

Efterår
2010

Hypothalamus og hypofysens sygdomme

Af Asma Bashir, stud med

www.asmabashir.com

Københavns Universitet



Indholdsfortegnelse

Hypofyse og sygdomme

Hypopituitarismus

Hyperpituitarismus

 Prolaktinom og hyperprolaktinæmi

 Akromegali

 Morbus Cushing

Diabetes insipidus

Cases

Basisbog i Medicin & Kirurgi Kapitel 13: Endokrine sygdomme

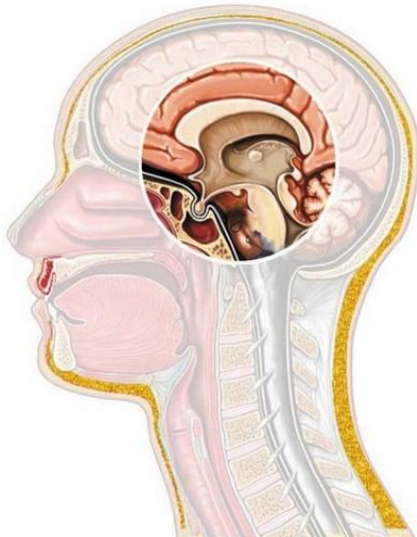
Klinisk Patologi Kapitel 10: Endokrine system

Medicinsk Kompendium Kapitel 49-59

Noter fra holdtimer og forelæsnings timer

Gamle eksamensopgaver

Hypofyse og sygdomme:



Hypofysen er en bønneformet kirtel og er lejret i sella turcica i os sphenoidale og består af 2 forskellige lapper:

- Forlappen, adenoypofysen, udgør 80 % af kirtlen og er en udposning fra mundhulens epitel kaldet Rathkes poche.
- Baglappen, neurohypofysen, består af umyeliniserede nervefibre udgående fra hypothalamus, som danner hypofysestilken og selve baglappen.

Adenoypofysen består af eosinofile, basofile og kromofobe celler. Basofile celler syntetiserer thyroideastimulerende hormon (TSH), adrenokortikotropt hormon (ACTH) og gonadotropiner (FSH og LH), mens eosinofile celler syntetiserer væksthormon (GH) og prolaktin.

Neurohypofysen tjener som depot for 2 hormoner, der dannes i den posteriore del af hypothalamus (nucleus supraopticus og paraventricularis), vasopressin (ADH) og oxytocin.

Selve hypothalamus er en vigtig subkortikal koordinator af autonome funktioner såsom temperatur- og appetitregulation. I hypothalamus dannes også hormoner med fremmende (CHR, TRH, GHRH, GnRH) eller hæmmende virkning (somatostatin, dopamin) på hormonsekretionen i adenoypofysen.

Tabel 1: Hormoner og hormoner med fremmende og hæmmende virkning

Hormon	Fremmende	Hæmmende
Væksthormon, GH	Growth hormone releasing hormone, GHRH, Ghrelin	somatostatin
Prolaktin	Ghrelin, Thyrotropin releasing hormone, TRH Østrogen og progesteron	Dopamin
Adrenokortikotropt hormon, ACTH	Ghrelin Corticotropin releasing hormone, CRH, Vasopressin	Kortisol
Thyroideastimulerende hormon, TSH	Thyrotropin releasing hormone, TRH	Somatostatin Thyroideahormoner T ₃ og T ₄
Gonadotropiner, FSH og LH	Gonadotropine releasing hormone, GnRH	Inhibin (hæmmer FSH)
Vasopressin, ADH	↑ plasmaosmolaliteten, ↓ BT og hypovolæmi	-
Oxytocin	Stimulation af brystvorter	-

Hypofysesygdomme kan skyldes tumorer, læsion medførende hypofyseinsufficiens eller påvirkning af tætliggende strukturer som f.eks. chiasma opticum.

Tumorerne kan enten være hormonproducerende eller ikke-hormonproducerende. De fleste er benigne og langsomt voksende, men ved indvækst i dura vanskeliggøres den kirurgisk behandling. Radiologisk skelnes mellem makroadenomer (maksimal diameter > 10 mm) og mikroadenomer (maksimal diameter < 10 mm).

✚ Hypopituitarismus

Denne tilstand refererer til svigtende funktion af et eller flere hormoner fra hypofysen. Ved panhypopituitarisme, *Simmonds syndrom*, forstås komplet svigt af adenoypofysen. Det kan skyldes ofte hypofysære tumorer, læsioner i hypothalamus eller hypofysestilk, inflammatoriske tilstande eller ved kirurgisk behandling. *Sheehans syndrom* er en betegnelse for hypofyseinsufficiens post partum pga. et pituitært infarkt opstået i relation til en fødsel med svært blodtab.

De genetiske årsager omfatter bl.a. mutationer i gener, som koder for transkriptionsfaktorer (Pit-1, Prop-1), der hhv. medfører komplet mangel på GH og prolaktin samt varierende grader af TSH, og et lignende fænotypisk billede med gonadotropinmangel.

Der er også beskrevet mutationer i generne for GH, FSH, LH, TSH og ACTH samt i generne der koder for receptorer for GH, GHRH, GnRH og TRH.

Af symptomer ses:

- GH – Hos voksne → træthed, abdominal fedme, hyperlipidæmi, ↓ muskelmasse og muskelstyrke, dårlig fysisk kondition og osteopeni. ↓ længdevækst hos børn og ↑ tilbøjelighed til hypoglykæmi.
- FSH + LH – hos mænd → testisatrofi, ↓ libido, impotens, træthed, ↓ muskelmasse, fedtophobning og svækkende sekundære køns karakteristika som skæg og axilbehåring. Osteoporose og fin rynket hud. Hos kvinder → i kombination med ACTH-mangel ↓ androgenproduktion i ovarier og binyrer → ↓ pubes- og axilbehåring samt i den fertile alder sekundær amenore og infertilitet. Tørhed og atrofi af urogenitalslimhinder og osteoporose.
- ACTH – medfører hypokortisolisme → træthed, muskelsvækkelse, appetitløshed, mavesmerter, hypoglykæmi under faste og væggtab (anorexi). Der ses hypotension og hyponatriæmi (kan maskere ADH-mangel og deraf diabetes insipidus med polyuri og ↑ tørst). De kan også udvikle akut binyrebarkinsufficiens (mb. Addisons).
- TSH – træthed, vægtøgning, obstipation, kuldeintolerans. P-TSH er ofte i normalområdet.

	binyrer	thyreoidea	antidiurese	gonader	væksthormon
KLINIK	træthed svimmelhed mødlede kvalme vægttab abdominal- smerter, m.m.	træthed kuldsværhed ødemer tørt hår muskelsvækkelse, apati	polyuri 4-10 l nycturi (diurese < 2.5 l taler imod)	infertilitet amenorre tab af kønsbehåring impotens erektiv dysfunktion	træthed koncentrations- hukommelsesbesvæ- r nedsat muskelmasse, fedme

Ofte kommer symptomerne snigende over en årrække og kan tolkes som udtryk for neurose eller kronisk træthedssyndrom. Kan også debutere akut i forbindelse med stress tilstande og udvikle livstruende krisetilstande.

Ved fremskreden sygdom udvikles langsom panhypopituitarisme i voksenalder. Patienten er depigmenteret med tynd, gulligbleg eller porcelænsvid hud, der er kølig og fint rynket i ansigtet. Der er fysisk og psykisk træthed og der er koncentrationsbesvær. Svær påvirkning ved banale infektioner.

Pituitært koma er bevidsthedssvækkelse, hypoglykæmi, hyponatriæmi, hypotension, hypotermi, opkastninger.

