



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Επινεφρίδια

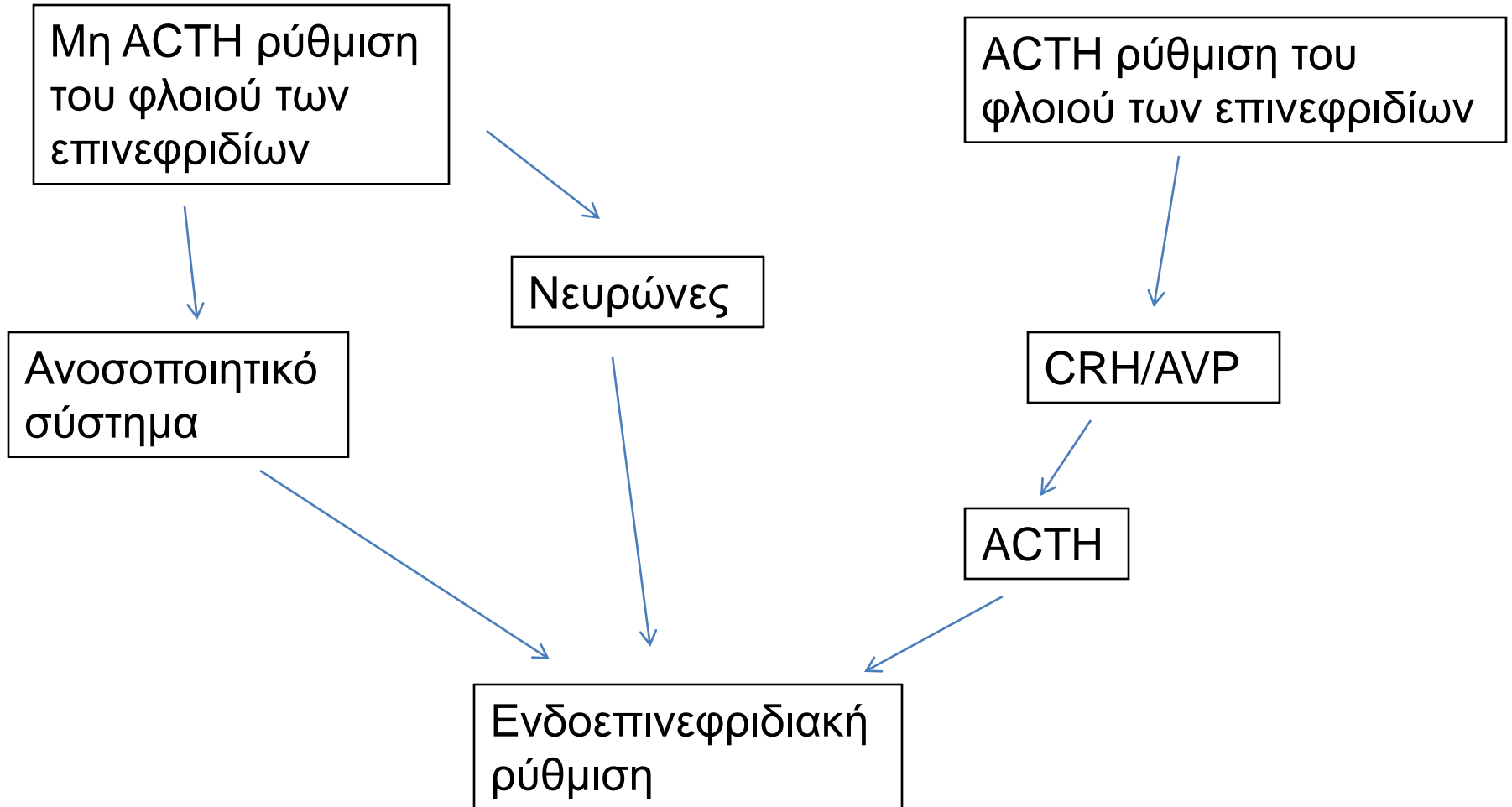
Βενετσάνα Κυριαζοπούλου
Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας
Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Πατρών

Σκοπός

- Γνώση της φυσιολογία των επινεφριδίων και του άξονα που τα επηρεάζει.
- Ποια η προέλευση των στεροειδών ορμονών και ποια ένζυμα παίζουν ρόλο κλειδί.
- Τι ρόλο παίζουν τα γλυκοκορτικοειδή και ποιες οι επιδράσεις τους στα διάφορα συστήματα.
- Τι είναι η νόσος του Addison
- Ποια η κλινική εικόνα της νόσου του Addison και ποια η διαφορική διαγνωστική προσέγγιση.
- Ποια η θεραπευτική προσέγγιση σε άτομα που πάσχουν από Addison.



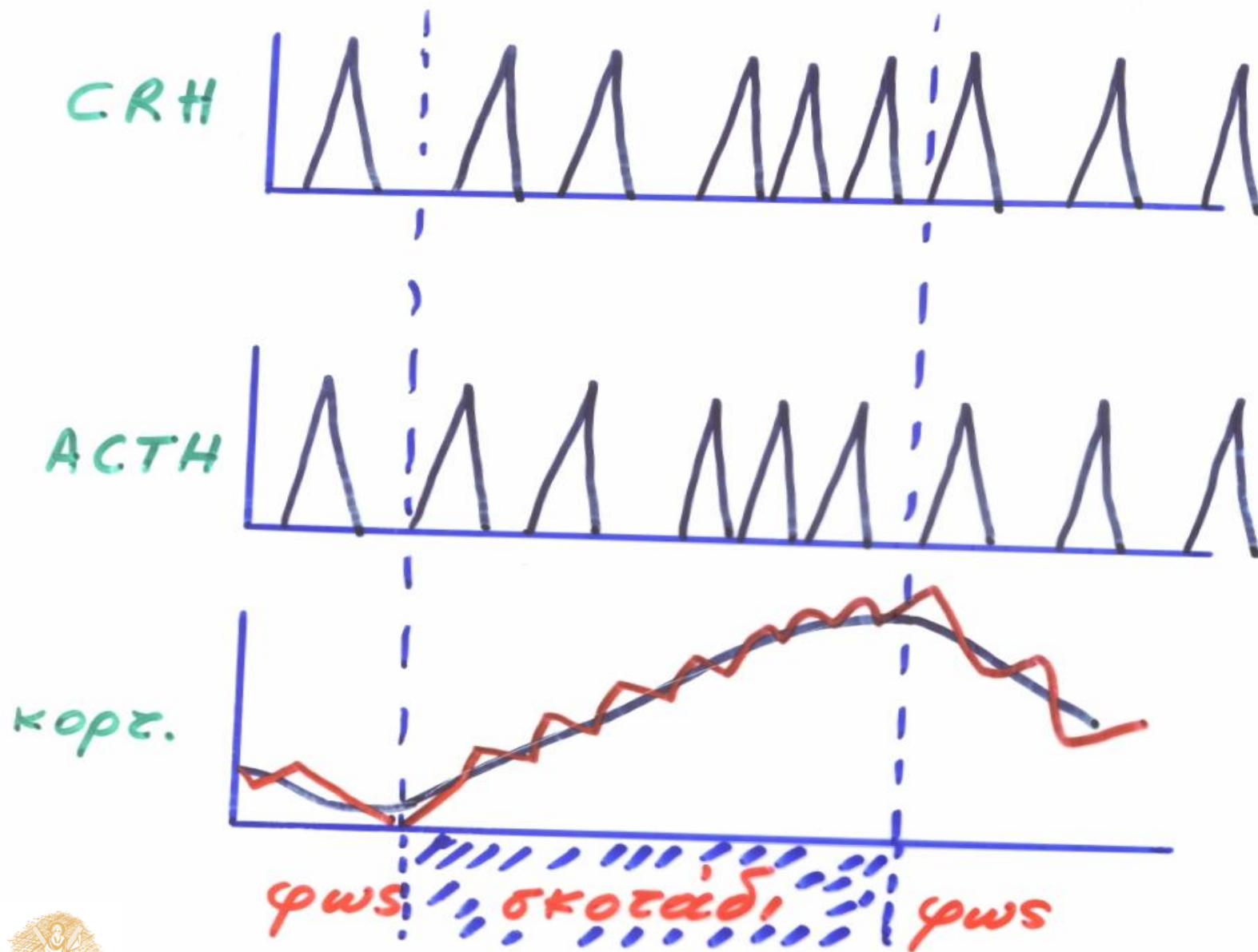
ACTH ΚΑΙ NON ACTH ρύθμιση λειτουργίας φλοιού επινεφριδίων



CRH---ACTH ----κορτιζόλη

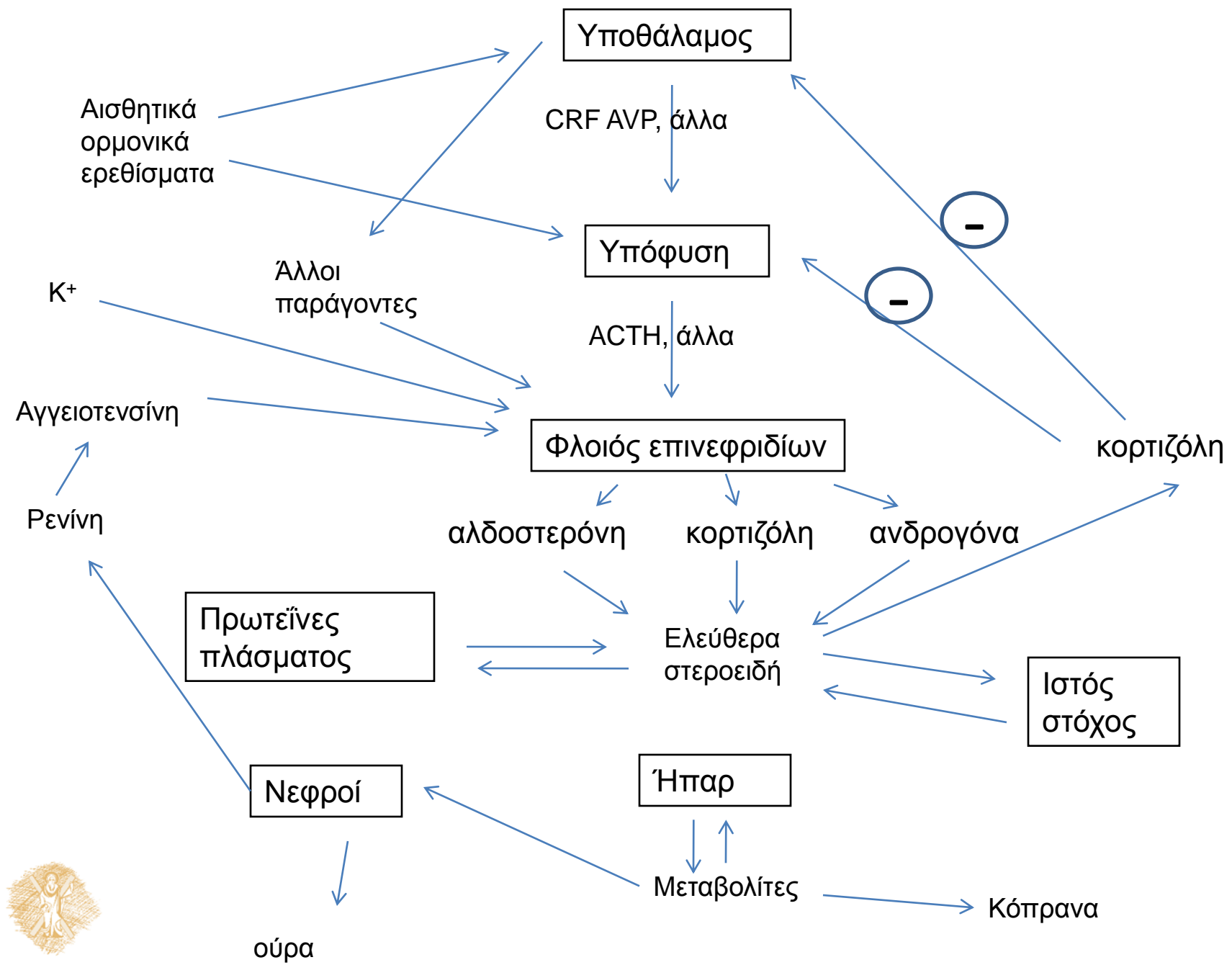
- Ημερήσιος ρυθμός έκκρισης
- Φώς---σκοτάδι
- Αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση



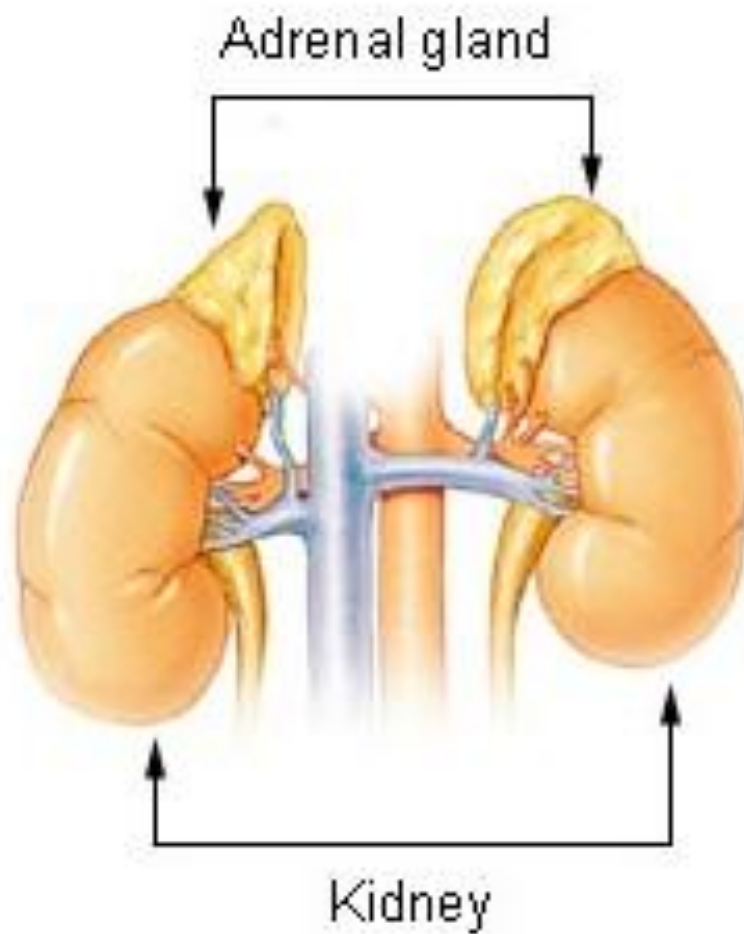


Τα επίπεδα έκκρισης των CRH, ACTH και της κορτιζόλης ανάλογα με την επίδραση του φωτός/ σκοταδιού.

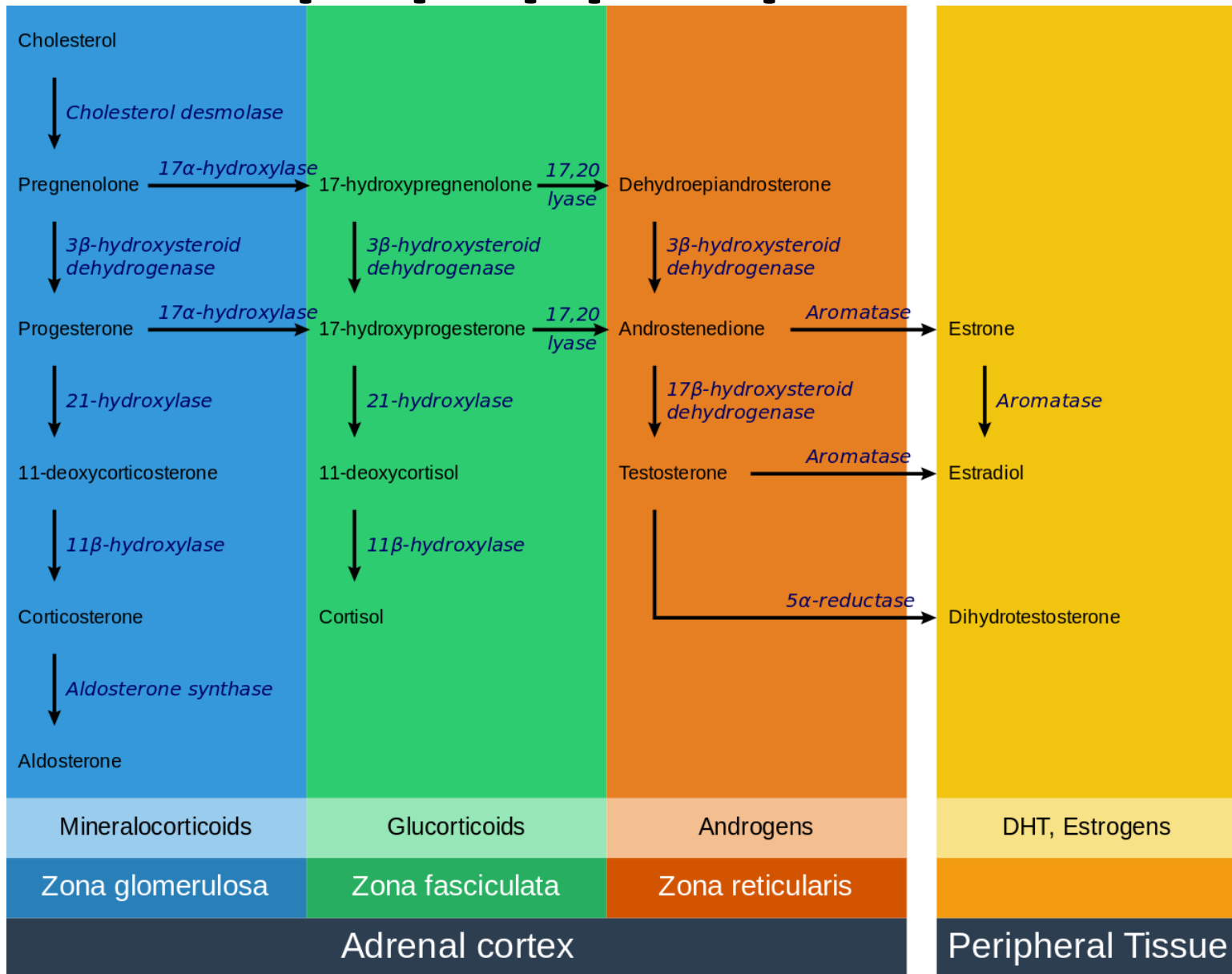




ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ



Παραγωγή στεροειδών



Παραγωγή στεροειδών ορμονών από τα επινεφρίδια.



