

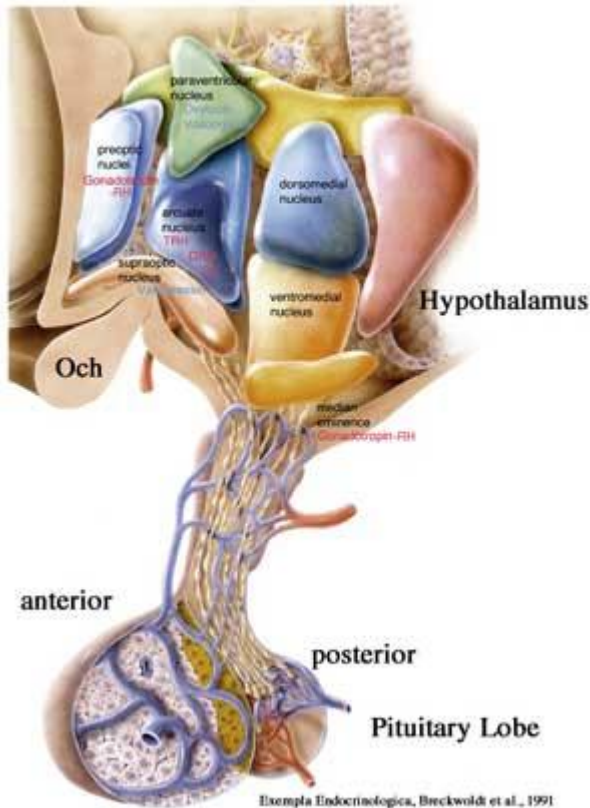


Hospital  
Braga



# Eixos Hipotálamo-Hipófise- -Glândulas Periféricas

Seminário Teórico



18 de Janeiro de 2013

M<sup>a</sup> Joana Santos, Olinda Marques  
Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga

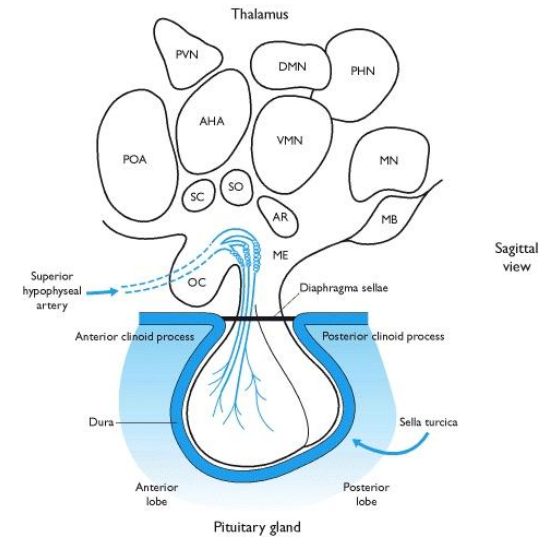


# Hipotálamo e Hipófise

- **Neuroendocrinologia**
  - interação do sistema nervoso e sistema endócrino
  - Influência mútua
  
- **Células SNC e células endócrinas – em comum:**
  - Secreção de **mediadores químicos** (neurotransmissores, hormonas)
  - **Actividade elétrica**
  - A mesma molécula pode ser secretada pelos neurónios como **neurotransmissor ou hormona** e pelas células endócrinas como hormona (ex: adrenalina, somatostatina, ocitocina, vasopressina, GnRH)

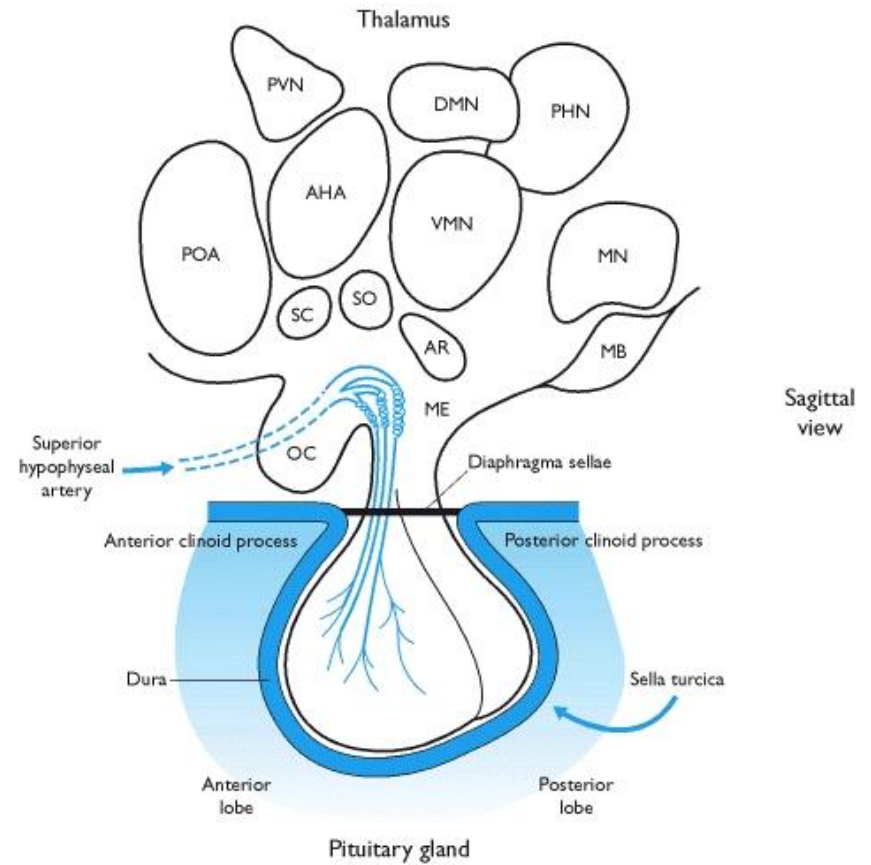
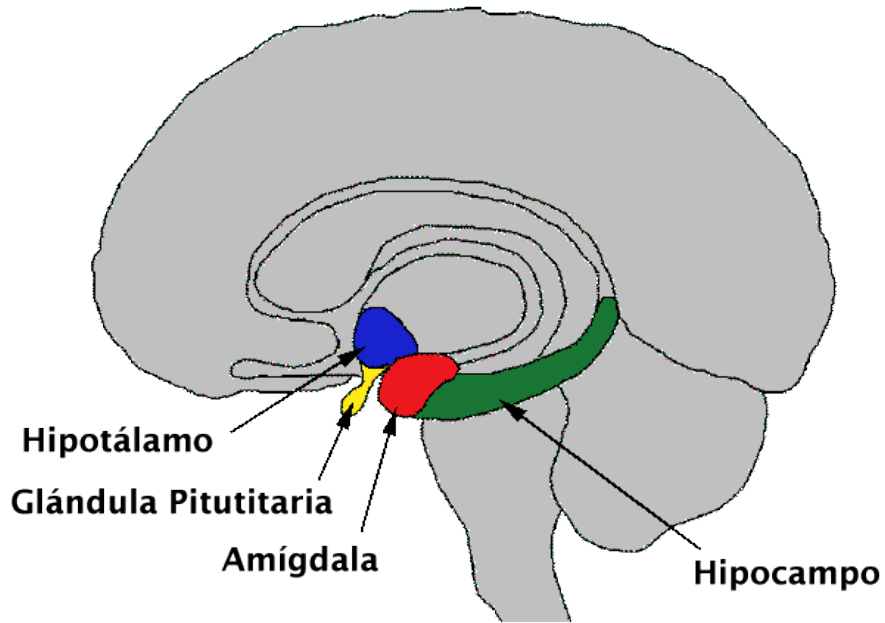
# Hipotálamo

- **Funções não endócrinas**
- **Produz substâncias que funcionam como:**
  - neurotransmissores
  - hormonas noutros locais do SNC
  - hormonas em outros locais - ex: somatostatina
- Função hipotalâmica – regulada por:
  - **sinais mediados por hormonas (feedback negativo)**
  - inputs neuronais provenientes de varias fontes (através de neurotransmissores como acetilcolina, dopamina, GABA, serotonina, opióides, ...)



**Via final comum através da qual sinais de múltiplos sistemas chegam à hipófise anterior.**

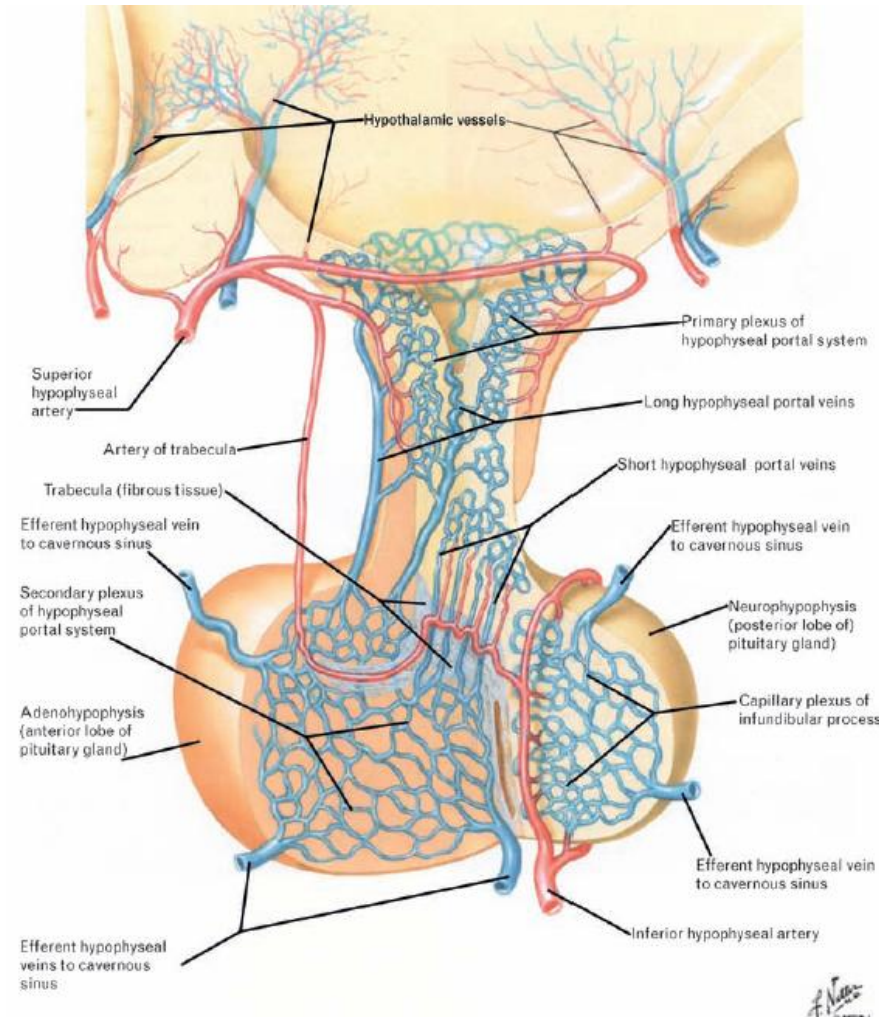
# Hipotálamo e Hipófise



# Vascularização

## Sistema porta hipofisário:

- ligação directa do hipotálamo à adeno-hipófise
- controlo da função da adeno-hipófise pelas hormonas hipotalâmicas



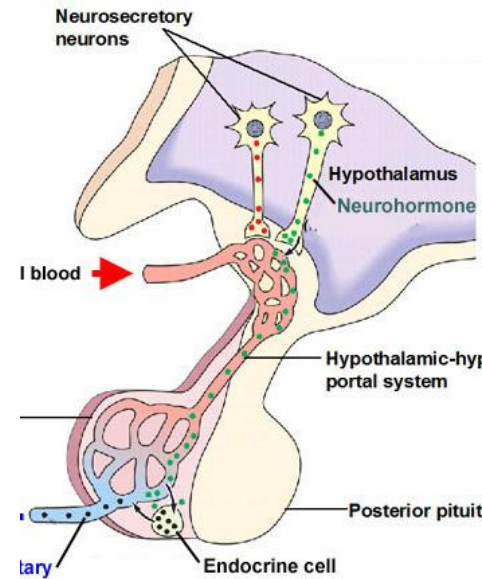
# Hipófise – 2 lobos

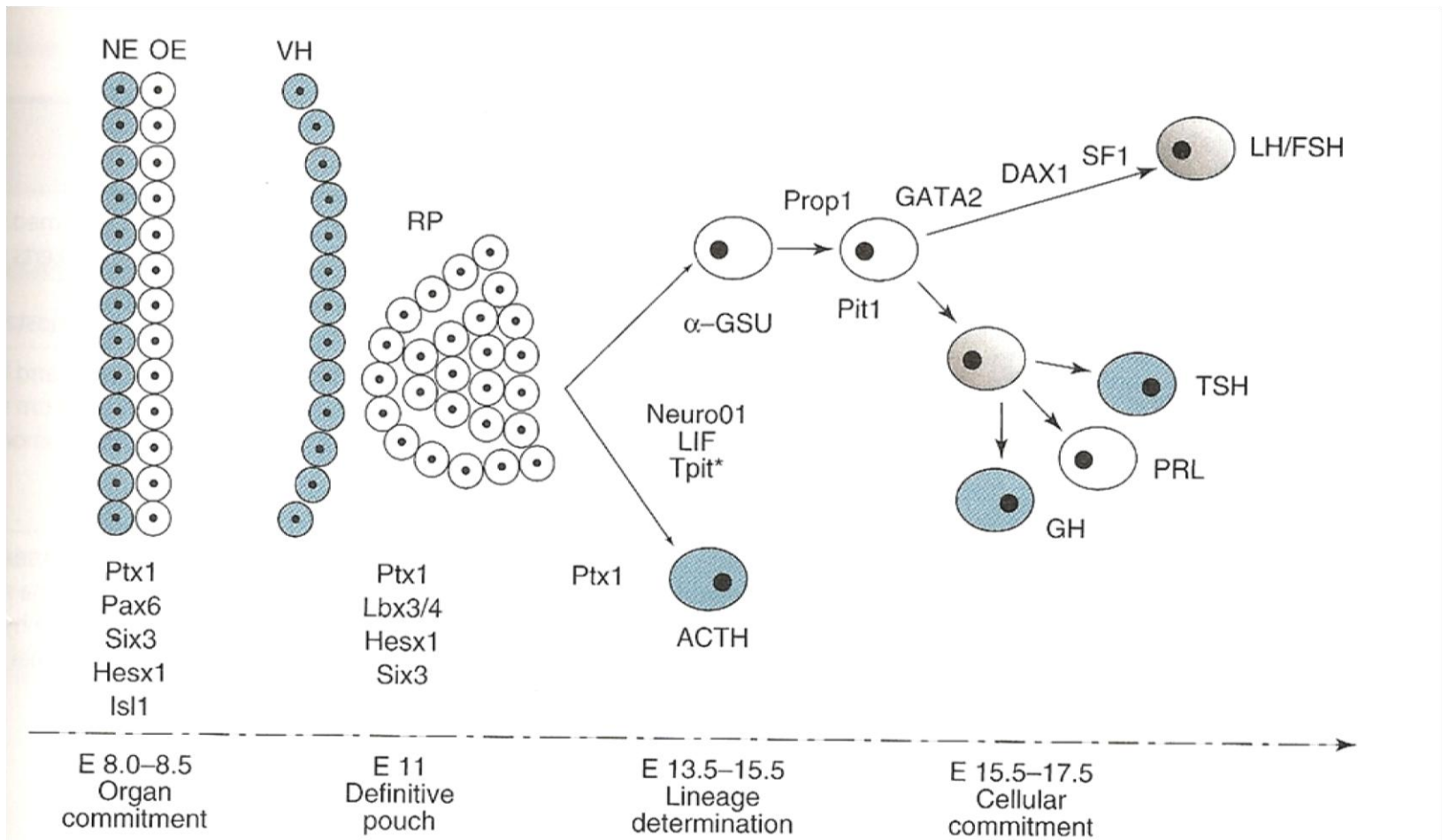
## Adeno-hipófise / Hipófise anterior

- Maturação completa às 20 semanas de gestação

Vários tipos celulares altamente especializados:

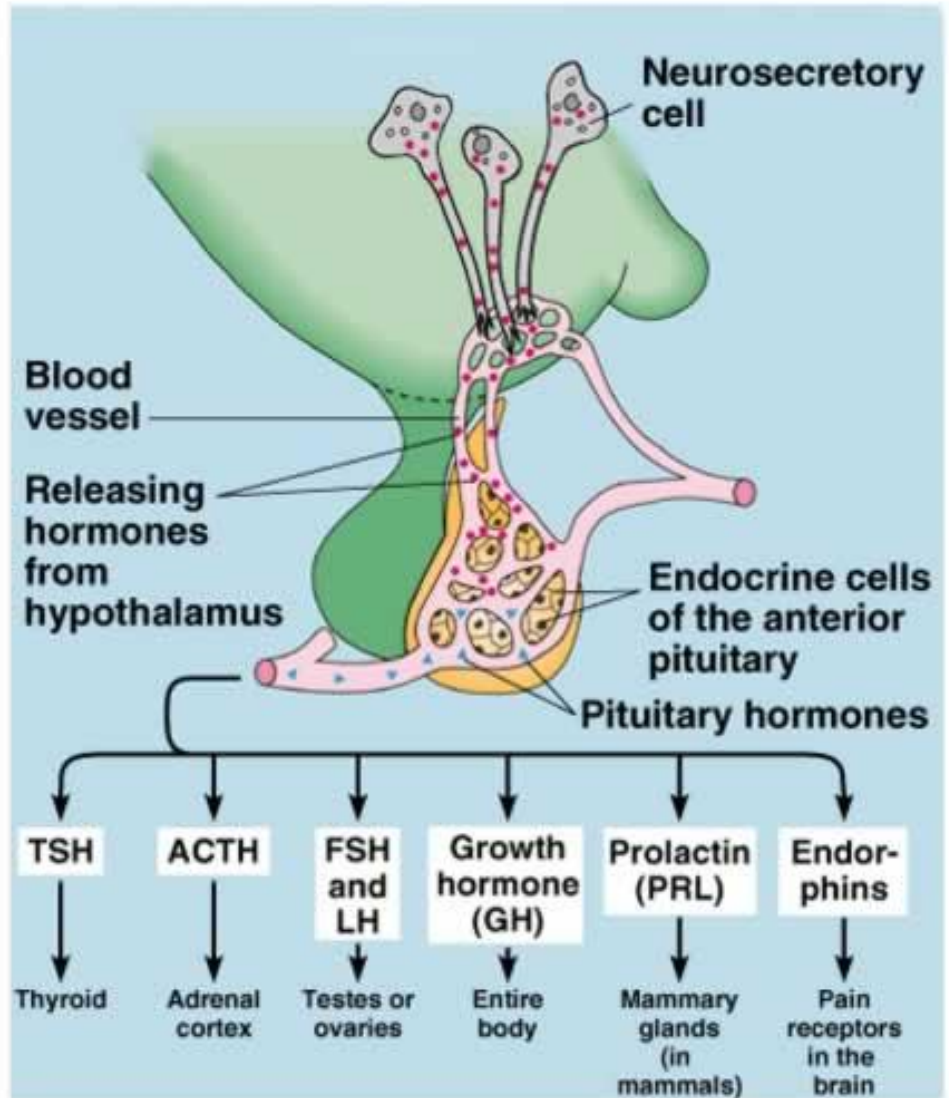
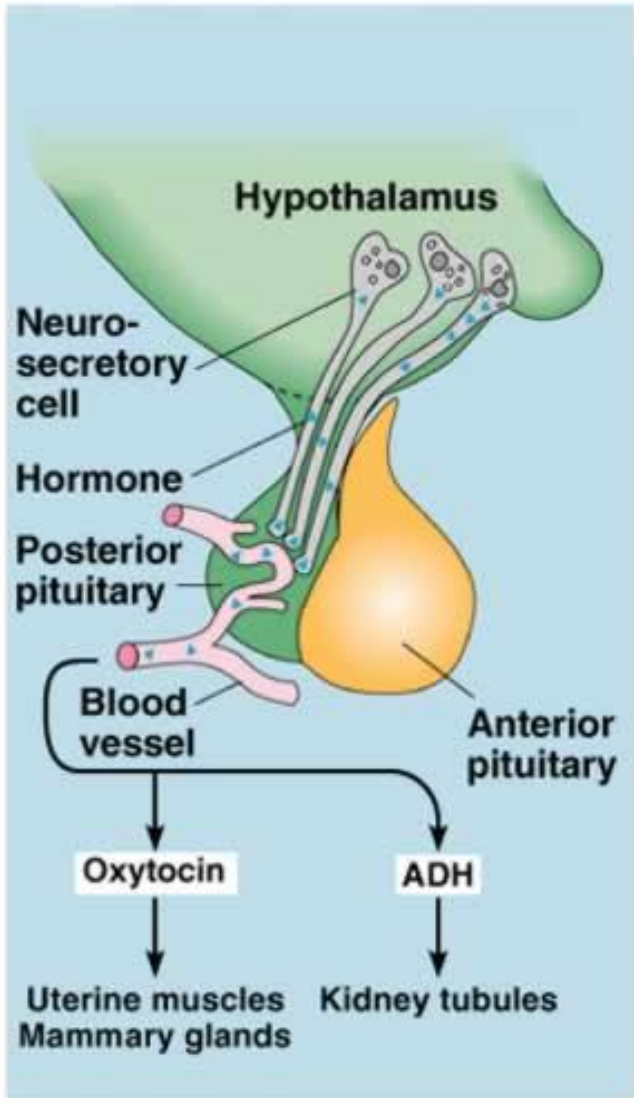
Célula	Hormona
Somatotrofos	GH
Lactotrofos	PRL
Tireotrofos	TSH
Corticotrofos	ACTH
Gonadotrofos	FSH, LH



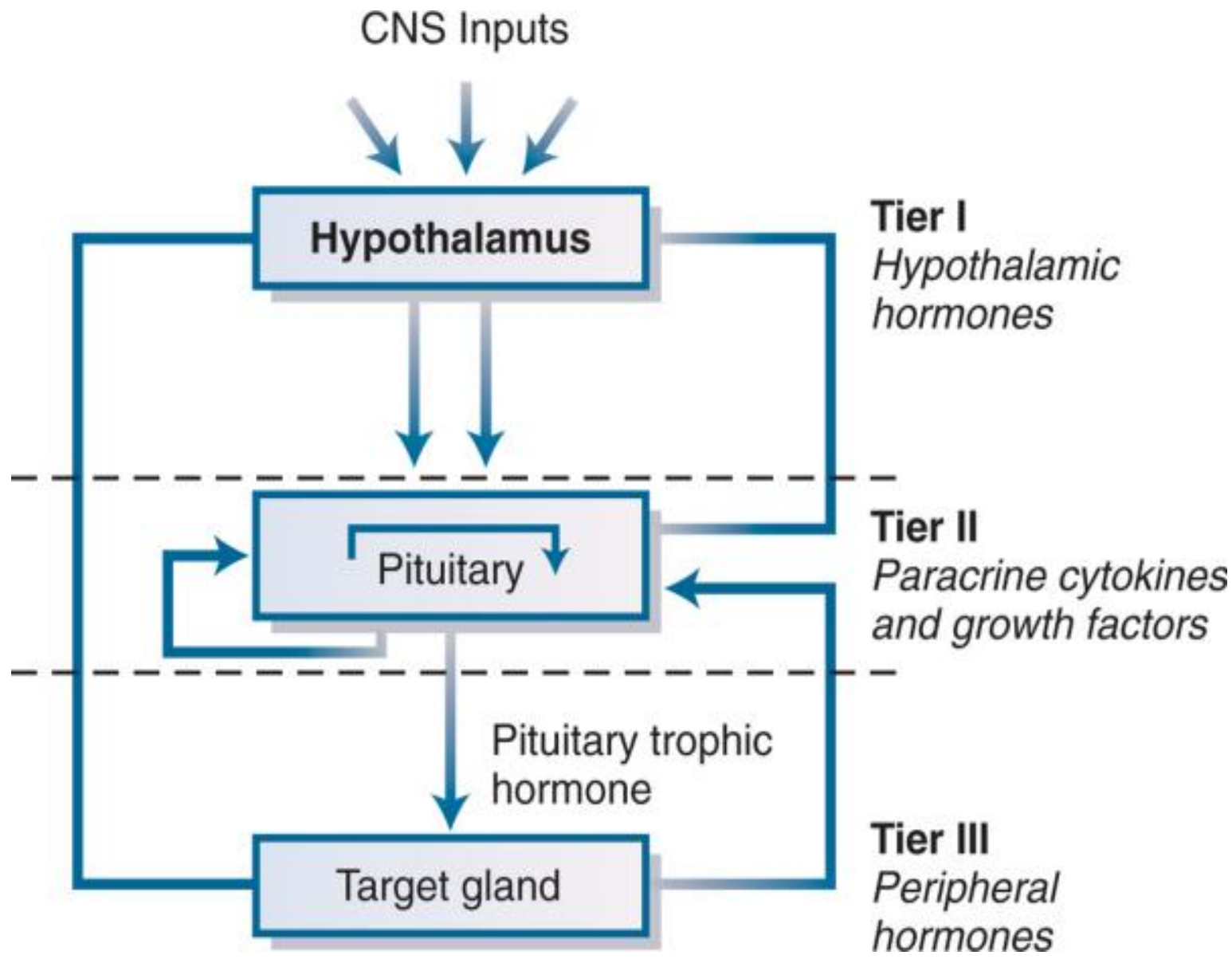


# Neurohipófise / Hipófise posterior

- Origem neural
- Axónios e terminações nervosas dos neurónios cujos corpos celulares se encontram nos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo



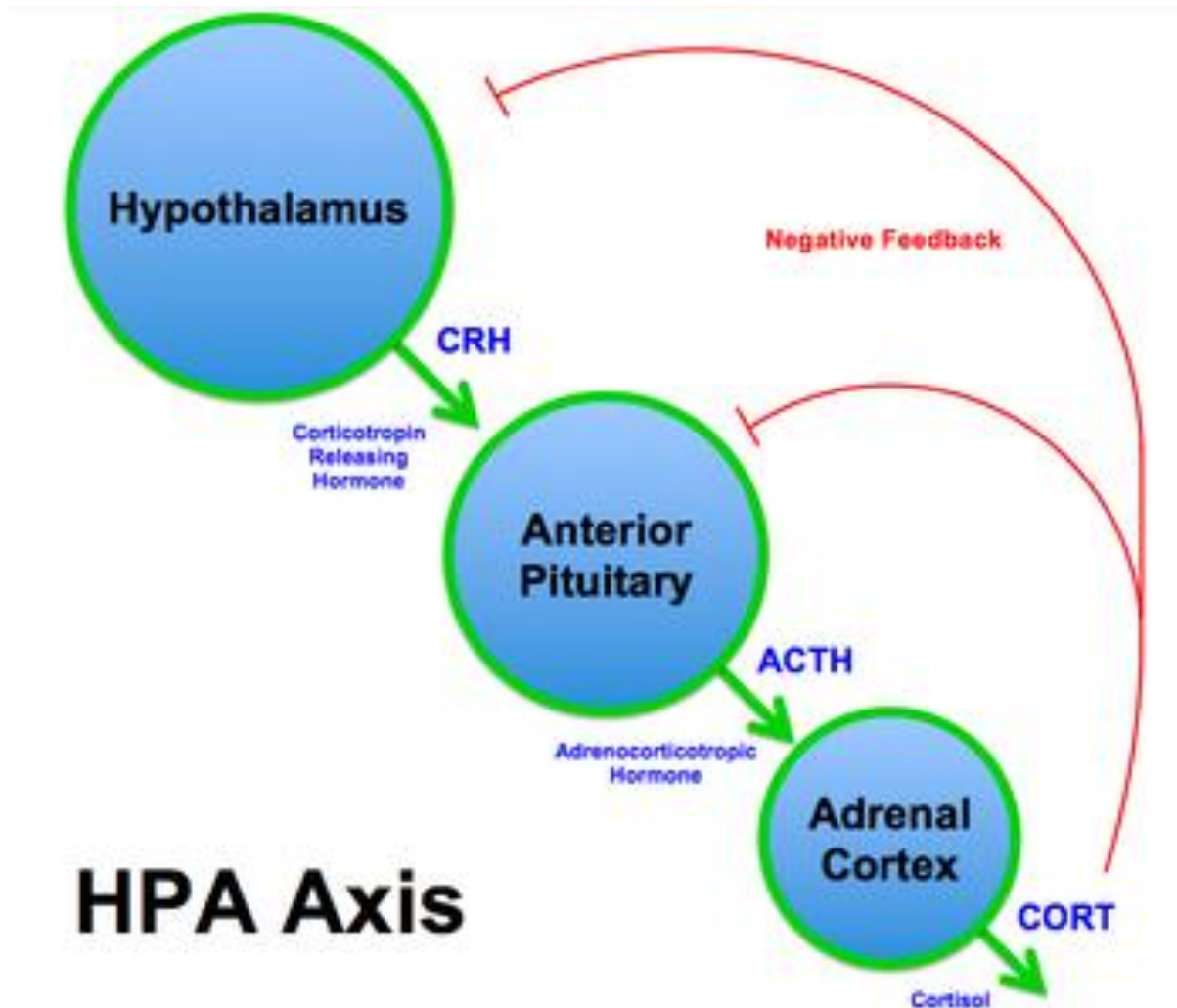
©Addison Wesley Longman, Inc.



# **EIXO ACTH-CORTISOL**

## **GLÂNDULA SUPRARRENAL**

# Eixo ACTH-Cortisol



# ACTH

Função

**Córtex da glândula supra-renal:**  
↑ secreção glucocorticóides, mineralocorticóides e androgénios

Excesso de ACTH → **hiperpigmentação** (ex: Doença de Addison)

T 1/2

Curto, flutuações rápidas e amplas dos níveis plasmáticos

Secreção

**Pulsátil – ritmo circadiano**

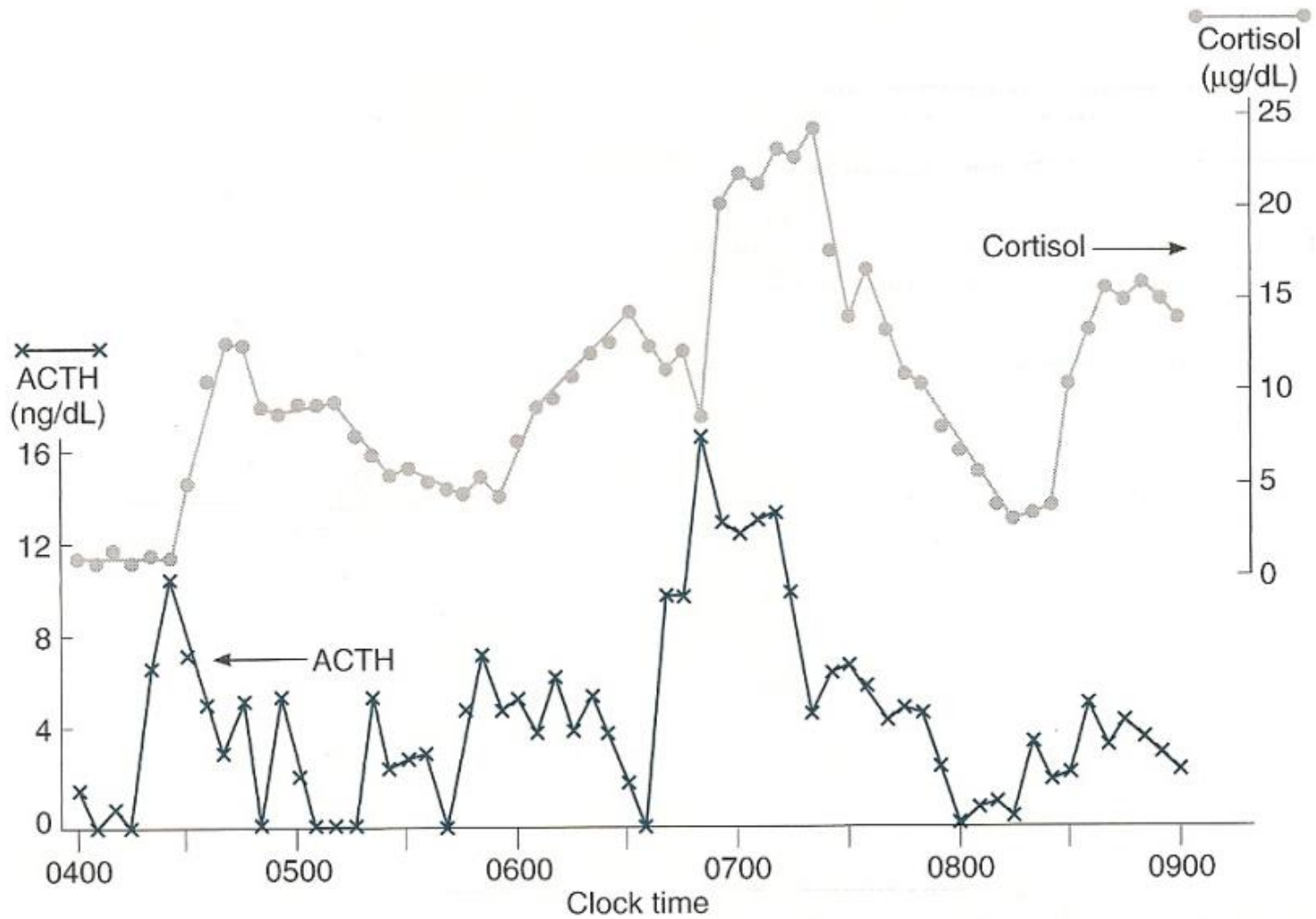
- **pico antes de acordar,**
- **diminuição progressiva ao longo do dia**
- secreção de cortisol acompanha este ritmo circadiano

**Secreção estimulada por factores causadores de stress:**  
stress físico, emocional, químico (dor, trauma, hipoxia, hipoglicemia, exposição ao frio, cirurgia, depressão)

# Cortisol

- essencial à vida, resposta a **situações de perigo/stress**
- **mobiliza energia** para responder a ameaças/iniciar o dia

Cortisol	
Metabolismo HC	contraria acção da insulina (↑ insulinoresistência), ↑ gluconeogénese
Metabolismo proteínas	inibe síntese proteica, ↑ níveis de aminoácidos no sangue
Metabolismo lípidos	gluconogénese
Função imunitária	Supressão da resposta sistema imunitário (down regulation de receptor de IL-2 e linfócitos CD4)
Vasos	↑ sensibilidade dos vasos à adrenalina e NA → manutenção de tensão arterial (vasoconstrição)
Activação SNC	
Osso	Diminui formação osso



# Excesso de ACTH e cortisol

## Síndrome de Cushing

### ACTH dependente: ACTH >10pg/ml

- **Adenoma hipófise – Doença de Cushing – 70%**
  - ++ frequente
  - Microadenomas benignos
- **Neoplasia ectópica produtora de ACTH – 15% -- ACTH ↑↑↑**

### ACTH Independente – ACTH <10pg/ml -- 15%

- Iatrogénico (toma de glucocorticoides)
- Neoplasia suprarrenal (adenoma, carcinoma)
- Hiperplasia nodular da supra-renal

### Pseudo-Cushing:

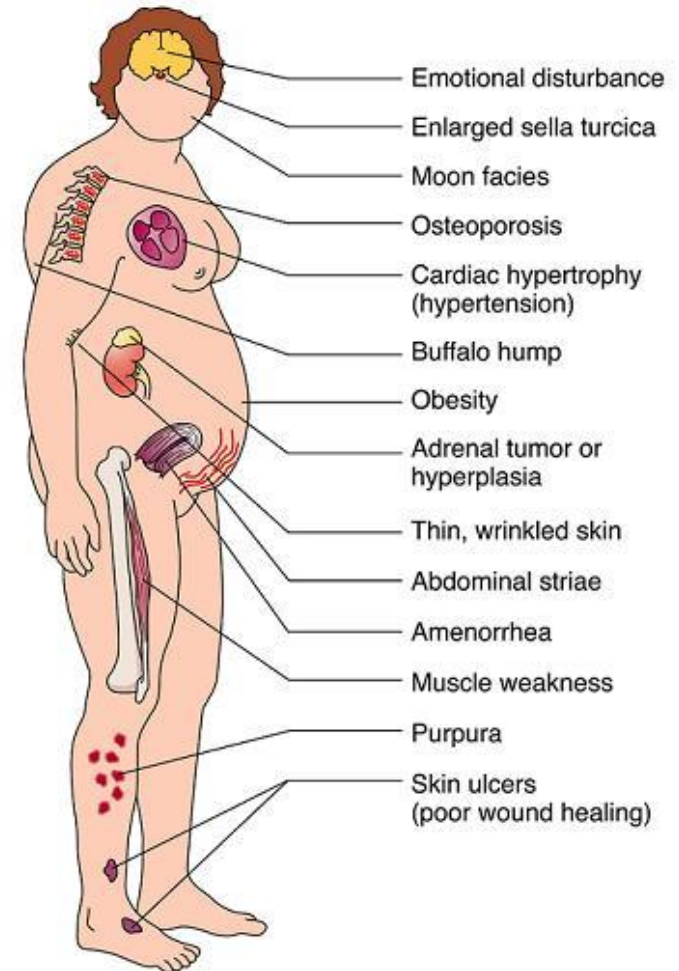
- Depressão
- Etilismo
- Obesidade

### Hipercortisolismo:

- **Perda de ritmo circadiano** na secreção de ACTH e cortisol
- **Perda da resposta da ACTH/cortisol a factores de stress**
- **Feedback anormal da ACTH aos glucocorticoides**

# Síndrome de Cushing

- **Obesidade central**
- **“Buffalo hump”**
- **Fácies lunar**
- **Plétora facial**
- **Fraqueza muscular**
- **Depressão/psicose**
- **Hirsutismo**
- **Estrias purpúricas**
- **Pele fina e atrófica**
- **Equimoses**
- **< líbido/impotência (♂)**
- **Oligom./amenorreia**
- **HTA**
- **Diabetes**
- **Infecção**
- **Paragem no crescimento**



**Início insidioso (meses-anos)**

# Excesso de ACTH e cortisol

## Síndrome de Cushing



# Défice de ACTH e cortisol - Insuficiência Adrenal

## Primária Suprarrenal

### Doença de Addison

- Adrenalite Autoimune
  - Isolada
  - S. Poligl. Autoimune tipo I
  - S. Poligl. Autoimune tipo II
- Adrenalite infecciosa
- Cancro metastático
- Hemorragia/Enfarte
- Drogas
- Causas genéticas

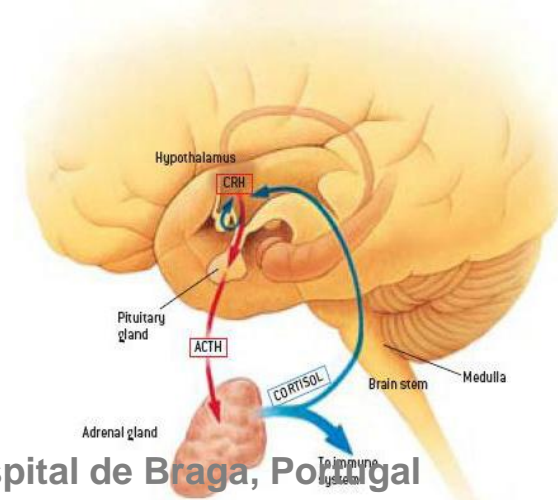
35 a 60/milhão

## Secundária Hipófise

- Panhipopituitarismo
- Defic. isolada ACTH
- Acetato de Megestrol

## Terciária Hipotálamo

- Tx com ↑ dose glicocorticóide
- Após cura do Síndrome de Cushing



# Insuficiência Adrenal

	Primária	Secundária	Terciária
	Suprarrenal	Hipófise	Hipotálamo
CRH	↑	↑	↓
ACTH	↑	↓	↓
Cortisol	↓	↓	↓

