



SINDROAME HIPOTALAMICE

continuare

Hipogonadism hipogonadotrop permanent

ETIOLOGIE

1. Tumori SNC / boli infiltrative
2. Chiste de pungă Rathke
3. Defecte genetice
 - Sindrom Kallmann (*KAL1, FGFR1, PROK/PROKR2, FGF8, CHD 7*)
 - Hipogonadism hipogonadotrop idiopatic (*GNRHR, GNRH1, GPR54, FGFR1, TAC3, TACR3, NELF*)
 - Defecte în dezvoltarea axului HHG - deficite hipofizare multiple (*DAX1, SF1, HESX1, LHX3, PROP1*)
 - Hipogonadism hipogonadotrop și obezitate (*LEP, LEPR, PC1*)
4. Sindroame – Prader-Willi, Bardet-Biedl
5. Defecte de linie mediană – displazie septo-optică, hipopituitarism congenital
6. Infecții, traume SNC
7. Radioterapie / chimioterapie

Hipogonadism hipogonadotrop permanent

CLINIC

Raport M/F – 5/1

Deficitul GnRH poate fi prezent **la orice vârstă**

- **nou-născut**

- băieții – micropenis / criptorhidism (1/2 din cei cu micropenis au de deficit de GnRH izolat);
- fetele – nu au trăsături anormale

- **copilărie**

- anosmie (deficit KAL1);
- anomalii scheletice (cheilopalatoschizis / sindactilie – FGFR1)

- **pubertate**

- de la pubertate absentă → pubertate aproape normală;
- ginecomastie absentă (FSH sc → sc. Aromataza testiculară → sc E2)

- **adult**

- infertilitate și disfuncții sexuale

Hipogonadism hipogonadotrop permanent

CLINIC

Mai pot asocia

- defecte de linie mediană
- agenezie renală unilaterală
- sincinezii
- hiposmie

Nosologie

- Sd Kallmann = anosmie + deficit congenital GnRH
- Hipogonadism hipogonadotrop idiopatic (IHH) sau IHH normosmic = normoosmie + deficit congenital GnRH

Hipogonadism hipogonadotrop permanent

DIAGNOSTIC

Clinic

Biochimic

Steroizi sexuali – valori prepubertare

FSH, LH – valori scăzute sau normale

Ceilalți tropi hipofizari – normali

RMN reg hipotalamo-hipofizară normală



Hipogonadism hipogonadotrop permanent

Cauze de HH și sindrom Kalmann

1. Defecte în dezvoltarea bulbilor olfactivi și a neuronilor GnRH
2. Tulburarea activității funcționale în neuronii GnRH
3. Rezistența la GnRH
4. Defecte în formarea și descărcarea de gonadotropine intacte

Hipogonadism hipogonadotrop permanent

1. Defecte în dezvoltarea bulbilor olfactivi și a neuronilor GnRH

Etiopatogenie

- a. Mutații *KAL1* - codifică anosmina, cu rol în sinaptogeneză, adeziune celulară, morfogeneza bulbilor olfactivi (BO) și migrarea axonilor olfactivi.
 - transmitere X-linkată
 - se asociază cu sincinezie bimanuală și agenezie renală unilateral
- b. Mutații *FGFR1* - codifică receptorul implicat în dezvoltarea BO și neuronilor GnRH prin legare cu anosmina, dar și FGF8.
 - transmitere AD, 10% din cazurile de sindrom Kallman (SK) și IHH
 - variate grade de hipogonadism cu și fără anosmie
 - cheilopalatoschizis, agenezie dentară, anomalii oculare
 - unele cazuri pot avea reversibilitatea completă a deficitului GnRH.

