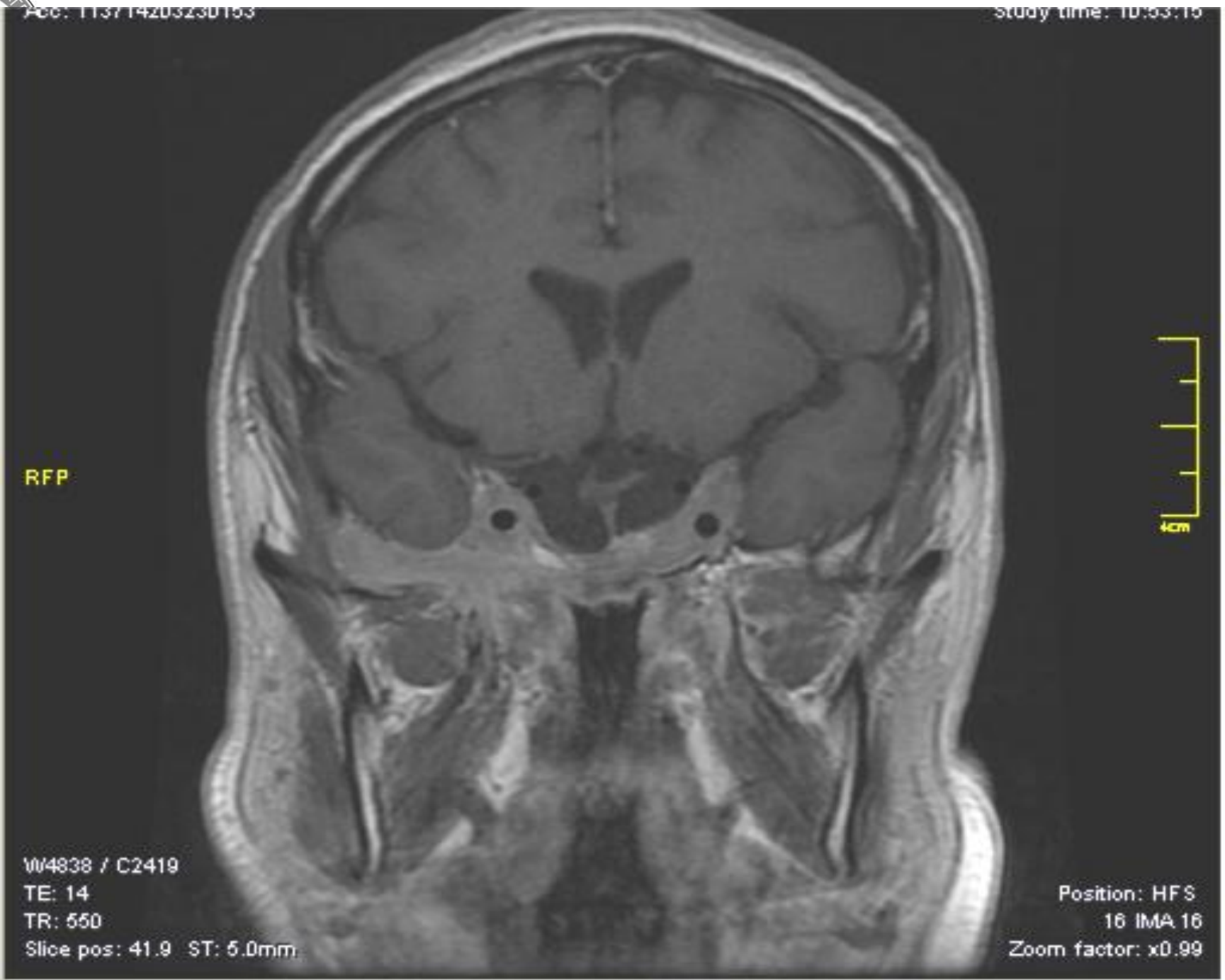
Study time: 10:53:15

RFP



W4838 / C2419
TE: 14
TR: 550
Slice pos: 41.9 ST: 5.0mm

Position: HFS
16 IMA.16
Zoom factor: x0.99





- ❖ Πως θα συνεχιστεί η αντιμετώπιση;
 - Διακοπή αγωγής ?
 - Μείωση της δόσης ?
 - Ακτινοβολία ?

- ❖ Μετά διετία αν η προλακτίνη είναι χαμηλή και το μέγεθος του αδενώματος έχει μειωθεί επιτρέπεται η σταδιακή μείωση της δόσης της καμπεργολίδης



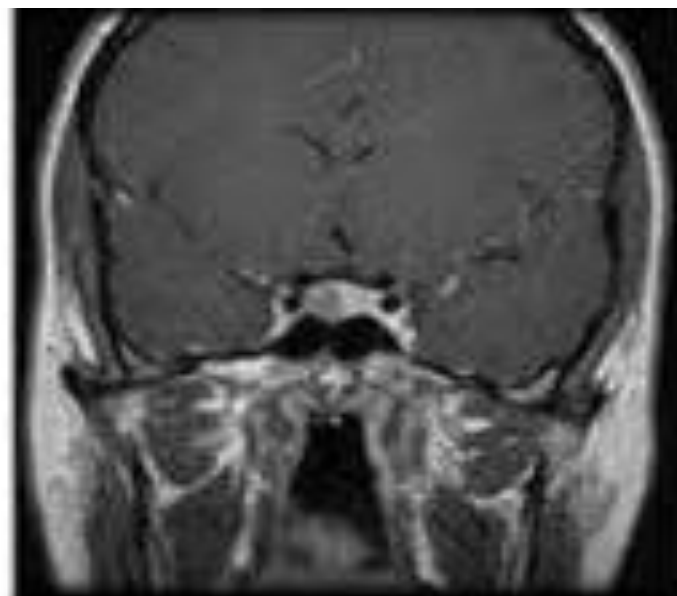
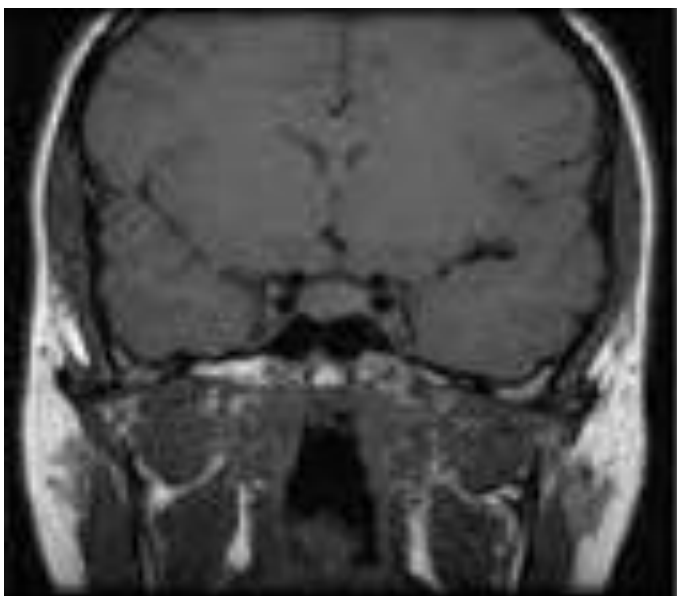
♀, 22 ετών

- ❖ 2004 1^η εγκυμοσύνη
- ❖ 2006 (22 ετών) διαταραχές εμμηνορρυσίας
- ❖ ΚΕ κφ
- ❖ FSH =1,2 mIU
- ❖ Προλακτίνη=146,85 ng/ml



♀, 22 ετών

- ❖ Επιβεβαίωση υπερπρολακτιναιμίας
- ❖ MRI αδένωμα 7 mm





♀, 22 ετών

- ❖ Έναρξη αγωγής με καμπεργολίδη 3mg/εβδ
- ❖ PRL 50 ng/ml
- ❖ MRI αδένωμα 7 mm
- ❖ 2009 αμηνόρροια
- ❖ 2^η εγκυμοσύνη

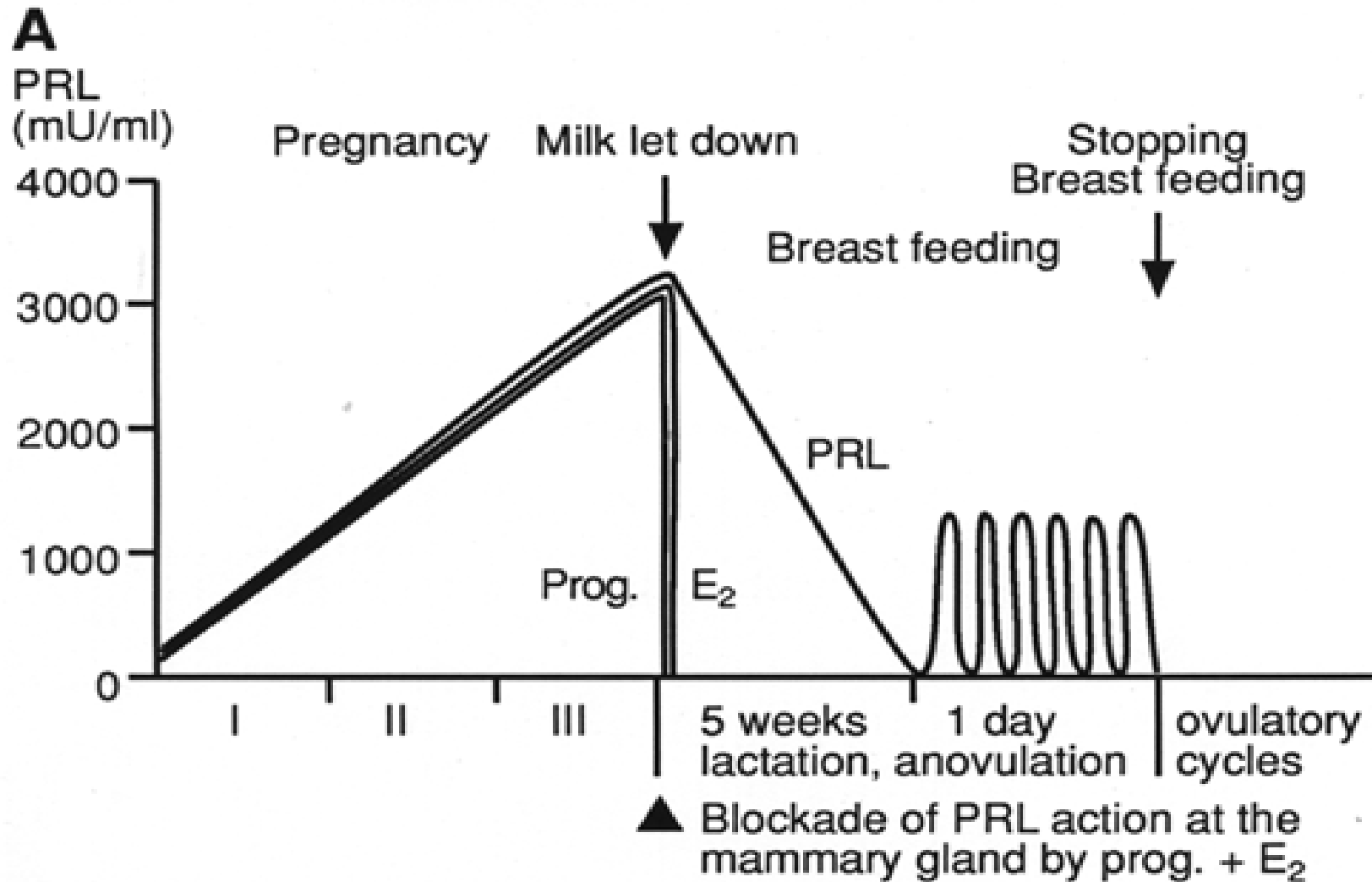


Στην κύηση

- Ο κίνδυνος για αύξηση ενός μικροαδενώματος είναι μικρός
- Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε μακροαδένωμα
 - συνέχιση της αγωγής με αγωνιστές ντοπαμίνης και η καμπεργολίδα είναι ασφαλής
- Η διενέργεια MRI υπόφυσης δεν είναι εύκολη κατά την κύηση (ερωτήματα για τη δράση του ηλεκτρομαγνητικού πεδίου στο κύημα, τεχνική – πιθανός φόβος μητέρας κλπ.)



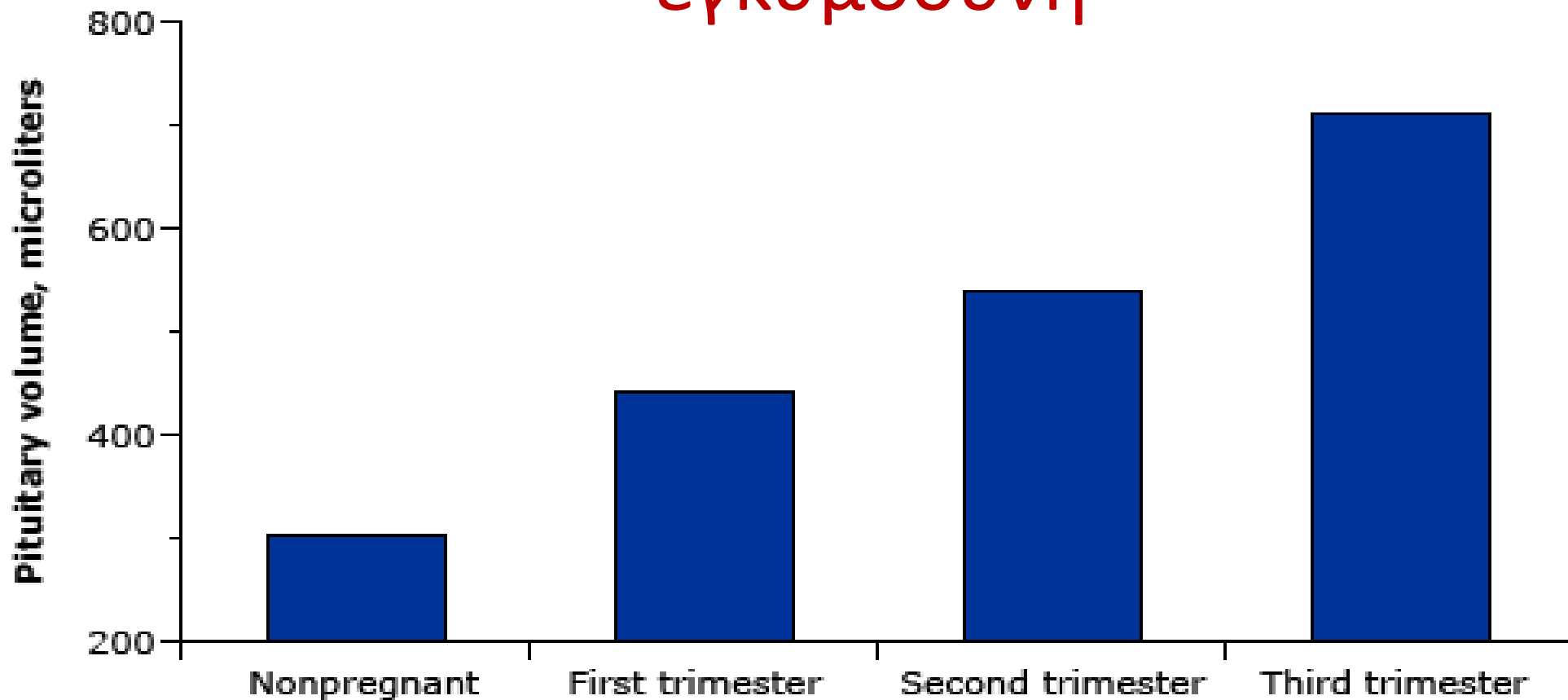
Pattern of PRL during normal pregnancy



- Τα επίπεδα της προλακτίνης αυξάνονται στην κύηση άρα η μέτρηση της προλακτίνης δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη



Το μέγεθος της υπόφυσης αυξάνεται στην εγκυμοσύνη



MRI –μέγεθος της υποφυσης πριν και κατά την κύηση σε γυναίκες 19-23 χρ

Data from: Gonzales JG, Elizondo G, Saldivar D, et al. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. Am J Med 1988; 85:217.



ΑΡΑ

- ❖ Κλινική παρακολούθηση της ασθενούς
- ❖ Καταγραφή πιθανών κεφαλαλγιων ή νέας εμφάνισης κεφαλαλγίας
- ❖ Έλεγχος οπτικών πεδίων ανα 2-3 μήνες
- ❖ Σε περίπτωση κεφαλαλγιών με διαταραχή οπτικών πεδίων → ενδειξη διενεργείας MRI



- ❖ Εάν το αδένωμα προκαλεί διαταραχή των οπτικών πεδίων παρά τη χορήγηση αγωνιστή ντοπαμίνης υπάρχει ένδειξη για επέμβαση η οποία όμως μπορεί να γίνει μετά το 2^ο τρίμηνο



ΠΡΙΝ από πιθανή κύηση

- Ενημέρωση της ασθενούς και του συντρόφου της για τους κινδύνους της εγκυμοσύνης
- δηλαδή
 - αύξηση του μεγέθους του αδενώματος
 - και έκθεση του εμβρύου στους αγωνιστές ντοπαμίνης ?



Προλακτίνωμα

- ❖ προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
 - διαταραχές της εμμήνου ρύσεως (15-20% των περιπτώσεων αμηνόρροιας) και υπογονιμότητα.
 - γαλακτόρροια (αυτόματη ή μετα απο πίεση).
- ❖ Στους άνδρες και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διαγιγνώσκεται με σημαντικά μικρότερη συχνότητα,
 - μείωση της libido,
 - ανικανότητα (στους άνδρες),
 - συμπτωματολογία χωροκατακτητικής βλάβης.



Θεραπευτική αντιμετώπιση

στόχοι της θεραπείας

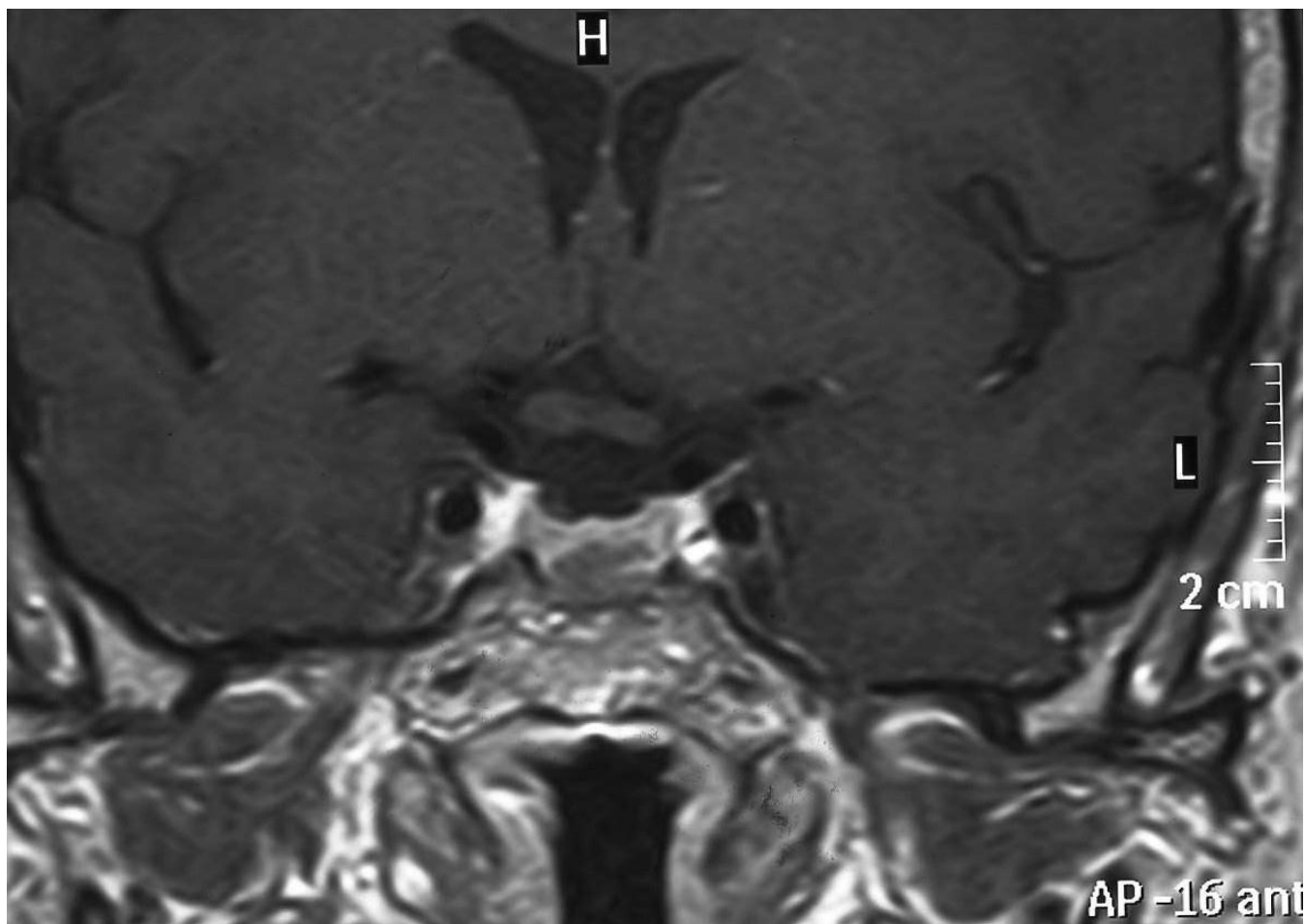
- ❖ έλεγχος της χωροκατακτητικής επεξεργασίας και των επιπλοκών της
- ❖ έλεγχος του υπερπολακτιναιμικού υπογοναδισμού και των επιπτώσεών του (στείρωση, διαταραχή εμμήνου ρύσεως, σεξουαλική ανεπάρκεια, οστεοπόρωση).

Θεραπευτικά μέσα

- ❖ χορήγηση αγωνιστών της ντοπαμίνης
- ❖ την διασφηνοειδική αφαίρεση του αδενώματος (μόνο στα μικροπρολακτινώματα)
- ❖ την ακτινοθεραπεία (μόνο στα μακροπρολακτινώματα)



64 ♀, 2003







	12/2003	03/2007	05/2008	11/2009		11/2011	
GH ng/ml	1	1,41	0,74	0,48		0,48	
IGF1 ng/ml	137	246	149			245	
OGTT, GH	0,7→8,1	1,17→3,12	0,4→2,1	0,35→2,3		0,5→1,8	

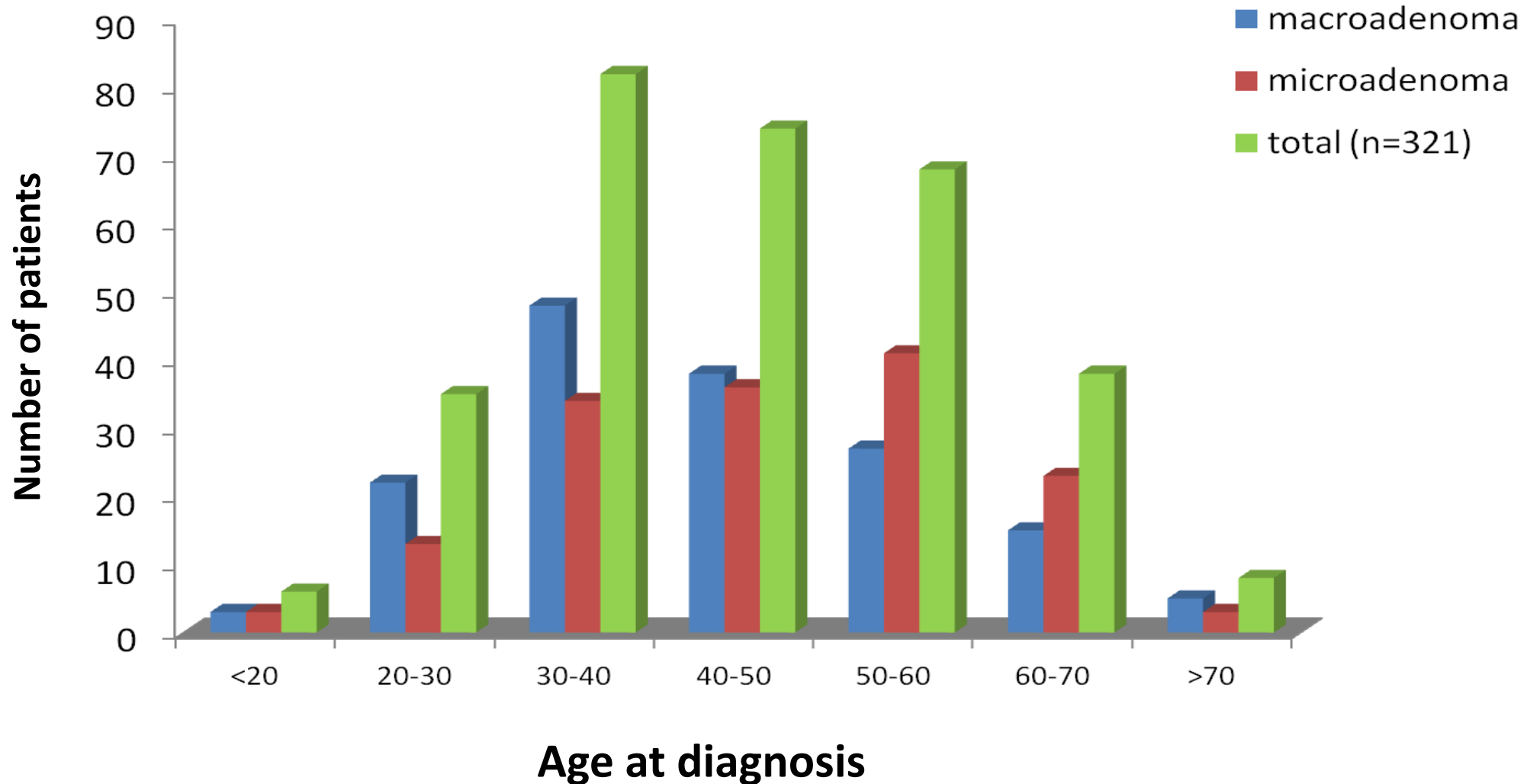


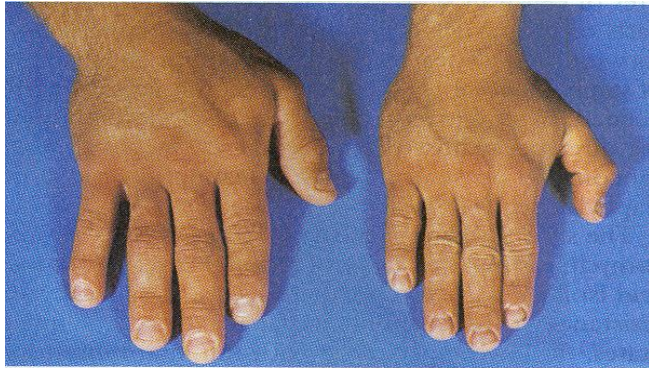
Επιδημιολογία της μεγαλακρίας

- ❖ Επίπολασμός: 38-124/1.000.000
- ❖ Επίπτωση: 3/1.000.000/year
- ❖ Άνδρες / Γυναίκες = 1

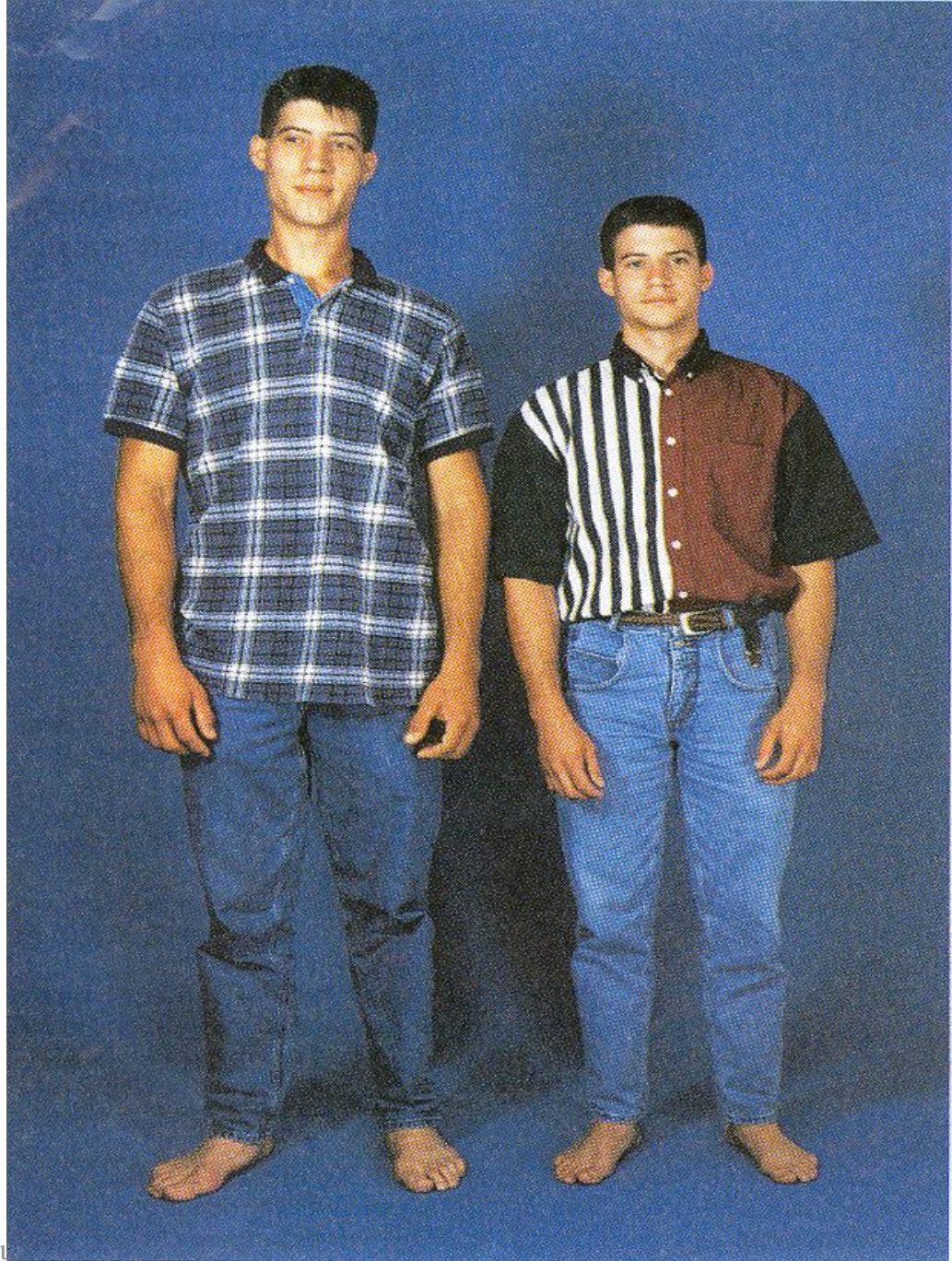
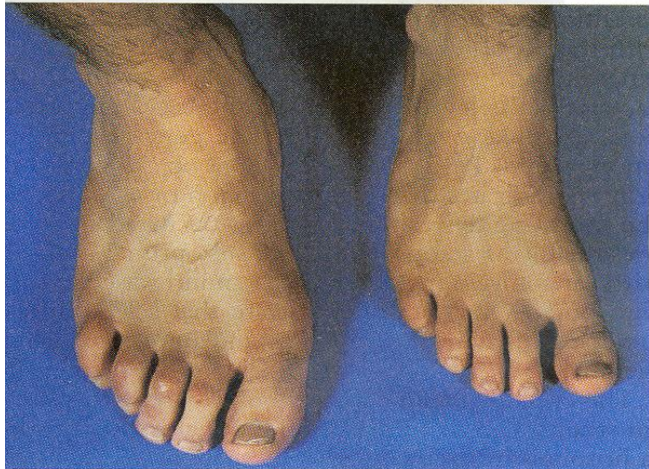


Age distribution at diagnosis (Evangelismos registry)





B



2-11-2005

Μετεκπαιδευτι

Μεταβολισμού

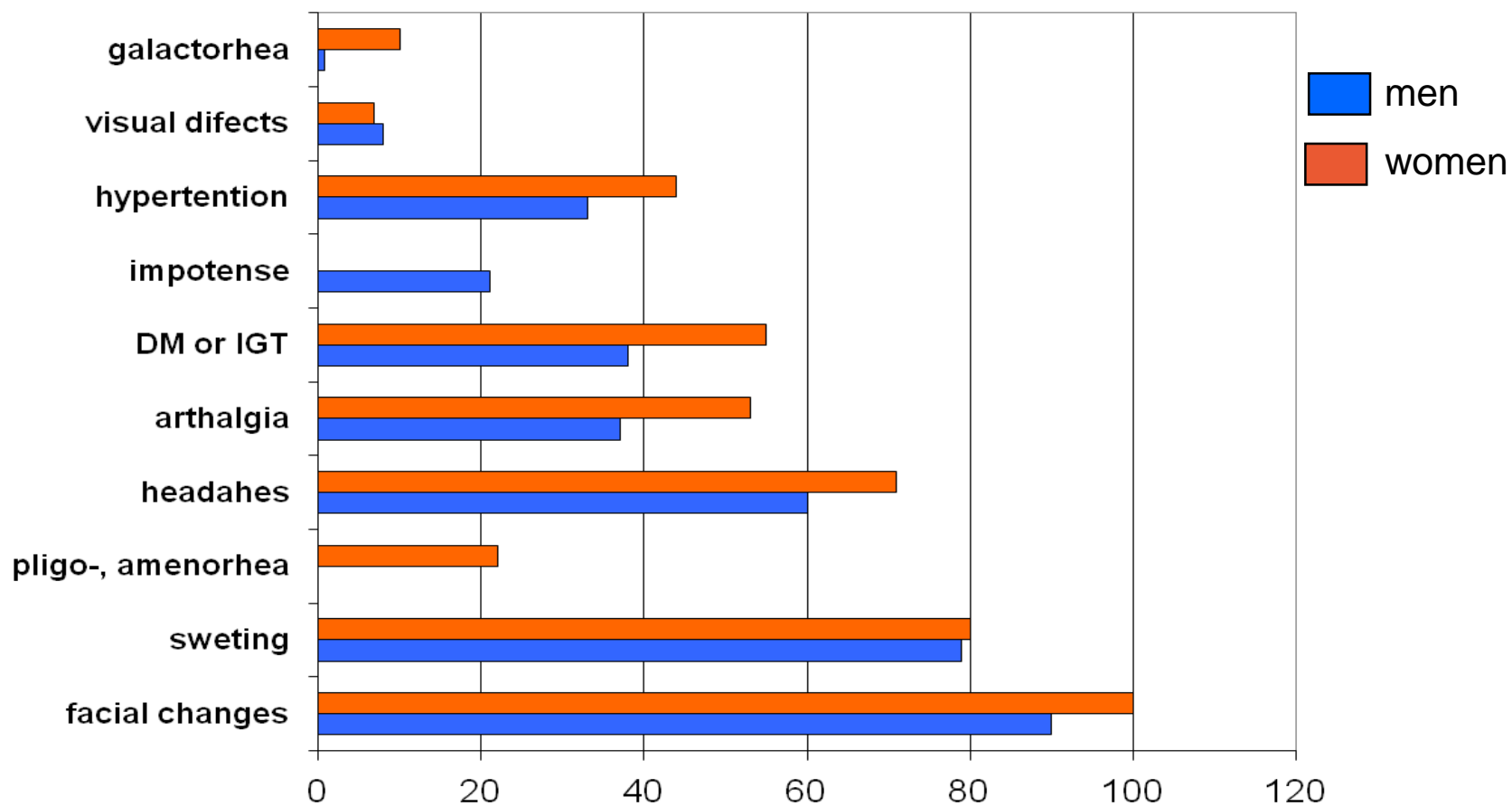


2-11-2005

Μετεκπαιδευτικά μαθήματα Ενδοκρινολογίας και
Μεταβολισμού



Κλινικά χαρακτηριστικά (Evangelismos registry)



% των ασθενών



ΦΜ ♀, 61 ετων

❖ 7°/2006 συμπτωματολογία

- IGF-1:876 ng/ml, (116-220),
- GH nadir :2,1 ng/ml στη δοκιμασια OGTT)
- αδένωμα 2x2,5 cm

❖ 3° /2007 TSS

- Ιστολογική: σωματοτρόφο αδένωμα υπόφυσης (ki-67<1%).

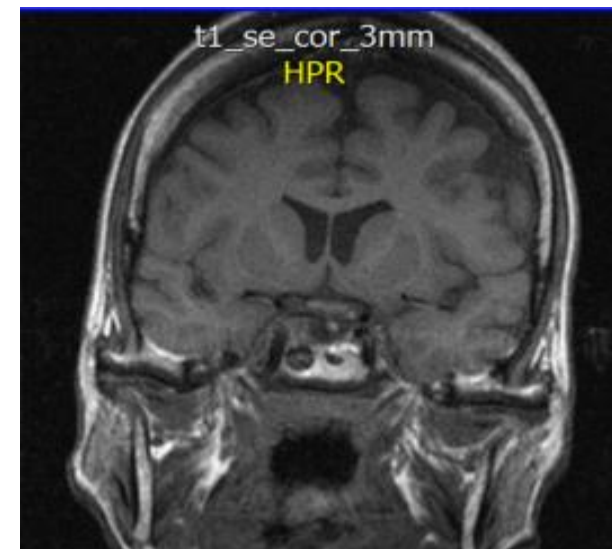


❖ 7/2007

- GH <1ng/ml στο OGTT,
- IGF1 339 ng/ml (116-270)
- επάρκεια των λοιπών ορμονών του ΠΛΥ
- MRI: 0,9-1cm παρά τον δεξιό σηραγγώδη κόλπο

❖ **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**

- 2° TSS ??
- Ακτινοβολία??
- Φαρμακευτική παρέμβαση
- ουδέν



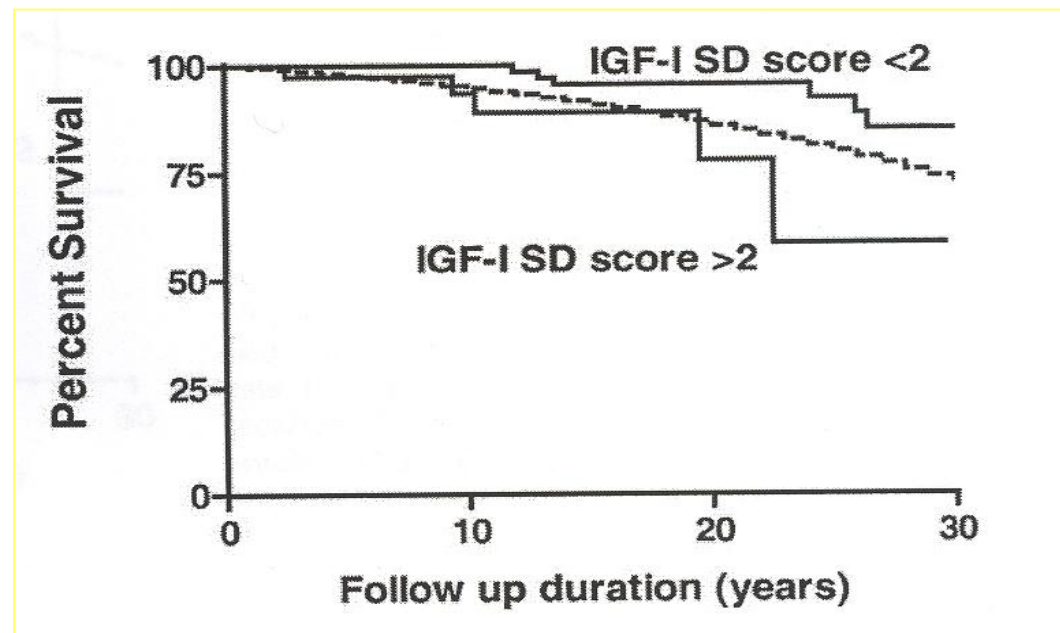
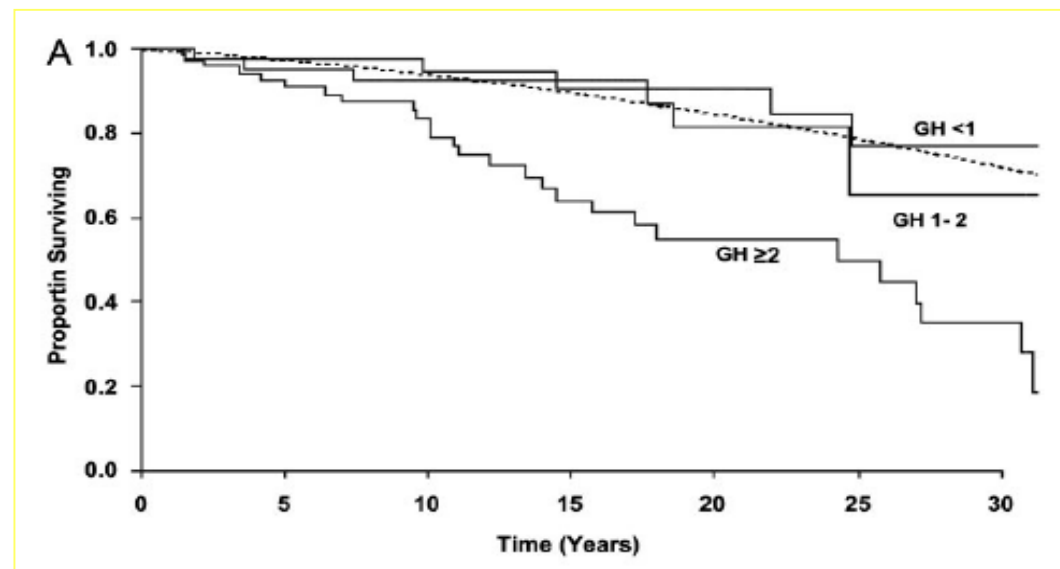


Θεραπευτικοί στόχοι για την μεγαλακρία

- ❖ ανακούφιση από τα σημεία και συμπτώματα
- ❖ έλεγχος του μεγέθους του όγκου
 - ΟΠ
 - Υποφυσιακή λειτουργία
- ❖ φυσιολογικοί βιοχημικοί δείκτες
 - Μέση τιμή GH, GH μετά OGTT
 - IGF-I, βελτίωση της θνητότητας στα επίπεδα του φυσιολογικού πληθυσμού



Θνητότητα από καρδιαγγειακά: σχέση με GH και IGF-I



(Holdaway et al, JCEM 2004)



Μεγαλακρία: κριτήρια για τον έλεγχο της νόσου

1982

GH < 10 ng/ml: minimal metabolic effect

Ghristy, JAMA

1993

GH < 2.5 ng/ml: normal mortality

Bates et al, QJM

1994

GH < 2 ng/ml post oGTT and normal IGF-I

Melmed S et al. AJM 1994;97:468–473

2000

GH < 1 ng/ml post oGTT and normal IGF-I

Giustina A et al. JCEM 2000;85:526–529

2014

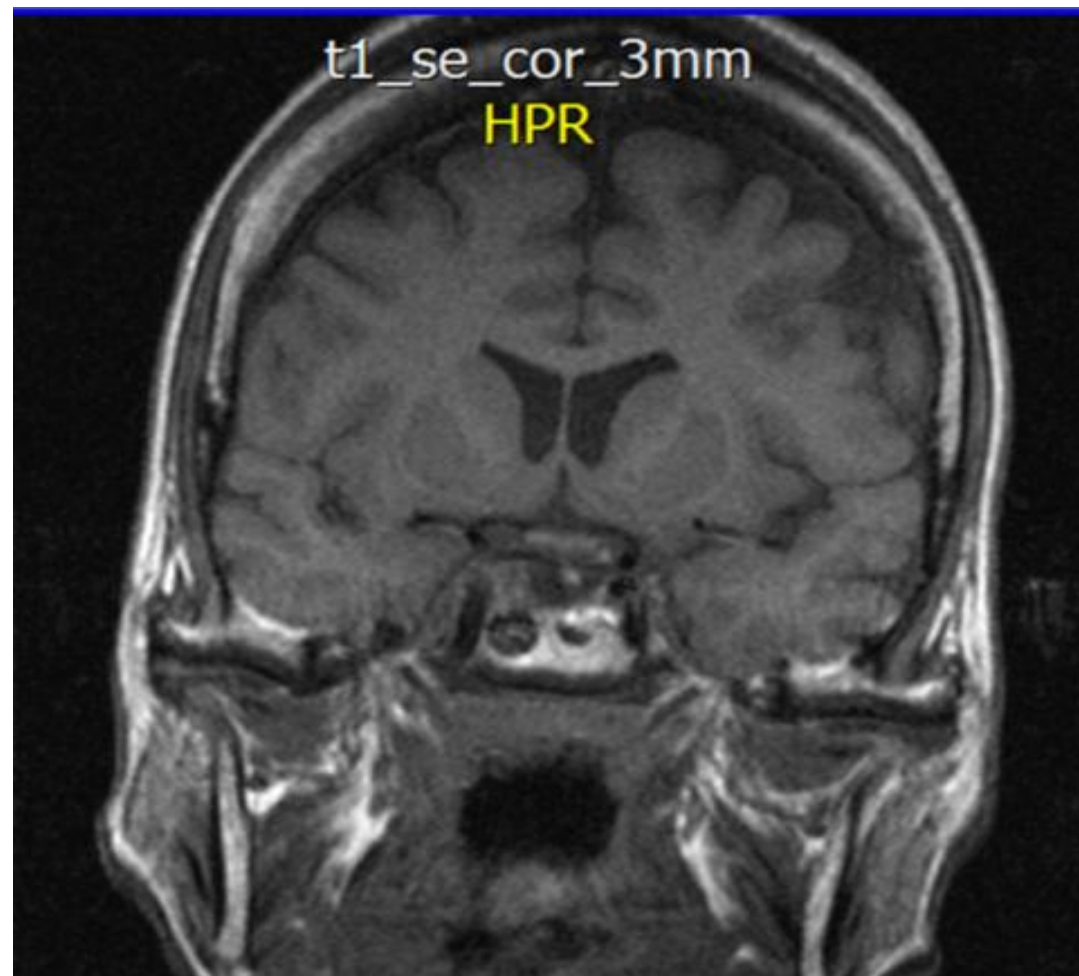
**GH < 0.4 ng/ml post oGTT or
random GH < 1 ng/mL and normal IGF-I**

Giustina A et al. JCEM 2010;95:3141–3148



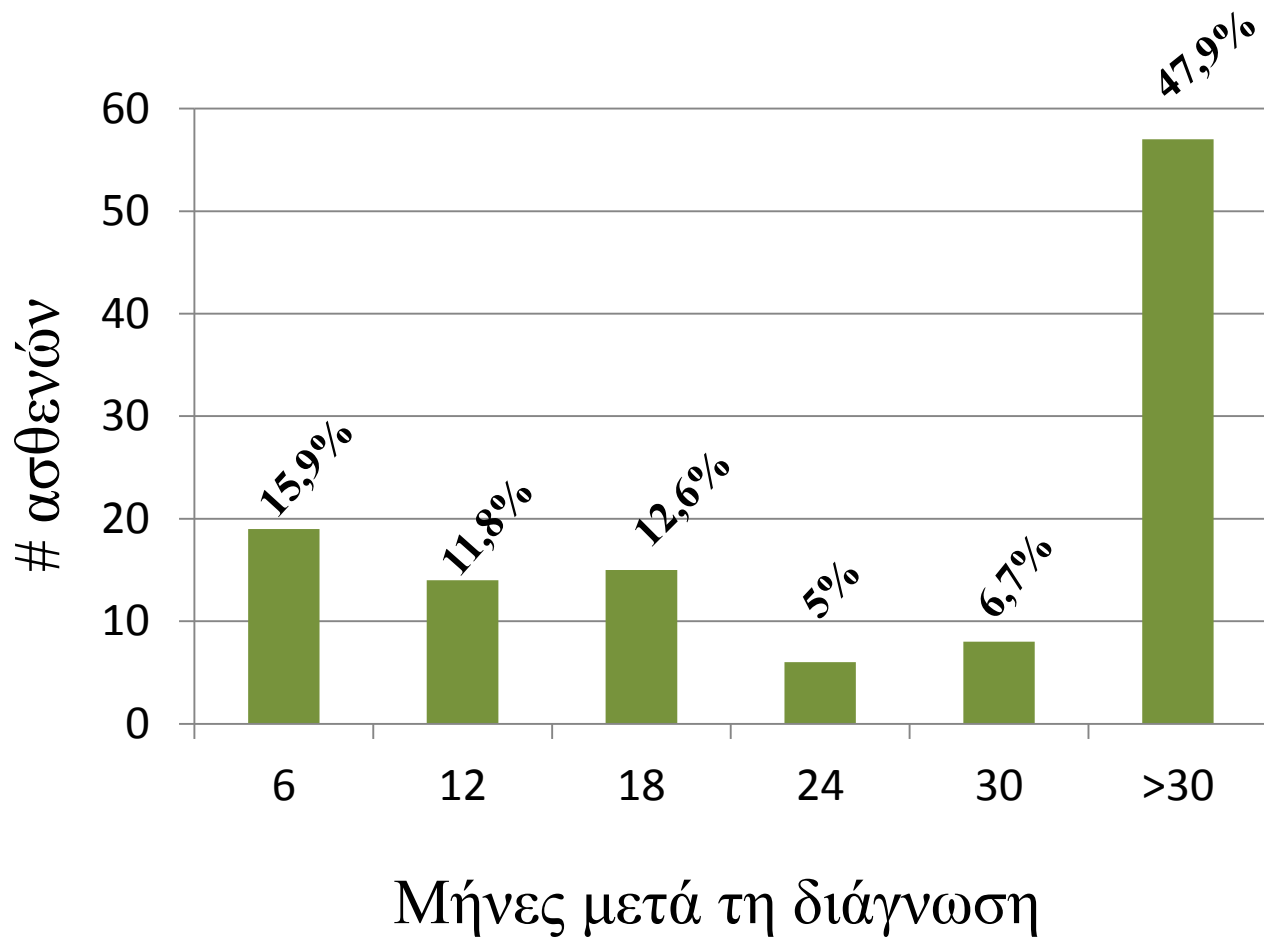
❖ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- 2^ο TSS ??
- Ακτινοβολία??
- Φαρμακευτική παρέμβαση
- ουδέν





Χρόνος ελέγχου της νόσου από την διάγνωση





❖ 3/2012 ανάλογο SS

– IGF-1: 290 ng/ml (81-225)

❖ 11°/2012

– IGF-1 287/297 (φτ.81-225) ng/ml

– GH: 2,24 ng/ml



❖ 11°/2012

- IGF-1 287/297 (φ.τ.81-225) ng/ml
- GH: 2,24 ng/ml.
- SSA + tb Dostinex 1 χάπι παρ'ημέρα

❖ μέσος όρος GH: 1,15 ng/ml.

