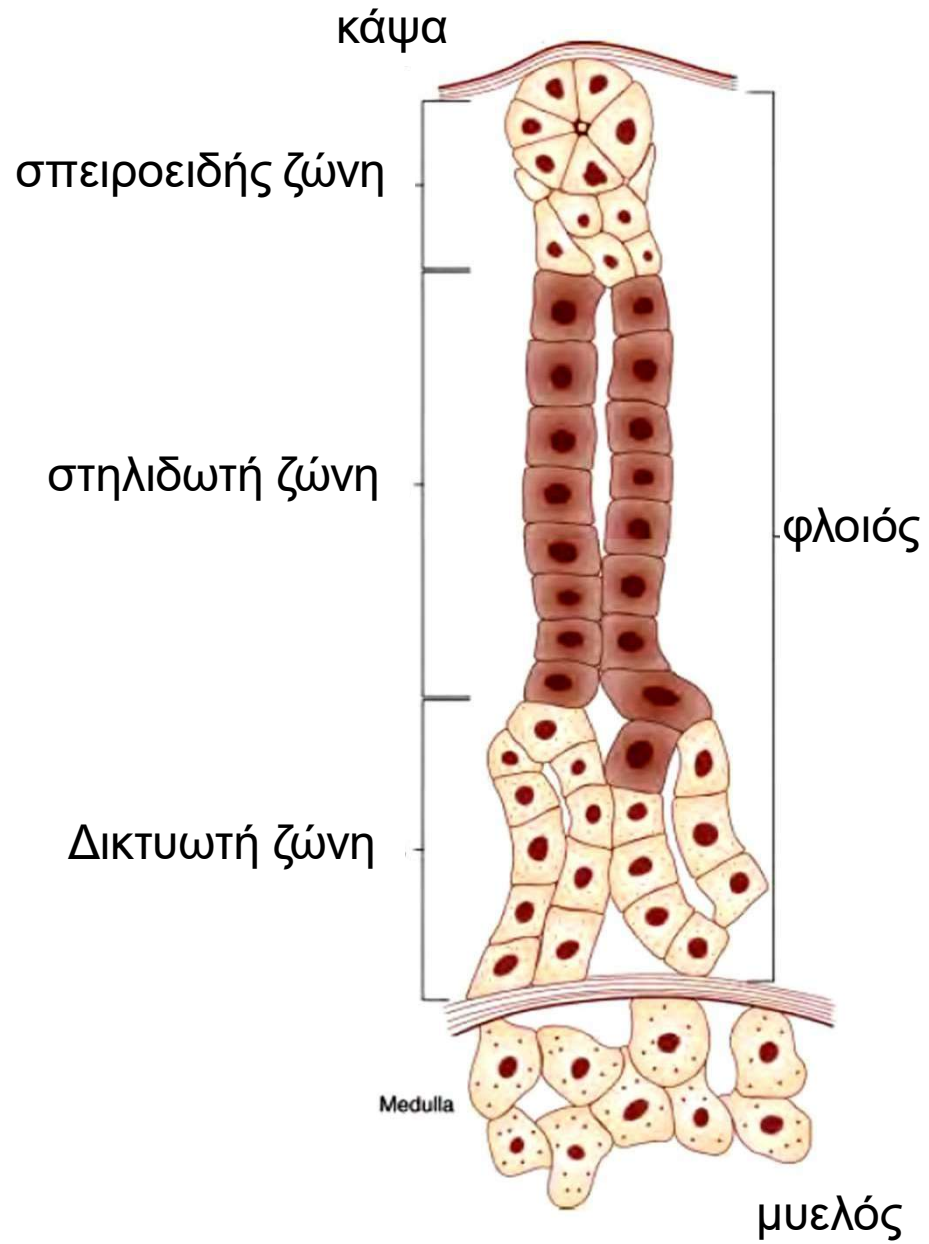


ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ & ΚΥΗΣΗ

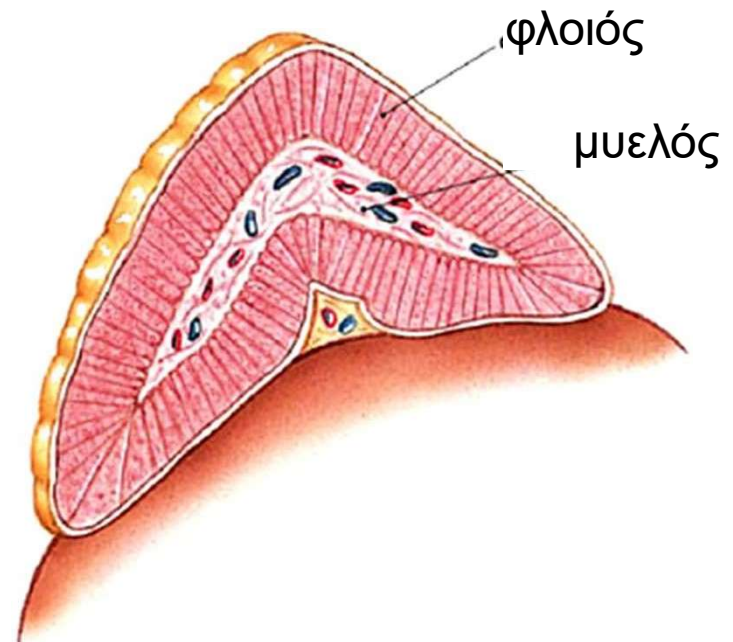
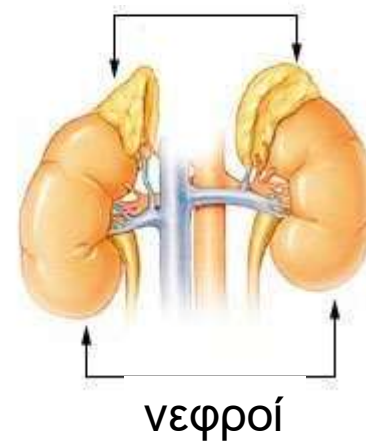
Στυλιανός Κ. Τίγκας
Καθηγητής Ενδοκρινολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Θέματα επινεφριδιακή ανεπάρκεια & κύηση

- Φυσιολογία
 - HPA axis στην κύηση
 - Σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης
- Επιδημιολογία
- Διάγνωση
- Αντιμετώπιση



Επινεφρίδια



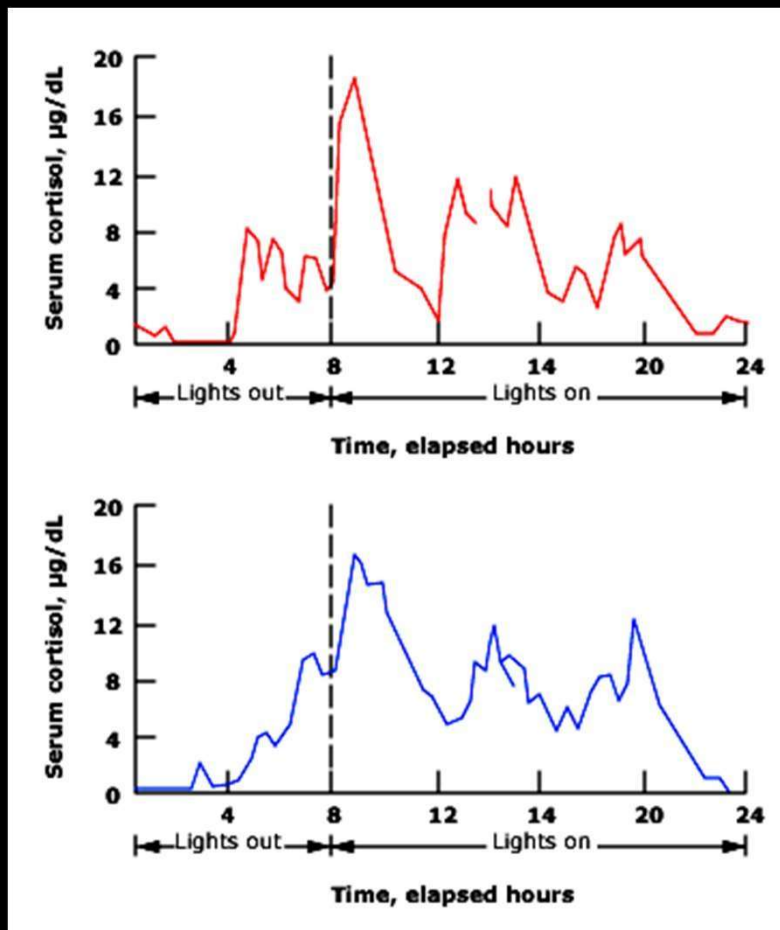
Φυσιολογία

Βιοσύνθεση στεροειδών ορμονών

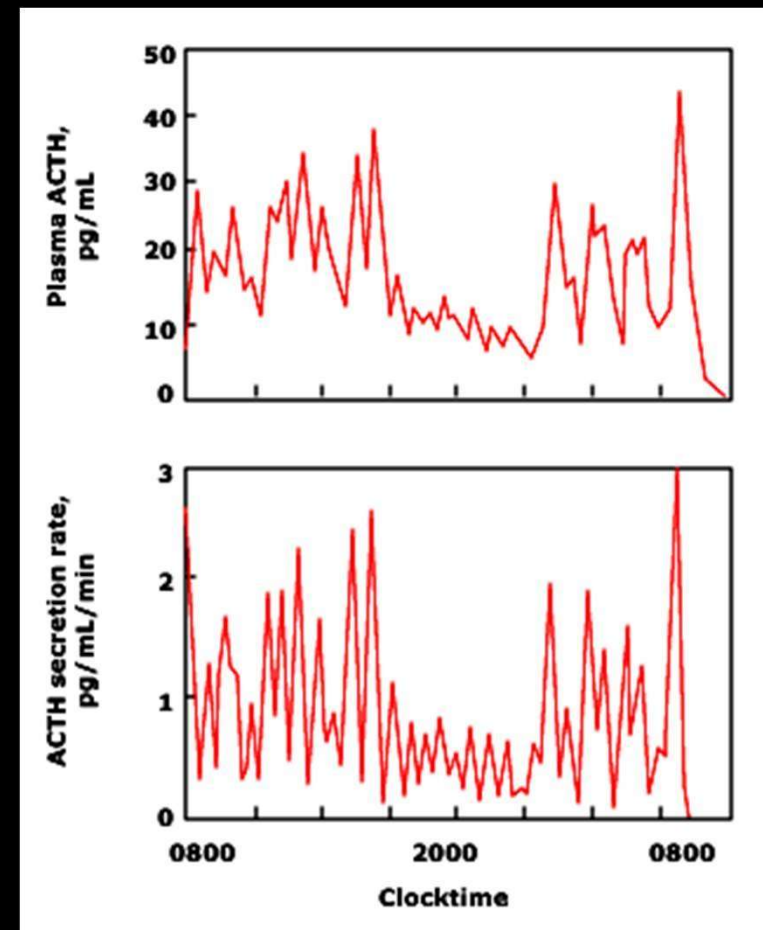
- **Αλατοκορτικοειδή:**
Αλδοστερόνη, κορτικοστερόνη (σπειροειδής ζώνη)
- **Γλυκοκορτικοειδή:**
κορτιζόλη, 11-δεοξυκορτιζόλη (στηλιδωτή ζώνη)
- **Ανδρογόνα:**
Ανδροστενεδιόνη, δευδρεπιανδροστερόνη DHEA, (δικτυωτή ζώνη)

Βιοσύνθεση κατεχολαμινών

Κιρκάδιος ρυθμός έκκρισης κορτιζόλης και ACTH



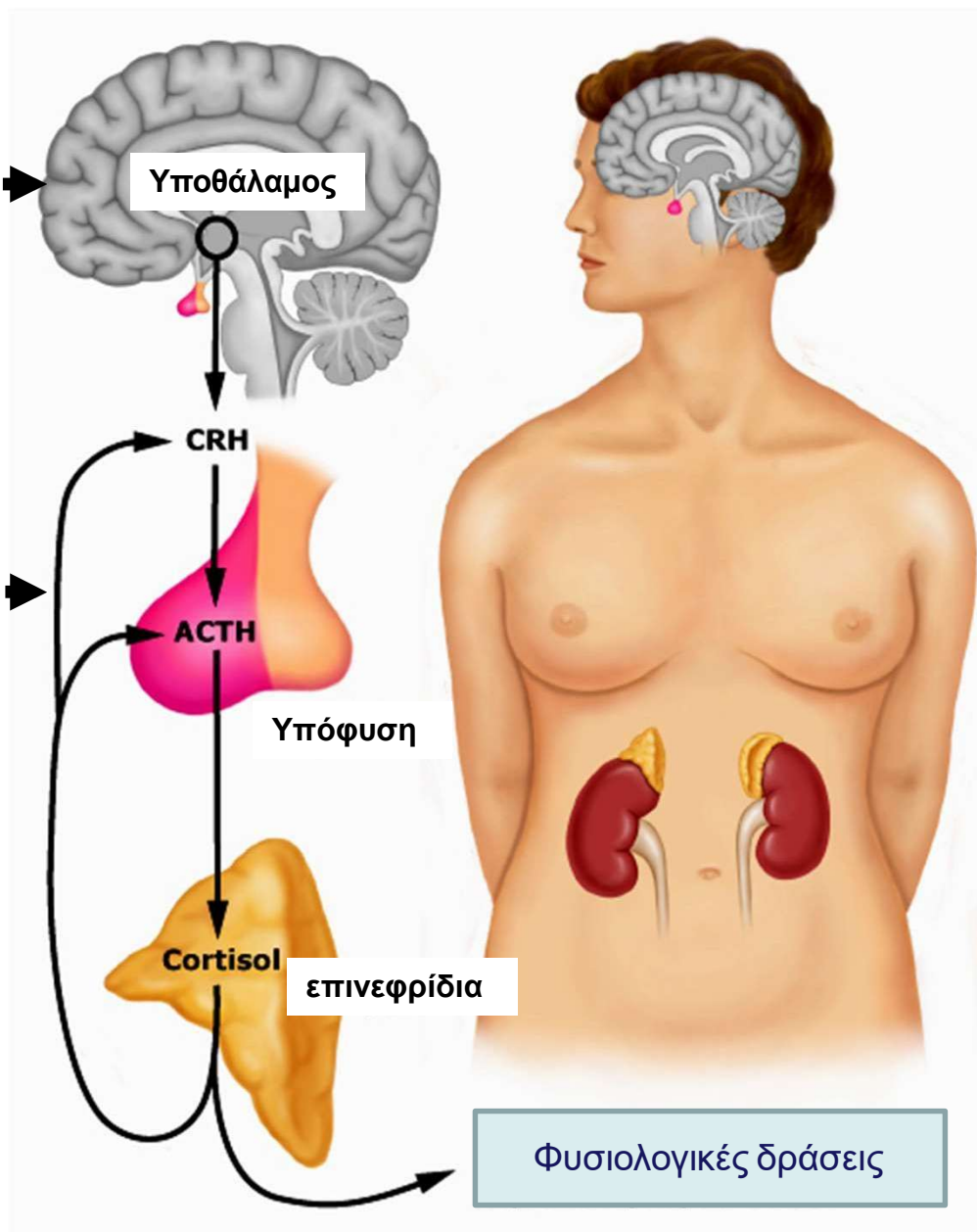
J Clin Endocrinol Metab. 1971; 33:14.



