

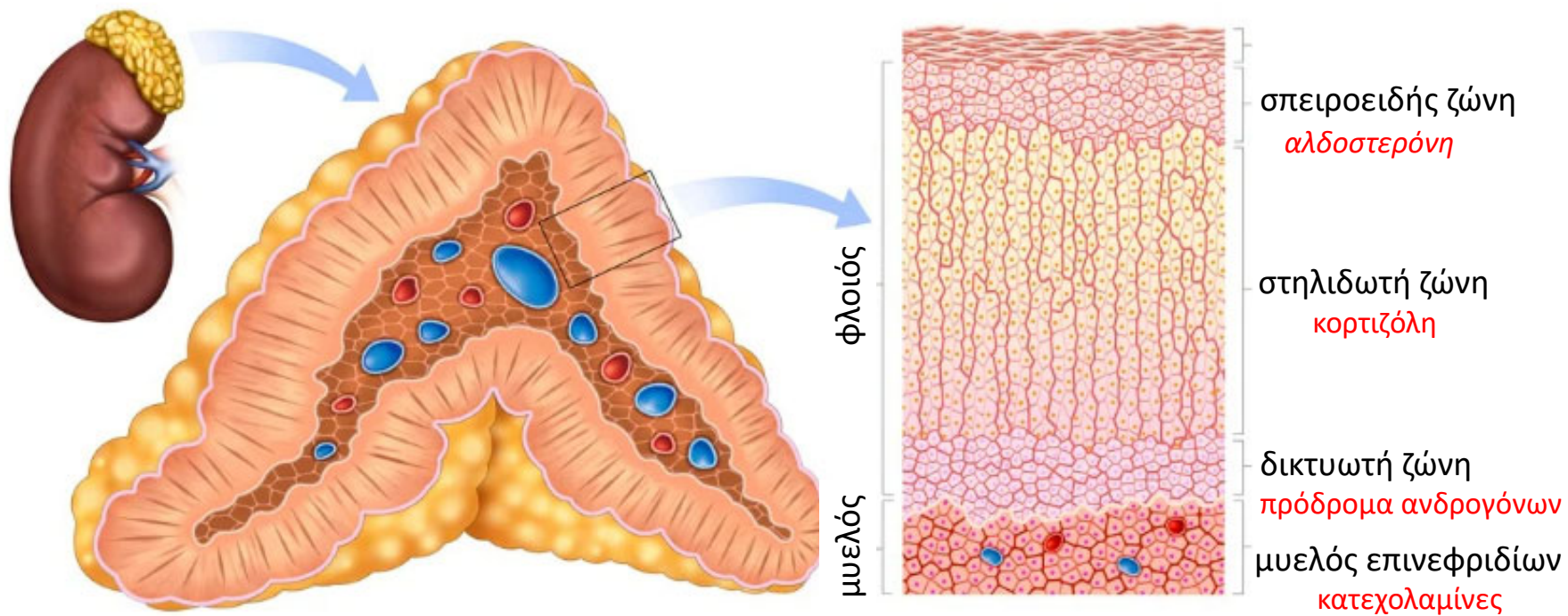
Επινεφριδιακή ανεπάρκεια- νόσος Addison

Χαρτουμπέκης Διονύσιος MD, PhD

Ενδοκρινολόγος

Οκτώβριος 2023

Επινεφρίδια



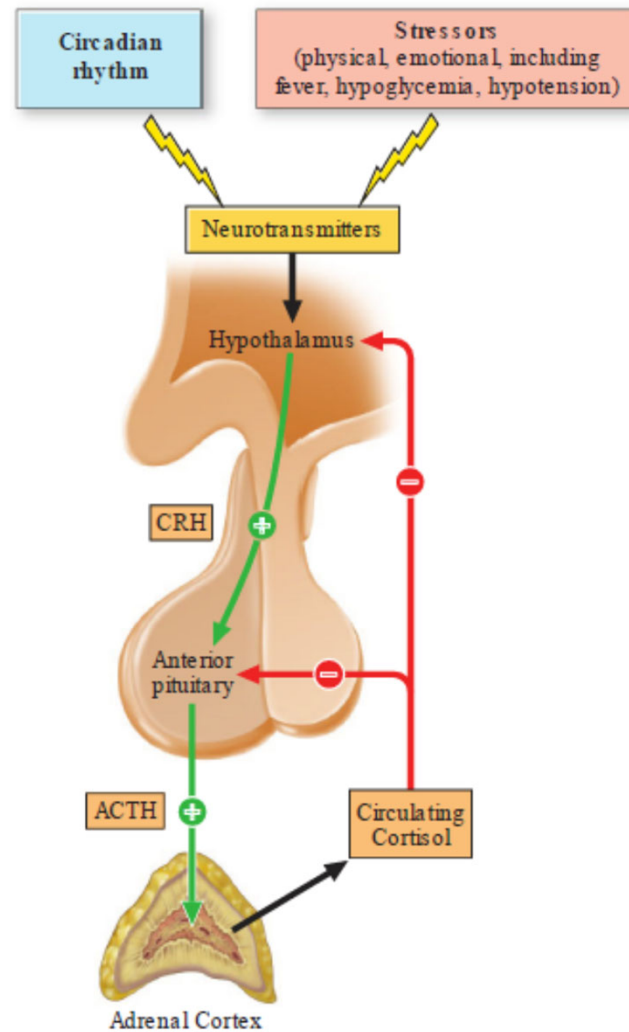
— ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ

Επινεφριδιακή στεροειδογένεση

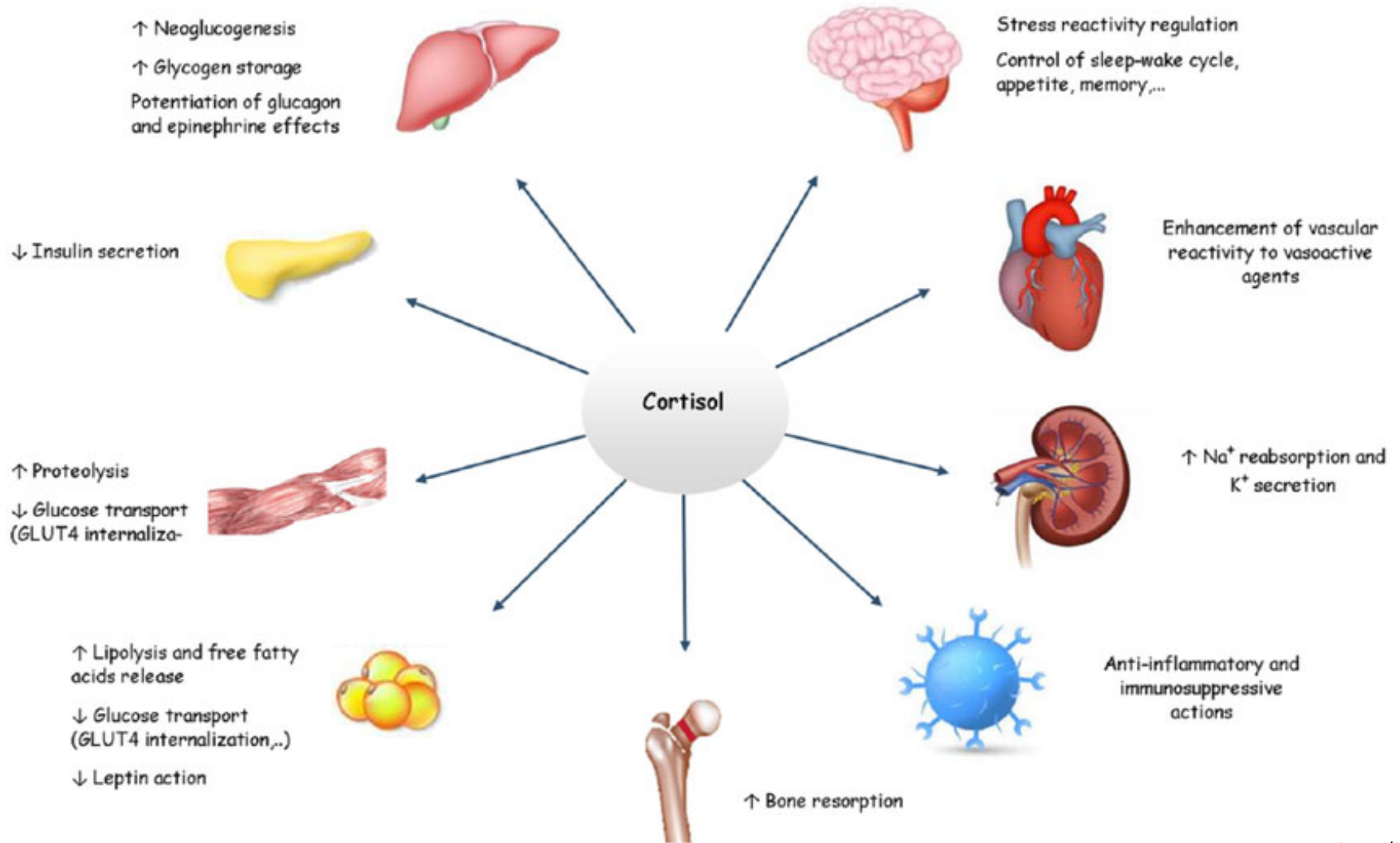


FIGURE 8-1

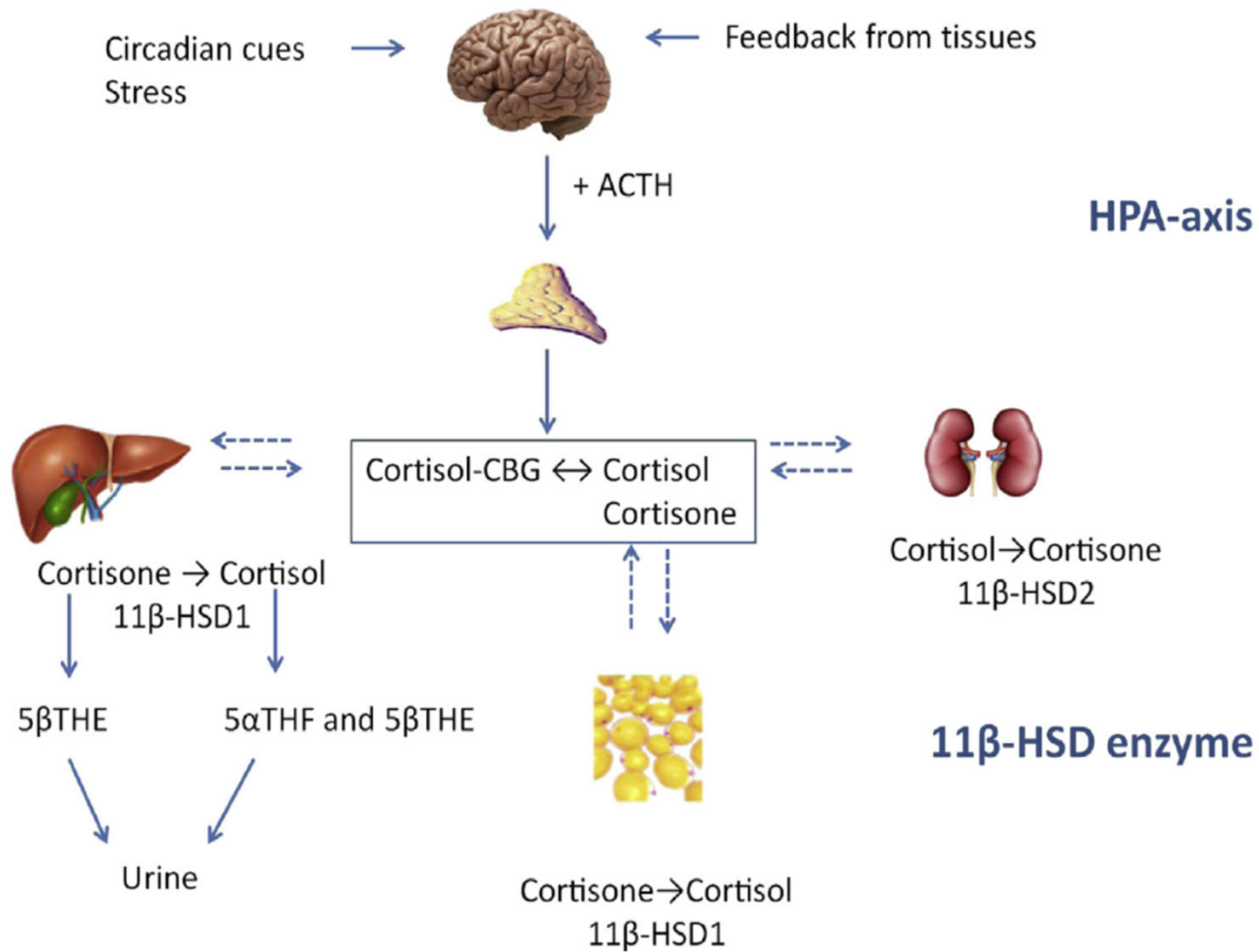
Αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση της έκκρισης κορτιζόλης



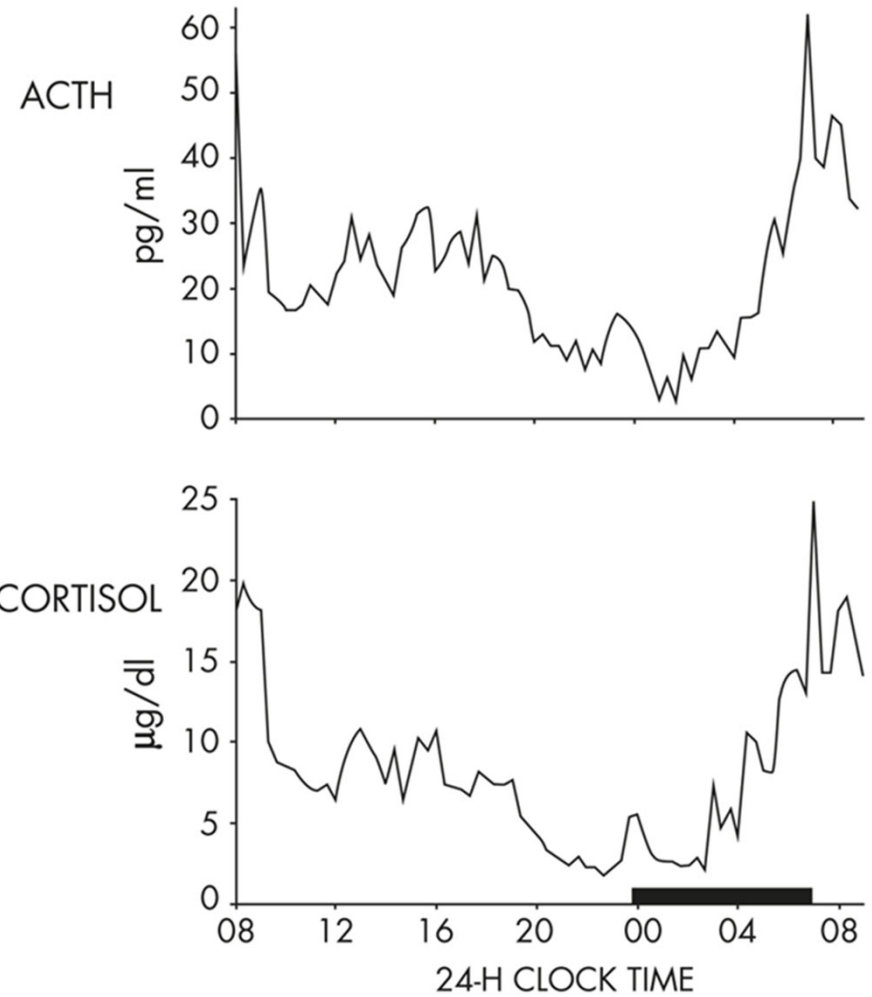
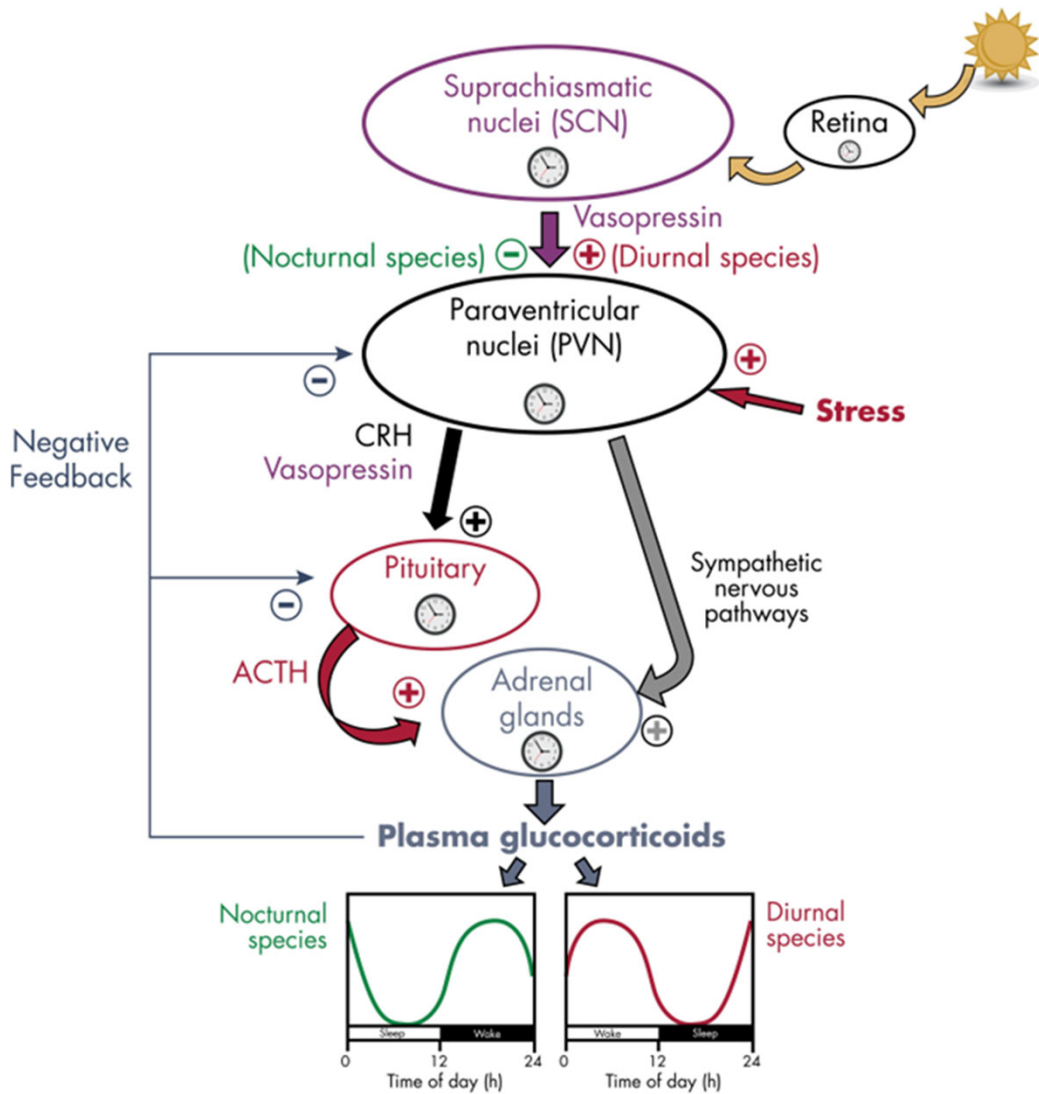
Φυσιολογικές δράσεις κορτιζόλης



Ρύθμιση της τοπικής διαθεσιμότητας της κορτιζόλης



Ημερήσιος ρυθμός έκκρισης κορτιζόλης



Διαταραχή του κιρκαδιανού ρυθμού έκκρισης κορτιζόλης σε βαρέως πάσχοντες

- ταχεία αύξηση κορτιζόλης στα πρώτα στάδια οξείας νόσου
- απώλεια νυχθημερήσιου ρυθμού
- Αυξημένη ACTH, CRH αρχικά
- κατάργηση αρνητικής παλίνδρομης δράσης κορτιζόλης

B. Venkatesh, J. Cohen / Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25 (2011) 719–733

725

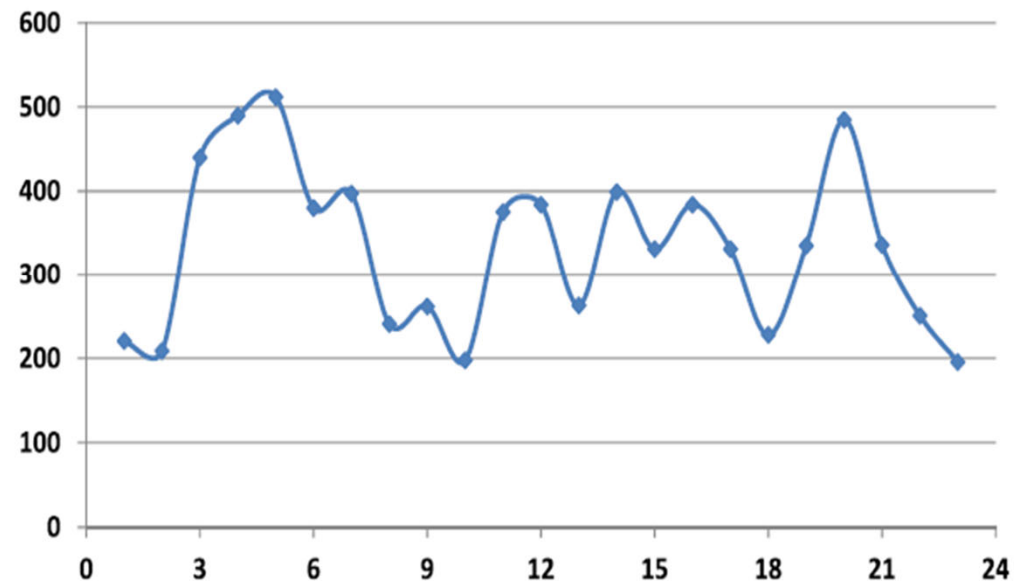


Fig. 5. 24 hr total plasma cortisol (nmol/L) profile of a typical ICU patient with severe sepsis. X-Axis – time in hours on a 24 hour clock. Y-axis plasma cortisol in nmol/L.

**Addison disease
1855**





Edward Calvin
Kendall
(1886 - 1972)



Tadeus Reichstein
(1897 - 1996)



Philip Showalter
Hench
(1896 - 1965)

Thomas Addison
1850

Sodium
supplements
1933

**Nobel Prize award
1950**

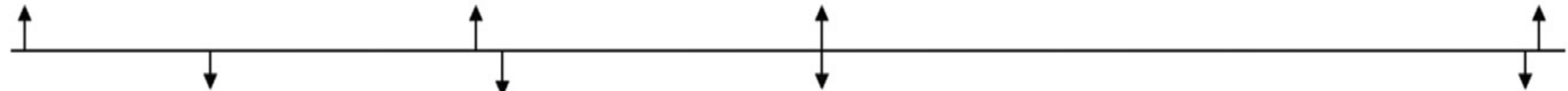
2007-d.d.
CSHI
Dual-release
Modified-release:

1896-1930
Adrenal extracts

1937
DOCA

1948 Cortisone
1951 Hydrocortisone
1954 Fludrocortisone

1999
Androgen
Replacement



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 ακάθαρτο, 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”

Πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια-νόσος Addison

- 5/10000 η επίπτωση της μόνιμης επινεφριδιακής ανεπάρκειας στον γενικό πληθυσμό
- Πιο συχνή (3/10000) η υποθαλαμική-υποφυσιακή νόσος (δευτεροπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια)
- 2/10000: πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια (νόσος Addison)

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 –εμετος
- Αφυδάτωση –υποόγκαιμία
- Υπονατρίαζα—υπερκαλιαιμία
- Υπερθερμία
- Υπογλυκαιμία

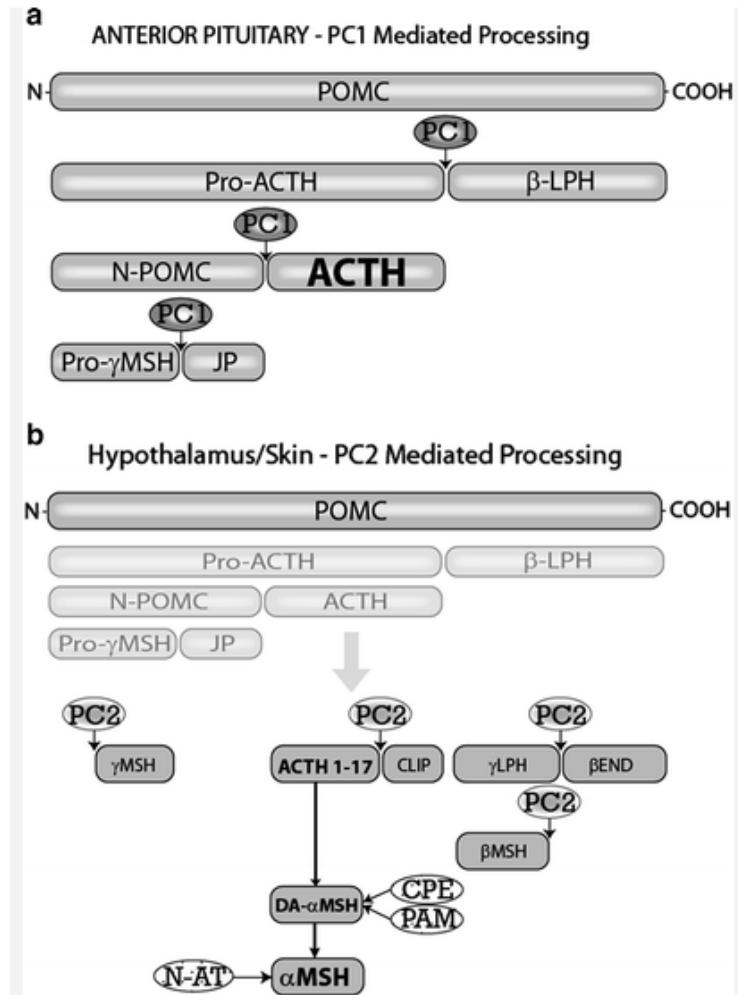
Γενικευμένη καχεξία-μελάγχρωση-v. Addison



**Απιοειδής καρδιά
v. Addison**



Μελάνγχρωση στη ν. Addison



Μελάγχρωση βλεννογόνων v. Addison



Εργαστηριακά ευρήματα στη νόσο Addison

- Υπονατριαιμία (λόγω ανεπάρκειας αλατοκορτικοειδών) στο 88%
- Υπερκαλιαιμία ((λόγω ανεπάρκειας αλατοκορτικοειδών) στο 64%
- Αζωθαιμία (νεφρική ανεπάρκεια-υπογκαιμία)
- Αναιμία (ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών)
- Ηωσινοφιλία (ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών)
- Λεμφοκυττάρωση (ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών)
- Υπογλυκαιμία (μειωμένη γλυκονεογένεση και γλυκογονόλυση: ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών)-πιο σπάνιο
- Υπερασβεστιαίμία (λόγω υπογκαιμίας)-πιο σπάνιο

Εργαστηριακά ευρήματα στη νόσο Addison

Μέτρηση πρωινής κορτιζόλης (6-9 πμ):

- αν <3 $\mu\text{g}/\text{dl}$: συμβατό με επινεφριδιακή ανεπάρκεια
- αν μεταξύ $3-18$ $\mu\text{g}/\text{dl}$: πιθανώς επινεφριδιακή ανεπάρκεια
- αν >18 $\mu\text{g}/\text{dl}$: απίθανη η επινεφριδιακή ανεπάρκεια

παράλληλα μέτρηση ACTH:

- αν υψηλή \rightarrow συμβατό με πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια (Addison)
- αν χαμηλή \rightarrow συμβατό με δευτεροπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Δυναμική δοκιμασία ACTH (tetracosactide-synacthene: N-terminal 24 aa ACTH):

- Μέτρηση ACTH, cortisol σε $t=0$ και ενδοφλέβια έγχυση 250 μg tetracosactide
- Μέτρηση κορτιζόλης σε $t=30'$ και $t=60'$ μετά την έγχυση. Αν η μέγιστη συγκέντρωση κορτιζόλης είναι πάνω από 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$: φυσιολογική.

Αίτια πρωτοπαθούς επινεφριδιακής ανεπάρκειας (Addison)

Αυτοάνοσα (πιο συχνό αίτιο στις μέρες μας)

- στα πλαίσια συνδρόμων Autoimmune polyglandular syndrome 1&2 (συνδυασμός με υποπαραθυρεοειδισμό, μυκητίαση, υπο/υπερ-θυρεοειδισμό, πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια, ΣΔ1, κακοήθης αναιμία(νόσος Biermer)
- αυτοανοσία μόνο στο επινεφρίδιο

Λοιμώδη

- φυματίωση (πιο συχνό αίτιο στην εποχή του Addison)
- διάχυτη μυκητησιακή λοίμωξη
- HIV-AIDS
- Σύφιλη
- Τρυπανοσωμίαση

Επινεφριδιακή διήθηση

- μεταστατικός καρκίνος: κυρίως από πνεύμονα, μαστό, στομάχι, κόλον, λέμφωμα
- σαρκοείδωση, αμυλοείδωση, αιμοχρωμάτωση

Αίτια πρωτοπαθούς επινεφριδιακής ανεπάρκειας (Addison)

Επινεφριδιακή αιμορραγία ή έμφρακτο

- σήψη από μηνιγγιτιδόκοκκο (Waterhouse-Friederichsen syndrome)
- πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Φάρμακα

αντιμυκητησιακά (κετοконаζόλη, φλουконаζόλη)

αντιφυματικά (ριφαμπικίνη)

αντιεπιληπτικό (φαινυτοΐνη)

βαρβιτουρικά

Μετεγχειρητικά

μετά από άμφω νεφρεκτομή ή επινεφριδιεκτομή

Άλλα

- αδρενολευκοδυστροφία –αδρενομυελονευροπάθεια (απομυελινωτική νόσος)
- συγγενής υποπλασία επινεφριδίων
- οικογενής έλλειψη ή αντίσταση στη δράση των γλυκοκορτικοειδών
- γενετικές ανωμαλίες μεταβολισμού χοληστερόλης

Αίτια δευτεροπαθούς επινεφριδιακής ανεπάρκειας «κεντρικής αιτιολογίας»

Όγκοι υπόφυσης-υποθαλάμου (αδενώματα, κρανιοφαρρυγίωμα, μηνιγγίωμα, μεταστάσεις)

Ακτινοβολία υπόφυσης (στα πλαίσια ακτινοθεραπείας)

Αυτοάνοση υποφυσίτιδα

(συσχέτιση με εγκυμοσύνη, άλλα αυτοάνοσα και ανοσοθεραπείες καρκίνου)

Αποπληξία-αιμορραγία υπόφυσης (αιμορραγικό έμφρακτο μεγάλων αδενωμάτων ή ως αποτέλεσμα σημαντικής απώλειας αίματος: χειρουργείο ή εγκυμοσύνη: σύνδρομο Sheehan)

Διήθηση υπόφυσης (φυματίωση, σαρκοείδωση, ιστιοκυττάρωση Χ, αγγειίτιδες)

Φάρμακα (το πιο συχνό η χρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών)

Σπάνια γενετικά σύνδρομα υποφυσιακής ανεπάρκειας

Περιστατικό 1

Αγόρι 4 ετών διακομίζεται στο νοσοκομείο με υπόταση, λήθαργο, υπονατριαιμία και ελαφρώς αυξημένο κάλιο. Απύρετο και φυσιολογική γενική αίματος. Έχει μυκητίαση στόματος για την οποία έλαβε από τον παιδίατρο αντιμυκητησιακή αγωγή. Ο παιδίατρος αναφέρει ότι του είχε δώσει βιταμίνη D γιατί σε μια νοσηλεία του είχε βρεθεί χαμηλό ασβέστιο, αλλά τελικά διαπίστωσαν ότι έχει υποπαραθυρεοειδισμό.

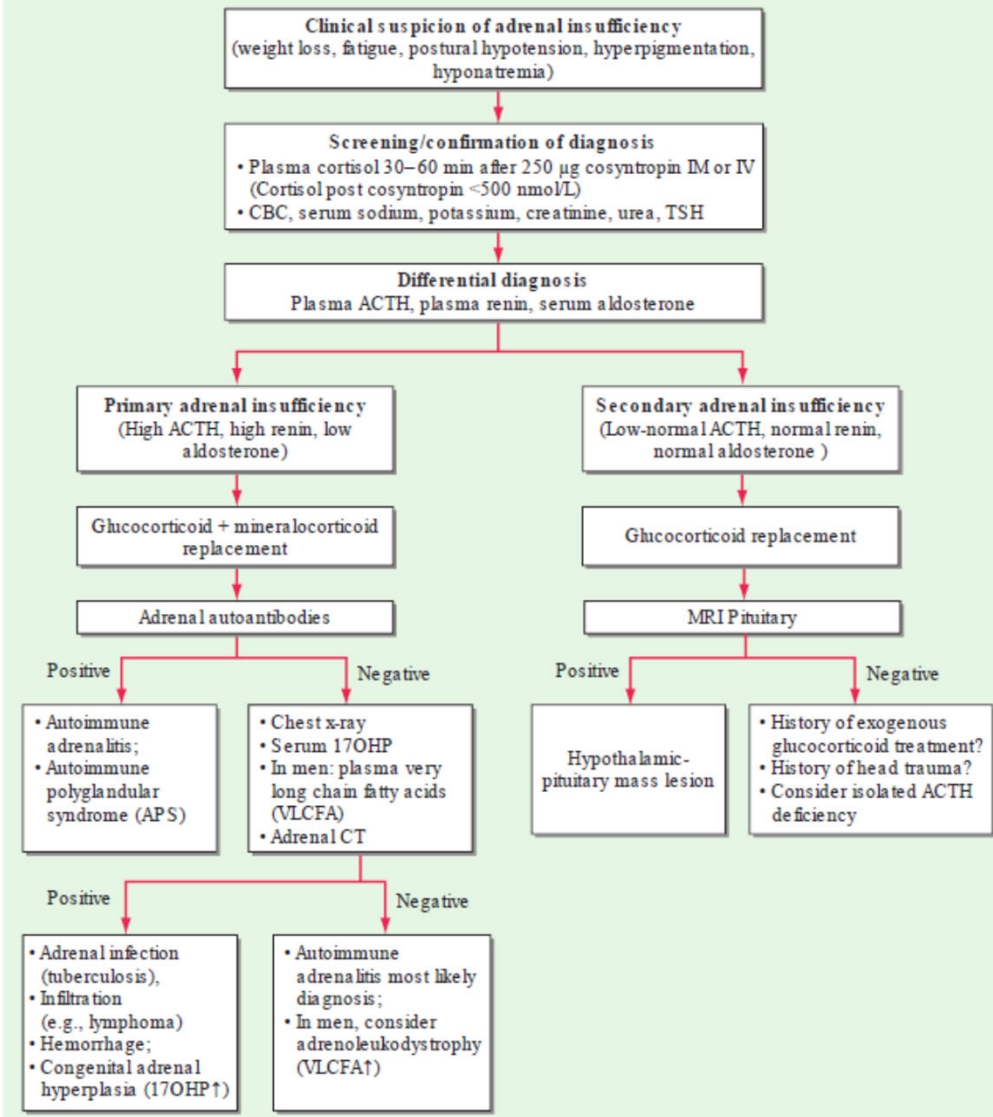
Ποιό είναι το καταλληλότερο επόμενο βήμα

- A. χορήγηση ασβεστίου ενδοφλεβίως
- B. χορήγηση υδροκορτιζόνης ενδοφλεβίως
- Γ. Ινσουλίνη και καλιοδεσμευτική αγωγή για θεραπεία υποκαλιαιμίας στα πλαίσια υπερκαλιαιμικής περιοδικής παράλυσης
- Δ. κετοκοναζόλη
- Ε. Επείγον ΗΚΓ –υποψία επιπωματισμού

Θεραπεία οξείας επινεφριδιακής ανεπάρκειας

- ✓ Διασφάλιση ενδοφλέβιου καθετήρα
- ✓ Αιμοληψία για κάλιο, νάτριο, κρεατινίνη, ουρία, γλυκόζη, κορτιζόλη, ACTH
- ✓ **Δεν περιμένω τα αποτελέσματα** και ξεκινάω με ενδοφλέβια χορήγηση 1 l 0.9%NaCl ή 5% δεξτρόζη σε 0,9% NaCl
- ✓ παρακολούθηση ΑΠ, παλμών και εκτίμηση για κίνδυνο πνευμονικού οιδήματος από την ταχεία χορήγηση υγρών
- ✓ 100 mg bolus υδροκορτιζόνη ενδοφλεβίως και στη συνέχεια 50 mg υδροκορτιζόνης ανά 6ωρο.

ALGORITHM FOR THE MANAGEMENT OF THE PATIENT WITH SUSPECTED ADRENAL INSUFFICIENCY



Θεραπεία χρόνιας επινεφριδιακής ανεπάρκειας

υδροκορτιζόνη 15-30 mg ανά μέρα διαιρεμένα σε 2-3 δόσεις

χορήγηση μεταξύ 8 πμ και 4μμ

Στόχος η υψηλότερη συγκέντρωση κορτιζόλης το πρωί.

Στόχος η βελτίωση των συμπτωμάτων αλλά και follow up για τυχόν ανάπτυξη ιατρογενούς Cushing. Μοντέρνες θεραπείες με αντλία υδροκορτιζόνης.

προσθήκη αλατοκορτικοειδούς αν χρειάζεται (fludrocortisone 0.05 mg αρχική δόση)



- Οδηγία σε ασθενείς να φέρουν πάνω τους μπρασελέ ή κάρτα στο πορτοφόλι που να υποδηλώνει τη νόσο
- Οδηγία επίσης για αύξηση δόσης πχ διπλασιασμό σε περίπτωση εμπυρέτου λοίμωξης μέχρι να επισκεφθεί τον ιατρό.
- Αύξηση δόσης ή αλλαγή σε ενδοφλέβια σε περίπτωση χειρουργείου

Περιστατικό 2

42 ετών γυναίκα καυκάσιας φυλής προσέρχεται στα επείγοντα λόγω ναυτίας, εμέτων και προοδευτικής απώλειας βάρους τους τελευταίους 6 μήνες. Γύρισε από ταξίδι δύο εβδομάδων στην Ινδία με πυρετό, διάρροια και βήχα και ανάρρωσε χωρίς αγωγή πριν μία εβδομάδα. $\theta=36,5^{\circ}\text{C}$, 114/64 mmHg, 105 bpm, 72 αναπνοές το λεπτό, $\text{SO}_2=99\%$



Εξετάσεις αίματος

Na⁺: 139 mEq/L

Cl⁻: 100 mEq/L

K⁺: 6.3 mEq/L

HCO₃⁻: 15 mEq/L

BUN: 20 mg/dL

Glucose: 66 mg/dL

Creatinine: 1.1 mg/dL

Ca²⁺: 10.2 mg/dL

**Ποιό είναι το πιο πιθανό
αίτιο των συμπτωμάτων της;**

A. Αλδοστερίνωμα

→ B. Αυτοάνοσης αρχής επινεφριδιακή
ανεπάρκεια

Γ. Απρόσφορη έκκριση ADH

Δ. Φυματίωση

E. Ιογενής γαστρεντερίτιδα

Περιστατικό 3

Άνδρας 49 ετών πακιστανικής καταγωγής έρχεται στο ιατρείο μας λόγω γενικευμένης αδυναμίας από τριμήνου.

Παρουσιάζει χρόνια βήχα και απώλεια 10 κιλών σε 6 μήνες. Δεν καπνίζει και δε λαμβάνει καμία φαρμακευτική αγωγή.

Ζει στην Ελλάδα τα τελευταία 7 έτη.

Θ=37,2°C, 100/70 mmHg, 76 bpm, 16 αναπνοές το λεπτό.

Μελάγχρωση βλεννογόνων στόματος, μυική καχεξία.

Ασβεστοποιήσεις στην περιοχή των επινεφριδίων στην α/α κοιλίας

Na+: 130 mEq/L

Cl-: 96 mEq/L

K+: 5.2 mEq/L

HCO₃⁻: 24 mEq/L

Morning cortisol: 2 ug/dL

30-minute cortisol during cosyntropin test: 8 ug/dL (normal > 18 ug/dL)

Morning adrenocorticotrophic hormone (ACTH) concentration (serum): 80 pg/mL (normal 10-60 pg/mL)



Περιστατικό 3

Ποιό είναι το καταλληλότερο επόμενο βήμα;

A. Αμφω επινεφριδικτομή, κορτιζόνη και φλουδροκορτιζόνη

B. χορήγηση δεξαμεθαζόνης

Γ. Χορήγηση υδροκορτιζόνης και ανοσοσφαιρίνης

Δ. χορήγηση πρεδνιζόνης

 **Ε.** Ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, πυραζιναμίδη, εθαμβουτόλη και υδροκορτιζόνη

Ερώτηση 1

Στη δευτεροπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια έχουμε υπολειτουργία των επινεφριδίων λόγω μειωμένης έκκρισης ACTH. Πολλά από τα συμπτώματα και σημεία είναι παρόμοια με τη νόσο Addison. Ποιό από τα παρακάτω απαντάται μόνο σε ασθενείς με δευτεροπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια και όχι σε ασθενείς με Addison;

A. αυξημένη ουρία αίματος

B. Κόπωση

 Γ. Φυσιολογικοί ηλεκτρολύτες

Δ. Απώλεια βάρους

Ερώτηση 2

Για να επιβεβαιώσουμε ότι η δευτεροπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια οφείλεται σε όγκο ή ατροφία υπόφυσης, ποιά είναι η πιο κατάλληλη εξέταση;

A. Τεστ διέγερσης με ACTH

→ B. αξονική-μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

Γ. Ηλεκτρο-εγκεφαλόγραμμα

Δ. Μέτρηση κορτιζόλης ορού

Ερώτηση 3

Ποιό από τα παρακάτω είναι θεωρητικά το πιο κατάλληλο σχήμα για τη χορήγηση υδροκορτιζόνης σε ασθενή με ν. Addison;

- ➔ A. 10 mg το πρωί, 5 mg το μεσημέρι και 5 mg το απόγευμα
- B. 10 mg το πρωί και 10 mg το απόγευμα
- Γ. 6,5 mg το πρωί, το μεσημέρι και το απόγευμα
- Δ. 15 mg το πρωί και 5 mg το μεσημέρι

Ερώτηση 4

Η αδυναμία στη νόσο Addison πού οφείλεται κυρίως;

- ➔ A. ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών
- B. Υπεργλυκαιμία
- Γ. Υποθυρεοειδισμός
- Δ. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Ερώτηση 5

Πάνω από 70% των περιστατικών ν. Addison στις ΗΠΑ οφείλεται σε ατροφία του φλοιού των επινεφριδίων κυρίως ποιας αιτιολογίας από τις παρακάτω:

A. Φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση κορτικοστεροειδών

→ B. Αυτοάνοσης αρχής

Γ. Διαταραχές διατροφικές (βουλιμία, νευρογενής ανορεξία)

Δ. Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης