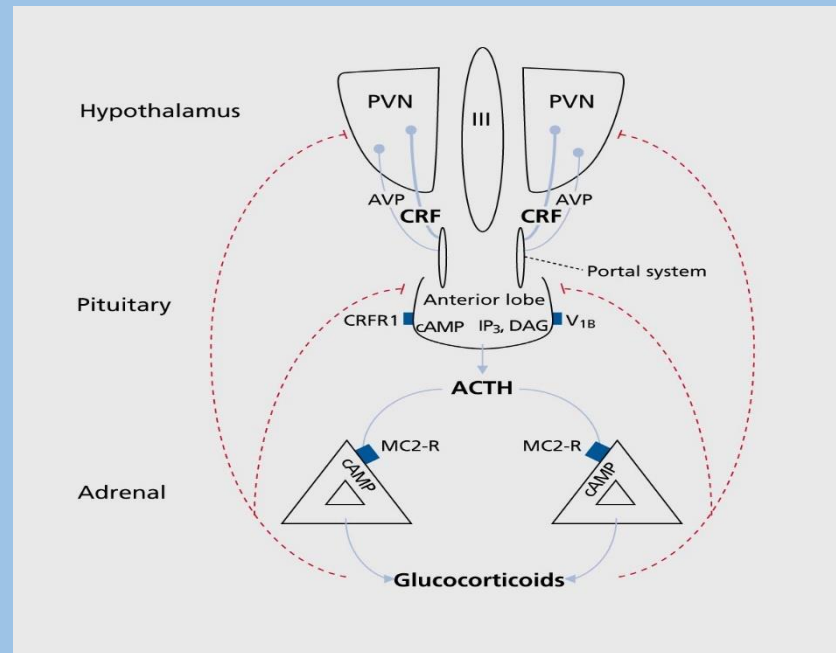


Υπερκορτιζολισμός στην κύηση (σ. Cushing)

ΖΑΠΑΝΤΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΕΣΥ
Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

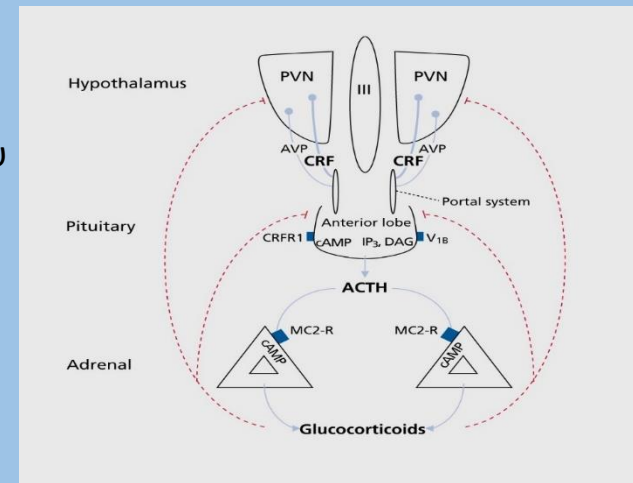
ΥΥΕ άξονας



- Σ. Cushing: σύνδρομο υπερκορτιζολισμού: υπερβολική έκθεση των ιστών στη κορτιζόλη (γλυκοκορτικοειδή) οφείλεται στην αύξηση έκκρισης κορτιζόλης

Σ. Cushing αίτια εκτός κύησης

- Εξωγενή (χορήγηση γλυκοκορτικοειδών)
- Ενδογενή αίτια
 - ACTH εξαρτώμενο
 - **Νόσος Cushing :κορτικοτρόφο υποφυσιακό αδένωμα >70%**
 - έκτοπη παραγωγή ACTH, CRH
 - Μη ACTH εξαρτώμενο
 - Επινεφριδικό αδένωμα
 - Επινεφριδικό καρκίνωμα
 - Μη ACTH εξαρτώμενη μακροζώδης υπερπλασία
 - Μικροζώδης μελαγχρωστική υπερπλασία επινεφριδίου



Σ. Cushing στην κύηση

- Πολύ σπάνιο στην κύηση
 - Υπερκορτιζολισμός παράγοντας ανοωθυλακιορρηξίας
- Έχουν περιγραφεί >260 περιπτώσεις σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και εμβρυική θνητότητα
- Σε ανασκόπηση 168 μελετών και case report περιγράφηκαν 263 κυήσεις σε 220 γυναίκες με σ. Cushing
 - στις 49 (19%) η διάγνωση και θεραπεία πριν την κύηση
 - Στις 214 ενεργό σ. Cushing κατά την κύηση

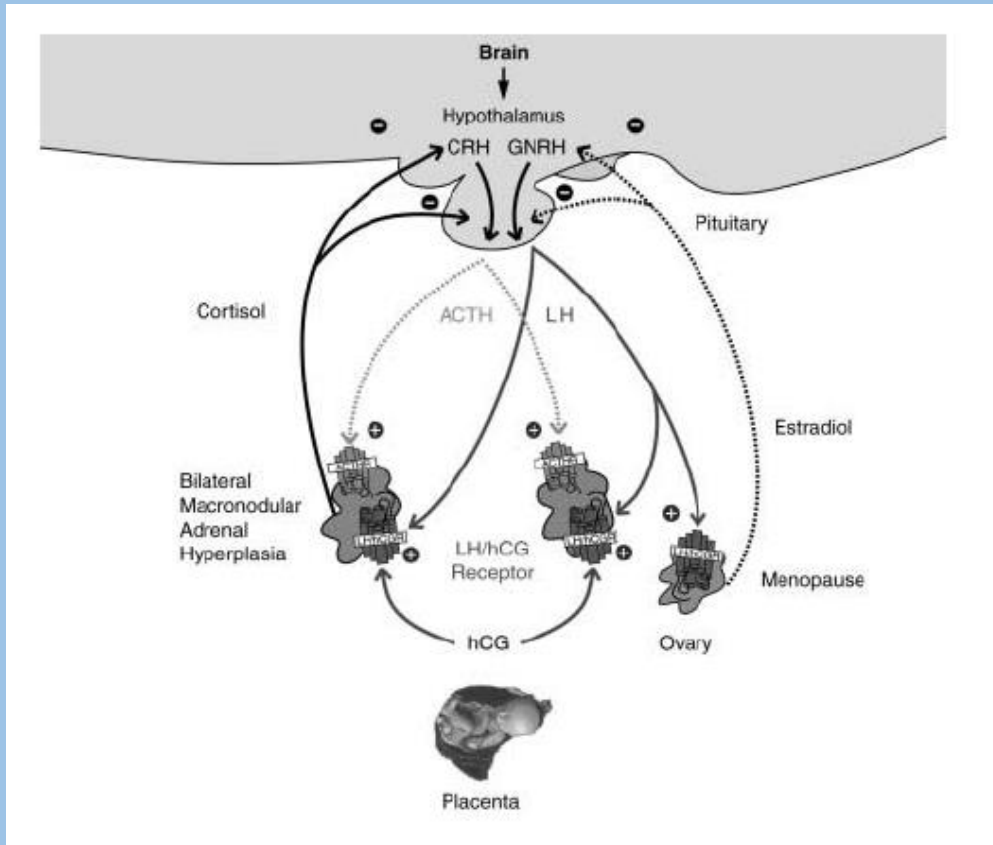
Αιτιολογία του συνδρόμου Cushing στην κύηση

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

ΠΟΣΟΣΤΟ

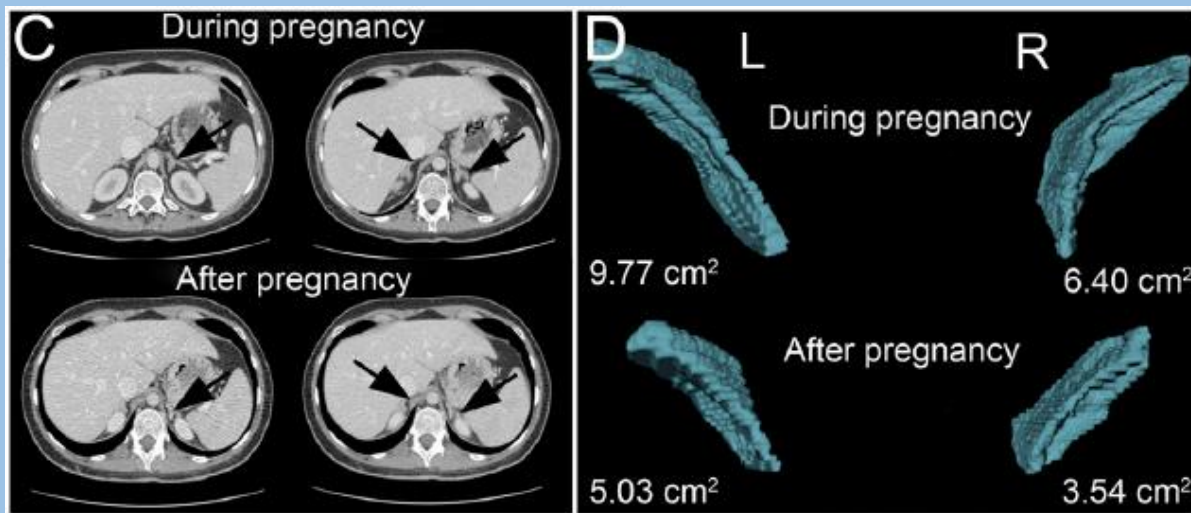
• Αδένωμα επινεφριδίων	• 40%-50%
• Καρκίνωμα επινεφριδίων	• 10%
• Αδένωμα της υπόφυσης	• 33%
• Φαιοχρωμοκύτωμα	• 0.8%
• Μη ACTH εξαρτώμενη υπερπλασία επινεφριδίων	• 3%
• Έκτοπη έκκριση ACTH	• 3%
• Άγνωστη	• 3%

Αιτιολογία του συνδρόμου Cushing στην κύηση



Σε ορισμένες περιπτώσεις η ίδια η κύηση μπορεί να προκαλέσει

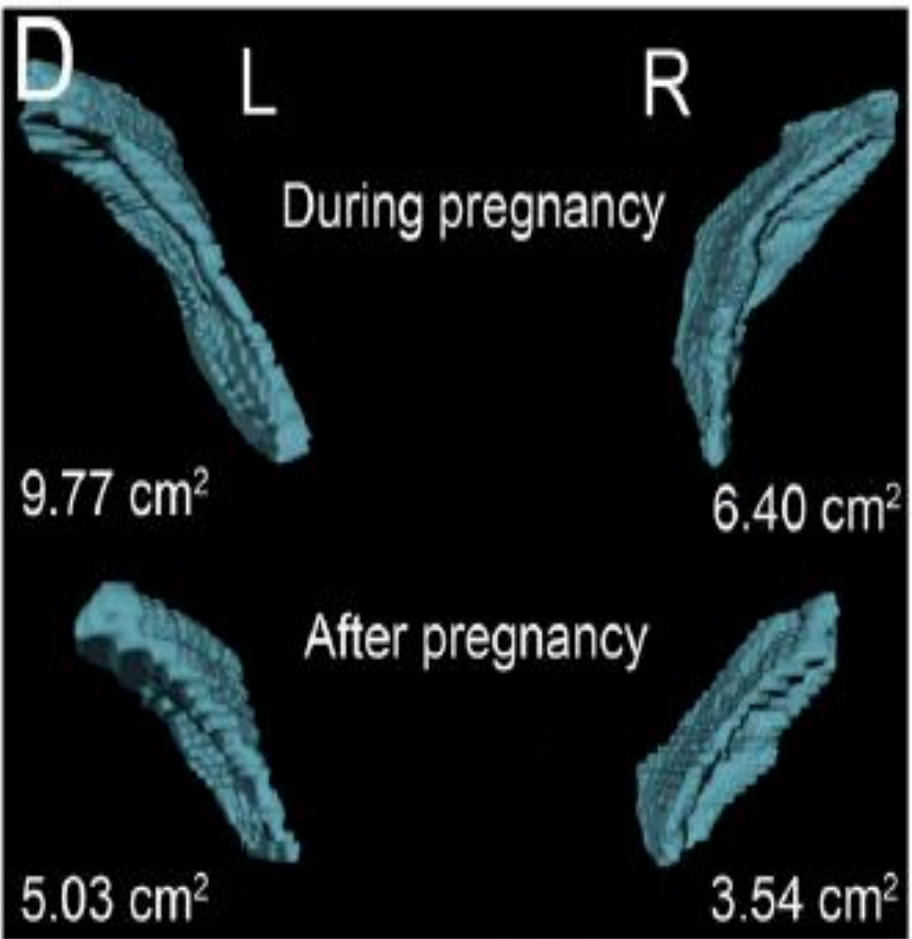
- **Επιδείνωση σ. Cushing**
 - Υπερβολική διέγερση υποδοχέων ACTH στο επινεφριδικό αδένωμα
- **την εκδήλωση σ. Cushing**
 - Πιθανοί μηχανισμοί
 - Αυξημένη παραγωγή (CRH)
 - Έκτοπη έκφραση υποδοχέων LH/hCG στο επινεφρίδιο
 - Οιστρογονοεξαρτώμενη οξώδης επινεφριδική υπερπλασία
 - σ. Cushing υφίεται μετά τοκετό



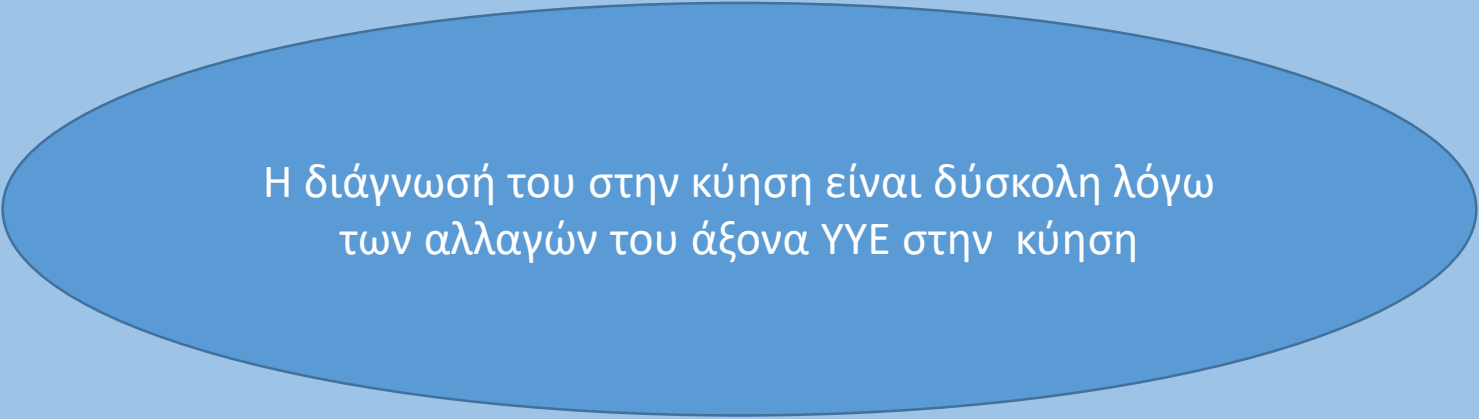
Abdominal computed tomography and adrenal volumetry



ς. Cushing κατά την κύηση :επινεφριδική υπερπλασία
οφειλόμενη σε έκτοπη έκφραση υποδοχέων LH/hCG
(LHCGR) στο επινεφρίδιο

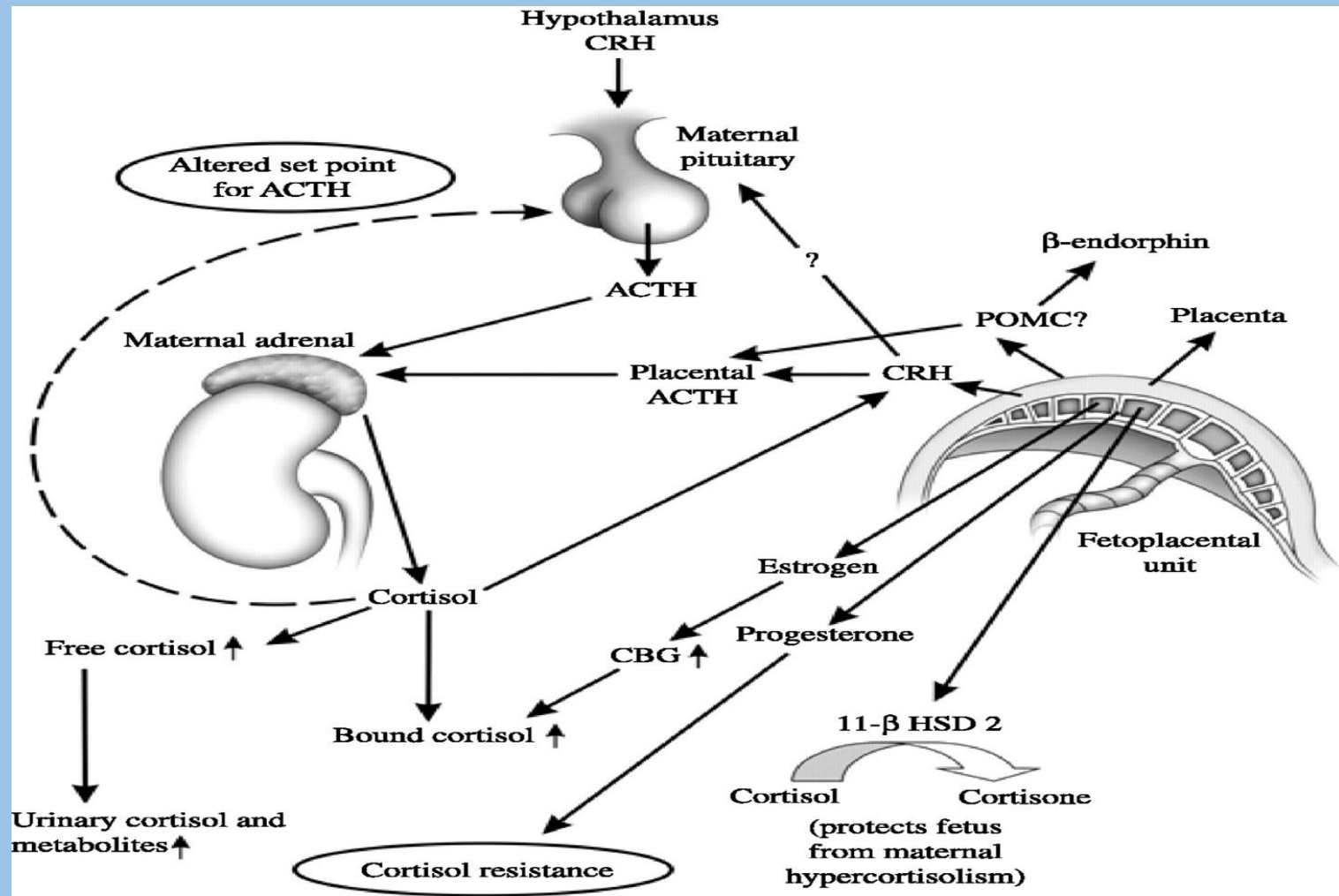


Σ. Cushing στην κύηση



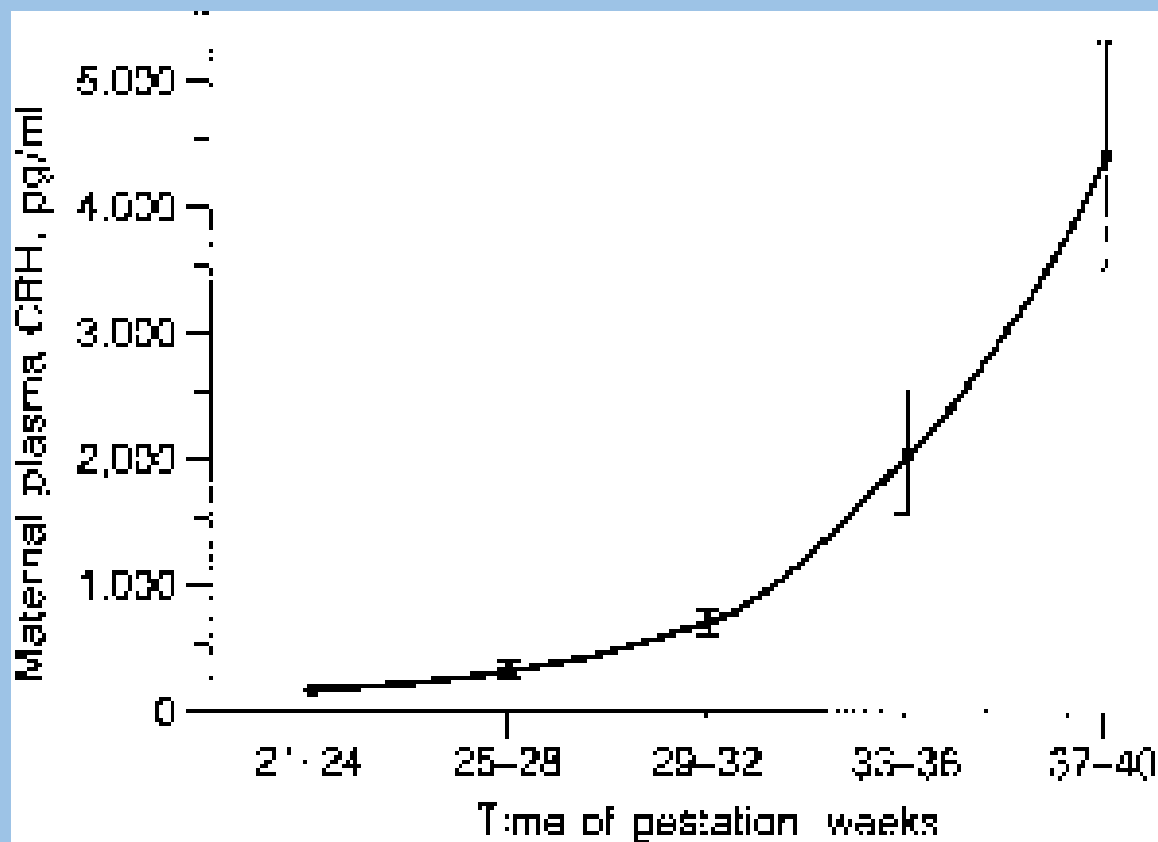
Η διάγνωσή του στην κύηση είναι δύσκολη λόγω των αλλαγών του άξονα ΥΥΕ στην κύηση

Figure 1 HPA axis during pregnancy: hypothalamic CRH stimulates maternal ACTH secretion, which in turn stimulates adrenal cortisol secretion.

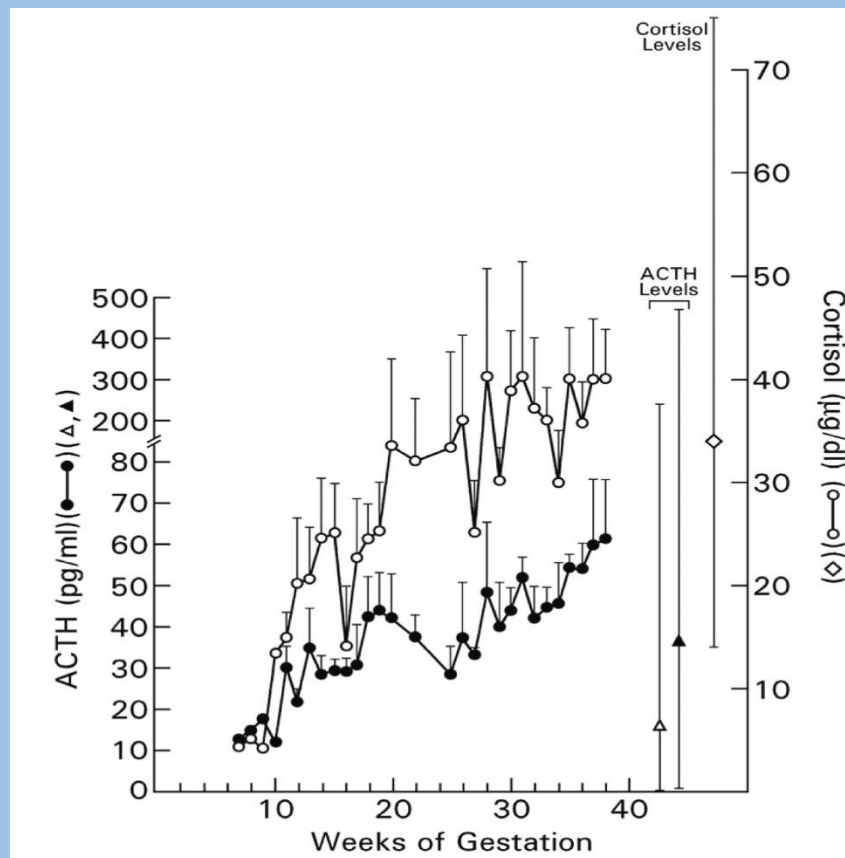


Karaca Z et al. Eur J Endocrinol 2010;162:453-475

CRH στην κύηση



Η κορτιζόλη και η ACTH στην κύηση



Φυσιολογική υπερκορτιζολαιμία κύησης

- $\uparrow$ CRH, ACTH
- $\uparrow$ ολικής και ελεύθερης κορτιζόλης ορού (Διπλασιασμός κορτιζόλης τρίτο τρίμηνο)
- $\uparrow$ ελεύθερης κορτιζόλης ούρων (2-3 φορές 2^ο 3^ο τρίμηνο)
- $\uparrow$ κορτιζόλης στη σίελο
- Διατήρηση nadir κορτιζόλης τα μεσάνυχτα

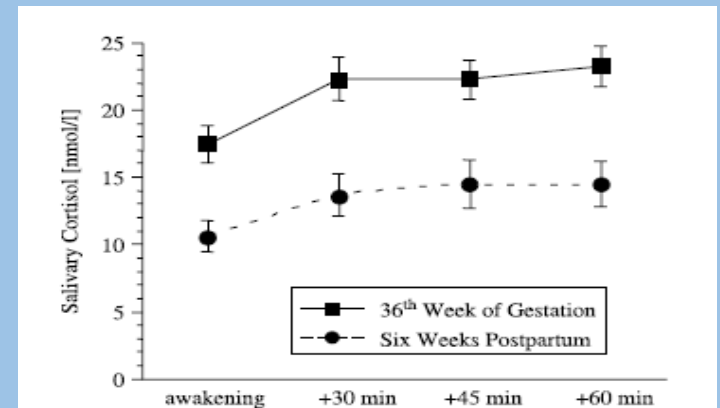
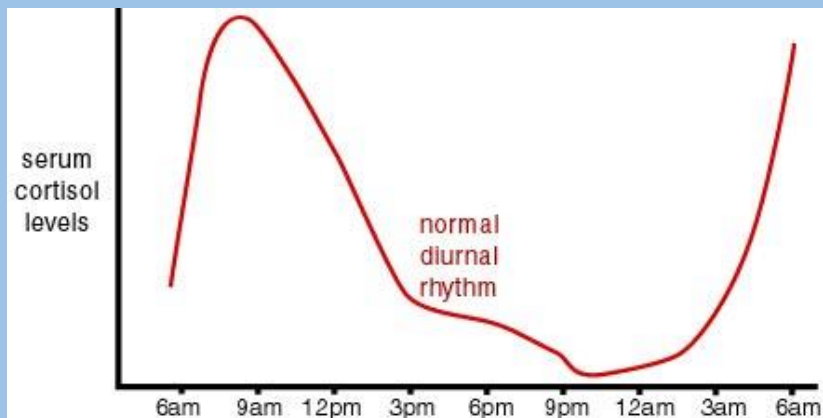


Figure 1. Cortisol awakening responses. Plot of the salivary CAR (mean $\pm$ standard error of mean, SEM) at 36th WG, week of gestation (solid line, squares; $n = 22$) and at 6 weeks postpartum (dotted line, bullets; $n = 15$). *Statistically significant increase in salivary cortisol from awakening to 30 min after awakening [paired one-tailed t -tests; 36th WG: $t(21) = 3.48$, $P = 0.001$; 6 weeks postpartum: $t(14) = 2.05$, $P = 0.029$].

Κλινική εικόνα σ. Cushing

Επικάλυψη εικόνας: τυπικά συμπτώματα και σημεία Cushing (κεντρική παχυσαρκία, υπέρταση, οίδημα, δυσανεξία στη γλυκόζη , συγκινησιακή αστάθεια) : υπάρχουν στη φυσιολογική κύηση

Κλινική εικόνα

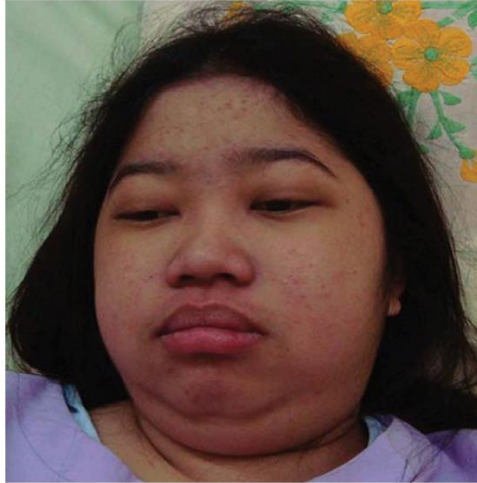


Figure 1 Moon facies.



Extremity oedema.



Figure 2 Abdominal striae.



Figure 3 Easy bruisability.

Κλινική εικόνα



Figure 1: Purple striae on patient's chest, which is indicative of Cushing's syndrome.



Figure 2: Echymotic patches of limbs with suppurative lesions (due to superimposed bacterial infections) and wet skin.

Φυσιολογική κύηση



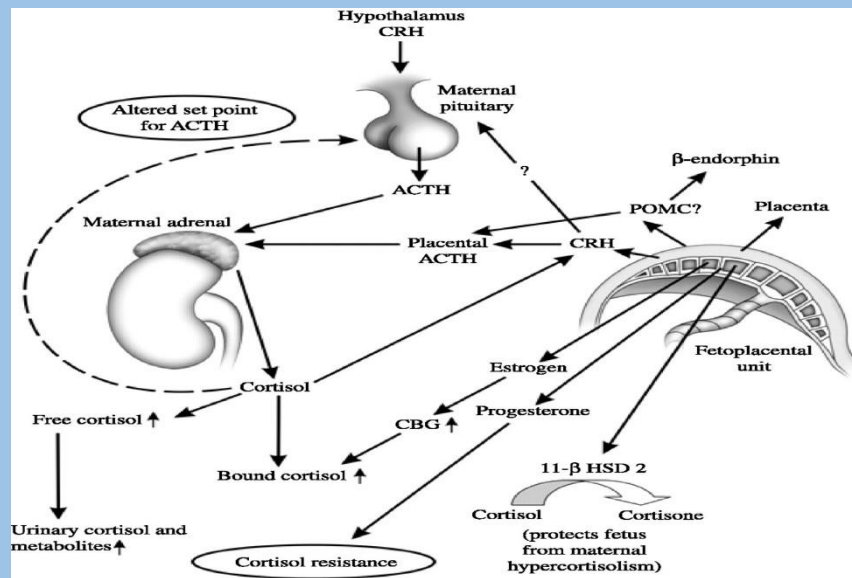
Σ. Cushing



Figure 2 Abdominal striae.

Επιπλοκές

- Το έμβρυο προστατεύεται από την υπερκορτιζολαιμία μέσω της δράσης της πλακουντιακής 11β υδροξυ-στεροειδικής δεϋδρογενάσης τύπου 2 που μετατρέπει το 85% της μητρικής κορτιζόλης στην βιολογικά αδρανή κορτιζόνη



συχνότητα των επιπλοκών του σ. Cushing στην κύηση.

Μητέρα

- Υπέρταση (68%)
- Σακχ. Διαβήτης – Διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης (25%)
- Προεκλαμψία (14%)
- Οστεοπόρωση (5%)
- Καρδιακή κάμψη (3%)
- Ψυχιατρικές διαταραχές (4%)
- Επιμόλυνση τραύματος (2%)
- Θνητότητα (2%)

Κύημα

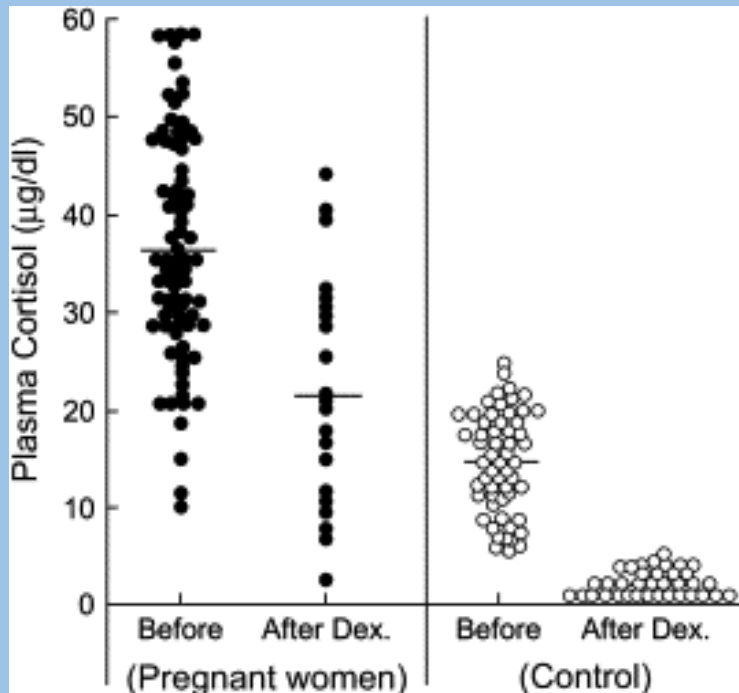
- Προωρότητα (43%)
- Αυτόματη αποβολή – ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος (6%)
- Θνησιγενές έμβρυο (5%)
- IUGR(ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση) (21%)
- Επινεφριδική ανεπάρκεια (2%)
- εγκεφαλική αιμορραγία (2%)
- Οξεία ηπατίτιδα (<1%)
- Σηπτική γαστρεντερίτιδα (<1%)

Διάγνωση σ. Cushing

Δυσκολίες στη διάγνωση: αλλαγές του άξονα ΥΥΕ κύηση
διάκριση της κλινικής εικόνας

διάγνωση

- Το πρώτο διαγνωστικό βήμα στη διάγνωση του s.Cushing εκτός κύησης
 - 1mg dexamethasone overnight suppression test (χορήγηση 1 mg δεξαμεθαζόνης 11 μμ μέτρηση κορτιζόλης την επομένη το πρωί)



Φυσιολογικά άτομα εκτός κύησης καταστολή έκκρισης κορτιζόλης μετά τη χορήγηση της δεξαμεθαζόνης
Φυσιολογική κύηση μικρή ή καθόλου καταστολή : 83%, 44%, and 37% (1^ο 2^ο 3^ο τρίμηνο αντίστοιχα)

Screening test

Συνδυασμός

- Διαταραχής ρυθμού
 - κορτιζόλη $>5 \mu g$ τη νύχτα ή $>50\%$ της πρωινής τιμής
- Αύξησης UFC >4 X ανώτερο κφ όριο
- Αύξησης κορτιζόλης στη σίελο τα μεσάνυχτα $>3-4$ X ανώτερο κφ όριο

Διάγνωση αιτίου

- **Cushing εκτός κύησης**

- *High dose dexamethasone suppression test (HDDST)*

- Χορήγηση 8 mg δεξαμεθαζόνης (11 μμ νύχτα) Μέτρηση κορτιζόλης ACTH (8-9πμ)
- Καταστολή 50-80% ενδεικτική νόσου Cushing (**συχνότερη αιτιολογία εκτός κύησης**) (Ευαισθησία 56-92%, ειδικότητα 57-100%)

- *Επίπεδα ACTH*

- Υψηλά στο ACTH εξαρτώμενο
- Χαμηλά στο επινεφριδικό Cushing

- *CRH test*

- Αύξηση ACTH κατά 35% και κορτιζόλης κατά 20% μετά τη χορήγηση CRH ενδεικτικά νόσου Cushing

- **Cushing στην κύηση**

- *(HDDST)*

- Σε μελέτη 14 Cushing στην κύηση: διάγνωση επινεφριδικής αιτιολογίας Cushing ,επινεφριδικό αδένωμα **συχνότερη αιτιολογία στην κύηση** (μη καταστολή >80% στο HDDST) σε 7ασθενείς

- *Επίπεδα ACTH*

- Σημαντική επικάλυψη μεταξύ επιπέδων φυσιολογικής κύησης και Cushing

- *CRH test*

- δεν υπάρχουν δεδομένα στην κύηση

Απεικονιστικοί έλεγχοι

- **Cushing εκτός κύησης**

- MRI

- Αδένωμα (υπόφυσης, επινεφριδίων)

- Καθετηριασμός λιθοειδών κόλπων (IPSS)—η πιο άμεση εξέταση για την κατάδειξη της υπερέκκρισης ACTH

- Καταδεικνύει διαβάθμιση της ACTH πλάσματος από το κέντρο προς τη περιφέρεια

- ACTH ≥ 2.0 πριν τη χορήγηση CRH

- ή ≥ 3.0 μετά τη χορήγηση CRH,είναι διαγνωστική της νόσου Cushing

- **Cushing στην κύηση**

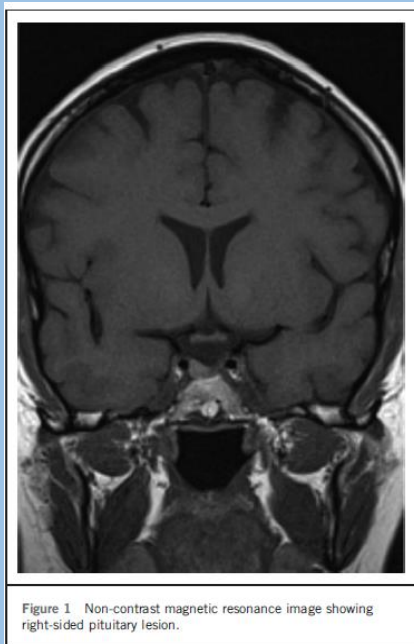
- MRI

- Αποφεύγεται το πρώτο τρίμηνο
- Χωρίς σκιαγραφικό (class c)

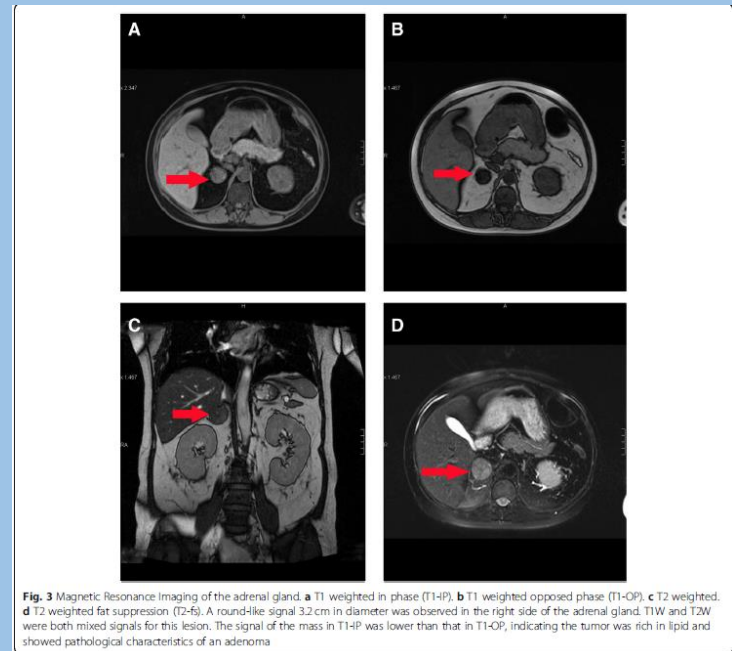
- IPSS :ελάχιστα δεδομένα στην κύηση

αντιμετώπιση

- Η θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου
 - 214 Cushing στην κύηση, ενδομήτριος θάνατος χωρίς θεραπεία: 31% , φαρμακευτική αντιμετώπιση 21%, χειρ. Αντιμετώπιση :13%
 - Δεν επηρεάζει σε όλες τις περιπτώσεις προωρότητα, χαμηλό βάρος κύησης, κίνδυνο εκλαμψίας
- Χειρουργική (2^ο τρίμηνο, σε τεκμηριωμένο αδένωμα επινεφριδίου η υπόφυσης) συνδέεται με 87% livebirth rates)

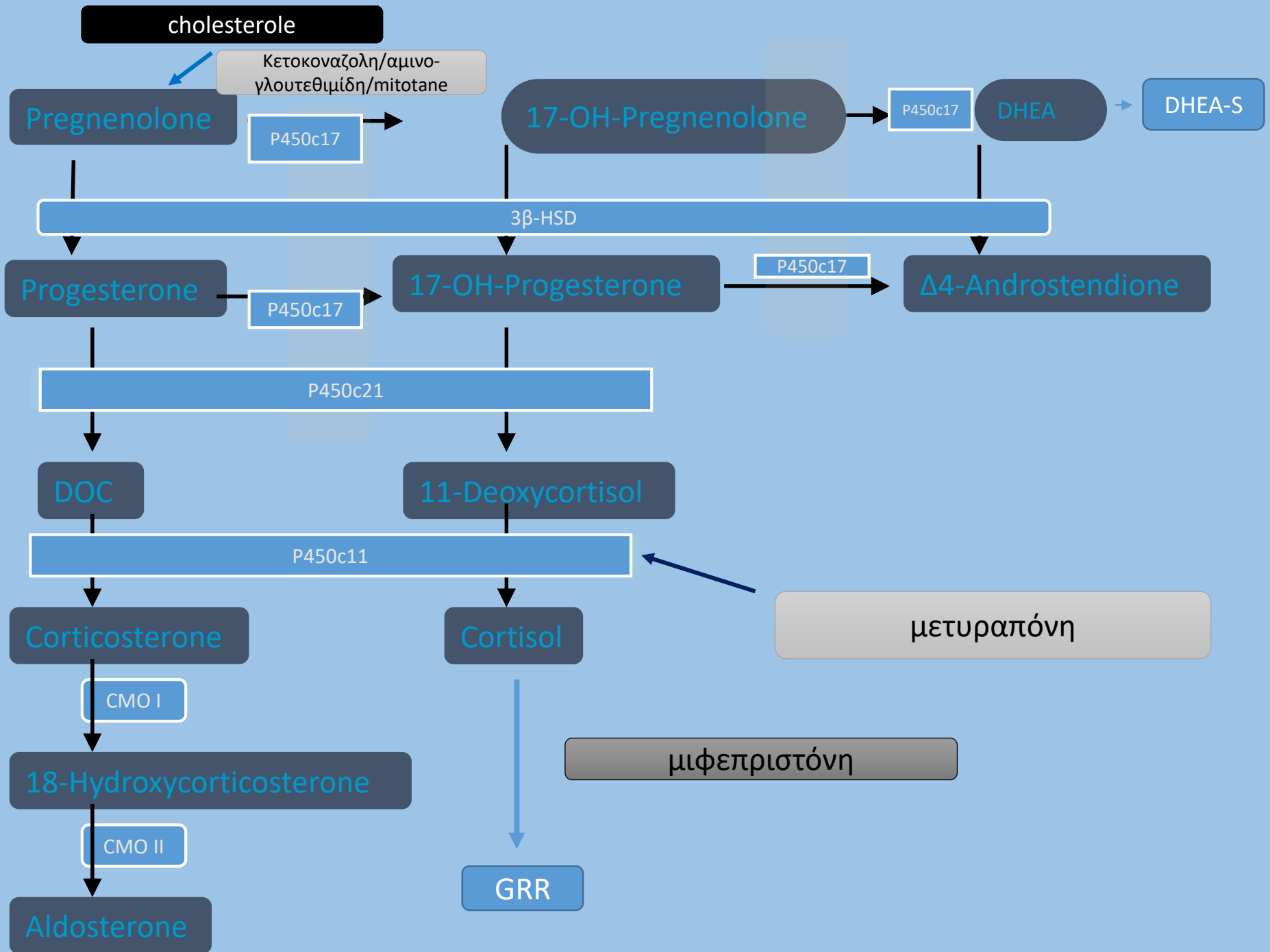


Ann R Coll Surg Engl 2018; 101:



Zhang et al. BMC Pregnancy and Childbirth (2019) 19:116

- Φαρμακευτική αντιμετώπιση
 - Σε 20 περιπτώσεις , συχνότερα :μετυραπώνη (61%), κετοконаζόλη (15%),κρυπτοεπταδίνη (11%)
 - **Συνιστάται :μετυραπώνη** :αναστολέας της δράση της 11-β-υδροξυλάσης (μπορεί να επιδεινώσει υπέρταση, αυξάνει κίνδυνο προεκλαμψίας)
 - Κετοконаζόλη: αναστολή ενζύμου πλάγιας αλύσου χοληστερόλης (διαπερνά τον πλακούντα, αντιανδρογόνο δράση ,FDA category C)
 - Aminoglutethimide αναστολή της βιοσύνθεσης της πρεγνενολόνης από τη χοληστερόλη (αρρενοποίηση)
 - Μιτοτάνη :τερατογόνος
 - Κρυπτοεπταδίνη (αντισεροτονινική δράση) :μείωση της επεισοδιακής έκκρισης της ACTH και κορτιζόλης, μικρή αποτελεσματικότητα στην κύηση
- Αντιμετώπιση συνοσηροτήτων (σ.διαβήτης, υπέρταση)



Χορήγηση γλυκοκορτικοειδών στον τοκετό

- Εγκυμονούσες μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση
 - υποκατάσταση με υδροκορτιζόνη σε δόσεις τρίτου τριμήνου κύησης
 - Δόσεις stress κατά τον τοκετό (όπως στην επινεφριδική ανεπάρκεια)
 - Σταδιακή μείωση της υδροκορτιζόνης τους πρώτους τρεις μήνες μετά τον τοκετό
- Εγκυμονούσες υπό φαρμακευτική αγωγή
 - Μείωση αγωγής ή διακοπή με την έναρξη του τοκετού
 - Επανέναρξη σε μειωμένες δόσεις μετά τον τοκετό

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