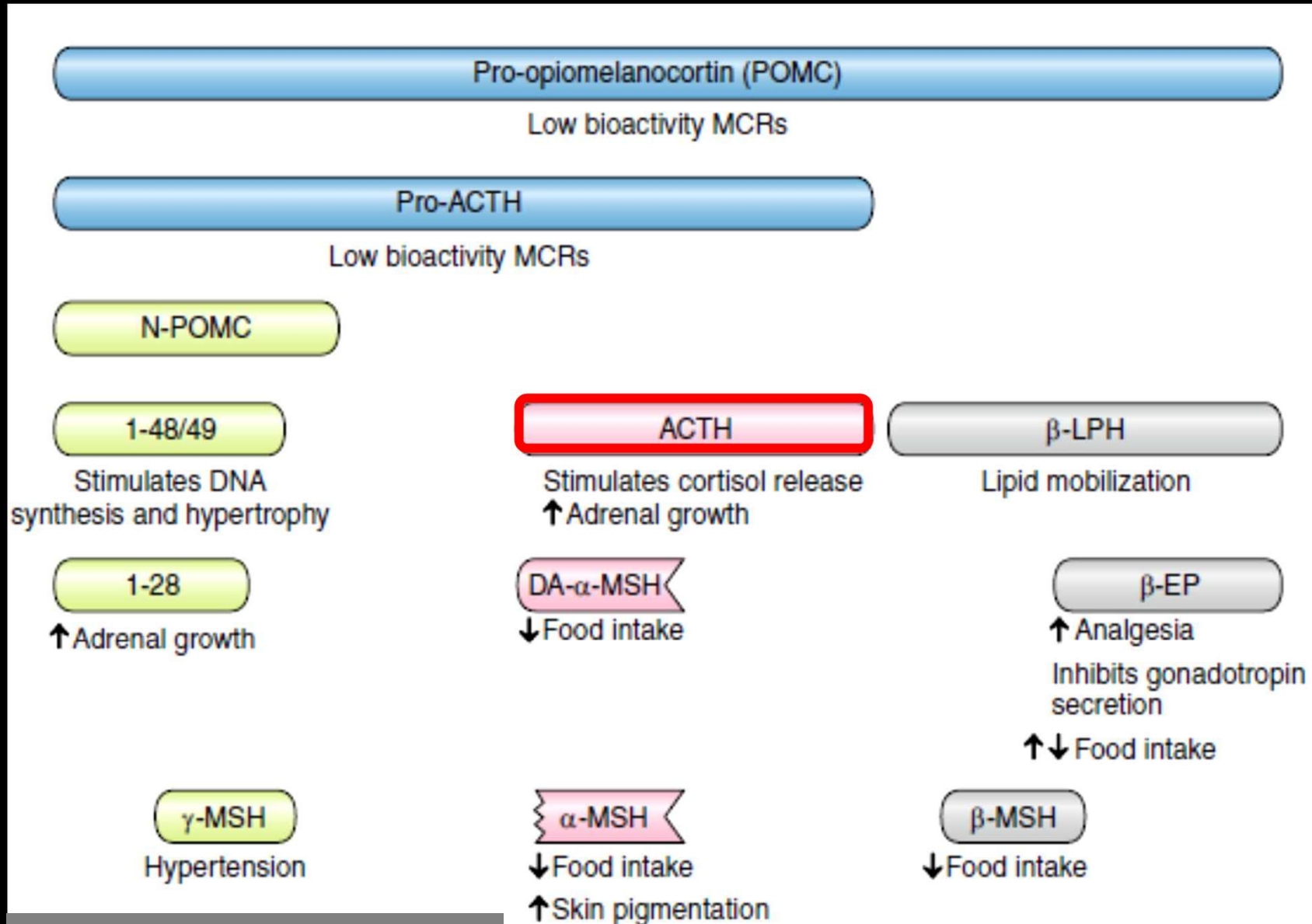
J Clin Endocrinol Metab 1990; 71:452

Stress
υπογλυκαιμία
Υπόταση
χειρουργείο
τραύμα

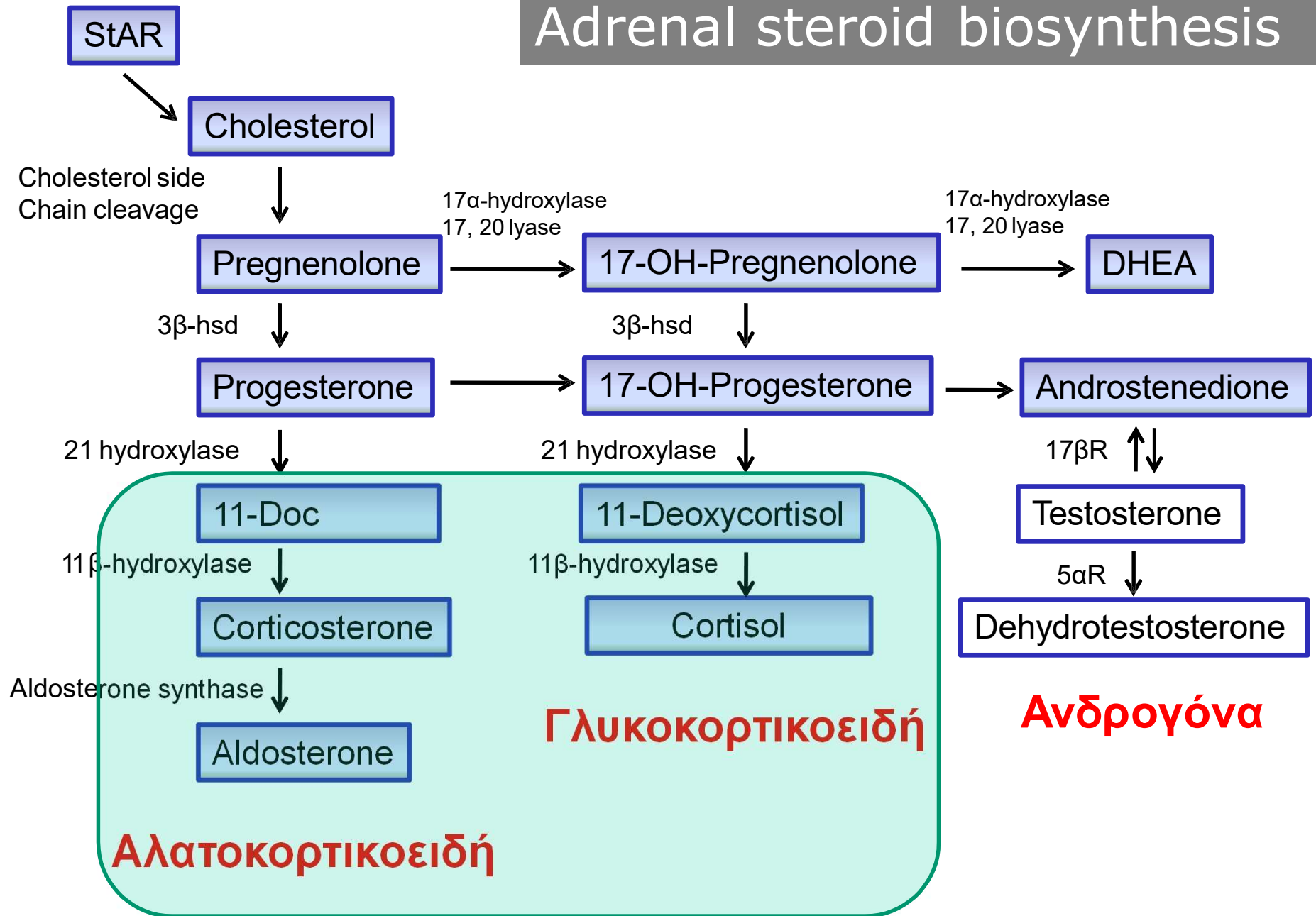
CRH
AVP
cytokines



Επαγόμενη από την CRH έκκριση ACTH (corticotropin) & άλλων πεπτιδίων στην πρόσθια υπόφυση

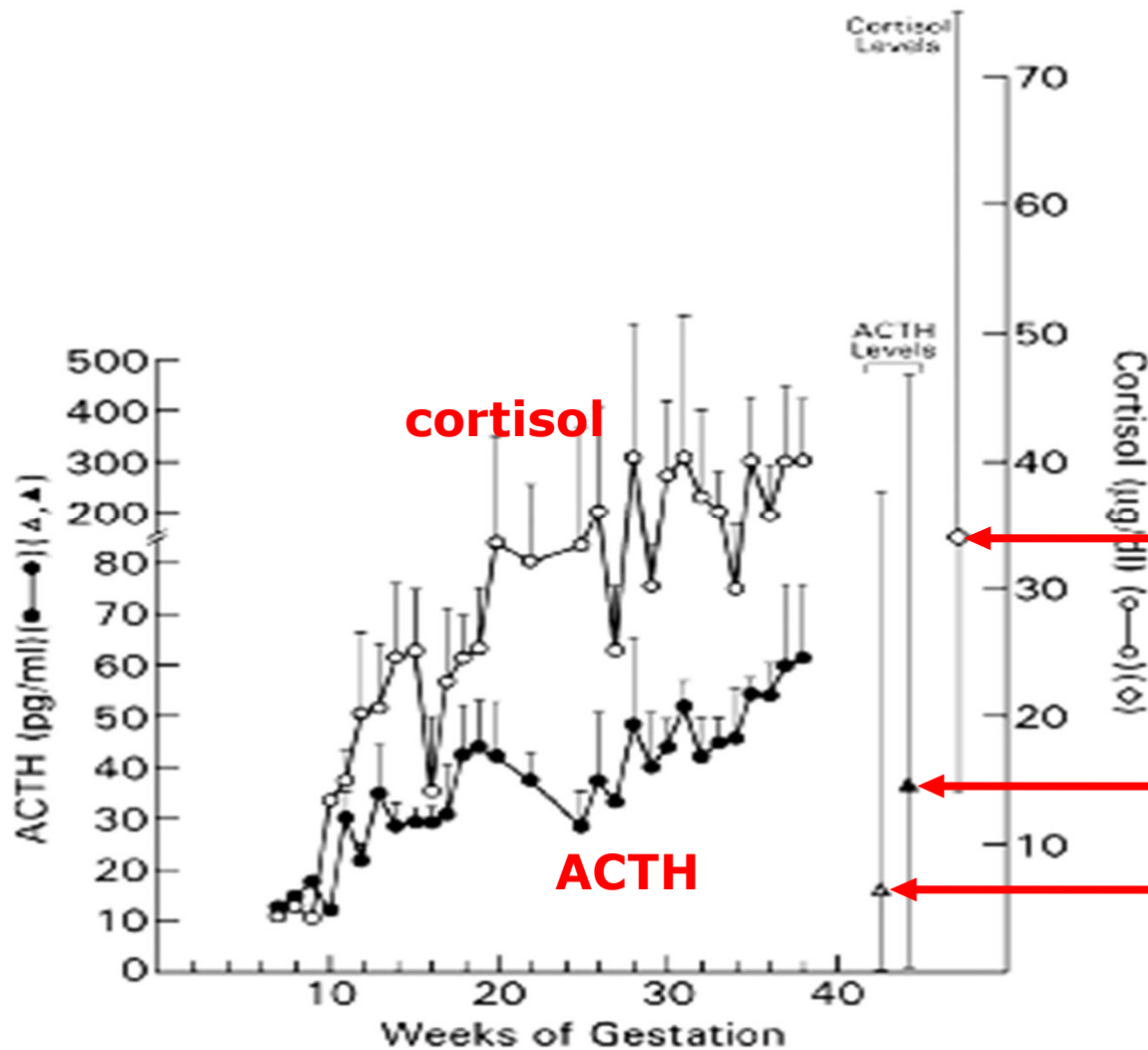


Adrenal steroid biosynthesis



* StAR, steroidogenic acute regulatory protein

Μεταβολές κορτιζόλης και ACTH στην κύηση



κορτιζόλη,
σύνδρομο Cushing

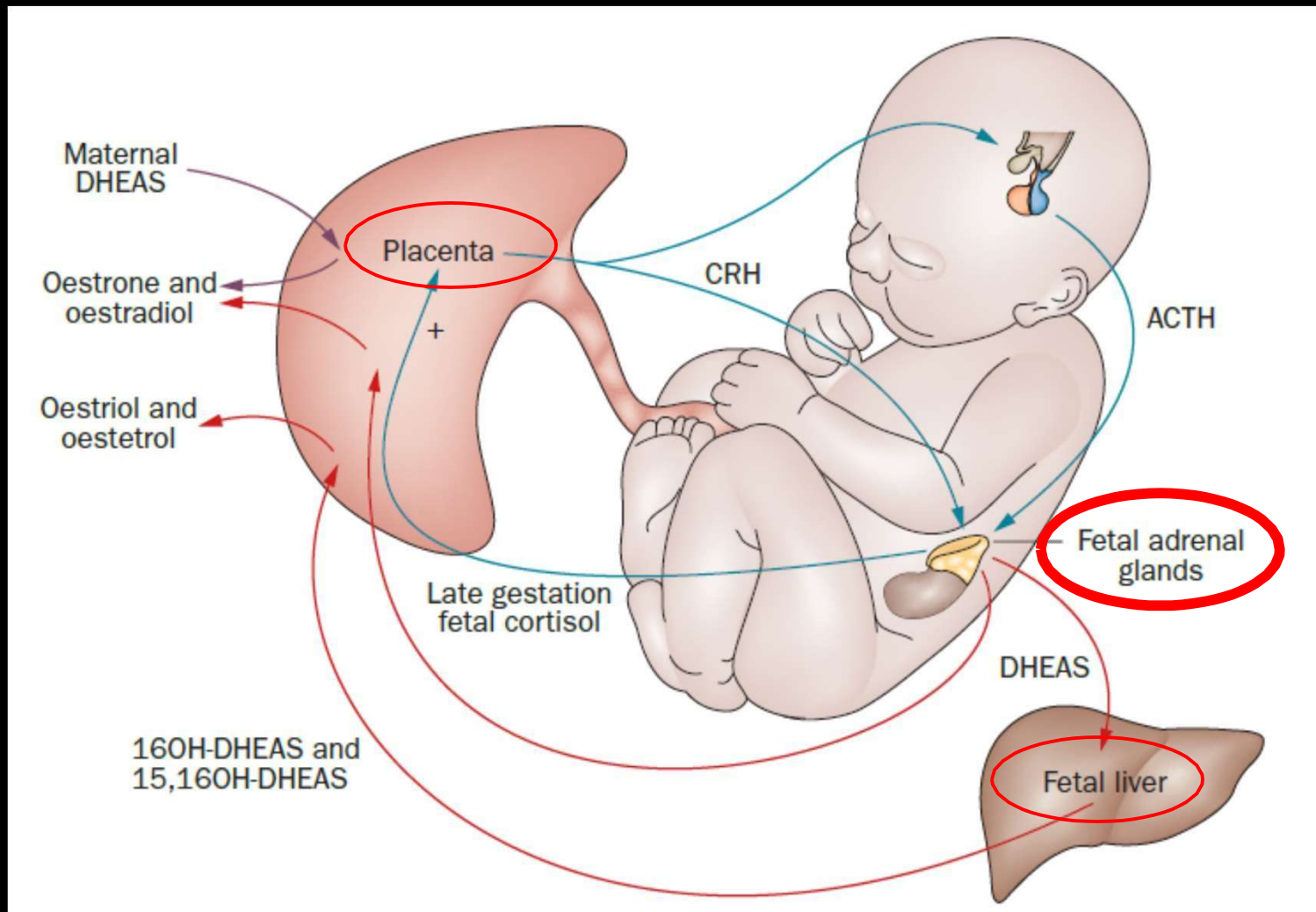
ACTH,
νόσος Cushing

ACTH,
adrenal Cushings

Ως την 33^η εβδ, 90–95% της εμβρυικής κορτιζόλης προέρχεται από τα επινεφρίδια της μητέρας

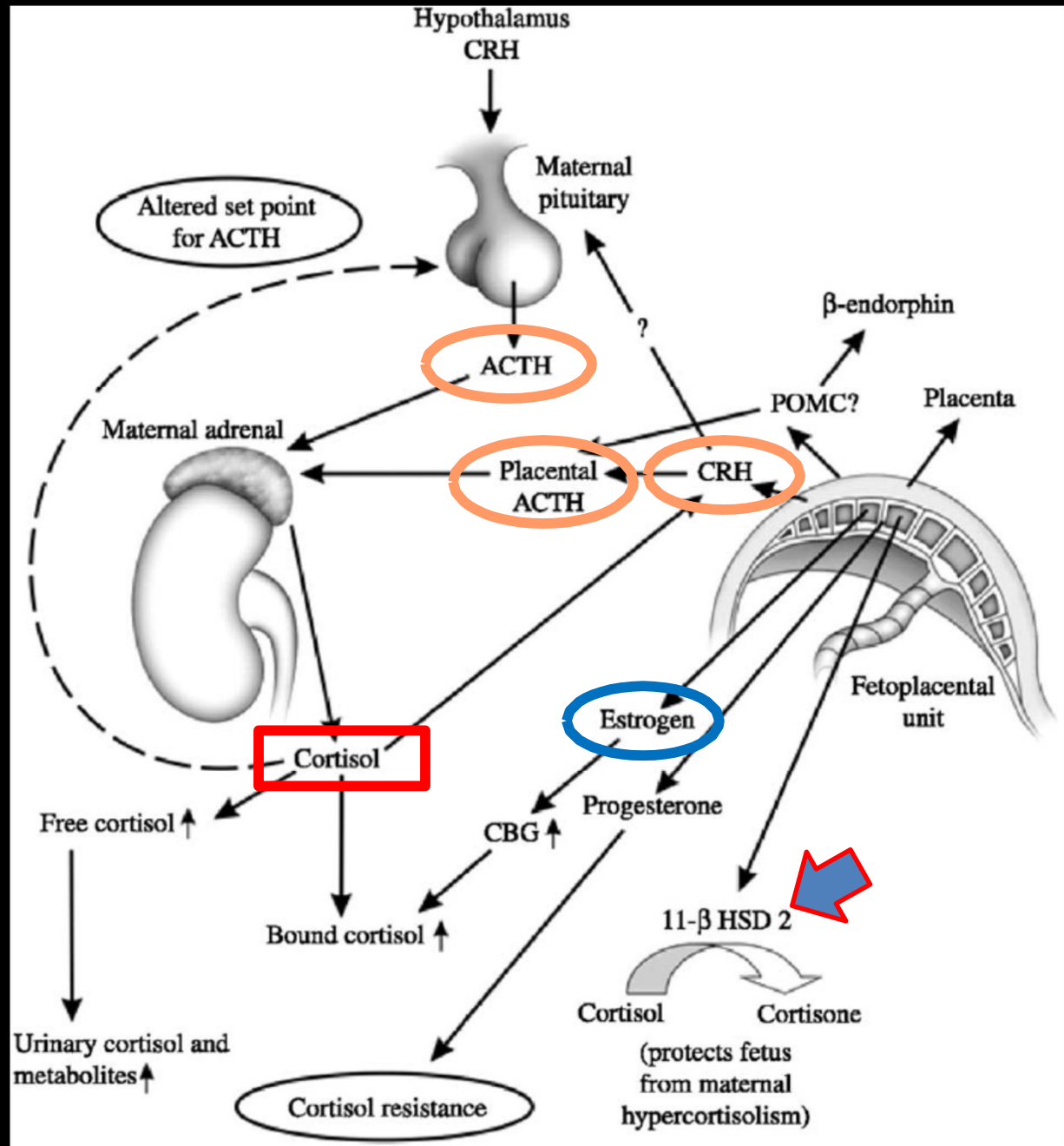
- Στη συνέχεια, αυξάνεται προοδευτικά η συνεισφορά της έκκρισης από τα επινεφρίδια του εμβρύου
- Σε περιπτώσεις αδιάγνωστης φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας, η κορτιζόλη του εμβρύου ενδεχομένως έχει προστατευτικό ρόλο στο 3^ο τρίμηνο
- Από την άλλη πλευρά, το έμβρυο προστατεύεται από από ενδεχόμενη υπερκορτιζολαιμία της μητέρας λόγω της 11-β hydroxysteroid dehydrogenase 2 του πλακούντα

ΕΜΒΡΥΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΜΟΝΑΔΑ – ΣΤΕΡΟΕΙΔΕΙΣ ΟΡΜΟΝΕΣ



Monticone, S. et al. Nat. Rev. Endocrinol. 8, 668–678 (2012)

Role of the fetoplacental unit in HPA axis changes in pregnancy



Curr Opin Endocrinol
Diabetes Obes 2017,
24:184–192

Σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης στην κύηση

- Αύξηση της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης από την 8η εβδομάδα
- ↑ Αλδοστερόνης χ 8, δεοξυκορτικοστερόνης
- Συνολικά, αύξηση του ενδαγγειακού όγκου στη διάρκεια της κύησης
- Από την άλλη πλευρά, η προγεστερόνη ασκεί αντι-αλατοκορτικοειδή δράση προστατεύοντας από υποκαλιαιμία/υπέρταση

Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια: κατάταξη

- Πρωτοπαθής
 - Βλάβη σε επίπεδο επινεφριδίων
 - Ανεπάρκεια γλυκο- και αλατο-κορτικοειδών
- Δευτεροπαθής
 - Βλάβη σε επίπεδο υποθαλάμου/υπόφυσης
 - Ανεπάρκεια ACTH, ατροφία επινεφριδίων
 - Χρόνια εξωγενής χορήγηση γλυκοκορτικοειδών $\Rightarrow$ καταστολή ενδογενούς έκκρισης ACTH $\Rightarrow$ ατροφία επινεφριδίων

Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια: κύρια αίτια

- Πρωτοπαθής
 - Αυτοάνοση (νόσος Addison)
 - TB
 - Σπανιότερα αιμορραγία, λοίμωξη, διήθηση, CAH
- Δευτεροπαθής
 - Διαταραχές υποθαλάμου/υπόφυσης: όγκοι, N/X επεμβάσεις, ακτινοβολία, υποφυσίτιδα, σ. Sheehan
 - ατροφία επινεφριδίων λόγω χρόνιας χορήγησης γλυκοκορτικοειδών

Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια & κύηση: επιδημιολογία

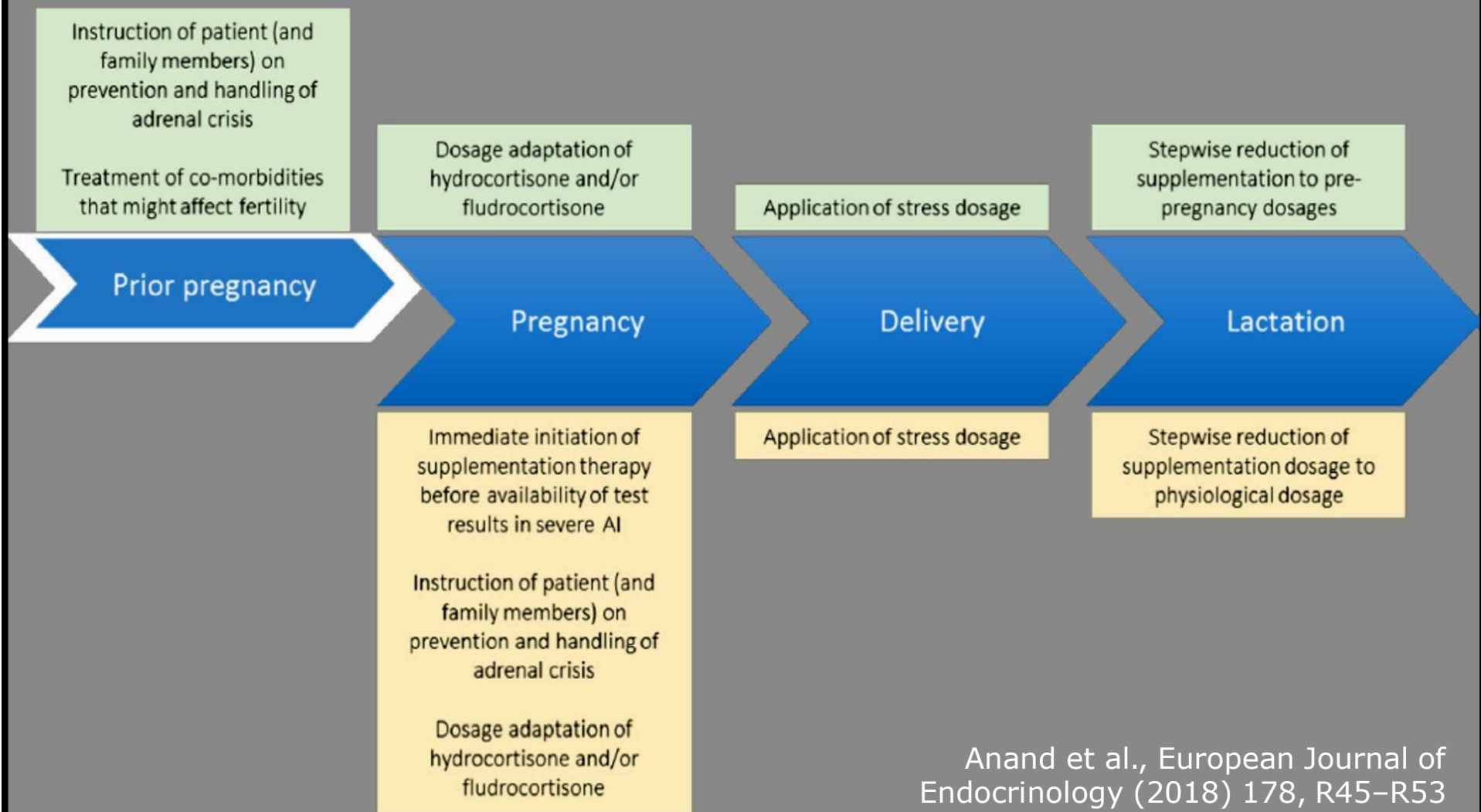
- Στο γενικό πληθυσμό
 - Η 2παθής ΦΑ είναι >> συχνότερη της 1παθούς λόγω της χρόνιας χρήσης γλυκοκορτικοειδών για πολλά νοσήματα (πχ άσθμα, ΡΑ, ΙΦΝΕ, κ.α.)
- Στην Κύηση
 - Σχετικά σπάνια η επινεφρ. ανεπάρκεια
 - 44% 1παθής και 45% 2παθής
 - 1:3000 γεννήσεις (15,700 τοκετοί, 12 έτη) Albert E et al, 1989
 - 1:3000 κυήσεις (7,7 εκατομμ. γεννήσεις) Schneiderman et al, BJOG 2017,
↑ in Addison's disease prevalence from 5.6 to 9.6 in 100,000 from 2003 to 2011

Γονιμότητα - αναπαραγωγή

- Στις περισσότερες περιπτώσεις η ΦΕ είναι γνωστή πριν την κύηση (75.8%)
- Θέματα προς συζήτηση/επίλυση:
 - βελτιστοποίηση αγωγής υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή, αντιμετώπιση συννοσηροτήτων πριν την εγκυμοσύνη
 - ανάγκη τροποποίησης αγωγής επί stress (λοίμωξη, υπερέμεση, τοκετός)
- Υπογονιμότητα σε 1παθή ΦΕ
 - ↓ libido, ανδρογόνα
 - Συνύπαρξη αυτοάνοσου υποθυρεοειδισμού ή πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας
- Υπογονιμότητα σε 2παθή ΦΕ
 - Ανεπάρκεια γοναδοτροφινών
 - Ανεπάρκεια και άλλων υποφυσιακών ορμονών

Διαγνωστική & θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα ή γνωστή επινεφριδιακή ανεπάρκεια(AI)

Patient with known AI (76% of cases)



Anand et al., European Journal of Endocrinology (2018) 178, R45–R53

Patient with new-onset AI during pregnancy

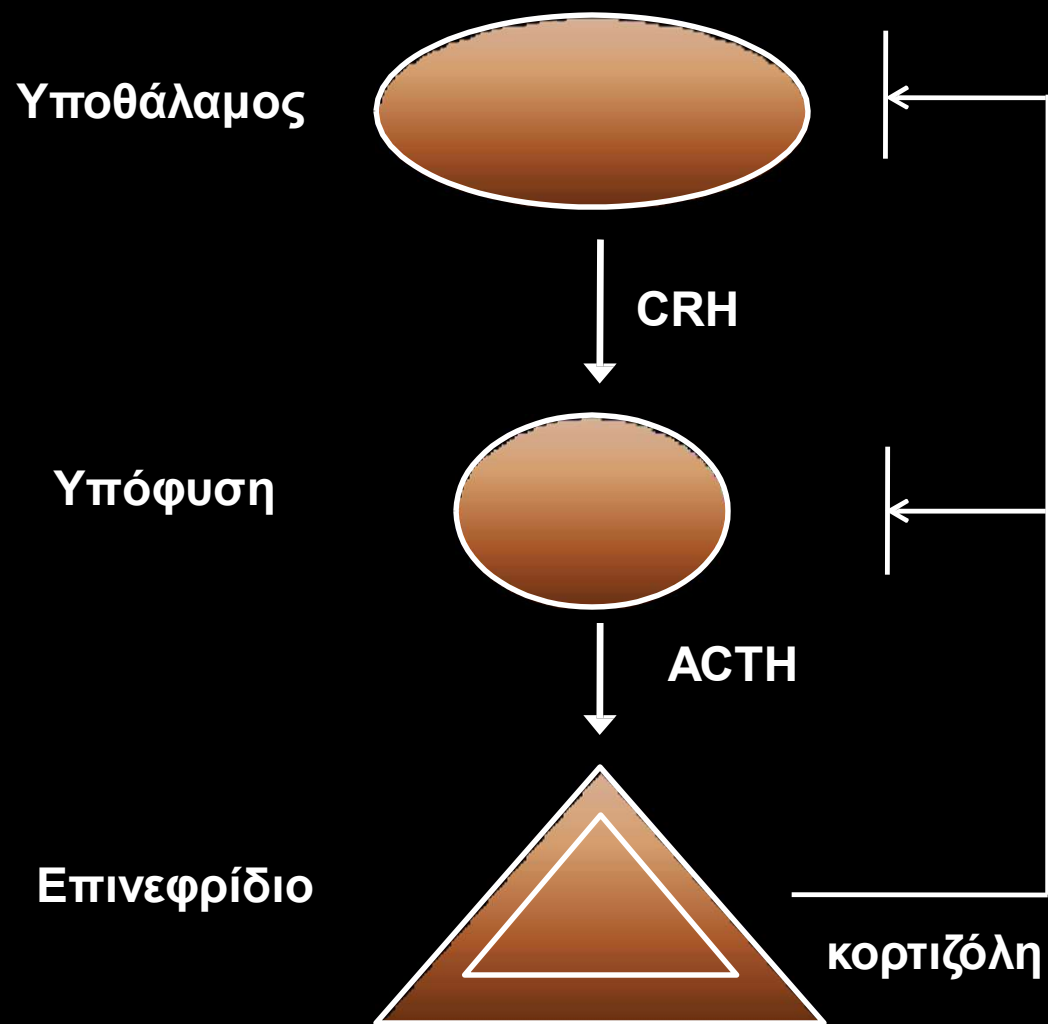
Διάγνωση επινεφριδιακής ανεπάρκειας

- Ιστορικό - Κλινική εικόνα
- Εργαστηριακός έλεγχος

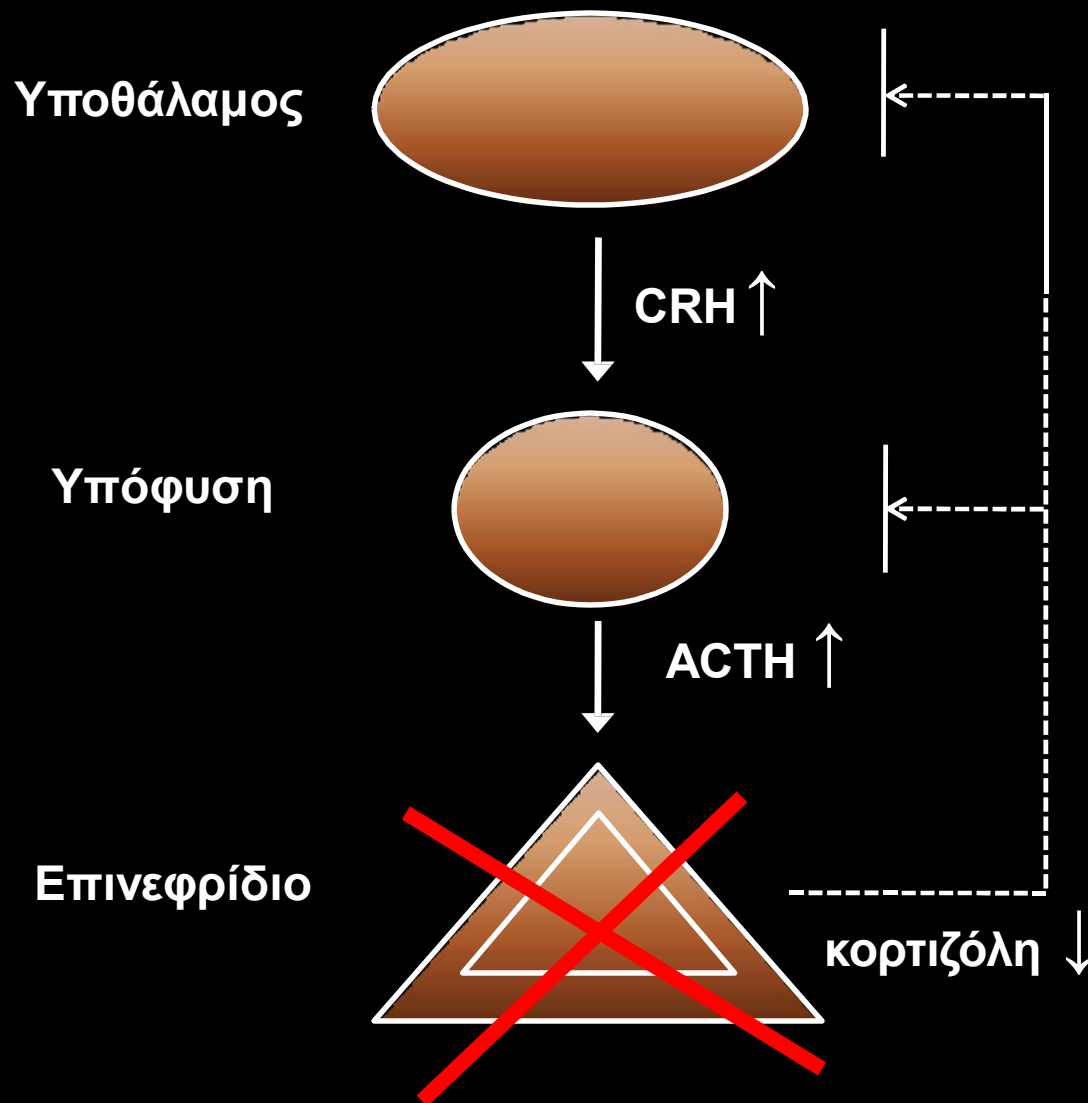
Διάγνωση επινεφριδιακής ανεπάρκειας στην κύηση

- Συνήθως (~76%) η φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια είναι ήδη γνωστή προ της κύησης
 - όταν η διάγνωση γίνεται στην κύηση: 50% στο 1^ο 3μηνο, 25% στο 2^ο και 25% στο 3^ο 3μηνο
- Η διάγνωση στη διάρκεια της κύησης παρουσιάζει δυσχέρειες
 - Μη ειδική κλινική εικόνα
 - Έλλειψη διαγνωστικών κριτηρίων εργαστηριακής τεκμηρίωσης