ΔΡΑΣΕΙΣ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ

Ήπαρ:

Επάγουν τη
γλυκονεογένεση, την
παραγωγή γλυκόζης, τη
σύνθεση γλυκογόνου

Μύες:

διάσπαση πρωτεϊνών,
παραγωγή αμινοξέων

Λιπώδης ιστός:

αύξηση των λιπαρών οξέων
και της γλυκερόλης



ΓΛΥΚ/ΔΗ και ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ Ca

Οστά:

Μειωση της παραγωγής
οστικής μάζας

Αύξηση της απορρόφησης
οστικής μάζας

Παραθυρεοειδείς:

Αύξηση της PTH

Έντερο:

Μείωση της απορρόφησης Ca

Νεφροί:

Αύξηση της 1,25-OH-vitD

Αύξηση απώλειας Ca και PO₄

Αίμα:

Αύξηση 1,25-OH-vitD και PTH

Μείωση Ca και PO₄



Δράση γλυκοκορτικοειδών στα όργανα

ΚΝΣ:

Κατάθλιψη

Ψύχωση

Οφθαλμοί:

Γλαύκωμα

Ενδοκρινικό σύστημα:

↓ απελευθέρωση LH, FSH

↓ απελευθέρωση TSH

↓ έκκρισης GH

ΓΕΣ:

Πεπτικά έλκη

Μεταβολισμός υδατανθράκων/λιπιδίων:

↑ αύξηση σύνθεσης ηπατικού

γλυκογόνου

↑ περιφερική ινσουλινική αντίσταση

↑ γλυκονεογένεση

↑ παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων

Κατανομή λιπώδους ιστού:

Επάγουν το σπλαχνικό λίπος

Καρδιαγγειακό/ Νεφροί:

Κατακράτηση Na και νερού

Υπέρταση

Δέρμα/Συνδετικός ιστός/μύες:

Λέπτυνση δέρματος

Καταβολισμός πρωτεϊνών

Μυική ατροφία

Οστά και μεταβολισμός ασβεστίου:

↓ σχηματισμός οστών

↓ οστικής μάζας και οστεοπόρωση

Ανοσοποιητικό σύστημα:

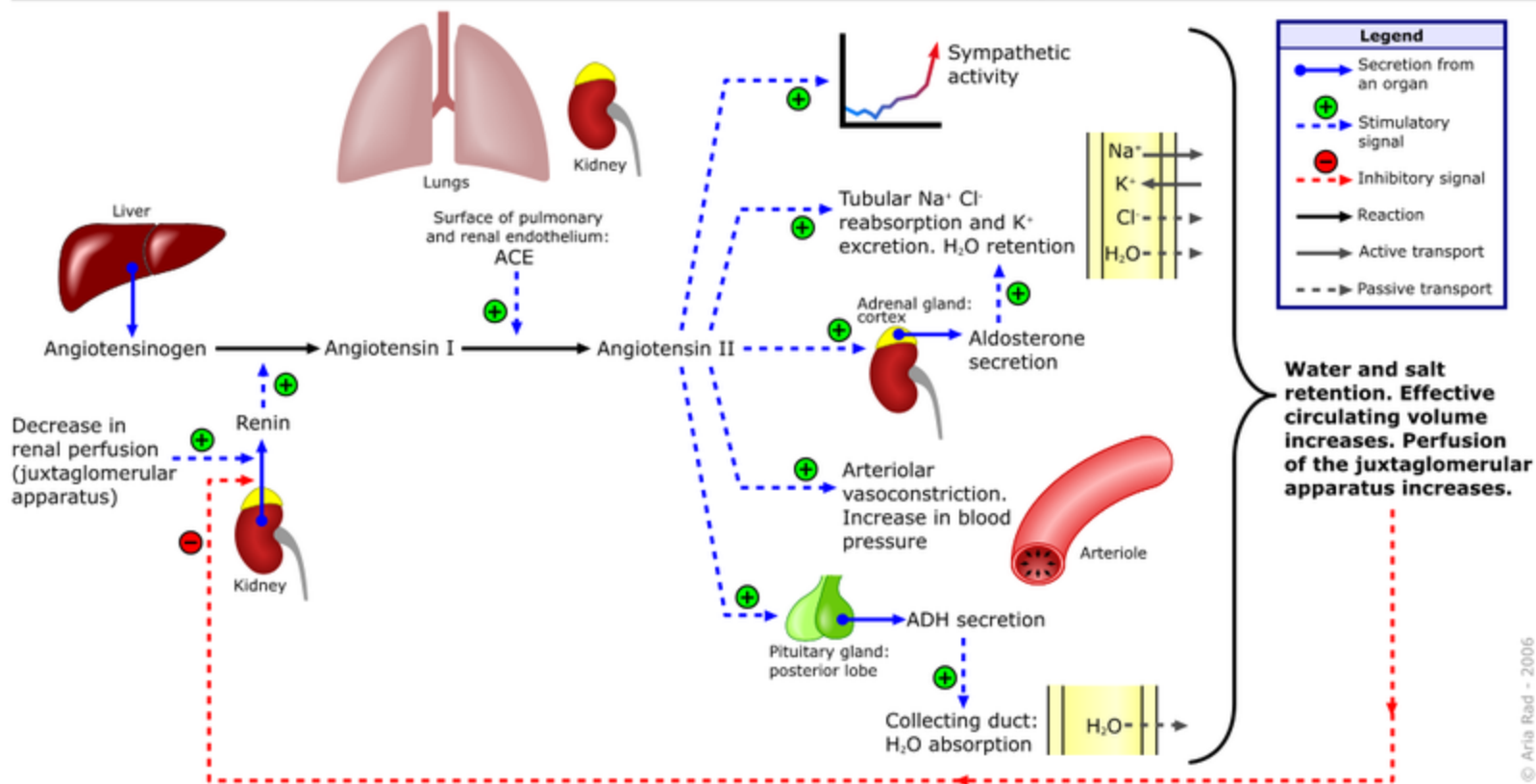
Αντιφλεγμονώδης δράση

Ανοσοκατασταλτική δράση



Ρύθμιση έκκρισης αλατοκορτικοειδων. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Renin-angiotensin-aldosterone system

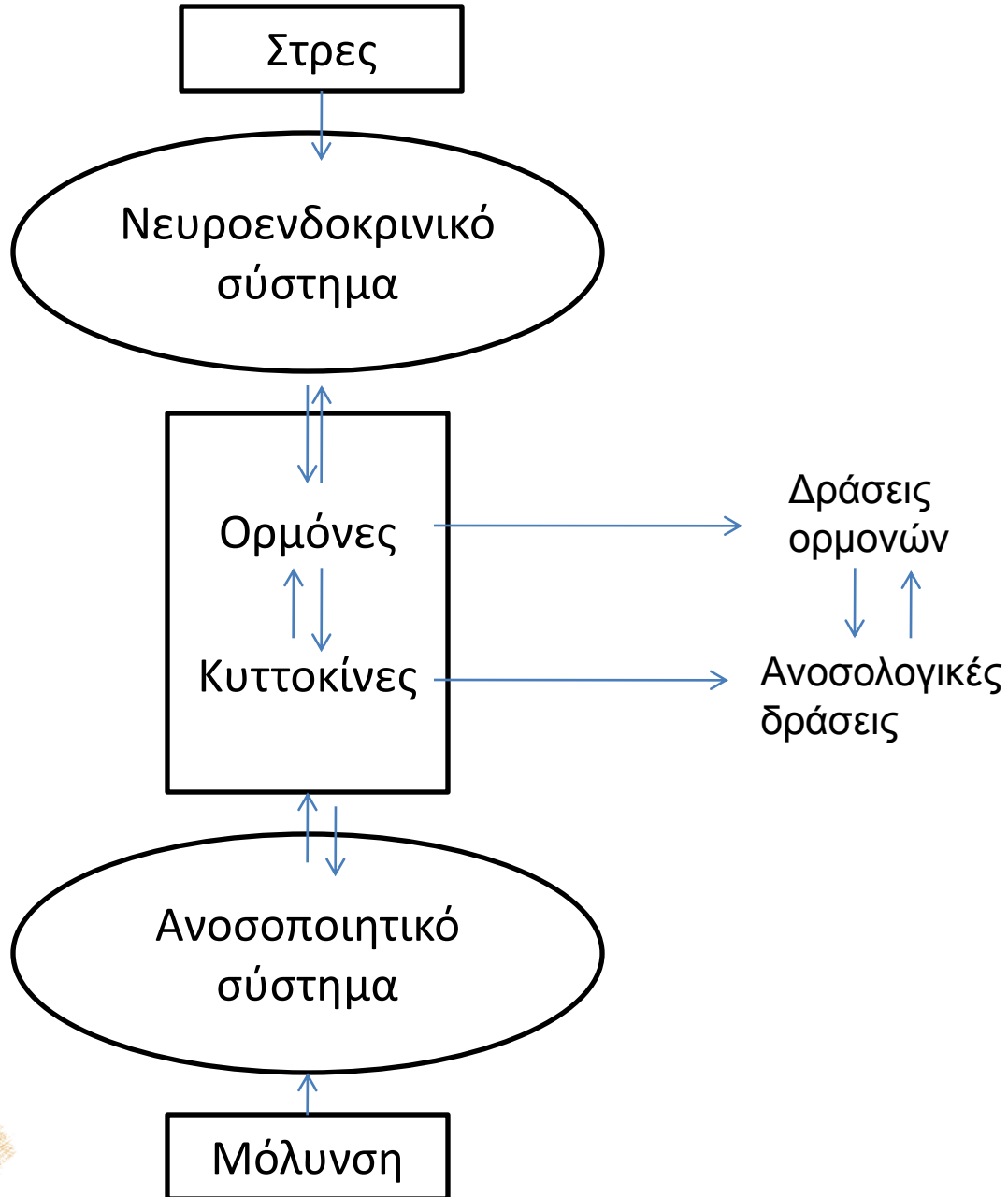


© Aria Rad - 2006

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και οι δράσεις του.



Άξονας Η.Ρ.Α και STRESS



Νοσήματα επινεφριδίων

Αυξημένα γλυκοκορτικοειδή:

Σύνδρομο Cushing's

Ψευδο-Cushing's

Αντίσταση γλυκοκορτικοειδών

Ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών

Πρωτοπαθής υποαλδοστερονισμός

Δευτεροπαθής υποαλδοστερονισμός

Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων

21-υδροξυλάση, 3β-υδρόξυστεροειδο αφυδρογονάση, 17^α-υδροξυλάση, 11β-υδροξυλάση και ανεπάρκειες ανδογόνικών υποδοχέων

Αυξημένα αλατοκορτικοειδή

Ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών

Βλάβη στη σύνθεση αλδοστερόνης

Πρόβλημα στη δράση της αλδοστερόνης

Υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός

Τυχαιώματα επινεφριδίων, αδενώματα και καρκινώματα



ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Πρωτοπαθής:

Ιδιοπαθής (>80%)

Φυματιώδης (<20%)

Άλλο (1%)

Δευτεροπαθής:

Συνταγογραφούμενα
γλυκοκορτικοειδή

Υποθαλαμικά (π.χ.
όγκος, λοίμωξη)

Υπόφυση (π.χ.
αδένωμα,
ακτινοβόληση,
υποφυσιεκτομή)

Ισχαιμία (π.χ.
χειρουργείο, τραύμα)



ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

N.ADDISON



The currently most important genes associated with autoimmune Addison's disease.

| | Gene | Variant/allele | Reference |
|------------------------|---|---|-----------|
| MHC region | <i>DR3-DQ2</i> | | 3 |
| | <i>DR4-DQ8</i> | <i>DRB*0404</i> | 54 |
| | <i>MICA</i> | 5.1A | 59,60 |
| Immunoregulatory genes | <i>CTLA-4</i> | 4A/G polymorphism in exon 1 | 64 |
| | | Dinucleotide (AT) _n repeat in the 3' untranslated region of exon 3 | 65 |
| | | J030G | 69 |
| | <i>PTPN22</i> | 1858T | 73,75 |
| | | Rare mutations | 75 |
| | <i>CIITA</i> | -168G | 77 |
| Vitamin D | <i>CLEC16A</i> | rs8048002 | 25 |
| | | rs12917716 | 25 |
| | <i>1α-hydroxylase</i> | -1260C | 82,83 |
| | | -1918 | 83 |
| | -1077 | 83 | |

Addison disease 1855



Θωμάς Addison, 1855

“Οι περισσότεροι άρρωστοι που είδα μέχρι σήμερα φθίνουν σιγά-σιγά και καταρρέουν. Ο ασθενής αισθάνεται μεγάλη αδυναμία και με μεγάλη δυσκολία ανταποκρίνεται στον σωματικό και διανοητικό φόρτο. Η όρεξη ελαττώνεται σημαντικά ή χάνεται ολοσχερώς. Ο σφυγμός γίνεται μικρός νηματοειδής, μαλακός και ευπίεστος. Το σώμα φθίνει και καταρρέει. Ελαφρος πόνος στην περιοχή του στομάχου ή δυσφορία και ο έμμετος δεν είναι σπάνιος. Δεν είναι καθόλου ασυνήθες η εμφάνιση διαταραχών της εγκεφαλικής κυκλοφορίας.

Παρατηρήσαμε μια χαρακτηριστική πολύ εντυπωσιακή δυσχρωμία του δέρματος, αρκετά έντονη και ικανή να προκαλέσει την προσοχή του αρρώστου ή των φίλων του. Μπορεί να ειπωθεί ότι το δέρμα φαίνεται ακάθατο, καπνισμένο, ποικίλων αποχρώσεων και σκιάσεων, βαθύ κεχριμπάρενιο μέχρι ανοιχτόχρουν καστανόχροο... Το σώμα λειώνει, ο σφυγμός γίνεται ολοένα μικρότερος και ασθενέστερος, ο άρρωστος για μακρύ διάστημα, σβήνει, βυθίζεται και εκπνέει”



Κλινική εικόνα v. Addison

Κλινική εικόνα:

- Υπέρχρωση των βλεννογόνων
- Λεύκη
- Υπερμελάγχρωση των ουλών, πτυχώσεων
- Απώλεια βάρους, ανορεξία, ναυτία διάρροια
- Μυική αδυναμία
- Υπόταση



Μελάγχρωση βλεννογόνων ν.Addison



Μελάγχρωση των βλεννογόνων του στόματος
(συγκεκριμένα των ούλων) σε ασθενή με νόσο Addison.



- Βασική αρχή -----

γνώση

- Υψηλού δείκτη
υποψίας



αναγνώριση νόσου



Συνοδά αυτοάνοσα νοσήματα σε ασθενείς με νόσο ADDISON

- Πρωτοπαθής ανεπάρκεια ωοθηκών • 23%
- Θυρεοειδής
 - υπερθυρεοειδισμός • 7%
 - υποθυρεοειδισμός • 9%
- Σακχαρώδης διαβήτης • 12%
- Λευκη • 9%
- Υποπαραθυρεοειδισμό • 6%
- Κακοήθης αναιμία • 4%



Κλινική εικόνα χρόνιας επινεφριδιακής ανεπάρκειας

- Αδυναμία και κόπωση
- Απώλεια βάρους
- Ανορεξία
- Μελάγχρωση
- Υπόταση
- Γαστρεντερικές διαταραχές
- Επιθυμία για αλάτι



Κλινική εικόνα οξείας επινεφριδιακής ανεπάρκειας

- Υπόταση---shock
- Αδυναμία-απάθεια σύγχυση
- Ναυτία –εμμετος
- Αφυδάτωση –υποόγκαιμία
- Υπονατρία—υπερκαλιαιμία
- Υπερθερμία
- Υπογλυκαιμία



Εργαστηριακά ευρήματα νόσου Addison

- Υπονατριαιμία
 - Υπερνατριαιμία
 - Αζωθαιμία
 - Αναιμία
 - Ηωσινοφιλία
 - Λεμφοκυττάρωση
 - Υπογλυκαιμία
 - Υπερασβεστιαίμία
- 88%
 - 64%



Εργαστηριακά ευρήματα στη ν. Addson

- Αναιμία
- Λεύκοπενια-λεμφοκυττάρωση
- Υπονατρίαζια-υπερκαλιαιμία
- Υπογλυκαιμία
- κορτιζόλη πρωινή ↓
- ACTH ↑
- Δυναμική δοκιμασία ACTH



Διάγνωση ν .ADDISON

- Υψηλός δείκτης υποψίας
- Κλινική εικόνα
- Εργαστηριακά
- Μέτρηση κορτιζόλης
- ACTH δοκιμασία



ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΣΤΗ

I.V.250μg tetracosartin(Synachten)

Μέτρηση κορτιζόλης σε χρόνο 0 ,30' ,60' (>19μg)

ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΣΤΗ

DEPOT SYNACTHEN για 48 ωρες

δ/δ πρωτοπαθούς—δευτεροπαθους επινεφριδιακής
ανεπάρκειας

Κορτιζόλη>36μg/Dl φυσιολογικά άτομα

Αργοπορημένη απάντηση -----δευτεροπαθής

Καμία απάντηση-----πρωτοπαθής



Αλγόριθμος διάγνωσης επινεφριδιακής ανεπάρκειας

Υποψία επινεφριδιακής
ανεπάρκειας

ανεπάρκειας

Ταχεία
δοκιμασία
διέγερσης με
ACTH

Παθολογική

Επινεφριδιακή
ανεπάρκεια

Φυσιολογική

Αποκλείει πρωτοπαθή
επινεφριδιακή
ανεπάρκεια

ACTH
πλάσματος

Παθολογική

Α'παθής επινεφριδιακή
ανεπάρκεια

Φυσιολογική
ή μειωμένη

Β'παθής επινεφριδιακή
ανεπάρκεια

Παθολογική

Δοκιμασία με
μετυραπόνη ή
με ινσουλίνη

Φυσιολογική

Αποκλείεται Β'παθής
επινεφριδιακή
ανεπάρκεια



Θεραπεια χρονιας επινεφριδιακής ανεπαρκειας

- HYDROCORTISONE (15-30mg)ημερησίως
- 8πμ-4μμ(μεγαλυτερη δόση πρωι- δύο η τρεις δόσεις)
- Fludrocortisone 0.1mg(florinef)

Μελλοντικές Θεραπείες

- Μακράς δράσεις σκευάσματα χορηγούμενα το βράδυ
- Στόχος υψηλά επίπεδα κορτιζόνης το πρωί



Κορτιζόλη και άλλα φάρμακα

- Ριφαμπικίνη
- αντιεπιληπτικά



Αύξηση δόσης κορτιζόλης έως 3 φορές



Θεραπεία οξείας επ. ανεπάρκειας

- Ενυδάτωση
- Χορήγηση i.v.κορτιζόνης
- Χορήγηση γλυκόζης

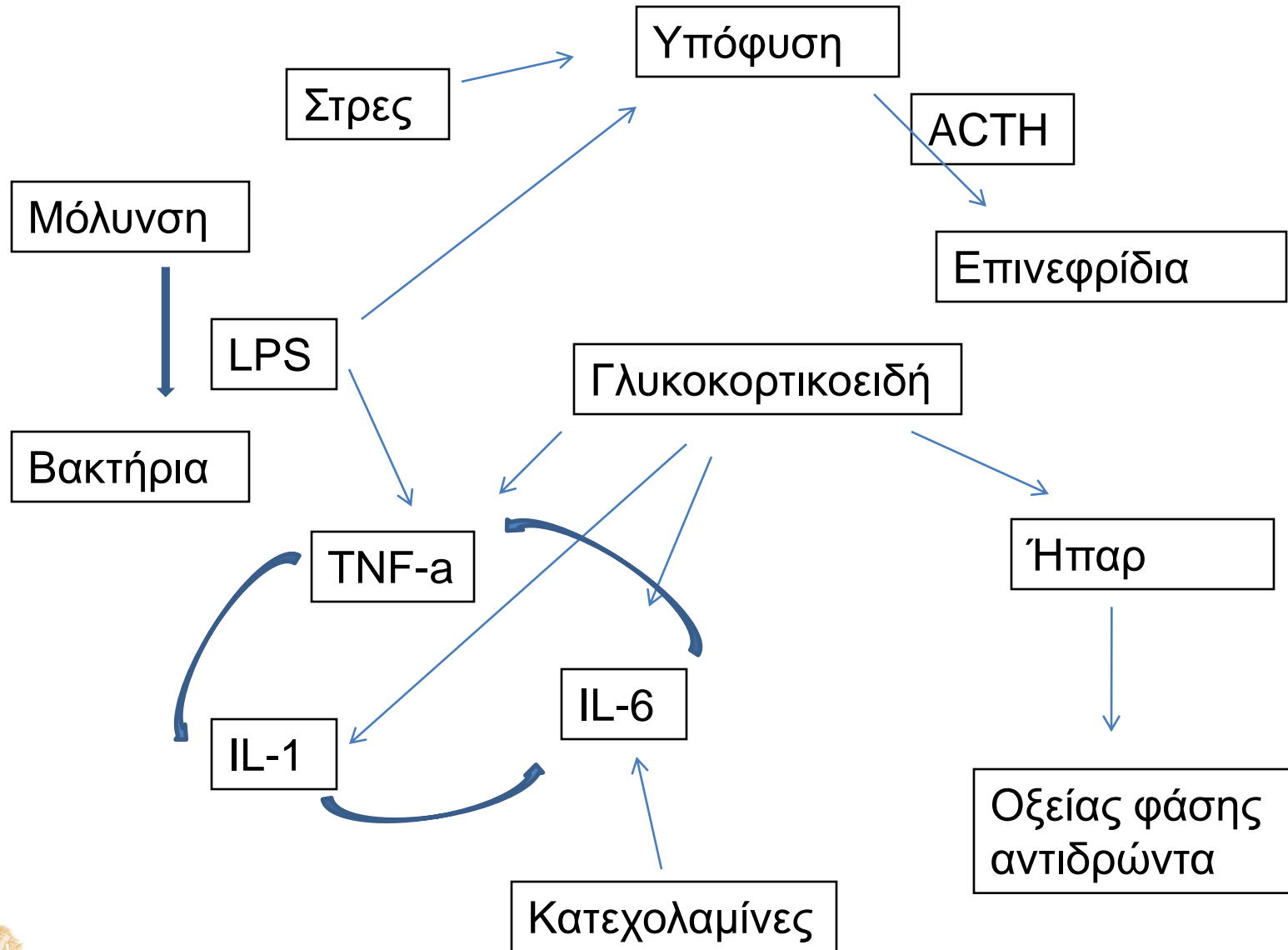


**Λειτουργική Ανεπάρκεια επινεφριδίων σε
βαρέως πάσχοντες ?**

**Παραμένει ερωτηματικό τόσο η ανάπτυξη
επινεφριδιακής ανεπάρκειας όσο και η
ανάγκη χορήγησης κορτιζόνης**



Άξονας Η.Ρ.Α. και φλεγμονώδεις κυττοκίνες



Φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα

- ✓ Σπάνιο (0.5-2/εκατ/έτος)
- ✓ Ηλικία: >50 και <10 έτη
- ✓ Ετερογενής κλινική εικόνα
- ✓ Κακή πρόγνωση (16-38% → 5ετής επιβίωση)



Κλινική εικόνα

60% ορμονοπαραγωγό

❑ Cushing (και υποκλινικό)+ υπερανδρογοναιμία (35%)

❑ Cushing (και υποκλινικό) (30%)

❑ Αρρενοποιητικοί όγκοι (20%)

Γυναίκες: αραιομηνόρροια/αμηνόρροια, ανδρικού τύπου αλωπεκία, βαθιά φωνή

❑ Θηλεοποιητικοί όγκοι (10%)

Ανδρες: γυναικομαστία, ατροφία όρχεων

❑ ↑ DEHA-S

❑ Αλδοστερόνη (2%)

AY + εκσεσημασμένη υποκαλιαιμία (K: 2.3 ± 0.8 mmol/L)

❑ ↑ Πρόδρομα μόρια (ανδροστενδιόνη και 17-OH-progesterone)



Κλινική εικόνα (συνέχεια)

Μη ορμονοπαραγωγά (40%)

- Ναυτία
- Έμετοι
- Abdominal fullness
- Σπάνια με πυρετό, απώλεια βάρους και ανορεξία και είναι ενδεικτικά non-cortisol producing ACC



Προεγχειρητική εκτίμηση

| Έλεγχος ορμονών | |
|--|--|
| Αυξημένα γλυκοκορτικοειδή | Δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη Αυξημένη ελεύθερη κορτιζόλη ούρων Βασική κορτιζόλη (ορού) Βασική ACTH (ορού) |
| Στεροειδή φύλου και προδρομες ενώσεις | DHEA-S (ορού) 17-OH-προγεστερόνη Ανδροστενδιόνη Τεστοστερόνη 17β-οιστραδιόλη |
| Αλατοκορτικοειδή | Κάλιο Αλδοστερόνη/ρενίνη |
| Αποκλεισμός του φαιοχρωμοκυττώματος (1-2 δοκιμασίες) | Κατεχολαμίνες Μέτα και νορμετανεφρίνες |
| Απεικόνιση | CT, MRI κοιλιάς, θώρακα, σπινθηρογράφημα οστών, FDG-PET |



ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

ΜΕΓΕΘΟΣ: Consensus (NIH 2002): >6εκ χειρουργική εξαίρεση αν
και το 75% είναι καλοήθη



BIOΨIA

In contrast to other tumor entities, biopsy of adrenal tumors **has been controversial** in the past and has never gained general acceptance **because of needle tract metastases and limited diagnostic value in differentiating benign from malignant lesions**



Προ ή μετά το Χειρουργείο

Η απεικόνιση είναι σημαντική όχι μόνο για τον χαρακτηρισμό της βλάβης των επινεφριδίων αλλά και για τη σταδιοποίηση. Υψηλής ανάλυσης CT θώρακα ή κοιλίας (ή MRI) είναι απαραίτητα γιατί οι πνεύμονες και το ήπαρ είναι τα κύρια σημεία μετάστασης. Κατά τη διάγνωση σε οστικό άλγος ένα σπινθηρογράφημα οστών ακολουθεί τις κλασικές ακτινογραφίες. Σε περίπτωσης πλήρους χειρουργικής εκτομής, μέτρηση των ορμονών μπορεί να επιβεβαιώσει την απουσία ή όχι του όγκου.



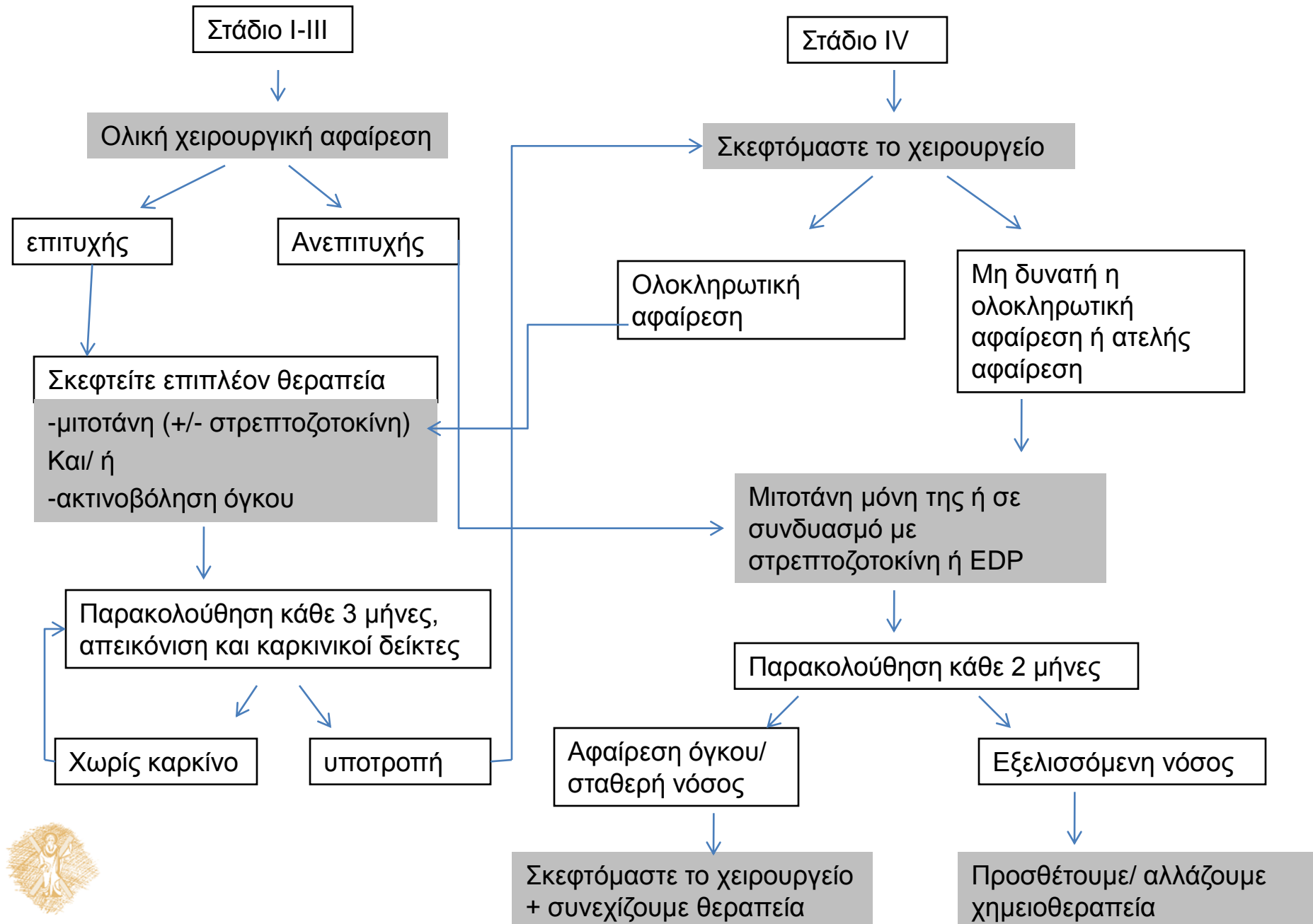
Σταδιοποίηση: Union International Contre Cancer (UICC) staging system published by WHO in 2004

- **Stages I and II:** describe localized tumors 5 cm or smaller and larger than 5 cm, respectively.
- **Stage III:** Locally invasive tumors or tumors with regional lymph node metastases
- **Stage IV :** Tumors invading adjacent organs or presenting with distant metastases.



ΘΕΡΑΠΕΙΑ





ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

- ✓ Extensive *+en bloc* resection of invaded organs + lymphadenectomy.
- ✓ Leave the tumor capsule intact, thereby avoiding tumor spillage and reducing risk for local recurrence
- ✓ The presence of a tumor thrombus in the inferior vena cava or the renal vein is compatible with complete tumor resection but occasionally necessitates cardiac bypass technique
- ✓ Open operation of choice for ACC with invasion of adjacent organs, enlarged regional lymph nodes, or tumors larger than 10–12 cm
- ✓ Surgery for local recurrences or metastatic disease



**75-85% των ασθενών υποτροπιάζουν μετά
από ριζική χειρουργική επέμβαση**

Χρειάζεται adjuvant θεραπεία



Ακτινοβολία

- Απάντηση στην ακτινοβολία έως 42%
- Συστήνετε ακτινοβολία σε μη ελεγχόμενη τοπική νόσο και οστικές και εγκεφαλικές μεταστάσεις
- Μετά το χειρουργείο σε pts με στάδιο III ή II (υψηλού κινδύνου)



Μιτοτάνη (παράγωγο DDT): δράσεις

- ✓ Κυταροτοξική δράση στα κ. της στηλιδωτής και δικτυωτής ζώνης
- ✓ Αναστέλλει τα ένζυμα της στεροειδογένεσης
- ✓ Επάγει το μεταβολισμό των ΓΚ (50mg hydrocortisone/day)

● Approval: 1970 FDA/2004 EMEA



ΤΕΛΟΣ



Βιβλιογραφία

- Harrison Ενδοκρινολογία, J. Larry, Jameson, ελληνική επιμέλεια Απόστολος Βαγενάκης, Νικόλαος Κατσιλάμπρος, εκδόσεις Παρισιάνος
- www.uptodate.com
- www.medscape.com



Χρηματοδότηση

Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.

Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.

Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, **Βενετσάνα Κυριαζοπούλου**. «**Επινεφρίδια**».
Έκδοση: **1.0**. Πάτρα **2015**. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:
<https://eclass.upatras.gr/modules/document/document.php?course=MED1039&openDir=/55028a70PuLp>.



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

