

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΛΟΒΟΥ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

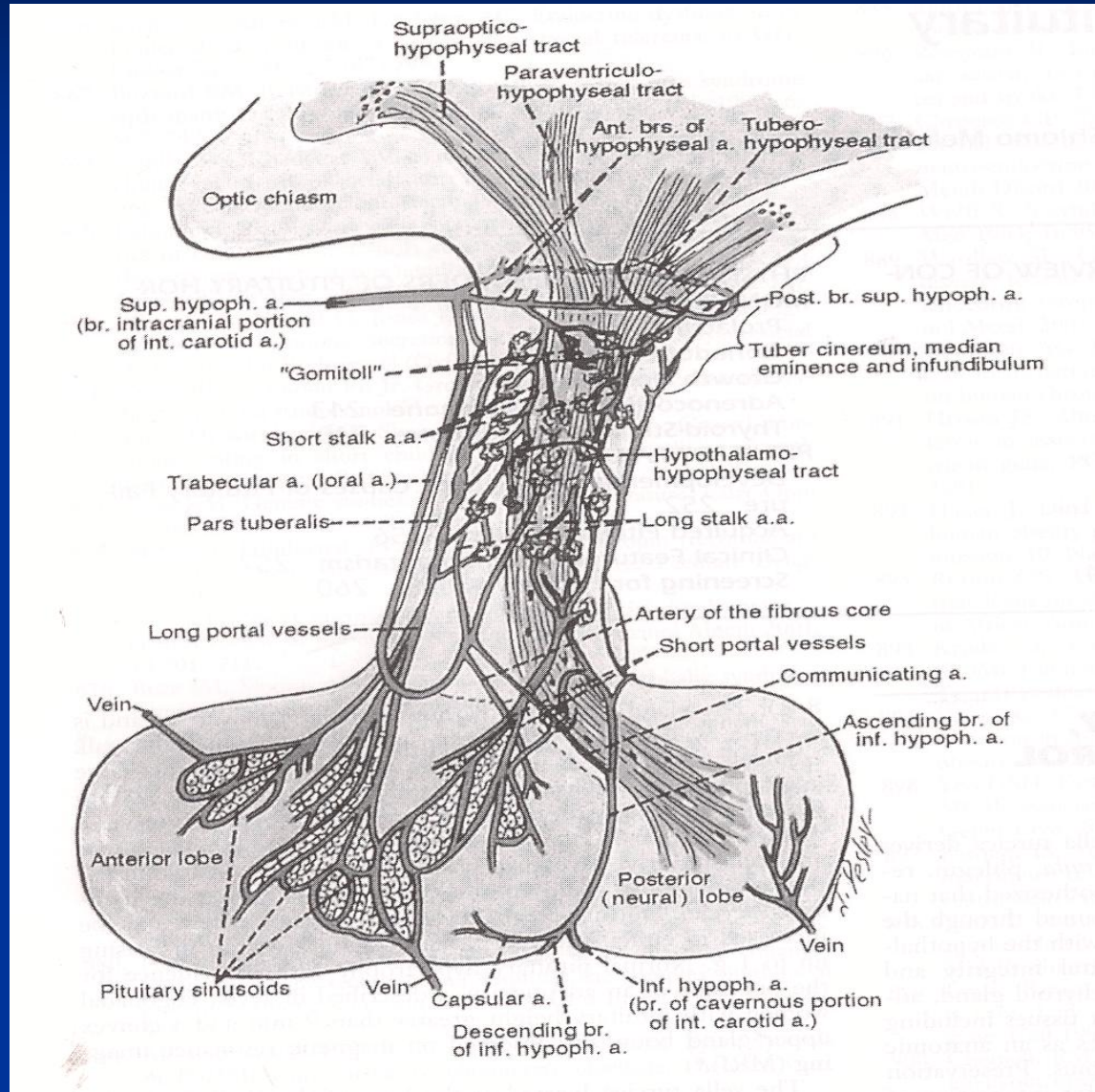
Ευανθία Διαμάντη-Κανδαράκη

Ενδοκρινολόγος

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Ανατομία του αγγειακού δικτύου του μίσχου της υποφύσεως



Το ενδοκρινικό μαζί με το νευρικό αποτελούν τα κύρια συστήματα μεταβίβασης πληροφοριών στον ανθρώπινο οργανισμό

ΟΡΜΟΝΗ : ορίζεται ως η ουσία που απελευθερώνεται από έναν ενδοκρινή αδένα και μέσω του αίματος μεταφέρεται στον ιστό-στόχο για να τροποποιήσει τη λειτουργία του

- Αυτοκρινής δράση: στο ίδιο το κύτταρο που εκκρίνει την ορμόνη
- Παρακρινής δράση: τοπική δράση σε γειτονικά κύτταρα

ΟΡΜΟΝΕΣ ΠΡΟΣΘΙΑΣ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

■ Φυσιολογικά η αδενουπόφυση εκκρίνει:

1. Αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH)
2. Θυρεοτρόπο ορμόνη (TSH)
3. Ωχρινοποιητική ορμόνη (LH)
4. Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH)
5. Αυξητική ορμόνη (GH)
6. Προλακτίνη (Prl)

Μία 7η ορμόνη η β-λιποτροπίνη συντίθεται στα κορτικοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης μαζί με την ACTH ως τμήμα ενός μεγαλύτερου πρόδρομου μορίου, της προοπιομελανοκορτινης

ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΕΣ ΕΚΛΥΤΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ

- Ο υποθάλαμος συντελεί στη ρύθμιση της λειτουργίας της υπόφυσης μέσω της έκκρισης εκκριτικών και ανασταλτικών ορμονών στο σύστημα της υποθάλαμο-υποφυσιακής πυλαίας κυκλοφορίας. Τέτοιες ορμόνες είναι:
 1. TRH : απελευθερώνει TSH και Prl από την υπόφυση
 2. GnRH : απελευθερώνει LH και FSH
 3. CRH : διεγείρει την έκκριση ACTH και λιποτροπίνης
 4. GHRH : διεγείρει την έκκριση GH
 5. ΣΩΜΑΤΟΣΤΙΝΗ : αναστέλλει την έκκριση GH μερικώς της TSH
 6. ΔΟΠΑΜΙΝΗ : ισχυρός αναστολέας της έκκρισης της Prl

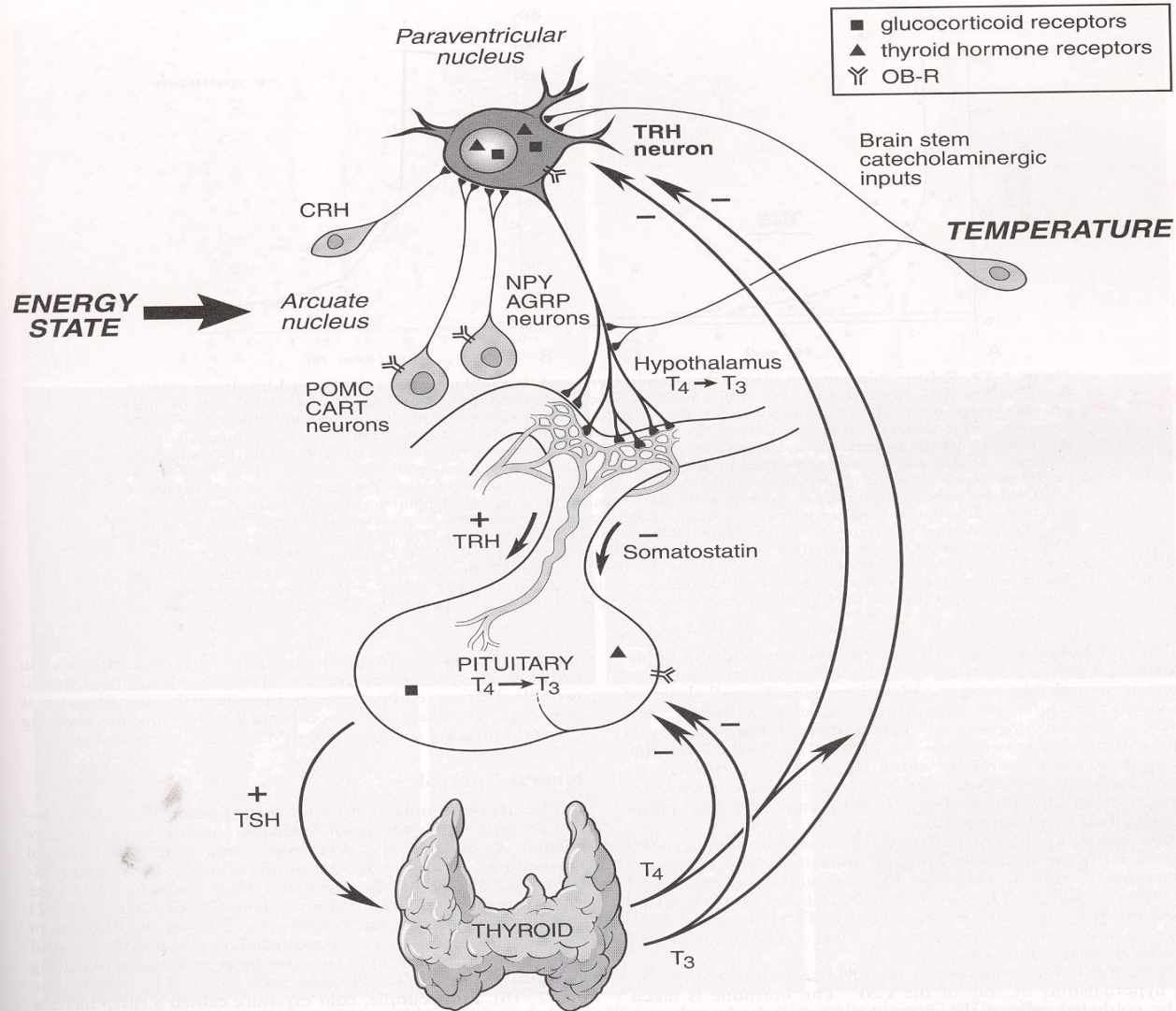


Figure 7-16. Regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. AGRP, agouti-related protein; CART, cocaine and amphetamine-regulated transcript; CRH, corticotropin-releasing hormone; NPY, neuropeptide Y; POMC, pro-opiomelanocortin; T₃, triiodothyronine; T₄, thyroxine; TRH, thyrotropin-releasing hormone; TSH, thyrotropin; OB-R, leptin receptor.

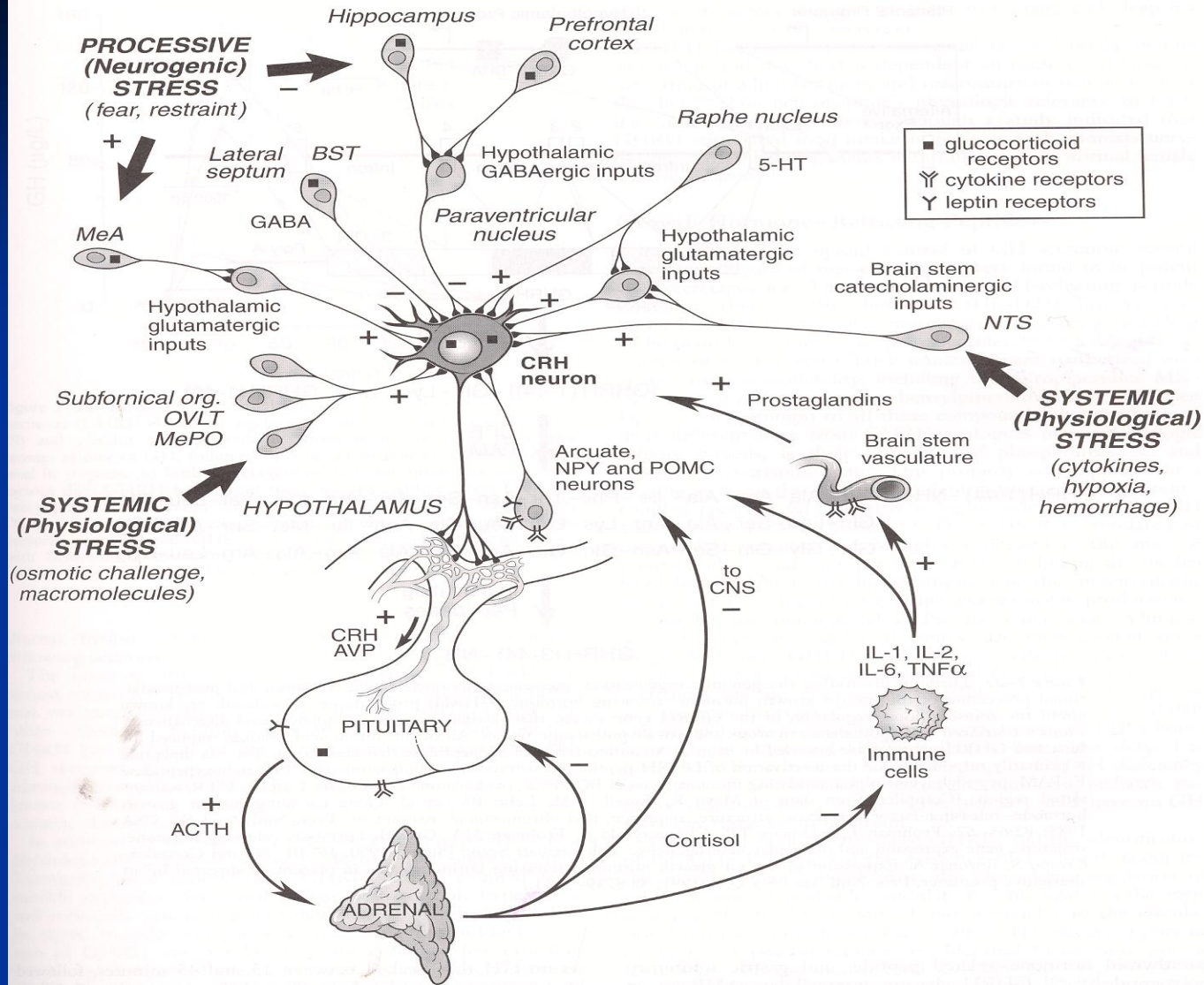
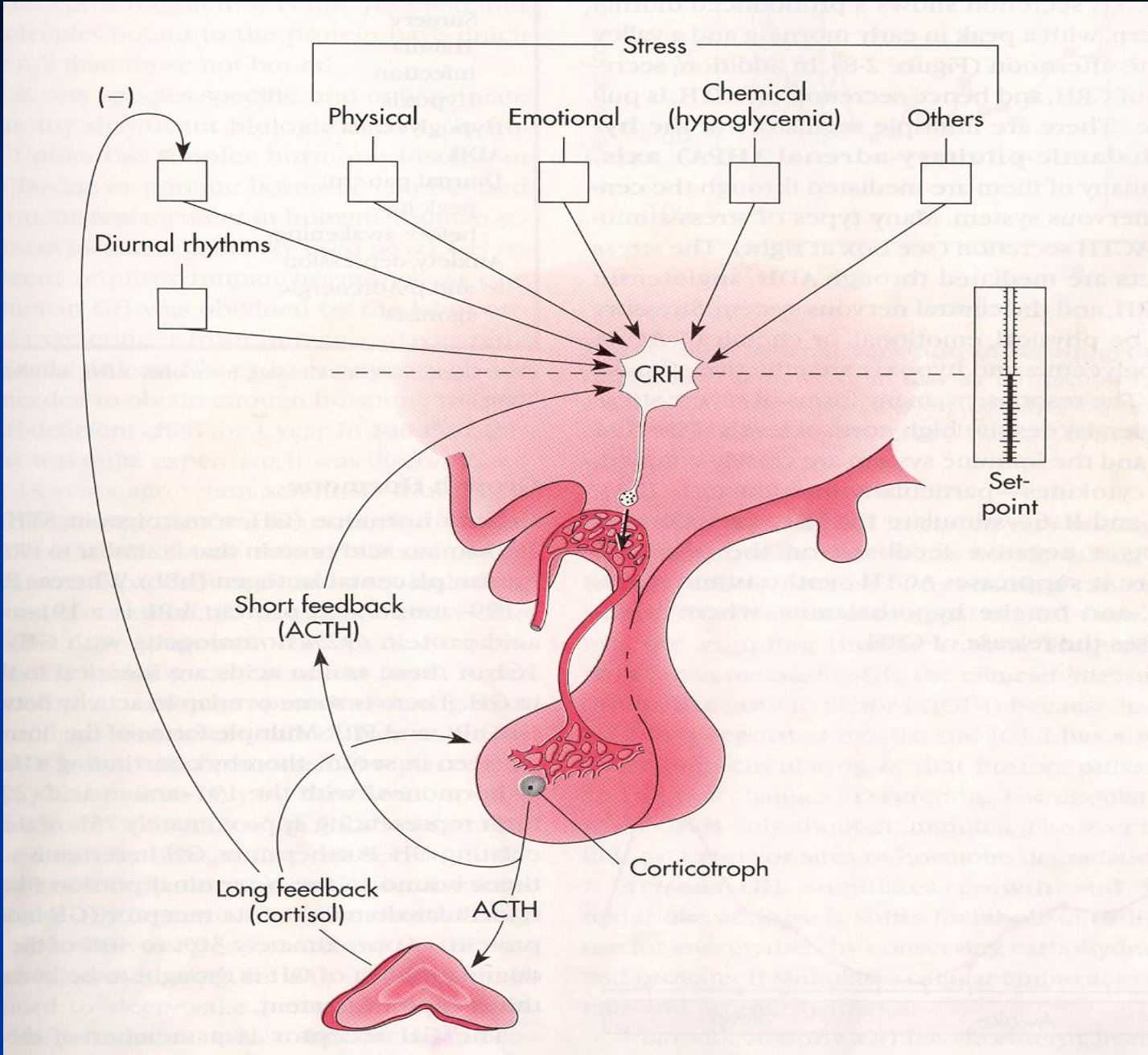


Figure 7-26. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. ACTH, adrenocorticotropic hormone; AVP, arginine vasopressin; BST, bed nucleus of the stria terminalis; CNS, central nervous system; CRH, corticotropin-releasing hormone; CRIF, corticotropin release-inhibiting factor; GABA, γ -aminobutyric acid; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; IL-1, interleukin-1; MeA, medial amygdala; MePO, medial preoptic; NPY, neuropeptide Y; NTS, nucleus of the tractus solitarius; OVLT, organum vasculosum of the lamina terminalis; POMC, pro-opiomelanocortin.



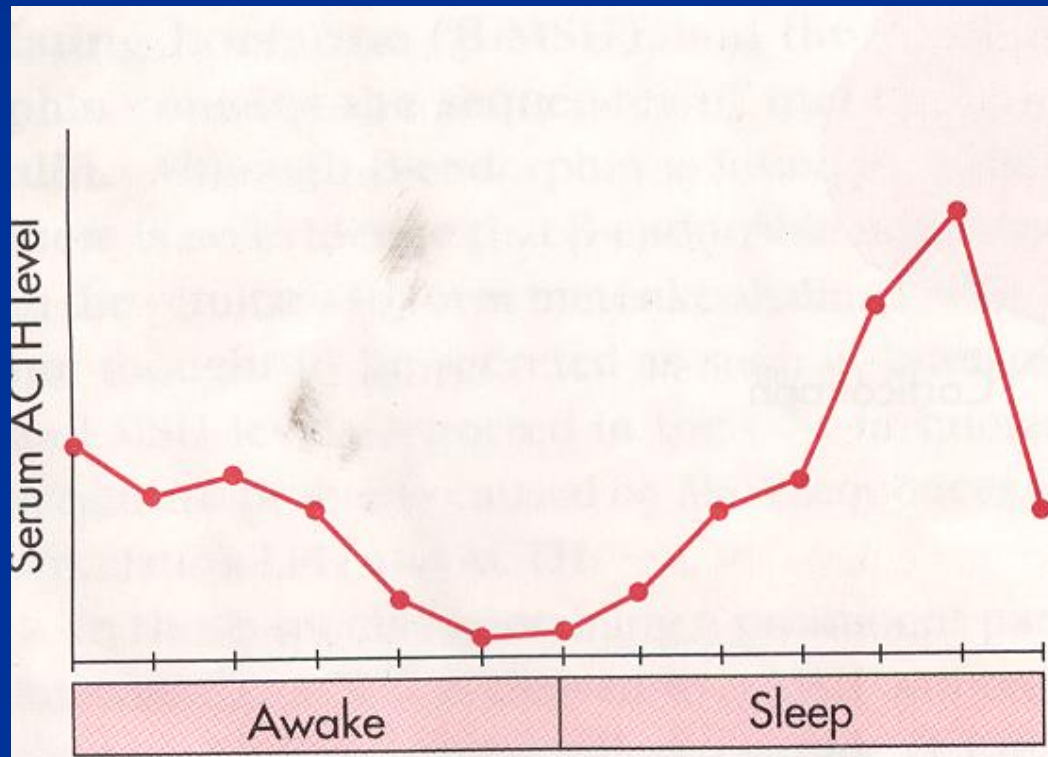


Figure 2-8 ■ Diurnal pattern for serum adrenocorticotrophic hormone (ACTH).

Regulators of ACTH Secretion

Stimuli

- CRH
- Stress
- Hyperglycemia
- Surgery
- Trauma
- Infection
- Hypoxia
- Hypoglycemia
- ADH
- Diurnal pattern:
 - peak just before awakening
- Anxiety, depression
- α - and β -Adrenergic agonists

Inhibitors

- Cortisol

CRH, Corticotropin-releasing hormone; ADH, antidiuretic hormone.

NEUROENDOCRINOLOGY

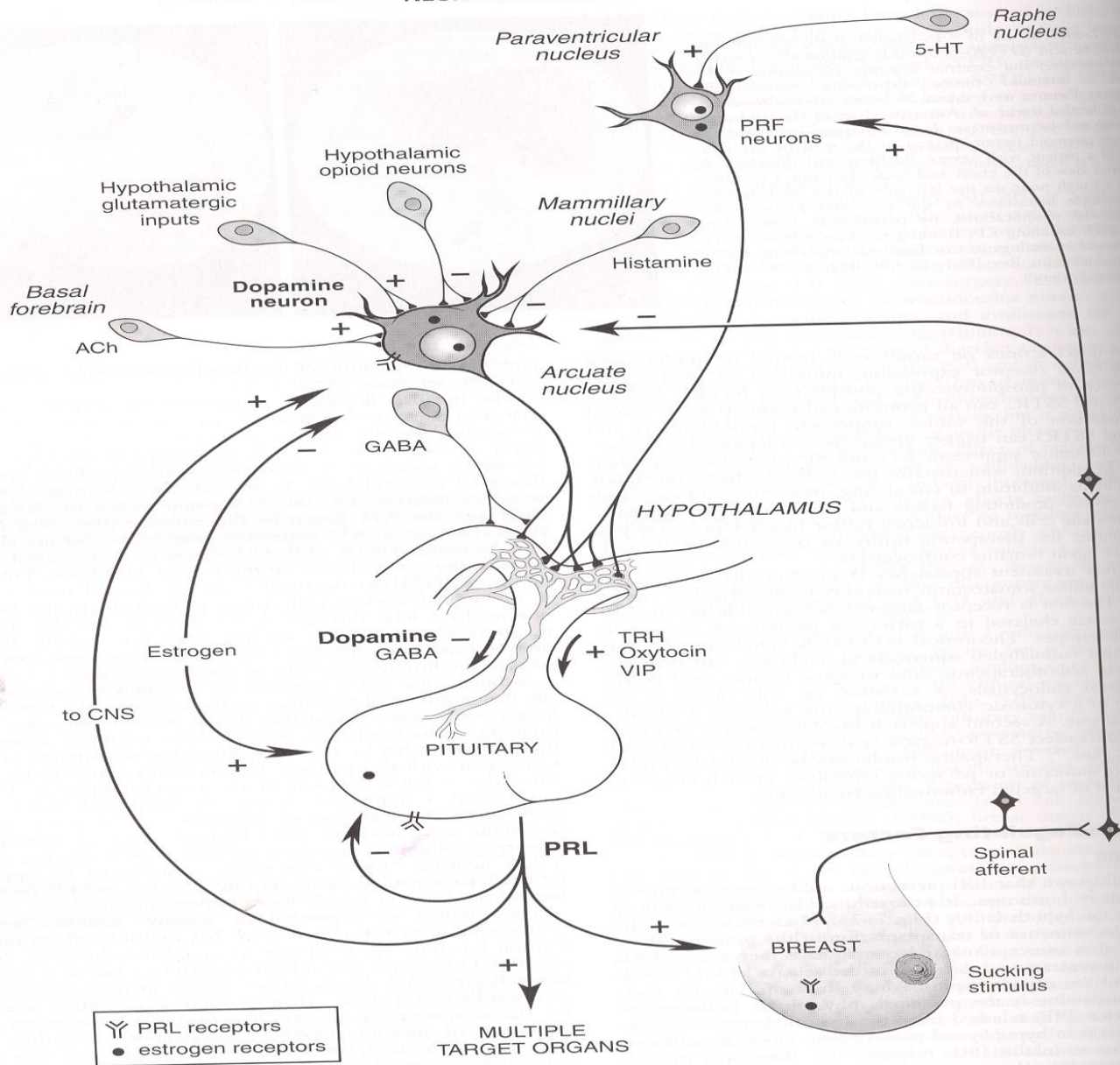


Figure 7-35. See legend on opposite page

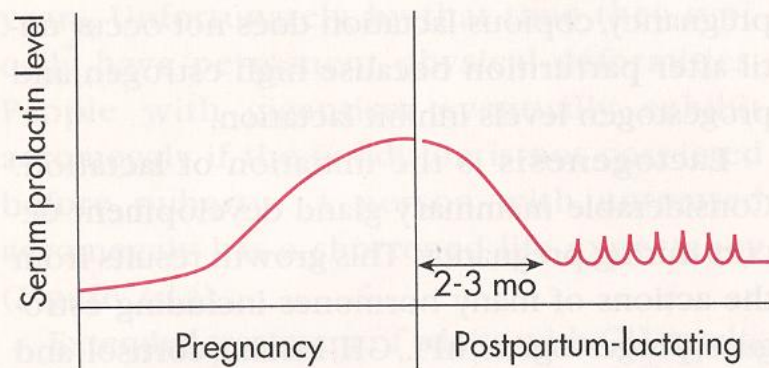


Figure 2-15 ■ Changes in serum prolactin levels in pregnancy and during lactation.

Other Actions. PRL has behavioral effects in

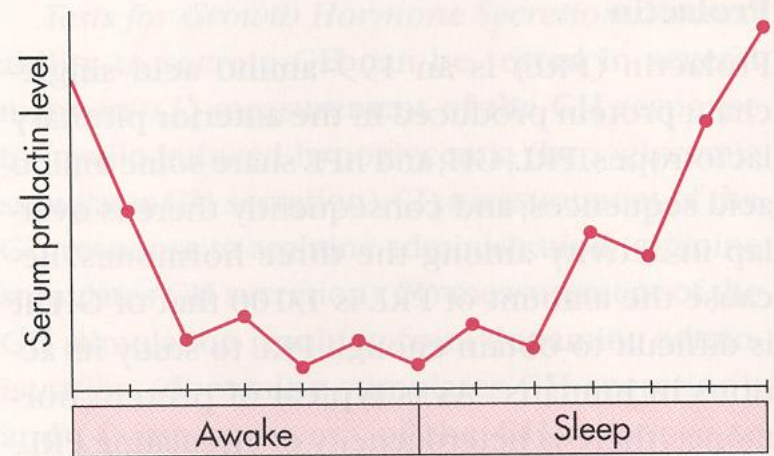


Figure 2-16 ■ Diurnal variation of serum prolactin levels.

- ▲ GH receptors
- GHS receptors
- GHRH receptors
- * SRIF receptors

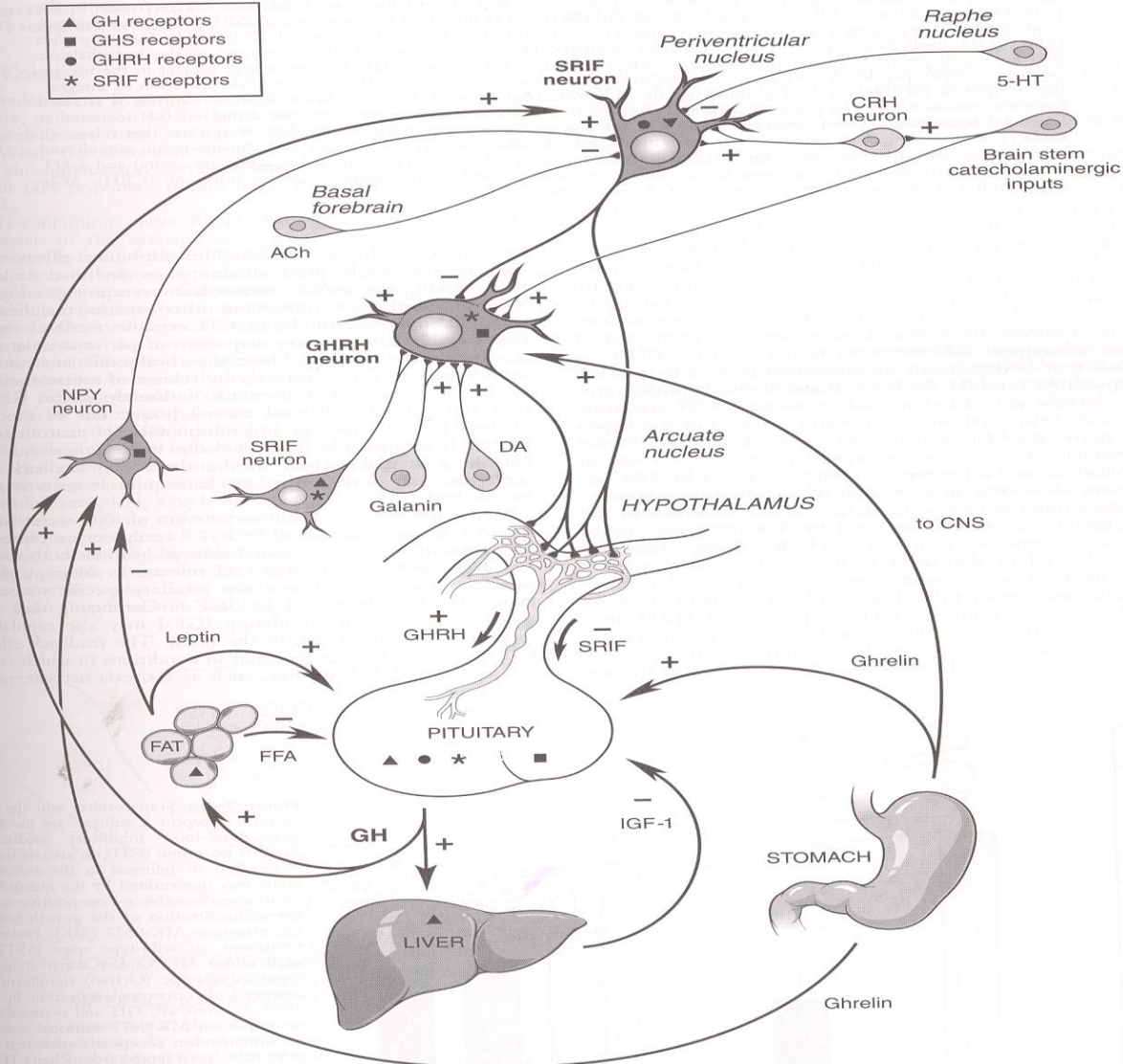


Figure 7-30. See legend on following page

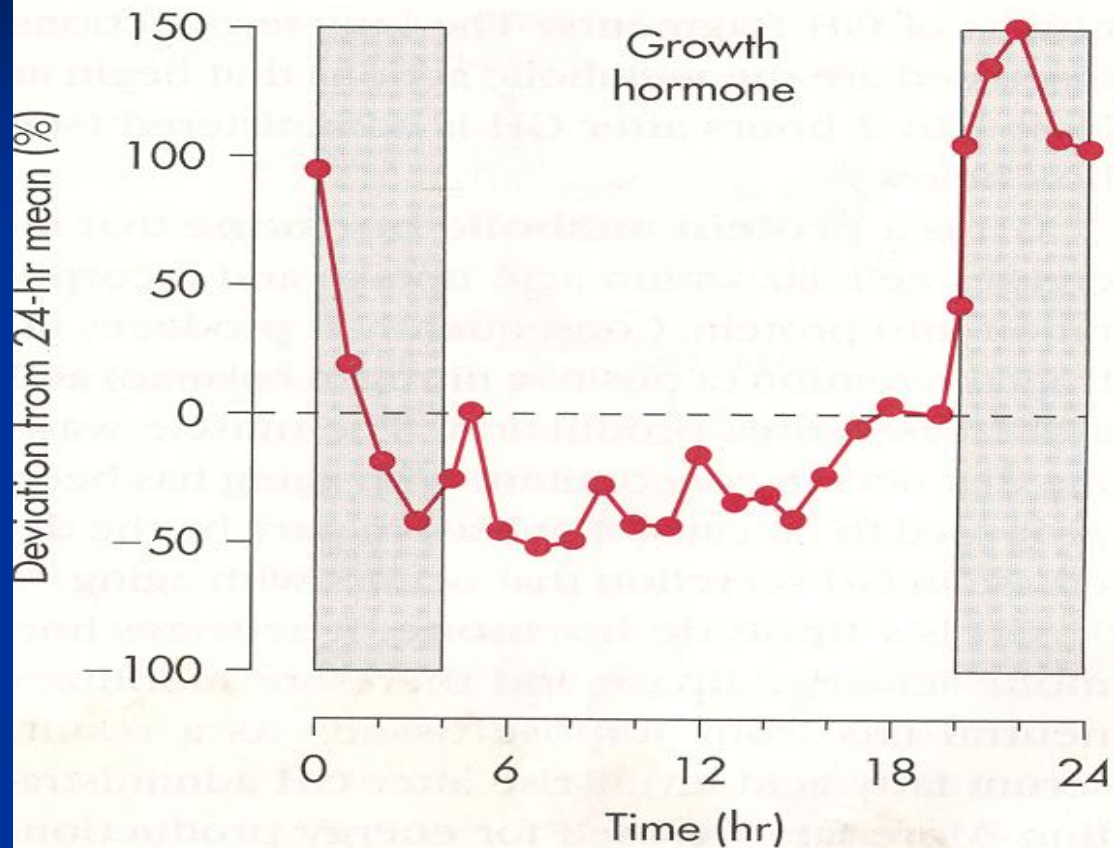
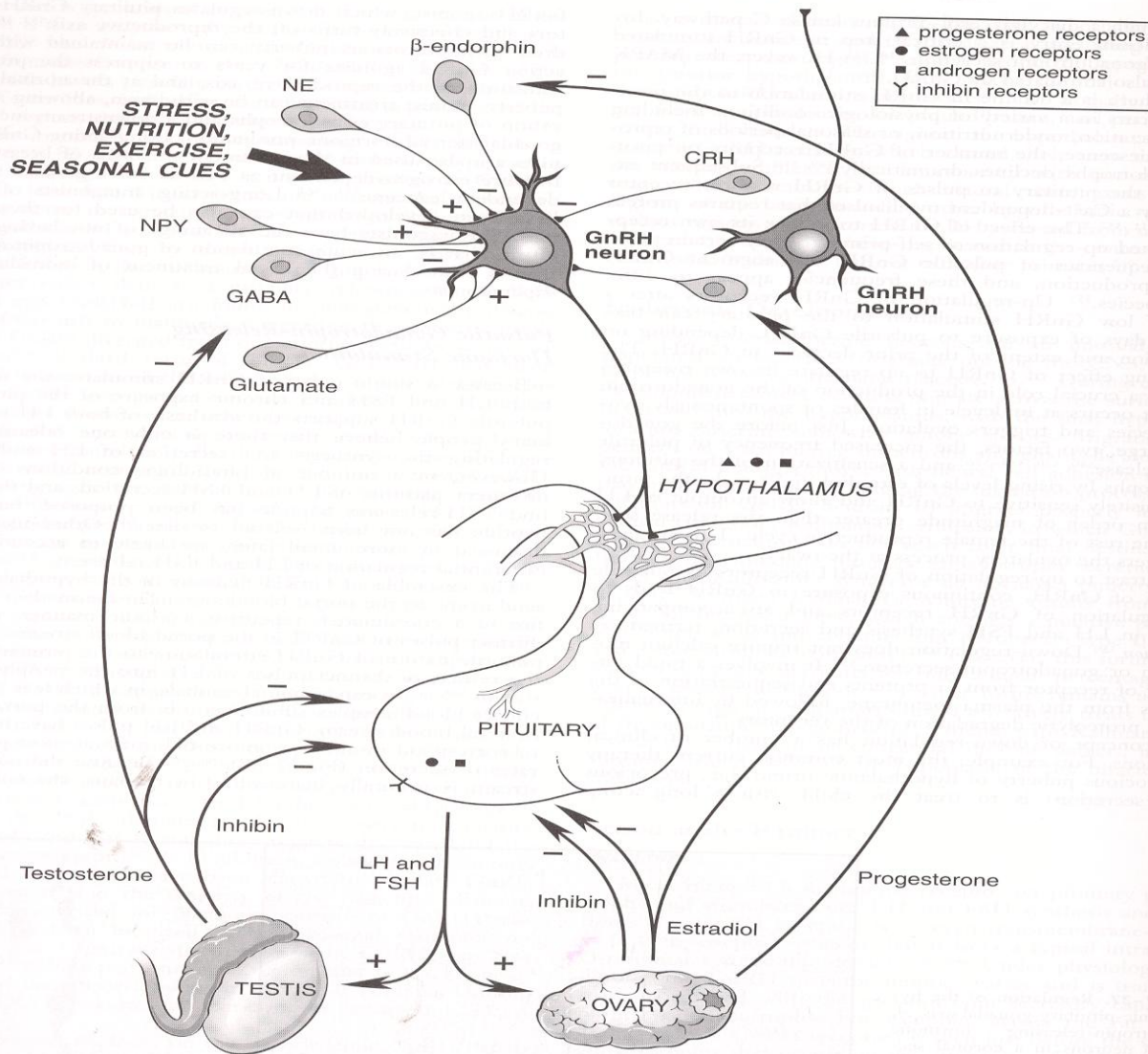


Figure 2-9 ■ Diurnal variation in serum growth hormone. (Redrawn from Krieger DT, Aschoff J: Endocrine and other biological rhythms. In DeGroot LJ et al, editors: *Endocrinology*, vol 3, New York, 1979, Grune & Stratton.)

NEUROENDOCRINOLOGY



B

Figure 7-37 Continued. B. Schematic diagram of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis showing neural systems that regulate GnRH secretion and feedback of gonadal steroid hormones at the level of the hypothalamus and pituitary. CRH, corticotropin-releasing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; GABA, γ -aminobutyric acid; LH, luteinizing hormone; NPY, neuropeptide Y.

ΥΠΟΥΠΟΦΥΣΙΣΜΟΣ

- ΓΕΝΙΚΑ : Υπολειτουργία της υπόφυσης μπορεί να προκληθεί από διαταραχές του υποθαλάμου ή και της ίδιας της υπόφυσης.(Πιν) Σε αμφότερες τις περιπτώσεις παρατηρείται ελάττωση της έκκρισης των υποφυσιακών ορμονών με αντίστοιχες συνέπειες στην ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Συγκεκριμένα:
 - Ανεπάρκεια TSH -> υποθυρεοειδισμός χωρίς βρογχοκήλη
 - Ανεπάρκεια LH και FSH -> υπογοναδισμός
 - Ανεπάρκεια ACTH -> επινεφριδιακή ανεπάρκεια
 - Ανεπάρκεια GH -> ΠΑΙΔΙΑ : κοντό ανάστημα , λεπτή ρυτίδωση προσώπου, περιστασιακά υπογλυκαιμία νηστείας
- ΕΝΗΛΙΚΕΣ: αυξημένη εναπόθεση λίπους στην κοιλιακή χώρα, μειωμένη μυϊκή μάζα και δύναμη, δυσλιπιδαιμία , ψυχολογικές διαταραχές
- Ανεπάρκεια Prl -> αποτυχία γαλακτοφορίας

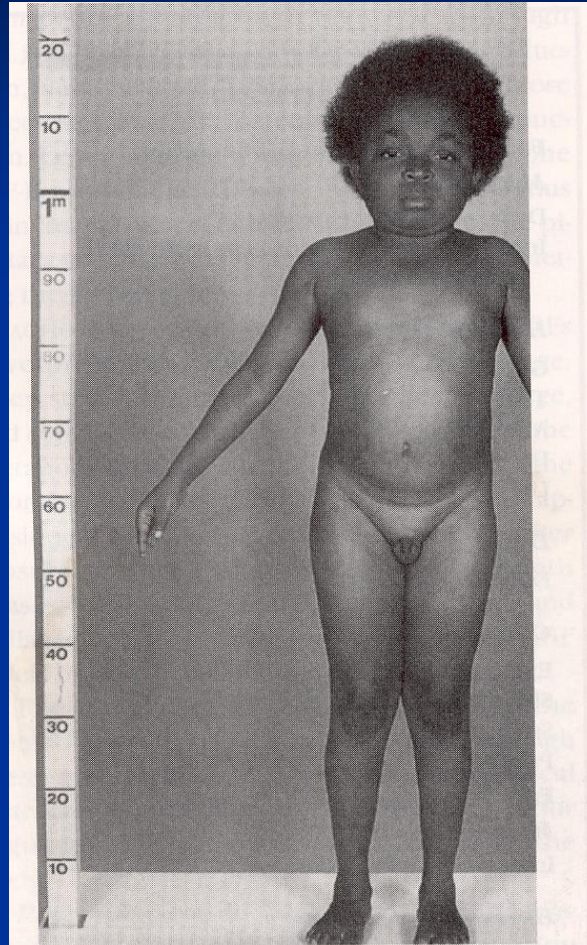


Figure 2-12 ■ A 17-year-old boy with GH deficiency associated with hypopituitarism. The patient has short stature for his age and underdeveloped genitalia. (From Besser GM, Thorner MO: *Clinical endocrinology*, London, 1994, Mosby-Wolfe.)

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΥΠΟΦΥΣΙΣΜΟΥ(1)

■ ΕΜΦΡΑΚΤΟ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

- Νέκρωση υπόφυσης μετά τον τοκετό (Σο Sheehan)
- Αγγειακές παθήσεις (σε σακχαρώδη διαβήτη)
- Τραυματά κεφαλής

■ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Φυματίωση
- Μύκητες
- Πυογενείς
- Σύφιλη
- Τοξοπλάσμωση

■ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΑ

- Σαρκοείδωση
- Ιστιοκυττάρωση

■ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΥΠΟΦΥΣΙΤΙΔΑ

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΥΠΟΦΥΣΙΣΜΟΥ(2)

■ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟΦΥΣΗ

- Αδενώματα υπόφυση
- Κρανιοφαρυγγίωμα
- Μεταστατικά ή πρωτοπαθή καρκινώματα(σπάνια)

■ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑ ΕΣΩ ΚΑΡΩΤΙΔΑΣ

■ ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ

■ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ή ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- Ανεπαρκής παραγωγή υποφυσιακών ορμονών
- Ανώμαλη σύνθεσηορμονών

■ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- Όγκοι (κρανιοφαρυγγίωμα , γλοίωμα)
- Κοκκιώματα
- Δομικές ανωμαλίες μέσης γραμμής
- Γενετική ή ιδιοπαθής ανεπάρκεια των εκλυτικών ορμονών του υποθαλάμου
- Τραύμα κεφαλής

■ ΙΑΤΡΟΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Ακτινοβολία
- Υποφυσεκτομή
- Τρώση μίσχου

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Σχετιδιά με την ανεπάρκεια ορισμένων ορμονών (, LH, FSH ACTH, GH, TSH) η διάγνωση της δευτεροπαθούς (υποθάλαμο-υποφυσιακής) υπολειτουργίας τίθεται εύκολα με την ανεύρεση: χαμηλών τιμών υποφυσιακών ορμονών + χαμηλών τιμών των αντιστοιχών ορμονών των οργάνων στόχων
- Ειδικές δοκιμασίες διέγερσης χρησιμοποιούνται για :
 - α) τη διάκριση μεταξύ υποθαλαμικής και υποφυσιακής αιτιολογίας της υπολειτουργίας
 - β) τη διάγνωση της ανεπάρκειας GH και Prl

ΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

- GH : Τα επίπεδα της GH στους ενήλικες είναι φυσιολογικά χαμηλά κατά τη διάρκεια της ημέρας , ενώ αυξάνονται κατά την άσκηση , τον ύπνο , το stress και μεταγευματικά. Οι δοκιμασίες διέγερσης γίνονται με:
 - α)ινσουλινο-προκλητή υπογλυκαιμία
 - β)έγχυση αργινίνης
 - γ)χορήγηση L-dopa
- Οι 3 άνωθι παράγοντες δρουν αυξάνοντας την έκκριση της GHRH και σε μερικές περιπτώσεις αναστέλλοντας την έκκριση της σωματοστατίνης

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

- Prl : Η έκκριση της Prl είναι φυσιολογικά χαμηλή κατά τη διάρκεια της ημέρας ενώ αυξάνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου, του stress και μεταγευματικά. Οι δοκιμασίες διέγερσης περιλαμβάνουν :
 - α) την IV έγχυση TRH (διεγείρει απευθείας τα λακτοτρόπα)
 - β) τη χορήγηση ανταγωνιστών της δοπαμίνης (μετοκλοπραμίδη)Η ανταπόκριση της Prl ενισχύεται από τα οιστρογόνα , οπότε και είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες. Ασθενείς με υποϋποφυσισμό θα έχουν χαμηλές βασικές τιμές που αποτυγχάνουν να αυξηθούν με τις δοκιμασίες διέγερσης. Αντίθετα ασθενείς με αμιγή υποθαλαμική διαταραχή θα έχουν υπερπρολακτιναιμία ενώ η απάντηση στις δοκιμασίες διέγερσης θα είναι φυσιολογική ή αμβλυμμένη.

- TSH : Σε παθήσεις της υπόφυσης τα επίπεδα της TSH είναι χαμηλά και δεν αυξάνονται με την ενδοφλέβια χορήγηση TRH , που διεγείρει απευθείας τα θυρεοτρόπα.

Σε παθήσεις του υποθάλαμου είναι δυνατόν να παρατηρούνται χαμηλές , φυσιολογικές ή ακόμα και ελαφρώς αυξημένες τιμές TSH με παρουσία υποθυρεοειδισμού και φυσιολογικού μεγέθους αλλά καθυστερημένης κορύφωσης της TSH μετά τη χορήγηση της TRH. Το παράδοξο της ύπαρξης δευτεροπαθούς υποθυρεοειδισμού με φυσιολογικές ή και αυξημένες τιμές TSH εξηγείται από την παρατήρηση ότι η TRH είναι απαραίτητη για την πλήρη βιολογική δράση της TSH.

■ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΕΣ:

α) IV χορήγηση συνθετικής GnRH (διεγείρει απευθείας τα γοναδοτρόπα κύτταρα) . Ασθενείς με πλήρη καταστροφή της υπόφυσης παρουσιάζουν χαμηλές βασικές τιμές LH και FSH χωρίς αύξηση τους μετά από τη χορήγηση της GnRH. Άτομα με υποθαλαμικές παθήσεις γενικά ανταποκρίνονται στη GnRH, αν και μπορεί να απαιτηθούν υψηλές δόσεις.

β) Η επάρκεια των γοναδοτροπινών μπορεί να ελεγχθεί και με τη χορήγηση p.o κλομιφαίνης (ανταγωνιστής οιστρογόνων). Σε υγιείς ενήλικες η κλομιφαίνη προκαλεί αύξηση των LH και FSH αναστέλλοντας την αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση των οιστρογόνων στον υποθάλαμο.

■ ACTH:

α) Σε ασθενείς με επινεφριδιακή ανεπάρκεια η διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς αιτιολογίας μπορεί να γίνει με τη μέτρηση της ACTH στο πλάσμα τις πρωινές ώρες (οπότε και είναι υψηλότερες). Σε συνδυασμό με τις χαμηλές τιμές κορτιζόλης τα άτομα με πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια θα έχουν υψηλές τιμές ACTH, ενώ εκείνα με δευτεροπαθή ανεπάρκεια θα έχουν χαμηλές.

β) ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ με:

- ινσουλινο-προκλητή υπογλυκαιμία
- χορήγηση p.o μετυραπόνης
- χορήγηση συνθετικής ACTH

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΥΠΟΦΥΣΙΣΜΟΥ

■ ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗ

TSH

ACTH

LH και FSH

GH

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

L-Θυροξίνη p.o

Γλυκοκορτικοειδή p.o
(πρεδνιζόνη/υδροκορτιζόνη)

Αλατοκορτικοειδή συνηθώς
δε χρειάζονται

Άρρενες:Ενανθική τεστοστερόνη
(IM) ή τεστοστερόνη διαδερμικά

Γυναίκες:Κυκλικά οιστρογόνα
και προγεστερόνη

Σημείωση: για την αποκατάσταση
της γονιμότητας και στα 2 φύλα
μπορεί να χορηγηθούν IV άνθρωπι-
νη FSH και HCG

SC χορήγηση GH

ΟΓΚΟΙ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

- ΓΕΝΙΚΑ: Οι όγκοι της υπόφυσης είναι σχεδόν πάντα καλοήθεις και απαντούν περίπου στο 10% των ενηλίκων. Οι περισσότεροι είναι μικροί σε μέγεθος και αποτελούν τυχαία ευρήματα σε απεικονιστικό έλεγχο.

■ ΤΥΠΟΣ ΟΓΚΟΥ	ΣΧΕΤΙΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ(%)
-Προλακτινώματα	26
-Μη λειτουργικοί όγκοι (οι περισσότεροι εκκρίνουν γοναδο- τροπίνες ή υπομονάδες γοναδοτρο- πινών)	30
-Εκκρίνοντες ACTH	15
-Εκκρίνοντες GH	15
-Εκκρίνοντες περισσότερες ορμόνες ταυτόχρονα	12
-Εκκρίνοντες TSH	2

Table 8-3. Candidate Genes in Pituitary Tumorigenesis

Tumor Type	Mechanism of Overexpression or Inactivation	Function, Defect
40% GH-secreting tumors McCune-Albright syndrome Minority other types All pituitary tumors	Point mutation	Signal transduction, elevated cAMP
Large prolactinomas	Unknown Estrogen?	Chromatid separation, regulates bFGF secretion, disrupted cell cycle, chromosomal instability, bFGF-mediated mitogenesis and angiogenesis
GH-secreting	Unknown	Angiogenesis, overexpression Enhanced PRL transcription
Metastatic pituitary carcinoma only	Increased Ser-phosphorylated CREB promoted by gsp overexpression	Dimerizes with cAMP response elements
Prolactinomas in familial MEN-1	Point mutation, amplification	Signal transduction, stimulates tyrosine kinase pathway
Highly invasive tumors	11q13 loss of heterozygosity	Nuclear tumor suppressor, loss-of-function mutations
All tumor types examined	13q14 loss of heterozygosity	Inconsistent Rb protein loss, disrupted cell cycle regulation
Transgenic mouse models	Gene methylation leading to absent p16, allowing Rb phosphorylation and cell cycle progression	Cell cycle regulation, absent p16 protein leading to disrupted cell cycle regulation
	Gene methylation leading to absent p27	Regulate multiple CDK enzymes including CDK4/6-cyclin Ds, absent p27 protein

med S. Molecular pathogenesis of pituitary tumors. In Wass J (ed). Oxford Textbook of Endocrinology: Endocrine-Related Career. ss, 2002.

Table 8-4. Genetic Syndromes Involving Pituitary Tumors

Syndrome	Clinical Features	Chromosomal Location	Gene	Protein	Proposed Function, Defect
Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1)	Parathyroid, endocrine pancreas, anterior pituitary (mostly prolactinomas) tumors	11q13	<i>Men1</i>	Menin	Nuclear, tumor suppressor protein interacts with junD
Familial acromegaly	GH-cell adenomas, acromegaly, gigantism	11q13 and other loci	Not <i>Men1</i>	—	—
McCune-Albright syndrome	Polyostotic fibrous dysplasia, pigmented skin patches; endocrine abnormalities: precocious puberty, GH-cell adenomas, acromegaly, gigantism, Cushing's syndrome	20q13.2 (mosaic)	<i>GNAS1 (gsp)</i>	Gs α	Signal transduction, inactive GTPase results in constitutive cAMP elevation independent of GHRH
Carney, syndrome	Skin and cardiac myxomas, Cushing's syndrome, acromegaly	2p16	—	—	Protein kinase A signaling defect for activating GH

Adapted from Prezant TR, Melmed S. Pituitary oncogenes. In Webb S (ed). Pituitary Tumors: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. Bristol, UK, Bioscientifica, 1998, pp 81-94.

Table 8-5. Clinical and Pathologic Characteristics of Pituitary Adenomas

Adenoma Type	Incidence (%)		Incidence (new cases/ 10 ⁶ /yr)	Prevalence (total/ 10 ⁶)	mRNA Expression	Immuno- histo- chemistry	EM Secretory Granules (nm)	Clinical Syndrome
	Patho- logic	Clinical						
Lactotroph		29	6-10	60-100				
Sparsely granulated	28				PRL	PRL	150-500	Hypogonadism, galactorrhea
Densely granulated	1				PRL	PRL	400-1200	
Somatotroph		15	4-6	40-60				
Sparsely granulated	5				GH	GH	100-250	Acromegaly or gigantism
Densely granulated	5				GH	GH	300-700	
Combined		8						
GH/PRL cells	5				GH, PRL	GH, PRL	100-600	Hypogonadism Acromegaly
Mixed GH/PRL	1				GH, PRL	GH, PRL	350-2000	
Mammosomatotroph								
Acidophil stem cell	3				GH, PRL	GH, PRL	50-300	Galactorrhea
Corticotroph			2-3	20-30				
Cushing's	10	10			POMC	ACTH	250-700	Cushing's disease
Silent corticotroph	3	6			POMC	ACTH	Variable	None
Nelson's	2				POMC	ACTH	250-700	Local signs
Thyrotroph	1	0.9			TSH	TSH	50-250	Hyperthyroidism
Plurihormonal	10	4			GH, PRL	GH, PRL, glycoprotein	Mixed	Mixed
Nonfunctioning, null cell, gonadotroph		27	7-9	70-90				
Nononcocytic	14				FSH, LH α SU	Glycoprotein	<25% of cells 100-250	Silent or pitui- tary failure
Oncocytic	6				FSH, LH α SU	Glycoprotein	<25% of cells 100-250 many mito- chondria	Pituitary failure
Gonadotroph	7-15				FSH, LH	FSH, LH	50-200	Silent or pitui- tary failure

Data are derived from studying a relatively stable 1 million catchment population surrounding Stoke-on-Trent, UK (Clayton RN, Clin Endo & Metab 13:451, 1999), and from Kovacs & Horvath 1986; Scheithauer 1994; Minderman & Wilson, Clin Endo 1994; Asa 1993. In Endocrine Tumours, Blackwell).

ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- Τόσο οι εκκριτικοί όσο και οι μη εκκριτικοί όγκοι είναι δυνατόν να προκαλούν σημεία και συμπτώματα εξαιτίας των χωροκατακτητικών ιδιοτήτων και της εντόπισής τους. Τέτοια είναι:

-κεφαλαλγία

-διαταραχές οπτικών πεδίων (συνήθως αμφικροταφική ημιανοψία λόγω της πίεσης του οπτικού χιάσματος)

-οφθαλμοκινητική παράλυση

-υδροκέφαλος , επιληψία

-ρινόρροια ENY

-υποϋποφυσισμός

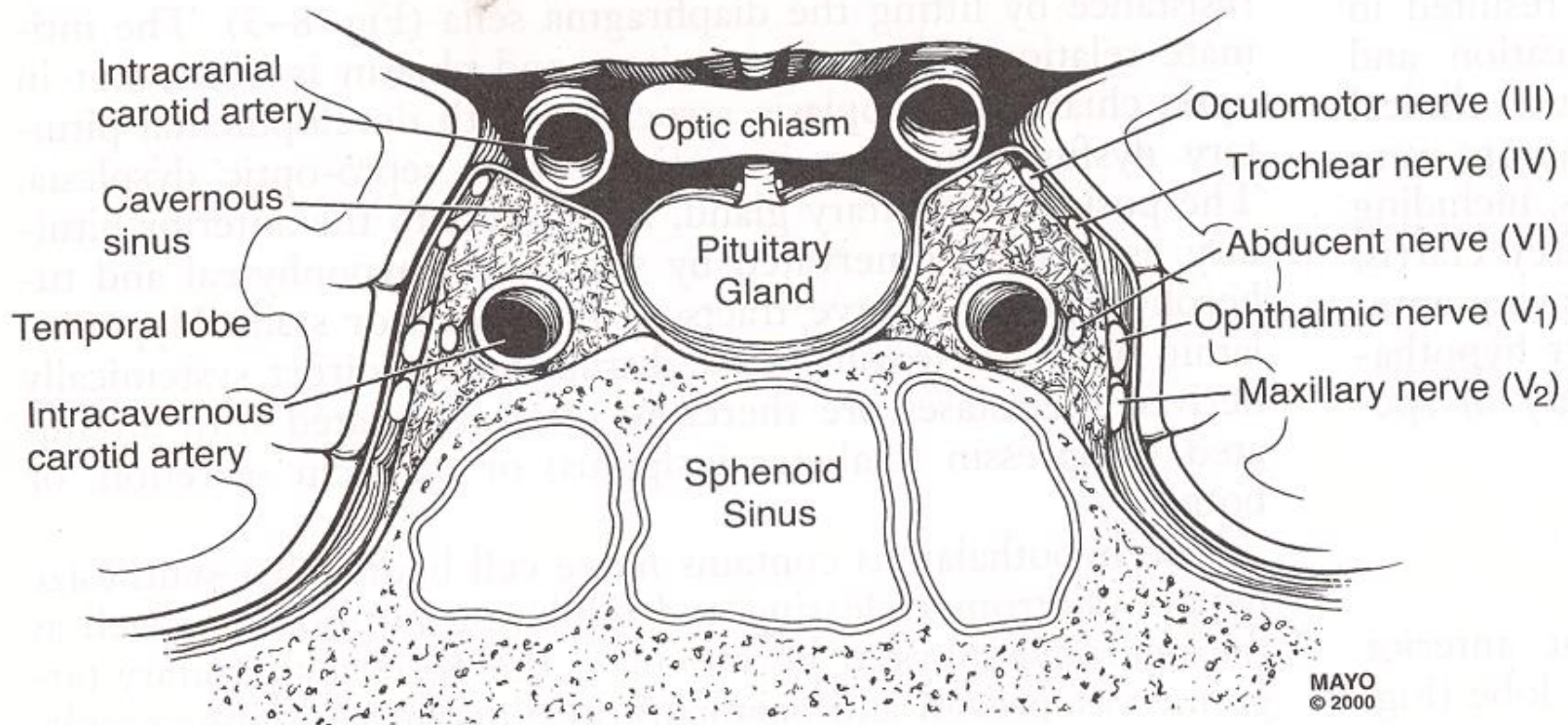
-άποιος διαβήτης

Όλα τα παραπάνω παρατηρούνται συχνότερα σε μακροαδενώματα (διάμετρος >1cm) και σε όγκους με εξωεπιπιακή επέκταση.

Αυτόματη αιμορραγία εντός του όγκου παρατηρείται σε 15-20% των ασθενών.

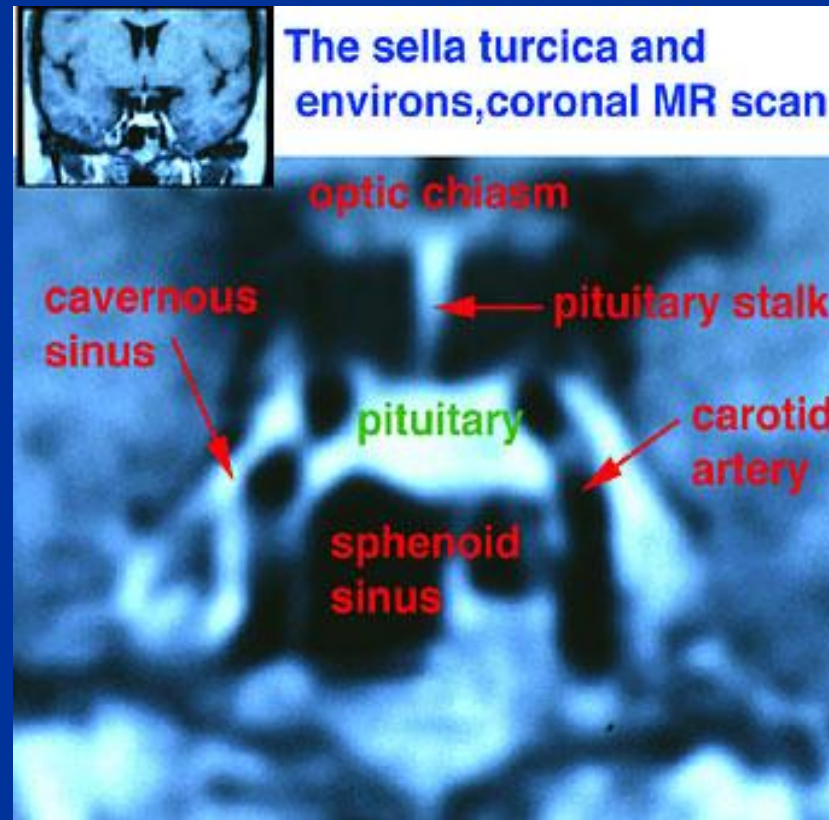
Το 1/3 των περιπτώσεων αυτών είναι κλινικά αναγνωρίσιμες και παρουσιάζονται με κεφαλαλγία, μειωμένη όραση , οφθαλμοκινητικές παραλύσεις και άλλα νευρολογικά ευρήματα.

Ανατομία της υποφύσεως



Ακτινολογική απεικόνιση

- MRI: Αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διαπίστωση της παρουσίας, του μεγέθους και της επέκτασης των όγκων της υπόφυσης



ANTERIOR PITUITARY

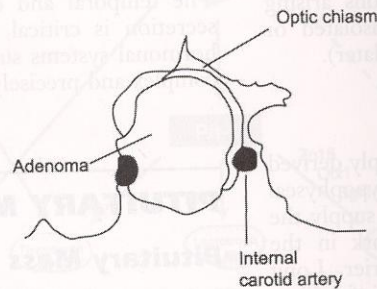
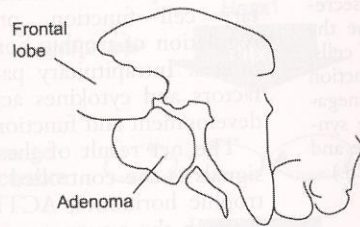
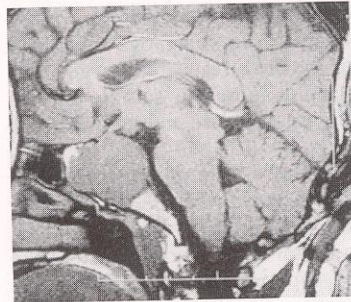
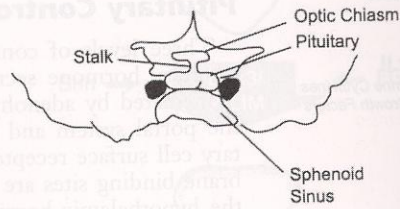
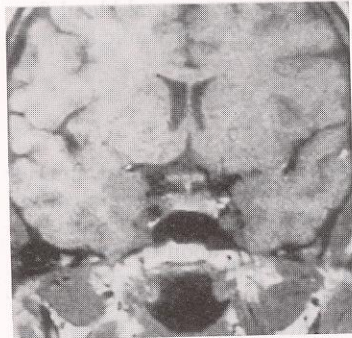


Fig
not
is
and
sag
inv
tom

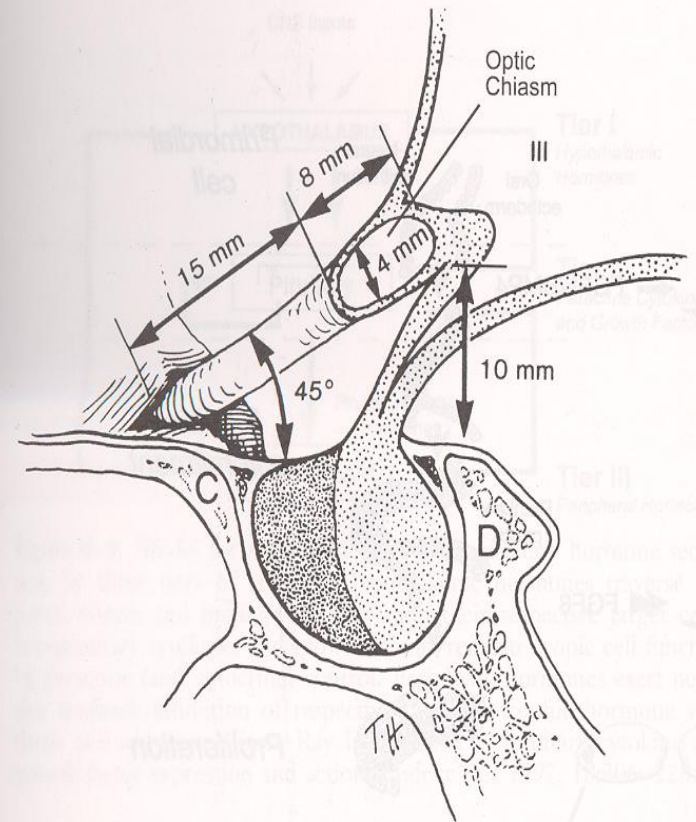


Figure 8-3. Relationship of the pituitary gland to the optic chiasm. *A*, The intracranial optic nerve/chiasm complex lies up to 10 mm above the diaphragma sellae. *C*, Anterior clinoid process; *D*, dorsum of the sella turcica. *B*, Coronal section from magnetic resonance scan of patient with large pituitary adenoma tumor; suprasellar extension has elevated and distorted the chiasm. (From Miller NR, Newman NJ [eds]. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, vol 1, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1985, pp 60-69.)

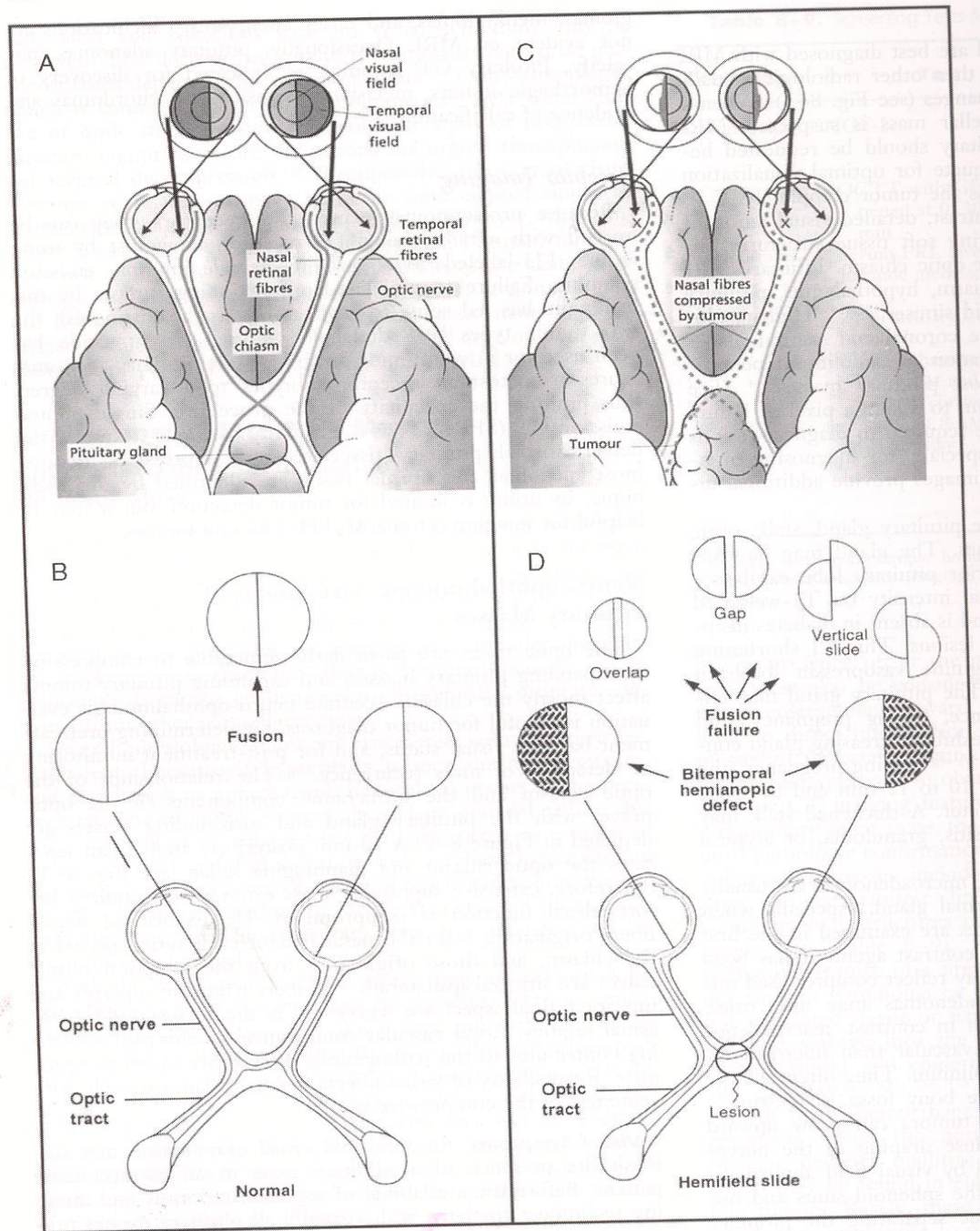


Figure 8-11. Local effects of an expanding pituitary tumor causing visual field defects: normal vision (A); bitemporal hemianopia (C). Hemifield slide phenomena arising in the setting of bitemporal hemianopia (B) and (D) from fusion instability. The nasal and temporal fields lose their linkage, resulting in overlap of the preserved visual fields. (A and C, From Newell-Price J. Endocrine Assessment. In Sheaves R, Jenkins PJ, Wass JAH [eds]. Clinical Endocrine Oncology. Cambridge, Mass, Blackwell Science, 1997, pp 152-157; B and D, from Stiver SI, Sharpe JA. Neuro-ophthalmologic evaluation of pituitary tumors. In Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV [eds]. Diagnosis and Management of Pituitary Tumors. Totowa, NJ, Humana Press, 2001, pp 173-200.)

Αμφιροταφική ημιανοψία

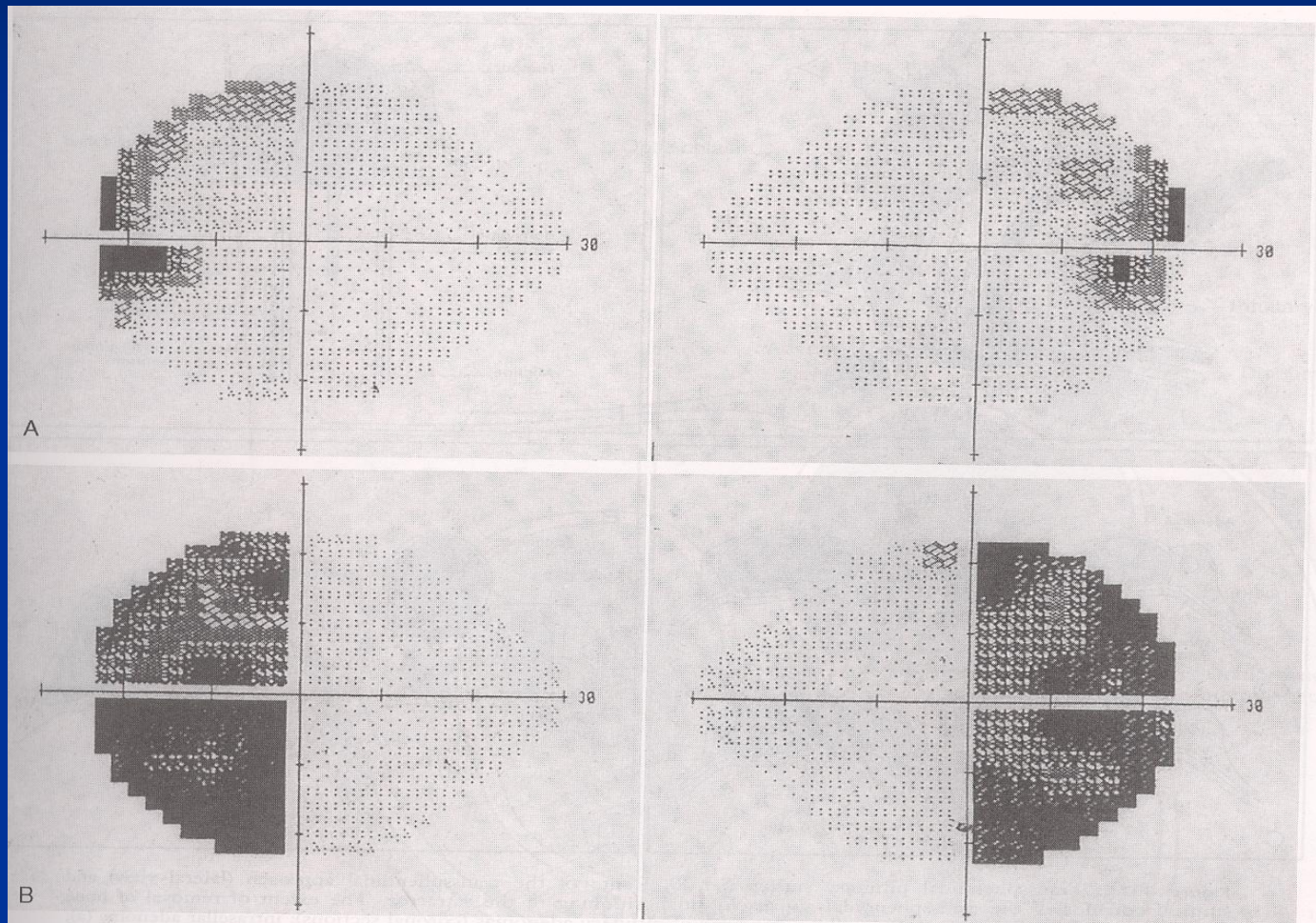


Figure 8-12. Threshold field test showing bitemporal hemianopsia in a patient with pituitary tumor compressing the optic chiasma (A) and superior bitemporal field cuts (B).

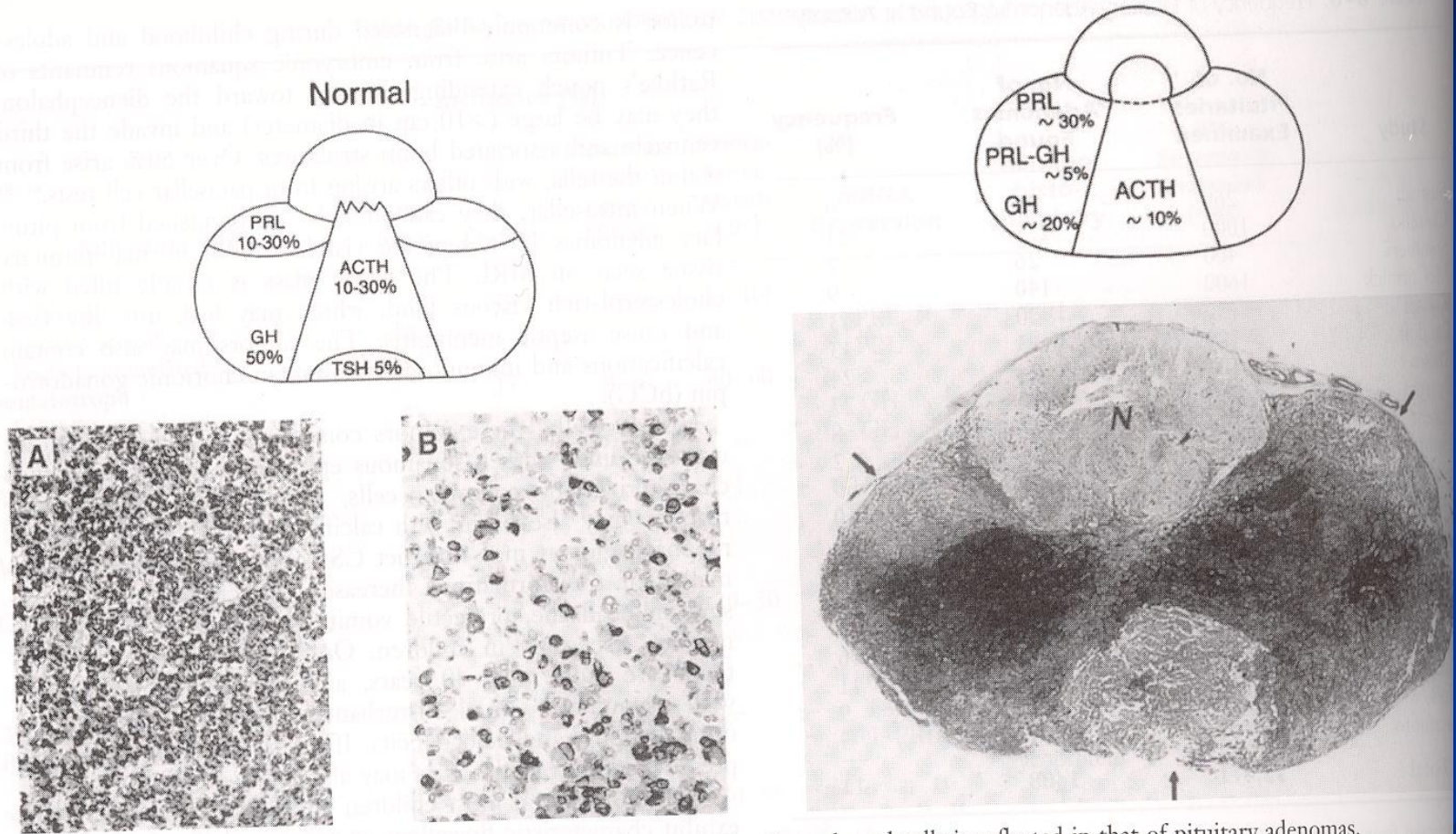


Figure 8-8. Schematic of the distribution of normal adenohypophyseal cells is reflected in that of pituitary adenomas. Nonfunctioning tumors, however, are typically macroadenomas that efface pituitary landmarks. The localization and frequency of functioning microadenomas reflect the maximal concentration of their corresponding normal pituitary cells. (From Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd RV, Kovacs K. Pathology of pituitary adenomas and pituitary hyperplasia. In Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV [eds]. Diagnosis and Management of Pituitary Tumors. Totowa, NJ, Humana Press, 2001, pp 91-154.)

Table 8-9. Screening Tests for Functional Pituitary Adenomas

Condition	Test	Comments
Acromegaly	IGF-I	Interpret IGF-I relative to age- and gender-matched controls
	OGTT with GH obtained at 0, 30 and 60 min	Normal subjects should suppress growth hormone to $<1 \mu\text{g/L}$
Prolactinoma	Serum PRL level Exclude medications	MRI of the sella should be ordered if PRL levels elevated
Cushing's disease	24-hr urinary free cortisol Dexamethasone (1 mg) at 11 PM and fasting plasma cortisol measured at 8 AM ACTH assay	Ensure urine collection is total and accurate Normal subjects suppress to $<5 \mu\text{g/dL}$ Distinguishes adrenal adenoma from ectopic ACTH or Cushing's disease.

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; IGF-I, insulin-like growth factor I; MRI, magnetic resonance imaging; OGTT, oral glucose tolerance test; PRL, prolactin.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΓΚΩΝ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

■ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:

-μικροί ή μεσαίου μεγέθους όγκοι με μικρή ή μέτρια υπερεπιπιακή επέκταση

-όταν υπάρχει αντένδειξη για εγχείρηση ή άρνηση του ασθενούς

-ως μετεγχειρητική συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με διηθητικούς ή μερικώς αφαιρεθέντες όγκους

■ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

■ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΔΟΠΑΜΙΝΗΣ

■ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΟΚΤΡΕΟΤΙΔΗ

ΑΚΡΟΜΕΓΑΛΙΑ ΚΑΙ ΓΙΓΑΝΤΙΣΜΟΣ

- ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ: Η υπερέκκριση GH προκαλεί την τυπική εμφάνιση της ακρομεγαλίας με διόγκωση των προσωπικών χαρακτηριστικών, των άκρων χεριών και ποδών. Η παρουσία αυξημένων ποσοτήτων GH πριν ολοκληρωθεί η σύγκλιση των επιφύσεων οδηγεί σε υψηλό ανάστημα (γιγαντισμός μπορεί να προκληθεί αν η διαδικασία αυτή ξεινήσει στην παιδική ηλικία). Άλλες κοινές εκδηλώσεις είναι:
 - αυξημένη εφίδρωση
 - Σο καρπιαίου σωλήνα
 - εμφυλιστική αρθρίτιδα
 - υπέρταση
 - διαταραχή ανοχής της γλυκόζης ή σακχαρώδης διαβήτης
 - ασβεστιουρία
 - γαλακτόρροια
 - άπνοια του ύπνου(αποφρακτική/κεντρική)



Figure 2-14 ■ Progression of acromegaly. A, Normal appearance (age 9). B, Possible coarsening of features (age 16). C, Well-established acromegaly (age 33). D, Severe acromegaly (age 52). E, X-ray film of a normal skull. F, X-ray film of skull of woman with acromegaly that demonstrates effects of acromegaly on morphologic features of skull. Sella turcica is enlarged as a result of growth of pituitary adenoma. Skull is thicker than normal, and protrusion of frontal ridge with enlargement of frontal sinuses is evident. (A to D from Clinical Pathological Conference, *Am J Med* 20:133, 1956. E and F courtesy Dr. C. Joe).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΚΡΟΜΕΓΑΛΙΑΣ

- Σε ασθενή με συμβατό κλινικό ιστορικό και εμφάνιση η διάγνωση της ακρομεγαλίας τίθεται σχετικά εύκολα.
 - α) Ο πιο αξιόπιστος έλεγχος περιλαμβάνει τον καθορισμό της απάντησης της GH στην p.o χορήγηση γλυκόζης. Φυσιολογικά η GH πέφτει σε χαμηλά επίπεδα ενώ αντίθετα σε ασθενείς με ακρομεγαλία μπορεί να παρατηρηθεί αιόμα και αύξηση της GH.
 - β) Σε απουσία άλλης σοβαρής πάθησης τα επίπεδα του IGF-1 είναι αυξημένα σε ασθενείς με ακρομεγαλία
 - γ) Σε συνδυασμό με το δυναμικό έλεγχο πρέπει να γίνονται και 2 ή 3 τυχαίες μετρήσεις της GH του ορού για να υπάρχει μια μέση τιμή προ της θεραπείας.
 - δ) Πρέπει να γίνεται και μέτρηση των βασικών τιμών της Purl , γιατί στο 40% των ασθενών υπάρχει μικτό αδένωμα που παράγει τόσο GH όσο και Purl
 - ε) Μετά την ορμονική διάγνωση θα πρέπει να γίνει έλεγχος του τουρηνικού εφιππίου με MRI και εξέταση των οπτικών πεδίων

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Η χειρουργική αντιμετώπιση προσφέρει καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα από την ακτινοβολία καθώς και τη δυνατότητα άμεσης πτώσης των επιπέδων της GH
- Συντηρητική θεραπεία:
 - Αγωνιστές δοπαμίνης(p.o): μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα της GH και του IGF-1 μόνο στη μειονότητα των ασθενών. Προς το παρόν χρησιμοποιούνται κυρίως ως συμπληρωματική θεραπεία μετά από χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοβολήσι.
 - Οκτρεοτίδη(συνθετικό ανάλογο της σωματοστατίνης):έχει καλύτερα αποτελέσματα από τη βρωμοκρυπτίνη αλλά η ανάγκη υποδόριας ένεσης της την καθιστά λιγότερο εύχρηστη.
- Η επιτυχής αντιμετώπιση της ακρομεγαλίας αποκαθιστά τη GH και τον IGF-1 σε φυσιολογικά επίπεδα και συχνά προκαλεί την υποχώρηση της διόγκωσης των μαλακών ιστών. Οι οστικές μεταβολές και η οστεοαρθρίτιδα συνήθως δε βελτιώνονται αλλά μπορεί να σταθεροποιηθούν.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

- Μετά τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται :
 - μέτρηση GH , IGF-1 , Prl σε τυχαίο δείγμα αίματος κάθε 6 μήνες τα πρώτα 2 ή 3 χρόνια και ακολούθως κάθε χρόνο
 - ακτινολογική αξιολόγηση της υπόφυσης σύμφωνα με το παραπάνω χρονοδιάγραμμα
 - μέτρηση Ft4?, τεστοστερόνης, ACTH κάθε 1-2 χρόνια
 - σε αρριετούς ασθενείς και ιδιαίτερα σε εκείνους με υπολειπόμενη υπερέκκριση της GH μπορεί να απαιτηθεί συνεχιζόμενη θεραπεία για Σ.Δ , υπέρταση , καρδιαγγειακές παθήσεις , αρθρίτιδα και περιοδική παρακολούθηση για πολύποδες και καρκίνο του παχέος εντέρου.

ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΩΜΑΤΑ

■ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ:

Πρόκειται για τα συχνότερα αδενώματα της υπόφυσης . Η υπερπρολακτιναιμία στις γυναίκες προκαλεί:

- αμηνόρροια με ή χωρίς γαλακτορροια
- περιστασιακά αυτόματες μηνορραγίες
- στειρότητα ή σύντομη παραγωγική φάση του κύκλου
- υπερτρίχωση , αυξημένα ανδρογόνα

Στους άντρες:

- μειωμένη libido
- ανικανότητα

διάγνωση

- Αιτιολογία: Εκτός των υποφυσιακών αδενωμάτων η υπερπρολακτιναιμία συναντάται σε πληθώρα άλλων καταστάσεων(πιν)
- Απεικονιστικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται για τη διάκριση υποφυσιακών ή υποθαλαμικών μαζών από τις περιπτώσεις ‘λειτουργικής’ υπερπρολακτιναιμίας (κυρίως MRI)
- Εργαστηριακές μέθοδοι: απαιτούνται τουλάχιστον 3 μετρήσεις της Prl του ορού. Τιμές επίμονα $>200\text{ng/ml}$ σχεδόν πάντα σχετίζονται με αδένωμα της υπόφυσης . Επειδή οι τιμές της Purl σχετίζονται αδρά με τη μάζα του όγκου είναι δυνατόν σε μικρού μεγέθους αδενώματα η Purl να είναι χαμηλότερη από ότι σε άλλες καταστάσεις

Αιτία υπερπρολακτιναιμίας(1)

- Μεταβολές φυσιολογικών καταστάσεων
 - ύπνος , stress
 - μεταγευματικά (ιδίως σε γυναίκες)
 - κύηση(και στη ψευδοκύηση)
 - ερεθισμός της θηλής
 - βλάβες θωρακικού τοιχώματος ή θωρακικής μοίρας ΣΣ
 - υπογλυκαιμία
 - υποθυρεοειδισμός
 - επινεφριδική ανεπάρκεια
 - χρόνια νεφρική ανεπάρκεια , κίρρωση
 - έκκριση μεγάλου μοριακού βάρους προλακτίνης με μειωμένη βιοδραστικότητα (μακροπρολακτιναιμία)

Αιτία υπερπρολακτιναιμιας(2)

■ ΦΑΡΜΑΚΑ

- φαινοθειαζίνες ,βουτυροφαινόνες ,θειοξανθίνες
- βουσπιρόνη ,ολανζαπίνη ,ρισπεριδόνη
- μετοκλοπραμίδη , δομπεριδόνη , σουλπιριδία
- λαβεταλόλη , ΜΑΟ
- αμοξαπίνη ,ρεσερπίνη , α-μεθυλντοπα
- οιστρογόνα , οπιοειδή , βεραπαμίλη

■ ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΟΥ PIF ΣΤΗΝ ΥΠΟΦΥΣΗ

- πίεση του μίσχου της υπόφυσης από μάζες εντός ή άνωθεν του τουρκικού επιπέδου
- διατομή του μίσχου
- υποθαλαμική καταστροφή

■ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΩΜΑΤΑ

■ ΕΚΤΟΠΗ ΕΚΚΡΙΣΗ Prl ΑΠΟ ΕΞΩΥΠΟΦΥΣΙΑΚΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ(σπάνια)

■ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ

Θεραπεία

- Συντηρητική : Χρησιμοποιούνται αγωνιστές της δοπαμίνης και είναι πλέον θεραπεία εκλογής για πολλούς ασθενείς. Η βρωμοκρυπτίνη , περγολίδη και η καβεργολίνη είναι ισχυροί καταστολείς της έκκρισης της Prl , μειώνουν την Prl του ορού ,εξαφανίζουν τη γαλακτόρροια και αποκαθιστούν τη φυσιολογική γοναδική λειτουργία στους περισσότερους ασθενείς.
- Χειρουργική ή ακτινοβολήση: Δεν είναι πλέον μέθοδοι εκλογής

TSH-ΕΚΚΡΙΤΙΚΑ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ

- Σπάνια (<2% του συνόλου των αδενωμάτων)
- Τυπικά οι ασθενείς παρουσιάζουν υπερθυρεοειδισμό με ανιχνεύσιμα ή αυξημένα επίπεδα TSH
- Η TSH του ορού παρουσιάζει μικρή ανταπόκριση στη χορήγηση TRH , ενώ τα επίπεδα της α-υπομονάδας και ο μοριακός της λόγος προς την TSH είναι αυξημένα.
- 1/3 των αδενωμάτων αυτών παράγουν και άλλες ορμόνες , κυρίως GH και Prl.
- Θεραπεία: Χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοβολήση

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΕΝΟΥ ΤΟΥΡΚΙΚΟΥ ΕΦΙΠΠΙΟΥ

- ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ: Υπάρχουν 2 τρόποι δημιουργίας κενου εφιπίου

α) Συχνότερα το κενό εφίππιο ανευρίσκεται χωρίς την παρουσία όγκου. Τότε καλείται πρωτοπαθές κενό τουρκικό εφίππιο.

Πιστεύεται ότι οφείλεται σε συγγενές έλλειμμα του διαφράγματος του εφιπίου που επιτρέπει την είσοδο ΕΝΥ. Οι φυσιολογικές πιέσεις του ΕΝΥ προκαλούν συμπίεση της υπόφυσης και διόγκωση του εφιπίου. Βρίσκεται συχνότερα σε παχύσαρκες, μεσήλικες γυναίκες. Η υποφυσιακή λειτουργία είναι συνήθως φυσιολογική

β) Δευτεροπαθές κενό τουρκικό εφίππιο δημιουργείται μετά από έμφρακτο, συρρίκνωση (π.χ από βρωμοκρυπτίνη) ή καταστροφή (με εγχείρηση ή ακτινοβολήση) αδενωματώδους ή υπερπλαστικής υπόφυσης. Σε αυτή την περίπτωση η διόγκωση του εφιπίου οφείλεται στην αρχική αύξηση του όγκου. Η υπολειπόμενη υπόφυση μπορεί να λειτουργεί κανονικά ή να παρουσιάζει κάποια βλάβη σχετική με την πρωτοπαθή διαταραχή ή τη θεραπεία της.

- **ΔΙΑΓΝΩΣΗ:** Οι περισσότερες περιπτώσεις αναγνωρίζονται ως τυχαία ευρήματα σε CT ή MRI που γίνονται με άλλες ενδείξεις. Σε λιγότερους ασθενείς το διογκωμένο τουρηνικό εφίππιο ανευρίσκεται σε απλές ακτινογραφίες κρανίου. Ο ενδοκρινολογικός έλεγχος σε άτομα με υποψία πρωτοπαθούς τουρηνικού εφίππιου πρέπει να διατηρείται στο ελάχιστο(Prl , Ft4 , τεστοστερόνη) , ενώ αντίθετα άτομα με ενδοκρινολογικά συμπτώματα ή ιστορικό ενδεικτικό προηγούμενης υποφυσιακής βλάβης μπορεί να απαιτήσουν λεπτομερέστερο έλεγχο
- **ΘΕΡΑΠΕΙΑ:** Συνήθως δεν απαιτείται καμία θεραπεία σε πρωτοπαθές τουρηνικό εφίππιο ενώ ορμονική υποκατάσταση μπορεί να απαιτηθεί σε δευτεροπαθές που σχετίζεται με αδένωμα της υπόφυση. Υπάρχουν 2 μόνο ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση:
 - α) διαταραχές οπτικού πεδίου λόγω εισόδου του οπτικού χιάσματος στο άνοιγμα του διαφράγματος
 - β) ρινόρροια ENY

ΚΡΑΝΙΟΦΑΡΥΓΓΙΩΜΑ

- Όγκοι εμβρυϊκής προέλευσης προερχόμενοι από το θύλακο του Rathke που είναι δυνατόν να παραμείνουν αδιάγνωστοι για αρκετά χρόνια.
- Μέγιστη επίπτωση στη 2η δεκαετία
- Υφή: 55-60% κυστική ,15% συμπαγής , 25-30% συνδυασμός
- Εντοπίζεται άνωθεν του εφίππιου και καθώς αυξάνεται πιέζει το οπτικό χίασμα , τον υποθάλαμο , και την υπόφυση προκαλώντας αύξηση της ενδοκρανιού πίεσεως , οπτικές διαταραχές , ενδοκρινή υπολειτουργία ,υπερπρολακτιναιμία και διανοητικές διαταραχές.
- Διαγιγνώσκεται απεικονιστικά με CT ή MRI
- Θεραπεία:Χειρουργική αφαίρεση , ακτινοβολήση ή συνδυασμός τους

**ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
ΑΝΤΙΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ**

ΡΥΘΜΙΣΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ADH

- Η ADH είναι ένα εννεαπεπτίδιο που παράγεται στον υπεροπτικό και τον παρακιοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου. Μεταφέρεται από τους πυρήνες αυτούς στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης με τη συνδρομή των νευροφυσινών. Διαταραχές της δομής των νευροφυσινών έχουν επίδραση στο μεταβολισμό της ADH οδηγώντας θεωρητικά σε μείωση της διαθέσιμης ποσότητας της.
- ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ADH
 1. Ωσμωτικότητα πλάσματος: Είναι ο σημαντικότερος παράγοντας ρύθμισής της έκκρισης. Αλλαγές της τάξεως του 1-2% στην ωσμωτικότητα του πλάσματος προκαλούν διέγερση ειδικών ωσμουποδοχέων και μεταφορά του μηνύματος στους υποθαλαμικούς πυρήνες που παράγεται η ADH. Η σχέση μεταξύ ωσμωτικότητας και συγκέντρωσης ADH είναι γραμμική. Σε υγιείς ενήλικες το όριο για την έκκριση της ADH είναι 284,3mOsm/kg. Κάτω από αυτό η έκκριση της ADH είναι μειωμένη ενώ πάνω από αυτό αυξάνεται γραμμικά και φτάνει στο μέγιστό της όταν η ωσμωτικότητα είναι 295mOsm/Kg, οπότε και τα ούρα φθάνουν στο μέγιστό της συγκέντρωσής τους

2. ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΛΗΡΩΣΗ:

Ο καρδιακές κοιλότητες ,το αορτικό τόξο και οι καρωτιδιοί κόλποι διαθέτουν μηχανοϋποδοχείς υψηλών πιέσεων που κάτω από φυσιολογικές συνθήκες αναστέλλουν τονικά την απελευθέρωση της ADH.Κάθε κατάσταση ανεπαρκούς αρτηριακής πλήρωσης (αιμορραγία , μείωση συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων ,απώλειες στον τρίτο χώρο κ.α)προκαλούν απώλεια της τονικής αυτής αναστολής και επομένως κατακράτηση νερού.Το σύστημα αυτό ρύθμισης είναι λιγότερο ευαίσθητο από εκείνο των ωσμοϋποδοχέων αλλά όταν ενεργοποιηθεί είναι εκείνο ο κύριος ρυθμιστής(οπότε και μπορεί να προκληθεί υπονατριαιμία)

3.ΑΛΛΑ ΜΗ ΩΣΜΩΤΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ

Υπάρχουν πολλαπλά τέτοια ερεθίσματα όπως η ναυτία , διάφορα φάρμακα και η IL-6(προκαλεί απελευθέρωση της ADH)

ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ADH ΣΤΟ ΝΕΦΡΟ

- Συνδέεται με τους V2 υποδοχείς των αθροιστικών σωληναρίων και ρυθμίζει τη συγιέντρωση των ούρων μέσω της αύξησης της διαπερατότητας των αθροιστικών σωληναρίων τόσο για το νερό όσο και για την ουρία.
- ΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΝΕΡΟΥ
 - Βραχυπρόθεσμη δράση: Ταχεία έναρξη δράσης αλλά και ταχεία αναστροφή της. Προκαλείται από την ενσωμάτωση ήδη προσχηματισμένων ενδοκυτταριών νεροπορινών στη μεμβράνη του αθροιστικού σωληναρίου.
 - Μακροπρόθεσμη δράση: Απαιτεί την έκθεση σε ADH για τουλάχιστον 24h. Δρα αυξάνοντάς την ενδοκυττάρια ποσότητα των νεροπορινών
- ΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΟΥΡΙΑΣ

Αυξάνει τη διαπερατότητα του αθροιστικού σωληναρίου για την ουρία προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο την αύξηση της ωσμωτικότητας της μυελώδους μοίρας του νεφρού.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΔΙΨΑΣ

- Ρυθμίζεται κυρίως με βάση την ωσμωτικότητα του πλάσματος
- Η ανεπαρκής αρτηριακή πλήρωση ασκεί και αυτή ρυθμιστική δράση ακόμα και αν η ωσμωτικότητα του πλάσματος είναι φυσιολογική.
- Ο ωσμωτικός ουδός της δίψας είναι λίγο μεγαλύτερος από εκείνον για την απελευθέρωση της ADH.

ΑΠΟΙΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

- **ΟΡΙΣΜΟΣ:** Είναι η δίοδος μεγάλων ποσοτήτων διαλυμένων ούρων (γενικά $>30\text{ml/Kg}$ το 24h με ωσμωτικότητα ούρων $<300\text{ mOsm/Kg}$ και ειδικό βάρος <1010)
- **ΤΥΠΟΙ ΑΠΟΙΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ**

-ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΑΔ

ΟΡΙΣΜΟΣ: Κατάσταση υποτονικής πολυουρίας λόγω ανεπαρκούς ή πλήρους ελλείψεως της έκκρισης της ADH παρά την ύπαρξη επαρκών ερεθισμάτων και φυσιολογικής ανταπόκρισης του νεφρού στη δράση της.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ:

1. Πλήρης κεντρικός ΑΔ: αδυναμία σύνθεσης ή απελευθέρωσης ADH
2. Μερικός κεντρικός ΑΔ: αδυναμία σύνθεσης ή απελευθέρωσης επαρκούς ποσότητας ADH

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ:

- A) Οικογενής κεντρικός ΑΔ: σπάνια διαταραχή κληρονομούμενη κατά τον αυτοσωματικό κυρίαρχο τύπο με ποικίλη έκφρασή στα διάφορα μέλη της οικογένειας
- B) Επίκτητος κεντρικός ΑΔ: → ΠΙΝ.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ: Η πολυουρία οφείλεται στην αδυναμία έκκρισης επαρκούς ποσότητας ADH για να διατηρηθεί η ομοιόσταση του νερού.

ΑΙΤΙΑ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΑΠΟΙΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ(1)

■ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ(μη επίκτητες)

-οικογενής

-ιδιοπαθής

■ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ(επίκτητες)

-Τραυματικής αιτιολογίας

1.ατυχήματα(π.χ τραύμα κεφαλής)

2.ιατρογενής(π.χ χειρουργική επέμβαση

-Όγκοι

1.κρानιοφαρυγγίωμα

2.πρωτοπαθή υποφυσιακά αδενώματα

3.μεταστατική νόσος(καρκίνος μαστού, πνεύμονα)

4.οξεία λευχαιμία

-Κοκκιωματώδεις παθήσεις

1.σαρκοείδωση

2.ιστιοκυτταρική

3.φυματίωση

ΑΙΤΙΑ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΑΠΟΙΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ(2)

■ Λοιμώξεις

-μηνιγγίτιδα

-εγκεφαλίτιδα

Αγγειακής αιτιολογίας

-ανευρύσματα

-σύνδρομο Sheehan

-υποξική εγκεφαλοπάθεια

Φάρμακα

-Διφαινυλδαντοΐνη

Αλκοόλ

Λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα (σπάνια:συνήθως προσβάλλει την πρόσθια υπόφυση)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Πολυουρία και πολυδιψία τόσο κατά την ημέρα όσο και τη νύχτα
- Η αποβολή ούρων ποικίλλει από λίγα λίτρα έως και 20L/d
- Η ωσμωτικότητα του πλάσματος και η ηλεκτρολυτική ισορροπία καθορίζεται από την αιεραιότητα του μηχανισμού της δίψας και την πρόσβαση του ασθενούς σε νερό.
- Όταν ο άποιος διαβήτης είναι αποτέλεσμα χειρουργικής ή τραυματικής βλάβης στην περιοχή του υποθάλαμου-οπίσθιας υπόφυσης μπορεί να έχει τριφασική πορεία
 - 1η φάση:μεταβατικός ΑΔ (παρουσιάζεται εντός 24h από την προσβολή και λύεται εντός λίγων ημερών
 - 2η φάση:SIADH για 5-7 ημέρες
 - 3η φάση:εικόνα ΑΔ που μπορεί να παραμείνει μόνιμα ή να υποχωρήσει

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Η διάγνωση του κεντρικού άποιου διαβήτη προϋποθέτει τον αποκλεισμό άλλων αιτιών πολυουρίας.
- Η νεφρική ανταπόκριση στην ADH δεν θέτει τη διάγνωση του κεντρικού άποιου διαβήτη καθώς τόσο ασθενείς με πρωτοπαθή πολυδιψία όσο και ασθενείς με θετικό ισοζύγιο υγρών μετεγχειρητικά ανταποκρίνονται στη βαζοπρεσσίνη με μείωση της αποβολής ούρων
- Η κλασική εικόνα περιλαμβάνει την υποτονική πολυουρία με φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη ωσμωτικότητα πλάσματος και αναντίστοιχα χαμηλή τιμή ADH σε αντίθεση με την πρωτοπαθή πολυδιψία όπου η ωσμωτικότητα πλάσματος είναι χαμηλή.

ΝΕΦΡΟΓΕΝΗΣ ΑΠΟΙΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

- **ΟΡΙΣΜΟΣ:** Κατάσταση υποτονικής πολυουρίας λόγω έλλειψής νεφρικής ανταπόκρισης στη δράση της ADH. Χαρακτηρίζεται από επίμονη υποτονική πολυουρία με παρουσία επαρκών επιπέδων ADH και αποτυχία της εξωγενούς χορήγησης ADH να μειώσει τον όγκο των ούρων ή να αυξήσει την ωσμωτικότητα τους εκτός αν η διαταραχή είναι μερική.
- **ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ(ΠΙΝ)**
- **ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ:**
 - Πλήρης: ολοκληρωτική αδυναμία ανταπόκρισης στη βαζοπρεσίνη
 - Μερική: ανταπόκριση στη βαζοπρεσίνη σε φαρμακολογικές δόσεις

ΑΙΤΙΑ ΝΕΦΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΠΟΙΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

■ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ

- Οικογενής X-φυλοσύνδετος υπολειπόμενος(μετάλλαξη στο V2 υποδοχέα)(συχνότερη γενετική μορφή)
- Αυτοσωματικός υπολειπόμενος(μετάλλαξη στο γονίδιο της νεροπορίνης)
- Αυτοσωματικός κυρίαρχος(μεταλλαξή στο γονίδιο της νεροπορίνης)

■ ΕΠΙΚΤΗΤΑ

- Φάρμακα: Λίθιο , δεμεικλοκυκλίνη , μεθοξυφλουράνη
- Μεταβολικά: υποκαλιαιμία , υπερασβεστιαμία-υπερασβεστιουρία
- Καλοήθης υπερπλάσια προστάτη , νευρογενής κύστη
- Αγγειακά : δρεπανοκυτταρική νόσος ή στίγμα
- Διηθητικά: Αμυλοείδωση
- Δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Ο οικογενής νεφρογόνος άποιος διαβήτης εμφανίζεται πολύ νωρίς στη βρεφική ηλικία με υποτονική πολυουρία και ηλεκτρολυτικές διαταραχές .
- Ο χρόνος εμφάνισης των επίκτητων τύπων εξαρτάται από την υποκείμενη παθολογική διεργασία.

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΠΟΛΥΔΙΨΙΑ

■ ΔΙΨΟΓΕΝΗΣ ΑΠΟΙΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ:

Άτομα με διψογενή άποιο διαβήτη έχουν φυσιολογικό ωσμωτικό ουδό για την απελευθέρωση της ADH αλλά ο ωσμωτικός ουδός της δίψας είναι χαμηλότερός από εκείνον της ADH. Αυτή η διαταραχή οδηγεί σε συνεχή υποτονική πολυουρία γιατί η ωσμωτικότητα του πλάσματος διατηρείται συνεχώς σε επίπεδα χαμηλότερα του ουδού για την απελευθέρωση της ADH.

■ ΨΥΧΟΓΕΝΗΣ ΠΟΛΥΔΙΨΙΑ:

Κατασταση καταναγκαστικής κατανάλωσης νερού σε άτομα με υποκείμενη ψυχοπαθολογία

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΛΥΟΥΡΙΑΣ

■ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΣΤΕΡΗΣΗΣ ΥΓΡΩΝ

Κατά τη δοκιμασία στερούνται όλα τα υγρά με σκοπό την πρόκληση αφυδάτωσης παρέχοντας έτσι ένα ισχυρό ερέθισμα για την έκκριση της ADH. Η χρονική διάρκεια της στέρησης εξαρτάται από την κλινική εικόνα και κυμαίνεται μεταξύ 4 και 18 ωρών, ενώ στο διάστημα αυτό η ωσμωτικότητα των ουρών ελέγχεται κάθε ώρα. Δοκιμασία διακόπτεται όταν σε 3 συνεχόμενα δείγματα ούρων οι ωσμωτικότητες διαφέρουν $<30 \text{ mOsm/kg}$ ή όταν υπάρχει απώλεια βάρους $>5\%$.

- Προφυλάξεις: αποφυγή φαρμάκων που επηρεάζουν την έκκριση ή δράση της ADH, καφεΐνης, αλκοόλ, καπνίσματος και παρακολούθηση για καταστάσεις που μπορούν να αποτελέσουν μη ωσμωτικά ερεθίσματα έκκρισης της βαζοπρεσίνης (ναυτία, υπόταση)

■ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

- Φυσιολογικά η στέρηση υγρών αποτελεί ερέθισμα για μέγιστη έκκριση βαζοπρεσσίνης και μέγιστη συγκέντρωση ούρων.
- Πρωτοπαθή πολυδιψία: Η αδυναμία αύξησης της ωσμωτικότητας των ούρων πάνω από την ωσμωτικότητα του πλάσματος πρακτικά αποκλείει την πρωτοπαθή πολυδιψία
- Πλήρης ΑΔ: Τόσο στον κεντρικό όσο και στο νεφρογενή πλήρη ΑΔ η ωσμωτικότητα των ούρων δεν υπερβαίνει την ωσμωτικότητα του πλάσματος.
- Μερικός ΑΔ: Άτομα με μερικό ΑΔ(κεντρικός/νεφρογενής) έχουν ωσμωτικότητες ουρών μεγαλύτερες από την ωσμωτικότητα του πλάσματος.

■ ΕΓΧΥΣΗ ΥΠΕΡΤΟΝΙΚΟΥ ΟΡΟΥ

Μεθοδος και ερμηνεία: Πραγματοποιείται έγχυση 3% NaCl και μετράται η ADH του πλάσματος όταν η ωσμωτικότητα και η συγκέντρωση του Na γίνουν $> 295\text{mOsm/Kg}$ και 145mEq/l αντίστοιχα. Σε ασθενείς με νεφρογενή άποιο διαβήτη ή πρωτοπαθή πολυδιψία η απελευθέρωση της ADH σε απάντηση της υπερτονικότητας είναι φυσιολογική ενώ στον κεντρικό ΑΔ θα παρατηρηθεί μικρή ή καθόλου αύξηση της έκκρισης.

■ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ DDAVP:

Μέθοδος διάκρισης μεταξύ μερικού νεφρογενή και μερικού κεντρικού ΑΔ.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

■ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΥΓΡΩΝ:

Ευτυχώς οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ανέραιο τον μηχανισμό τη δίψας οπότε αντιλαμβάνονται οι ίδιοι τις ανάγκες τους σε νερό. Πρόβλημα δημιουργείται σε εκείνους τους λίγους που δεν ανήκουν στην παραπάνω ομάδα , οπότε και απαιτείται στενή παρακολούθηση των αποβαλλομένων και προσλαμβανομένων υγρών και αντίστοιχες ρυθμίσεις. Απαραίτητη η δυνατότητα και διευκόλυνση πρόσβασης σε νερό όλων των ασθενών.

■ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ADH

-L-αργινίνη-βαζοπρεσσίνη

-DDAVP

-Άλλοι παράγοντες: χλωροπροπαμίδη , καρβαμαζεπίνη , κλοφιβράτη ,θειαζιδικά διουρητικά ,ινδομεθακίνη

ΘΕΡΑΠΕΙΑ(2)

- ΝΕΦΡΟΓΕΝΗΣ ΑΠΟΙΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ:

Θειαζιδικά διουρητικά και ήπια στέρηση NaCl

- ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΠΟΛΥΔΙΨΙΑ:

Κύρια θεραπεία είναι η τροποποίηση της συμπεριφοράς

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΡΟΣΦΟΡΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΝΤΙΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ(SIADH)

- **ΟΡΙΣΜΟΣ:** κατάσταση ισοογκαιμικής υπονατριαιμίας με μικρότερη του φυσιολογικού διάλυση των ούρων λόγω της αδυναμίας ρύθμισης της έκκρισης της ADH από ωσμωτικά ή μη ωσμωτικά ερεθίσματα.
- **ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ:** Υπονατριαιμία αναπτύσσεται λόγω της συνεχούς έκκρισης της ADH παρά τη χαμηλή ωσμωτικότητα πλάσματος. Πιθανός υπεύθυνός παράγοντας τουλάχιστον στις φλεγμονώδεις καταστάσεις είναι οι κυτταροκίνες και κύρια η IL-6.
- **ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ(πιν)**

ΑΙΤΙΑ ΣΙΑΔΗ

■ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΝΣ

-τραύμα κεφαλής

-λοιμώξεις: μηνιγγίτιδα , εγκεφαλίτιδα , απόστημα

-θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου

-νεοπλασίες ΚΝΣ

-Guillain-Barre

-επιληψία , πορφυρία , υδροκέφαλος

-σκλήρυνση κατά πλάκας , ψυχώσεις , Shy-Dragger

■ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

-λοιμώξεις: πνευμονία , φυματίωση, αποστήματα , εμπύημα

-άσθμα , πνευμοθώρακας

-θετικής πίεσης αερισμός , κυστική ίνωση

ΑΙΤΙΑ ΣΙΑΔΗ(2)

■ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ:

Καρκίνος πνεύμονα(ιδίως μικροκυτταρικός) , παγκρέατος ,12δακτύλου , κύστης και προστάτη

Λέμφωμα ,λευχαιμία

Σάρκωμα Ewing , μεσοθηλίωμα

Θύμωμα

■ ΦΑΡΜΑΚΑ:

Καρβαμαζεπίνη , χλωροπροπαμιδή , κλοφιβράτη ,

κυκλοφωσφαμίδη , δεσμοπρεσσίνη , SSRI ,

αλοπεριδόλη , MAO , νικοτίνη

φαινοθειαζίνη , θειαζιδικά διουρητικά , τρικυκλικά

αντικαταθλιπτικά

■ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ:

Εμφανίζονται κυρίως λόγω του εγκεφαλικού οιδήματος . Το τελευταίο εξαρτάται από το βαθμό και ρυθμό μείωσής του Na στον ορό. Τέτοια συμπτώματα είναι :
ανορεξία , κεφαλαλγία , ναυτία , έμετοι και κοιλιακά άλγη
(πιο συχνά όταν το Na <125 mEq/l)

■ ΔΙΑΓΝΩΣΗ:

Προϋποθέτει την ύπαρξη μιας κατάστασης υποωσμωτικής υπονατραιμίας σε ισοογκαιμικό ασθενή με απουσία υποθυρεοειδισμού ή και επινεφριδιακής ανεπάρκειας καθώς και ηπατικής , καρδιακής και νεφρικής δυσλειτουργίας. Αν και η διάκριση του υπερογκαιμικού (ασίτης , οίδημα) ασθενούς από τον ισοογκαιμικό είναι σχετικά εύκολη , δεν ισχύει το ίδιο και με τη διάκριση του ισοογκαιμικού ασθενούς από τον υποογκαιμικό με νεφρική απώλεια άλατος αφού η συγκέντρωση Na των ούρων όσο και η κλασματική απέκκριση Na είναι η ίδια(πιν). Η διάκριση μπορεί να γίνει χορηγώντας 1 lt 0.9%NaCl IV σε 24h για 2 ημέρες. Αν βελτιωθεί η υπονατραιμία >5mEq/l , τότε πιθανότατα ο ασθενής ήταν υποογκαιμικός , αντίθετα στην SIADH αυτός ο χειρισμός δεν αλλάζει τη συγκέντρωσή του Na.

Σύγκριση υπονατρηαιμικών καταστάσεων

Διάγνωση	Κατάσταση όγκου	Συγκέντρωση Na ουρών	Κλασματική απέκκριση Na(%)
SIADH	ισοογκαιμικός	>20	>1
Απώλεια άλατος			
■ Νεφρική	υποογκαιμικός	>20	>1
■ Εξωνεφρική	υποογκαιμικός	<10	<1
Υπονατρηαιμία εξ αραιώσεως	υπερογκαιμικός	<10	<1

Θεραπεία

- Αντιμετώπιση της υποκείμενης παθολογικής κατάστασης καθώς και της υπονατριαιμίας