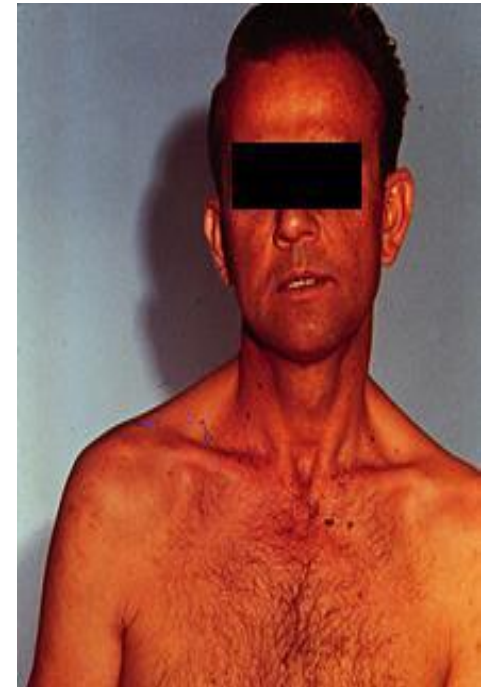
# Insuficiência Adrenal

Sintomas	Sinais
Dor abdominal severa	Hipotensão (++ ortostática)
Náuseas/vómitos	Hipoglicemia
Dor/Fraqueza muscular	Desidratação
Astenia	Pele morena -- ++ pregas cutâneas (+ mãos), mucosa oral
Perda de peso	Aspecto emagrecido
Alterações humor/depressão	Choque (crise adrenal)
Lipotímia/tonturas	

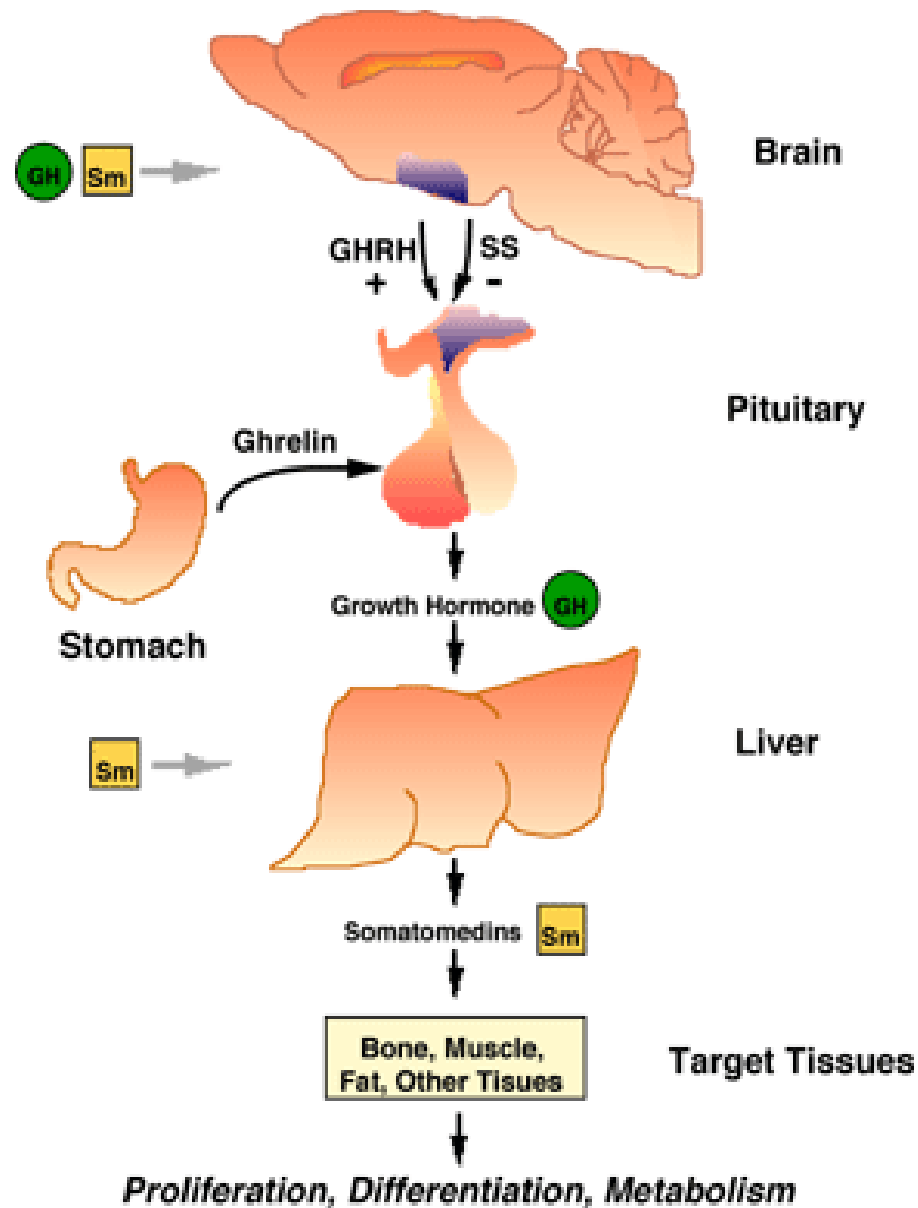
## Crise adrenal – risco de vida

Geralmente quando há situação de stress e organismo não consegue responder

# Insuficiência Adrenal



# EIXO HORMONA DE CRESCIMENTO – IGF1



**Figure 4: The Growth Hormone Axis**

# Hormona de Crescimento (GH)

Função  
Mediada  
pelo IGF1

## **No osso:**

- crescimento linear – antes do encerramento das epífises
- crescimento peri-ósseo e pericondrial

## **Metabolismo:**

- **HC:** ↑ **glicemia**; ↓ **sensibilidade à insulina**
- Lípidos: ↑ lipólise, ↑ ácidos gordos livres e ↑ produção de corpos cetónicos
- Proteínas: ↑ síntese proteica

## **Pele:**

- crescimento pêlo
- **hiperplasia, hipertrofia e hiperfunção das glândulas sudoríparas**
- **espessamento da derme**

**Rim:** ↑ TFG; ↑ calcitriol

Crescimento: fígado, baço, timo, tiróide, língua e coração

**Sangue:** ↑ FA óssea, fibrinogénio, hemoglobina, hematócrito

# Hormona de Crescimento (GH)

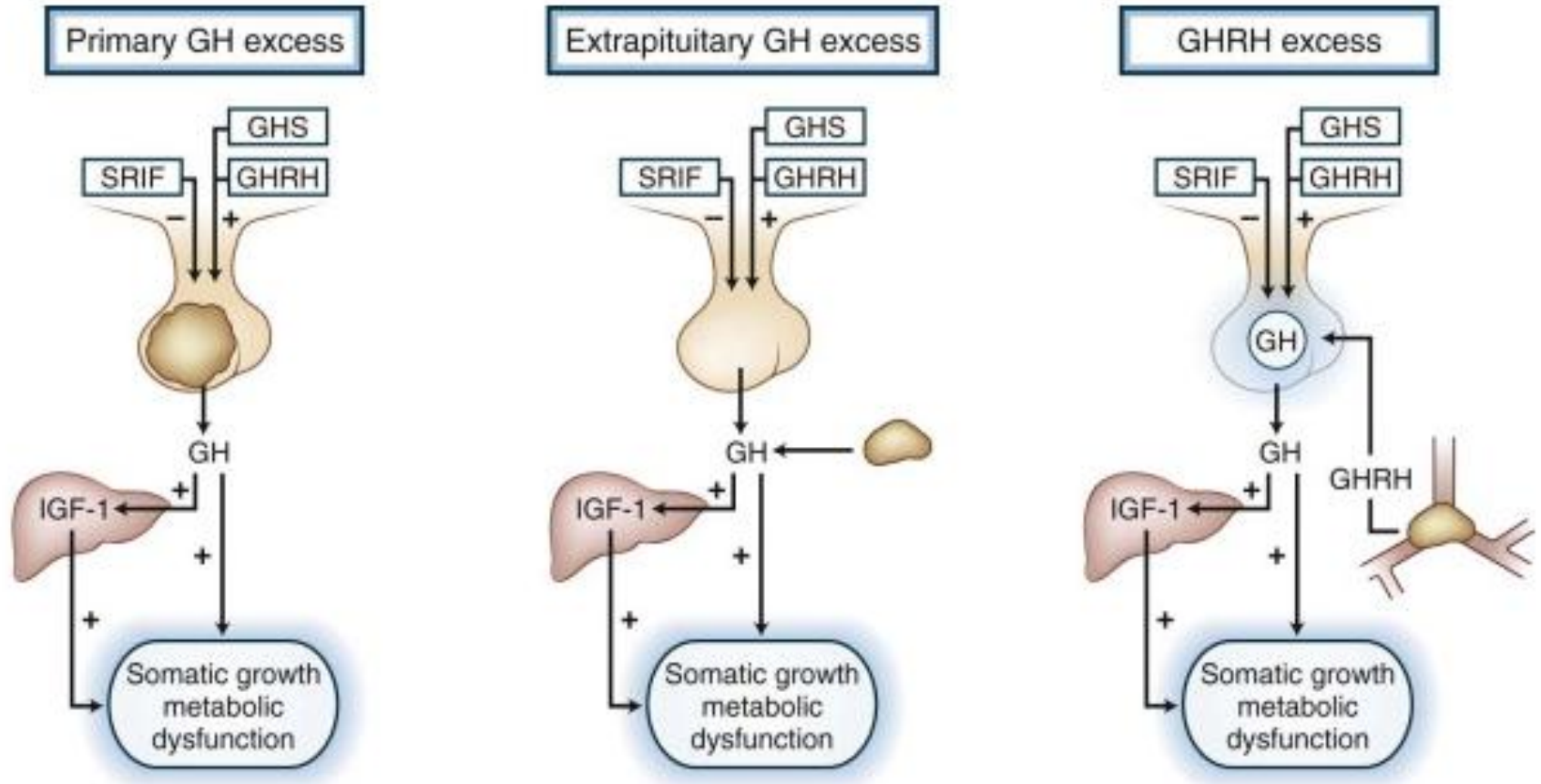
## Secreção **Hormonas hipotalâmicas:**

- estimulação: **GHRH** (growth hormone releasing hormone)
- inibição: **somatostatina** (bloqueia acção do GHRH)

## Secreção pulsátil:

- **associada ao sono e variando com a idade**
- Pico: 1-4 horas após início do sono (fases 3 e 4) – picos noturnos (70% da produção diária total de GH) – maiores nas crianças, diminuem com a idade
- **Stress físico, emocional e químico (cirurgia, trauma, exercício) → ↑GH**
- Hipoglicemia/jejum; ingestão/défice de proteínas → ↑ GH

# Excesso de hormona de crescimento

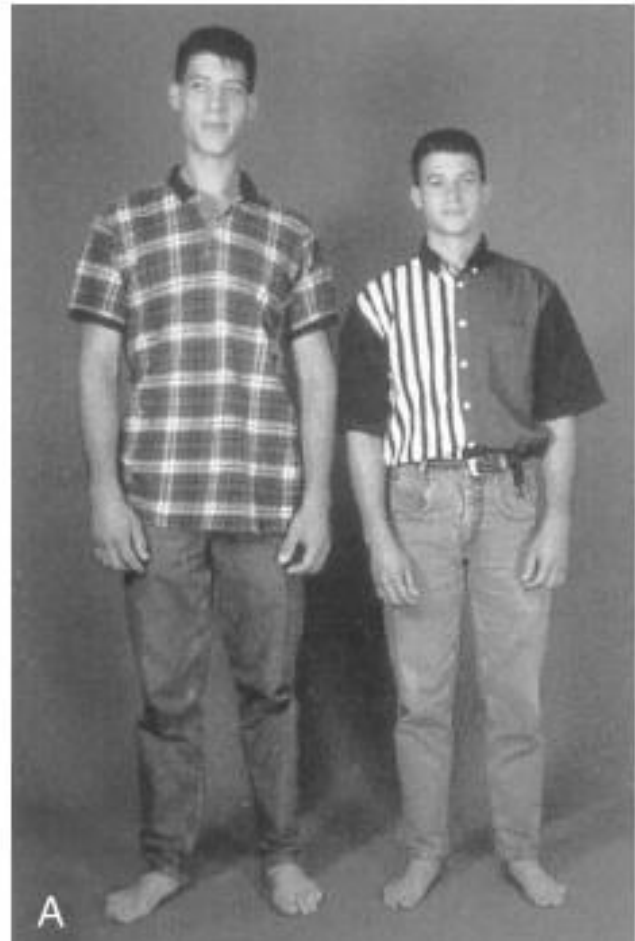


# Excesso de GH - Manifestações clínicas

Sistema	Manifestação
Osso	<b>Antes do encerramento epífises – gigantismo</b> <b>Depois: acromegalia</b>  <b>Alargamento dos ossos:</b> +++ crânio e mandíbula - prognatismo Espessamento calote, aumento seios frontais, alargamento do nariz, afastamento dos dentes, artralguas, artrite degenerativa
Cartilagem, tecidos moles - hipertrofia	<b>edema facial; alargamento dedos, aumento do tamanho do anel/sapato</b> Parestesias – s túnel cárpico
Pele	<b>Espessamento da pele, ↑oleosidade, acne, cistos sebáceos e skin tags</b> , hipertricose, acantose nigricans
Metabolismo HC	<b>Insulinorresistência</b> , intolerância glicose
Outros	Hipersudorese, Intolerância ao calor, letargia, fadiga, SAOS, hipertrofia da tireóide e glândulas salivares, HTA, cardiomegalia

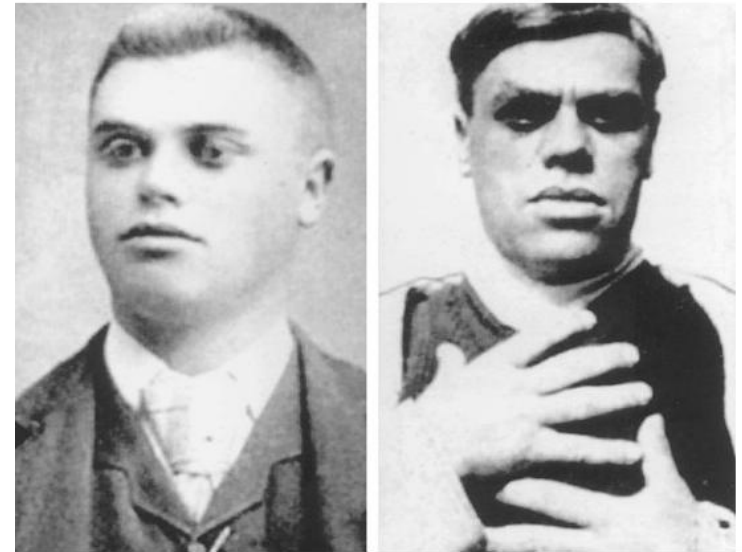
# Excesso de hormona de crescimento

## Gigantismo



# Excesso de hormona de crescimento

## Acromegalia



**Geralmente sintomas presentes  
10-20 anos antes do diagnóstico**





aged 14



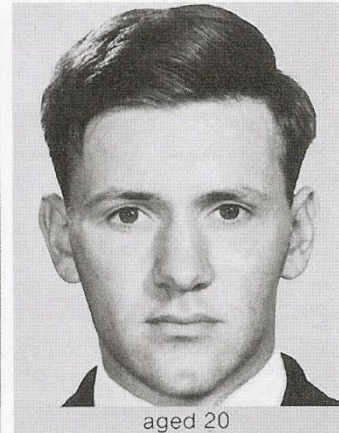
aged 16



aged 18



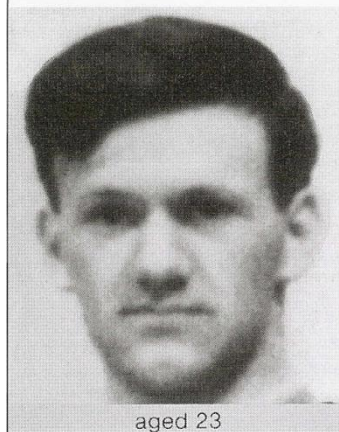
aged 19



aged 20



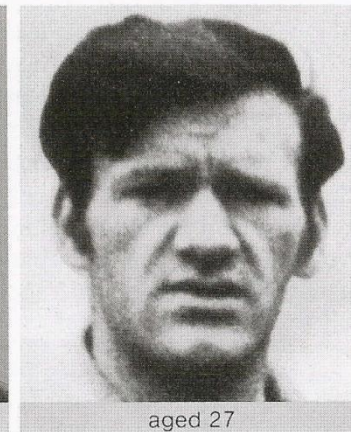
aged 21



aged 23



aged 24



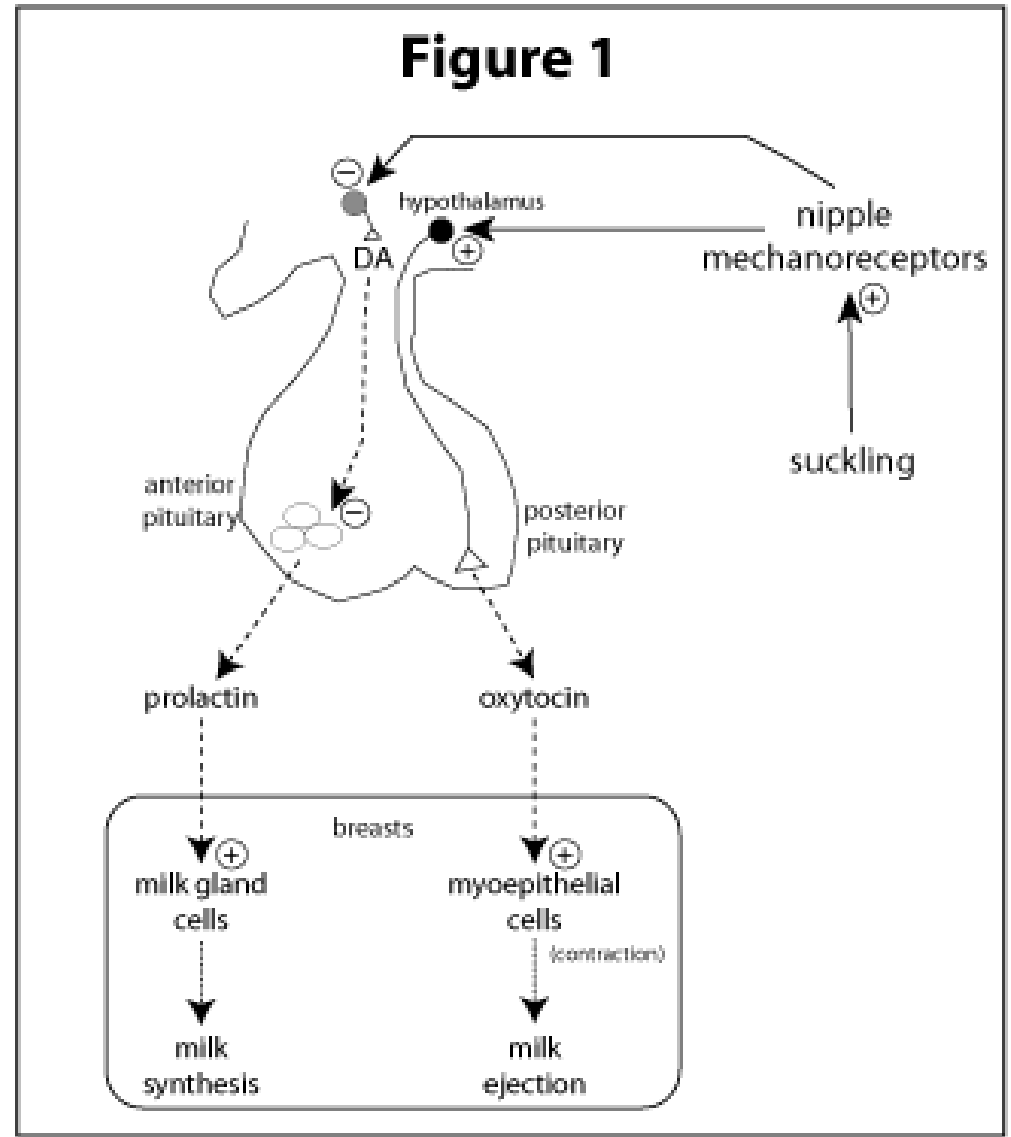
aged 27

# PROLACTINA

# PROLACTINA

Hipotálamo: dopamina

**Efeito inibitório**



# PROLACTINA

Função

**Estimula lactação no período pós-parto**  
(desenvolvimento das glândulas mamárias na gravidez)

estimula proliferação e sobrevivência das células do sistema imunitário

inibe gonadotrofinas

Secreção

**regulada por factores inibitórios hipotalâmicos – principal: dopamina**

Secreção pulsátil; aumenta 60-90 min após início do sono; sem associação com fase específica do sono.

Pico entre as 4h-7h da manhã – não tem relação com ritmo circadiano (relacionado com o sono, independentemente da hora do dia a que se dorme)

# Hiperprolactinemia – Etiologia

## Fisiológicos

- Gravidez/Lactação
- Estimulação do mamilo
- Exercício
- Stress
- Sono

## Patológicos

- Tumores da hipófise
- Lesões da haste hipofisária/hipotálamo
- Lesões do tórax
- Hipotiroidismo
- Insuf. renal crónica
- Doença hepática grave

## Farmacológicos

- Estrogénios
- Antagonistas da Dopamina – clorpromazina, haloperidol, ...
- Anti-depressivos – tricíclicos, amitriptilina, SSRI, fluoxetina
- Neurolépticos – eg, risperidona
- Fenitoína
- Anti-histamínicos H2 – Cimetidina, ranitidina
- Anti-HTA – labetalol, verapamil, reserpina
- Opióides e derivados
- Metildopa

## Signs and Symptoms Associated with Hyperprolactinemia

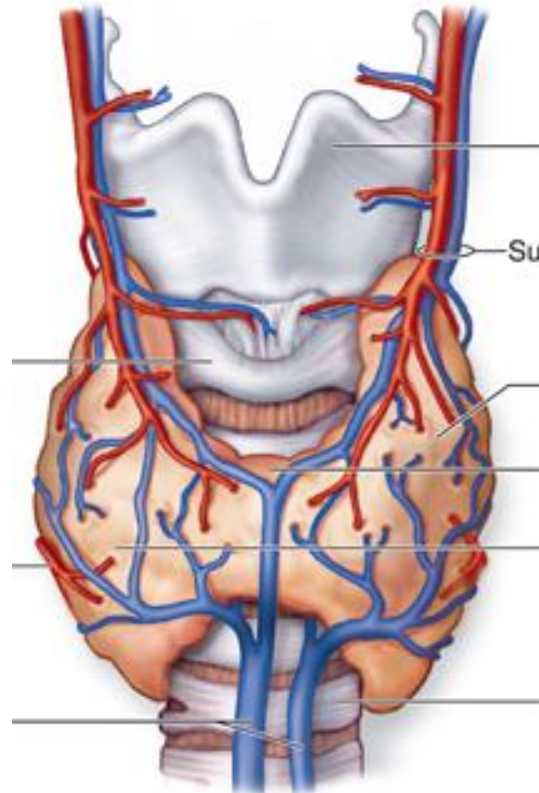
Amenorrhea, oligomenorrhea, infertility

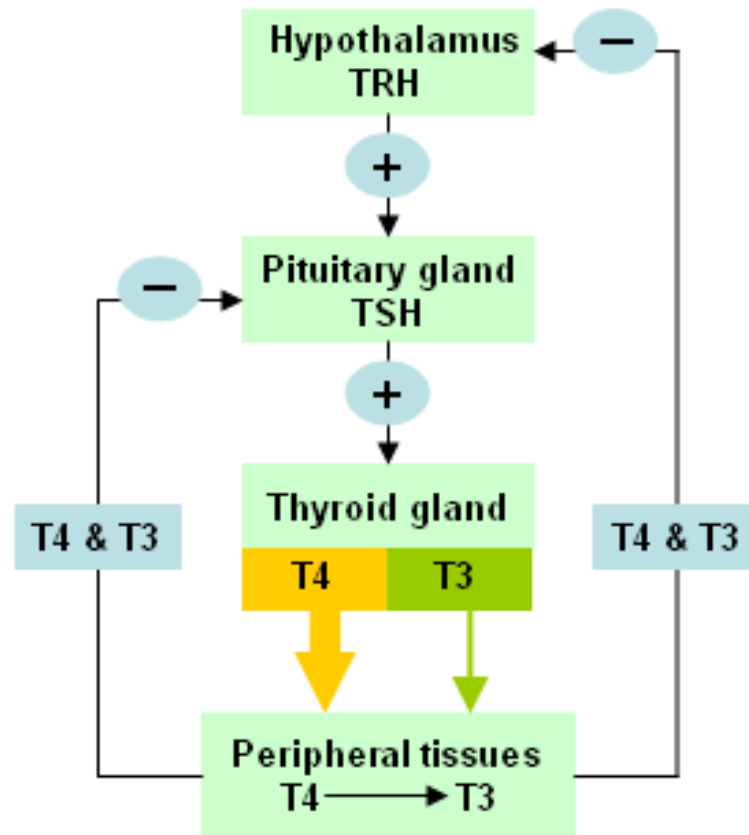
Decreased libido, impotence, premature ejaculation, erectile dysfunction, oligospermia