❖ Τιμή IGF1: 111/107ng/ml (φ.τ 94-207),

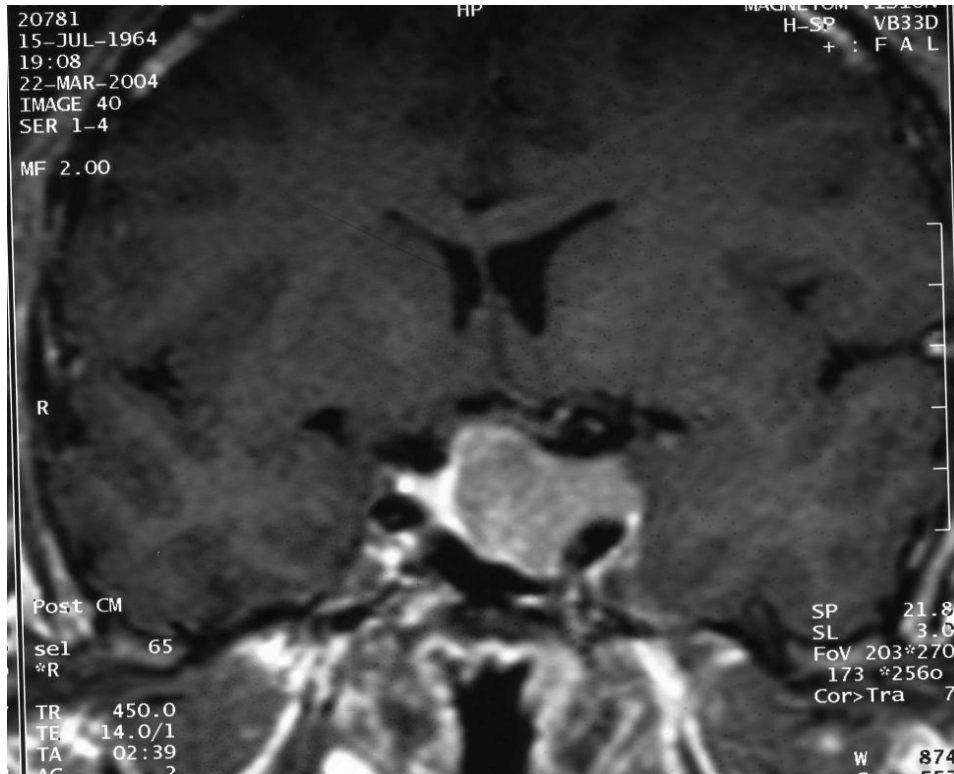


ΟΓ, ♂ 53 ετών

- ❖ Μεγαλακρικά χαρακτηριστικά από την ηλικία των 25 ετών
- ❖ 4 /2004: εισαγωγή
 - Τυπική μεγαλακρία
 - Διαταραχή οπτικών πεδίων
 - MRI: αδένωμα 3,5 cm με υπερεφιππιακή επέκταση στο οπτικό χίασμα που ενθλακώνει τον αρ.σηραγγώδη
 - IGF-1: 661ng/ml
 - GHn: 95 ng/ml
 - HbsAg(+), HB v-DNA ↑↑↑ (+), (222,000)

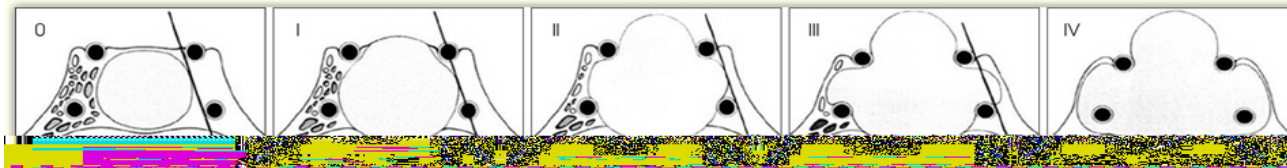


3 / 2004



Αντιμετώπιση

- ❖ TSS
- ❖ Φαρμακευτικός χειρισμός
- ❖ Ακτινοβολία





Μείωση του μεγέθους του όγκου με SSA

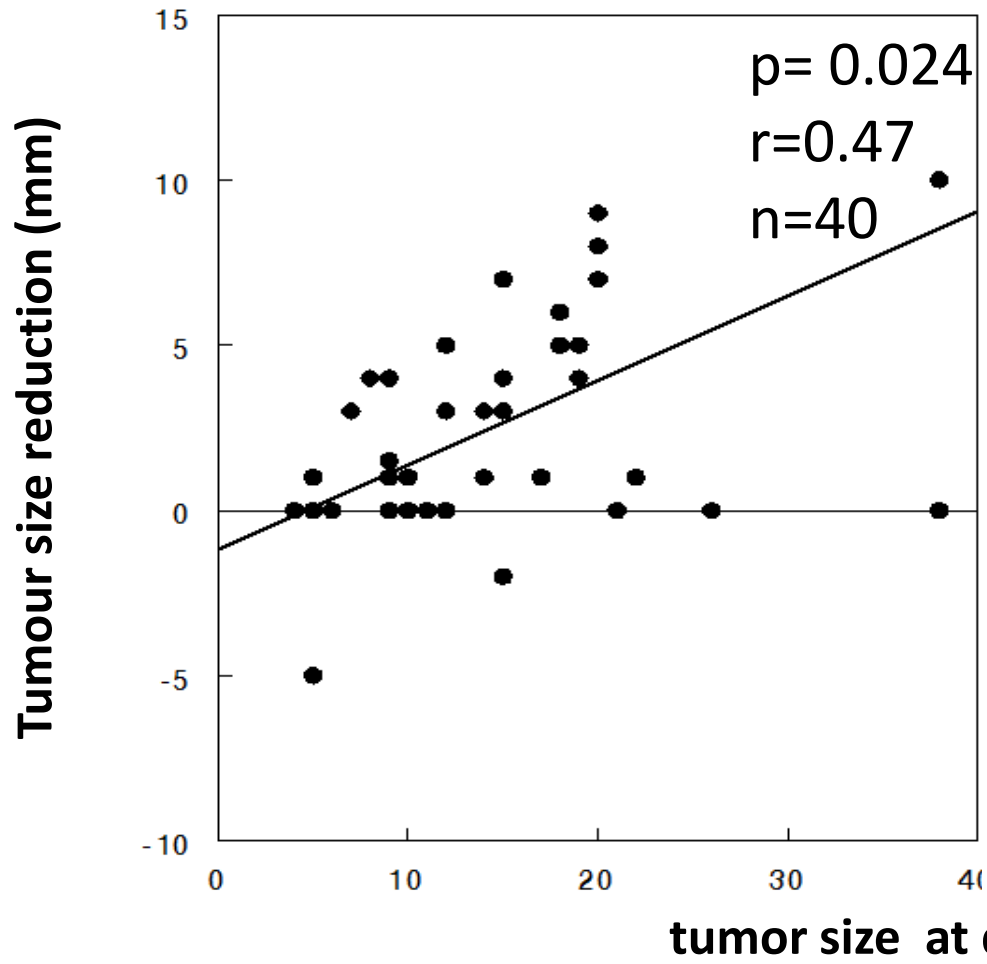
❖ Μετανάλυση 41 μελετών:

- Μείωση όγκου στα 2/3 των ασθενών
- Συχνότερα ως αγωγή 1^{ης} γραμμής
- Συσχέτιση με βιοχημικό έλεγχο
 - Giustina et al, PlosOne , 2012;7:36411

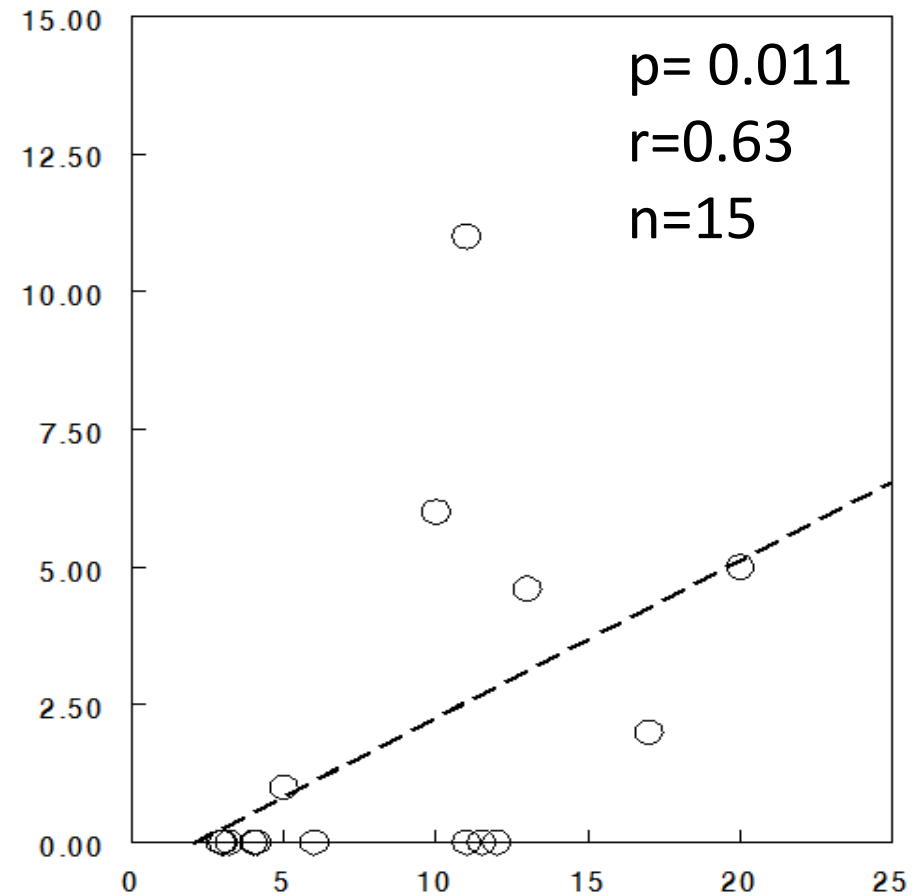
❖ Στο τμήμα μας: 33,3% μείωση όγκου στο 43,6% των ασθενών



Μειωση του όγκου με SSA: συσχετιση με το αρχικό μέγεθος



1^η γραμμής



Μετά TSS

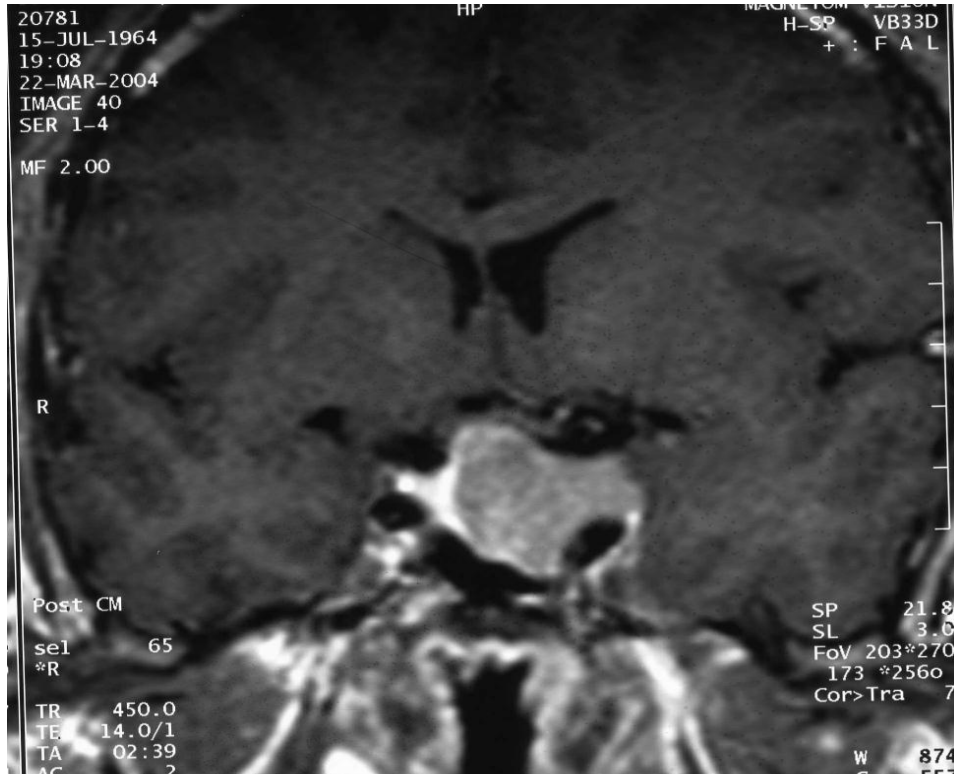


SSA και έκβαση TSS

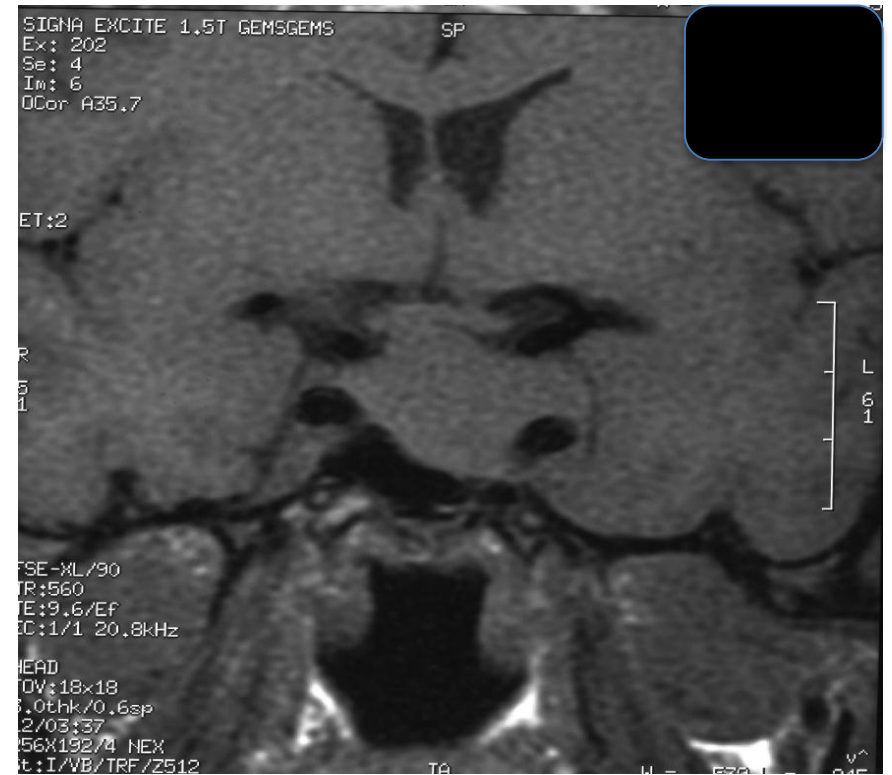
Author (year)		treated/ non-treated	% cured Treated	% cured non-treated	Difference
Stevenaert (1996)	Short acting	64/108	71.9%	46.3%	25.6%
Colao (1997)	Short acting	22/37	54.5%	29.7%	24.8%
Kristof (1999)	Short acting	11/13	54.5%	69.2%	-14.7%
Biersmaz (1999)	Short acting	19/19	68.4%	78.9%	-10.5%
Abe (2001)	Short acting	90/57	68.9%	77.2%	-8.3%
Plockinger (2005)	Short acting	24/20	83.3%	70.0%	13.3%
Losa (2006)	Long acting	143/143	56.6%	63.6%	-7.0%
Carlsen (2008)	Long acting	31/30	45.2%	23.3%	21.8%
Mao (2010)	Long acting	49/49	49.0%	18.4%	30.6%
Shen (2010)	Long acting	19/20	31.6%	10%	21.6%

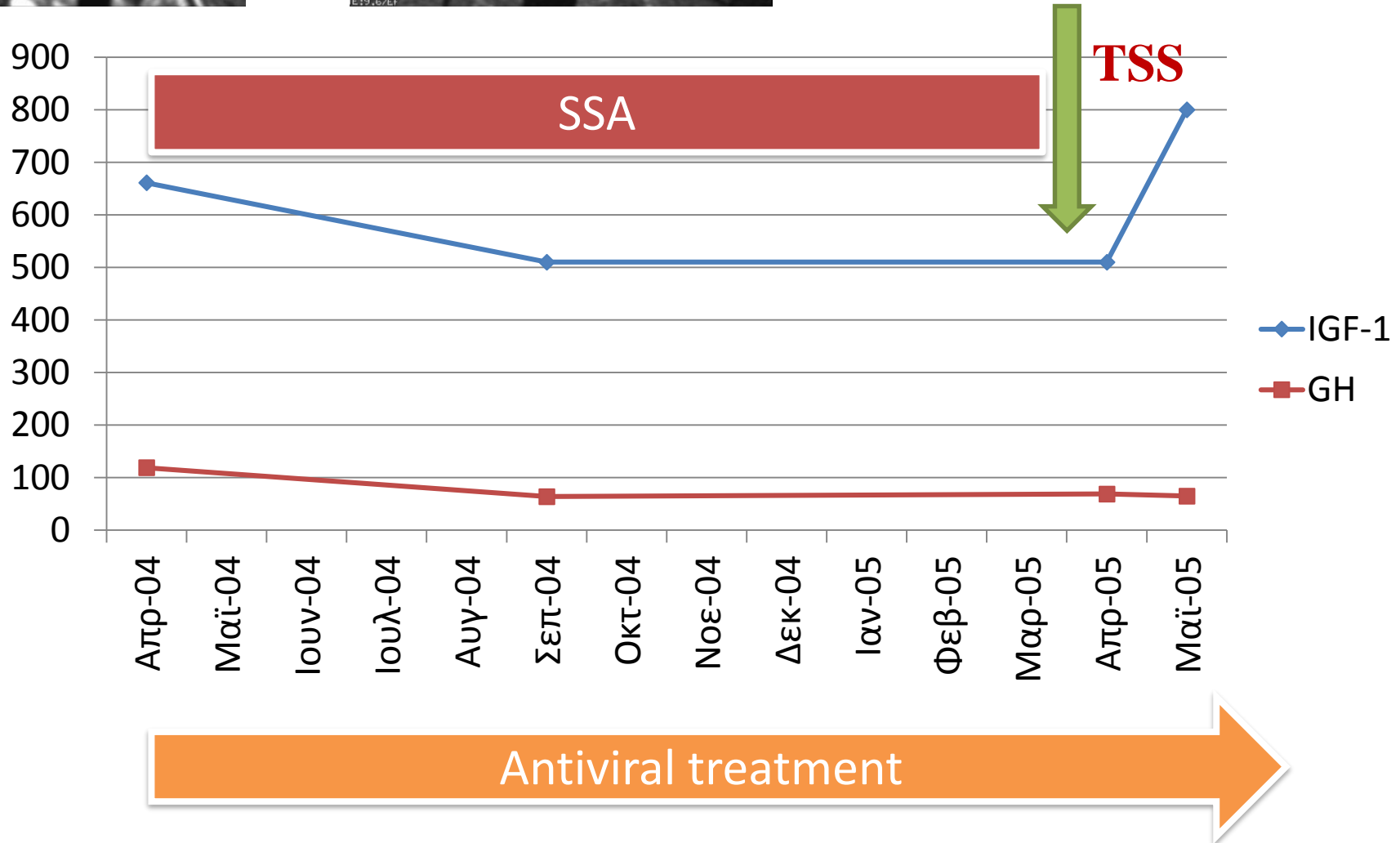
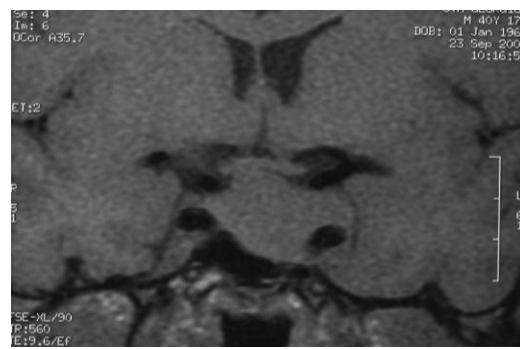
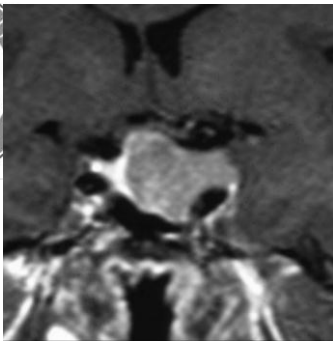


3 / 2004



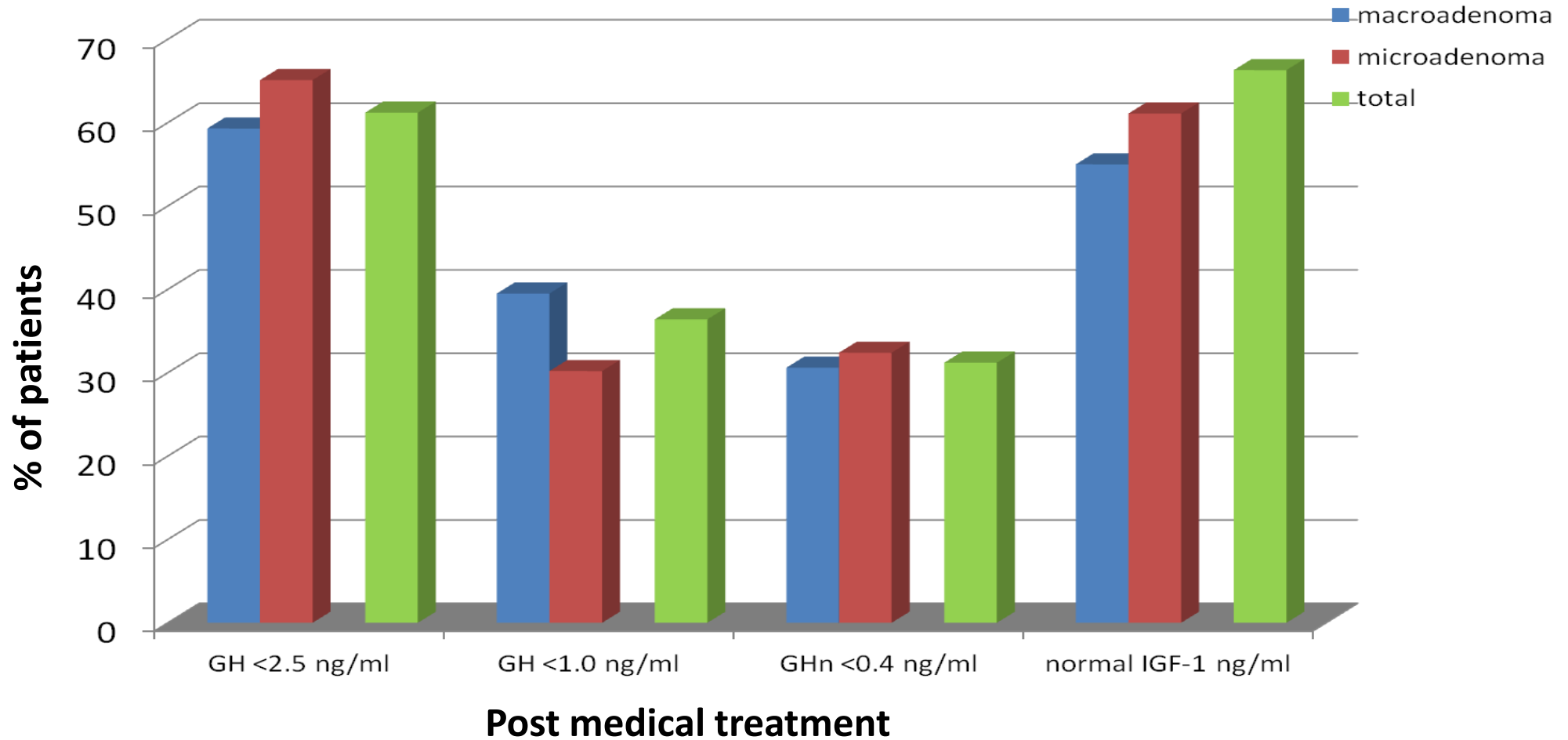
9 / 2004





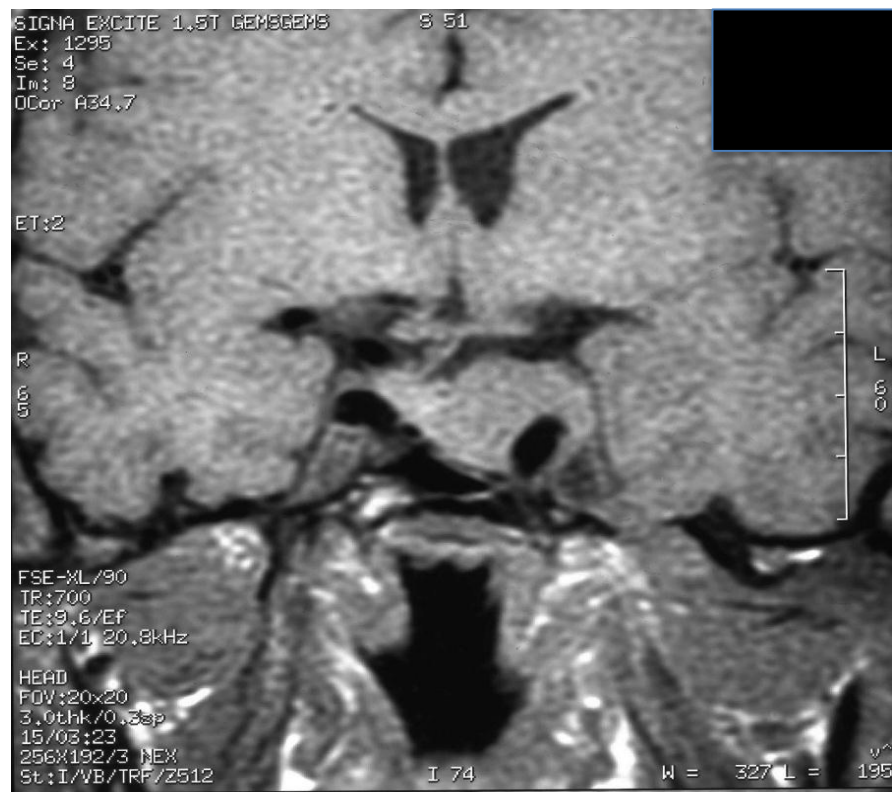


Έλεγχος νόσου με φαρμακευτική αγωγή (Evangelismos registry)





8 / 2005





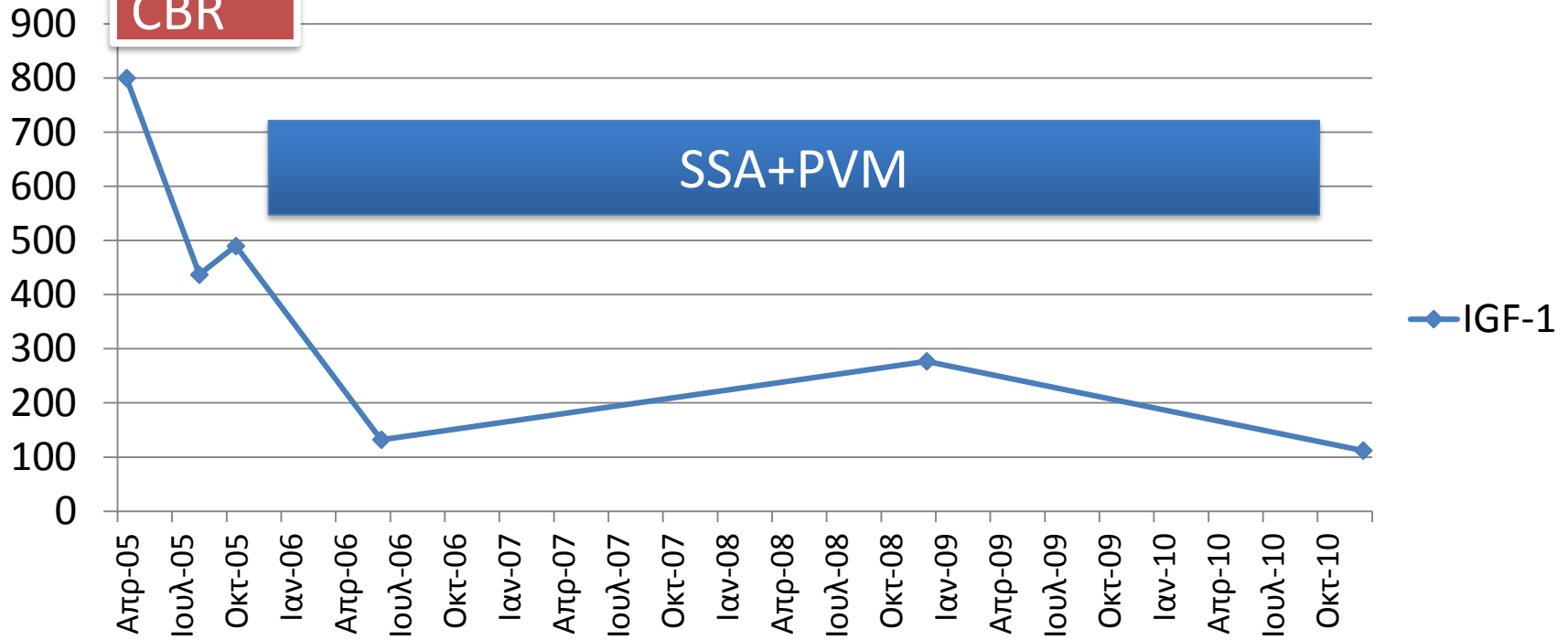
TSS

XR



**SSA+
CBR**

IGF-1



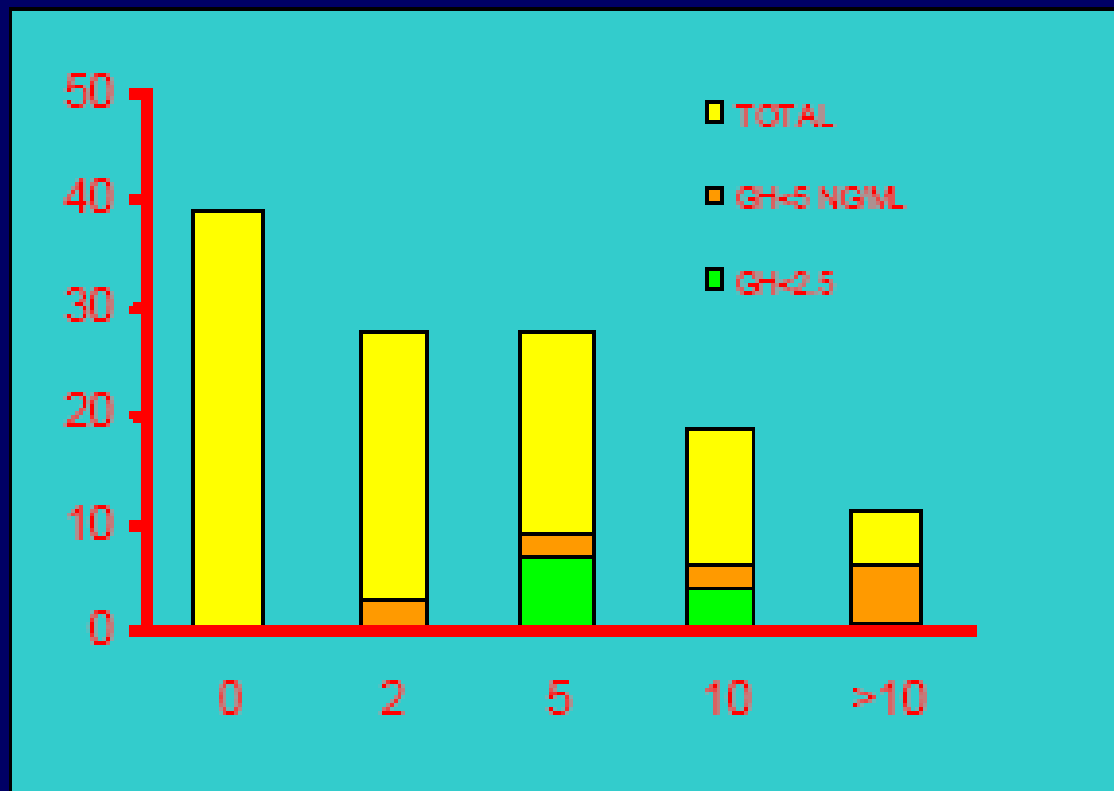


Κλασική ακτινοθεραπεία vs. ραδιοχειρουργική

- ❖ 30 μελέτες, 2464 ασθενείς.
- ❖ Μείωση της IGF-1
 - -102 $\mu\text{g}/1$ vs - 409.72 $\mu\text{g}/1$; $p = 0.002$.
- ❖ Ποσοστό ύφεσης 36% vs. 52%; $p = 0.14$,
- ❖ Υποφυσισμός 51% vs 32% ; $p = 0.05$.



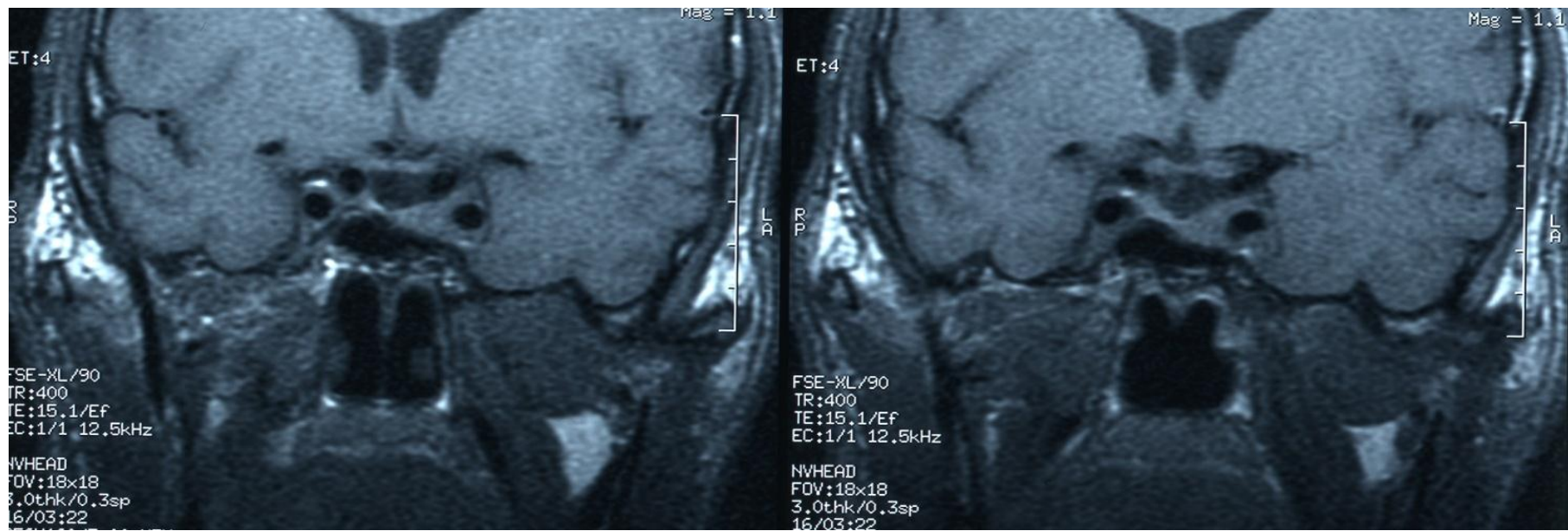
EFFECTIVENESS OF CONVENTIONAL RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH ACROMEGALY



Thalassinos et al, 1998



2009





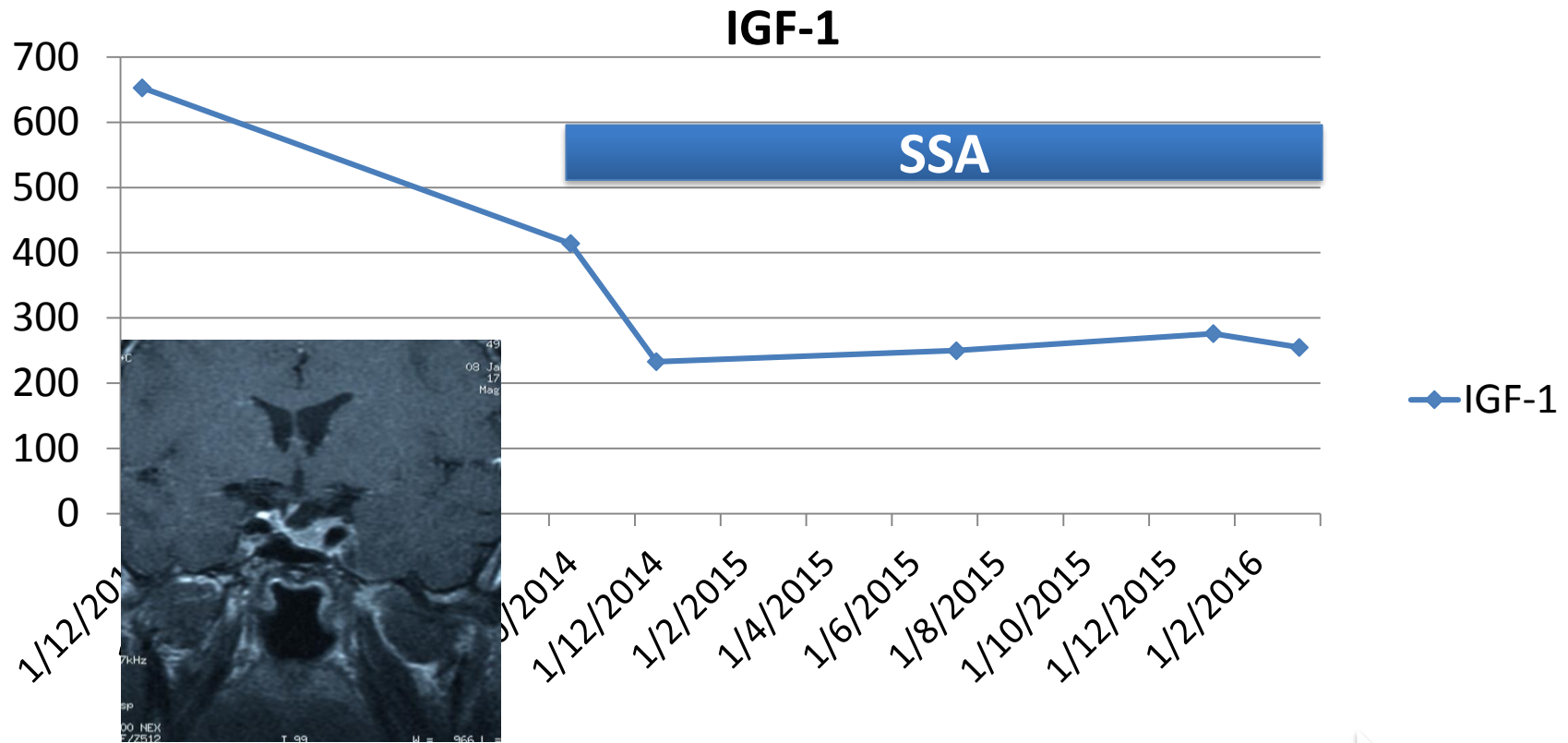
Περαιτέρω αντιμετώπιση

- ❖ Αναμονή για την δράση της ακτινοβολίας
- ❖ pegvisomant?
- ❖ ????? Επανεπέμβαση??





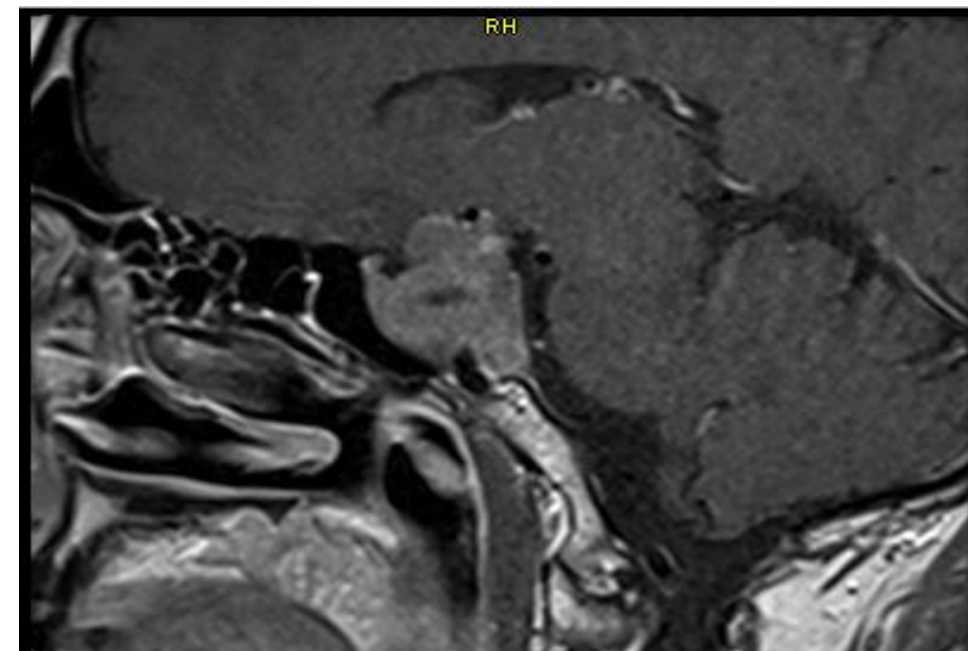
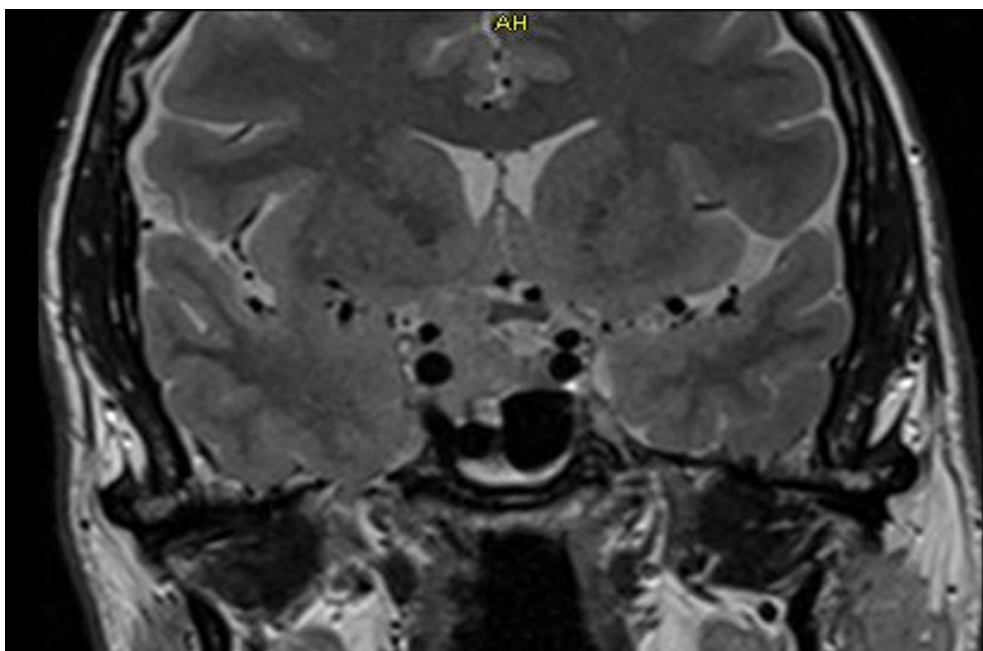
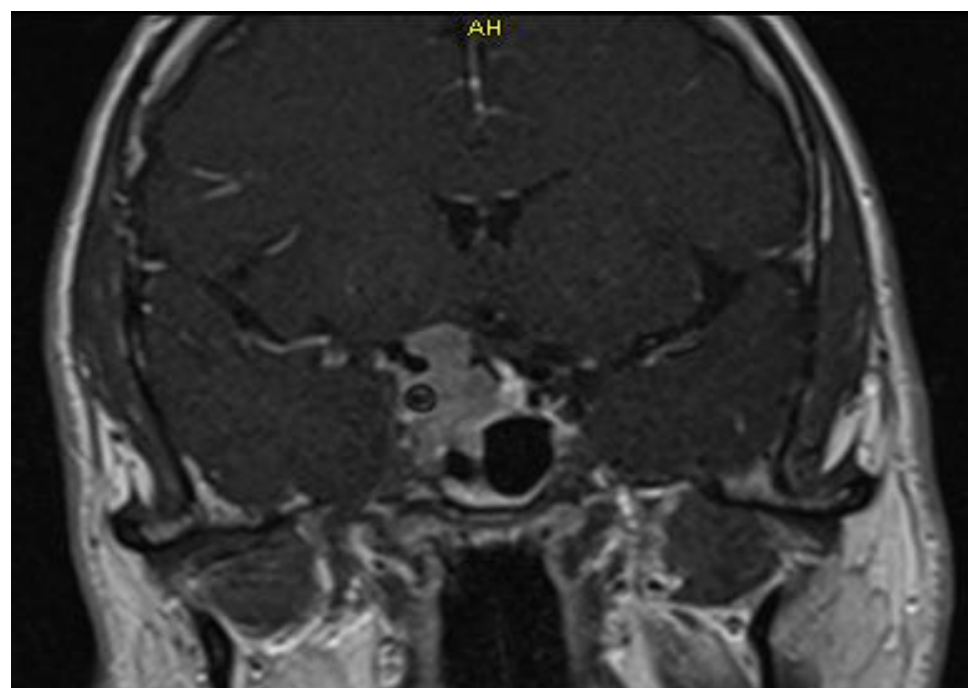
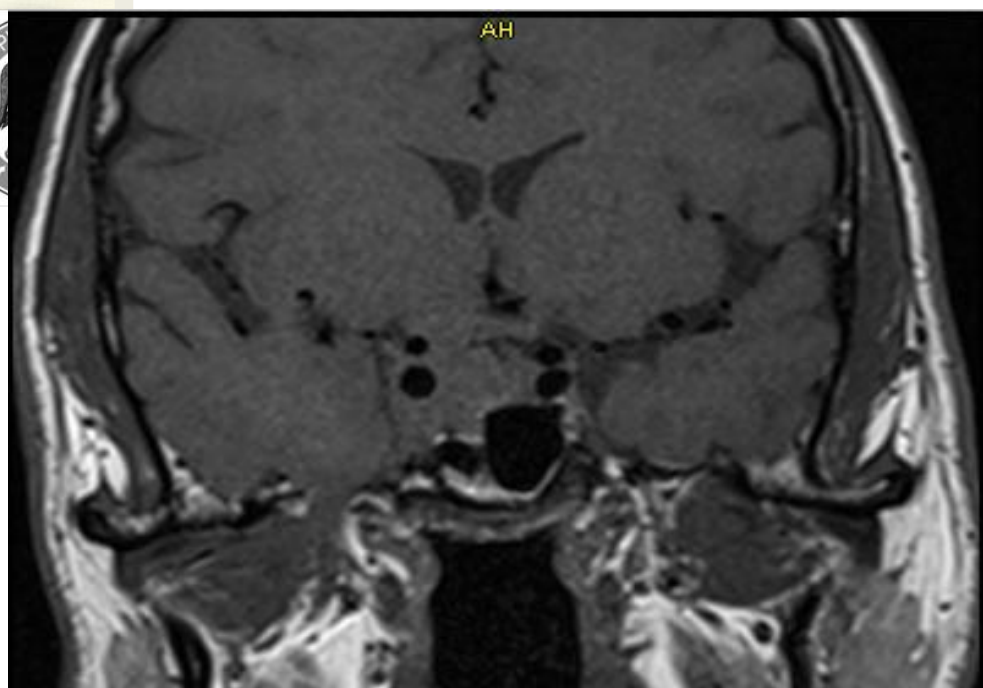
2011: διακοπή pegvisomant λόγω ηπατικής δυσπραγίας





ΖΣ ♂, 55 ετών

- ❖ Διάγνωση 12/ 2013
- ❖ μελάνωμα χοριοειδούς αριστερού οφθαλμού
 - MRI οφθαλμικών κόγχων-εγκεφάλου





❖ 7/4/2014

– IGF-1: **1128ng/ml** (φ.τ. 87-200)

–GH: **3,7ng/ml**, GHn: **2,62 ng/ml**

–F:21,9μg/dl, ACTH: 5,7pg/ml

–PRL:4,0ng/ml

–Testo: 244ng/dl (181-759)

–T4:9,4μg/dl (4,9-12,5)

❖ Έναρξη SSA, /28 ημέρες

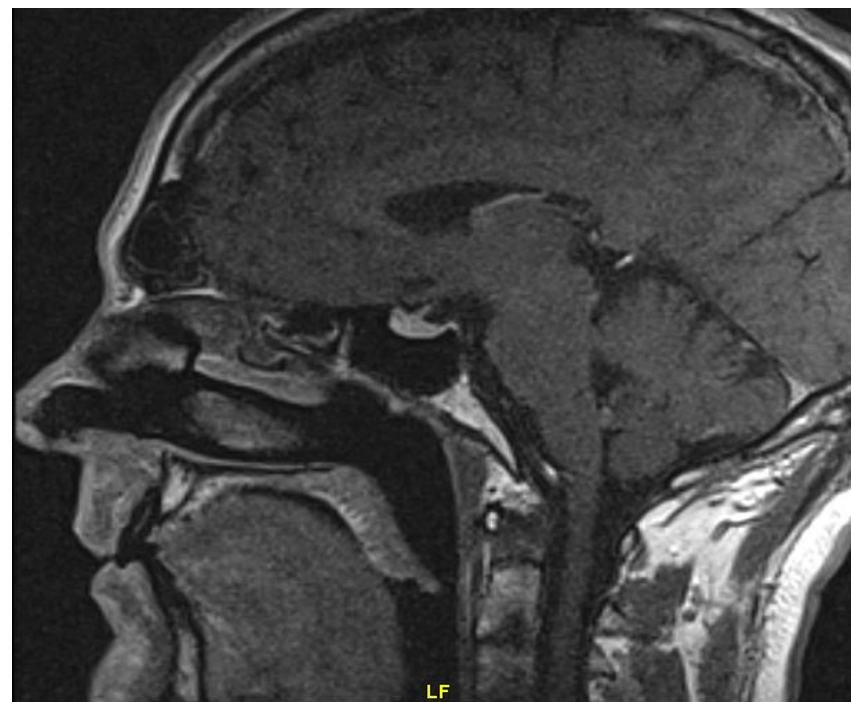
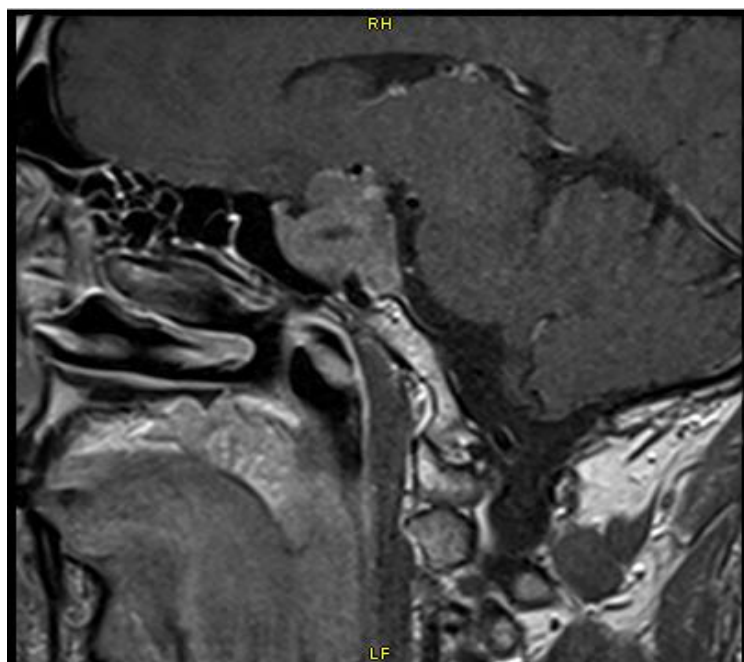
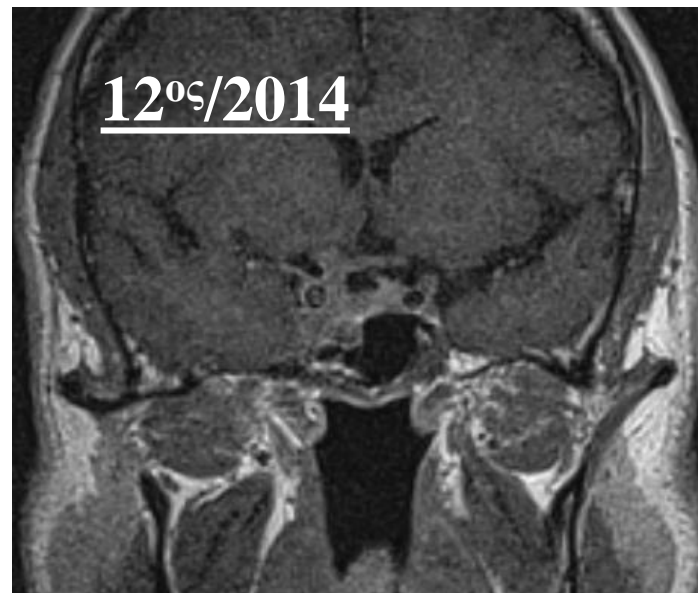
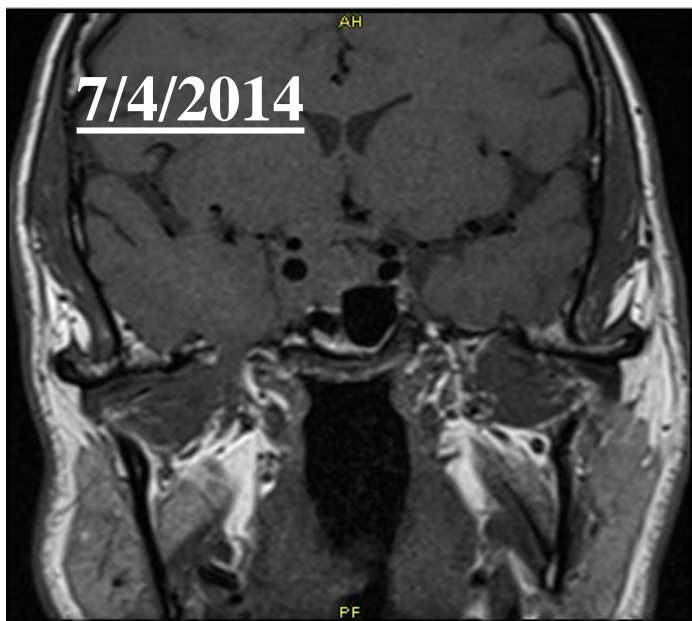


❖ 12^{ος}/2014 (6 μήνες μετά SSA)

–IGF-1: **402 / 397 ng/ml** (φτ 94-267ng/ml)

–GH: **μο 2 ng/ml**

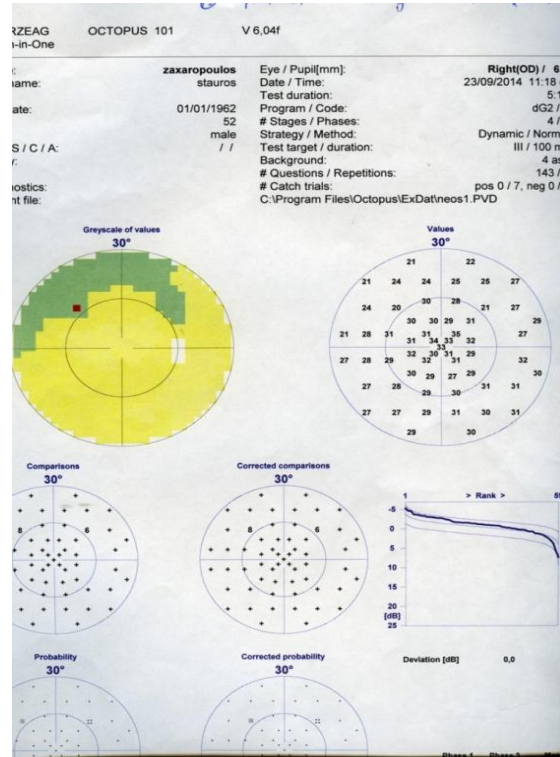
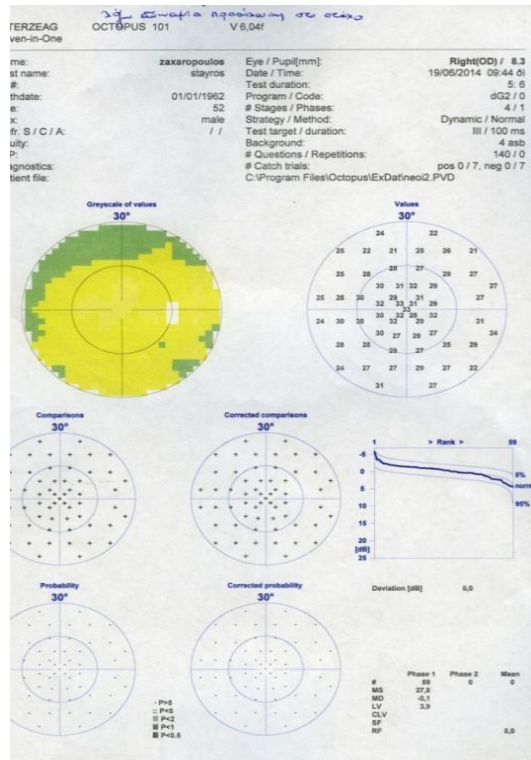
–**MRI ΥΠΟΦΥΣΗΣ** Επανελέγχεται χωρίς μεταβολή των διαστάσεων της η χωροκατακτητική αλλοίωση στο δεξιό πλάγιο της υπόφυσης που επεκτείνεται ανιόντως και κατιόντως και έχει απεικονιστικούς χαρακτήρες περισσότερο συμβατούς με μακροαδένωμα.





6-2014

9-2014





Αντιμετώπιση

❖ TSS

❖ SSA

❖ Pegvisomant

❖ Ακτινοβολία



10/6/2015 Διασφηνοειδική εκτομή

❖ 7^{ος}/2015 (1 μήνας MTX)

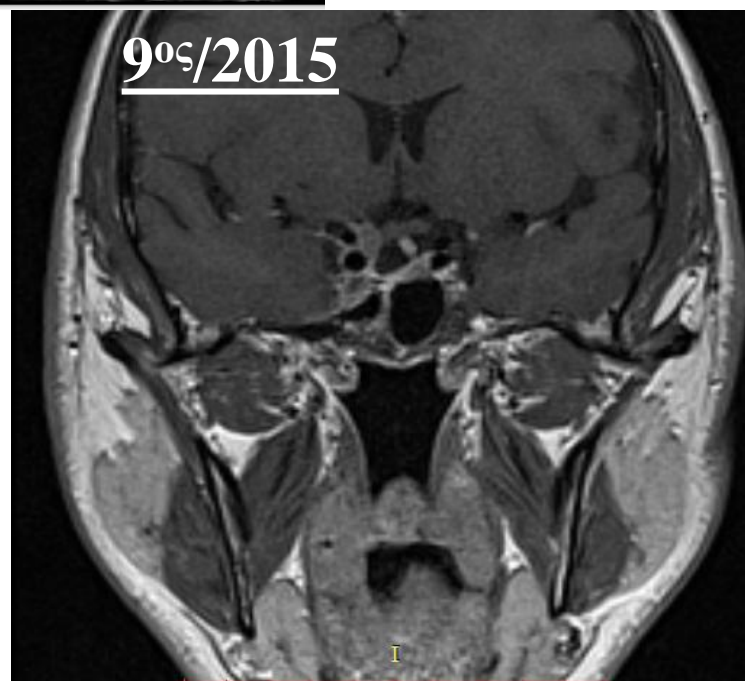
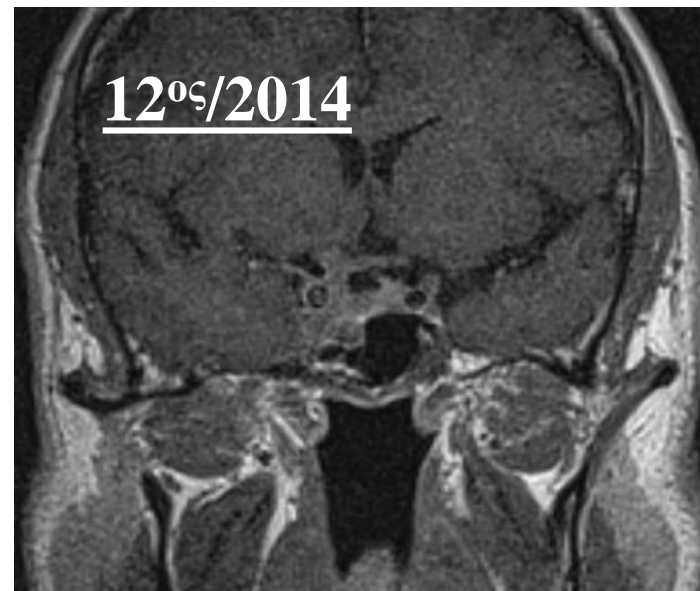
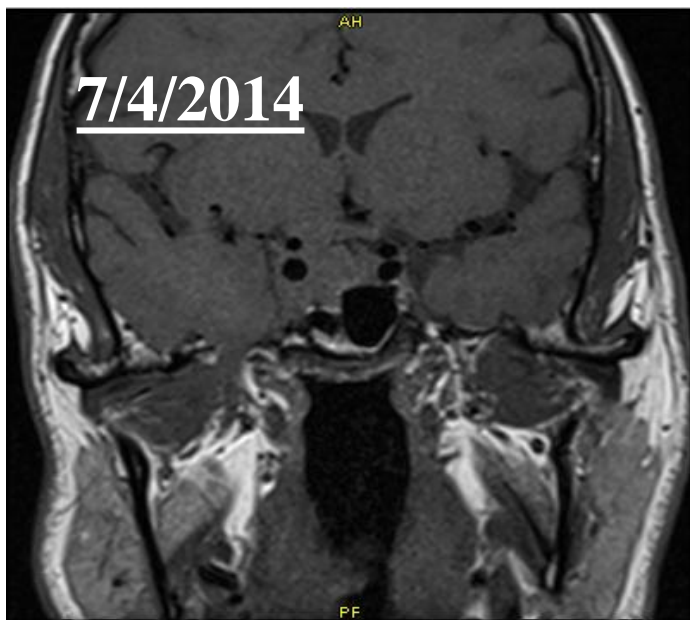
–IGF-1: 695 / 643 ng/ml (φτ 94-267ng/ml)

–Βασική τιμή GH 2,6 ng/ml

–Έναρξη SSA / 28 ημέρες

❖ 9^{ος}/2015 (3 μήνες MTX)

–IGF-1: 468 ng/ml (φτ <238ng/ml)

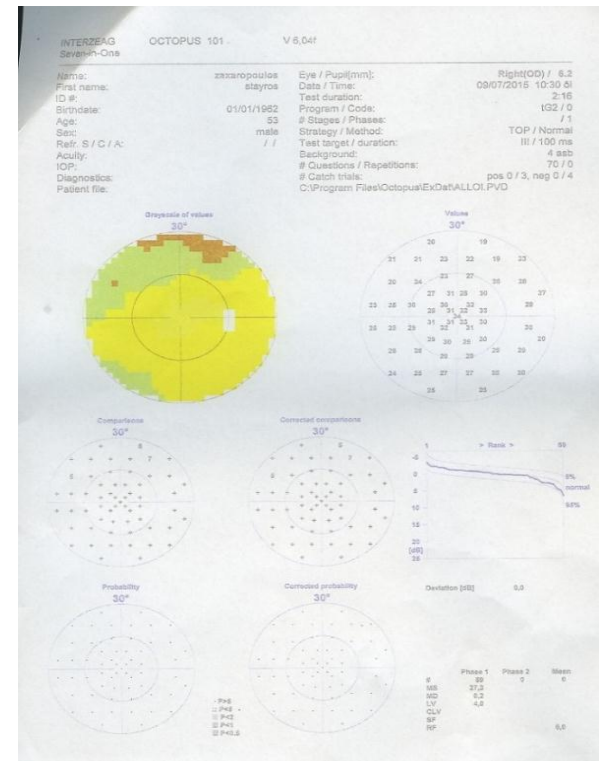
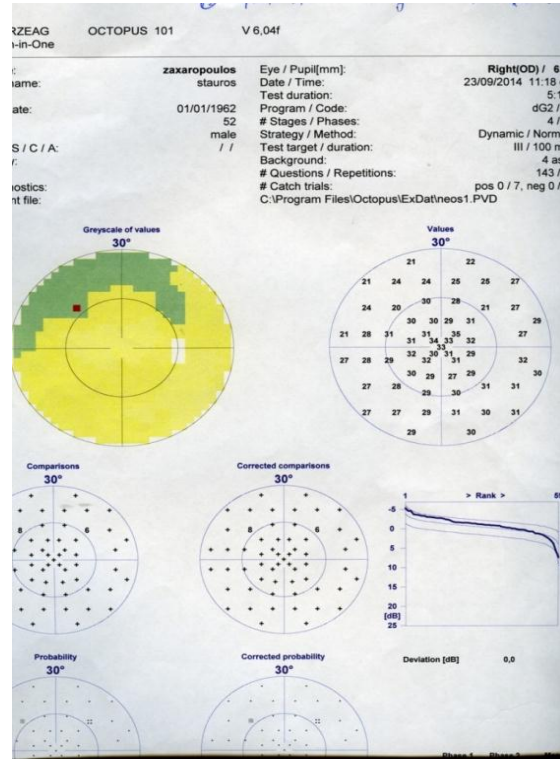
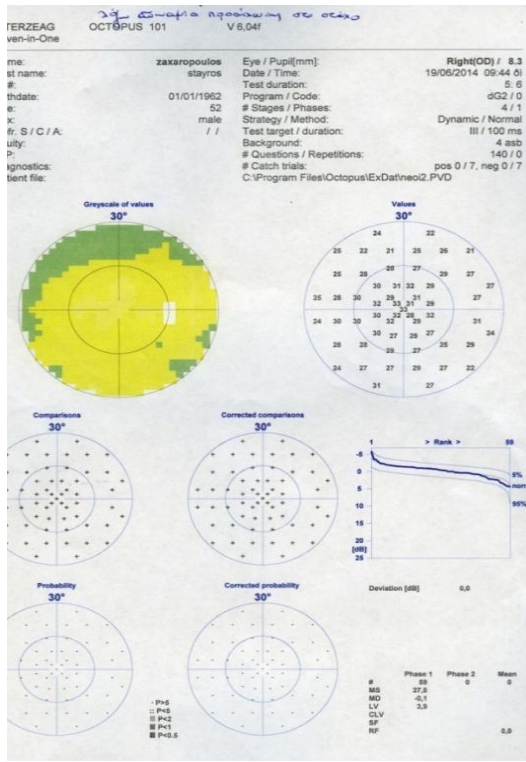




6-2014

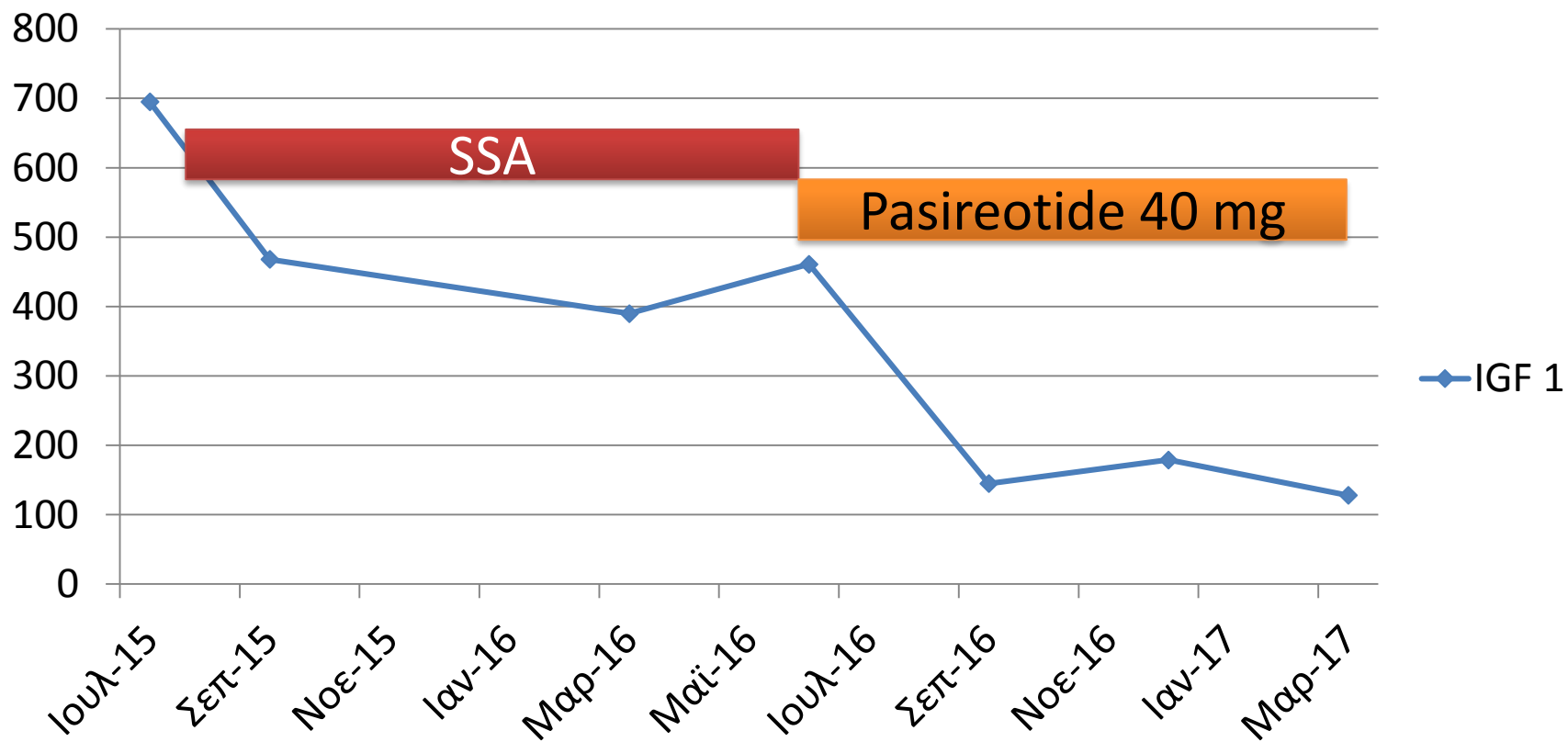
9-2014

7-2015 MTX



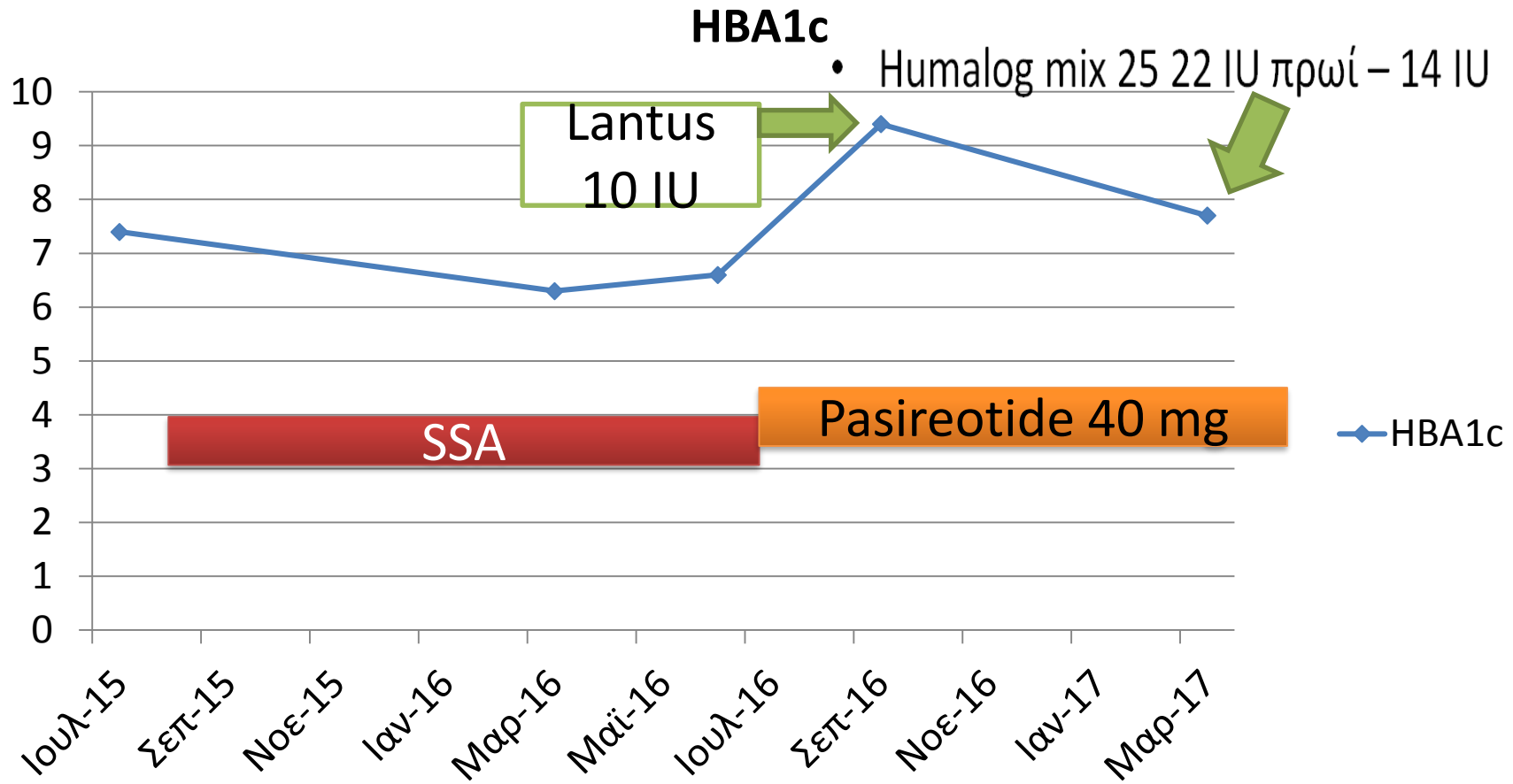


IGF 1





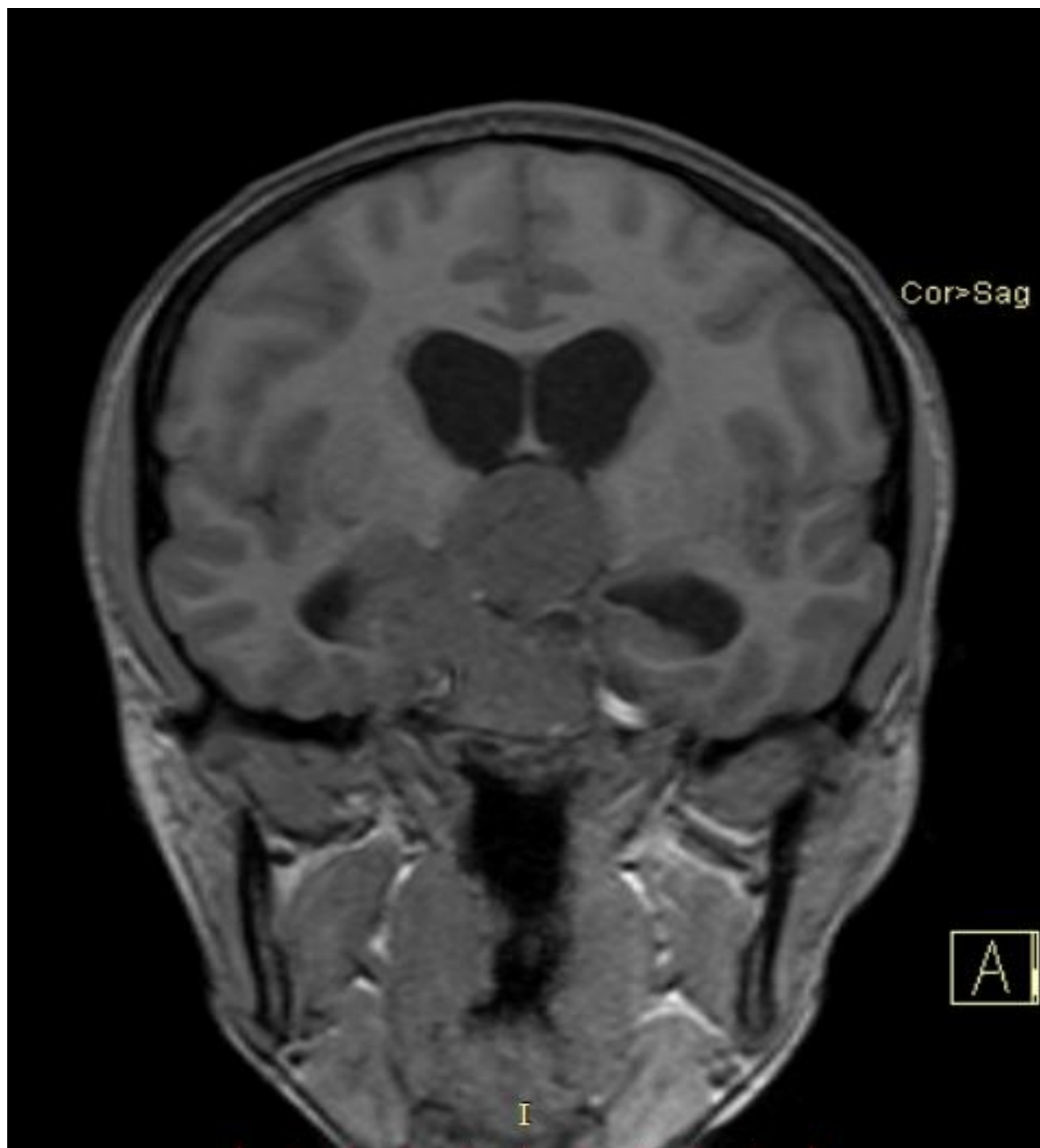
ημερομηνία	HbA1c (%)	Φαρμακευτική αγωγή
6 ^{ος} /2014	8,5	Glucophage 850 mg 1x1
9 ^{ος} /2014	7,1	Glucophage 850 mg 1,5 x1
12 ^{ος} /2014	7	Glucophage 850 mg 1,5 x1
7 ^{ος} /2015	7,4	Glucophage 850 mg 1,5 x1
9 ^{ος} /2015	7,3	Glucophage 850 mg 1,5 x1
3 ^{ος} /2016	6,3	Eucreas 50/850 1x2
6 ^{ος} /2016	6,6	Eucreas 50/850 1x2





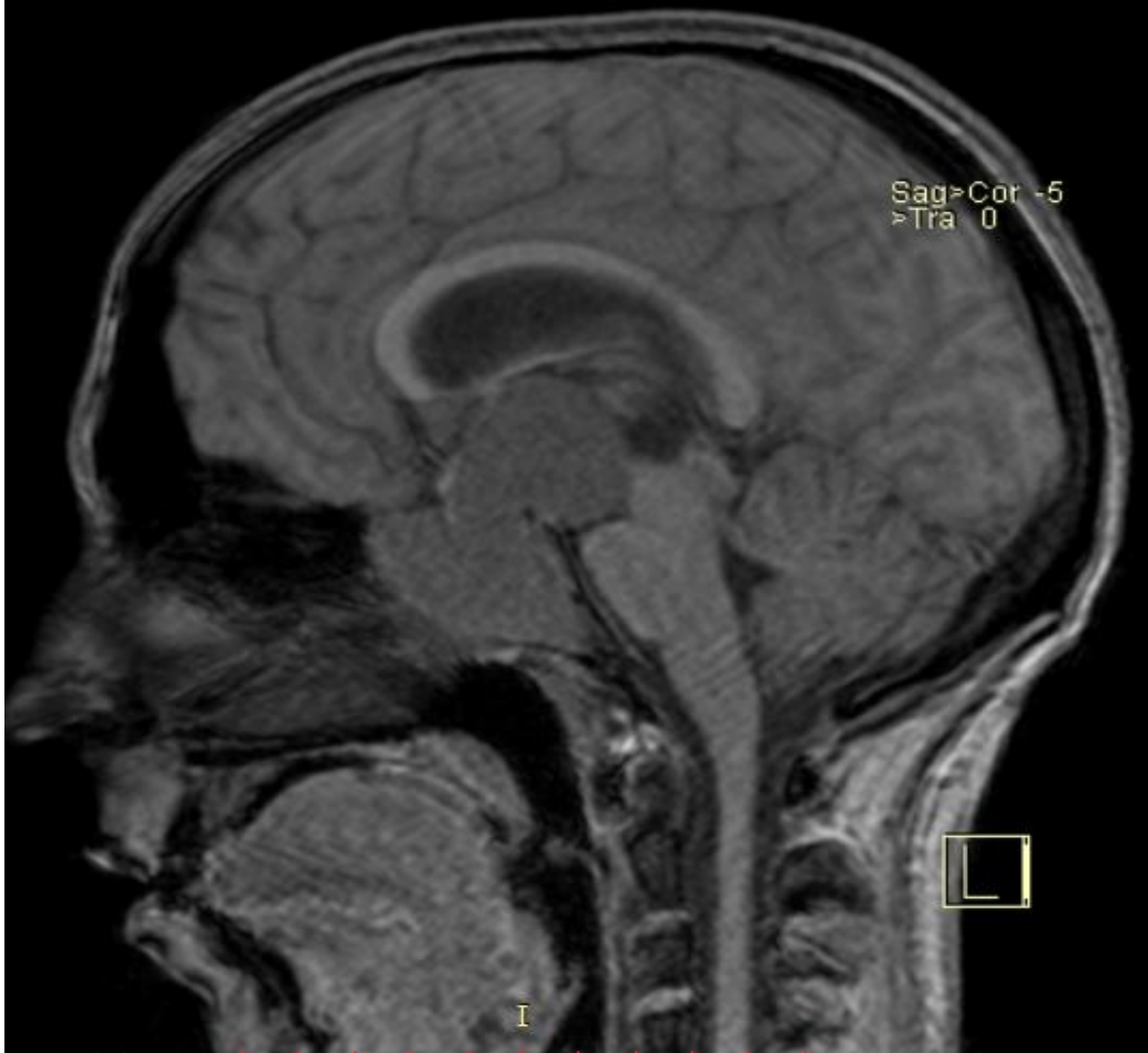
ΡΓΦ, 21 ετων

- Από τριμήνου
 - Εντονες κεφαλαλγίες
 - Οιδήματα
 - Αμηνόρροια









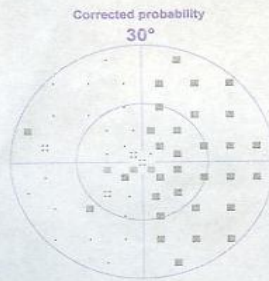
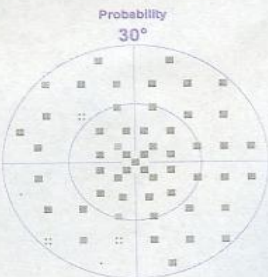
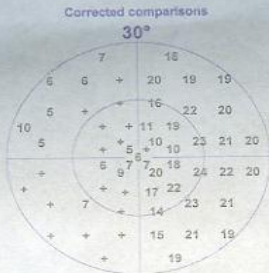
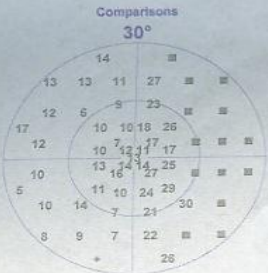
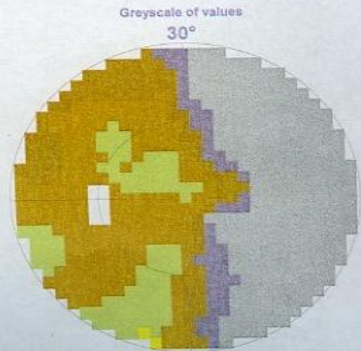


Sex: female
 Refr. S / C / A: //
 Acuity: //
 IOP: //
 Diagnostics: //
 Patient file: //

female
 //

Strategy / Method: TOP / Normal
 Test target / duration: III / 100 ms
 Background: 4 asb
 # Questions / Repetitions: 69 / 2
 # Catch trials: pos 1 / 3, neg 1 / 4
 C:\Program Files\Octopus\ExDat\neos1.PVD

AMKA 01046790838



Deviation [dB] 7,0

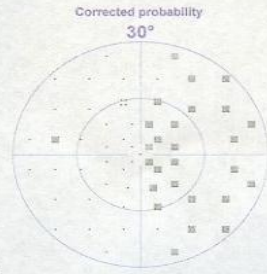
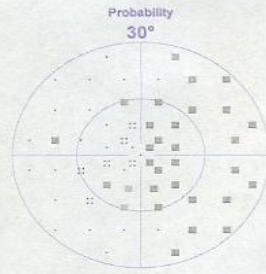
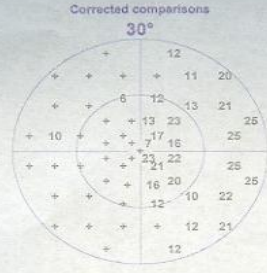
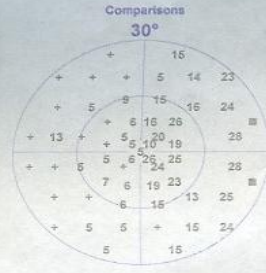
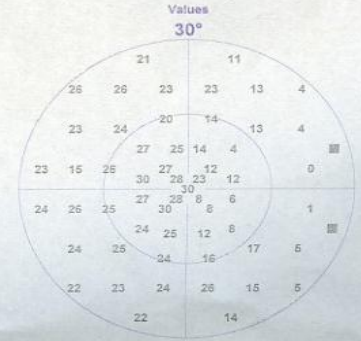
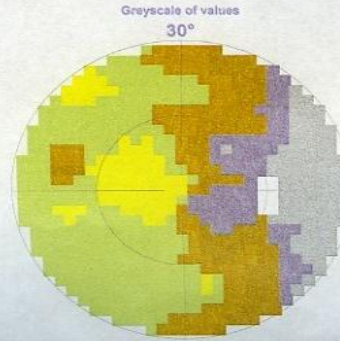
	Phase 1	Phase 2	Mean
#	59	0	0
MS	11,7		
MD	17,7		
LV	59,8		
CLV			
SF			
RF			28,5

• P>5
 :: P<5
 ■ P<2
 ■ P<1
 ■ P<0,5

Age: 24
 Sex: female
 Refr. S / C / A: //
 Acuity: //
 IOP: //
 Diagnostics: //
 Patient file: //

Stages / Phases: 1 / 1
 Strategy / Method: GP / Normal
 Test target / duration: III / 100 ms
 Background: 4 asb
 # Questions / Repetitions: 69 / 1
 # Catch trials: pos 0 / 3, neg 1 / 4
 C:\Program Files\Octopus\ExDat\neos1.PVD

AMKA 01046790838



Deviation [dB] 3,0

	Phase 1	Phase 2	Mean
#	59	0	0
MS	17,8		
MD	11,6		
LV	79,9		
CLV			
SF			
RF			14,3

• P>5
 :: P<5
 ■ P<2
 ■ P<1
 ■ P<0,5



Εργαστηριακός έλεγχος (2/9/2013)

- ❖ PRL: 26,5 ng/ml (4,8 – 23,3),
- ❖ GH: 128 ng/ml (<8)
- ❖ IGF-1: 986 (φ.τ. 182 - 780 ng/ml),
- ❖ πρωινή τιμή κορτιζόλης 27,6 µg/dl,
- ❖ FT4: 1,6 ng/dl (0,7 – 2),

	-30'	0'	30'	60'	90'	120'
Glucose (mg/dl)	86	108	175	169	171	175
GH (ng/ml)	>40	38,8	>40	>40	>40	>40

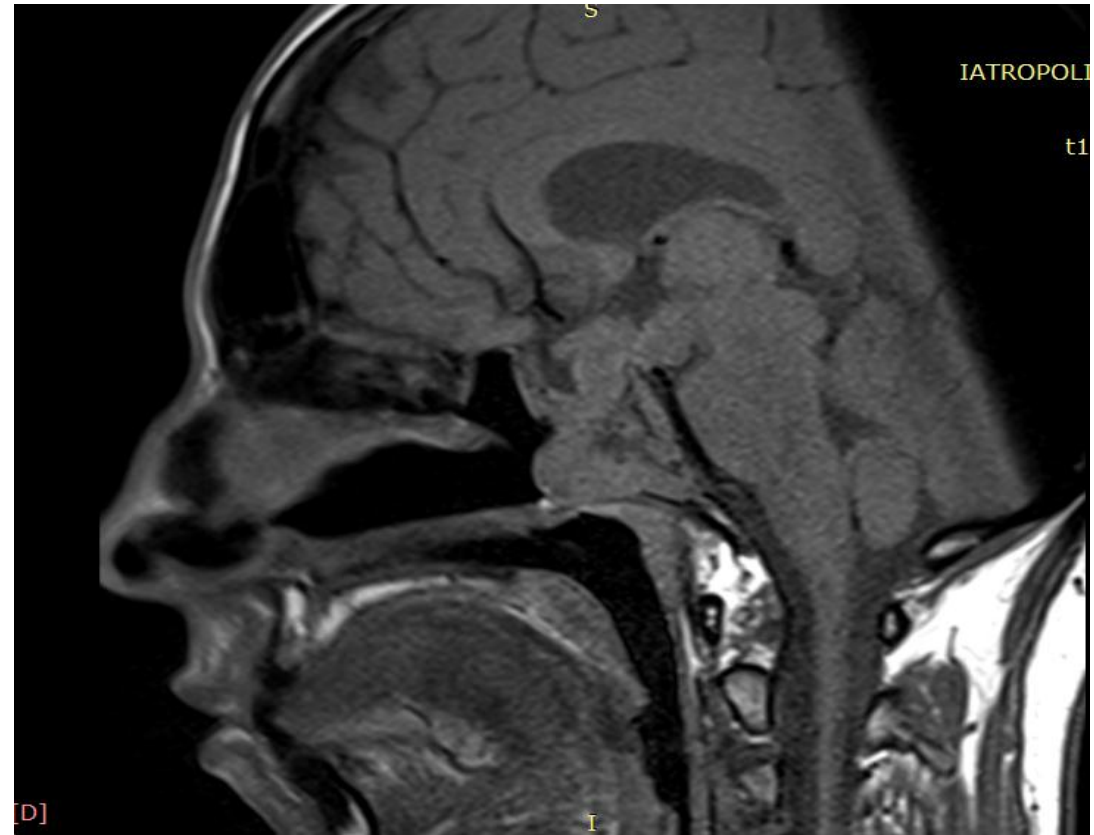
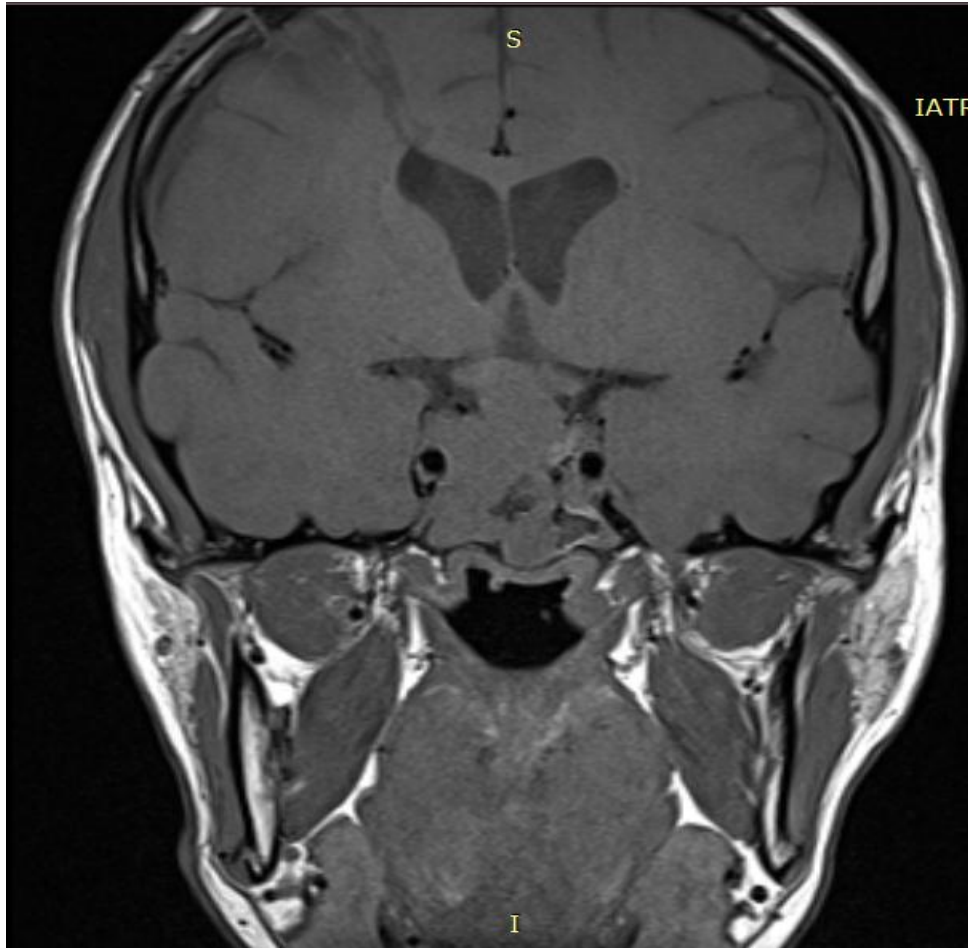


- ❖ TSS και διακρανιακά 11/2015
- ❖ Μετεγχειρητικά
 - GH 20 ng/ml
 - IGF-1: 930 (φ.τ. 117 – 424 ng/ml),



Παρούσα Νόσος

- ❖ κраниοτομία 4/11/2015 και
- ❖ TSS 9/11/2015
- ❖ Ιστολογική: «Αδένωμα υπόφυσης με ανοσοθετικότητα για GH και FSH. Αρνητική χρώση για prolactin, ACTH, LH και TSH. Στη χρώση για p53 τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζουν ετερογενή, ποικίλης έντασης θετικότητα η οποία εκτιμάται σε ποσοστό μέχρι 30%. Ki-67 ποσοστό περί τα 5% των νεοπλασματικών κυττάρων».
- ❖ Μετεγχειρητικά
 - GH 20 ng/ml
 - IGF-1: 930 (φ.τ. 117 – 424 ng/ml),





Περαιτέρω χειρισμοί

- ❖ Επανεπέμβαση??
- ❖ Ακτινοβολία???

 - Συμβατική
 - Στερεοτακτική

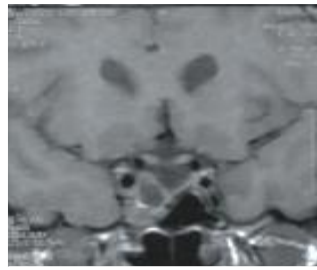
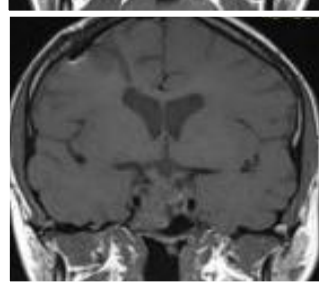
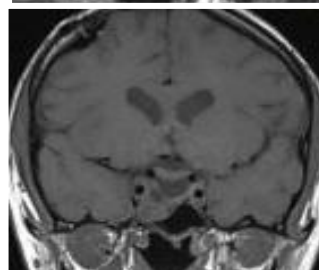
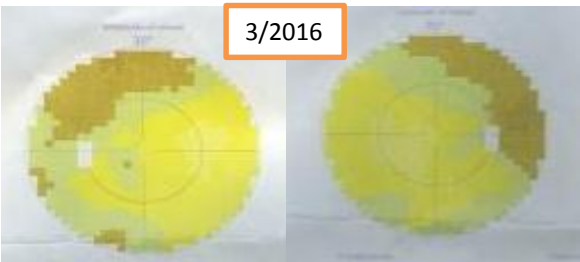
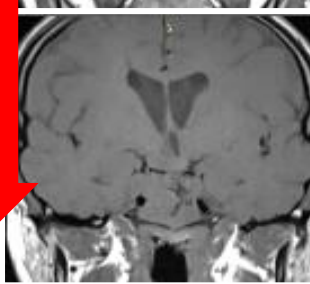
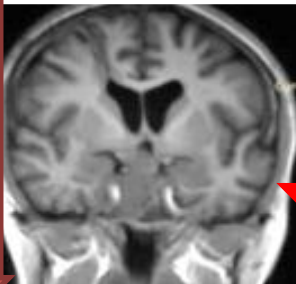
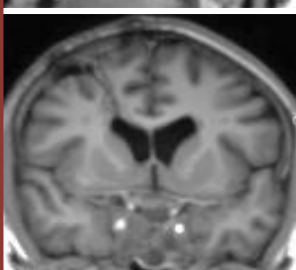
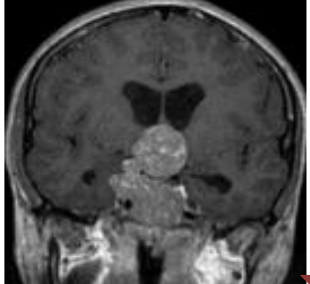
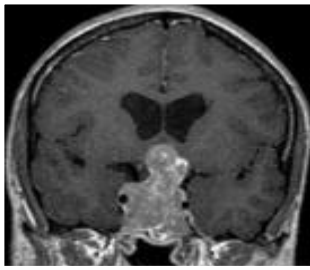
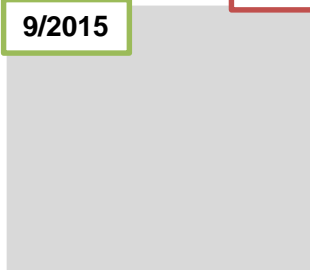
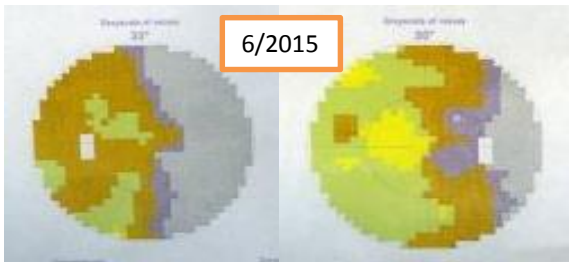
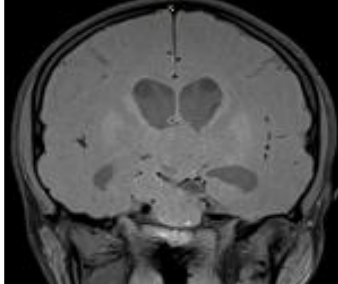
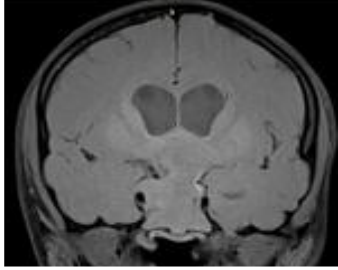
- ❖ Φαρμακευτική αντιμετώπιση???



22/4/16 (4μτχ) PASIREOTIDE 40mg 7/9/16
(9μ μτχ) 60mg

Rx 50Gy
7/1/16-16/2/16

TCS+TSS
4&9/11/15

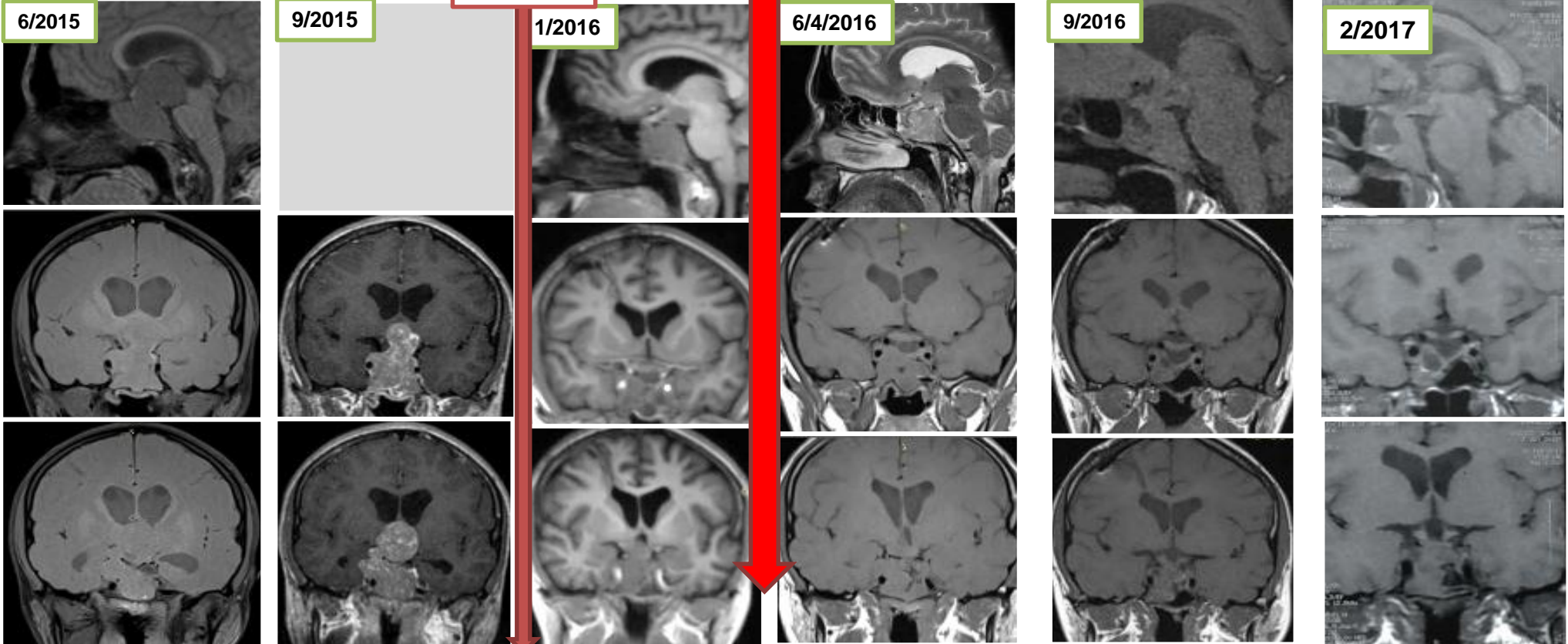




22/4/16(4μτχ) PASIREOTIDE 40mg 7/9/16
(9μ MTX) 60mg

Rx 50Gy
7/1/16-16/2/16

TCS+TSS
4&9/11/15



	6/2015		27/3/2016	7/2016	8/2016	9/2016	11/2016	2/2017
IGF-1	1339		1004	805	802	686	821	673
GH	>40		6.53	3,2	3,73	3,35	3,73	3.25



2003, 46 ετών ♀





2011





2011

	08 ⁰⁰	16 ⁰⁰	24 ⁰⁰	LDDST
F ($\mu\text{g/ml}$)	17,8	15,9	18,1	22,7
ACTH (pg/ml)	96,1	67,0	82,9	



Σύνδρομο Cushing (1912)



The photographs are from: *The pituitary body and its disorders: clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri* by Harvey Cushing, M.D., J.B. Lippincott Company (1912)

This 23-year old woman is Miss M.G., whose case was described by Harvey Cushing in 1912. Her potbelly and her round "moon" face are markers for a disease that is usually called Cushing's syndrome. This disease is caused by an excess of the stress hormone cortisol, so it is sometimes called *hypercortisolism*.

At the time these pictures were taken, Miss M.G. was 4' 9" and weighed 137 pounds.

Miss M.G.'s hypercortisolism was almost certainly caused by a tumor, although it was never discovered. Less extreme cases of hypercortisolism can be caused by stress and germs.



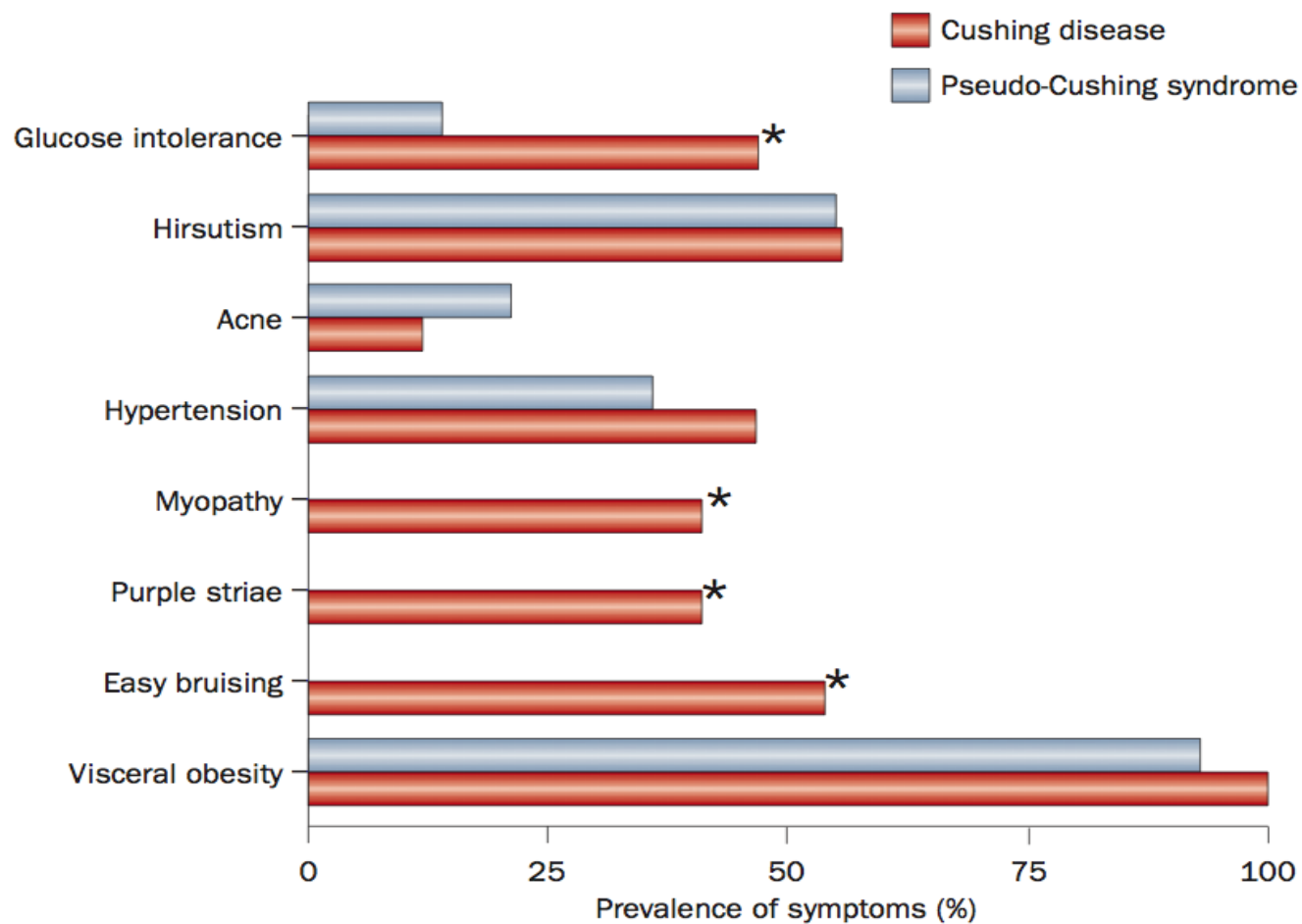
- ❖ Πληθώρα
- ❖ Ερυθρότητα παρειών
- ❖ Πλήρωση υπερκλειδίων
- ❖ Κοντό ανάστημα
- ❖ Βουβάλειος ήβος
- ❖ Κεντρική παχυσαρκία
- ❖ Λεπτό δέρμα
- ❖ Ραβδώσεις
- ❖ Εκχυμώσεις
- ❖ Μυϊκή ατροφία
- ❖ Μελάγχρωση
- ❖ Υπερτρίχωση
- ❖ Οστεοπόρωση
- ❖ Υπέρταση
- ❖ Αραιομηνόρροια



Ειδικές και μη ειδικές κλινικές εκδηλώσεις συνδρόμου Cushing

❖ Ψευδο Cushing

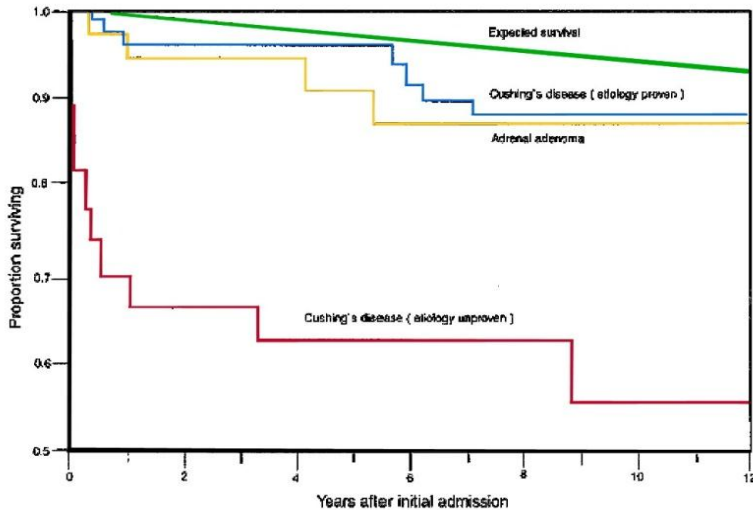
- Κατάθλιψη
- Αλκοολισμός
- Παχυσαρκία
- Σ. Διαβήτης





Θνητότητα συνδρόμου Cushing

- ❖ Καρδιαγγειακά συμβάματα
- ❖ Λοιμώξεις



Lindholm et al, JCEM 86:117,2001



European Journal of Endocrinology (2013) 169 715–723

ISSN 0804-



CLINICAL STUDY

Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up

G Ntali, A Asimakopoulou¹, T Siamatras, J Komninou, D Vassiliadi¹, M Tzanela¹, S Tsagarakis¹, A B Grossman, J A H Wass and N Karavitaki

Department of Endocrinology, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Churchill Hospital, Old Road, Headington, Oxford OX3 7LJ, UK and ¹Department of Endocrinology, 'Evangelismos' General Hospital, Athens, Greece

(Correspondence should be addressed to N Karavitaki; Email: niki.karavitaki@ouh.nhs.uk)

	Observed deaths	Expected deaths	SMR (95% CI)	P value
CD overall	26	2.8	9.3 (6.2–13.4) ^a	<0.001
CD not in remission at last follow-up	5	0.5	9.9 (3.6–21.9)	<0.001
CD in remission immediately after TSA	13	1.3	10 (5.3–17.1)	<0.001
CD in remission immediately after TSA and no relapse	13	1.2	10.8 (6–18)	<0.001
CD macro – overall	5	0.3	15.6 (5.7–34.6)	<0.001
CD macro – not in remission	2	0.04	45.5 (7.6–150.2)	<0.001
CD micro – overall	19	2.5	7.6 (4.7–11.7)	<0.001
CD micro – not in remission	3	0.5	6.5 (1.7–17.8)	0.013
AC	1	0.2	5.3 (0.3–26.0)	0.2
EC overall	5	0.07	68.5 (21.5–151.8)	<0.001
EC in remission	1	0.01	83.3 (4.2–411)	<0.001
EC not in remission	4	0.06	66.7 (21.2–160.8)	<0.001
EC not in remission after excluding small cell lung cancers	3	0.059	50.8 (12.9–138.4)	<0.001

^aSMRs (95% CIs) for 1st and 2nd part of observation period (1967–1987 and 1988–2009): 10.5 (5.3–16.1) and 7.9 (3.2–12.5).



Επίπτωση συνδρόμου Cushing

- ❖ 3 περιπτώσεις/1000000/έτος
- ❖ Τριπλάσια αύξηση στον αριθμό των ασθενών με νεοδιάγνωση συνδρόμου Cushing μετά το 1987, συγκριτικά με την περίοδο 1975-1987
- ❖ Αυξημένη επίπτωση (3-9%) σε συγκεκριμένους πληθυσμούς (αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία, οστεοπόρωση)



Κλινικό φάσμα συνδρόμου Cushing



ΒΑΡΥ



ΗΠΙΟ



ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟ

ΚΛΙΝΙΚΟ



Ποιοί θα πρέπει να ελέγχονται:

An Endocrine Society Clinical Practice Guideline
(JCEM, 2008)

- ❖ Ασθενείς με ασυνήθη νοσήματα για την ηλικία τους (π.χ. οστεοπόρωση, υπέρταση, διαβήτης)
- ❖ Ασθενείς με πολλαπλές και προοδευτικά επιδεινούμενες κλινικές εκδηλώσεις, ειδικά αυτές που σχετίζονται περισσότερο με το σύνδρομο
 - πληθώρα, εύκολες εκχυμώσεις, εγγύς μυοπάθεια, ραβδώσεις-ερυθροϊώδεις και ευρείες >1 εκ.
- ❖ **Παιδιά με μείωση της εκατοστιαίας θέσης στο ύψος και αύξηση στο βάρος τους.**
- ❖ Ασθενείς με τυχαιώματα επινεφριδίων



Κ Ν, ♂ 53 ετών

Από Ζετίας : αύξηση ΣΒ, κοιλιακή παχυσαρκία, πανσεληνοειδές προσωπείο, κόπωση ίδια στην ανάβαση κλίμακας, σχετικά εύκολες εκχυμώσεις, μειωμένη libido.

- **Από Ζετίας** μεταβολικό σύνδρομο

ΑΥ : βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη (160/12.5mg) 1x1, νεμπιβολόλη 5mg 1x1,

ΣΔ βιλδαγλιπτίνη/ μετφορμίνη (50/1000mg) 1x2, πιογλιταζόνη 30mg 1x1,

Δυσλιπιδαιμία : φαινοφιμπράτη 125mg 1x1.



(Υπάλληλος στο τμήμα μηχανοργάνωσης σε Νοσοκομείο)

Κλινική υποψία σ.Cushing, τον 2/2014



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

1. επίπεδα κορτιζόλης 8 am;
2. ACTH πλάσματος;
3. UFC;
4. Overnight αναστολή της κορτιζόλης με δεξαμεθαζόνη;



Διαγνωστικά βήματα

- ❖ Επιβεβαίωση ενδογενούς αυτόνομης υπερκορτιζολαιμίας
- ❖ Διάγνωση ACTH / μη ACTH εξαρτώμενου σ. Cushing
- ❖ Διαφοροδιάγνωση
 - Μη ACTH εξαρτώμενου σ. Cushing
 - ACTH εξαρτώμενου σ. Cushing



Διαγνωστικά βήματα

- ❖ Επιβεβαίωση ενδογενούς αυτόνομης υπερκορτιζολαιμίας
- ❖ Διάγνωση ACTH / μη ACTH εξαρτώμενου σ. Cushing
- ❖ Διαφοροδιάγνωση
 - Μη ACTH εξαρτώμενου σ. Cushing
 - ACTH εξαρτώμενου σ. Cushing

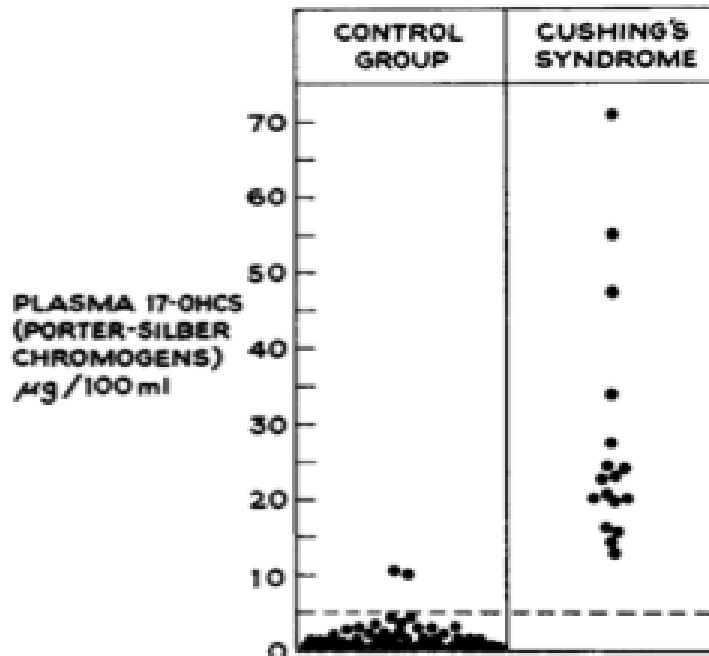


Δοκιμασία χορήγησης 1mg δεξαμεθαζόνης (overnight test)

A Rapid Screening Test for Cushing's Syndrome

Fotios Ch. Paulatos, MD, Renata P. Smilo, MD, and Peter H. Forsham, MD

Levels of 17-OHCS at 8 AM in plasma specimens from subjects with and without Cushing's syndrome given 1 mg dexamethasone at 11 PM the night before.



Δοκιμασία screening

Υψηλή ευαισθησία

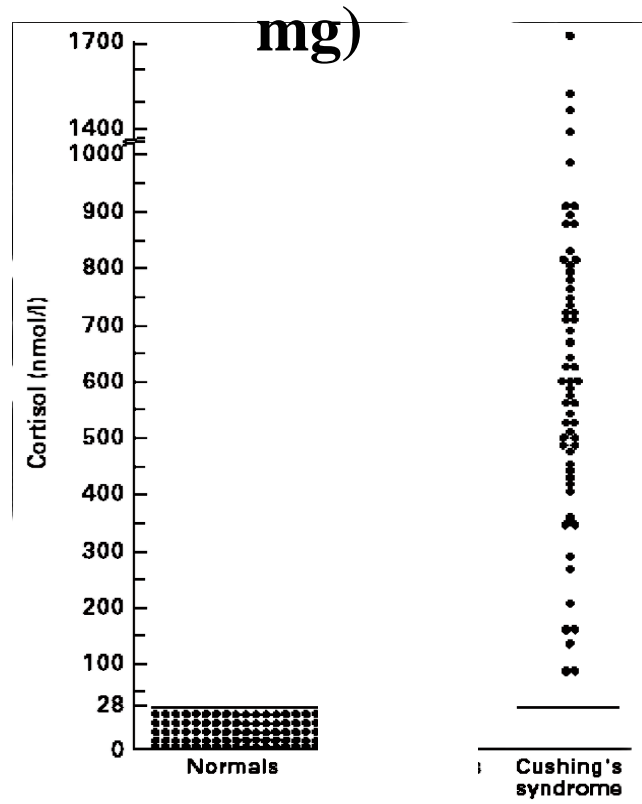
Χαμηλή ειδικότητα

JAMA, 1965



Δοκιμασίες αναστολής της κορτιζόλης με δεξαμεθαζόνη

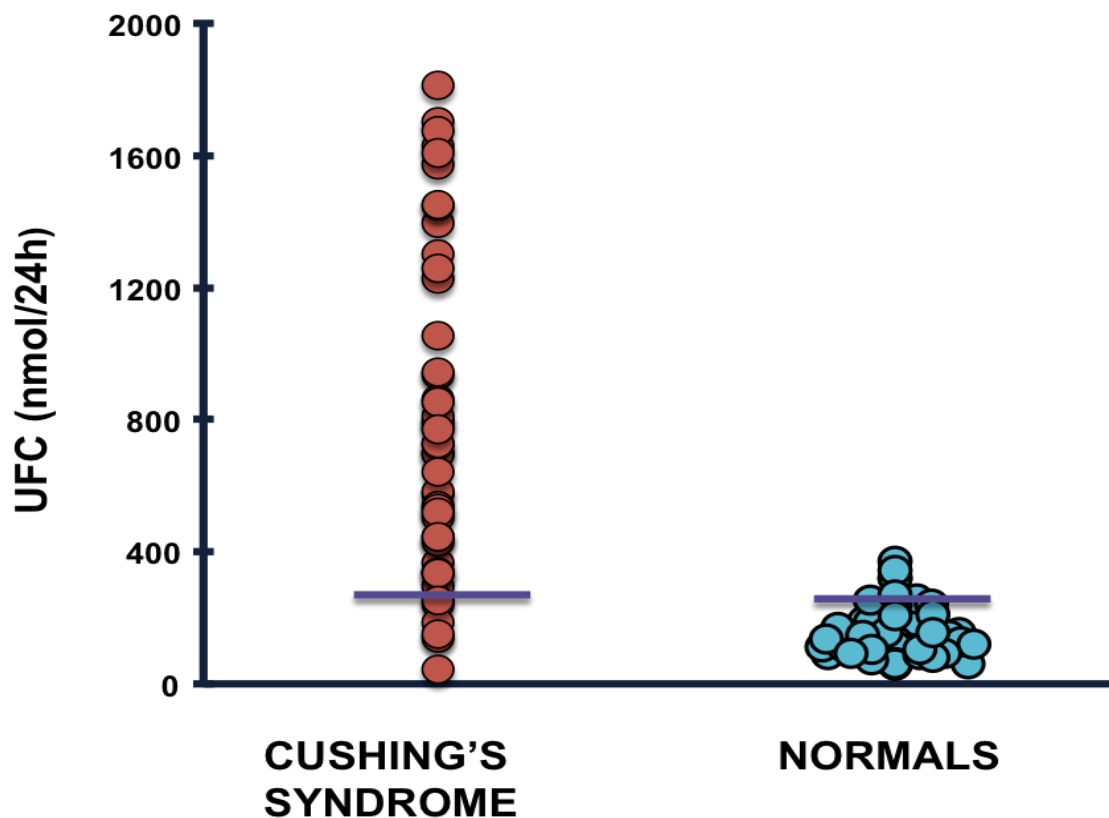
ΔΙΗΜΕΡΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΜΕ ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ (4





Διαγνωστικές δοκιμασίες συνδρόμου Cushing

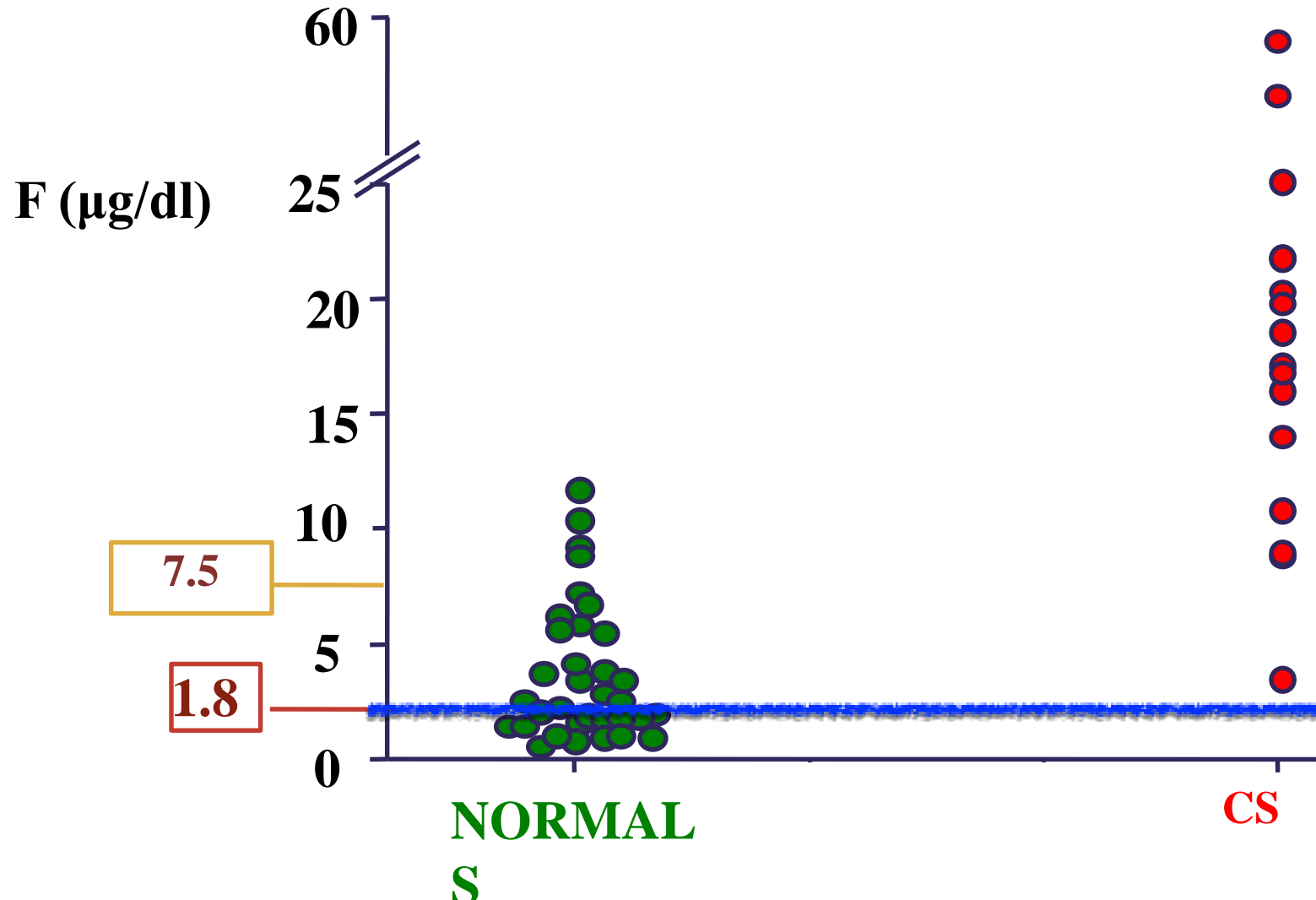
Κορτιζόλη ούρων 24ώρου: το «ολοκλήρωμα» της 24ωρης παραγωγής



Ψευδώς αρνητικά 10-20%
Ψευδώς θετικά 5%



Μεσονύχτιες τιμές κορτιζόλης





ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΙΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ CUSHING

- ❖ **Κυκλικό Cushing**
- ❖ Νεφρική ανεπάρκεια
- ❖ Νοσήματα ήπατος
- ❖ Υπερθυρεοειδισμός
- ❖ **Φάρμακα** που αυξάνουν την κάθαρση της δεξαμεθαζόνης- αντιεπιληπτικά, ριφαμπικίνη
- ❖ **Φάρμακα** που μειώνουν την απορρόφηση -PPIs
- ❖ Stress
- ❖ **Αντισυλληπτικά/εγκυμοσύνη**



- ❖ Prl: 8,5 ng/ml
- ❖ IGF-1: 113 ng/ml
- ❖ ACTH: 73,7 pg/ml
- ❖ F: 620 nmol/L
– (260-720)
- ❖ F 11 pm ~~X~~ 23 µg/dl
- ❖ F post oST : 18 µg/dl



Μεσονύχτιες τιμές κορτιζόλης σιέλου

- ❖ Εύκολη μη-επεμβατική και ανώδυνη
- ❖ Τα δείγματα είναι σταθερά σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον μία εβδομάδα
- ❖ Μπορεί να πραγματοποιηθεί κατ' οίκον



Για την ώρα δεν είναι ευρέως διαθέσιμη και δεν υπάρχει κοινά αποδεκτό cut-off



Κ Ν, ♂ 53 ετών

- ❖ F: 29.8 μg/dl,
- ❖ ACTH: 106 pg/ml
- ❖ **UFC: 743 μg/24h (φ.τ.55-286)**
- ❖ **ταχεία αναστολή (F:28.8 μg/dl).**



ACTH εξαρτώμενη ενδογενής υπερκορτιζολαιμία

13/3/2014	08 ⁰⁰	16 ⁰⁰	23 ⁰⁰
F (μg/ml)	34.42	32.59	31.79
ACTH (pg/ml)	96	119	114
F ούρων (μg/24h)	510	Όγκος: 1200ml	

14/3/2014	08 ⁰⁰	16 ⁰⁰	23 ⁰⁰
F (μg/ml)	33.13	28,61	26.91
ACTH (pg/ml)	91.9	109	104
F ούρων (μg/24h)	748	Όγκος: 1600ml	

	ΜΙΚΡΗ (0,5mg DX/6ωρο x 2ημέρες)
F (μg/dl)	32.15

DDAVP TEST (10 μg DDAVP iv, 2_{1/2} amp)

	-30'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
<u>F (μg/ml)</u>	29.09	27.03	32.3	36.45	34.66	31.4	30.24	29.79
ACTH (pg/ml)	48.6	22	23.4	99.7	89.6	65.5	77.1	72

F: 29% , ACTH: 90%.

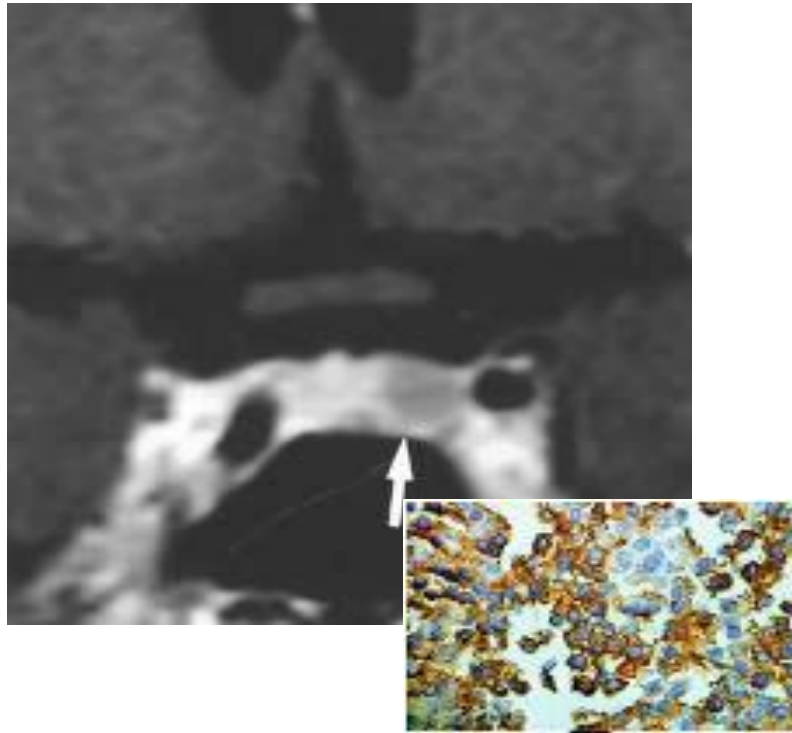


Επόμενοι διαγνωστικοί χειρισμοί

1. MRI υπόφυσης
2. CT επινεφριδίων
3. CRH test
4. CT θωρακα
5. Καθετηριασμός λιθοειδών κόλπων

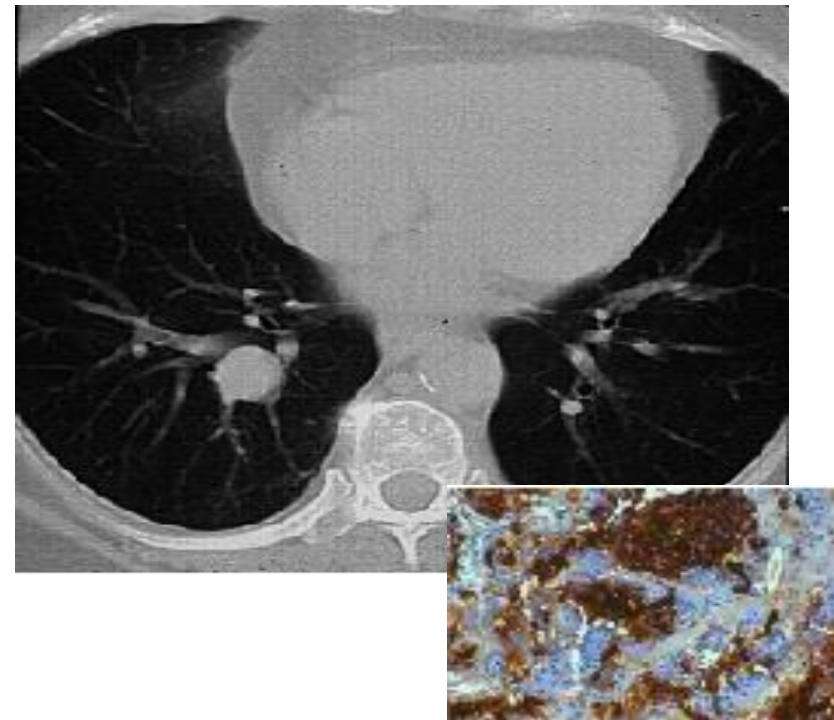


Διαφορική διάγνωση ACTH-εξαρτώμενου συνδρόμου Cushing



ΝΟΣΟΣ CUSHING

80-90%

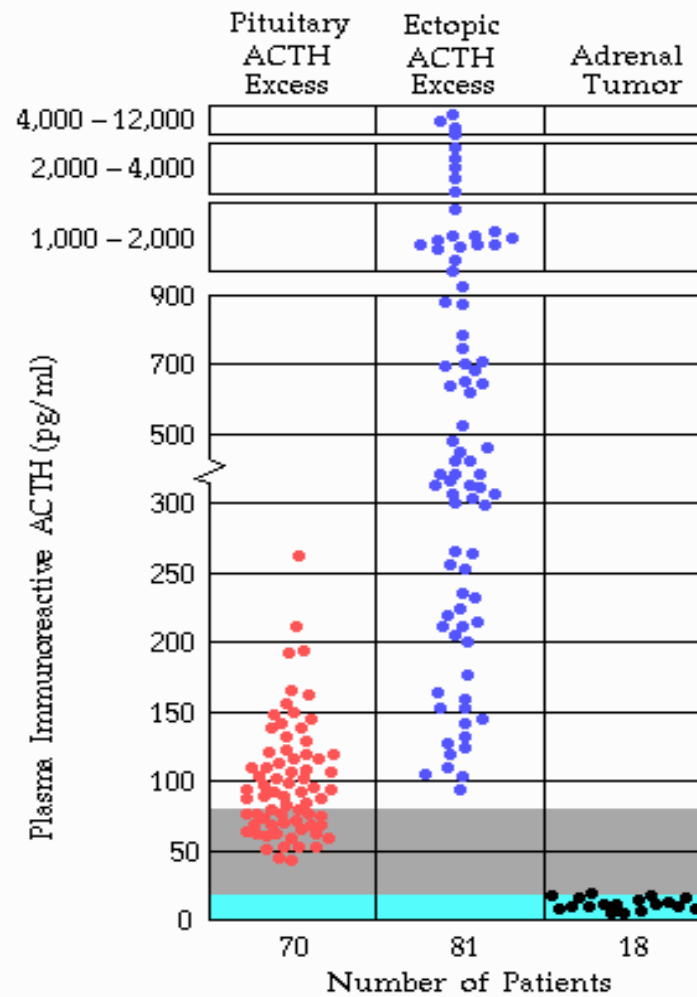


ΕΚΤΟΠΗ ACTH

10-20%



Διαφορική διάγνωση συνδρόμου Cushing





Διαφορική διάγνωση ACTH-εξαρτώμενου συνδρόμου Cushing

Οι περισσότεροι υποφυσιακοί όγκοι απαντούν στην εξωγενή χορήγηση CRH με σημαντική αύξηση της ACTH και της κορτιζόλης

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ CRH

Ευαισθησία 86-91% και ειδικότητα 90-95%.

Η έκκριση της ACTH από τα κορτικοτρόπα αδενώματα συνήθως αναστέλλεται με ψηλές δόσεις δεξαμεθαζόνης

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΕΓΑΛΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΜΕ ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ

Ευαισθησία 60-80% και ειδικότητα 88-100%.



Κ Ν, ♂ 53 ετών

CRH TEST (100 μg CRH iv)

	-30'	-15'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
<u>F (μg/ml)</u>	26.46	26.06	27.54	31.42	39.46	36.62	34.98	34.48	27.44
ACTH (pg/ml)	86.1	90.1	76.4	187	223	172	126	108	83.9

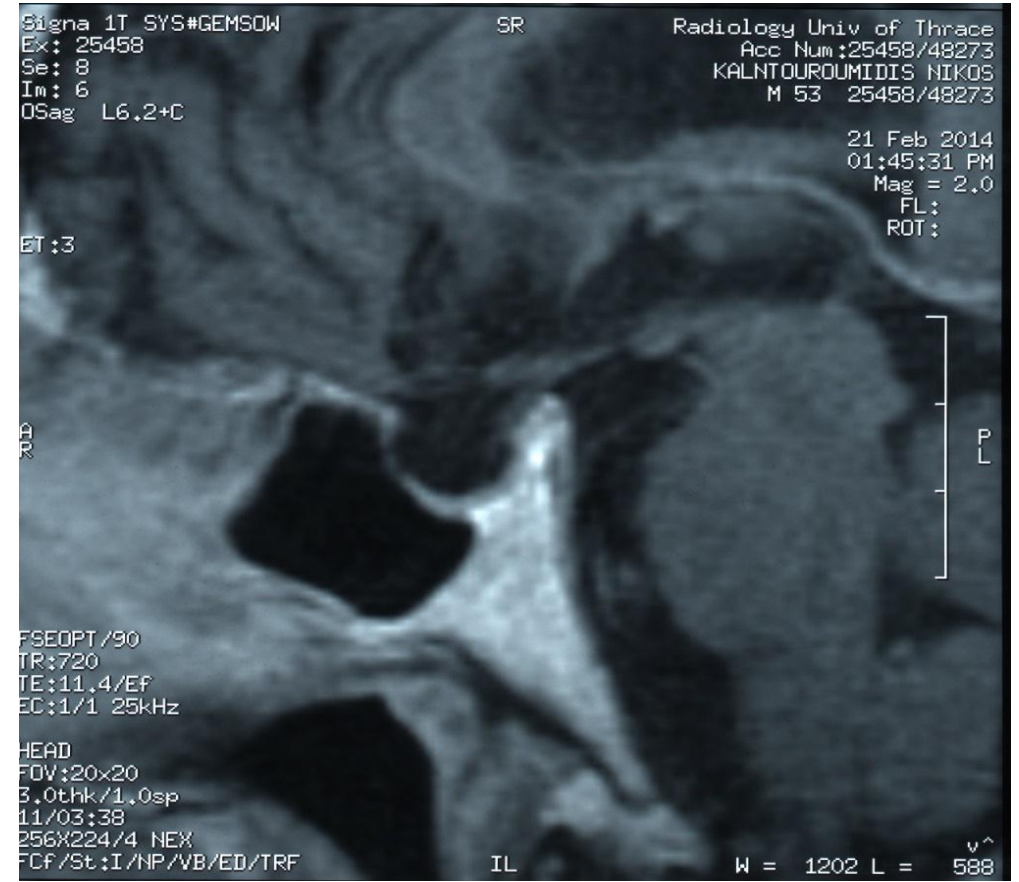
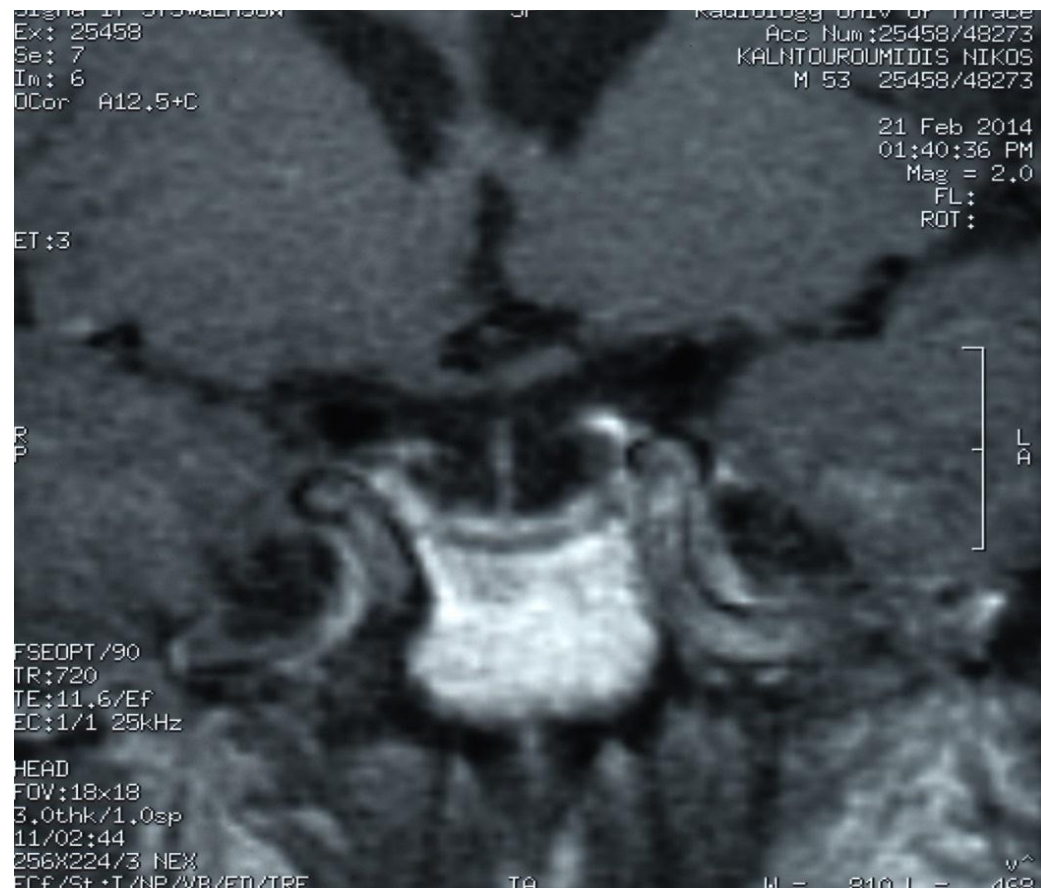
F: 40% ,ACTH:165%

	ΤΑΧΕΙΑ ΜΕΓΑΛΗ (8mg DX 11μμ)
F (μg/dl)	24.44

Ευρήματα υπέρ ACTH εξαρτώμενης ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας υποφυσιακής αιτιολογίας



MRI υπόφυσης (21/2/2014)





MRI υπόφυσης

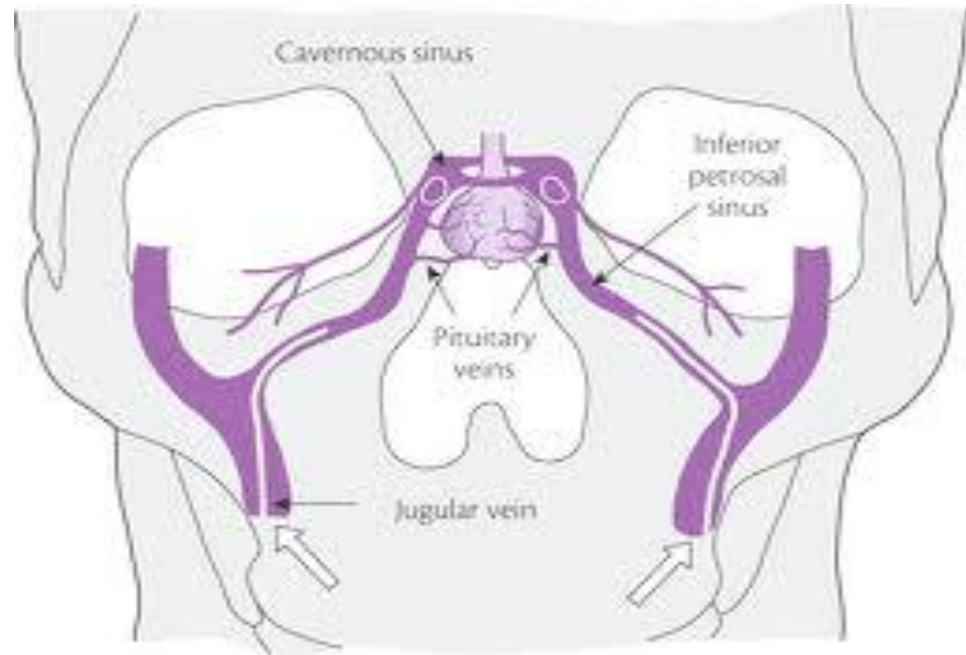
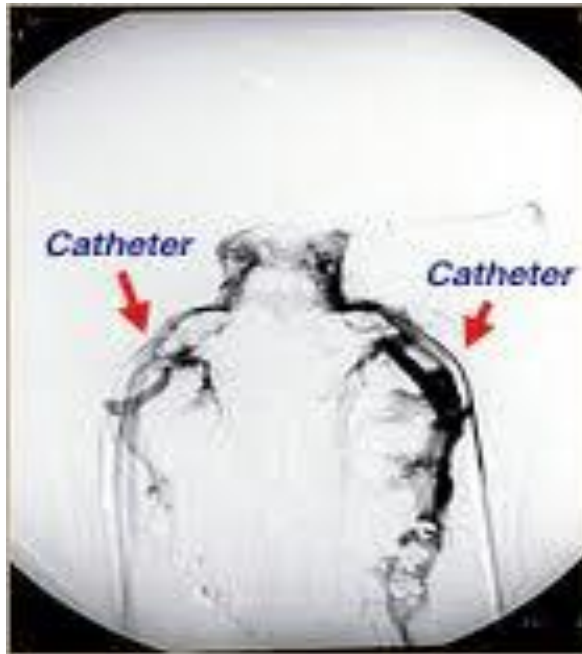


- ❖ Λόγω του πολύ μικρού τους μεγέθους αδενώματα αναγνωρίζονται περίπου στο 50% των ασθενών με νόσο Cushing
- ❖ Μικρά αδενώματα ανευρίσκονται τυχαία περίπου στο 10% του πληθυσμού

Η απουσία αδενώματος στην MRI δεν αποκλείει τη νόσο Cushing

Η παρουσία μικρού αδενώματος (<6 χιλ) δεν την επιβεβαιώνει

ΚΑΘΕΤΗΡΙΑΣΜΟΣ ΚΑΤΩ ΛΙΘΟΕΙΔΩΝ ΚΟΛΠΩΝ



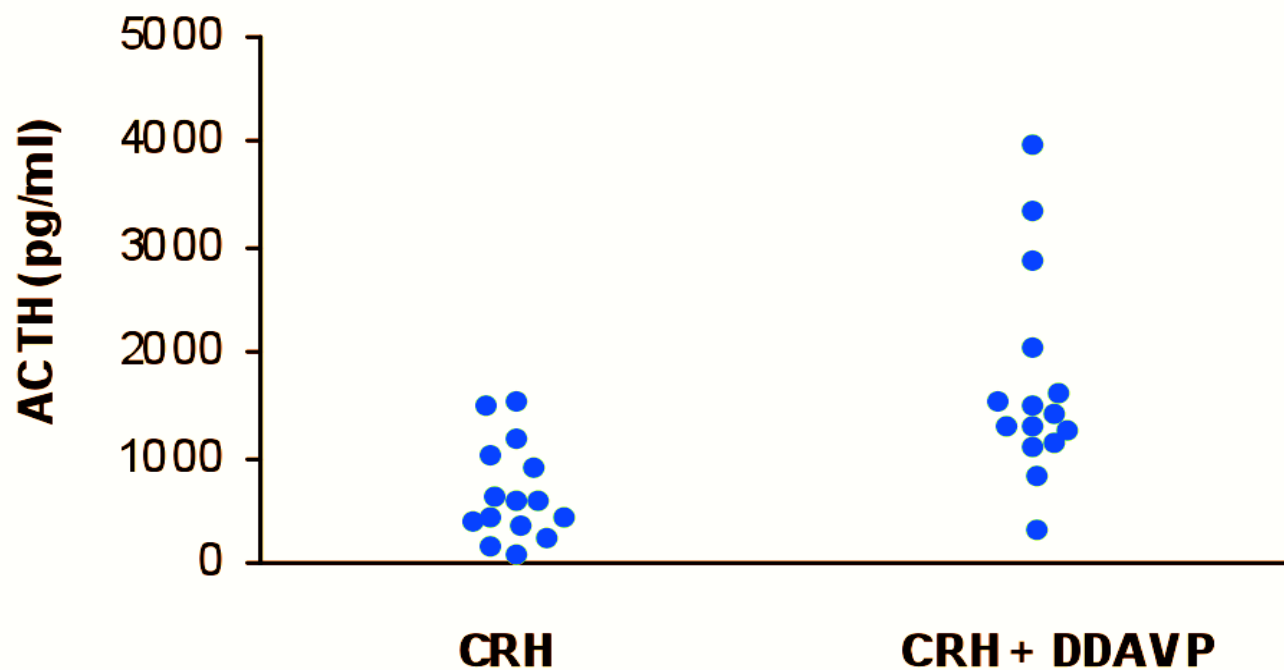
Εξαιρετική διαγνωστική ακρίβεια (ευαισθησία-ειδικότητα 95-99%)

Τεχνικά δύσκολη διαδικασία

Συστήνεται όταν τα κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα δεν συμφωνούν.



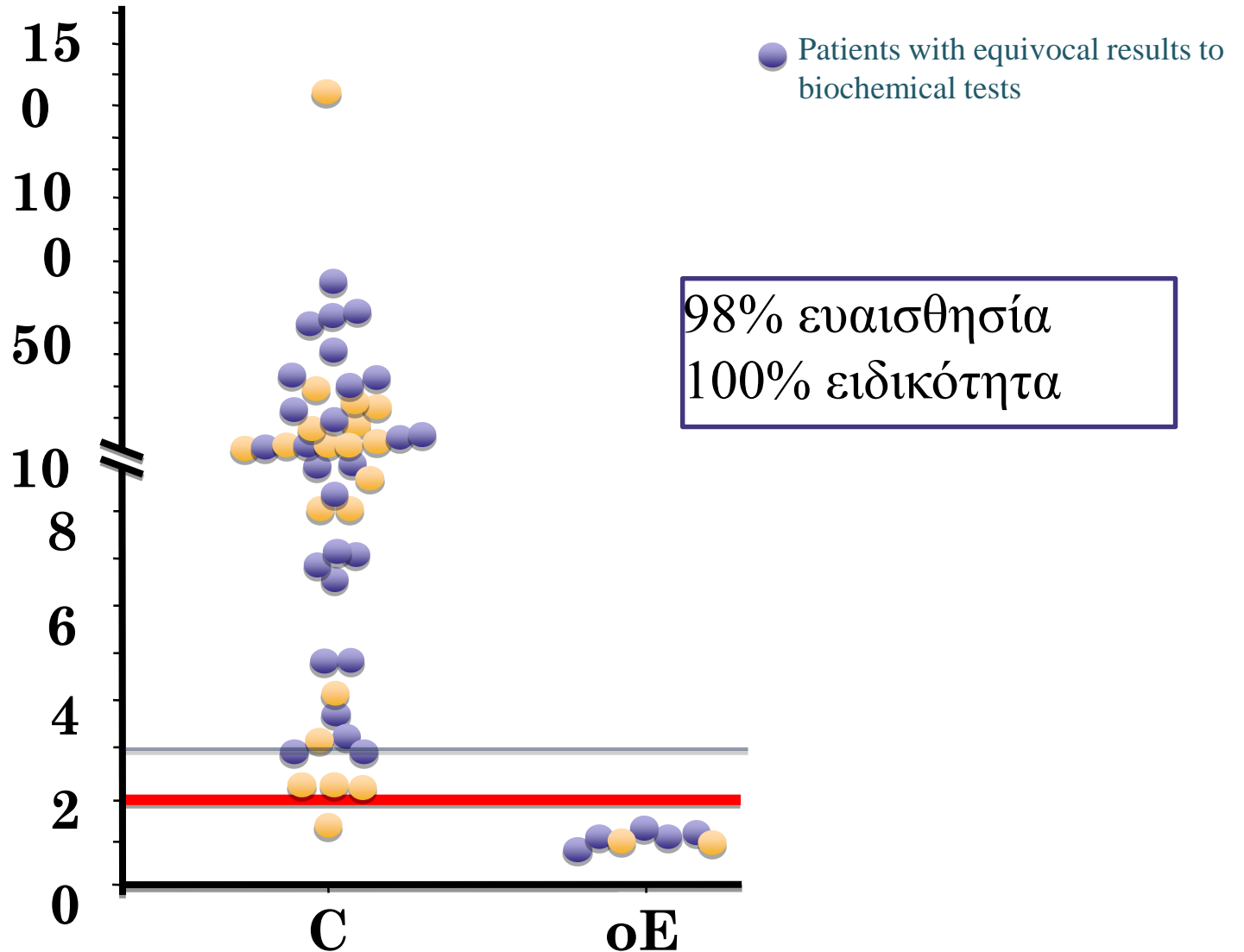
Καθητηριασμός κάτω λιθοειδών- διέγερση με CRH+DDAVP



Tsagarakis et al,
JCEM, 2002



Καθετηριασμός κάτω λιθοειδών- διέγερση με CRH+DDAVP



Tsagarakis et al,
JCEM, 2007



Κ Ν, ♂ 53 ετών

BIPSS

	-2'	0	2'	5'	8'	10'
ACTH (pg/ml) - Περιφέρεια	81.1	83.8	99.2	135	153	176
ACTH (pg/ml) - ΔΕ Λιθοειδής κ.	177	477	>1250	>1250	>1250	>1250
ACTH (pg/ml) - ΑΡ Λιθοειδής κ.	648	630	>1250	>1250	>1250	>1250



Αντιμετώπιση

1. Αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή
2. Αντιεπινεφριδιακή αγωγή
3. Διασφηνοειδική διερεύνηση



Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, M. Hassan Murad, John Newell-Price, Martin O. Savage, and Antoine Tabarin

Program in Reproductive and Adult Endocrinology (L.K.N.), The *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892; Neuroendocrine Unit (B.M.K.B.), Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts 02114; Medical College of Wisconsin (J.W.F.), Milwaukee, Wisconsin 53226; Mayo Clinic (M.H.M.), Division of Preventive Medicine, Rochester, Minnesota 55905; Department of Human Metabolism (J.N.-P.), School of Medicine and Biomedical Science, University of Sheffield, Sheffield S10 2RX, United Kingdom; William Harvey Research Institute (M.O.S.), Barts and the London School of Medicine and Dentistry, London EC1M 6BQ, United Kingdom; and Department of Endocrinology (A.T.), Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux and Inserm 862, University of Bordeaux, 33077 Bordeaux, France

J Clin Endocrinol Metab 100: 2807–2831, 2015



Κύρια σημεία

- ❖ Αγωγή για ↓ των επιπέδων κορτιζόλης μετά την διάγνωση του σ. Cushing
 - Όχι σε υποκλινική υπερκορτιζολαιμία

**ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΕΝΑΡΞΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ
(1-2 ημέρα) σε ασθενείς με βαρείς συνοσηρότητες
(λοίμωξεις, θρομβοεμβολικά, ψυχώσεις)**

- ❖ Ενημέρωση του ασθενούς και του περιβάλλοντος
- ❖ Αντιμετώπιση των συνοσηροτήτων
 - ΣΔ, υπέρταση, Ψυχικές διαταραχές
 - εκτίμηση κινδύνου θρομβοφλεβίτιδας
 - προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή
 - εμβολισμοί (γρίπη, πνευμονιόκοκκος..)



Table 1. Medical Treatment of CS

Drug	Pros	Cons	Dose ^a
Steroidogenesis inhibitors Ketoconazole ^b	Quick onset of action	Adverse effects: GI, hepatic dyscrasia (death), male hypogonadism; requires acid for biological activity; DDIs	400–1600 mg/d; every 6–8 h dosing
Metyrapone ^b	Quick onset of action	Adverse effects: GI, hirsutism, HT, hypokalemia; accessibility variable across countries	500 mg/d to 6 g/d; every 6–8 h dosing
Mitotane ^c	Adrenolytic, approved for adrenal cancer	Slow onset of action; lipophilic/long half-life, teratogenic; adverse effects: GI, CNS, gynecomastia, low WBC and T ₄ , ↑ LFTs; ↑ CBG, DDIs	Starting dose, 250 mg; 500 mg/d to 8 g/d
Etomidate	Intravenous, quick onset of action	Requires monitoring in ICU	Bolus and titrate
Pituitary-directed Cabergoline Pasireotide ^d		Adverse effects: asthenia, GI, dizziness Most successful when UFC <2-fold normal; sc administration, adverse effects: diarrhea, nausea, cholelithiasis, hyperglycemia, transient ↑ LFTs; ↑ QTc	1–7 mg/wk 600–900 μg twice daily
Glucocorticoid receptor-directed Mifepristone ^e		Difficult to titrate (no biomarker); abortifacient; adverse effects: fatigue, nausea, vomiting, arthralgias, headache, hypertension, hypokalemia, edema, endometrial thickening	300–1200 mg/d



Λόγω της βαρύτητας της υπερκορτιζολαιμίας, θεωρήθηκε άμεση προτεραιότητα ο έλεγχος της νόσου με τη χορήγηση αντιεπινεφριδιακής αγωγής.

Τον **4/2014** τέθηκε σε κετοκοναζόλη 200mg s:1x3 mg και μετυραπώνη 250mg s:2x3.

Κατά τη νοσηλεία παρουσίασε **αναπνευστική ανεπάρκεια σε έδαφος λοίμωξης αναπνευστικού** και μεταφέρθηκε στην ΜΕΘ.



- ❖ Αφού βελτιώθηκε κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά, μεταφέρθηκε στη κλινική μας.
- ❖ Τέθηκε εκ νέου Mycofebrin 200mg s:1x3, Metopirone 250mg s: 2x3 με τιμές ενδεικτικές ελέγχου της νόσου:
- ❖ μ.ο.Ε σε ρυθμό πέντε σημείων: 7.6μg/dl, και UFC : 23.7μg/24h
- ❖ Αποφασίστηκε νευροχειρουργική αντιμετώπιση



❖ **TSS:2/3/2015**

❖ ιστολογική εξέταση «Τεμαχίδια αδενούποφυσιακού παρεγχύματος χωρίς ειδικές, παθολογικές αλλοιώσεις»



ΕΚΘΕΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ (2/3/2015)

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Πολλαπλά, κιτρινόφαια και εν μέρει καστανόφαια μαλακά ιστοτεμάχια συνολικών διαστάσεων 1x0,5x0,2 εκ. (ολική έγκλειση).

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Στη μικροσκοπική εξέταση τα τεμαχίδια παρουσιάζουν την υφή παρεγχύματος υπόφυσης αποτελούμενα από μικτό πληθυσμό κυττάρων αδενούπόφυσης (οξύφιλων, βασίφιλων, αμφίφιλων) τα οποία διατάσσονται σε κυψελοειδείς σχηματισμούς μικρού έως μέσου μεγέθους μέσα σε αγγειοβριθές υπόστρωμα. Η ιστοχημική χρώση Gomori αναδεικνύει το δίκτυο δικτυωτών ινών που αφορίζει τους κυψελοειδείς σχηματισμούς και η ιστοχημική χρώση PAS αναδεικνύει μικρές ομάδες κυττάρων με κυπαροπλασματική θετικότητα.

ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Κατά τις ανοσοϊστοχημικές χρώσεις τα τεμάχια παρουσιάζουν ετερογενή θετικότητα για CK8, GH, ACTH, prolactin, TSH, FSH και LH ενώ η χρώση με αντίσωμα MIB-1 έναντι του αντιγόνου κυπαρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 είναι πρακτικώς αρνητική.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τεμαχίδια αδενούποφυσιακού παρεγχύματος χωρίς ειδικές, παθολογικές αλλοιώσεις. Συνιστάται κλινική συνεκτίμηση .



Κριτήρια επιτυχούς αντιμετώπισης

- ❖ Κορτιζόλη ορού $<5 \mu\text{g/dl}$ (1–2 εβδομάδες μτχ)
- ❖ Κορτιζόλη ορού $>5 \mu\text{g/dl}$ (1–2 εβδομάδες μτχ) αλλά χαμηλή ή κφ UFC και φυσιολογικό overnight dexamethasone suppression test ($< 1.8 \text{ g/dl}$) 1 μήνα μτχ
- ❖ συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας που απαιτούν χορήγηση υδροκορτιζόνης
- ❖ Βελτίωση των συνοσηροτήτων



❖ **TSS:2/3/2015**

- ❖ ιστολογική εξέταση «Τεμαχίδια αδενούποφυσιακού παρεγχύματος χωρίς ειδικές, παθολογικές αλλοιώσεις»
- ❖ F μετεγχ: 1,2 2,4 $\mu\text{g}/\text{dl}$

	-30'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
F ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	1.94	1.53	1.50	1.95	1.73	1.74	1.59	1.51
ACTH (pg/ml)	8.93	6.95	11.5	11.5	11.2	6.71	11	7.56

- ❖ Διακοπή αντιδιαβητικών και των περισσότερων αντυπερτασικών



❖ 1^{ης} γραμμής:

– Εγχείρηση

- TSS

– Αντιμετώπιση της καταστολής του ΥΥΕ άξονα με υδροκορτιζόνη

– Παρακολούθηση

- για επιπλοκές (υπονατριαιμία, υποφυσιακή ανεπάρκεια)
- για ανάκαμψη του ΥΥΕ άξονα
- για τη δραστηριότητα της νόσου (υποτροπή...)



The Desmopressin Test Predicts Better Than Basal Cortisol the Long-Term Surgical Outcome of Cushing's Disease

D. A. Vassiliadi,* M. Balomenaki,* A. Asimakopoulou, E. Botoula, M. Tzanela, and S. Tsagarakis

Department of Endocrinology and Diabetes, Evangelismos Hospital, 10676 Athens, Greece

Conclusion: Loss of desmopressin response indicates favorable prognosis and, if used in addition to basal cortisol levels, improves the accuracy of the postoperative assessment of CD. (*J Clin Endocrinol Metab* 101: 4878–4885, 2016)



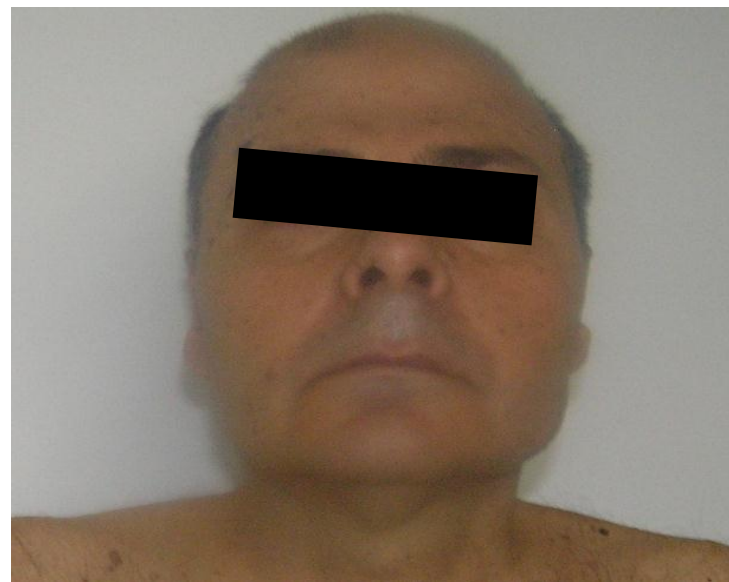
3/2014



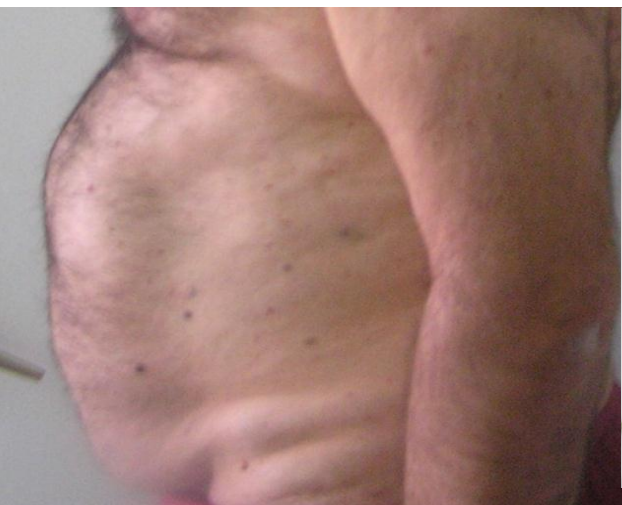
7/2014



2/2015



6/2015





6^{ος}/ 2008 (25 ετών)

- ✓ Ακμή προσώπου
- ✓ Αραίωση τριχωτού κεφαλής
- ✓ Εμφάνιση τριχοφυΐας στις παρειές, τις άκρες χείρες και την πλάτη
- ✓ Διακοπή της εμμήνου ρύσεως



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

1. U/S οωθηκών ;
2. επίπεδα ανδρογόνων;
3. επίπεδα κορτιζόλης 8 am;
4. UFC;
5. Overnight αναστολή της κορτιζόλης με δεξαμεθαζόνη;



Εργαστηριακός Έλεγχος (11^{ος}/2008)

- ❖ F πρωί 32 & 33,2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (ACTH 28,1 & 61,1 pg/ml)
- ❖ UFC: 116 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (28,5 – 214 $\mu\text{g}/24\text{h}$)
- ❖ Overnight: F: 26,3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (ACTH 74 pg/ml)



Διαφορική Διάγνωση

CRH TEST

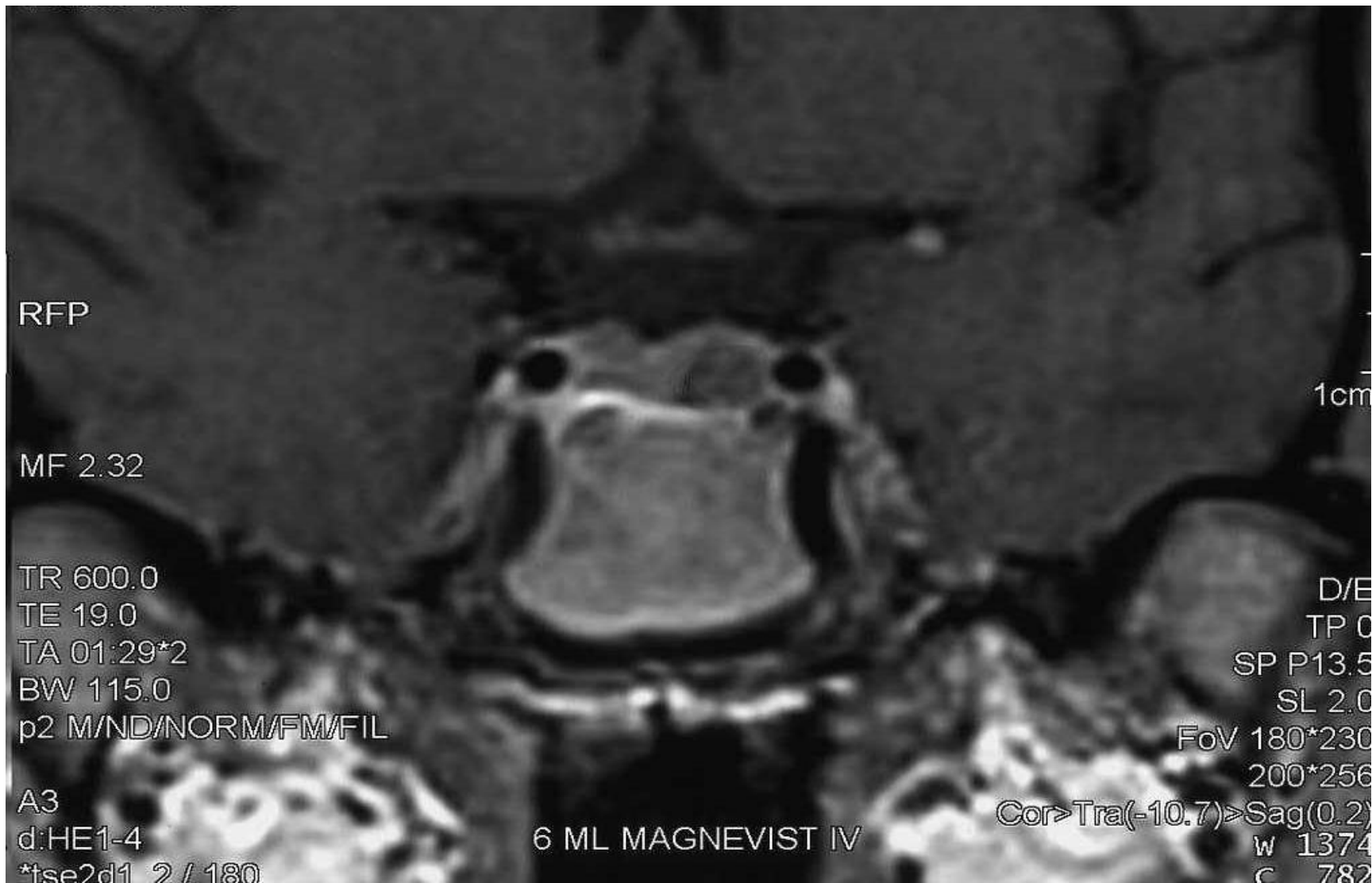
	-30'	-15'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
F (μg/ml)	29,4	30,2	21,9	30	28,4	26,6	25	25,1	28,7
ACTH (pg/ml)	79,2	68,4	69,3	93,2	73,6	80,5	93,9	97,4	102,3

	ΤΑΧΕΙΑ ΜΕΓΑΛΗ (8mg DX στις 24:00 της προηγούμενης)
F (μg/dl)	17,44



Επόμενοι διαγνωστικοί χειρισμοί

1. MRI υπόφυσης
2. CT επινεφριδίων
3. CT θωρακα
4. Καθετηριασμός λιθοειδών κόλπων





❖ CT θώρακος/άνω κοιλίας (13/3/09): αρνητικές

❖ **Καθετηριασμός κάτω λιθοειδών κόλπων** (20/5/'09):

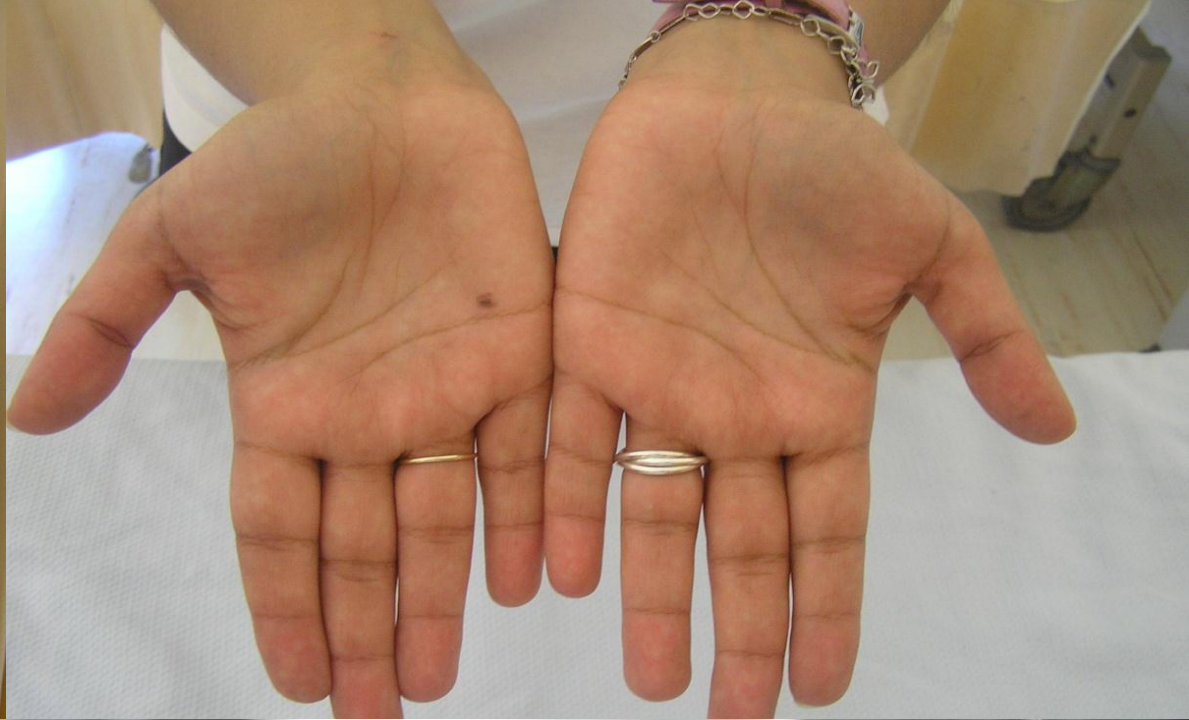
(+) ACTH κέντρο/περιφέρεια >2, πλαγιοποίηση αριστερά (σύστοιχα με το απεικονιζόμενο μόρφωμα της υπόφυσης)

ACTH (pg/ml) στους χρόνους:	Δε. λιθοειδής	Αρ. λιθοειδής	Περιφέρεια
-2'	474	890	106
0'	243	904	119
2'	919	>2130	95,6
5'	110	>2130	180
8'	1487	>2130	177
10'	1763	>2130	186



26/6/09: υποχέιλιο διασφηνοειδική

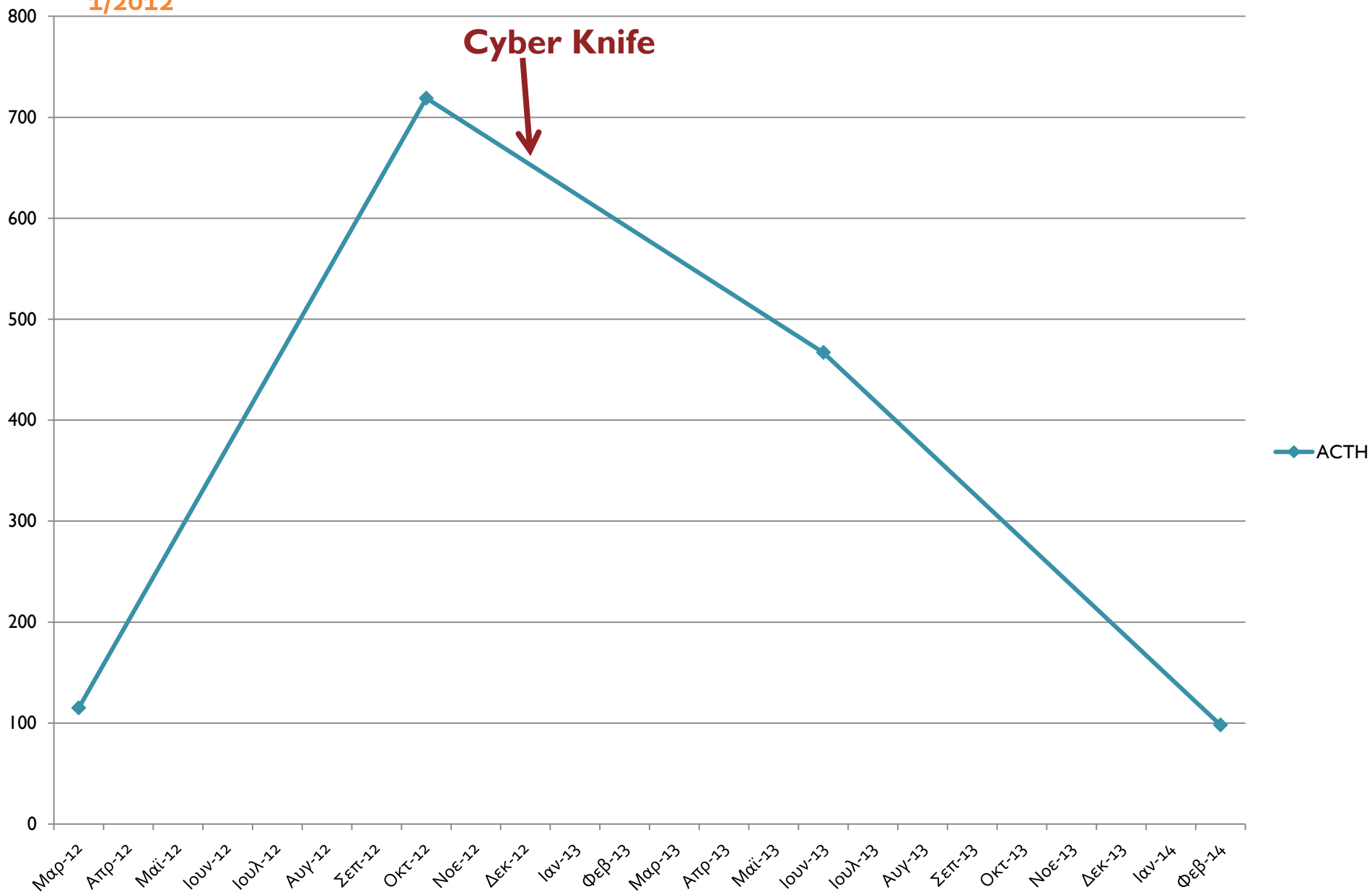
Δεν κατέστη δυνατή η εξαίρεση του αδενώματος ή η λήψη υλικού για βιοψία.





Άμφω επινεφριδεκτομή
1/2012

ACTH





ΜΗ ΟΡΜΟΝΟΕΚΚΡΙΤΙΚΑ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ

- ❖ αδενώματα της υπόφυσης που δεν συνοδεύονται από κλινικές ή βιοχημικές ενδείξεις ορμονικής υπερέκκρισης.
- ❖ 25% περίπου των υποφυσιακών αδενωμάτων
- ❖ 4 νέες περιπτώσεις ανά εκατομμύριο κατοίκους ανά έτος.
- ❖ διαγιγνώσκονται σχετικά καθυστερημένα,
- ❖ μέγιστη επίπτωσή τους σε άτομα 50-60 ετών,
- ❖ σχεδόν πάντοτε στο στάδιο του μακροαδενώματος, .



ΜΗ ΟΡΜΟΝΟΕΚΚΡΙΤΙΚΑ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ -ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- συνηθέστερες πιεστικές εκδηλώσεις
 - διαταραχές των οπτικών πεδίων του τύπου συνήθως της αμφικροταφικής ημιανοψίας (75%)
 - σπανιότερα κεφαλαγία (35%).
 - πάρεση των III, IV, και VI εγκεφαλικών συζυγιών
- διαταραχή της λειτουργίας των γονάδων (50%)
 - ανωμαλιών της εμμήνου ρύσεως στις γυναίκες
 - ανικανότητας στους άνδρες.
- δευτεροπαθής υποφυσιακή ανεπάρκεια (50%)
 - επινεφριαδική ανεπάρκεια
 - υποθυρεοειδισμός.



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΟΡΜΟΝΟΕΚΚΡΙΤΙΚΑ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ





Αντιμετώπιση αδενωμάτων της υπόφυσης

Εκκριτικά

Προλακτίνωμα Άλλα

Αγωνιστες
ντοπαμίνης

Χειρουργείο
Φαρμακευτική
θεραπεία

Μη εκκριτικά

Μικρο-

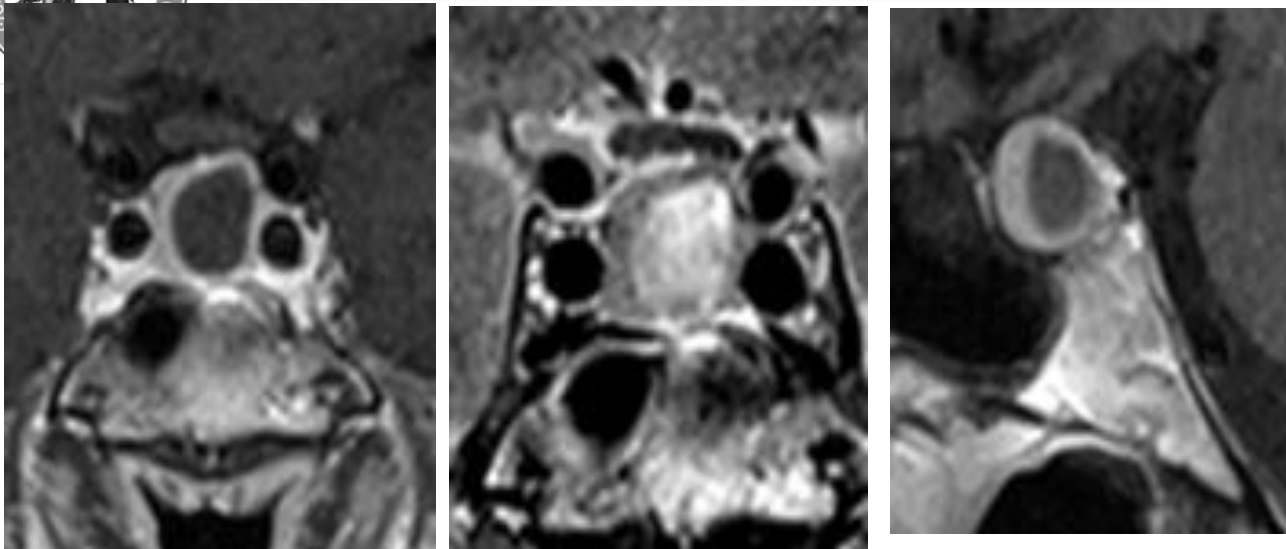
Μακρο-

Ελέγχος ΟΠ
Ελεγχος ΠΛΥ

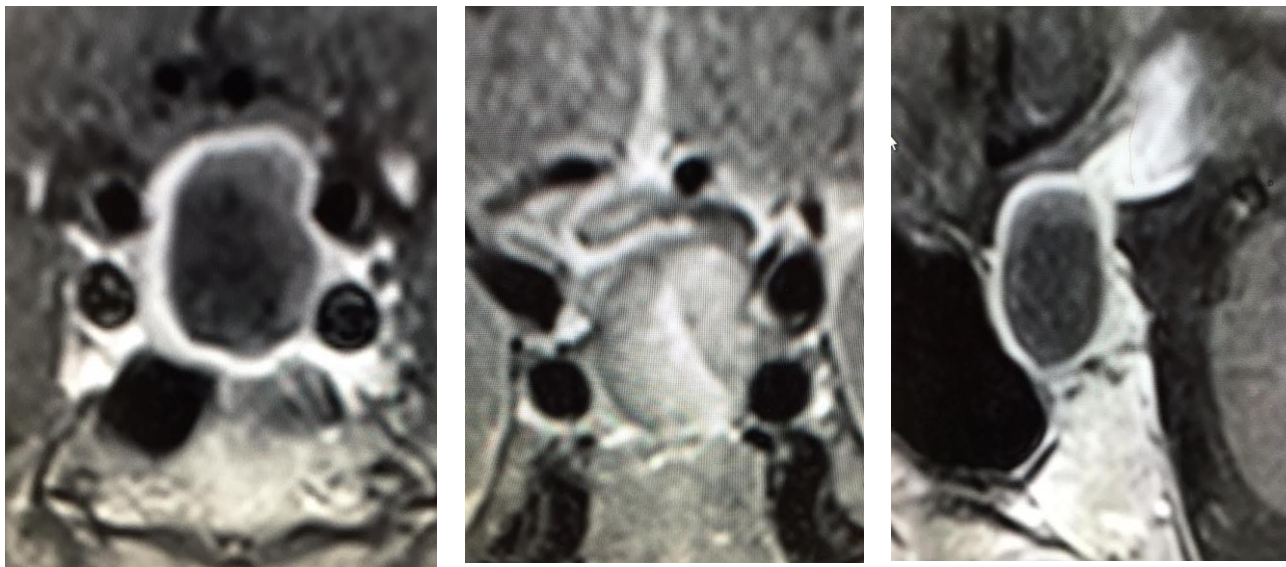
Χειρουργείο



MRI Υπόφυσης (10^{ος}/2015)



MRI Υπόφυσης (31/12/ 2015)



«κυστικό μόρφωμα της υποφύσεως με κεφαλουραία διάμετρο 1,9εκ (έναντι 1,2εκ στην προηγούμενη εξέταση). Το περιβάλλον τοίχωμα σκιαγραφείται. Το περιεχόμενο εμφανίζει κατά τόπους ελαφρώς υψηλή ένταση σήματος στις T1 τομές ως επί αιμορραγικών στοιχείων. Τα δε σκιαγραφούμενα στοιχεία επεκτείνονται και στο αμέσως υπερκείμενο τμήμα του υποθαλάμου. Συνυπάρχει οίδημα του υποθαλάμου. Η όλη εικόνα έχει χαρακτήρες πλέον συμβατούς **αποστήματος υπόφυσης με επέκταση φλεγμονής στην περιοχή του υποθαλάμου με παρουσία αποστηματίου και στο σημείο αυτό.** »



❖ **N/Χ ΕΠΕΜΒΑΣΗ: ΔΙΑΣΦΗΝΟΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ (1^{ος} /2016)**

❖ Ιστολογική:

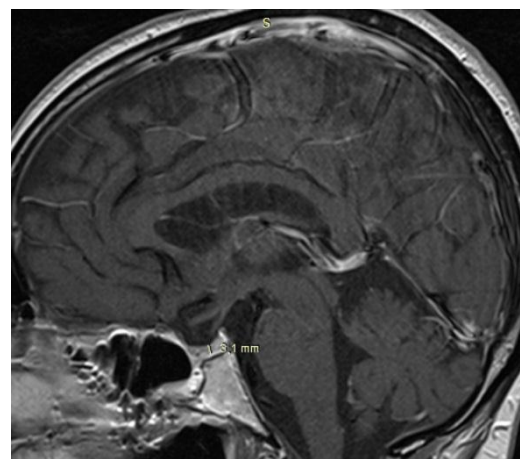
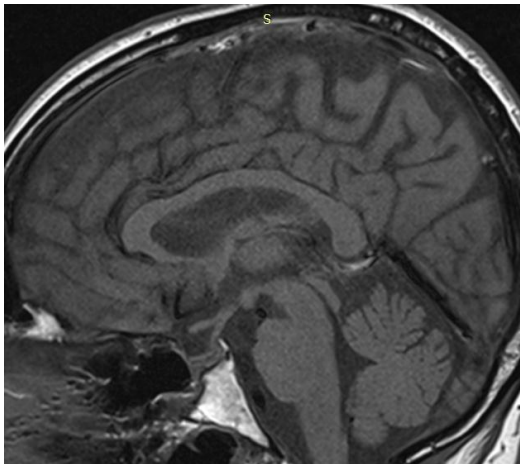
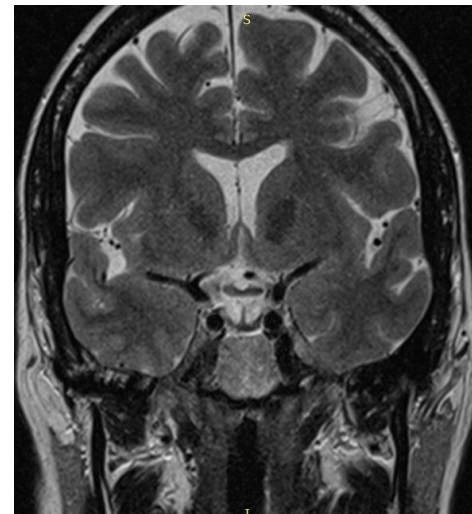
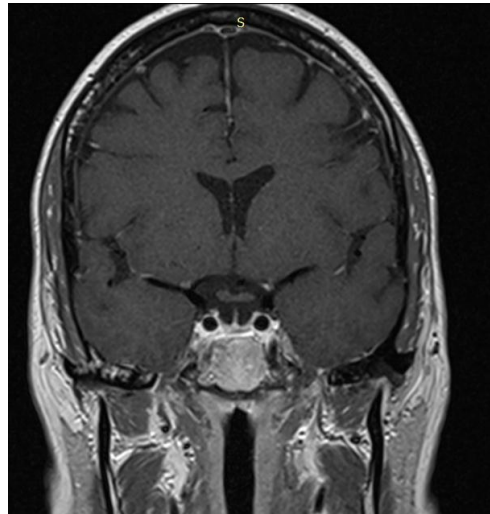
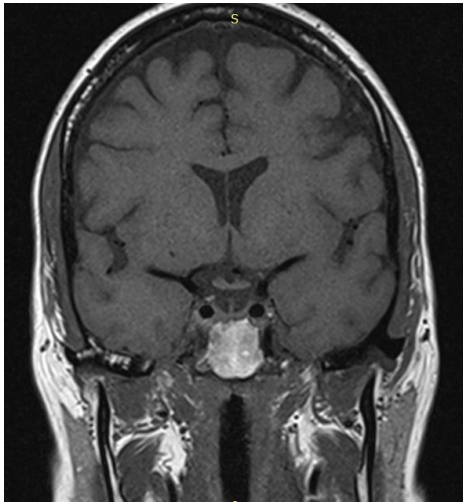
- ...αιμορραγικές και πυκνές φλεγμονώδεις διηθήσεις από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και εστιακά συρρέοντα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα.
- Σε περιφερικές θέσεις ορισμένων τεμαχίων παρατηρείται επιθηλιακή επικάλυψη από κυλινδρικά ή κυβοειδή κύτταρα με πολυμορφοπυρηνικές διηθήσεις...
- ***Αλλοίωση αδενούπόφυσης με επιμέρους χαρακτηριστικά συμβατά με ραγείσα, επιφλεγμανθείσα και διαπυηθείσα κύστη Rathke και συνοδό υποφυσίτιδα.»***



ΔΥΟ ΜΗΝΕΣ ΜΤΧ

- Επάρκεια κορτικοτρόφων και σωματοτρόφων κυττάρων.
- Ανεπάρκεια γοναδοτρόφων κυττάρων.
- Άποιος διαβήτης.

ΜΡΙ ΥΠΟΦΥΣΗΣ (28/3/2016)



«**πλήρης υποχώρηση της αποστηματικού τύπου βλάβης του αδένου της υπόφυσης**, η προϋπάρχουσα αλλοίωση 1,9εκ. έχει πλήρως υποχωρήσει. Η **προϋπάρχουσα** σκιαγραφική ενίσχυση **του υποθαλάμου** με προϋπάρχουσα μικρή **εστία δίκην αποστήματος** στο σημείο αυτό έχει **πλήρως υποχωρήσει.**»

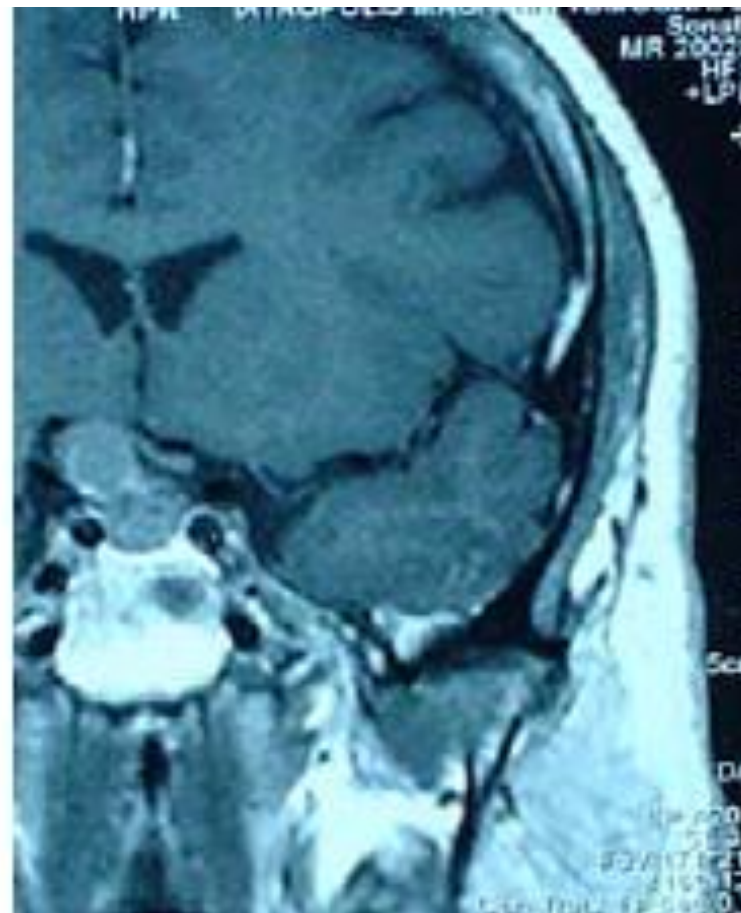
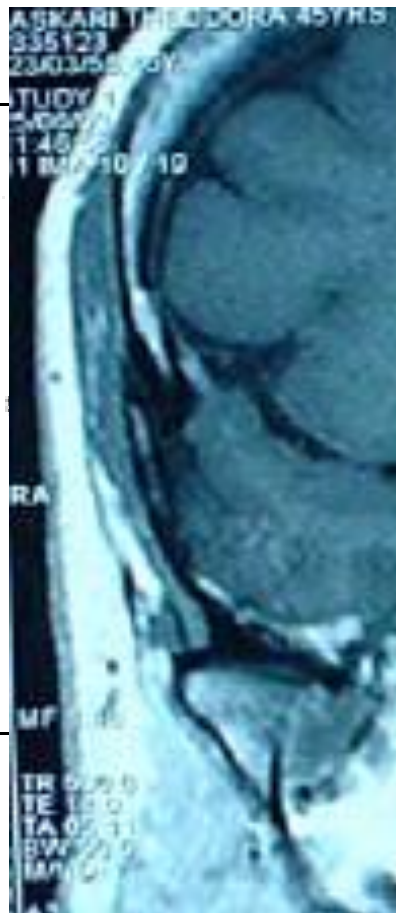
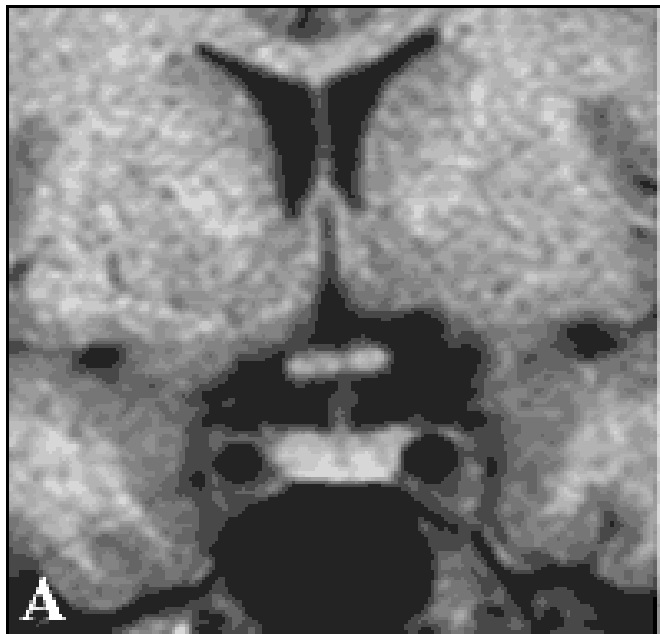


ΚΡΑΝΙΟΦΑΡΥΓΓΙΩΜΑ

- ❖ από υπολείμματα εμβρυϊκών πλακωδών κυττάρων
- ❖ ενδο ή εξωεπιπιακό
- ❖ συνηθέστερο στα παιδιά
 - Καθυστέρηση αναπτύξεως
 - αυξημένη ενδοκράνιος πίεση
 - οπτικές διαταραχές.
- ❖ 28% μετά την ηλικία των 40 ετών
 - οπτικές διαταραχές
 - διαταραχές της νοητικής λειτουργίας (30%).
- ❖ υπολειτουργία του πρόσθιου λοβού στο σύνολο σχεδόν των ασθενών
- ❖ άποιος διαβήτης (υπολειτουργία του οπίσθιου λοβού) μετά την χειρουργική εκτομή του όγκου.
- ❖ Θεραπεία: χειρουργική εκτομή



ΚΡΑΝΙΟΦΑΡΥΓΓΙΩΜΑ





ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας των αδενωμάτων

❖ Απόλυτες ενδείξεις:

- Έλλειμμα στα οπτικά πεδία λόγω του τυχαιώματος στην υπόφυση
- Άλλες οπτικές διαταραχές, όπως οφθαλμοπληγία ή νευρολογικά συμπτώματα λόγω συμπιεστικών φαινομένων από την βλάβη
- Πίεση ή παρεκτόπιση του μίσχου της υπόφυσης ή του οπτικού νεύρου από την βλάβη σε απεικόνιση με MRI
- Αποπληξία υπόφυσης με διαταραχές όρασης
- Ορμονοεκκριτικοί όγκοι εκτός από προλακτινώματα



ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας των αδενωμάτων

❖ Σχετικές ενδείξεις:

- Κλινικά σημαντική αύξηση του αδενώματος
- Απώλεια της ορμονικής λειτουργίας της υπόφυσης
- Βλάβη κοντά στο οπτικό χίασμα και προοπτική κύησης
- Κεφαλαλγία που δεν υποχωρεί



Διερεύνηση ασθενούς με τυχαίωμα στην υπόφυση

- ❖ Αδένωμα υπόφυσης ή μάζα άλλης αιτιολογίας;
- ❖ Ορμονική έκκριση;
- ❖ Μακροαδένωμα
 - Επάρκεια υποφυσιακών ορμονών;
 - Οπτικά πεδία, νευροπληγίες
- ❖ Μακροχρόνια παρακολούθηση



Προβλήματα από την υπάρχουσα βιβλιογραφία

- ❖ Αναδρομικές μελέτες
- ❖ Δύσκολη η διάκριση τυχαιωμάτων και μη λειτουργικών όγκων
- ❖ Μικρός χρόνος παρακολούθησης
 - οι οδηγίες που έχουν κατά καιρούς διατυπωθεί βασίζονται κυρίως στην σημαντική **κλινική εμπειρία** των συγγραφέων και λιγότερο σε αξιόπιστα βιβλιογραφικά δεδομένα



Natural History of Nonfunctioning Pituitary Adenomas and Incidentalomas: A Systematic Review and Metaanalysis

M. Mercè Fernández-Balsells, Mohammad Hassan Murad, Amelia Barwise, Juan F. Gallegos-Orozco, Anu Paul, Melanie A. Lane, Julianna F. Lampropulos, Inés Natividad, Lilisbeth Perestelo-Pérez, Paula G. Ponce de León-Lovatón, Patricia J. Erwin, Jantey Carey, and Victor M. Montori*

JCEM 96: 905–912, 2011

Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Pamela U. Freda, Albert M. Beckers, Laurence Katznelson, Mark E. Molitch, Victor M. Montori, Kalmon D. Post, and Mary Lee Vance

JCEM 96: 894–904,



Δεδομένα από τον Ελληνικό χώρο

- ❖ 61 ασθενείς με αμιγή τυχειώματα υποφύσεως
 - ❖ Χωρίς χειρουργική αντιμετώπιση
 - 78% δεν εμφάνισαν αύξηση του μεγέθους,
 - ❖ Με χειρουργική αντιμετώπιση
 - 48% εμφάνισαν υποτροπή
- *Anagnostis P, et al., Int J Clin Pract. 2011*

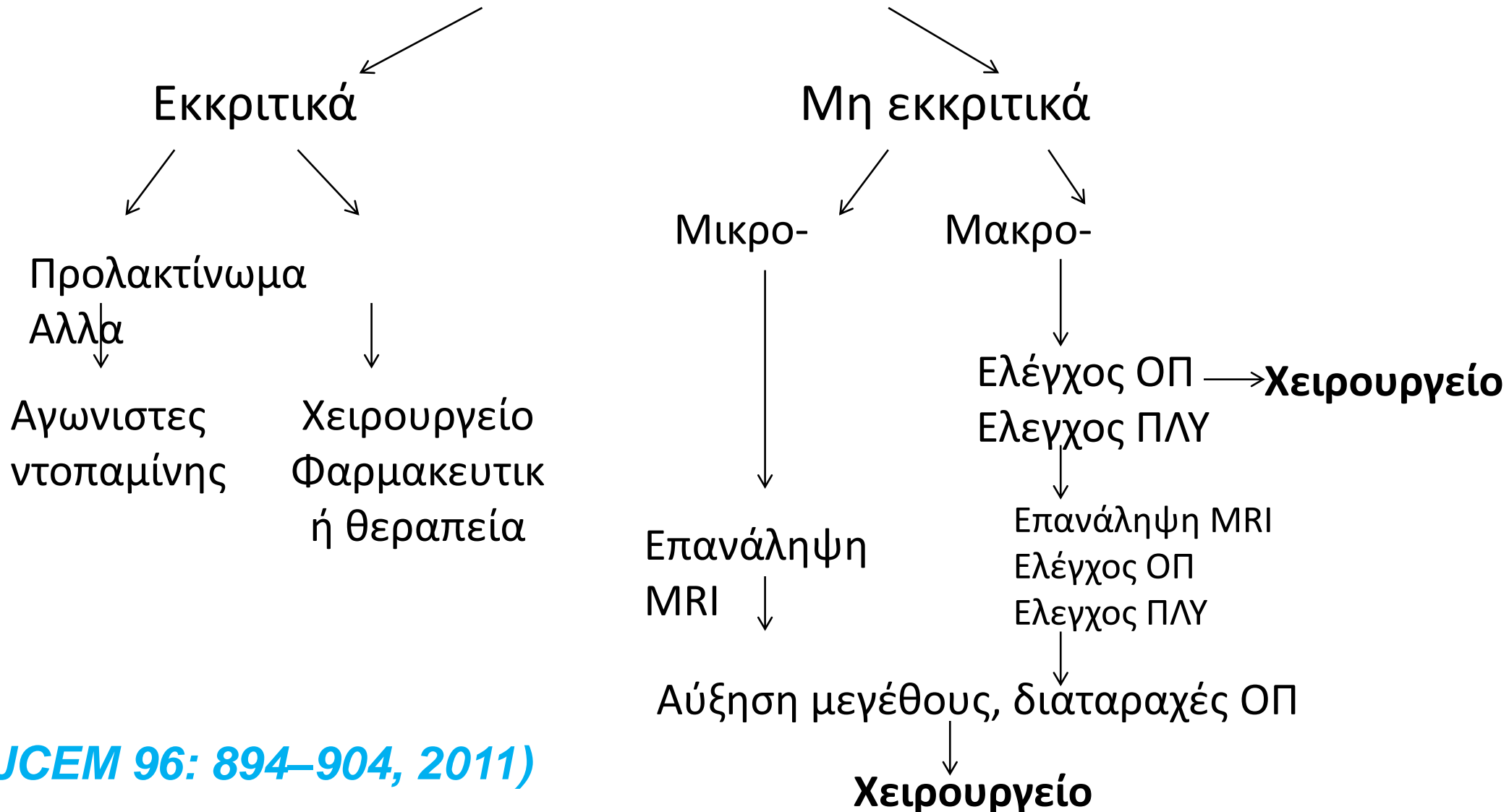


Παρακολούθηση μη χειρουργημένων ασθενών (μακροαδένωμα)

- ❖ εξέταση των οπτικών πεδίων
 - Μόνο σε αύξηση του μεγέθους και γειτνίαση με το οπτικό χίασμα
- ❖ κλινική και βιοχημική εκτίμηση υποφυσιακής λειτουργίας
 - 6 μήνες μετά τον αρχικό έλεγχο και στη συνέχεια μια φορά το χρόνο



Αντιμετώπιση αδενωμάτων της υπόφυσης



(JCEM 96: 894–904, 2011)



Υποφυσιακή ανεπάρκεια

Μειωμένη παραγωγή υποφυσιακών ορμονών

- μερική ή ολική
- πλήρης ή εκλεκτική

- ❖ σχετικά σπάνια: 1/10000 άτομα
- ❖ δευτεροπαθής - υποφυσιακή βλάβη
- ❖ τριτοπαθής- υποθαλαμική βλάβη
*άποιο διαβήτη,
υπερπρολακτιναιμία
διαταραχές πρόσληψης τροφής, θερμορρύθμισης κα.*



Αίτια υποφυσιακής ανεπάρκειας (συγγενή)

- ❖ Γενετικές διαταραχές
- ❖ Ανατομικές διαταραχές της εμβρυογένεσης
(ανεγκεφαλία, διαταραχές μέσης γραμμής, απλασία της υπόφυσης)
- ❖ ιδιοπαθής



Γενετικές διαταραχές της ανάπτυξης του υποθαλάμου και της υπόφυσης

Gene	Phenotype	Inheritance
Isolated hormone abnormalities		
<i>GH1</i>	Isolated GH deficiency	AR, AD
<i>GHRHR</i>	Isolated GH deficiency	AR
<i>TSHB</i>	Isolated TSH deficiency	AR
<i>TRHR</i>	Isolated TSH deficiency	AR
<i>TPIT</i>	Isolated ACTH deficiency	AR
<i>GnRHR</i>	HH	AR
<i>PC1</i>	ACTH deficiency, hypoglycemia, HH, obesity	AR
<i>POMC</i>	ACTH deficiency, obesity, red hair	AR
<i>DAX1</i>	Adrenal hypoplasia congenital and HH	XL
<i>CRH</i>	CRH deficiency	AR
<i>KAL1</i>	Kallman syndrome, renal agenesis, synkinesia	XL
<i>FGFR1</i>	Kallman syndrome, cleft lip and palate, facial dysmorphism	AD, AR
Leptin	HH, obesity	AR
Leptin-R	HH, obesity	AR
<i>GPR54</i>	HH	AR
Kisspeptin	HH	AR
<i>FSHB</i>	Primary amenorrhea, defective spermatogenesis	AR
<i>LHB</i>	Delayed puberty	AR
<i>PROK2</i>	Kallman syndrome, severe sleep disorder, obesity	AD
<i>PROKR2</i>	Kallman syndrome	AD, AR
<i>AVP-NPII</i>	Diabetes insipidus	AR, AD
Combined pituitary hormone deficiency		
<i>POU1F1</i>	GH, TSH and prolactin deficiencies	AR, AD
<i>PROP1</i>	GH, TSH, LH, FSH, prolactin, and evolving ACTH deficiencies	AR
Specific syndrome		
<i>HESX1</i>	Septo-optic dysplasia	AR, AD
<i>LHX3</i>	GH, TSH, LH, FSH, prolactin deficiencies, limited neck rotation	AR
<i>LHX4</i>	GH, TSH, ACTH deficiencies with cerebellar abnormalities	AD
<i>SOX3</i>	Hypopituitarism and mental retardation	XL
<i>GLI2</i>	Holoprosencephaly and multiple midline defects	AD
<i>SOX2</i>	Anophthalmia, hypopituitarism, oesophageal atresia	AD
<i>GLI3</i>	Pallister-Hall syndrome	AD
<i>PITX2</i>	Rieger syndrome	AD

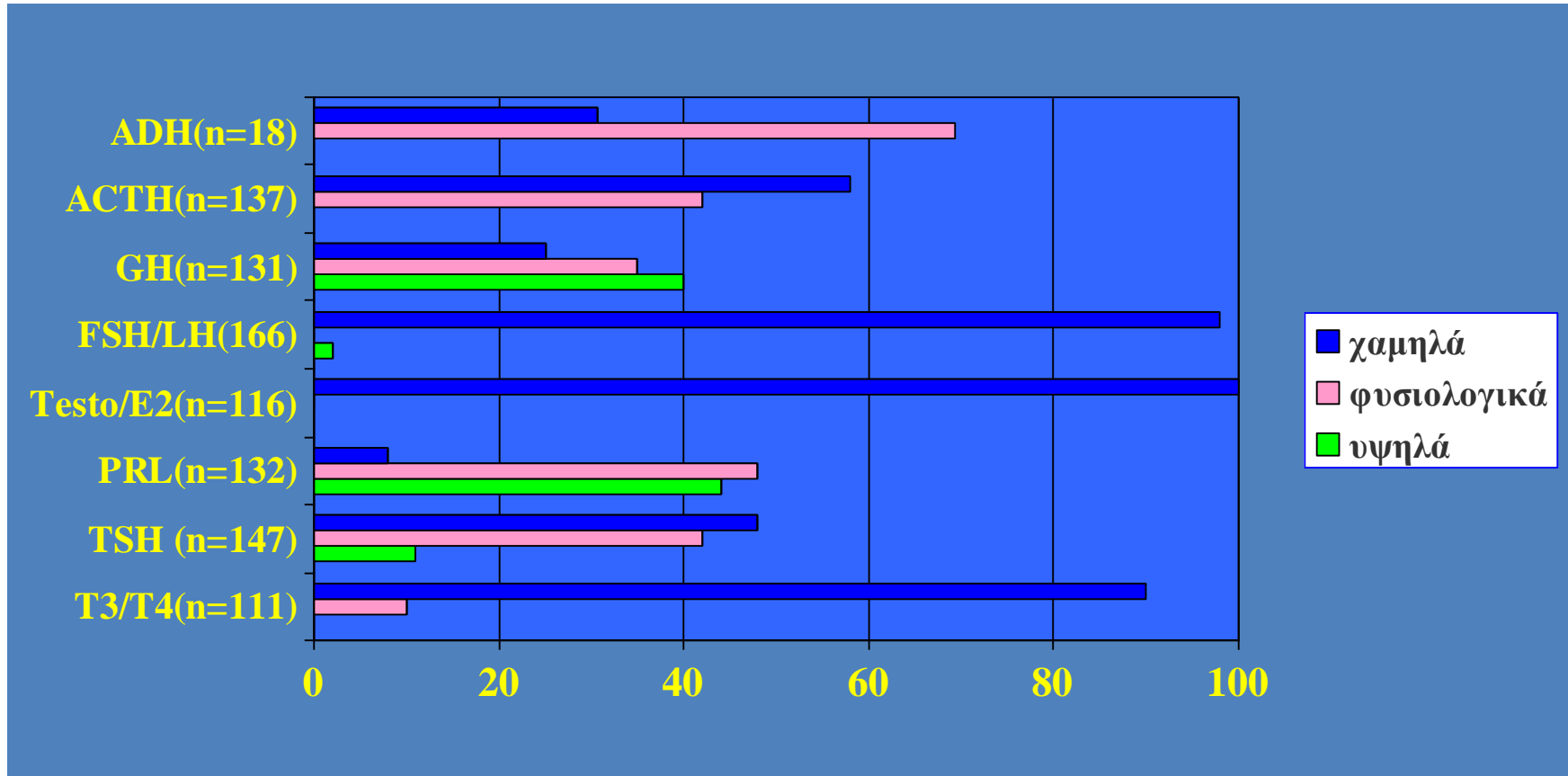


Αίτια υποφυσιακής ανεπάρκειας (επίκτητα)

- ❖ **Υποφυσιακοί** (αδενώματα, γαγγλιονευρινώματα, αστροκυττώματα) και **παραϋποφυσιακοί όγκοι** (κρanioφαρυγγιώματα, χορδώματα, γλοιώματα οπτικού νεύρου, μεταστάσεις από Ca μαστού και πνεύμονα, κ.α.)
- ❖ **τραυματισμοί- ακτινοβολία- κενό τουρκικό εφίπιο**
- ❖ **αγγειακά αίτια** (αποπληξία της υποφύσεως, σ. Sheehan's, αγγειίτις, ανεύρισμα έσω καρωτίδας)
- ❖ **διηθητικά νοσήματα- λοιμώξεις** (σαρκοείδωση, αιμοχρωμάτωση, αμυλοείδωση, ιστοκύττωση Langerhans', υποφυσίτις, φυματίωση, αποστήματα)
- ❖ **βαρέα νοσήματα-νευρογενής ανορεξία-υποσιτισμός-ψυχοκοινωνική διαταραχή –**
- ❖ **φάρμακα** (γλυκοκορτικοειδή, υποφυσίτις από ανοσοθεραπεία)
- ❖ **ιδιοπαθής**



ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

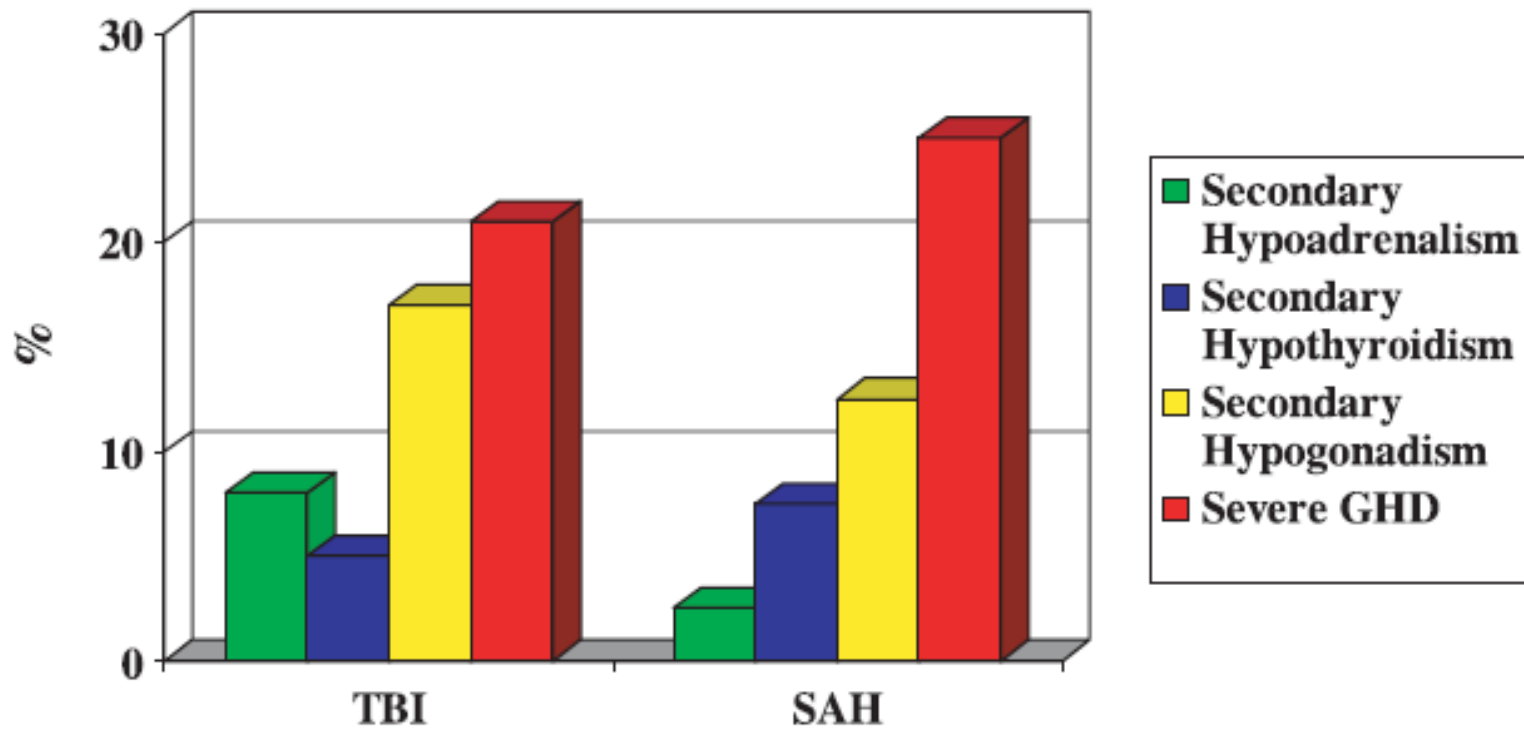


Συχνότης (%)

JCEM, 85:1353, 2000

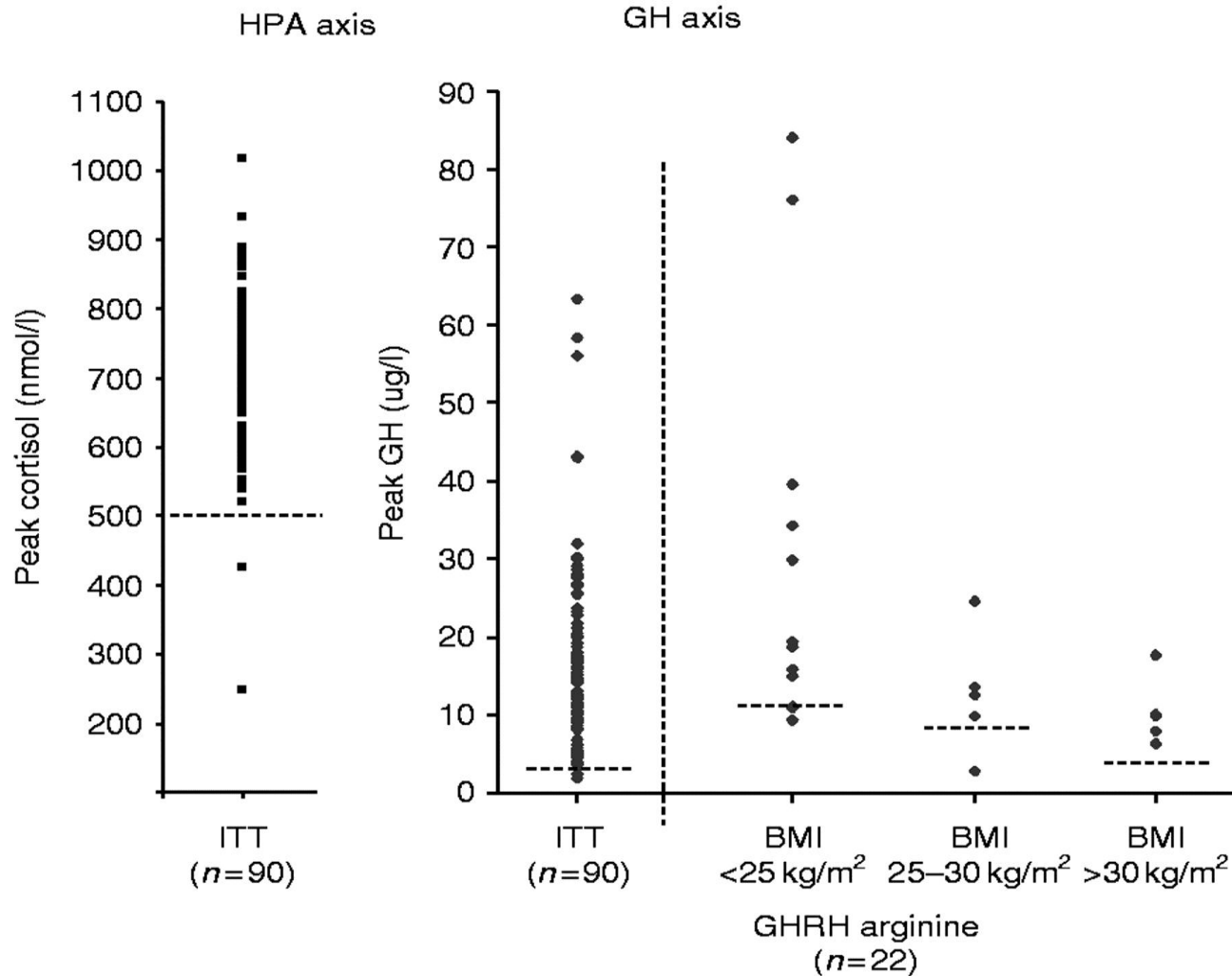


Υποφυσιακή ανεπάρκεια και κρανιοεγκεφαλική κάκωση -3 μήνες μετά



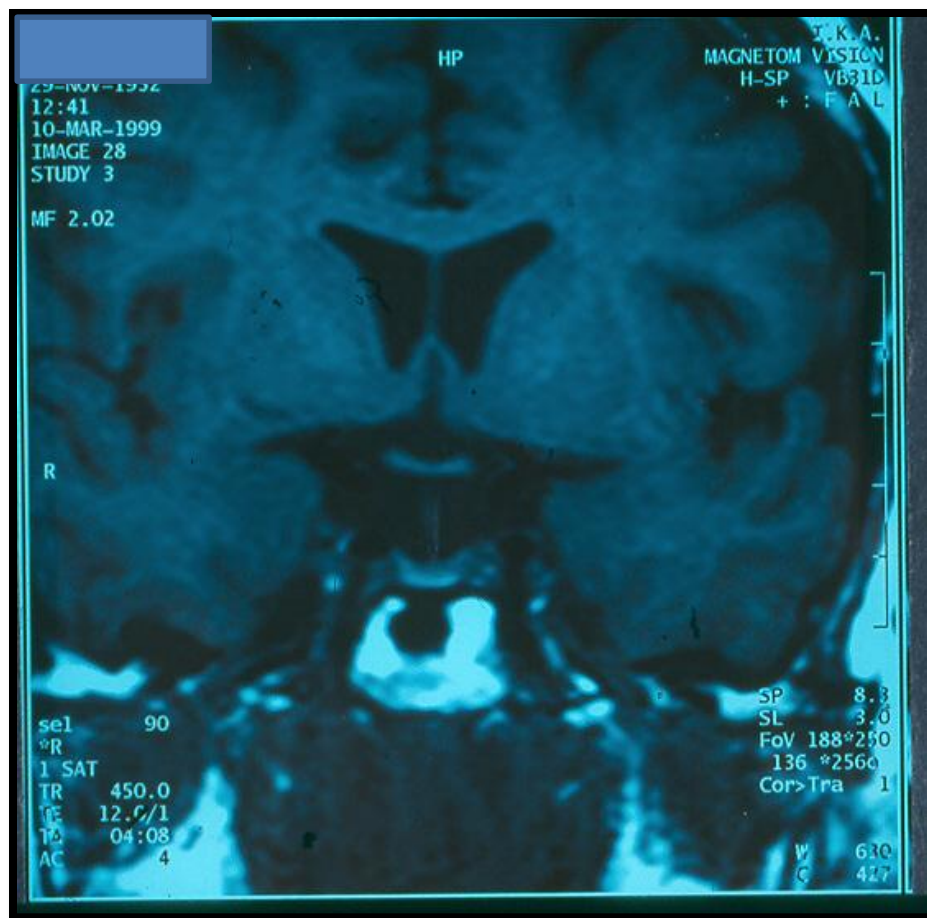


Σε μακροχρόνια παρακολούθηση, υποφυσιακή ανεπάρκεια στο 5,4 % των ασθενών με ΚΕΚ



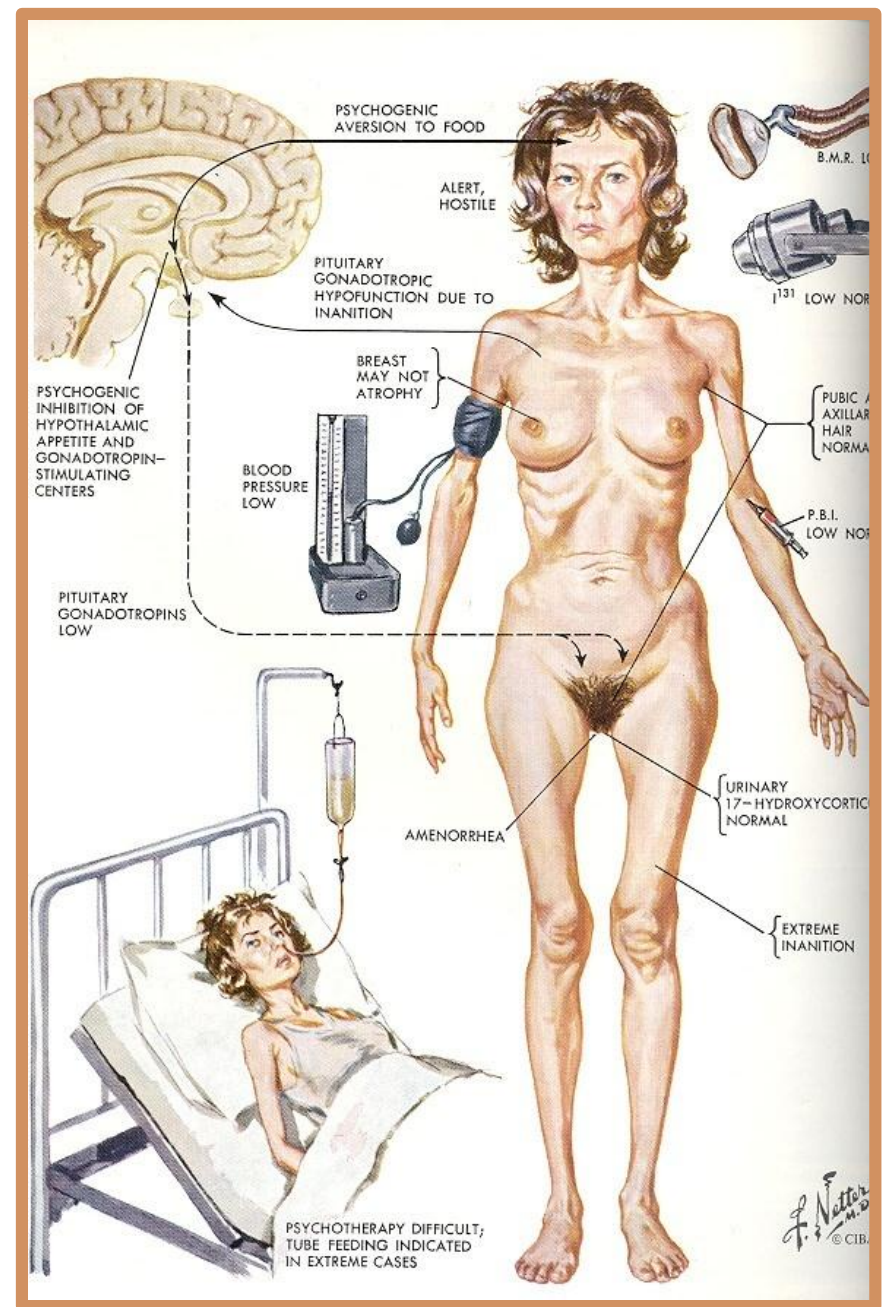


Κενό τουρκικό εφίππιο



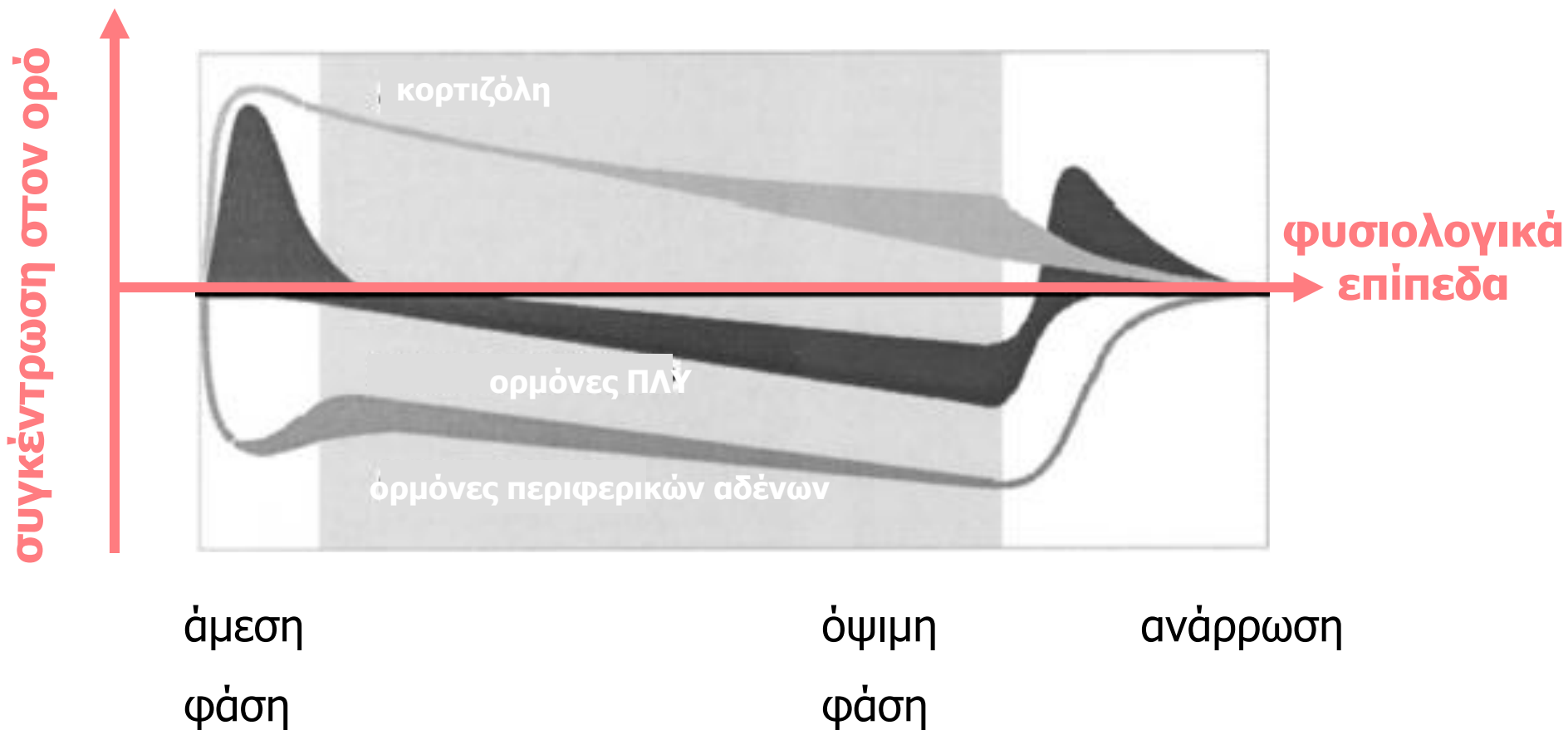


Νευρογενής ανορεξία





Διακύμανση ενδοκρινικής λειτουργίας στην εξέλιξη κρίσιμων καταστάσεων



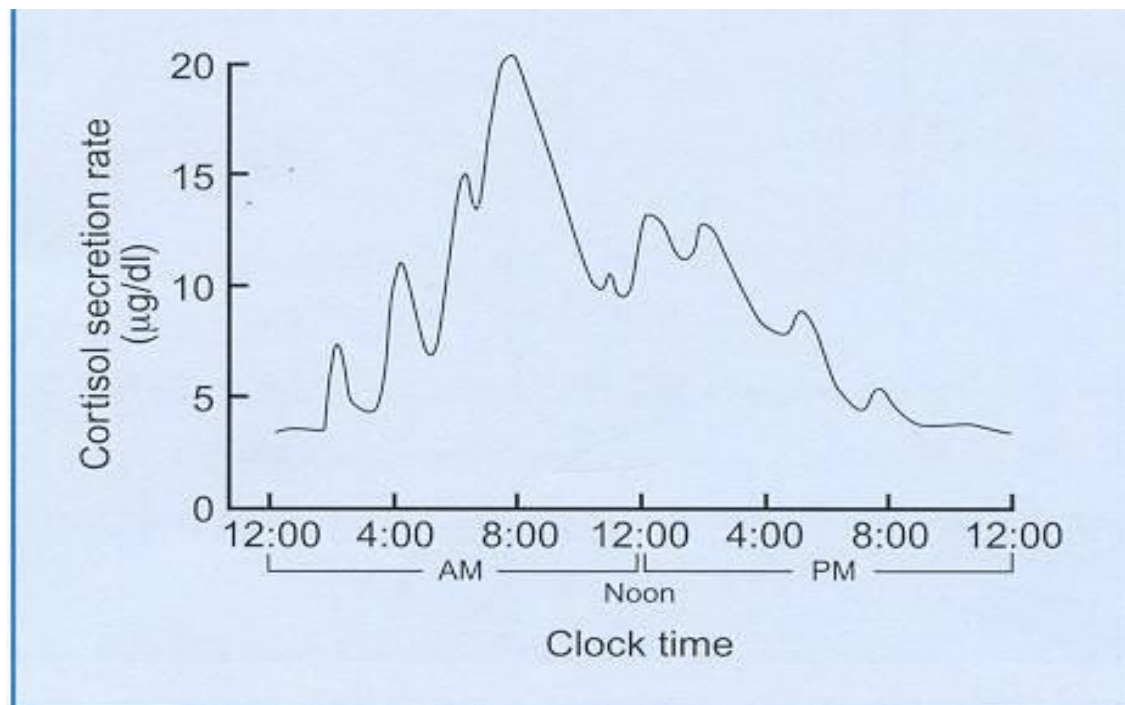


Εκτίμηση της υποφυσιακής λειτουργίας

- ❖ Ιστορικό - κλινική πορεία - αντικειμενική εξέταση
- ❖ fT4
- ❖ Πρωϊνή κορτιζόλη,
- ❖ Τεστοστερόνη στους άνδρες
- ❖ Γοναδοτροφίνες στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες
 - Η γοναδική λειτουργία στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να εκτιμηθεί από το ιστορικό και την φυσική εξέταση.



Προβληματισμοί στη διάγνωση Δευτεροπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια



Προτείνεται ως πρώτη δοκιμασία ο προσδιορισμός της πρωϊνής κορτιζόλης 8:00–9:00 AM

Δεν συστήνεται ο προσδιορισμός τυχαίας κορτιζόλης.



Προβληματισμοί στη διάγνωση Δευτεροπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Προτείνεται ότι επίπεδα κορτιζόλης <3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ είναι διαγνωστικά επινεφριδιακής ανεπάρκειας ενώ επίπεδα >15 $\mu\text{g}/\text{dL}$ πιθανότατα την αποκλείουν

Προτείνεται να γίνεται έλεγχος με δυναμική δοκιμασία σε τιμές πρωινής κορτιζόλης μεταξύ $3-15$ $\mu\text{g}/\text{dL}$.

Προτείνεται ο έλεγχος του HPA άξονα να γίνεται τουλάχιστον $18-24$ μετά την τελευταία δόση της HC ή και αργότερα αν ο ασθενής λαμβάνει συνθετικά GC.

Προσοχή στις περιπτώσεις υποκατάστασης με οιστρογόνα (CBG)



Δυναμικές δοκιμασίες στη διάγνωση της ανεπάρκειας κορτικοτρόφων

❖ δοκιμασία εκλογής: ΙΤΤ

- *δυσάρεστη, δυνητικά επικίνδυνη*

❖ συνθ. ACTH (250 μg)

- υπερφυσιολογική διέγερση, ψευδώς θετικά αποτελέσματα

❖ συνθ. ACTH (1 μg)

- *ευαισθησία ;;;;*



Διάγνωση Δευτεροπαθής υπογοναδισμός στους άρρηνες

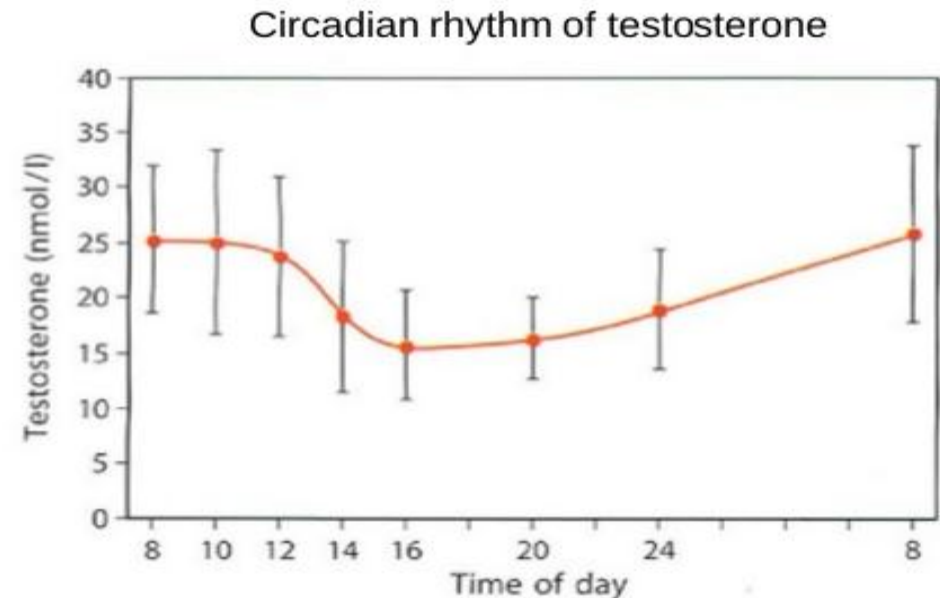
Συστήνεται η μέτρηση τεστοστερόνης FSH, και LH για την διάγνωση .

Συστήνεται ο έλεγχος να γίνεται με τον ασθενή νήστη, απουσία οξείας/ υποξείας νόσου και πριν από τις 10 το πρωί με σύγχρονη μέτρηση PRL.

Καταστάσεις που μειώνουν τα επίπεδα της τεστοστερόνης:

Εντονη άσκηση, υποσιτισμός, ηλικία
Γλυκοκορτικοειδή, οπιούχα
βαρβιτουρικά...

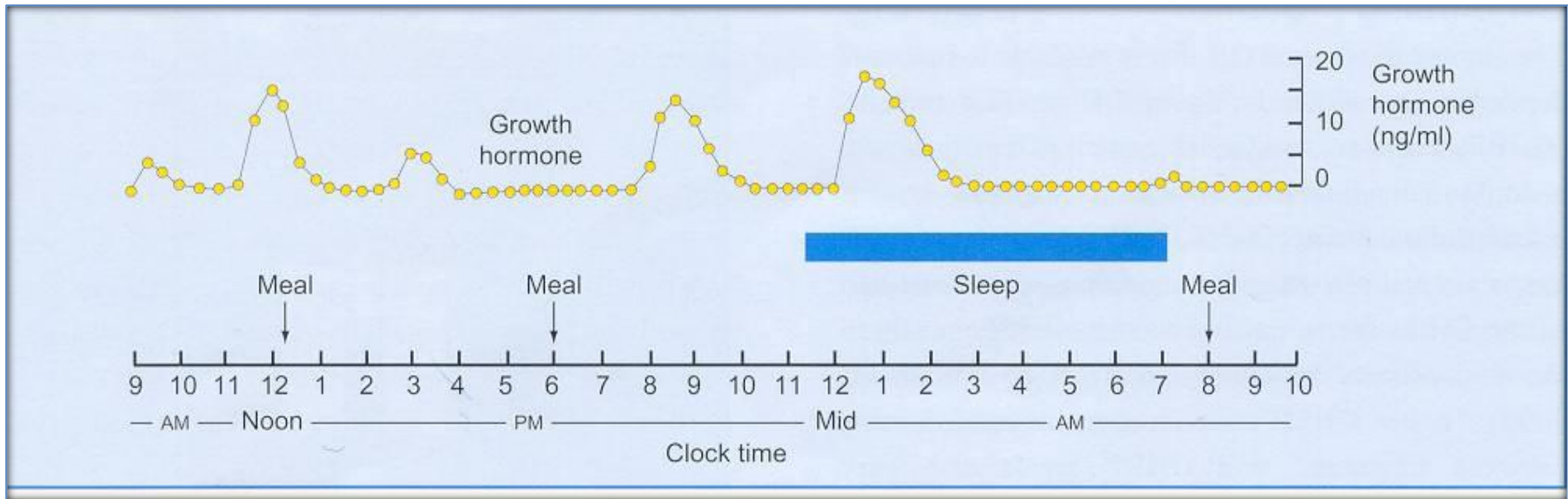
Αλλαγές στην SHBG και αλβουμίνη:
(υπο/υπερθυρεοειδισμός) παχυσαρκία, ΣΔ, νεφρωσικό
σύνδρομο, ηπατοπάθειες..





Προβληματισμοί στη διάγνωση της ανεπάρκειας GH

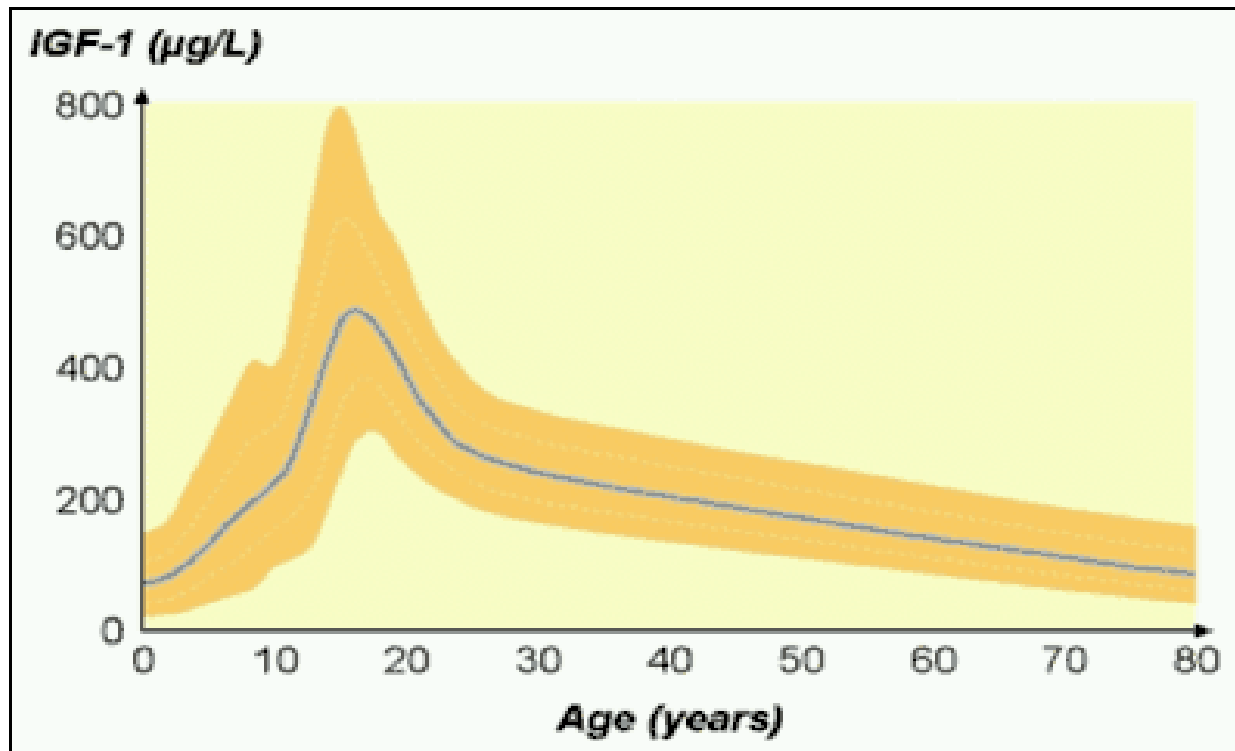
❖ Χαμηλή IGF -1 δεν θέτει διάγνωση ανεπάρκειας σωματοτρόπων



Science 1972;1205



ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ IGF-1 ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ





Δυναμικές δοκιμασίες ελέγχου σωματοτρόπων

GH

Insulin tolerance	Administer insulin, 0.05–0.15 U/kg iv. Sample blood at – 30, 0, 30, 60, 120 min for GH and glucose.	Glucose should drop <40 mg/dL, (2.2 mmol/L). GH should be >3–5 $\mu\text{g/L}$.
GHRH ^a + arginine	Administer GHRH, 1 $\mu\text{g/kg}$ (max 100 μg) iv followed by an arginine infusion 0.5 g/kg (max 35 g) over 30 min. Sample blood at 0, 30, 45, 60, 75, 90, 105, and 120 min for GH.	Cutoffs for GH response are BMI related. Can give false normal GH response if GHD is due to hypothalamic damage (eg, after radiation). GH >4 $\mu\text{g/L}$, but cutoffs for GH response should be correlated to BMI. (Obesity may blunt GH response to stimulation.)
Glucagon	Administer glucagon, 1 mg (1.5 mg if weight >90 kg) im. Sample blood at 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, and 240 min for GH and glucose.	GH >3 $\mu\text{g/L}$, but cutoffs for GH response should be correlated to BMI. (Obesity may blunt GH response to stimulation.)



Επίπεδα GH (ng/ml) σε διάφορες δυναμικές δοκιμασίες για τη διάγνωση της GHD .

	<i>G Aimaretti et al., JCEM 1998</i>	<i>Hoek et al., JCEM 2000</i>	<i>Biller et al., JCEM 2002</i>
❖ ITT	3.8 ng/ml	3.92 ng/ml	3.3 ng/ml
❖ GHRH	3.8		
❖ GHRH+ARG	9	4.1	
❖ GHRH+PD	17.9	12.8	
❖ GHRH+HEX	51.7		
assay	IRMA ₁	IRMA ₂	ICHM



Δυναμική απάντηση της GH στην παχυσαρκία

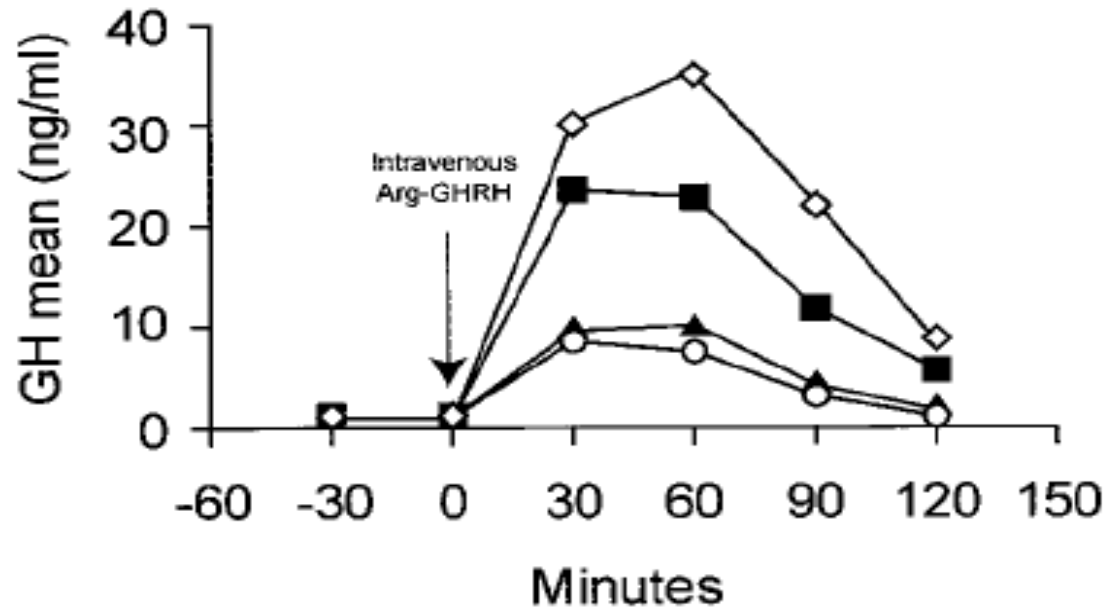


TABLE 1. BMI correlates with peak GH responses in 59 normal subjects

BMI	<25	25–26.9	27–29.9	>30
n	20	16	12	11
Subjects with evoked GH <9 ng/ml (%)	1 (5)	2 (13)	4 (33)	7 (64)



Δοκιμασία Arg-GHRH και BMI

	Lean (BMI <25 kg/m ²)	Overweight (BMI ≥25 and <30 kg/m ²)	Obese (BMI ≥30 kg/m ²)
Cut-off point (μg/l)	≤11.5	≤8	≤4.2
Sensitivity (%; 95% CI)	98.7 (92.9–99.8)	96.7 (93.2–98.6)	93.5 (82.1–98.6)
Specificity (%; 95% CI)	83.7 (78.6–88.0)	75.5 (71.1–79.5)	78.3 (67.9–86.6)
Accuracy (%)	87.1	78.6	83.9
ROC AUC (95% CI)	0.943 (0.913–0.965)	0.922 (0.898–0.941)	0.917 (0.855–0.958)
PPV (%; 95% CI)	64.4 (0.55–0.72)	65.9 (0.61–0.78)	70.5 (0.60–0.97)
NPV (%; 95% CI)	99.5 (0.97–0.99)	97.9 (0.85–0.98)	95.6 (0.86–0.97)
Cut-off point for sensitivity at 95%	≤7.9	≤7.0	≤4.7
Cut-off point for specificity at 95%	≤2.3	≤1.5	≤1.0

Corneli, et al, EJE 2005

Συστήνεται να χρησιμοποιούνται διαγνωστικά όρια ανάλογα με το BMI.
(1|⊕⊕○○)



Υποφυσιακή ανεπάρκεια- θεραπεία

Στόχος : επαρκής αγωγή για βελτίωση συμπτωμάτων, αποφυγή υπερδοσολογίας

■ **FSH-LH:** $E_2 + Prg$: προσοχή: μαστός και πηκτικότητα

Testosterone im /μήνα ή /4μήνες

προσοχή: υπερτροφία προστάτη, πολυερυθραιμία, υπνική άπνοια, θρομβοεμβολικά επεισόδια

Τα διαδερμικά σκευάσματα ασφαλέστερα , για ειδικές περιπτώσεις

■ **TSH** : θυροξίνη (75-150 μg /ημέρα)

■ **ACTH** : υδροκορτιζόνη (15-20 mg πρωϊ, 5-10 mg στις 6 μμ, αύξηση σε καταστάσεις “έντασης”)



ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΕ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΕΝΤΑΣΗΣ

Ο έλεγχος στο τμήμα μας έδειξε ότι πάσχετε από ανεπάρκεια των επινεφριδίων (δεν παράγεται στον οργανισμό σας η ορμόνη κορτιζόλη που είναι απαραίτητη για την σωστή του λειτουργία). Για την αντιμετώπιση της πάθησης αυτής σας έχει συνταγογραφηθεί το σκεύασμα Hydrocortisone, σε δόση κατάλληλη ώστε να καλύπτει συνήθεις ανάγκες του οργανισμού σας. Η διάρκεια της αγωγής σας θα καθορίζεται ΜΟΝΟ από τον θεράποντα ενδοκρινολόγο σας.

Ομως σε κατάσταςεις «έντασης» (πυρετός πάνω από 38°, σοβαρός τραυματισμός, οδοντιατρική ή χειρουργική επέμβαση) ο οργανισμός χρειάζεται αυξημένες ποσότητες κορτιζόλης και έτσι θα πρέπει να αυξάνεται η δόση του φαρμάκου. Είναι σημαντικό στις περιπτώσεις αυτές να ακολουθείτε πιστά τις παρακάτω οδηγίες:

Επί κλινικών ενδείξεων σε καταστάσεις έντασης

- οtab Hydrocortizone 20 mg X 3 ή

- οεπί εμέτων: υποδόρια ένεση κορτιζόνης (από το φιαλίδιο του SoluCortef 250 mg γεμίσετε 1 συριγγα ινσουλίνης και την κάνεται υποδόρια στο μηρό) και να επικοινωνήσετε τους ιατρούς του τμήματός μας στα τηλέφωνα 2132041827, 2132045310



ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΕΛΛΕΙΨΗ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ)



**Ο/Η ΑΣΘΕΝΗΣ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΜΕ ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ**

Σε κατάστασεις «έντασης» (stress):

- Πυρετός $>38^{\circ}$, τραυματισμός, οδοντιατρική επέμβαση
tab Hydrocortizone 20 mg X 3
- Σε εμέτους ή διάρροιες ή σε άλλες σοβαρές καταστάσεις (χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη, σοβαρό ατύχημα) άμεσα χορήγηση $\frac{1}{2}$ amp SoluCortef 250 mg iv/im και iv χορήγηση N/S 0,9%. Παραμονή σε δόσεις stress (50mg i.m. x4) έως την ανάρρωση.
- **Επικοινωνία άμεσα με το Ενδοκρινολογικό
Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
(213204-1827/5310/5311)**

IMPORTANT MEDICAL INFO.



**THIS PATIENT NEEDS DAILY
REPLACEMENT THERAPY WITH
CORTISONE.**

In case of serious illness, vomiting or diarrhoea, hydrocortisone 100 mg iv/ im and iv saline infusion should be administered without delay.



Υποφυσιακή ανεπάρκεια- θεραπεία με GH

– **παιδιά:** 0,025 – 0,035 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα

» 0,7-1,0 mg/m²/ημέρα

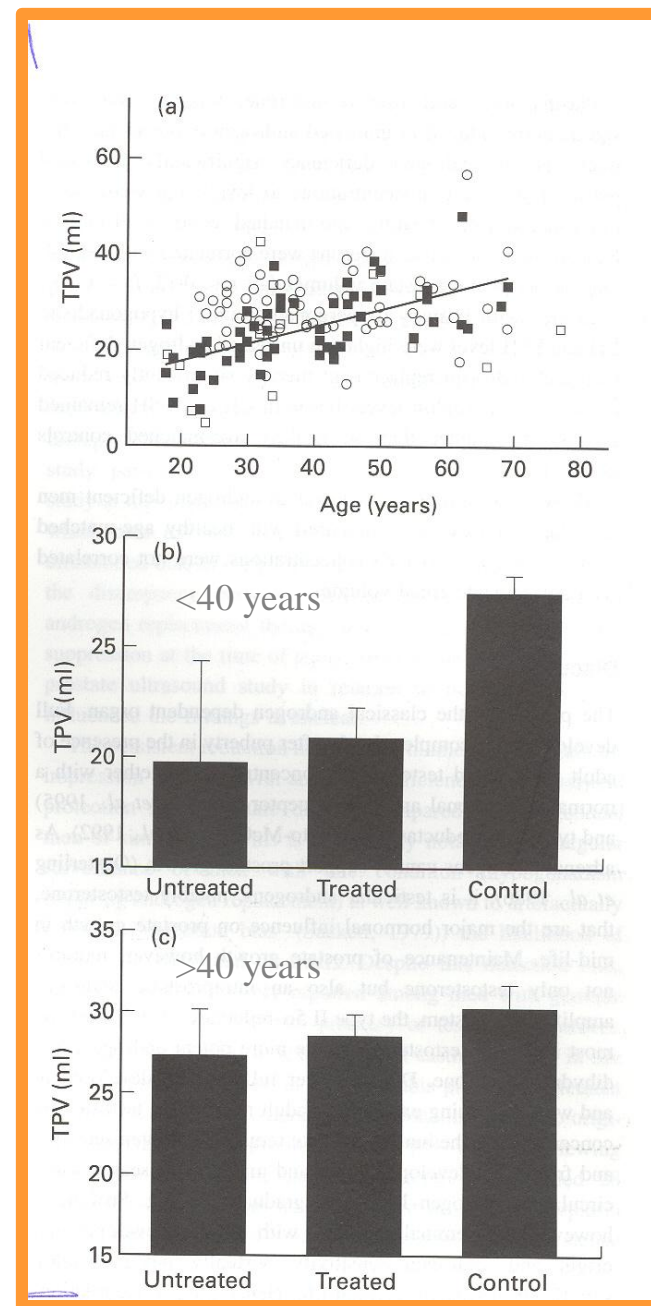
– **ενήλικες:** 0,2 mg/ημέρα

- (ΑΕ: υπεργλυκαιμία, υπέρταση, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, μυαλγίες, μιτωτική δράση;)



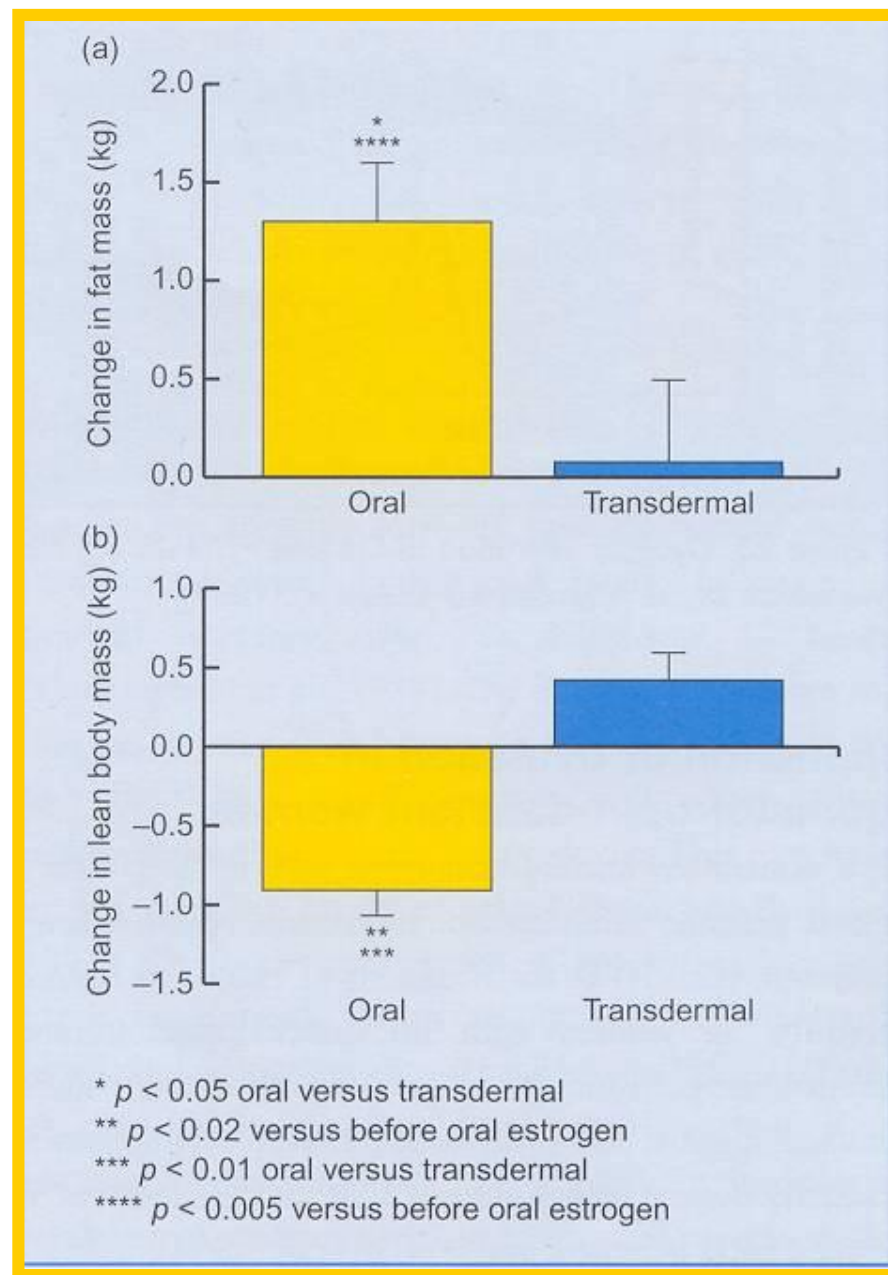
Υποκατάσταση με τεστοστερόνη και όγκος προστάτη

*Jin et al. Clin Endocrinol 51:437,
2001*

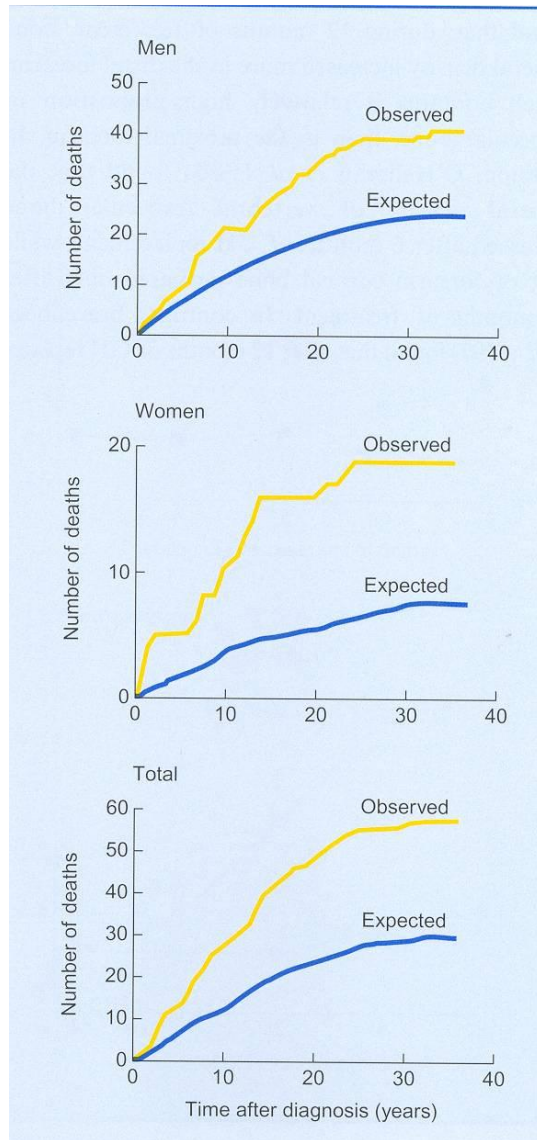




Οιστρογονοθεραπεία και σύσταση σώματος

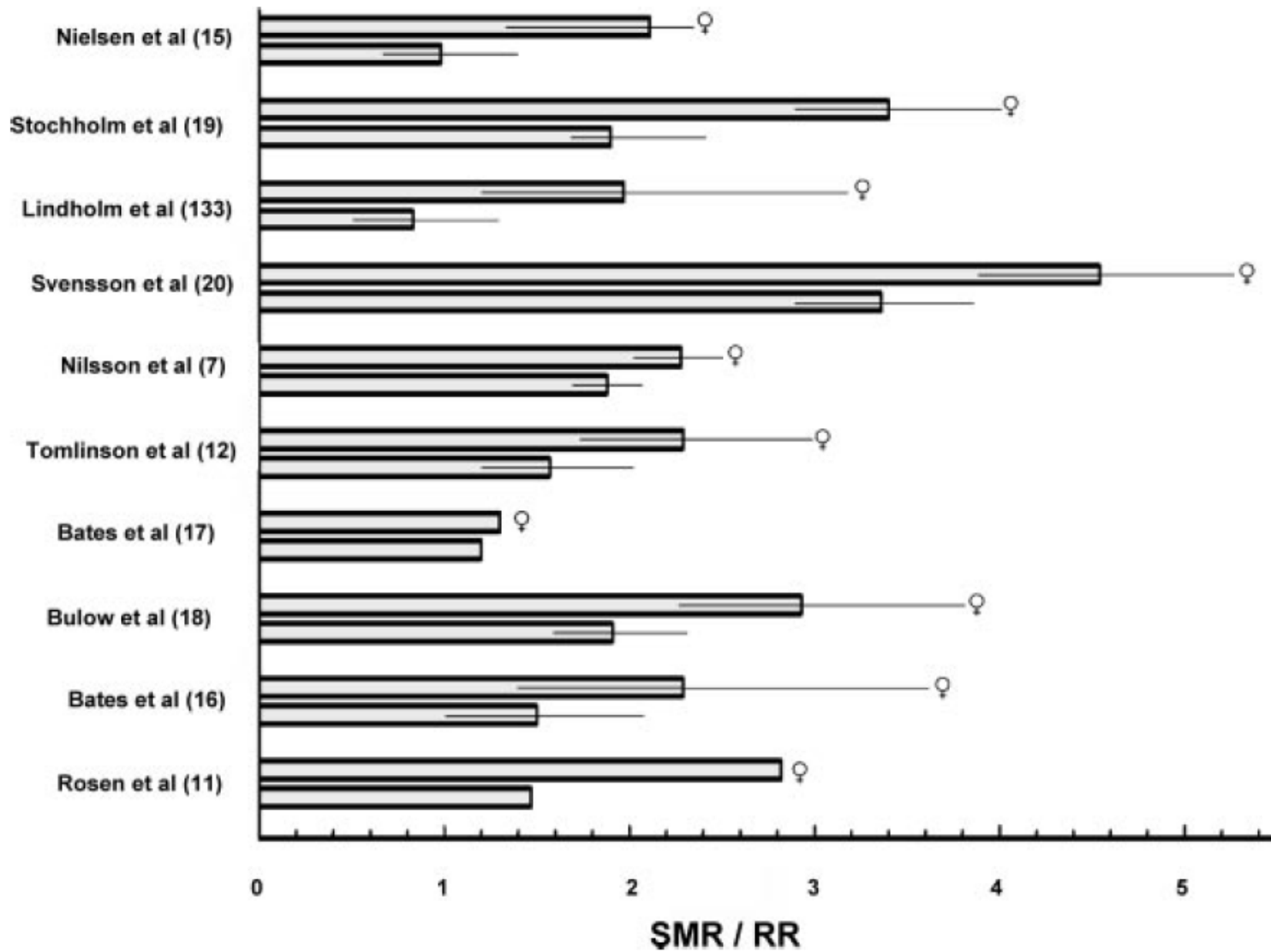


O'Sullivan et al, 1998



Υποφυσιακή ανεπάρκεια και θνησιμότητα

Rosen & Bengtsson, Lancet 1990



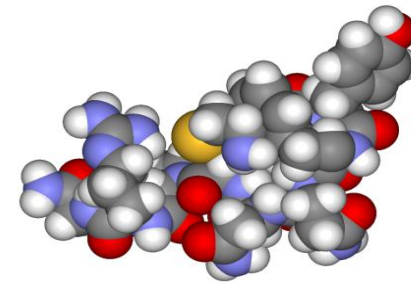
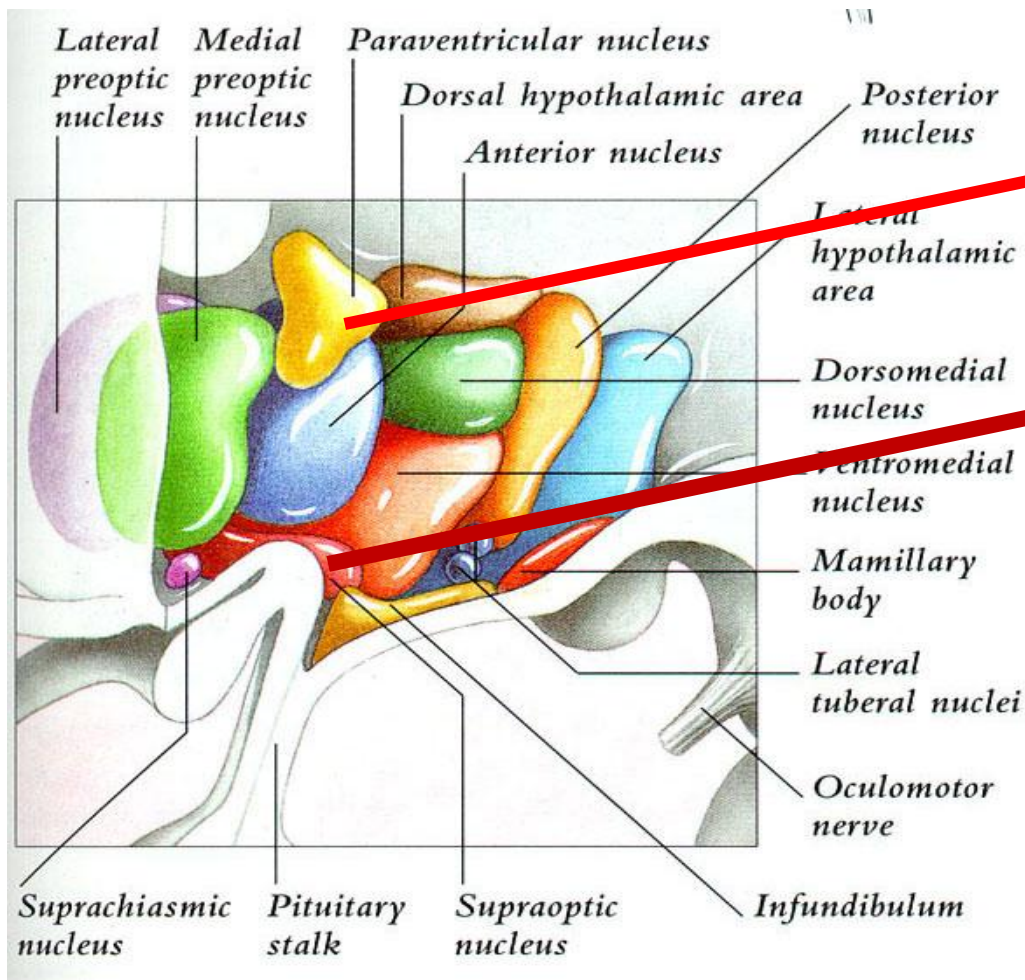


Θνησιμότητα

- ❖ Καρδιαγγειακά συμβάματα
- ❖ Μέση ηλικία θανάτου 64.5 ως 72.3 έτη
 - στους άνδρες 56.2–65 έτη
 - στις γυναίκες 52.0–66 έτη
- ❖ Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες
 - Θήλυ φύλο
 - Νεαρή ηλικία
 - Ακτινοβολία



Αποιος Διαβήτης





Ρυθμιση έκκρισης ADH

- ❖ Ωσμωτικότητα πλάσματος
- ❖ Υπογκαιμία

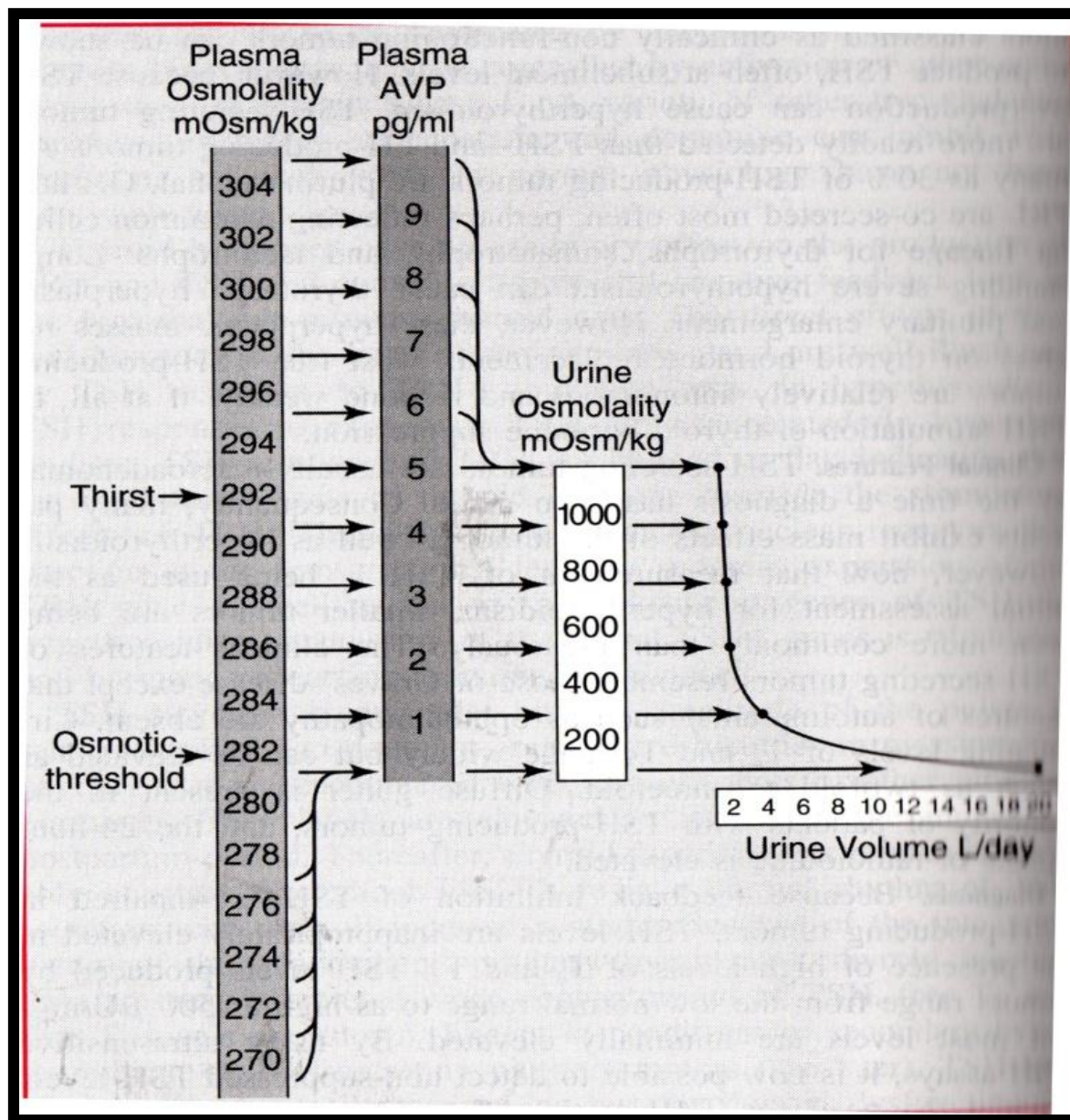
– $Posm = 2[Na^+] + [Glucose]/18 + [\text{BUN}]/2.8h$

- [Glucose] και [BUN] σε mg/dL



Na^+ 145 mmol/L

Na^+ 135 mmol/L





Αίτια υποτονικής πολυουρίας

❖ Νευρογενής (κεντρικός) άποιος διαβήτης

- Α. Ιδιοπαθής (οικογενής ή σποραδικός)
- Β. Δευτεροπαθής
 - τραύμα, νεοπλάσματα, κοκκιώματα, λοιμώξεις, αγγειακές βλάβες, συγγενή ενδοκρανιακά νοσήματα, υποφυσίτιδες

❖ Νεφρογενής άποιος διαβήτης

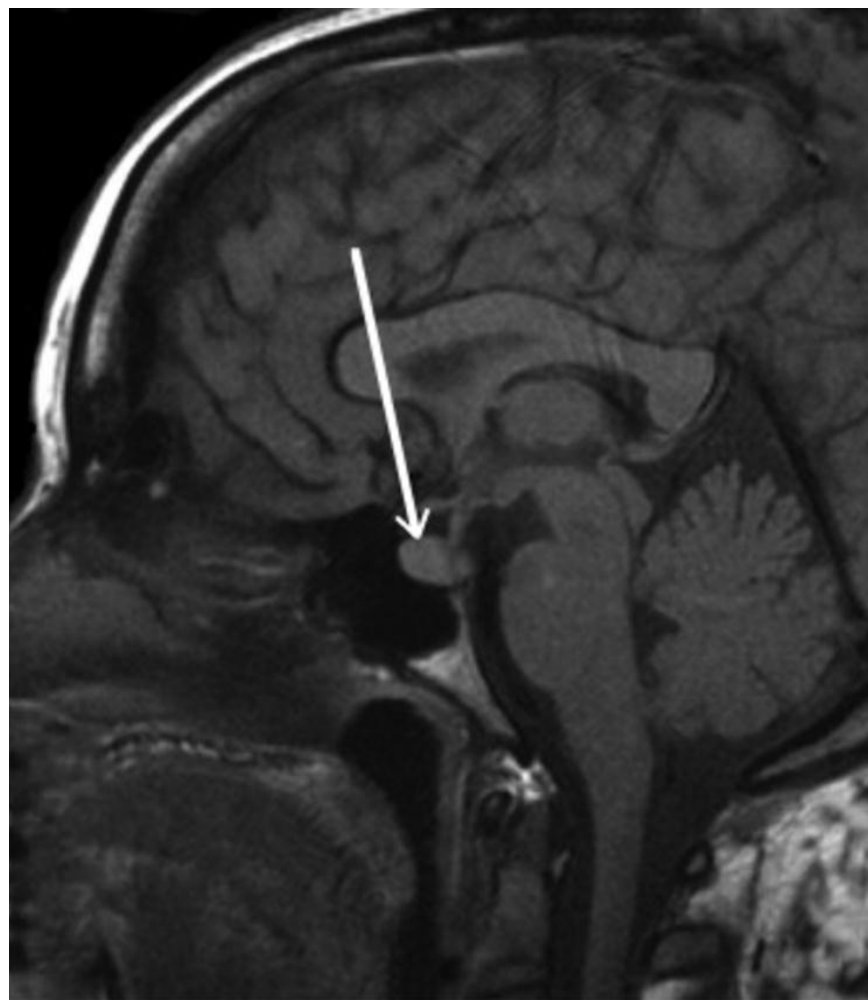
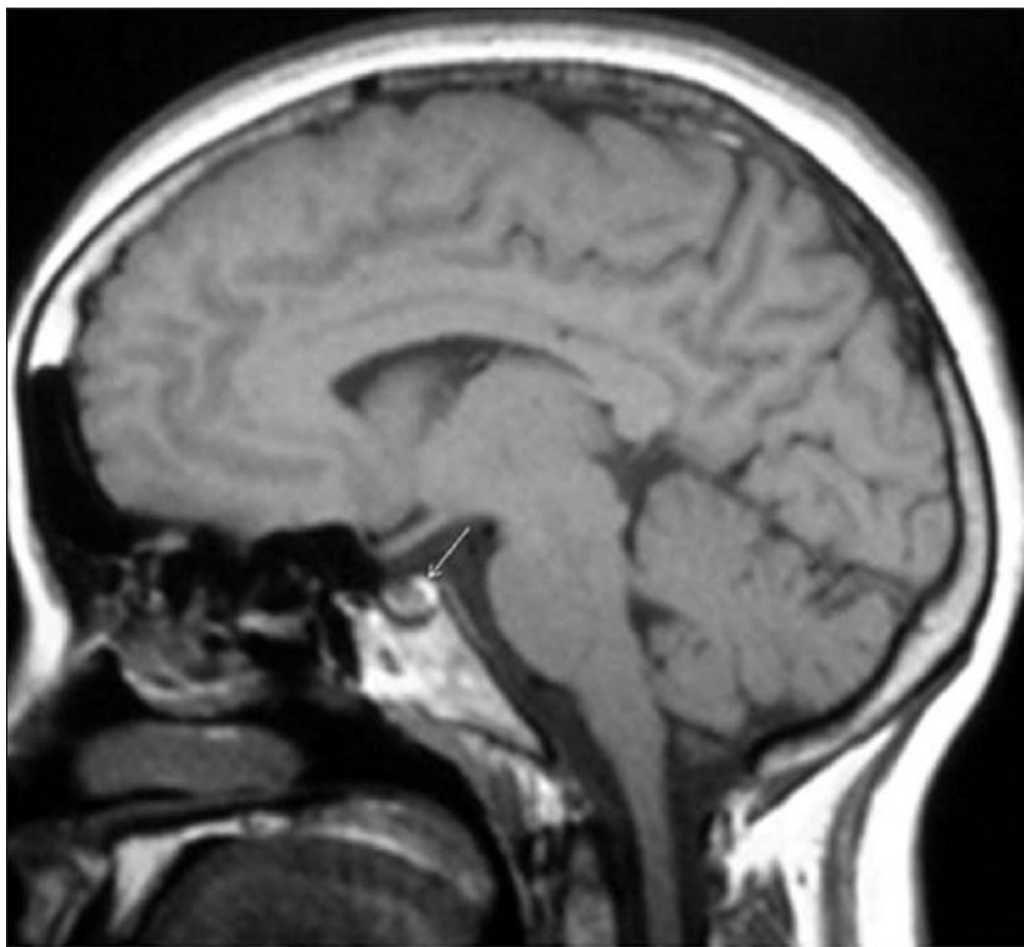
- Ιδιοπαθής (οικογενής ή σποραδικός)
- Δευτεροπαθής
 - φάρμακα (διμεκκλοκυκλίνη, λίθιο, μεθοξυφλουράνιο, κολχικίνη),
 - μεταβολικά αίτια (υπερ-, υποκαλιαιμία)
 - αγγειακά αίτια, πυελονεφρίτις, σαρκοείδωση, αμυλοειδές, πολυκυστικοί νεφροί.

❖ Πρωτοπαθής πολυδιψία

- Ψυχογενής,
- ιδιοπαθής, δευτεροπαθής
 - (σαρκείδωση, αγγειίτις, κατά πλάκας σκλήρυνση)



Απεικόνιση με MRI στον κεντρικό άποιο διαβήτη





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

IMAGES IN CLINICAL MEDICINE

Lindsey R. Baden, M.D., *Editor*

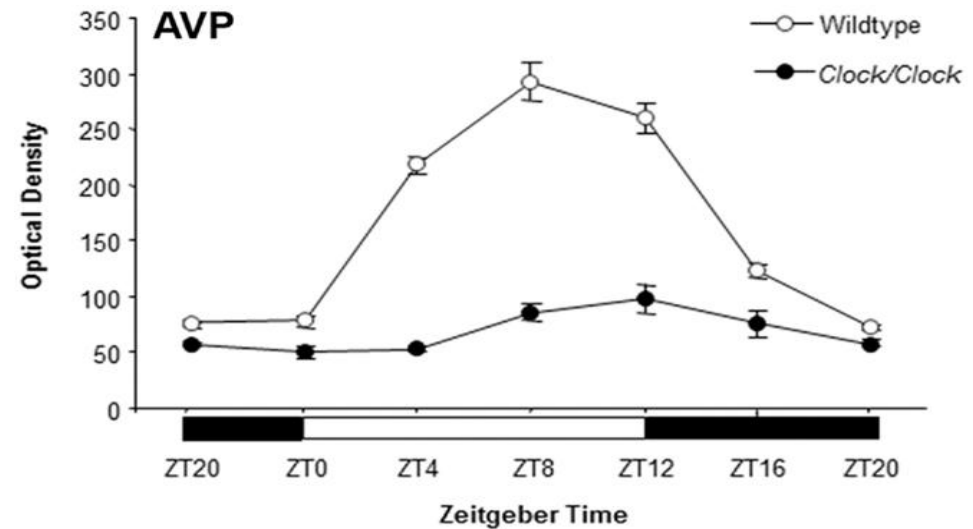
Loose Teeth and Excessive Thirst





Νυχθήμερος ρυθμός έκκρισης Αντιδιουρητικής ορμόνης

- Μέγιστες τα μεσάνυχτα
- Μείωση στη διάρκεια της ημέρας
- Ελάχιστη έκκριση το απόγευμα
 - μεταβολή της έκκρισης με την πρόσληψη ύδατος





Παθοφυσιολογία της διαταραχής στην διαχείριση ύδατος και ηλεκτρολυτών στους ηλικιωμένους

- ❖ Μείωση του αισθήματος της δίψας
- ❖ Μειωμένη ικανότητα διατήρησης ύδατος («Νεφρογενής» αποιος διαβήτης)
 - Υπογκαιμία
- ❖ Διαταραχή του νυχθήμερου ρυθμού έκκρισης Αντιδιουρητικής
 - νυκτουρία
- ❖ Μειωμένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αλδοστερόνης
 - Ηλεκτρολύτικές διαταραχές
- ❖ → **επηρεάζει στην υπερφόρτωση και αφυδάτωση**
- ❖ → **επηρεάζει στηνυπο-υπερνατριαιμία**



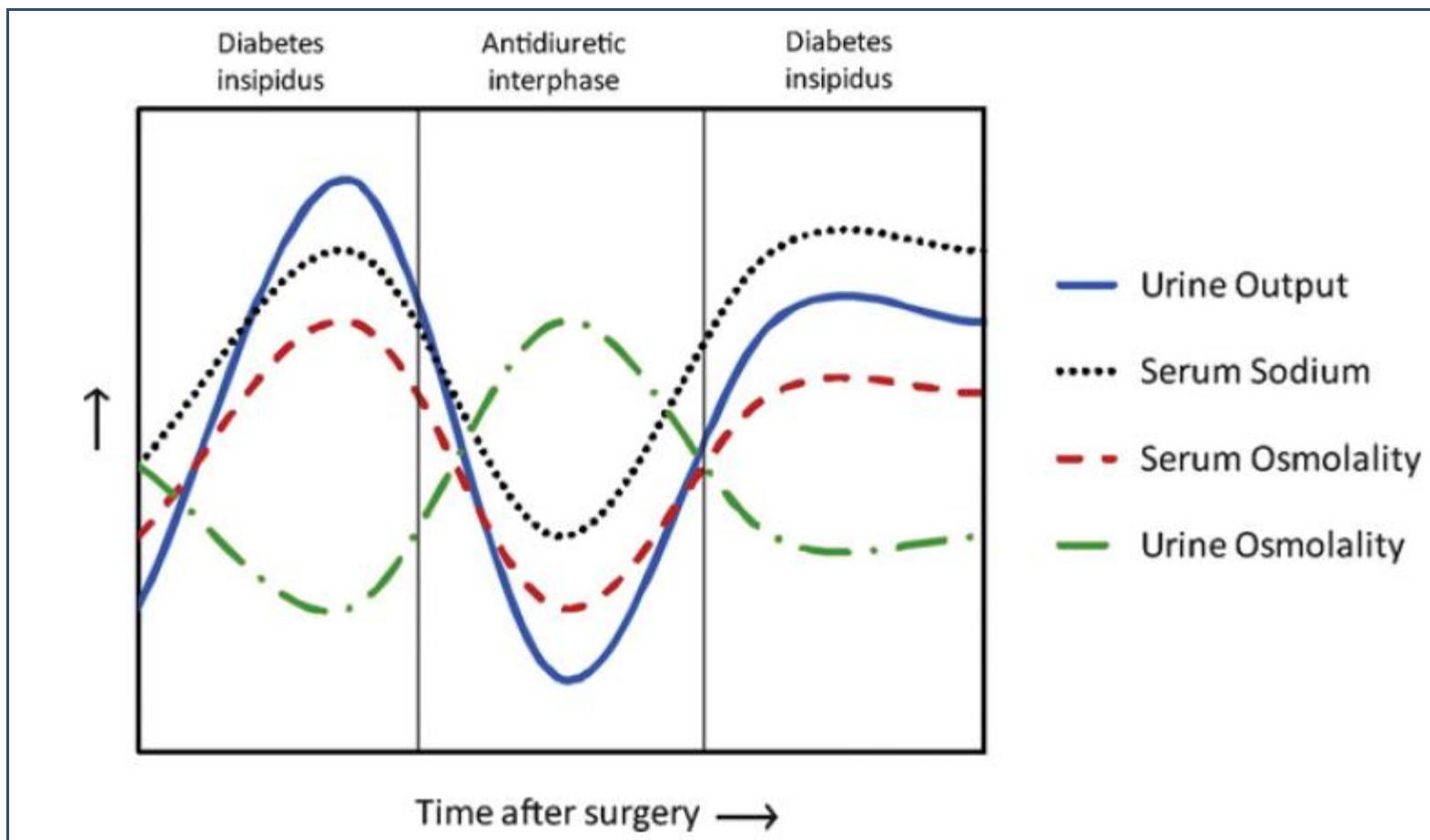
DI και αδενώματα υπόφυσης

- ❖ Εξαιρετικά σπάνιος σε αδενώματα υπόφυσης
- ❖ Μετά TSS
 - Παροδικός (1,6-45,6%)
 - Πολυουρία 24-28 h μετεγχειρητικά για 3-5 ημέρες,
 - Μόνιμος (0,7-7%)
 - βλάβες του υποθαλάμου ή του μίσχου
- ❖ ΠΡΟΣΟΧΗ
 - Τριφασική αντίδραση μετά TSS (1-3%)



Τριφασική αντίδραση

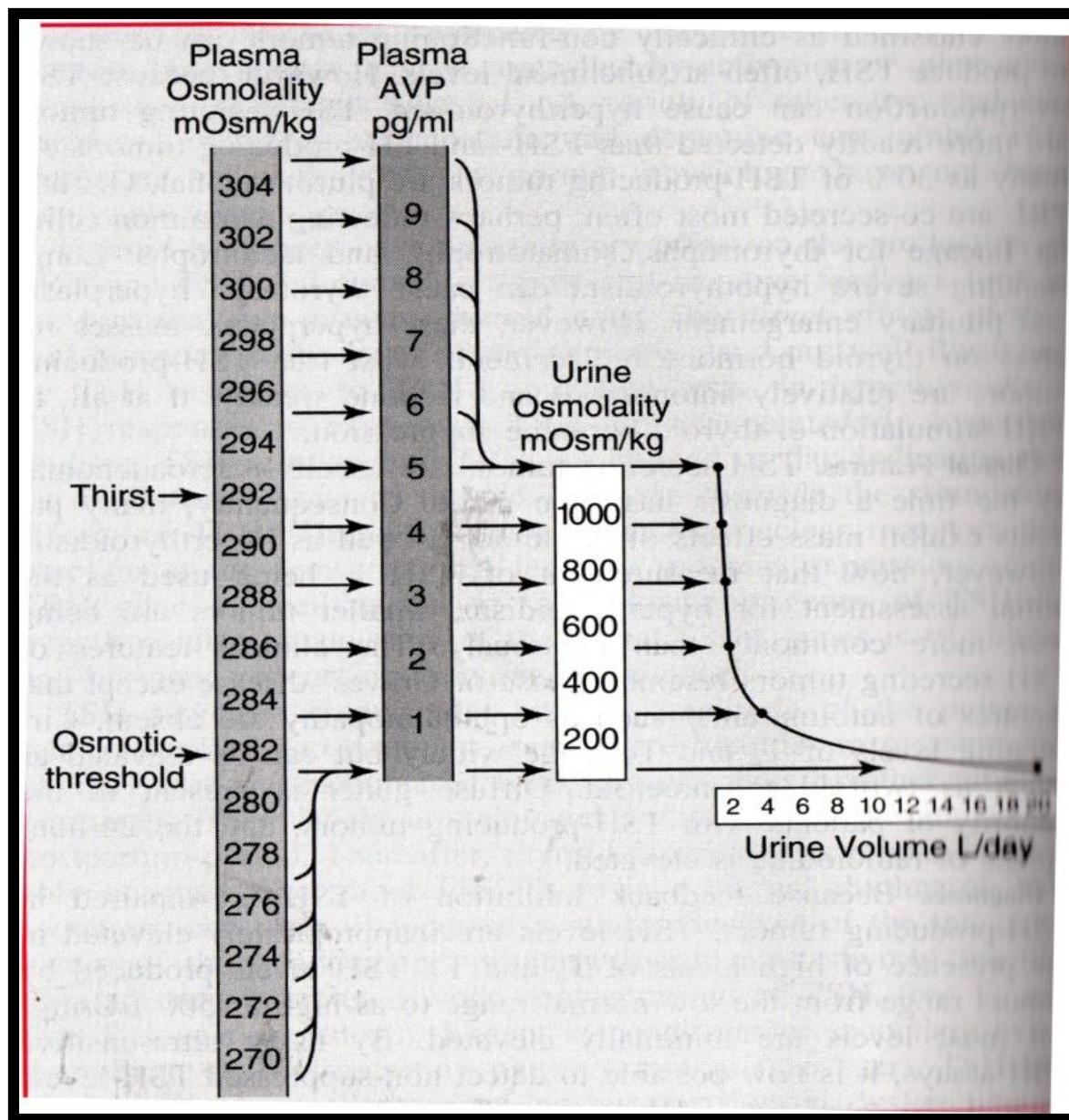
- ❖ 1^η φάση: πολυουρία 24-28 h μετεγχειρητικά για 4-5 ημέρες
 - Μείωση της έκκρισης της ADH λόγω τραυματισμού των υποθαλαμικών νευρώνων.
- ❖ 2^η φάση: υπονατριαιμία, 7-14 ημέρα
 - απελευθέρωση ADH από τους κατεστραμένους νευρώνες
- ❖ 3^η φάση: μόνιμος DI





Na^+ 145 mmol/L

Na^+ 135 mmol/L





Δοκιμασία διέγερσης ADH





Συνθήκες ελεύθερης πρόσληψης ύδατος

$P_{osm} < 295 \text{ mOsm/kg}$ ή
 $Na < 143 \text{ mEq/L}$

Στέρση ύδατος

$P_{osm} < 295 \text{ mOsm/kg}$ ή
 $Na < 143 \text{ mEq/L}$
χωρίς μείωση ΣΒ

Πιθανή λήψη ύδατος

$P_{osm} > 295 \text{ mOsm/kg}$ ή
 $Na > 143 \text{ mEq/L}$

$U_{osm} < 300 \text{ mOsm/kg}$

Χορήγηση
δεσμοπρεσίνης

$U_{osm} \text{ post} < 150\% U_{osm} \text{ pre}$

Νεφρογενής DI

$U_{osm} \text{ post} > 150\% U_{osm} \text{ pre}$

Νευρογενής DI

$U_{osm} > 300 \text{ mOsm/kg}$

Πρωτοπαθής
πολυδιψία



Αγωγή με αντιδιουρητική ορμόνη

❖ Minirin melt 60 x2, 60x3

- έλεγχος νυκτουρίας
- έλεγχος διούρησης την ημέρα
- Προσοχή στην υπονατριαιμία
 - Σε ασθενείς με διαταραχές δίψας
 - Υποθαλαμικές βλάβες
 - Ψυχώσεις
 - Χρήση 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ή “ecstasy”)



Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH

❖ Συνηθέστατο αίτιο υπονατριαιμίας

– Na <135 mmol/L

- 15-22% των νοσηλευόμενων ασθενών
- 7% των εξωτερικών ασθενών

– Na <130 mmol/L

- 1-7% των νοσηλευόμενων ασθενών



Απρόσφορη έκκριση ADH

- **Κακοήθειες**
- Πνευμονικά νοσήματα
- Νοσήματα ΚΝΣ
- Φάρμακα
 - Χλωροπροπαμίδη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, ναρκωτικά, κυκλοφωσφαμίδη
- Άλλα
 - Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις V2
 - Ιδιοπαθής
 - Παροδική
 - Άσκηση, αναισθησία, καταστάσεις έντασης



ΣΙΑΔΗ από κακοήθειες

- Καρκινώματα
 - Πνεύμονα
 - Μικροκυτταρικό
 - Μεσοθηλίωμα
 - Φάρυγγα
 - Γαστρεντερικό
 - Στόμαχος
 - Δωδεκαδάκτυλο
 - Πάγκρεας
 - Ουροποιητικό
 - Ουρητήρας
 - Ουρ. Κύστη
 - Προστάτης
 - Ενδομήτριο
 - Θύμωμα
- Λεμφώματα
- Σαρκώματα
 - Σάρκωμα Ewing's



Κλινικές εκδηλώσεις

- η ήπια χρόνια υπανατριαιμία συνήθως ασυμπτωματική
- οι γυναίκες περισσότερο ευαίσθητες
 - κεφαλαλγία, αδυναμία συγκέντρωσης, διαταραχές μνήμης, κράμπες, αδυναμία, δυσγευσία
- σε σοβαρή ($\text{Na} < 125 \text{ mmol/L}$) και οξεία ($< 48 \text{ h}$) υπανατριαιμία:
 - Σύγχυση
 - Παισιθήσεις
 - Σπασμοί
 - Κώμα
 - Αναπνευστική παύση



Διάγνωση SIADH

Κύρια ευρήματα

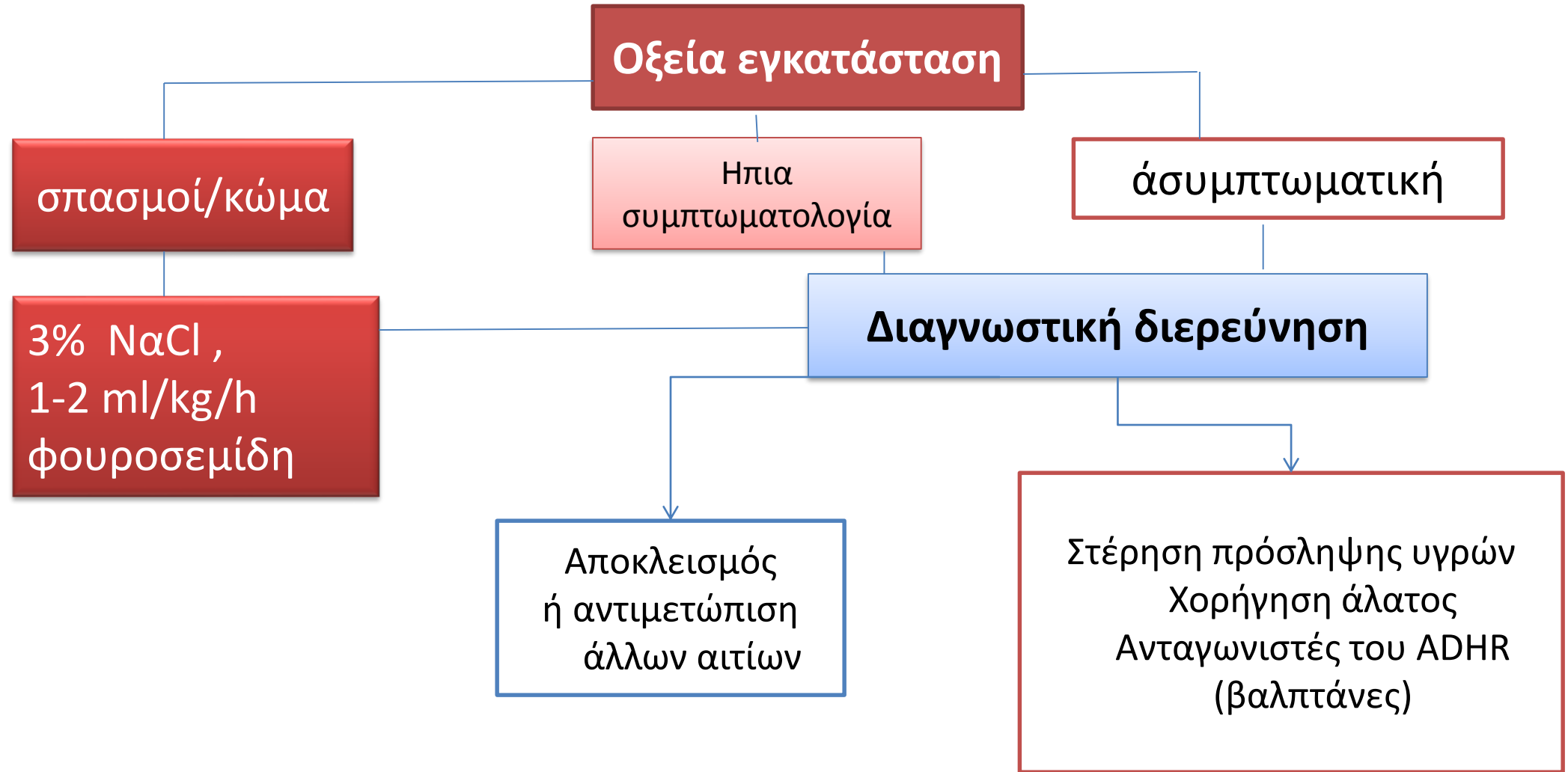
- Ωσμωτικότητας πλάσματος <250 mOsm/kg
- Ωσμωτικότητας ούρων >100 mOsm/kg
- Φυσιολογικός όγκος στην κυκλοφορία
- Νάτριο ούρων >40 mmol/L σε κφ δίαιτα
- Φυσιολογική θυρεοειδική και επινεφριδιακή λειτουργία
- Απουσία πρόσφατης λήψης αντιδιουρητικών

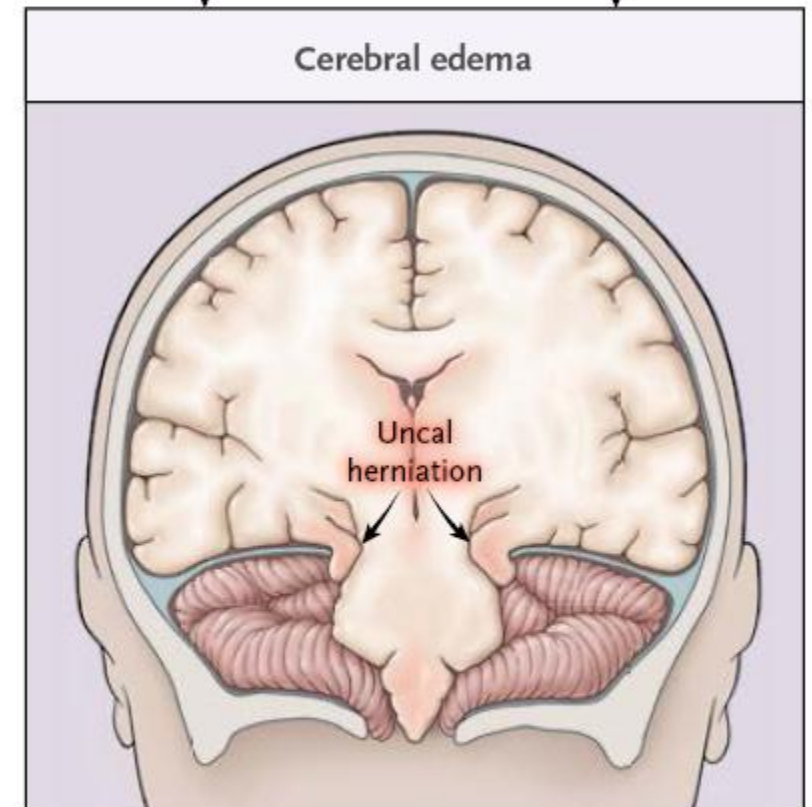
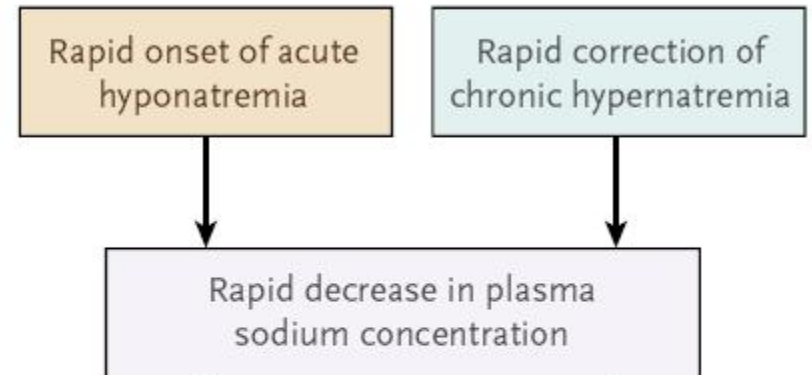
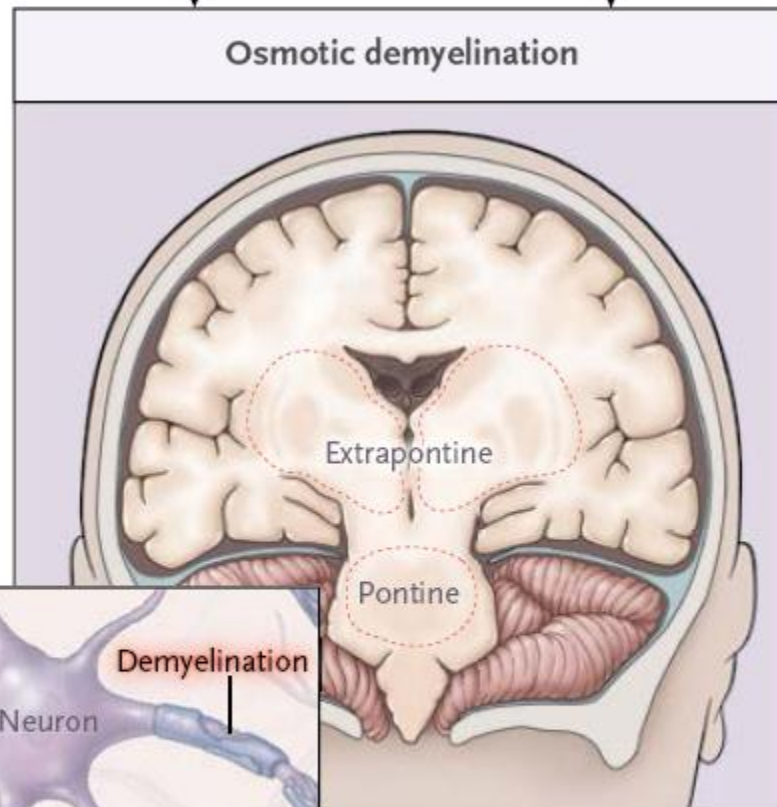
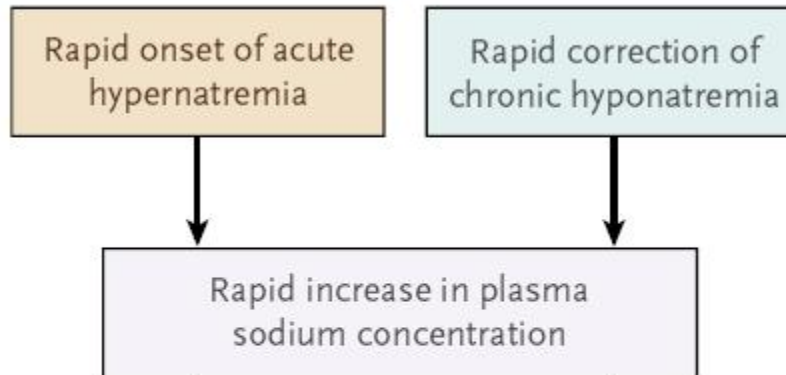
Δευτερεύοντα ευρήματα

- Ουρικό οξύ πλάσματος <4 mg/dl
- BUN <10 mg/dl
- Κλασματική διήθηση νατρίου $>1\%$, και ουρίας $>55\%$
- Υπονατριάιμια ανθεκτική στη χορήγηση $0,9\%$ NaCl ορού
- Υπονατριάιμια που απαντά σε στέρηση υγρών



Αντιμετώπιση υπονατρηαιμίας







Περιεγχειρητική ενδοκρινολογική κάλυψη ασθενών με υποφυσιακή βλάβη

- ❖ 100 mg solucortef πριν την εισαγωγή στην αναισθησία
- ❖ 1^η μτχ ημέρα solucortef 50 mg x 3 →
- ❖ Οπτικά πεδία
- ❖ Με την σίτιση του ασθενούς:
 - υδροκορτιζόνη 20 mg x 3 με προοδευτική μείωση
 - Αν πρωινή κορτιζόλη >15 μg/dl η υδροκορτιζόνη διακόπτεται αλλιώς:
- ❖ Εξοδος
 - υδροκορτιζόνη 20 mg 1-1/2 (με την έγερση και στις 4-5 pm)
- ❖ 10^η μτχ →
- ❖ 40^η μτχ έλεγχος υποφυσιακής λειτουργίας
- ❖ 3 μήνες μτχ : MRI για εκτίμηση υπολείμματος

Καταγραφή
ισοζύγιου
ύδατος και
μέτρηση Na



A physician is obligated to consider more than a diseased organ, more even than the whole man - he must view the man in his world.

~Harvey Cushing