Diagnosen stilles som følgende:

- GH-mangel:
 - Måling af insulin growth factor I (IGF-1) og insulin binding protein 3 (IGBP-3) større værdi
 - Stimulationstest: insulinstimulationstest, arginin-infusionstest
 - Billeddiagnostik: MR-scanning
- ACTH-mangel:
 - Synactentest 30 min
 - Evt. insulin-hypoglykæmi test
- Hypofysær hypogonadisme:
 - ↓ eller normale FSH og LH og helt ↓ østradiol/testosteron
- Hypofysær hypothyroidisme:
 - ↓ eller normalt TSH, ↓ triiodthyroinin og thyroxin

Behandlingen omfatter behandling af grundsygdommen og hormonsubstitution. Hormonsubstitution omfatter hypofysehormoner f.eks. væksthormon og perifere hormoner f.eks. hydrokortisol, gonadotropiner og thyroxin. Det er vigtigt, at sekundær binyrebarkinsufficiens først behandles. Startes thyroxinbehandling, er der risiko for forværring af binyrebarkinsufficiens med udvikling af krise:

- *Sekundær binyrebarkinsufficiens* – Hydrokortison p.o. i en vedligeholdelsesdosering på 15-30 mg dgl. fordelt på 2-3 doser. Ved mistanke om krise → Hydrokortison iv 100 mg x 3
- *Hypothyroidisme* – startes meget langsomt for at undgå hjerteinsufficiens eller kredsløbskollaps. Eltroxin 25 µg dgl. stigende til 100-200 dgl.
- *Hypogonadisme* – mænd → testosteronpræparater. Ved et fertilitetsønske er der muligt at inducere spermatogenese med intermitterende GnRH-behandling eller vha. injektioner med hCG og FSH. Kvinder → en kombination af østrogen og gestagen (P-piller) til kvinder under 50 år. Ved graviditetsønske er der mulighed for behandling med clomifen og hCG.
- *Væksthormonmangel* – biosyntetisk GH som dgl. subkutane selvinjektioner før sengetid. Hos børn dosis ca. 25-50 µg/kg/døgn. Dosis voksne ca. 0,2-0,5 mg dgl. Dosisbehovet falder med alderen og er større hos kvinder end mænd

<p>TERAPI (prioriteret)</p>	<p>Tabl. Hydrokortison 10-30 mg fordelt på 2-3 doser</p>	<p>Tabl. Eltroxin 25 µg dagligt stigen de til 100-200 µg</p>	<p>Tabl. Minirin 0.1 mg x 2-3 eller minirin spray 10-20 µg x 1-2</p>	<p><i>Kvinder:</i> yngre: sekvens østro-gen præp. Ældre/hysterec østro-gen 2-4 mg eller plaster: 25-100 µg/24h <i>Mænd:</i> inj. Testoviron 135 mg/10-14 dg evt 250 mg eller Atmosplastre 2 nocte</p>	<p>biosyntetisk humant v-æksthormon 0.5 ie (0,17 mg) x 1 i 3-4 uger stigende i trin af 0.5 ie (0,17 mg) til 0.5-2.0 ie (0,17-0,67 mg) x 1 s.c. vejledt af IGF-1 (til højt normalt)</p>
--	--	--	--	---	--

Hyperpituitarismus

Den hyppigste årsag til hyperfunktion af forlappen er adenomer, der ikke er underkastet regulation fra hypothalamus eller feedback-mekanisme.

- **Prolaktinom og hyperprolaktinæmi**

Prolaktinom er betegnelse for et prolaktinproducerende hypofyseadenom, mens hyperprolaktinæmi refererer til vedvarende ↑ P-Prolaktin (10 x øvre normalområde).

Prolaktin stimulerer dannelse og sekretion af mælk hos kvinder post partum. Tillige hæmmer prolaktin hypofyse-gonadeaksen såvel centralt som perifert, hvilket forklarer hæmningen af ovariefunktion hos ammende kvinder og en hæmmende effekt på gonadefunktion og kan resultere i *hypogonadotrop hypogonadisme* hos patienter med hyperprolaktinæmi. TRH stimulerer prolaktinsekretionen, hvorfor primært myxødem kan ledsages af hyperprolaktinæmi. Andre årsager er kompression af hypofysestilkens portale blodkar forårsaget af rumopfyldende processer, der kan medføre hyperprolaktinæmi. Hypothalamus udøver en overvejende en hæmmende kontrol af prolaktinsekretionen via dopamin, hvilket er manglende ved hyperprolaktinæmi. Graviditet og amning er andre årsager til hyperprolaktinæmi.

Symptomer:

- Infertilitet, brystspænding, sekundær oligo/amenore, galaktore – hos kvinde
- Impotens, gynækomasti og testisatrofi – hos mænd
- ↓ Androgen-afhængig hårvækst, manglende sekundær køns karakteristika – hos børn
- Hovedpine, synsproblemer sekundært til chiasmtryk fra et suprasellært voksende makroprolaktinom

Diagnosen stilles ved endokrinologi, neurooftalmologisk undersøgelse med perimetri og MR-scanning af hypofyseregionen.

Primær behandling er medicinsk i form af dopaminagonister, der har potent og hurtigt indsættende virkning på hyperprolaktinæmi uanset ætologi. Ligeledes har den også en god skrumpende effekt på prolaktinomer hos ca. 80 %.

Regelmæssig menstruation opnås hos ca. 85 %, ofte inden for de 2 første måneder og sædvanligvis parallelt med normalisering af P-Prolaktin og ophør af eventuel galaktore. Hos mænd opnås på

tilsvarende vis en effekt på de hypogonade symptomer. Patienter der ikke tåler behandling med dopaminagonist, kan opnå fertilitet ved behandling med gonadotropiner eller analoger heraf.

Man anvender bromocriptin (2-3 x dgl.) eller cabergolin (2-3 x ugentligt). Dosis titreres langsomt op indtil normalisering af P-Prolaktin, hvorefter tilstræbes lavest mulig effektiv dosis. Af bivirkningerne omfatter kvalme, opkastninger, svimmelhed og ortostatisme. Ved manglende effekt af behandlingen eller dårlig compliance kan kirurgi komme på tale, såfremt patienten har et tilgængeligt adenom.

- **Akromegali**

Ca. 50 % af adenohipofysens celler producerer GH. Den normale hypofyse indeholder ca. 5 mg GH.

Akromegali betyder perifer kæmpevækst og er forårsaget af hypersekretion af GH fra adenohipofysen. Årsagen er næsten altid et benigt hypofyseadenom.

Sygdommen diagnosticeres hyppigst i 30-50-års alderen, lige hyppigt hos begge køn. Sjældent debuterer inden epifyselinernes lukning resulterende **pituitær gigantisme**. Mest bemærkelsesværdigt er vækst og morfologisk ændring af ansigt, hænder og fødder.

↑ GH-niveauer medfører insulinresistens. Derfor vil man hos ¼ af patienterne finde diabetes mellitus på diagnosetidspunkt. Samtidig stimulerer de ↑ GH-niveauer den hepatiske og perifere produktion af insulinlignende vækstoffaktor I (IGF-I), der sammen med insulin medfører en hypermetabolisk tilstand med effekter på utallige væv.

Fundene er vækst af knogler og hud samt væskeretention. Disse manifesterer sig typisk som grove ansigtstræk med prominente pande (prognatisme), vækst af læber og tunge samt udvikling af underbid med spatiering af tænderne i undermundens. Der er paræstesier pga. en kombination af ↑ ekstracellulært volumen og svedsekretion, herunder karpaltunnelsyndrom, samt ødematøse hudflader. Snorken og søvnapnø (vækst og ødem af tunge og larynx) forekommer. Organomegali. Hos 70 % udvikles polyarthrose og misdannelser i det aksiale skelet i form af skoliose og kyfose. Hjertearytmier, hjerteklapsygdom og hypertension forekommer hos ca. 60 % ligesom længerevarende aktiv akromegali disponerer til hypertrofisk kardiomyopati og hjerteinsufficiens. Den lokale tumorvækst kan medføre synsfeltpåvirkning, og hovedpine er et hyppigt symptom. Desuden kan samtidig hypofyseinsufficiens optræde, og hos ca. 30 % er der også tumorproduktion af prolaktin medførende hypogonadisme og i sjældne tilfælde mælkesekretion.

Ubehandlet vil sygdommen progrediere og medføre svær invaliditet og præmatur mortalitet pga. kardiovaskulær sygdom.

Diagnosen stilles ved fænotype og påvisning af markant ↑ P-GH og P-IGF-I. Glukose supprimerer GH-sekretionen hos normale, hvorfor måling af P-GH under en oral glukosebelastning (75 g glukose efterfølgende blodprøver hver ½ time i 2 timer) anvendes diagnostisk for at sikre lavest mulige GH-niveauer. Ved akromegali ses en stigning i P-GH efter oral glukose.

P-IGF-I er altid ↑ ved akromegali, hvor hos de normale falder efter puberteten.

MR-scanning af hypofysen udføres obligatorisk, såfremt der er biokemiske og/eller oplagte kliniske tegn på akromegali. Øjenundersøgelse udføres ved makroadenomer med tegn til affektion af chiasma opticum.

Behandlingen består i kirurgisk resektion af adenomet, *Transspenoidal adenomektomi*, med tilfredsstillende resultater på ca. 60 %.

Ved mangelfuld effekt af kirurgi, behandles medicinsk i form af somatostatinanaloger, der medfører suppression af GH-sekretion og et vist svind af tumorstørrelsen. Behandlingen er livslang. Bivirkninger er borborygmi og steatore. Der benyttes depotpræparater, Sandostatin® LAR og Ipstyl®, der injiceres hver 4-8 uge.

Behandling med GH-receptorantagonisten pegvisomant (Somavert) binder sig til GH-receptoren og blokerer bindingen. Behandlingen normaliserer effektivt P-IGF-I niveauet og medfører symptombedring hos ca. 90 % inkl. patienter som ikke har responderet adækvat på konventionel behandling. Bivirkningen er leverpåvirkning, hvis betydning er uvis.

Alternativt er strålebehandling, men meget langsom effekt (15-20 år) og kan medføre hypofyseinsufficiens hos ca. 50 %. Behandlingen kan komme på tale ved aggressivt voksende tumorer som hverken responderer på kirurgi eller somatostatinanaloger.

Efter vellykket kirurgisk behandling er risiko for sent recidiv ca. 10 %, hvorfor disse patienter bør kontrolleres livslangt med årlige målinger af P-GH og P-IGF-I. Kirurgien kan medføre hel eller delvis normalisering af insulinfølsomheden, hvorfor der postoperativt revurderes antidiabetisk behandling mhp. dosisreduktion eller seponering.

Patienter i medicinsk behandling skal monitoreres mht. sygdomsaktivitet og eventuelle bivirkninger. Efter strålebehandling skal der regelmæssigt undersøges for hypofyseinsufficiens.

- **Morbus Cushing**

Morbus Cushing er hyperkortisolisme forårsaget af et ACTH-producerende hypofyseadenom.

Symptomerne skyldes excessiv adrenal sekretion af kortisol samt i mindre grad androgener og aldosteron. De er ofte uspecifikke:

- Vægtøgning
- Træthed
- Depression

Fænotypisk:

- Måneansigt
- Fedtphobning abdominalt og i nakken
- Proximal muskelatrofi
- Tynd hud med purpurfarvede striae på abdomen samt ekkymoser
- Hos kvinder – akne og hirsutisme
- Diabetes mellitus

- Hypertension
- Hypokaliæmi
- Osteoporose

Behandlingen er transsphenoidal adenomresektion, hvorved ca. 70 % af patienterne permanent kureres. Ved behandlingssvigt benyttes enten strålebehandling mod hypofysen eller bilateral adenalektomi. Ved sidstnævnte behandling er der risiko for excessiv vækst af den tilgrundliggende hypofysetumor og ↑ P-ACTH (Nelsons syndrom).

Ved alle former for Cushings syndrom kan medicinsk behandling med ketokonazol, som hæmmer syntesen af kortisol, benyttes palliativt.

✚ Diabetes insipidus

Det drejer sig om tilstand med vedvarende ↑ produktion af hypoosmolær urin, < 300 mosm/kg (> 3,5 liter/døgn) hos patient uden påviselig nyresygdom.

Der skelnes mellem nefrogen og central diabetes insipidus der hhv. kan skyldes sygdom i hypothalamus og dermed ↓ sekretion af vasopressin, og ↓ følsomhed for vasopressin i nyretubuli.

Primær polydipsi er betinget af en ↑ indtagelse af vand og inddeles i dipsogene (↑ tørst) og psykogene former.

Symptomerne er polyuri, tørst og polydipsi. Døgndiureserne kan stige til 20 liter, men som regel < 10 liter. Der er ofte ret udtalt nykturi modsat psykogen polydipsi.

Diagnosen stilles ved tørsteprøven, der skelner mellem nefrogen diabetes insipidus og primær/psykogen polydipsi. Der måles vægt, diureser og plasmaosmolaritet under prøven. Hos patienter med diabetes insipidus vil ligge U-osmolaliteten initialt på ca. 270 mOsm/kg og vil ikke stige og vil i hele undersøgelsesperiode være lavere end P-Osmolaliteten, der stiger til mere end 295 mOsm/kg. Indgift af vasopressin øger U-Osmolaliteten betydeligt hos patienter med diabetes insipidus, mens der kun ses mindre ændringer hos patienter med psykogen polydipsi og hos normale.

Behandlingen er desmopressinacetat, Minirin, som er en langtidsvirkende vasopressin-analog. Den gives oralt som smeltetabletter eller intranasalt ved brug af næsespray. Den er kontraindiceret hos patienter med primær polydipsi pga. ↑ risiko for at udvikle overhydrering og dermed hyponatriæmi.

Patienter der kun har partiel vasopressinsekretion, kan tage Carbamazepin 100-400 mg/døgn, hvis bivirkninger, foretrækkes Minirin.

Basale spørgsmål

1. **Navngiv hypofysens to lapper.**

Adenohypofysen og neurohypofyse

2. **Angiv hvordan hypothalamus kommunikerer med hypofysen.**

Neurohypofysen består af nervefibre udgående fra hypothalamus og danner hypofysetilken

3. Nævn de hormoner som udskilles fra hhv. adeno- og neurohypofysen.

Adenohypofysen: ACTH

Prolaktin

GH

TSH

FSH og LH

Neurohypofysen: ADH

Oxytocin

4. Nævn mindst 3 virkninger af GH i kroppen.

Væksthormon er afgørende for længdevækst før og under puberteten. Den stimulerer produktion af IGF-I i leveren og perifere væv. Den har også effekter på væskehomøostasen, lipoproteinmetabolisme og immunforsvaret.

5. Angiv hvilke andre hormoner der er vigtige for vækst.

TSH

Case

En 35-årig mand søger læge pga. hovedpine, synsproblemer og tiltagende træthed.

Ifølge konen er patienten blevet mere irriteret, og har helt mistet lysten til seksuelt samvær. Hun mener også, at hans stemme er blevet dybere.

Lægen bemærker, at mandens ansigtstræk er blevet grovere: kæben er mere fremstående, læberne og næsen er større. På forespørgsel angiver manden, at hans sko er blevet for små, og at han ikke længere kan bære sin vielsesring.

Lægen bestiller en blodprøve, som viser en ↑ koncentration af glukose i blodet.

Spørgsmål til case

1. Diagnose?

Akromegali

2. Hvilken hormonakse er involveret i sygdomsprocessen? Hvilke hormoner skal nævnes i denne sammenhæng og hvorfor?

GH og GHRH, hypothalamus-hypofyse. Sygdommen skyldes vedvarende produktion af GH og IGF-I

3. Gennemgang af symptomer

Knoglevækst især pandeben og mandibel, fingre og tæer, forgrovet hud, vækst af læber og tunge og indre organer. Insulinresistens, søvnforstyrrelser i form af snorken og søvnapnø. Hos ca. 30 % er der også tumorproduktion af prolaktin som kan medføre hypogonadisme og i sjældne tilfælde mælkesekretion.

4. Hvilke undersøgelser skal lægen foretage?

Måling af P-GH og P-IGF-I. MR-scanning og øjenundersøgelse