Galactorrhea

Osteoporosis

# EIXO TSH – TIRÓIDE





## TSH

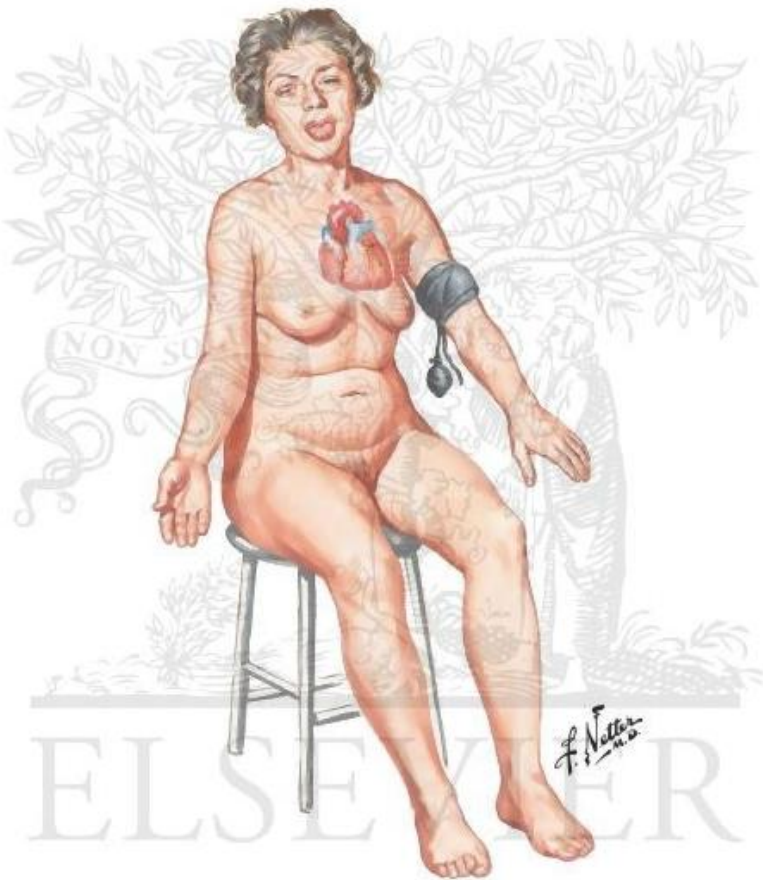
**Função**      ↑captação de iodo, síntese e libertação de T3 e T4.  
 ↑hipertrofia e vascularização da tiróide

**Secreção**    Glucocorticoides → ↓sensibilidade hipófise à acção da TRH → ↓ TSH  
 Estrogénios → ↑ sensibilidade hipófise à TRH

Dopamina → inibe secreção de TSH

# Hipotiroidismo

## Em contexto de panhipopituitarismo



*Before*  
(2005)

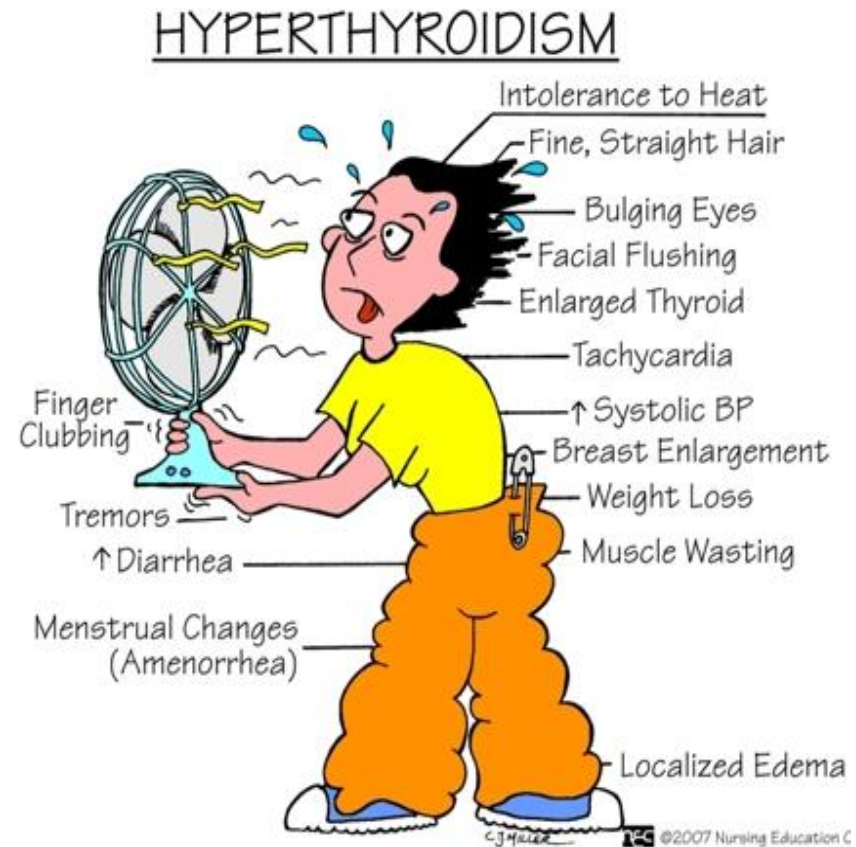


*After*  
(2009)

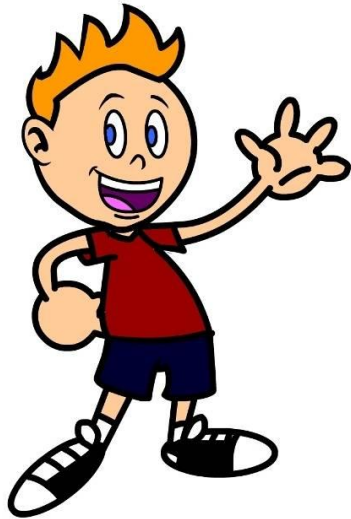
# Hipertiroidismo

Adenoma hipófise secretor de TSH – raro

↑ TSH, ↑ T3, ↑ T4



# EIXO GONADOTROFINAS GÓNADAS

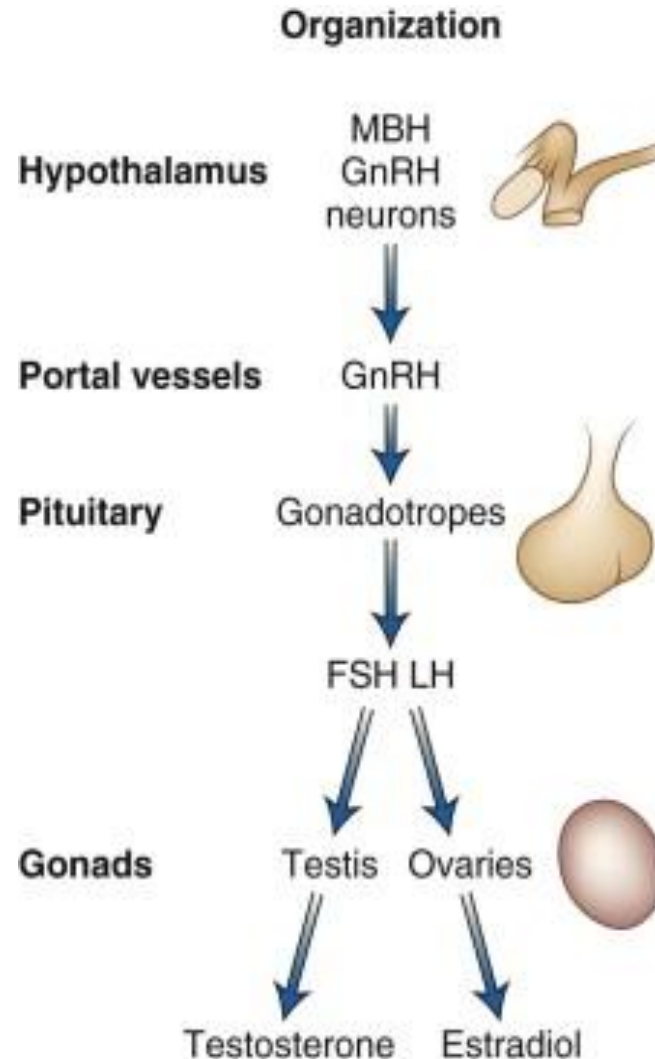


**FHS, LH**  
**TESTOSTERONA**



**FHS, LH**  
**ESTROGÉNIOS**

# Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal



# Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal



GnRH

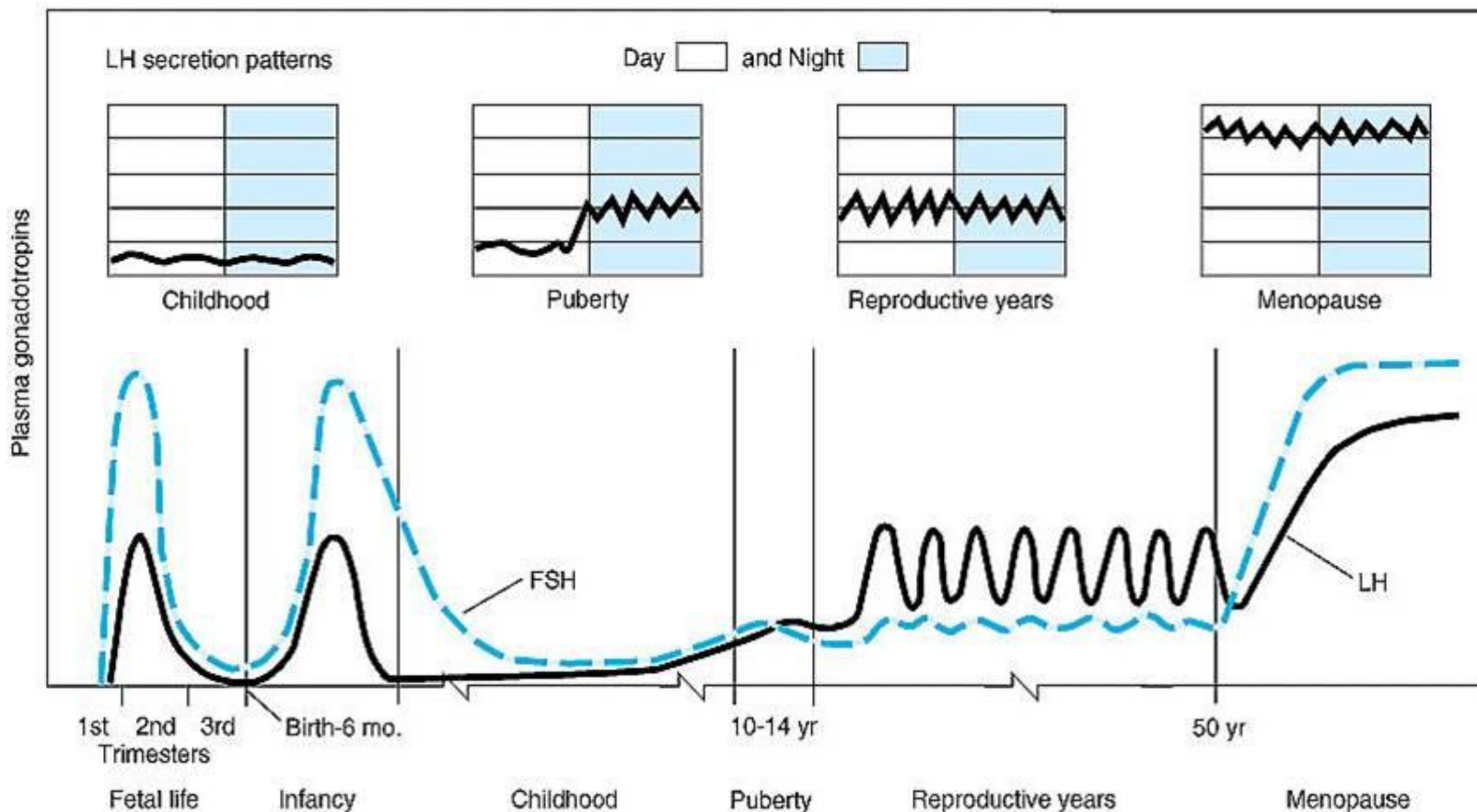
## Libertação pulsátil

- Frequência e amplitude – importância na regulação do eixo
  - Menor frequência → estimulação insuficiente → anovulação, amenorreia
  - Maior frequência/contínua → dessensibilização receptores GnRH → anovulação

## Frequência pulsos GnRH → **ratio FSH/LH**

- **Maior frequência** → Favorece libertação **LH**
- **Menor frequência** → Favorece libertação **FSH**

# Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal



**Activo      Pausa juvenil      Re-activação**

# FSH

## Função

### **Sexo masculino:**

espermatogénese; crescimento do testículo

### **Sexo feminino:**

#### **Folículos ovários: desenvolvimento e produção de estrogénios**

- ↑ no início da fase folicular
- ↓ na fase folicular final, antes do pico de LH e continua a ↓ após a ovulação.

# LH

## Função

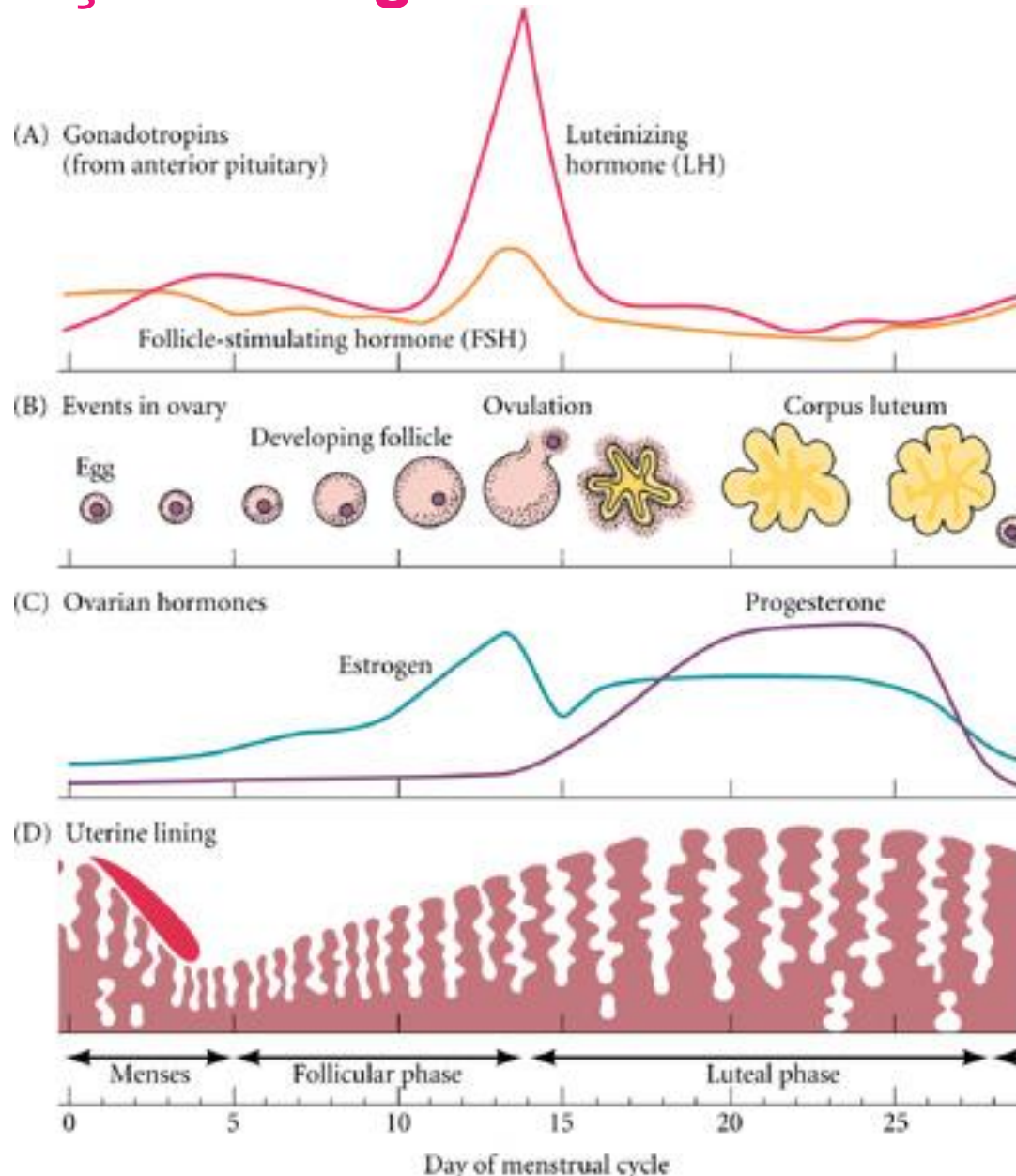
### **Sexo masculino:**

células Leydig → produção testosterona

### **Sexo feminino (idade fértil)**

- ↑ progressivo na fase folicular
- **pico a meio do ciclo → ovulação**
- **manutenção do corpo lúteo e produção de progesterona por este**
- produção de estrogénios pelos folículos

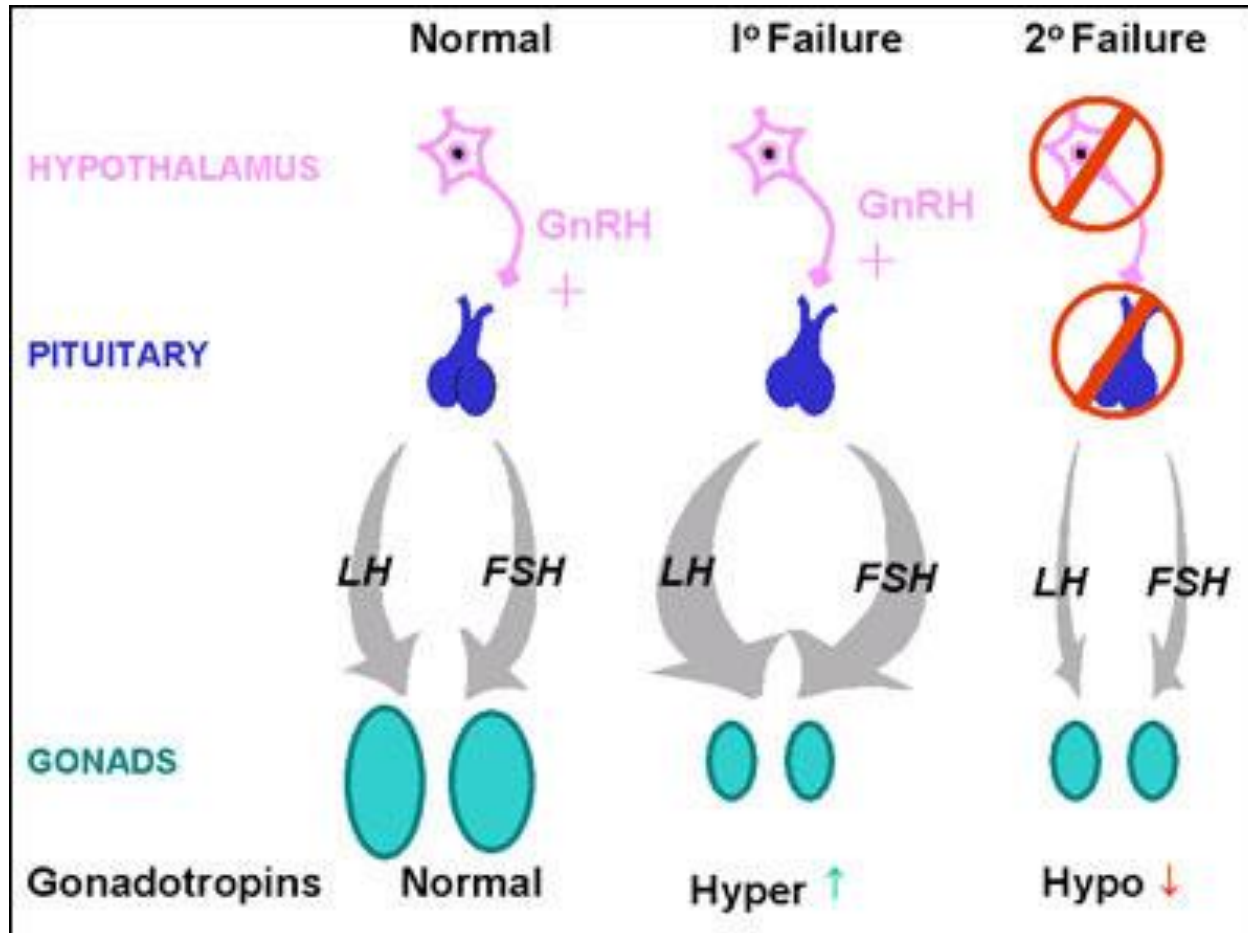
# Funções integradas no ciclo ovário

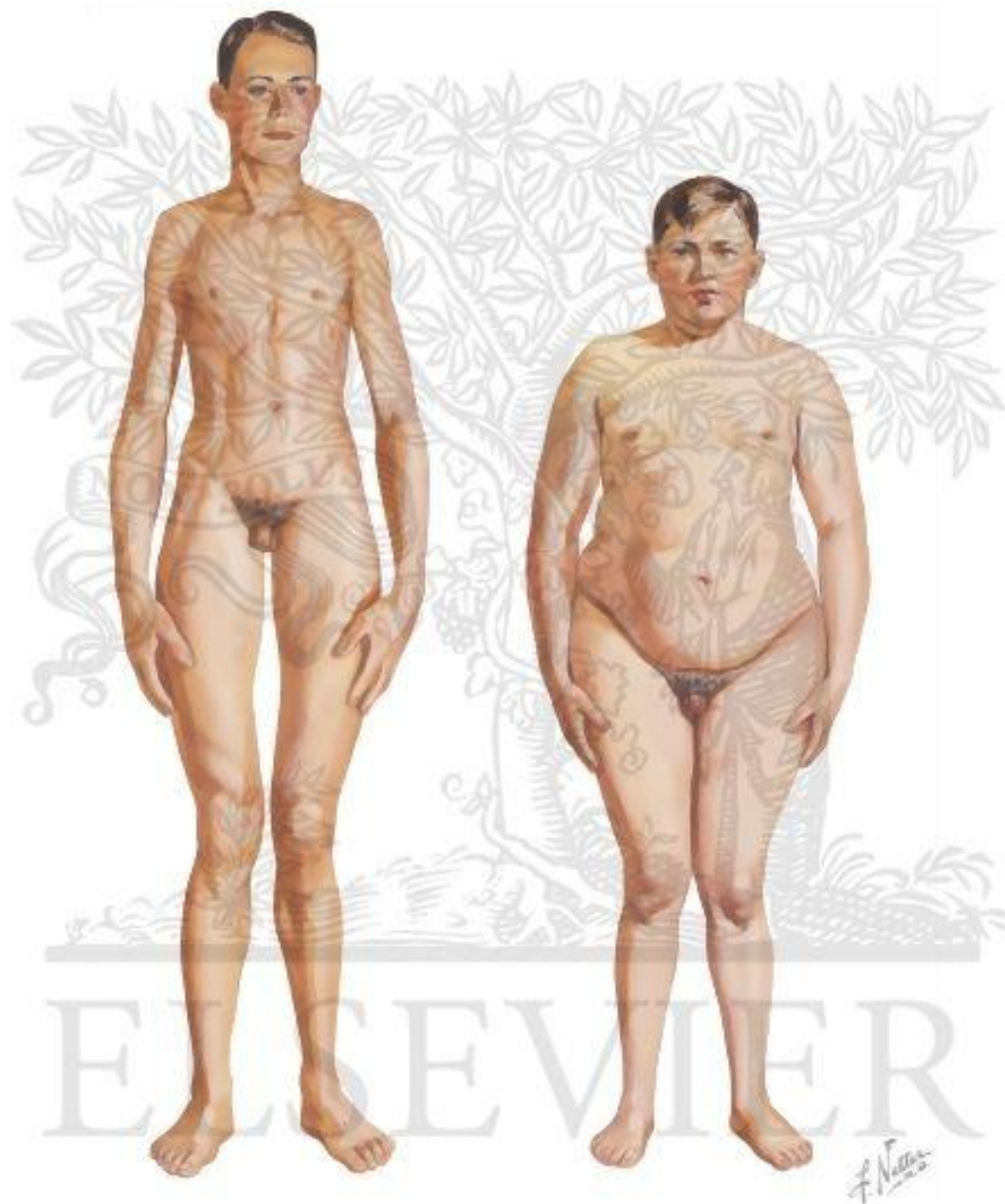


# Hipogonadismo

Hipergonadotrófico

Hipogonadotrófico





© ELSEVIER, INC. - NETTERIMAGES.COM

M<sup>a</sup> Joana Santos, Olinda Marques, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Portugal

# Hipófise Posterior

## Hormona Anti-diurética (vasopressina)

Principal função: retenção de água - regulação da osmolaridade

No rim - **células principais do ducto colector** (nefrónio distal):

Através de acção nos receptores V2 → **estimula expressão de canais de água intracelulares s (aquaporina -2) → reabsorção de água**

**Alteração da acção da vasopressina → anomalia balanço da água**

Défice de ADH

Excesso ADH

Diabetes insípida

SIADH

## Défice de ADH

## Diabetes insípida (origem central)

- Excreção anormal de **grande quantidade de urina diluída**
- **Polidipsia, poliúria**
- **Urina – hipotónica, diluída, sem sabor (insipida)**
- Ingestão de água compensa tendência para hiperosmolaridade e hipernatrémia

## Etiologia

- **Alterações genéticas dos neurónios neuro-hipofisários**
  - diabetes insipida hipotalâmica familiar
- **Lesões patológicas dos neurónios neuro-hipofisários**
  - tumores sólidos (++craniofaringeoma, metastização) ou neoplasias hematológicas (infiltração por linfoma/leucemia)
  - trauma/cirurgia
  - doenças granulomatosas
  - infundibulohipofisite linfocítica
  - diabetes insipida adipsic hipotalâmica (ausência de função dos osmorreceptores)
  - morte cerebral

## Excesso ADH

## SIADH

- **Urina muito concentrada**
- **Retenção de água**
- **Aumento da excreção de sódio na urina**
- **Hiposmolaridade**
- **Hiponatremia**

Neoplastic

Carcinoma lung, gastrointestinal neoplasms, ovarian carcinoma, thymoma, etc.

Neurologic disorders

Head trauma, encephalitis, meningitis, cerebrovascular occlusions, hemorrhage, cavernous sinus thrombosis, Guillain–Barré syndrome, multiple sclerosis, hydrocephalus, psychosis, peripheral neuropathy, congenital malformations like agenesis of the corpus callosum, cleft lip/palate, etc.