Hipogonadism hipogonadotrop permanent

1. Defecte în dezvoltarea bulbilor olfactivi și a neuronilor GnRH

- c. Mutații în sistemul *PROK/PROKR2*- receptor cuplat cu protein G, exprimat în sistemul olfactiv ,nucleii arcuat și suprachiasmatic și eminiența median
 - mutații homozygote și heterozygote -10% din pacienții SK și IHH
 - forme reversibile complet după tratament cu testosterone
- d. Mutații în *CHD 7* - sdr CHARGE (-Coloboma, Anomalii cardiac-Heart, Atrezia coanelor nazale, Retard al creșterii și dezvoltării, Anomalii Genitale-hipogonadism hipogonadotrop) și/sau urinare, Anomalii ale urechii-Ear)

Hipogonadism hipogonadotrop permanent

2. Tulburarea activității funcționale în neuronii GnRH

- a. Mutații inactivatoare *GPR54* - receptor pentru kisspeptină de pe neuronii GnRH
 - 2-5% dintre pacienții normoosmici IHH
 - micropenis, criptotorhidism
 - amplitudini mici ale pulsurilor LH/niveluri nedetectabile de gonadotropi (ambele sexe)
 - nu s-au descris mutații ale Kisspeptinei
- b. Mutații *TAC3* și *TACR3* – HH normoosmic
- c. Mutații inactivatoare *LEP/LEPR* - hipogonadism și obezitate
- d. Mutație homozigotă a genei *GnRH1* - normoosmic HH

Hipogonadism hipogonadotrop permanent

3. Rezistența la GnRH

- 16-40% din IHH normosmic
- mutații inactivatoare GnRHR1 în domeniile extracelular, transmembranal sau intracelular
- transmitere AR
- în funcție de gradul tulburării receptorului → absența completă a pubertății până la pubertate incompletă
- nu răspund la terapia GnRH pulsatilă

Hipogonadism hipogonadotrop permanent

4. Defecte în formarea și descărcarea de gonadotropine intacte

Mutații ale subunităților β din lațurile LH și FSH

- Mutații inactivatoare β -LH

Fete

- pubertate normală
- menarha la timp / întârziată
- oligomenoree
- infertilitate prin absența ovulației
- ovare chistice

Băieți

- absența dezvoltării pubertare T sc
- azoospermie (hipoplazia celulelor Leydig)

- Mutații inactivatoare β -FSH

- dezvoltare pubertară incompletă
- amenoree primară la fete
- azoospermie la băieți

HIPOFIZA



HIPOFIZA – glanda pituitara

EMBRIOLOGIE

Lobul anterior = adenohipofiza ← punga Rathke = evaginare in tavanul cavitatii bucale primitive
- se extinde superior, se uneste cu evaginare a ventriculului III → Lobul posterior = neurohipofiza

Defecte de embriogeneza:

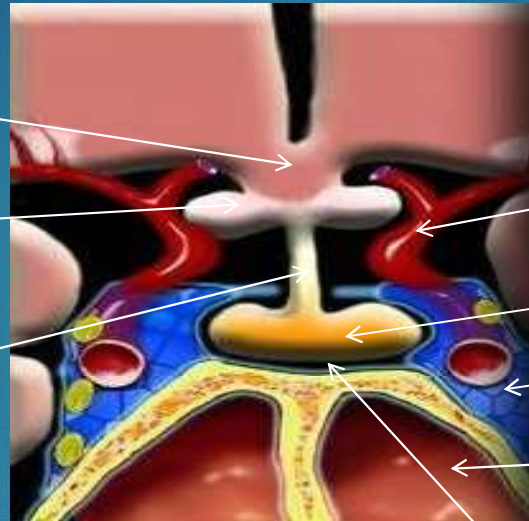
- Hipofiza faringiana
- Craniofaringiom

ANATOMIE

- forma ovoida – 15/10/5mm – 0,6g
- femei > barbati – volumul se dubleaza in sarcina
- localizata in saua turca = depresiune pe fata superioara a sinusului sfenoid

RAPORTURI ANATOMICE

Hipotalamus
Chiasma
optica
Tija hipotalamo
-hipofizara



A. carotida interna
Hipofiza
Sinus cavernos
Sinus sfenoid

Sinus cavernos:

- a. carotida interna
- nervii III, IV, VI
- ramura oftalmica a nv V

Dura mater
superior – orificiu = diafragm sellar
prin care trece tija si LCR

STRUCTURA HIPOFIZEI

LOB ANTERIOR ADENOHIPOFIZA (80% vol)	LOB POSTERIOR NEUROHIPOFIZA (20% vol)	LOB INTERMEDIAR
Celule • Somatotrope → GH • Lactotrope → PRL • Tireotrope → TSH • Corticotrope → POMC (ACTH) • Gonadotrope → FSH, LH • Cromofobe	= Terminatiile neuronilor magnocelulari hipotalamici = Depoziteaza • ADH • oxitocina	- Nu exista la om - Celulele lui se gasesc in adenohipofiza - Secreta POMC

ACTH

POMC → ACTH → α -MSH

→ CLIP

→ β -LPH → γ -LPH

→ β -endorfina

→ Fragment N-terminal

α -MSH – nu se secreta ca atare

- ACTH exces → R pt MSH → hiperpigmentare

ACTH - stimuleaza secretia de GC si androgeni SR

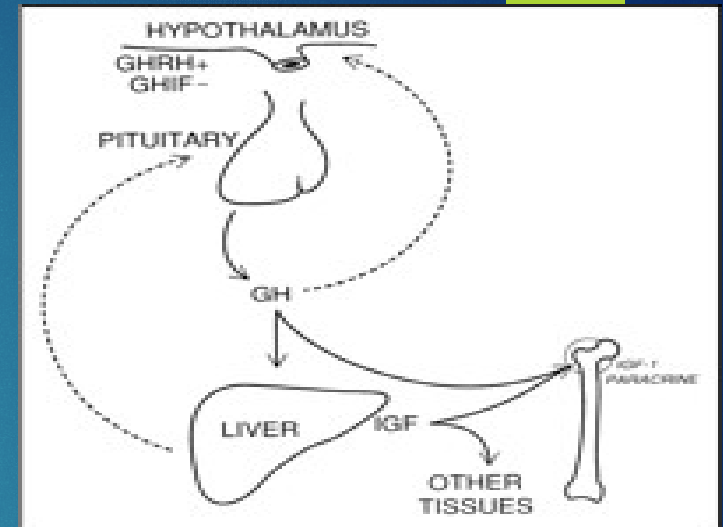
- 9 – 52 pg/ml

Actiunile **GH**:

Indirecte – IGF1 – crestere liniara

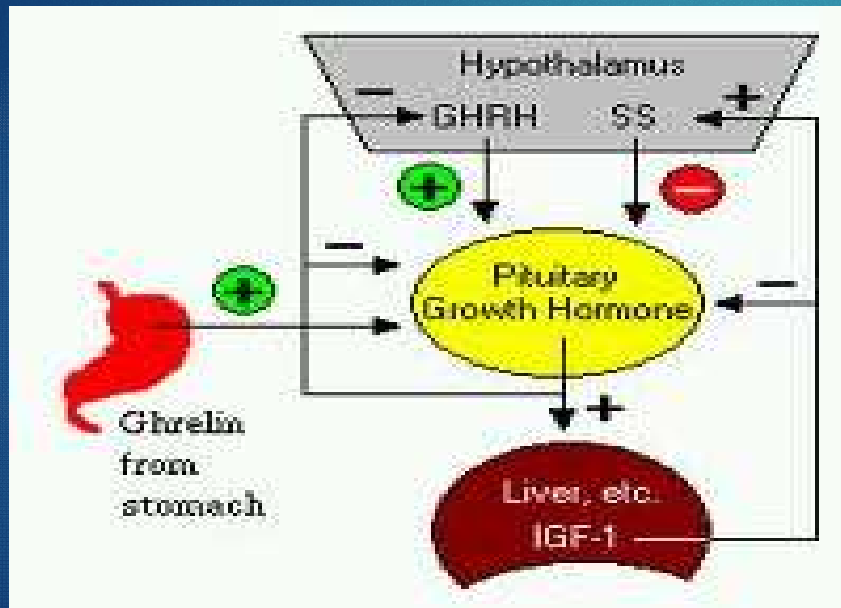
Directe – metabolice

- Anabolizant proteic:
- Lipolitic:
- mobilizeaza trigliceridele din depozite
- Hiperglicemiant:



Reglarea secretiei de GH

GHRH +
SS -
IGF1 -



Alti factori:

- neuropsihici:
 - somn +
 - stress +
- metabolici:
 - aminoacizi +
 - glucoza -
 - acizi grasi liberi –
 - post alimentar +
- farmacologici:
 - clonidina +
 - propranolol +

PROLACTINA

Concentratie plasmatica fiziologica:

- barbati: < 10ng/ml; femei: <20 ng/ml
- sarcina = 200-300 ng/ml (x 2 volum hipofiar)
- lactatie = 400 ng/ml initial, scade ulterior, lactatia fiind intretinuta prin supt

Actiunile PRL:

- stimuleaza lactatia pe o glanda mamara prelucrata in prealabil in timpul sarcinii de E2, P, insulina, GC, hormoni tiroidieni
- in timpul sarcinii E2 blocheaza actiunea lactogena a PRL
- dupa expulzia placentei (sursa E2) se declanseaza lactatia
- prin acelasi mecanism poate aparea galactoree dupa oprirea CO

REGLAREA SECRETIEI DE PRL

Mecanismul principal: **controlul inhibitor tonic** al hipotalamusului prin DOPAMINA

Factori stimulatori:

- TRH (PRL↑ in mixedem), serotonina
- factori neuropsihici: somn, stress, mecanism reflex:
 - supt/stimulare mamelonara
 - leziuni de perete toracic: traumatism, arsura, cicatrice, chirurgie, herpes zoster
 - leziuni medulare
 - anexite, cicatrici uterine

Factori farmacologici:

- + neuroleptice fenotiazinice (haloperidol)
antiemetice (metoclopramid, domperidon)
E2, spironolactona
- agonisti dopaminergici: bromocriptina, cabergolina

TSH

Glicoproteina formata din 2 subunitati:

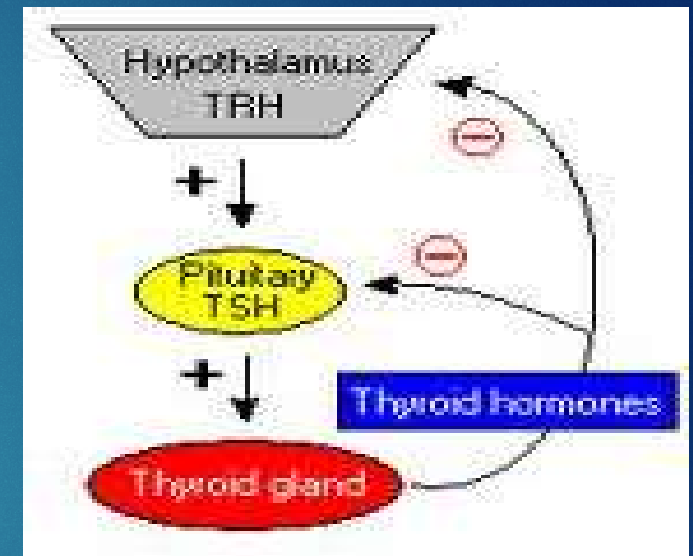
- α = comuna pt TSH, FSH, LH, hCG
- β = specifica, responsabila pt
 - imunoreactivitate
 - activitate biologica

Concentratie plasmatica: 0,5 – 4,5 μ UI/ml

Stimuleaza morfologic(trofic) si functional tiroida:

- toate etapele sintezei hormonilor tiroidieni
- sinteza tireoglobulinei
- circulatia tiroidiana

Reglarea secretiei



Alti factori inhibitori:

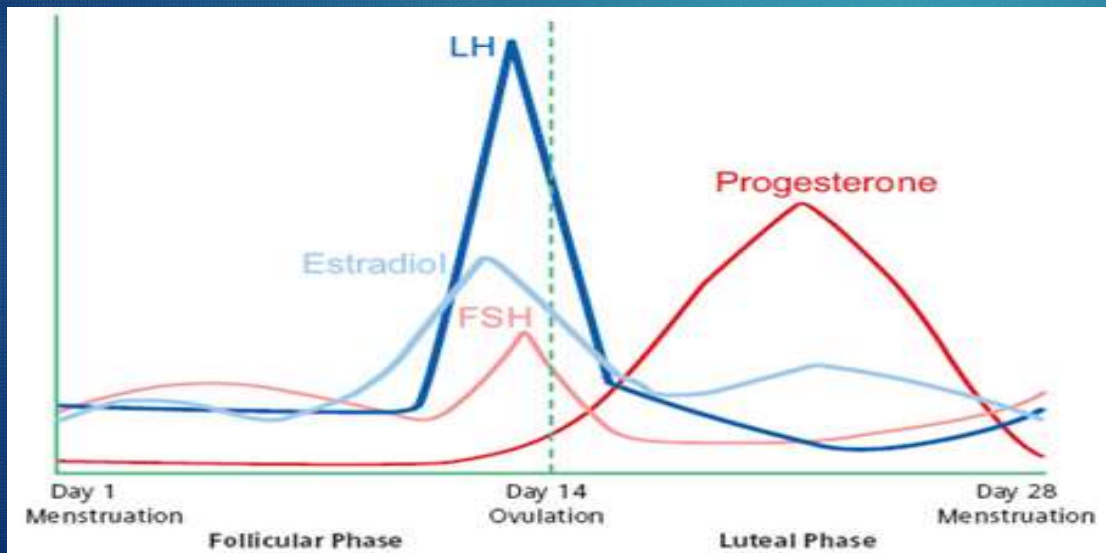
- SS
- dopamina
- GC exces

GONADOTROPII

Structura: subunitatea $\alpha + \beta$

hCG $\approx$ LH $\rightarrow$ mentine in functie corpul galben de sarcina

Concentratia plasmatica: • femei :



- barbati: concentratii similare celor din faza foliculara la femei

Actiunile gonadotropilor

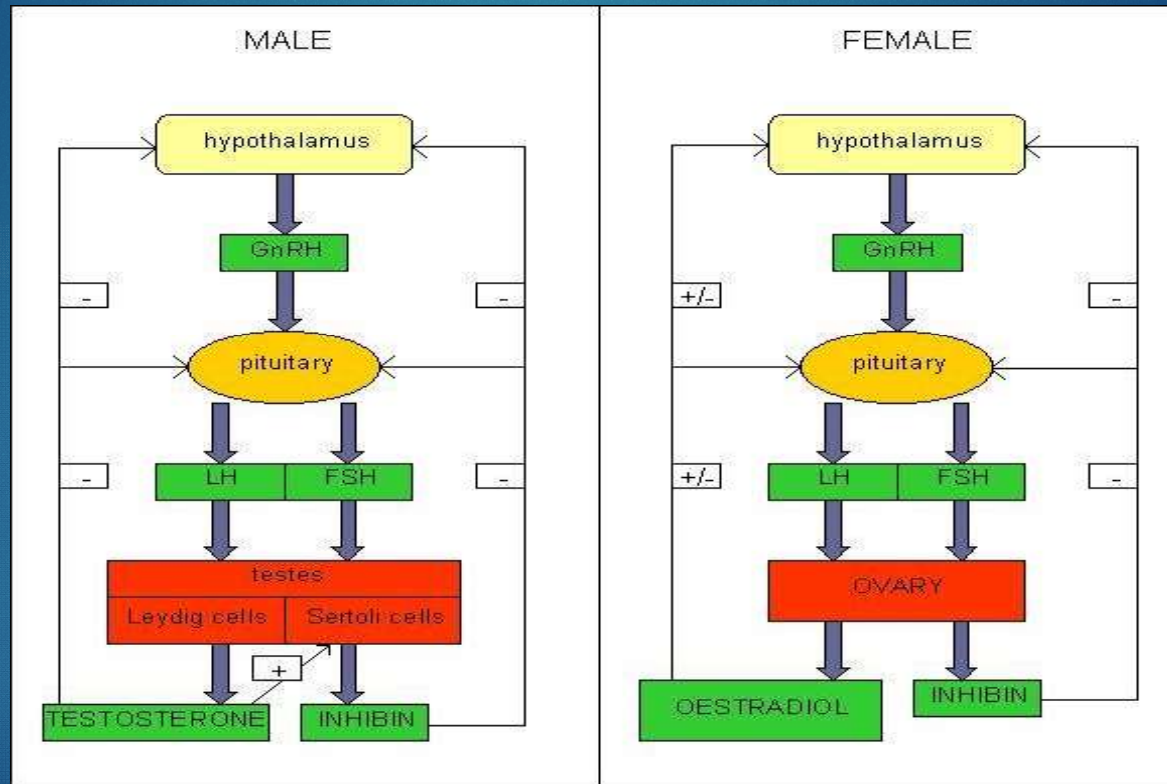
Barbati:

- **FSH** → stimuleaza spermatogeneza
 - indirect - celule Sertoli → androgen-binding protein → sechestreaza local testosteronul necesar spermatogenezei
- **LH** → celule Leydig → testosteron

Femei:

- **FSH** → cresterea foliculara + secretia de E2 (prin transformarea androgenilor in E2 sub act. aromatazei)
- **LH** → secretia de androgeni
 - secretia de P2 din corpul luteal
 - Peak LH → ovulatia

Reglarea secreției gonadotropilor



EVALUAREA HIPOFIZARA

Teste:

Bazale: PRL, TSH, FSH, LH, ACTH, GH

Dinamice (de stimulare/inhibitie)

Imagistic:

- Radiografia de sa turceasca – macroadenoame hipofizare
- RMN/CT:
 - micro/macroadenom
 - diametrul tijei
 - zona de extensie
 - raporturile cu structurile vecine

INSUFICIENTA HIPOFIZARA

Definitie: Consecinta deficitului hormonilor adenohipofizari.

Criteriu	Clasificare
Nr de hormoni deficitari	Globala = panhipopituitarism
	Partiala
	Selectiva
Gradul deficitului	Total
	Partial
Patogenie	Primara
	Secundara
Varsta instalarii	Adult
	Copil = nanism hipofizar
Viteza instalarii	Acuta (sd Sheehan)
	Cronica

ETIOLOGIE (1)

1. INVAZIV = prin tumori:
 - macroadenom hipofizar
 - craniofaringiom
 - meningiom
 - gliom
 - hemangiom
 - metastaze

2. INFILTRATIV:

- sarcoidoza
- histiocitoza
- hemocromatoza

3. IMUNOLOGIC:

- hipofizita autoimuna
(frecvent postpartum)

4. INFECTIOS: TBC, sifilis,
meningita, encefalita

5. IATROGEN:

- postchirurgical
- postradioterapie

6. TCC

7. GENETIC

ETIOLOGIE (2)

8. INFARCTIZARE

□ Sd Sheehan

- postpartum/postabortum
- hemoragie masiva → hTA → vasoconstrictia arterelor hipofizare → infarctizare
- factori favorizanti: hiperplazia hipofizara (celule PRL)
efectul procoagulant al estrogenilor
- factori de risc: DZ, coagulopatii
- clinic: lipsa instalarii lactatiei/reluarii menstrelor
semnele altor deficite: TSH, ACTH

□ Apoplexia pituitara

- infarctul hemoragic intr-un adenom extins la intreaga hipofiza
- spontan/dupa radioterapie/anticoagulante orale
- clinic: debut brusc cu:
cefalee intensa, varsaturi, sm iritatie meningeana, convulsii
oftalmoplegie, ptoza palpebrala, cecitate
hTA → colaps → coma → deces
- tratament de urgenta GC
- supravietuitori: deficite hipofizare multiple

CLINIC – ADULTI (1)

Deficitul de GH:

- scaderea fortei musculare si rezistentei la effort
- reducerea starii de bine fizic si psihic
- crestere ponderala cu distributie abdominala a tesutului adipos
- scaderea masei osoase
- rezistenta scazuta la post alimentar

Deficitul de prolactina

- apare doar in distructiile hipofizare masive
- sd Sheehan → agalactie

CLINIC – ADULTI (2)

Deficitul de gonadotropi:

- ♀ - tulburari de ciclu menstrual → amenoree → infertilitate
 - involutie tract genital + atrofia glandei mamare
 - osteopenie-osteoporoza
 - riduri fine ale fetei: peribucal, periocular

- ♂ - scaderea libidoului, TDS
 - scaderea volumului si consistentei testiculelor
 - infertilitate
 - reducerea pilozitatii faciale si corporale
 - riduri fine
 - distributie ginoida a tesutului adipos

CLINIC – ADULTI (3)

Deficitul de TSH → hipotiroidism secundar

- tegumente palide-carotenice, uscate, reci, infiltrate
- intoleranta la frig
- constipatie
- bradicardie
- astenie fizica
- crestere ponderala usoara
- somnolenta, bradilalie, bradipsihie, tulburari de atentie si concentrare
- dislipidemie

CLINIC – ADULTI (4)

Deficitul de ACTH → insuficienta CSR secundara

- astenie fizica marcata
- hTA mai putin accentuata decat in insuficienta CSR primara, mai ales in ortostatism → ameteala
- inapetenta, greata, dureri abdominale
- crampe musculare
- diminuarea pilozitatii axilo-pubiene

PARTICULARITATI COPIL

- deficit GH → nanism hipofizar
- deficit gonadotropi → pubertate intarziata

DIAGNOSTIC

A. TESTE PENTRU CONFIRMAREA INSUFICIENTEI HIPOFIZARE

☐ Insuficienta CSR secundara:

- cortizol plasmatic ora 8, ACTH –scazute
- CLU -scazut
- DHEAS - scazut

test de stimulare cu ACTH (cosyntropin 1-24) 250µg – iv

- dozare cortizol: 0-30-60 minute :pozitiv (Cortizol plasmatic $\uparrow > 18-20 \mu\text{g/dl}$)

☐ Insuficienta tiroidiana: TSH, fT4 - scazute

☐ Insuficienta gonadica: LH, FSH, E2/T- scazute

☐ Deficit de GH:

- GH bazal, IGF1- scazute
- teste de stimulare GH cu insulin (0.1UI/kgc) => GH creste cu $> 7-9 \text{ ng/ml}$ fata de valoare bazala

B. IMAGISTIC: CT/RMN

TRATAMENT

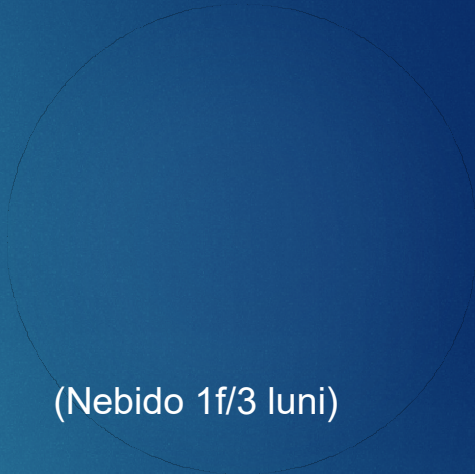
Tratament etiologic

Substitutia nu se face cu hormoni hipofizari ci cu hormoni ai glandelor tinta:

- insuficienta CSR → GC de sinteza:
HC 20-40mg/zi (1cp=10mg)
Prednison 7,5-10mg/zi (1cp=5mg)
- insuficienta tiroidiana: Na-L-thyroxina (Euthyrox, L-Thyroxine 25/50/100µg)
- insuficienta gonadica: CO/testosteron:
undecanoat oral (Undestor 3cp/zi) sau injectabil
gel (Androgel – 1 plic/zi)

Exceptii:

- gonadotropi pentru inducerea: pubertatii
ovulatiei/spermatogenezei
- GH: in mod deosebit la copii;



(Nebido 1f/3 luni)