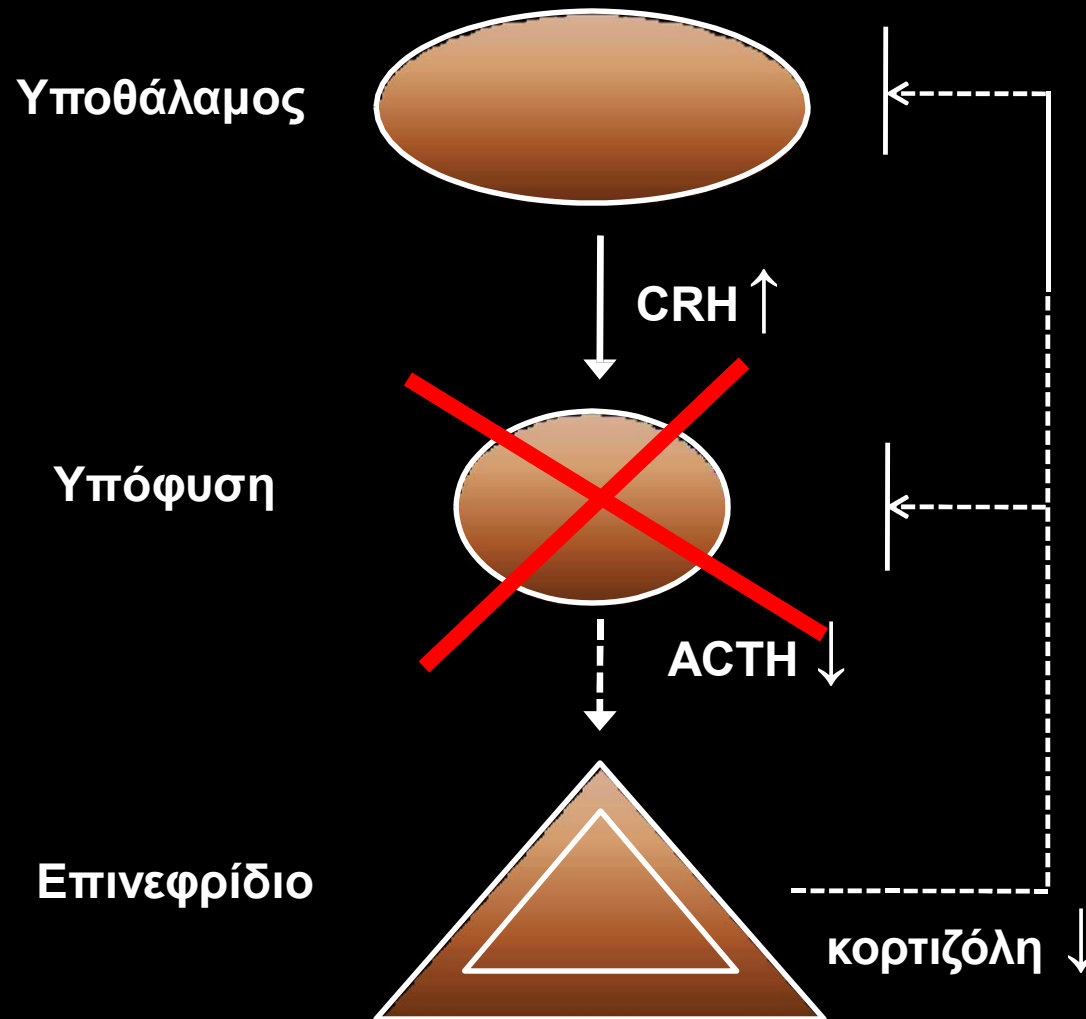
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ



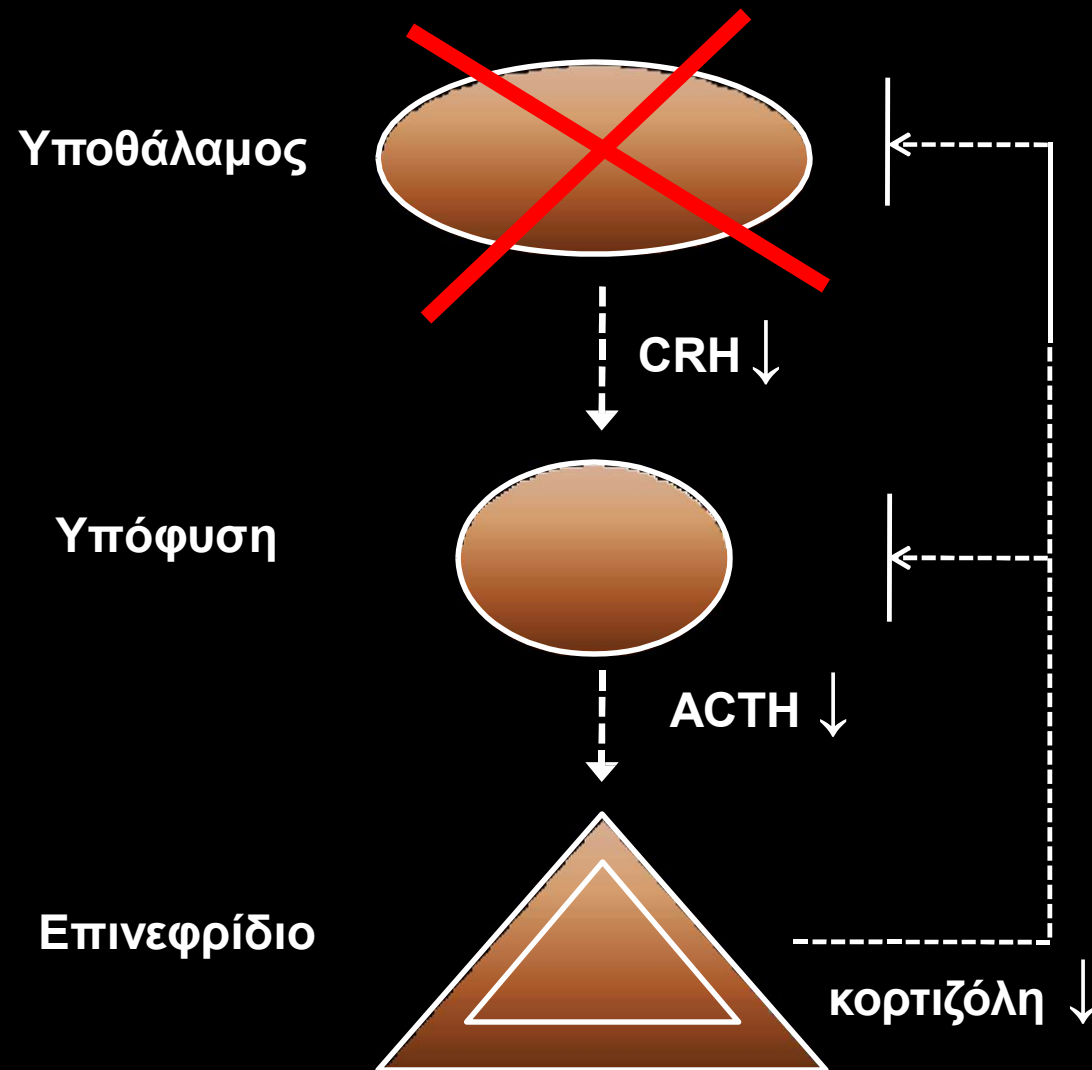
ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ADDISON'S)



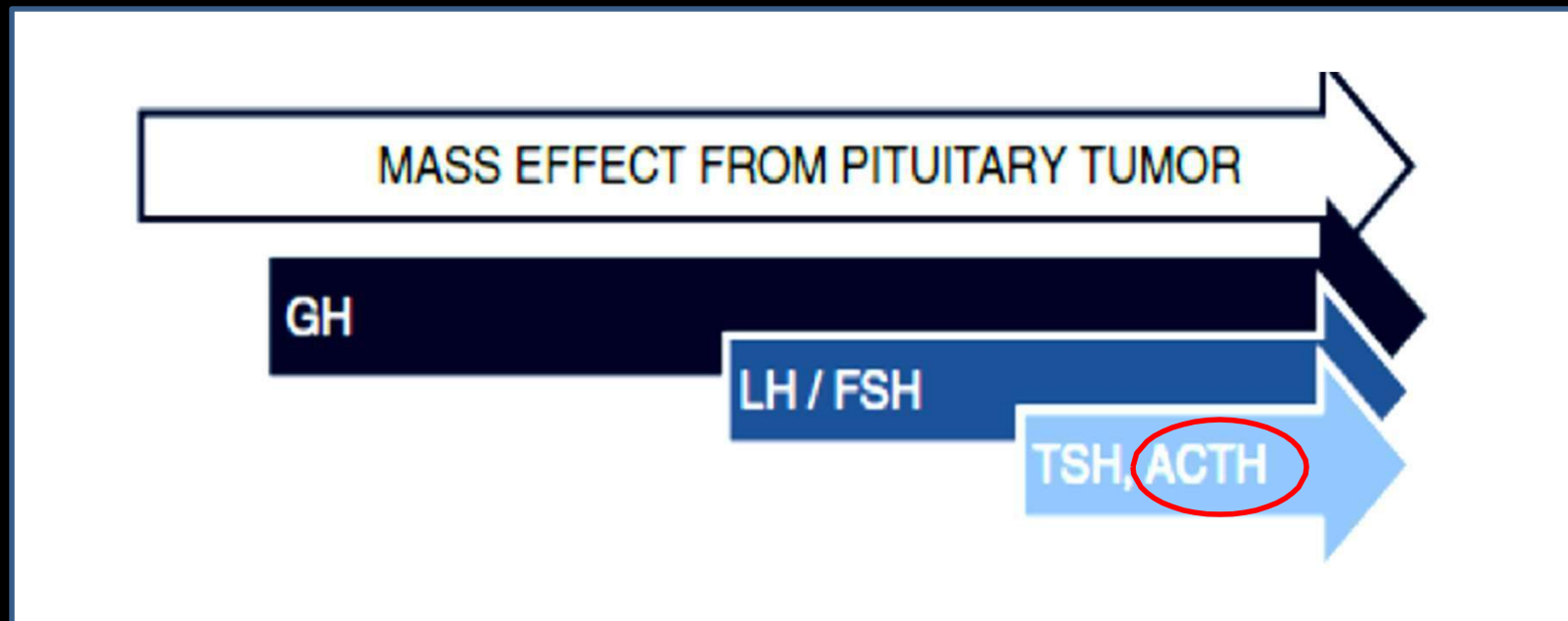
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ



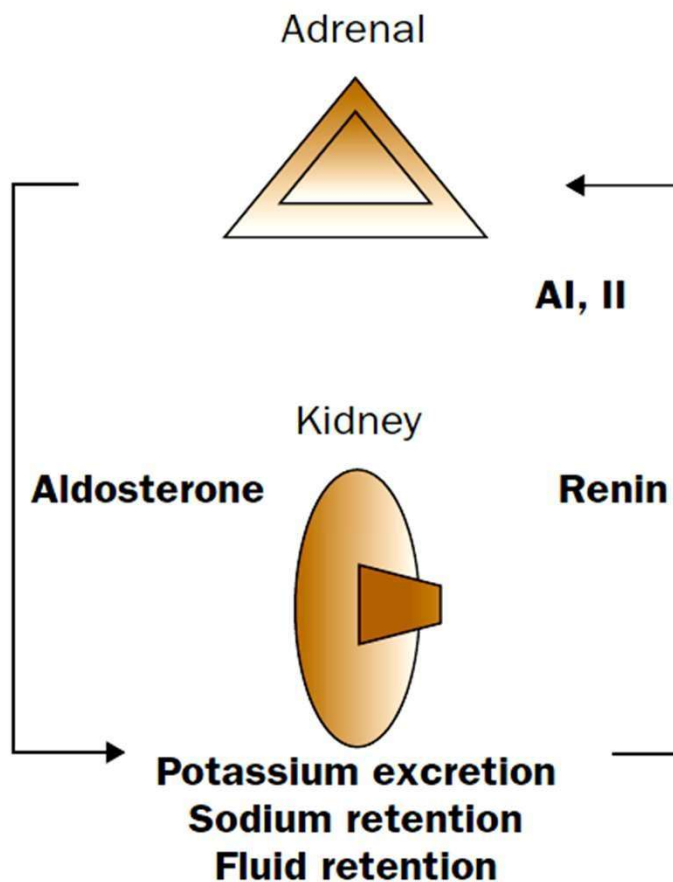
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ



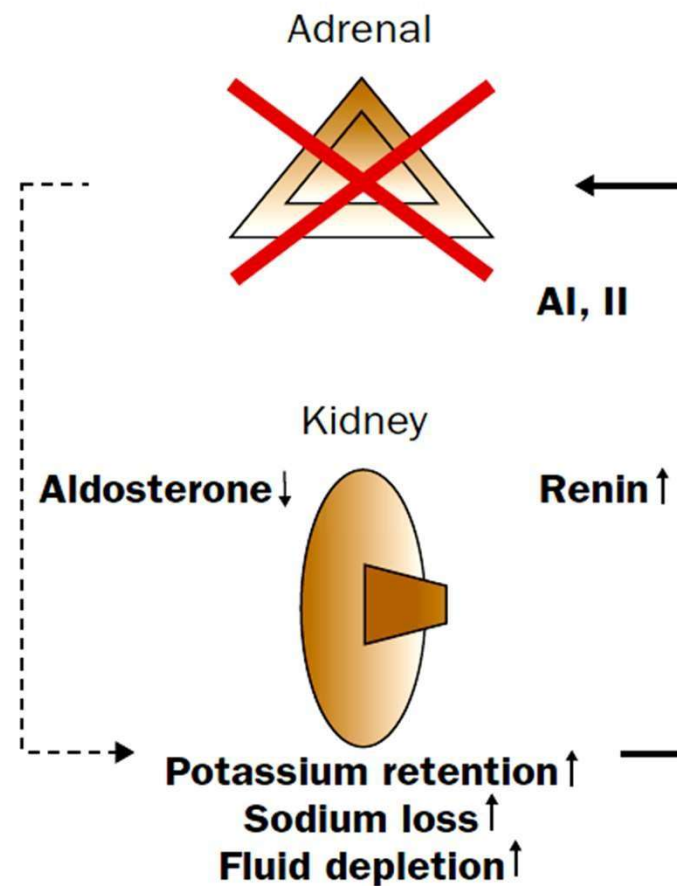
Διαδοχική σειρά ανεπάρκειας υποφυσιακών ορμονών λόγω πιεστικών φαινομένων πχ αδένωμα υπόφυσης



Physiological situation



Primary adrenal insufficiency



νόσος Addison

πρωτοπαθής φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια

Πρώτη περιγραφή της νόσου: Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Diseases of the Supra-Renal Capsules. London: Warren & Son, **1855**



“The leading and characteristic features of the morbid state to which I would direct attention, are, anaemia, general languor and debility, remarkable feebleness of the heart's action, and a peculiar change of colour of the skin, occurring in connexion with a **diseased condition of the ‘supra-renal capsules’**”

Επιδημιολογία

Σπάνιο νόσημα

Σημαντική νοσηρότητα / θνητότητα - αλλά αποτελεσματική θεραπεία!

Επιπολασμός 4-11/ 100000

Επίπτωση 0.8/ 100000

Συχνότερα σε γυναίκες

Συχνότερη ηλικία εμφάνισης 3-4^η δεκαετία



Αίτια πρωτοπαθούς φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας στην Ευρώπη 1972–1996

<u>Authors</u>	<u>Year</u>	<u>Country</u>	<u>No</u>	<u>Autoimmune</u> (%)	<u>TB</u> (%)	<u>Other</u> (%)
McHardy-Young <i>et al.</i>	1974	UK	33	81.0	19.0	n.d.
Nerup	1974	Denmark	108	65.7	17.6	16.7
Irvine <i>et al.</i>	1967/1979	UK	434	83.8	15.1	n.d.
De Rosa <i>et al.</i>	1987	Italy	54	44.5	33.3	22.2
Betterle <i>et al.</i>	1989	Italy	75	68.0	21.2	2.6
Hallengren	1990	Sweden	62	71.0	19.4	9.7
Kasperlik-Zaluska <i>et al.</i>	1991	Poland	180	69.0	28.9	1.7
Kong and Jeffcoate	1994	UK	86	94.0	0.0	6.0
Zelissen <i>et al.</i>	1995	Holland	91	31.2	6.6	2.2
Söderbergh <i>et al.</i>	1996	Norway	117	83.0	2.6	14.5
Total cases			1240	44.5–94	0–33.3	1–22.2

Endocrine Reviews, June 2002, 23(3):327–364

Αίτια πρωτοπαθούς φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας

Αυτοάνοσα 80-90%

Μεμονωμένη φλοιοεπινεφριδιακή ανεπ/κεια (40%)

Αυτοάνοσο πολυενδοκρινικό σύνδρομο τύπου I (15%)

Αυτοάνοσο πολυενδοκρινικό σύνδρομο τύπου II (45%)

Λοιμώδη

Φυματίωση

Γενικευμένη μυκητιασική λοίμωξη

Λοίμωξη HIV και AIDS, CMV

Σύφιλη , αφρικανική τρυπανοσωμίαση

Μεταστατικός καρκίνος

Κυρίως πνεύμονα, μαστού, στομάχου, παχέος εντέρου και λέμφωμα

Αιμορραγία

Αντιπηκτική αγωγή, τραύμα

Σύνδρομο Waterhouse-Friderichsen

Θρόμβωση

ΣΕΛ, οξώδης πολυαρτηρίτιδα, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Αίτια πρωτοπαθούς φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας

Φάρμακα

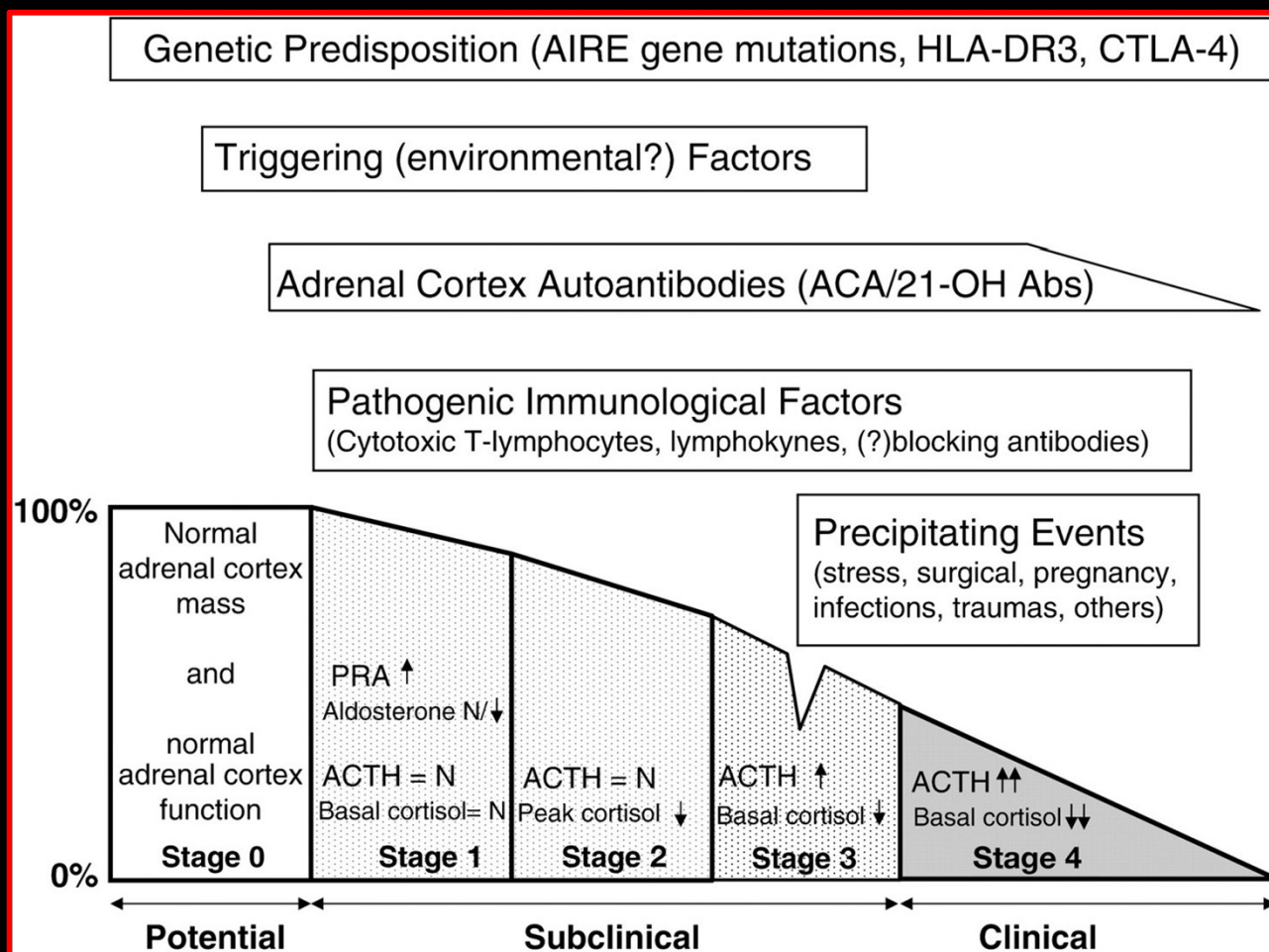
Κετοконаζόλη , μετυραπόνη, αμινογλουτεθιμίδη, ετομιδάτη, σουραμίνη

ΡΙφαμπικίνη, φαινυτοίνη, βαρβιτουρικά, μιτοτάνη

Άλλα (σπάνια) αίτια

- Επινεφριδολευκοδυστροφία (adrenoleukodystrophy) και επινεφριδομυελονευροπάθεια
- Εναποθηκευτικά νοσήματα: αμυλοείδωση, αιμοχρωμάτωση
- Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων (CAH)
- Συγγενής υποπλασία επινεφριδίων (AHC, DAX-1)
- Συγγενής λιποειδική υποπλασία (StAR mutation)
- Οικογενής ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών (ACTH rec. mutation)
- Σύνδρομο Kearns – Sayre (mitochondrial DNA deletions)
- Διαταραχές του μεταβολισμού της χοληστερόλης (LDL, LDL rec.)

Φυσική ιστορία της αυτοάνοσης επινεφρίτιδας



Συχνότητα (%) άλλων ενδοκρινικών & αυτοάνοσων νοσημάτων σε ασθενείς με αυτοάνοση ν. Addison's (1)

Νόσημα	Συχνότητα (%)
Θυρεοειδοπάθεια	
Υποθυρεοειδισμός	8
Αντι- TPO Abs θετικά	έως 50
Μη τοξική βρογχοκήλη	7
Υπερθυρεοειδισμός	7
Υπογοναδισμός	
Ωοθηκών	20
Όρχεων	2
Σακχαρώδης διαβήτης T1	11
Υποπαραθυρεοειδισμός	10
Μεγαλοβλαστική αναιμία	5
Ουδέν	53

Αυτοάνοσα πολυαδενικά σύνδρομα

Autoimmune Polyglandular Syndromes, APS

- APS-1
- APS-2

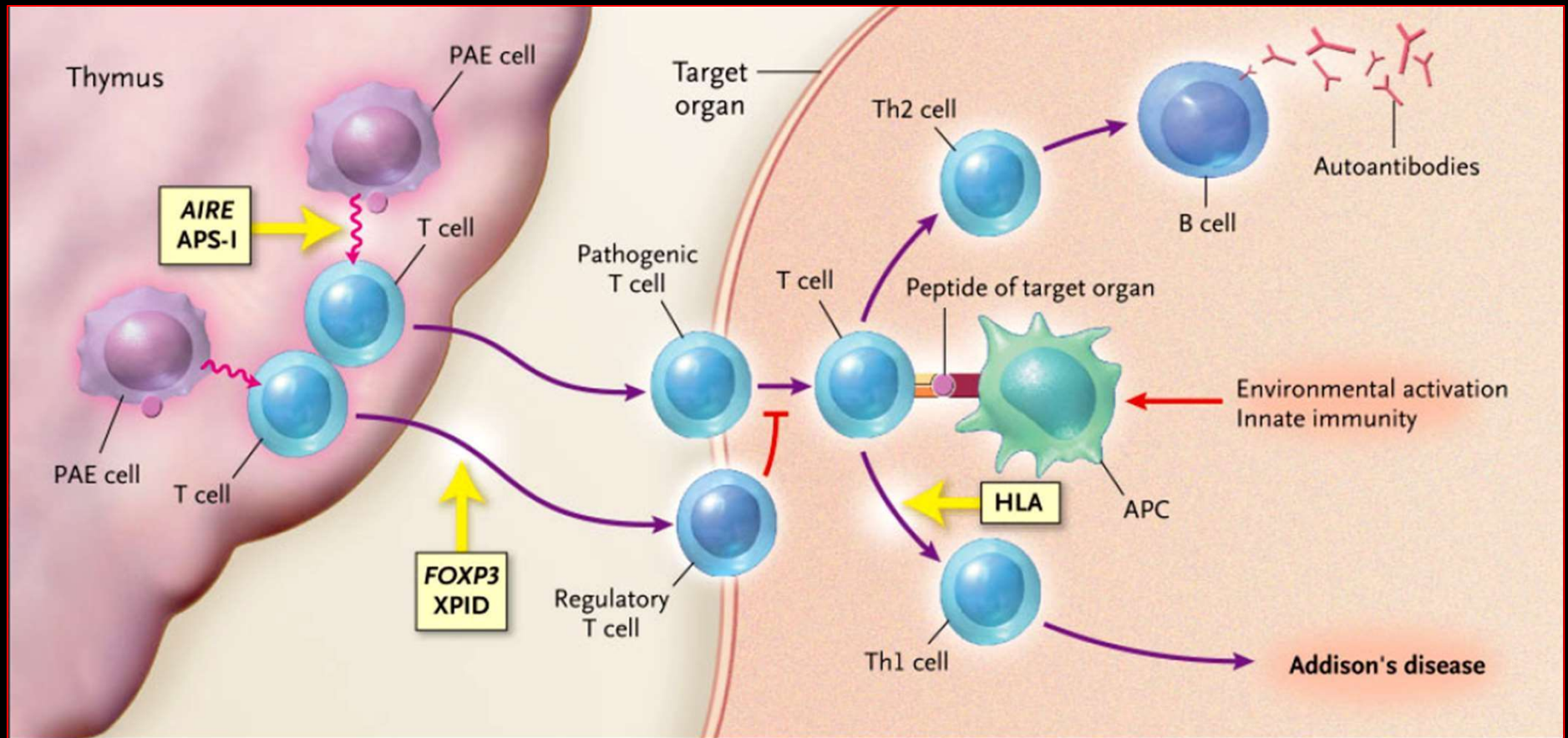
1^η περιγραφή το 1926 από τον Schmidt:

- υποθυρεοειδισμός + επινεφριδιακή ανεπάρκεια
- λεμφοκυτταρική διήθηση θυρεοειδούς & επινεφριδίων

Husebye ES et al., NEJM 378;12,2018

Schmidt MB. Verh Dtsch Ges Pathol 1926; 21: 212-21

Pathogenic Model of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Disorders



N Engl J Med 2004;350:2068-79

Αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο τύπου 2 (σύνδρομο Schmidt's)

Νόσος	Συχνότητα (%)
Επινεφριδική ανεπάρκεια	100
Αυτοάνοση νόσος θυρεοειδούς	70
Σακχαρώδης διαβήτης T1	50
Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια	5-50
Ακμή	4

Κριτήρια:

- Αυτοάνοση επινεφριδιακή ανεπάρκεια και
- Αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια και/ή Τύπου1 ΣΔ
- Πολυγονιδιακό νόσημα, εκδήλωση στην εφηβεία/ενήλικο ζωή

APS-1 APECED

- Αυτοανόση πολυενδοκρινοπάθεια - καντιντίαση - εξωδερμική δυστροφία Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)
- Σπάνιο νόσημα
 - περιοχές ↑ συχνότητας σε Φινλανδία, Ιράν, Σαρδηνία
 - Στη Δυτική Ευρώπη 1:200.000
- Αυτοσωματικός υπολειπόμενος τύπος κληρονομικότητας

APS-1

- 2 από τα εξής 3:
 - Χρόνια βλεννογονοδερματική καντιντίαση
 - Υποπαραθυρεοειδισμός
 - Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
- Συνήθως εκδηλ. και τα 3 έως τη 2^η δεκαετία
- Οργανο-ειδική ανοσία (νσυστηματική)

APS-1

Άλλες σχετιζόμενες αυτοάνοσες διαταραχές:

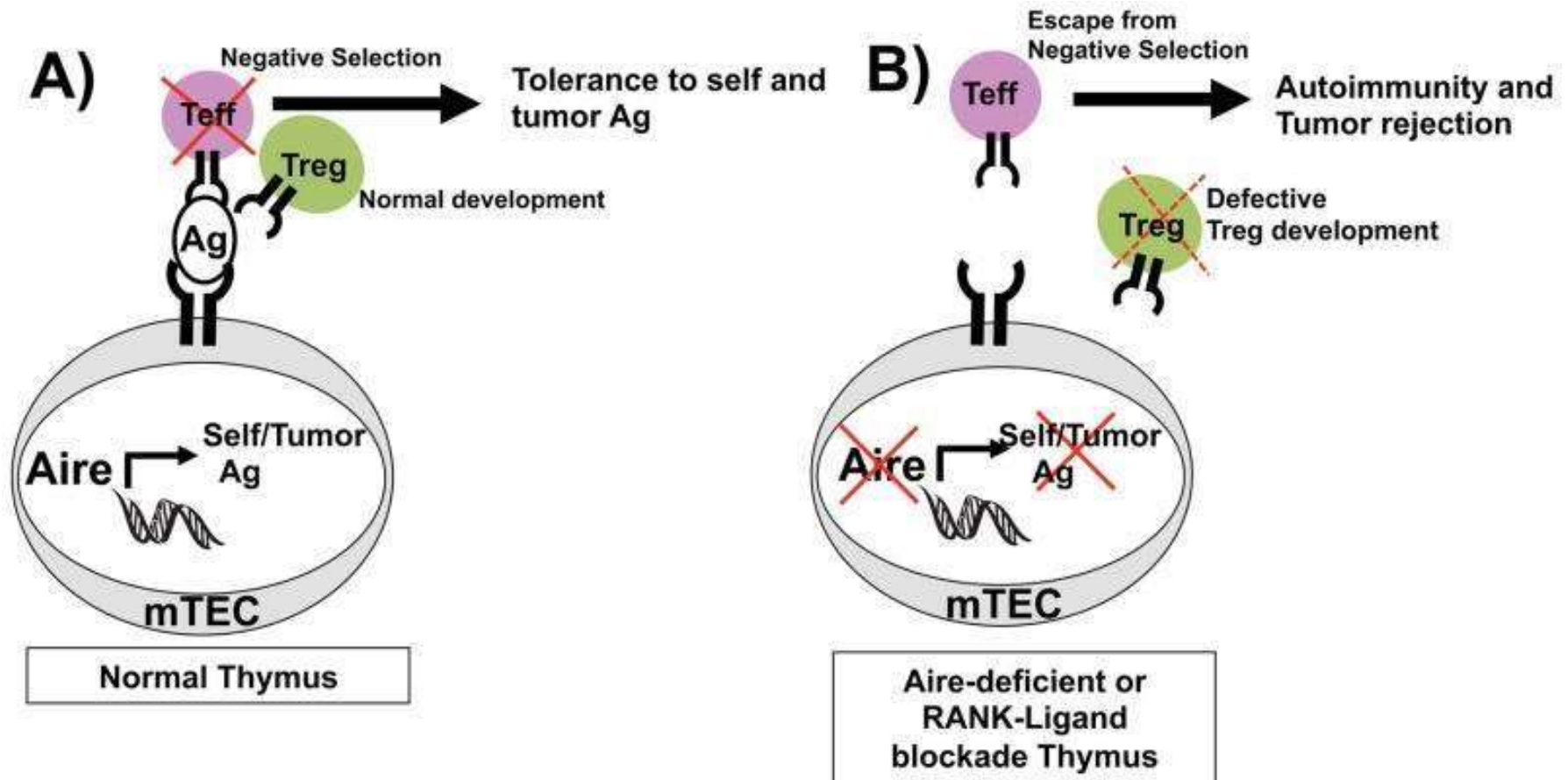
- Γοναδική ανεπάρκεια (~60 %)
- Δυσασπορρόφηση, χρόνια ενεργός ηπατίτιδα (~25%)
- Υποθυρεοειδισμός και T1 διαβήτης σε ~10%
- Αλωπεκία, λεύκη, κερατοπάθεια, υποπλασία ούλων, δυστροφία ονύχων

AIRE₁ gene

- Autoimmune regulator
- Χρωμόσωμα 21q22.3.
- Έχουν περιγραφεί 60 διαφορετικές μεταλλάξεις του γονιδίου *AIRE1*
- ρυθμίζει την μεταγραφή περιφερικών ιστικών αντιγόνων peripheral tissue antigens, PTAs

Ο παράγοντας Aire επιβάλλει την κεντρική ανοχή σε αυτο-αντιγόνα

Nat Rev Immunol. 2016 Apr; 16(4): 247–258



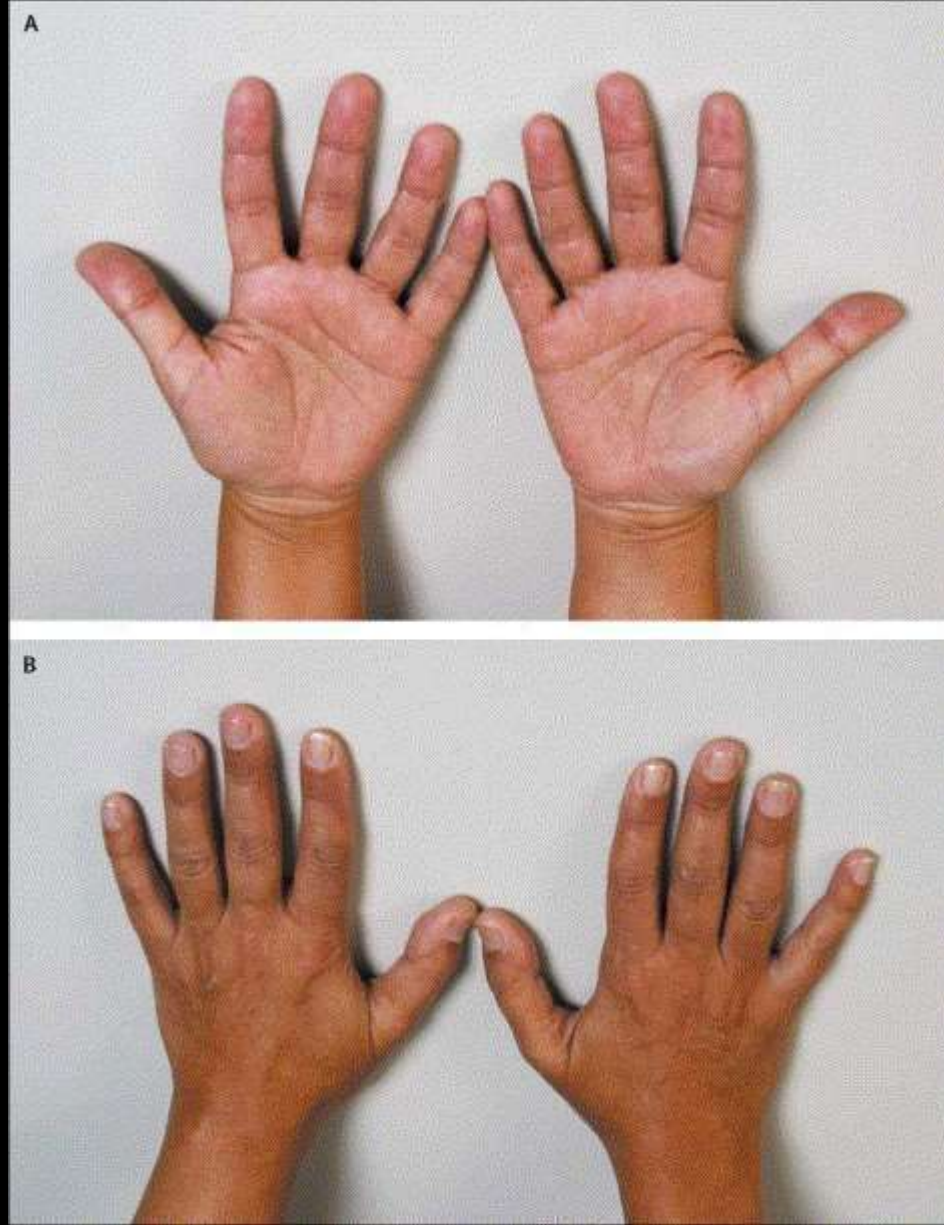
Σε θύμο με μη λειτουργικό Aire, η έλλειψη έκφρασης αυτό-αντιγόνων επιτρέπει τη διαφυγή αυτό-δραστικών Τ λεμφοκυττάρων από την αρνητική επιλογή, προδιαθέτοντας σε αυτοανοσία.

Νόσος Addison: κλινική εικόνα

Συμπτώματα / σημεία	συχνότητα (%)
• Εύκολη κόπωση – αδυναμία	99
• Μελάγχρωση δέρματος	98
• Απώλεια βάρους	97
• Ανορεξία, ναυτία, έμετος	90
• Υπόταση	87
• Υπέργχρωση βλεννογόνων	82
• Κοιλιακό άλγος	34
• Λήψη άλατος	22
• Διάρροια / Δυσκοιλιότητα	20
• Ανακοπή	16

Νόσος Addison: εργαστηριακά ευρήματα

- Υπονατριαιμία
 - ↓ αλατοκορτικοειδών (1παθής ανεπάρκεια)
 - ↑ ADH, κατακράτηση νερού (2παθής ανεπάρκεια)
- Υπερκαλιαιμία
 - με ήπια υπερχλωραιμική οξέωση
- Υπογλυκαιμία
- Αναιμία ορθόχρωμη νορμοκυτταρική
- Ηωσινοφιλία – λεμφοκυττάρωση
- Υπερασβεστιαίμια (10%)



Μελάγχρωση του στοματικού βλεννογόνου – υπερέκκριση ΑΣΤΗ



Καντιντίαση δέρματος και τριχωτού κεφαλής

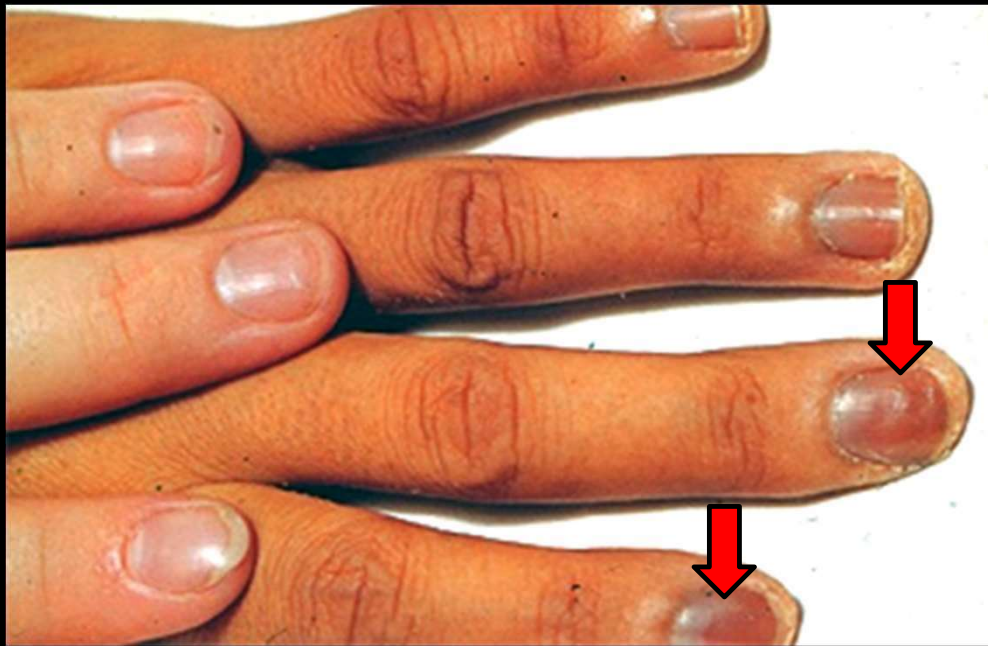


©2009 UpToDate®

APS-1:Αντισώματα έναντι των κυτοκινών IL-17F και IL-22

Immunol Rev 2010; 271:127-40

**Μελάγχρωση των ονύχων:
πρωτοπαθής φλοιεπινεφριδιακή ανεπάρκεια**



Διάγνωση και διερεύνηση

1. Υπάρχει απρόσφορα χαμηλή τιμή κορτιζόλης;
2. Εξαρτάται η ανεπάρκεια κορτιζόλης από την ACTH;
3. Συνυπάρχει ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών;
4. Διερεύνηση δυνητικά ιάσιμου αιτίου (π.χ. TB)

Διάγνωση

- Ιστορικό και Κλινική εξέταση
- Βασικός βιοχημικός έλεγχος
- Μέτρηση βασικών επιπέδων κορτιζόλης – ACTH
- Δραστική ρενίνη πλάσματος, αλδοστερόνη
- Δοκιμασία διέγερσης με ACTH
 - short synacthen test

Κορτιζόλη και ACTH πλάσματος σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Addison's

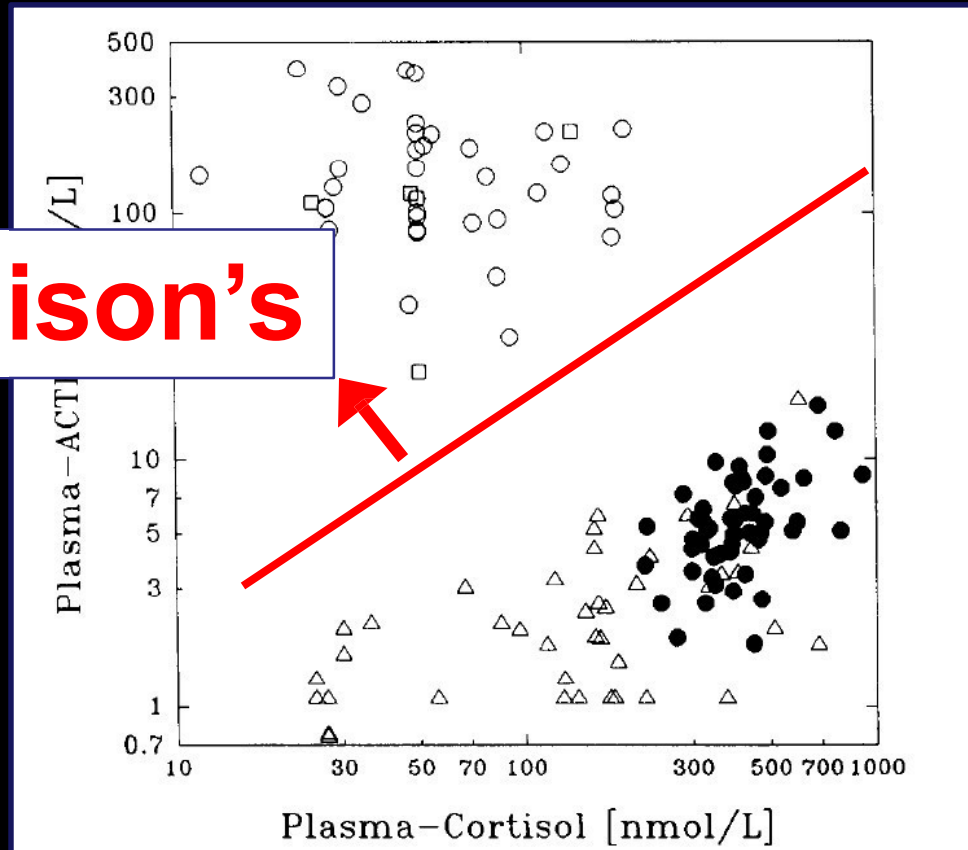


FIG. 2. Logarithmic plot of plasma cortisol *vs.* ACTH. ○, Untreated patients with Addison's disease or after 1 week off FC and 24 h off HC. □, Addison's disease, 24 h after last dose of HC plus 50 µg FC/day. ●, Control subjects. Δ, Patients with pituitary disease. ACTH (pmol/L) $\times 4.5 = \text{ng/L}$.

*Oelkers et al,
JCEM 1992*

Δοκιμασία διέγερσης με ACTH

TEST PROTOCOL

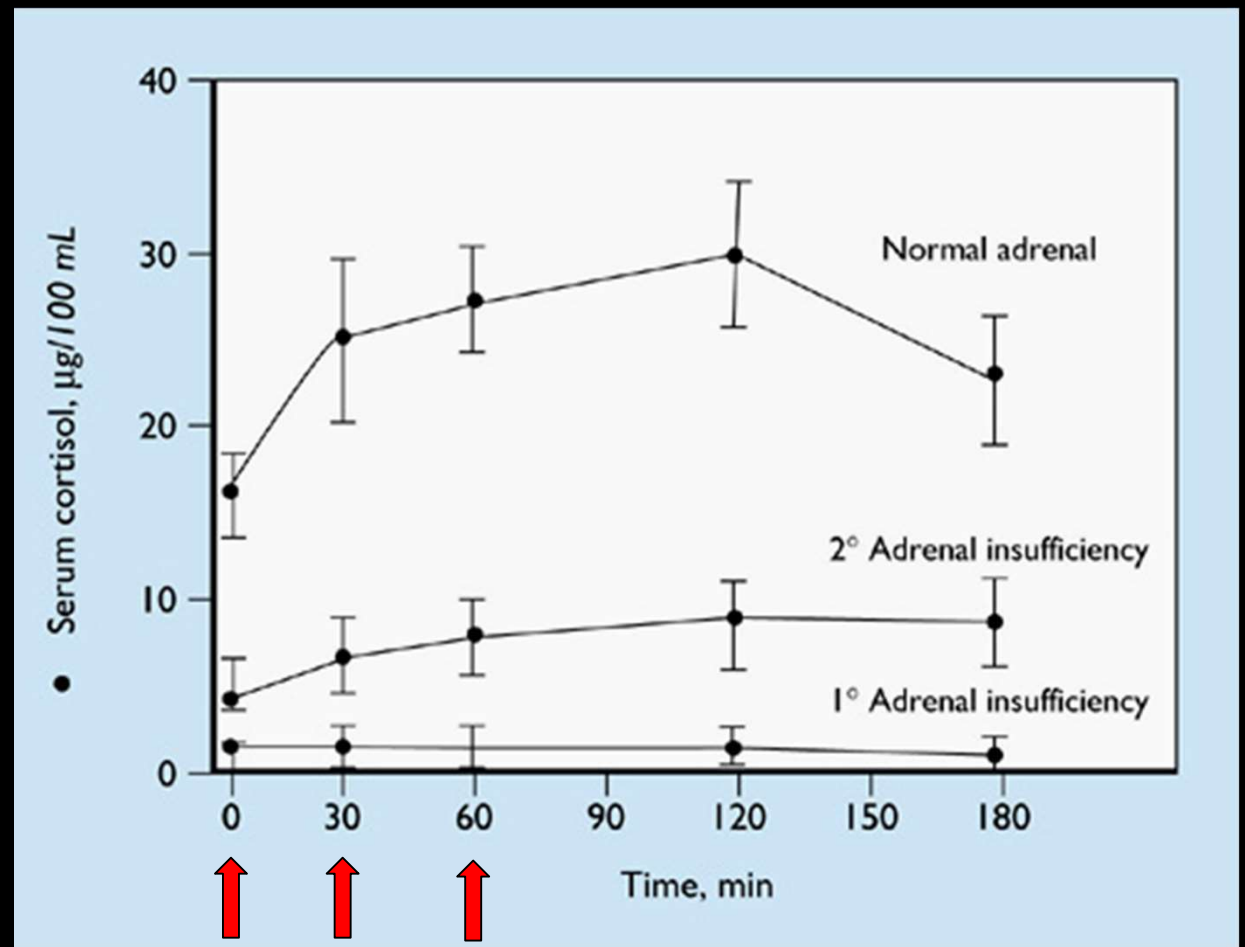
SynACTHen
250 µg IM

Samples for cortisol
0, 30, and 60 min

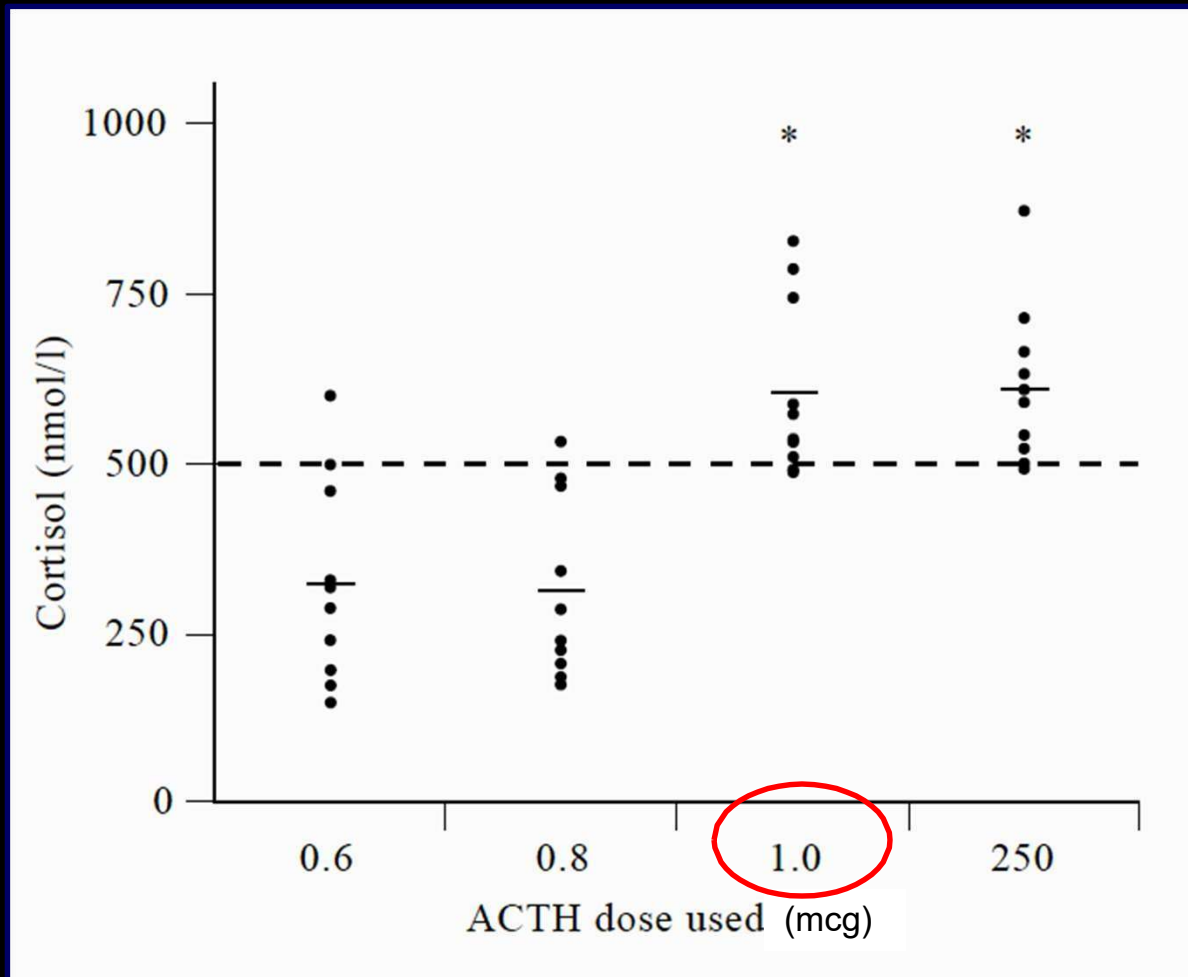
Normal response:

stimulated

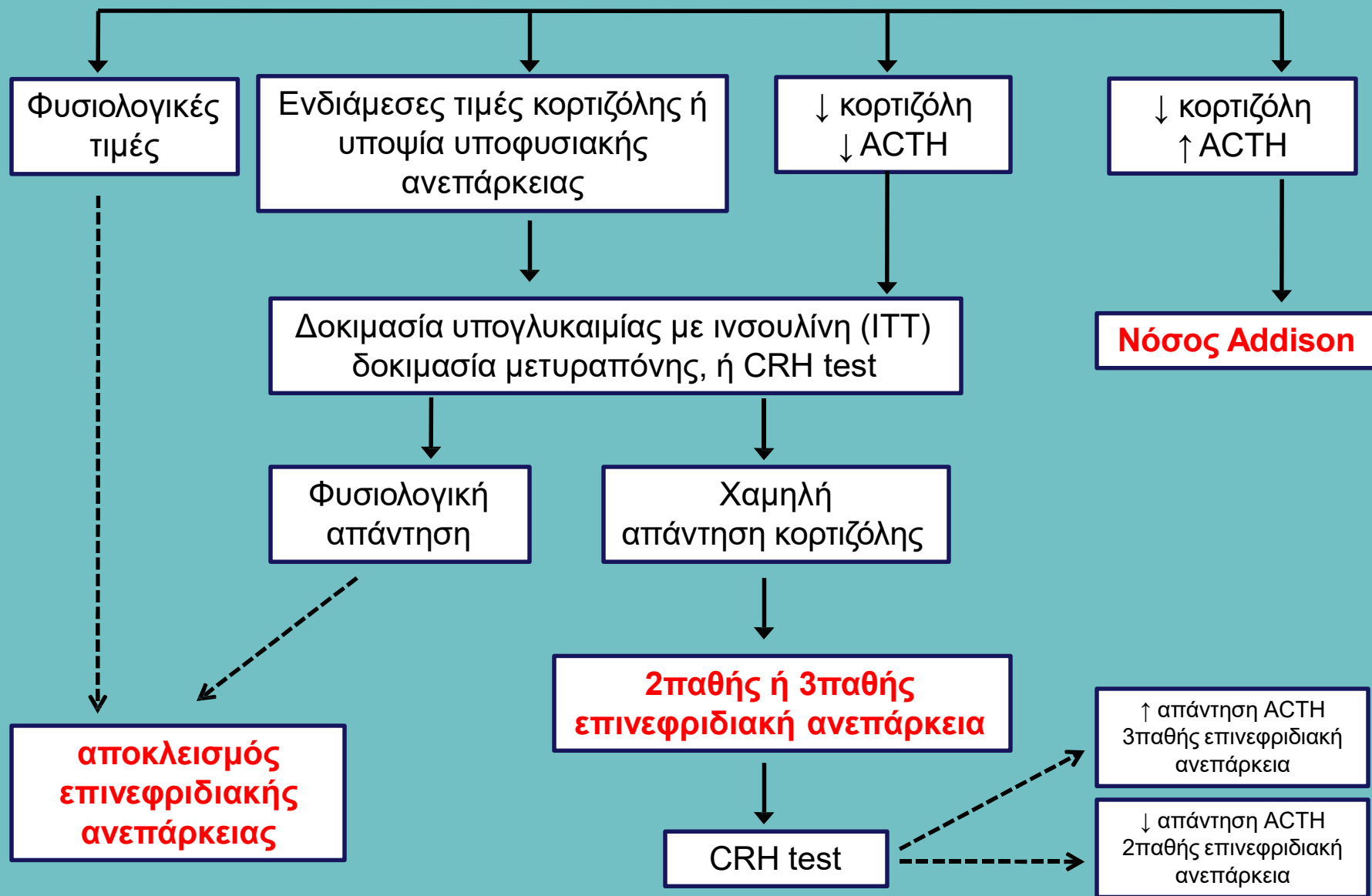
> 18-20 µg/dl (580 nmol/l)



Κορτιζόλη πλάσματος 30 min μετά i.v. χορήγηση διαφόρων δόσεων ACTH



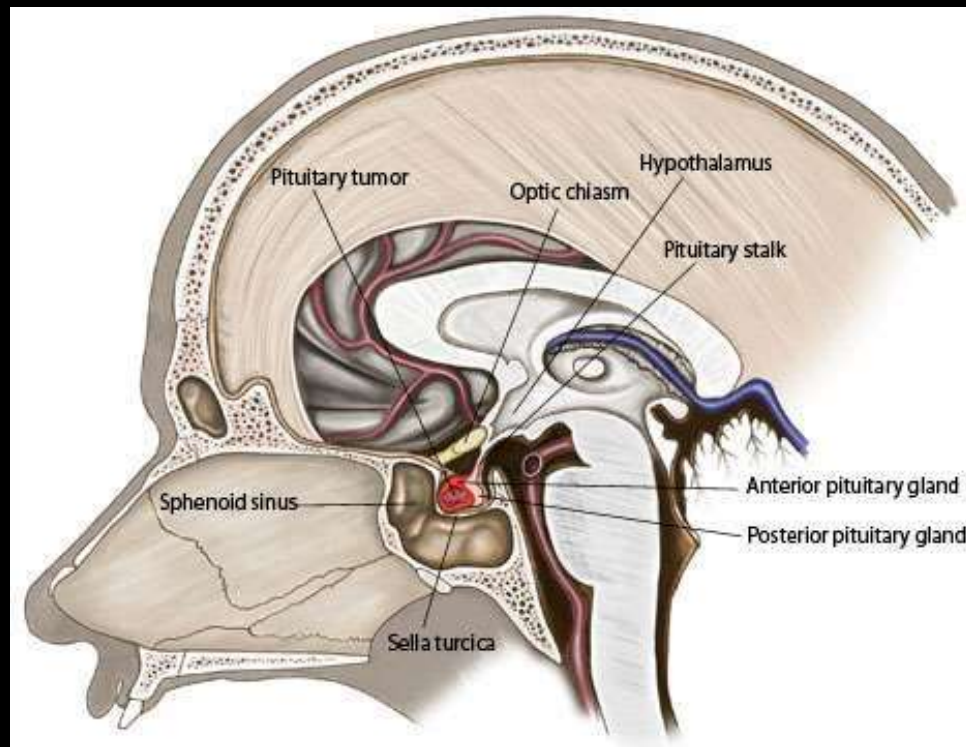
ACTH, κορτιζόλη, δοκιμασία διέγερσης με ACTH



Δοκιμασία ινσουλίνης

Ένδειξη:

Εκτίμηση της επάρκειας ACTH/κορτιζόλης & GH



Δοκιμασία ινσουλίνης

Ασθενής σε κατάσταση νηστείας

Στις 9 πμ: insulin iv bolus 0.15 U/kg

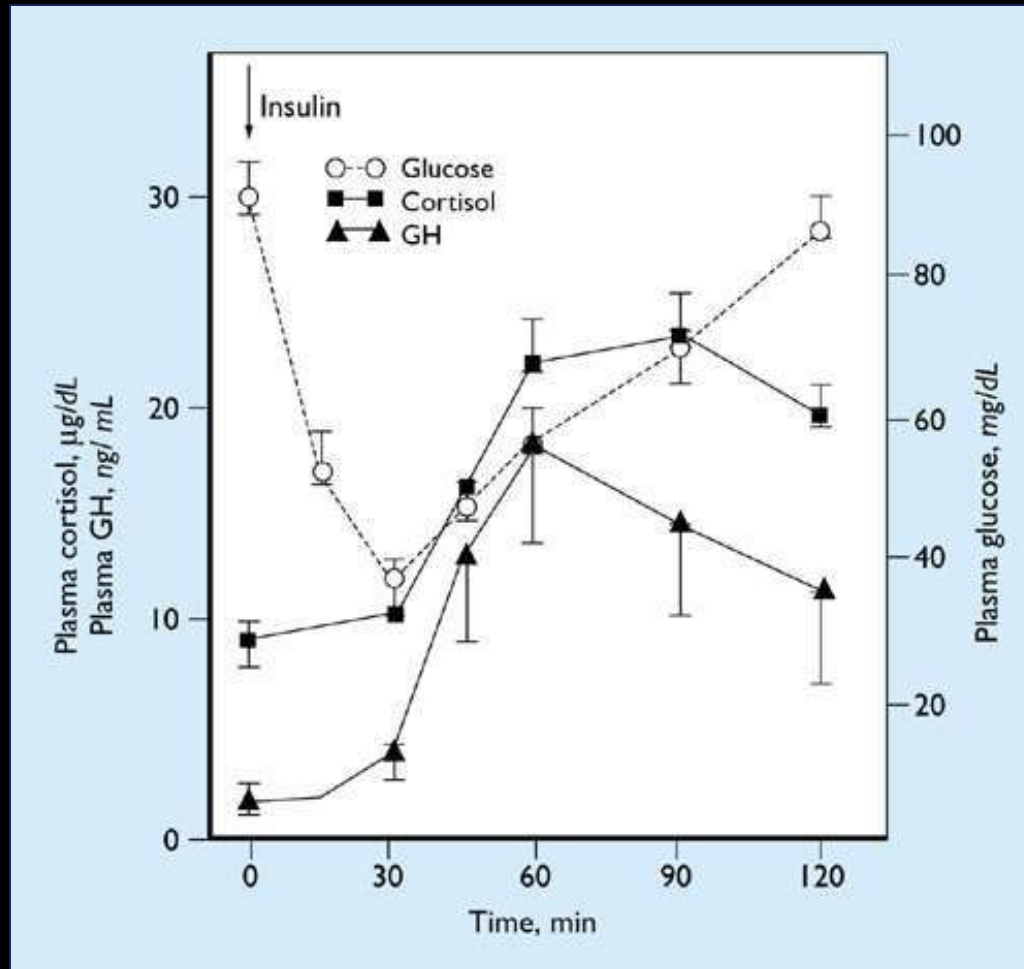
- Υπο-υποφυσισμός 0.10 U/kg
- Μεγαλακρία, ΣΔ, Cushing's 0.2-0.3 U/kg

Στόχος πρόκληση συμπτ. υπογλυκαιμίας **<40 mg/dl**

Δείγματα αίματος για glucose, cortisol, GH:

0, 30, 60, 90 & 120 min

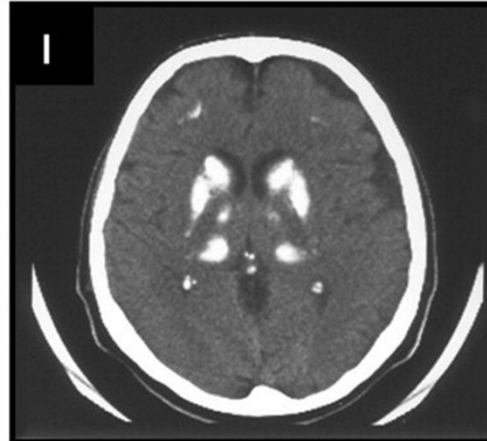
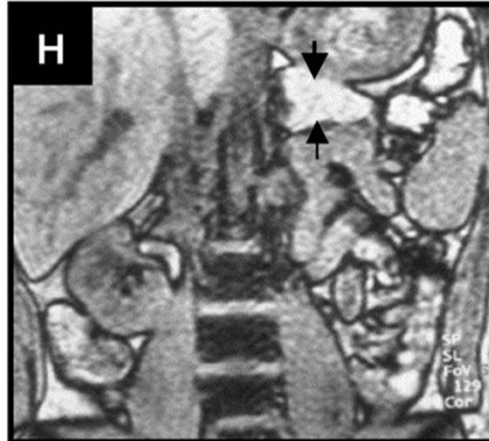
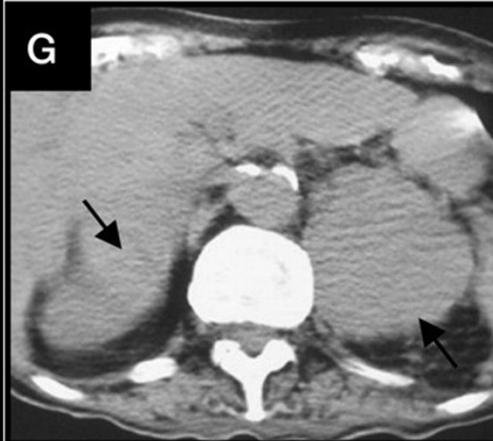
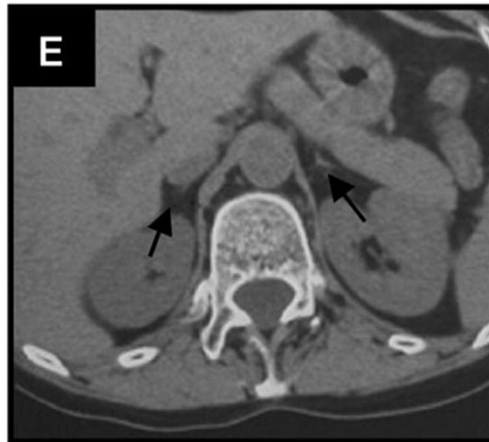
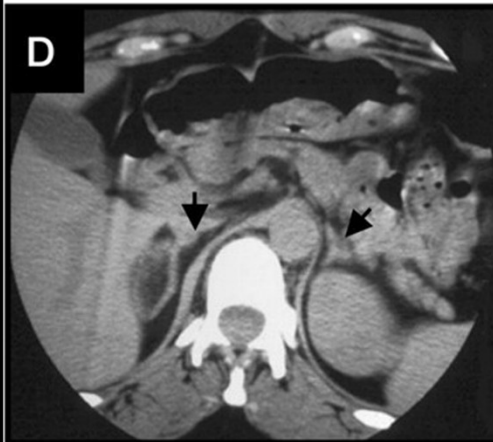
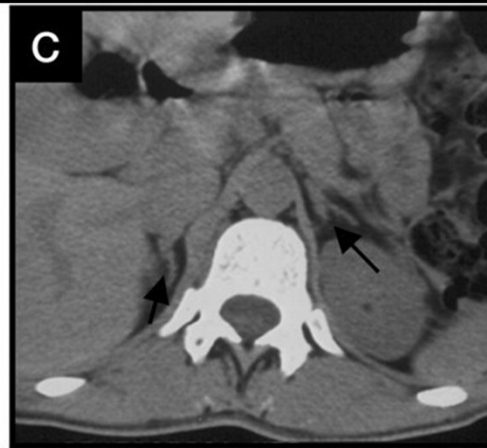
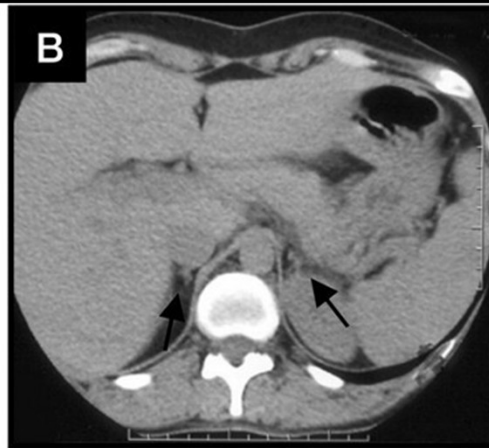
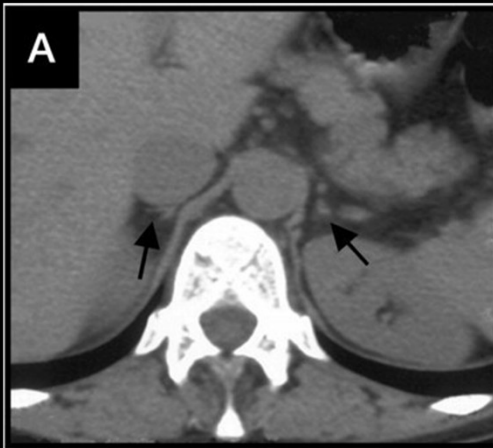
Δοκιμασία ινσουλίνης



- Η γλυκόζη πρέπει να μειωθεί <40mg/dl
- Η κορτιζόλη πλάσματος αυξάνεται >18 μg/dl.
- Η GH αυξάνεται >10 ng/ml (σοβαρή ανεπάρκεια < 3.0 ng/dl)

Addison's: αιτιολογική διερεύνηση

- CT επινεφριδίων, απλή ακτινογραφία θώρακος
- Επινεφριδιακά αντισώματα
 - Έναντι του φλοιού, αντι-21-υδροξυλάσης (P450c21), 17- ΟΗξυλάσης
- Άλλα οργανο-ειδικά αντισώματα
 - Αντι-θυρεοειδικά, έναντι τοιχωματικών κυττάρων
- Mantoux test, καλλιέργειες για TB, HIV, CMV Abs, αιτιολογική διερεύνηση επί ενδείξεων



A: APS T1
B: APS T2
C: AD
D: AD
E: AD 10y
F: AD (TB)
G: AD Ca
H: CAH
I: APST1

Διάγνωση επινεφριδιακής ανεπάρκειας στην κύηση - ιστορικό

- Κλινική υποψία σε:
 - Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αυτοανοσίας
 - Λήψη >5 πρεδνιζόνης ημερησίως or equivalent για >3εβδομάδες
 - Αυτοάνοση επινεφρίτιδα: σπάνια στην κύηση ανοσοανοχή
 - Λεμφοκυτταρική υποφυστίτιδα μπορεί να συμβεί 3ο τρίμηνο, λοχεία
 - Θρόμβωση/2παθής αιμορραγία επινεφριδίων σε γυναίκες με θρομβοφιλία ή υπερπηκτικότητα

Διάγνωση επινεφριδ. ανεπάρκειας στην κύηση – κλινική εικόνα

- Συχνά μη ειδική
- Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, ζάλη
- μελάγχρωση
- Υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία, μετ. οξέωση
- Οξεία επινεφριδιακή κρίση αν συνυπάρχει stress (π.χ. υπερέμεση, λοίμωξη, χειρ. επεμβάσεις, αιμορραγία/σύνδρομο sheehan)

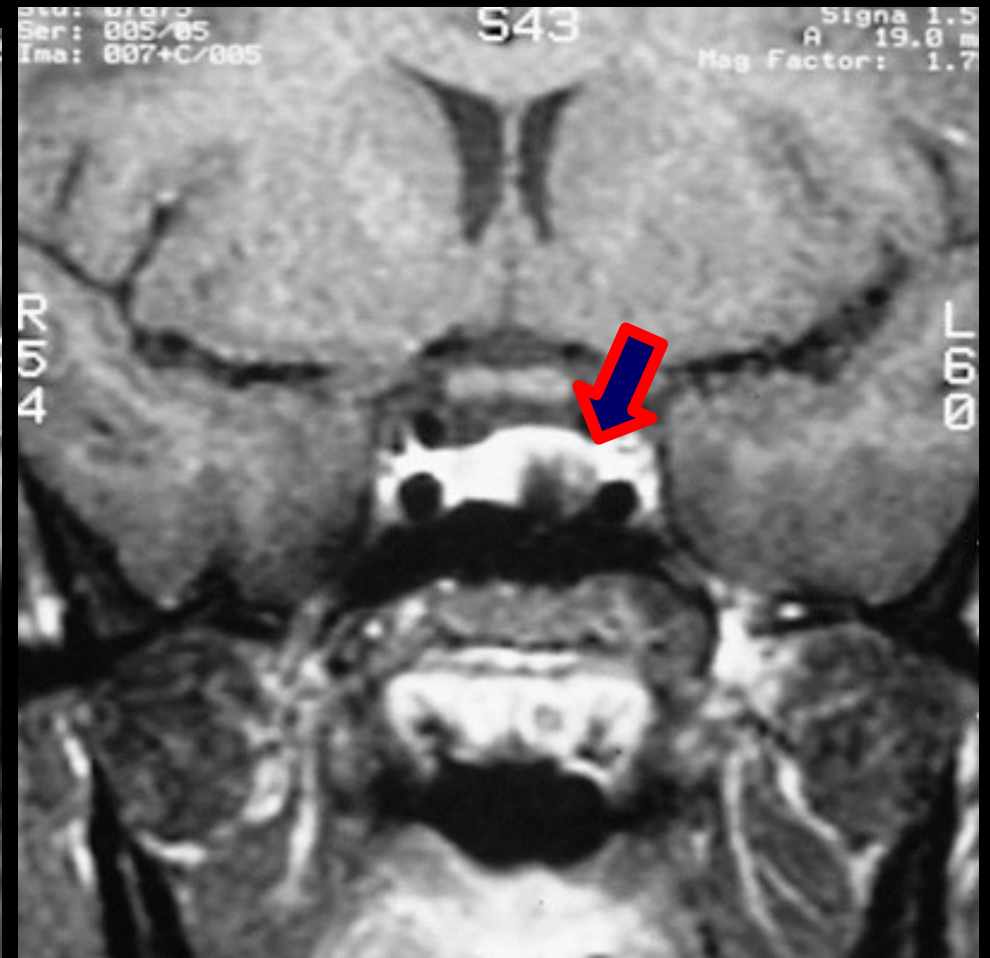
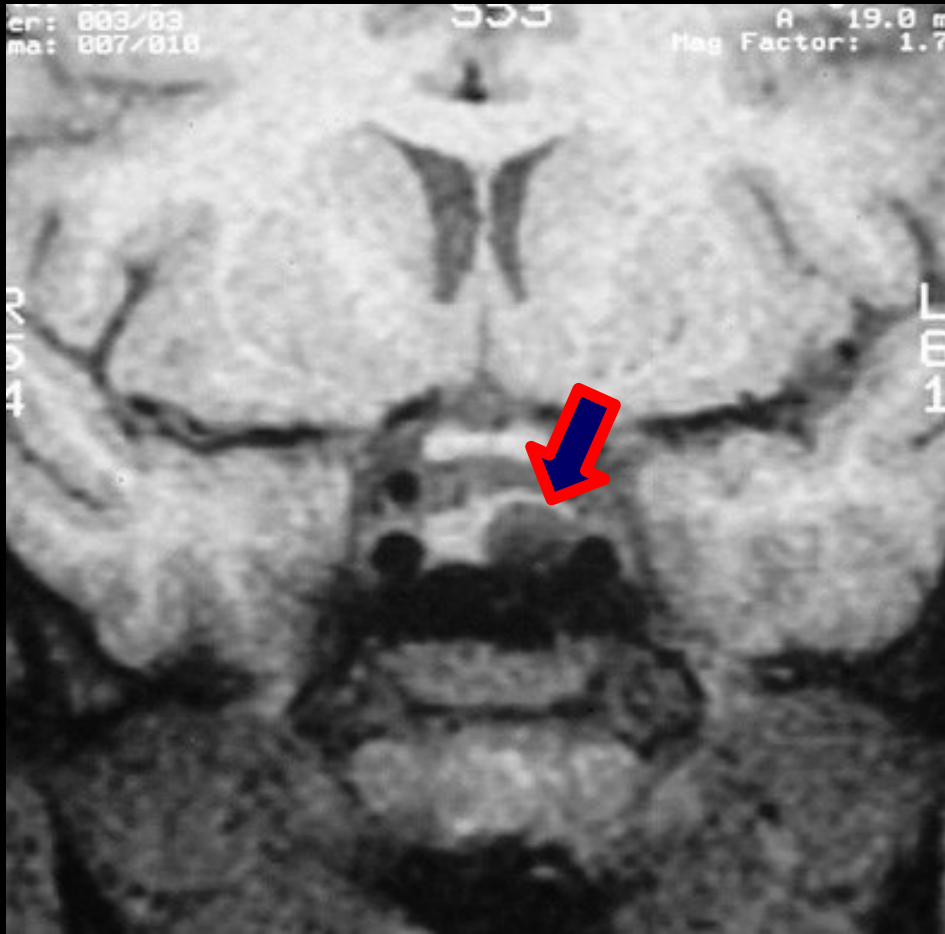
Επινεφριδιακή ανεπάρκεια στην κύηση – εργαστηριακή διάγνωση (1)

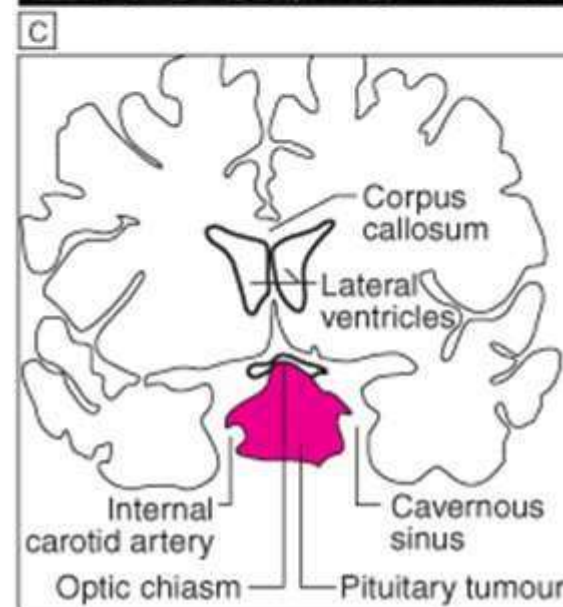
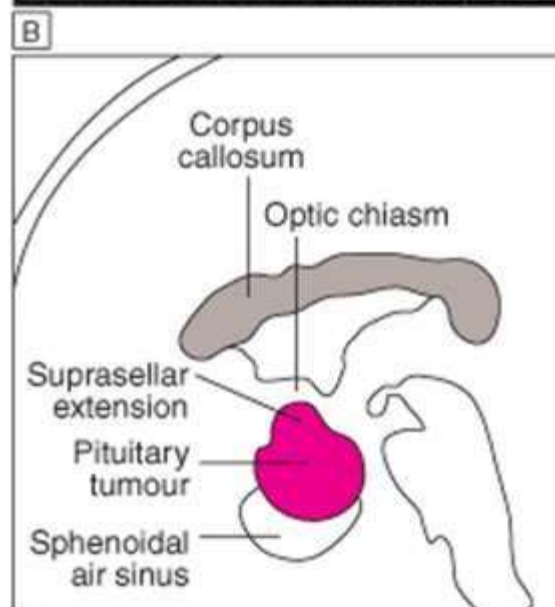
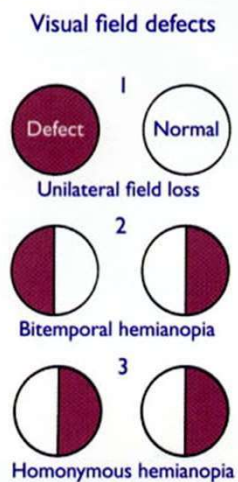
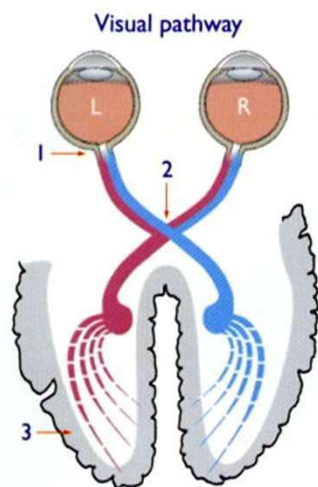
- Έλλειψη evidence-based δεδομένων/κριτηρίων
- Πρωινή κορτιζόλη $<3-5 \mu\text{g/dl}$ + ACTH $>2\text{-fold ULN}$ συμβατό με πρωτοπαθή φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια
- Αν Cort $5-32 \mu\text{g/dl}$ προχωρούμε σε Synacthen test ($250 \mu\text{g}$ cosyntropin) – χρήση trimester specific cut-offs:
 - 1ο 3μηνο φυσιολογικό cortisol $>25 \mu\text{g/dl}$
 - 2ο 3μηνο φυσιολογικό cortisol $>29 \mu\text{g/dl}$
 - 3ο 3μηνο φυσιολογικό cortisol $>32 \mu\text{g/dl}$

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια στην κύηση – εργαστηριακή διάγνωση (2)

- Κορτιζόλη σιέλου
 - ελεύθερη, non-CBG bound
 - Ανεπαρκή δεδομένα – προς το παρόν δεν προτείνεται
- Έλεγχος αντισωμάτων
 - 21-hydroxylase (>90% + σε 1παθή επιν. ανεπάρκεια)
 - 17-hydroxylase (30% +)
- Σε υποψία 2παθούς ανεπάρκειας
 - Αν πρόσφατη έναρξη, το Synacthen test αναξιόπιστο ψευδώς φυσιολογικό
 - Δεν συνιστάται η δοκιμασία υπογλυκαιμίας στην κύηση
 - Μπορεί να χρειασθεί έλεγχος FT4, TSH, MRI υπόφυσης

2παθής φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια αδένωμα υπόφυσης (MRI)





Addison's: αντιμετώπιση

- Θεραπεία χρόνιας επινεφριδιακής ανεπάρκειας
- Αντιμετώπιση οξείας επινεφριδιακής ανεπάρκειας
 - Addisonian crisis
- Αντιμετώπιση στην κύηση

Αντιμετώπιση χρόνιας επινεφριδιακής ανεπάρκειας (εκτός κύησης)

Χορήγηση γλυκοκορτικοειδών ± αλατοκορτικοειδών

Αιτιολογική θεραπεία (π.χ. TB)

Θεραπεία συντήρησης:

- Υδροκορτιζόνη 10 mg – 5 mg – 5 mg (πρωί, μεσημέρι, 6μμ)
- Φθοριοκορτιζόνη 0.05 – 0.2 mg (50-200 mcg) /ημέρα
- ? DHEA p.os 50 mg
- Νεότερα σκευάσματα (modified-release /delayed-release)
- Εξατομίκευση δόσης

Εκπαίδευση ασθενούς ↑ δόσης σε stress

Σκευάσματα γλυκοκορτικοειδών

Σκεύασμα	Χρ. Ημ. ζωής (λεπτά)	Γλυκοκορτικοειδής δράση	Αλατοκορτικοειδής δράση
Hydrocortisone	90	1.0	1.0
Cortisone	30	0.8	0.8
Prednisolone	230	4.0	0.8
Prednisone	60	3.5-4.0	0.5
Dexamethasone	280	25.0-30.0	0.0

Υποκατάσταση γλυκοκορτικοειδών – αλατοκορτικοειδών & κύηση

- ❑ Υδροκορτιζόνη: φάρμακο εκλογής, καθώς μεταβολίζεται από την 11-β-HSD-2 του πλακούντα
- ❑ Η δεξαμεθαζόνη δεν αδρανοποιείται από τον πλακούντα και συνεπώς αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη
- ❑ Δόση υδροκορτιζόνης: συνήθως αυξάνεται κατά 20-40% στο 2ο-3ο τρίμηνο (~5-7.5 mg)
- ❑ hyperemesis gravidarum: παρεντερική χορήγηση
- ❑ Τακτική παρακολούθηση: αποφυγή *υπερ- ή υπο-αναπλήρωσης

*Μητέρα: Οίδημα, υπέρταση, προεκλαμψία

Έμβρυο: διατ. ανάπτυξης εμβρύου, απώτερες καρδιομεταβολικές επιπλοκές

Υποκατάσταση γλυκοκορτικοειδών – αλατοκορτικοειδών & κύηση

Φθοριοκορτιζόνη:

- ❑ μπορεί να χρειασθεί αύξηση της δόσης καθώς η προγεστερόνη ανταγωνίζεται τη δράση της
- ❑ Αν αυξηθεί η δόση της υδροκορτιζόνης στο 2^ο-3^ο τρίμηνο αυτό μπορεί να καλύψει την ανάγκη σε αλατοκορτικοειδές
- ❑ Κλινική εκτίμηση: μέτρηση της ρενίνης δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί καθώς είναι αυξημένη στην κύηση
- ❑ Αύξηση δόσης σε ορθοστατική υπόταση/ υπερκαλιαιμία

Κλινική Παρακολούθηση

Κλινικά:

- Σημεία υπερδοσολογίας (π.χ. αύξηση βάρους)
- Μελάγχρωση ?συμμόρφωση
- Αρτηριακή πίεση
- Υπέρταση/οιδήματα vs ορθοστατική υπόταση/salt craving

Βιοχημικά:

- Ηλεκτρολύτες
- Δραστική ρενίνη πλάσματος δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κύηση
- Cortisol day curve

Αντιμετώπιση οξείας επινεφριδιακής ανεπάρκειας στην κύηση

- Υποογκαιμικό shock, υπογλυκαιμία, υπονατριαιμία, $\uparrow$ K
- Συχνότητα στην κύηση πιθανά από 1-7%, αίτια
- Δείγμα αίματος για: ηλεκτρολύτες, glu, κορτιζόλη
- Χορήγηση υγρών iv (N/Saline)
- HC 100 mg x 4 ή 200mg/24ωρο σε συνεχή έγχυση
- Αντιμετώπιση ηλεκτρολυτικών διαταραχών, υπογλυκαιμίας
- Φθοριοκορτιζόνη όταν η δόση της HC είναι < 50 mg/ημέρα
- Αντιμετώπιση άλλων προβλημάτων - αν υπάρχουν

Acute Addisonian crisis

Salt

Sugar

Steroids

Support

Search for a cause

Ειδικές περιστάσεις – χειρουργικές επεμβάσεις

- Μικρή χειρουργική πράξη, τοπική αναισθησία: -
- Μέτριας βαρύτητας παρέμβαση (πχ ενδοσκόπηση, αγγειογραφία): HC 100 mg iv/im άπαξ (πριν)
- Μεγάλο χειρουργείο
 - 100 mg HC iv/im προ της αναισθησίας, στη συνέχεια 100 mg x3 για 24h ή 200 mg/24ωρο σε iv έγχυση
 - Αν δεν υπάρχουν επιπλοκές, 25 mg x 4 με προοδευτική μείωση της δόσης σε διάστημα 3-5 ημερών
 - Εάν πυρετός, υπόταση, άλλες επιπλοκές 100 mg x4
 - Φθοριοκορτιζόνη όταν ο ασθενής λάβει p.os αγωγή

Τοκετός

- Χορήγηση δόσεων HC ως επί μείζονος χειρουργικού stress:
 - 100 mg HC IV στην αρχή 2^{ου} σταδίου του τοκετού (ή προCS)
 - στη συνέχεια 100 mg/ 6ωρο x 24h ή 200 mg/24ωρο σε iv έγχυση
 - προοδευτική μείωση της δόσης σε διάστημα 24-48 ωρών αν δεν υπάρχουν επιπλοκές

Γαλουχία: < 0.5% της υδροκορτιζόνης περνά στο μητρικό γάλα

Έκβαση κυήσεων

Current Management and Outcome of Pregnancies in Women With Adrenal Insufficiency: Experience from a Multicenter Survey

- 19 international centers from 2013 to 2019
- 128 pregnancies in 113 women with different causes of AI: Addison disease (44%), secondary AI (25%), CAH (25%), bilateral
 - adrenalectomy (6%)
- Fetal complications in 3%, minor maternal complications in 13% of pregnancies, no fatal outcomes
- This survey confirms good maternal and fetal outcome in women with AI managed in specialized endocrine centers.

Συμπεράσματα

- Πολλαπλές παθοφυσιολογικές επιπτώσεις
- Δυσχέρειες στη διάγνωση
- Συνεργασία γυναικολόγου – ενδοκρινολόγου
- Ικανοποιητική έκβαση με κατάλληλη φροντίδα

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

- Anand G, Beuschlein F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Fertility, pregnancy and lactation in women with adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2018 Feb;178(2):R45-R53. doi: 10.1530/EJE-17-0975. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29191934.
- Langlois F, Lim DST, Fleseriu M. Update on adrenal insufficiency: diagnosis and management in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 Jun;24(3):184-192. doi: 10.1097/MED.0000000000000331. PMID: 28288009.
- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26760044; PMCID: PMC4880116.
- Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Mar;3(3):216-26. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70142-1. Epub 2014 Aug 3. PMID: 25098712.
- Bensing S, Giordano R, Falorni A. Fertility and pregnancy in women with primary adrenal insufficiency. *Endocrine*. 2020 Nov;70(2):211-217. doi: 10.1007/s12020-020-02343-z. Epub 2020 May 29. PMID: 32472424.
- Bothou C, Anand G, Li D, Kienitz T, Seejore K, Simeoli C, Ebbeløj A, Ward EG, Paragliola RM, Ferrigno R, Badenhop K, Bensing S, Oksnes M, Esposito D, Bergthorsdottir R, Drake W, Wahlberg J, Reisch N, Hahner S, Pearce S, Trainer P, Etzrodt-Walter G, Thalmann SP, Sævik ÅB, Husebye E, Isidori AM, Falhammar H, Meyer G, Corsello SM, Pivonello R, Murray R, Bancos I, Quinkler M, Beuschlein F. Current Management and Outcome of Pregnancies in Women With Adrenal Insufficiency: Experience from a Multicenter Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug 1;105(8):e2853-63. doi: 10.1210/clinem/dgaa266. PMID: 32424397; PMCID: PMC7320831.
- Monticone S, Auchus RJ, Rainey WE. Adrenal disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Nov;8(11):668-78. doi: 10.1038/nrendo.2012.155. Epub 2012 Sep 11. PMID: 22965163.