Pulmonary diseases

Pneumonia, lung abscess, cavitation (aspergillosis), tuberculosis, carcinoma

Drugs

Vasopressin or desmopressin, chlorpropamide, vincristine, carbamazepine, nicotine, phenothiazines, cyclophosphamide, tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, serotonin reuptake inhibitors

Others

Infection (Legionella, HIV), metabolic (acute intermittent porphyria)

# Hipopituitarismo

- Secreção diminuída ou ausente de 1 ou mais hormonas hipofisárias
- Desenvolvimento de sintomas e sinais – lento e insidioso, dependendo da velocidade de instalação e magnitude da lesão

**Primário:  
destruição da adeno-hipófise**

**Secundário:  
Ausência de factores hipotalâmicos  
estimuladores da hipófise**

Geralmente, a perda adquirida de função da adeno-hipófise ocorre por ordem:

**GH >> LH/FSH >> TSH >> ACTH >> PRL**

# Causas de Hipopituitarismo

## 9 Is

### Invasive

**LOE (adenomas hipófise, cistos, metástases, ...)**

- destruição hipófise / núcleos hipotalâmicos
- Interrupção sistema porta hipotálamo-hipófise

### Infarction

- **Síndrome Sheehan** – hemorragia pós-parto e isquemia hipofisária
- **Apoplexia** – hemorragia/isquemia espontânea de tumor hipofisário-  
cefaleias intensas, alt visuais, oftalmoplegias, coma

### Infiltrative

Sarcoidose, histiocitose, hemocromatose

### Injury

**TCE** – lesão de hipotálamo, haste hipofisária e/ou adenohipófise

### Immunologic

Hipofisite linfocítica (++ grávidas e puerpério)

### Iatrogenic

**Cirurgia, RT**

### Infectious

Tuberculose, sífilis, infeções fúngicas

### Idiopathic

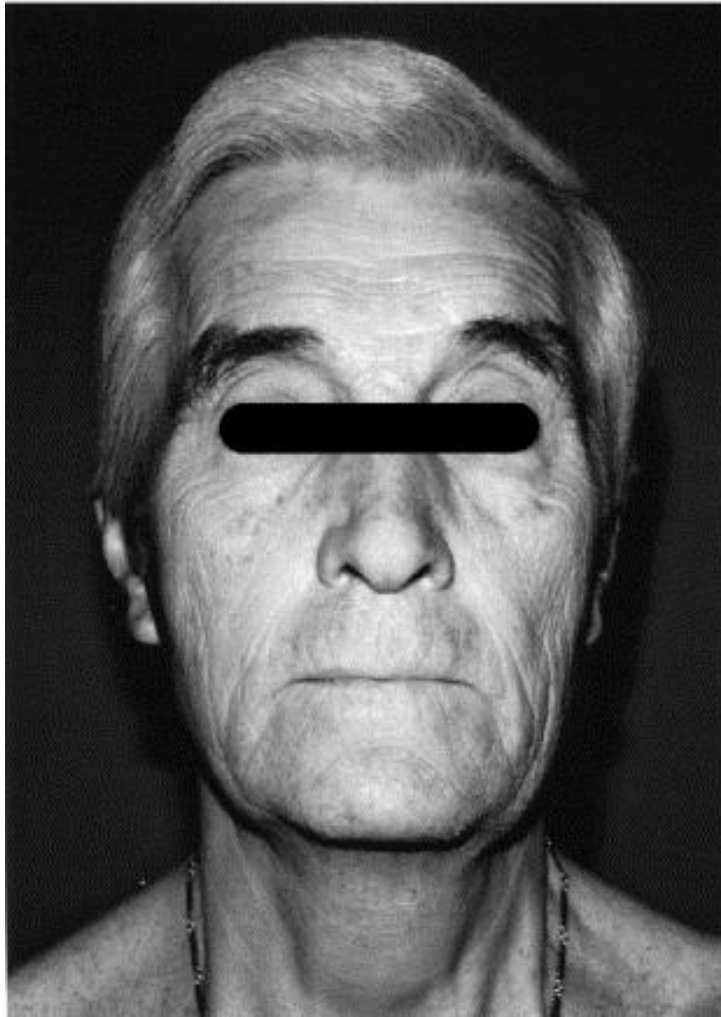
### Isolated

# HIPOPITUITARISMO

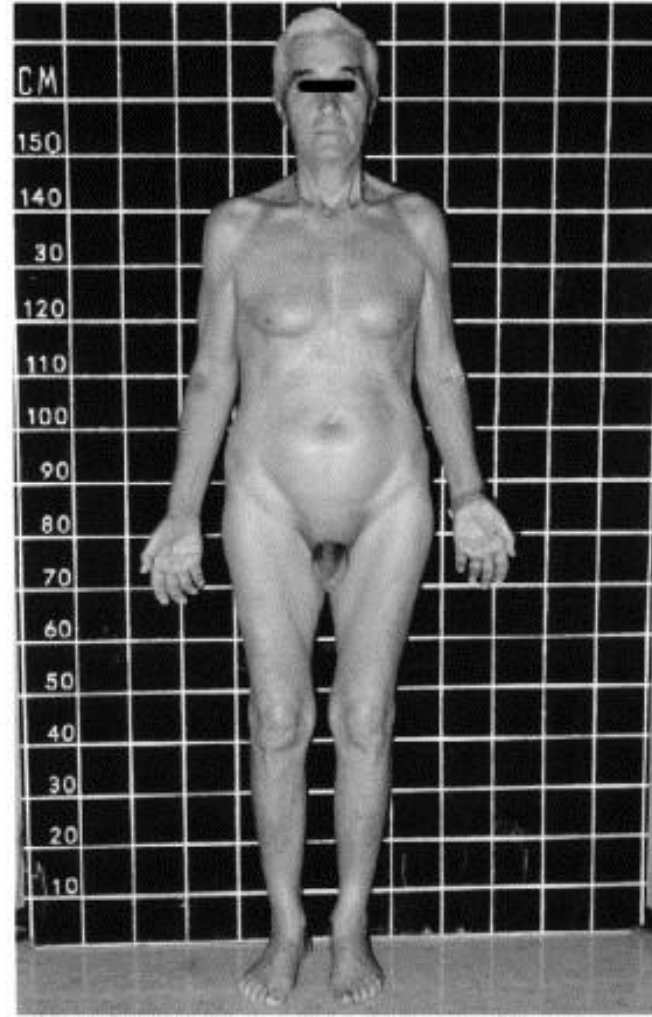
GH >> LH/FSH >> TSH >> ACTH >> PRL

Def. hormonal	Sintomas	Sinais
ACTH	Fadiga, letargia, astenia, ↓ peso, vômitos, náuseas	Palidez, atrofia muscular, ↓ pilosidade corporal, hipotensão ortostática, emagrecimento
TSH	Astenia, ↑ peso, intolerância ao frio, obstipação	Bradycardia, hiporeflexia, tom nacarado de pele
FSH / LH ♂ ♀	Impotência, ↓ líbido, infertilidade, ↓ força muscular Oligo/amenorreia, dispareunia, infertilidade	Pele fina e enrugada, ↓ massa muscular, testículos pequenos Pele fina e enrugada, atrofia mamária
GH Adulto  Criança	↓ energia e vitalidade, ↓ tolerância ao exercício Baixa estatura	↓ massa muscular, ↑ gordura abdominal
Vasopressina	Polidipsia / poliúria	

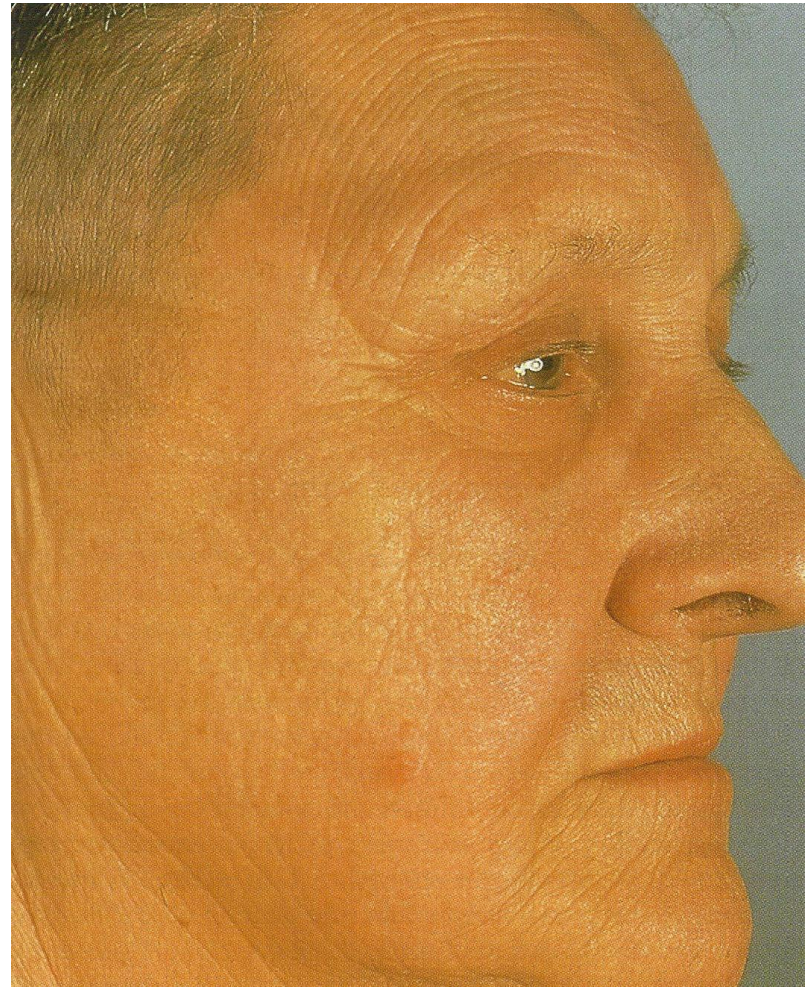
A



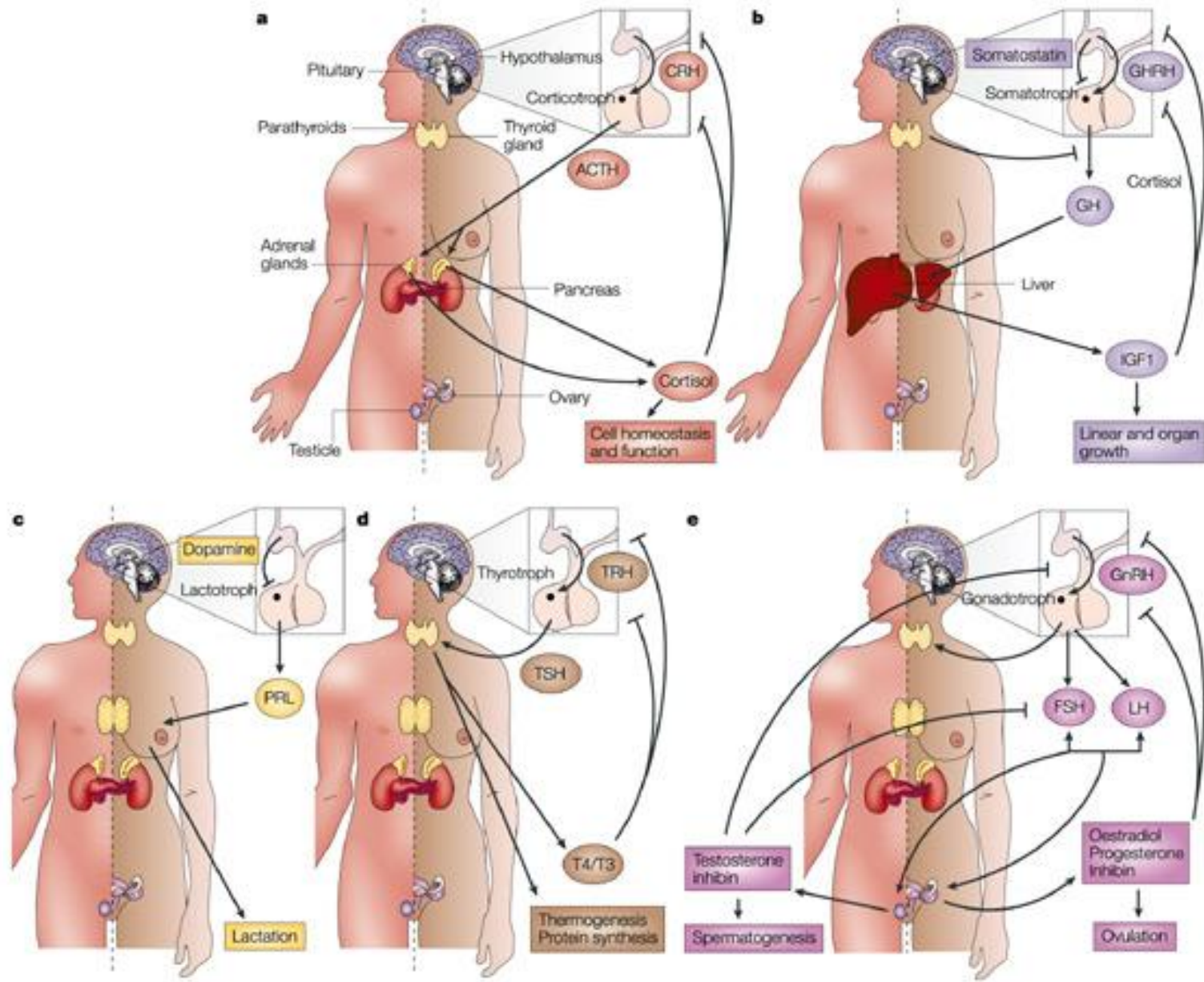
B



# HIPOPITUITARISMO



- Pele fina e macia, palidez
- ↓/ausência pêlo corporal e púbico, atrofia genitais





**Hospital  
Braga**



# **Eixos Hipotálamo-Hipófise- -Glândulas Periféricas**

**Seminário Teórico**

**18 de Janeiro de 2013**

**M<sup>a</sup> Joana Santos, Olinda Marques  
Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga**