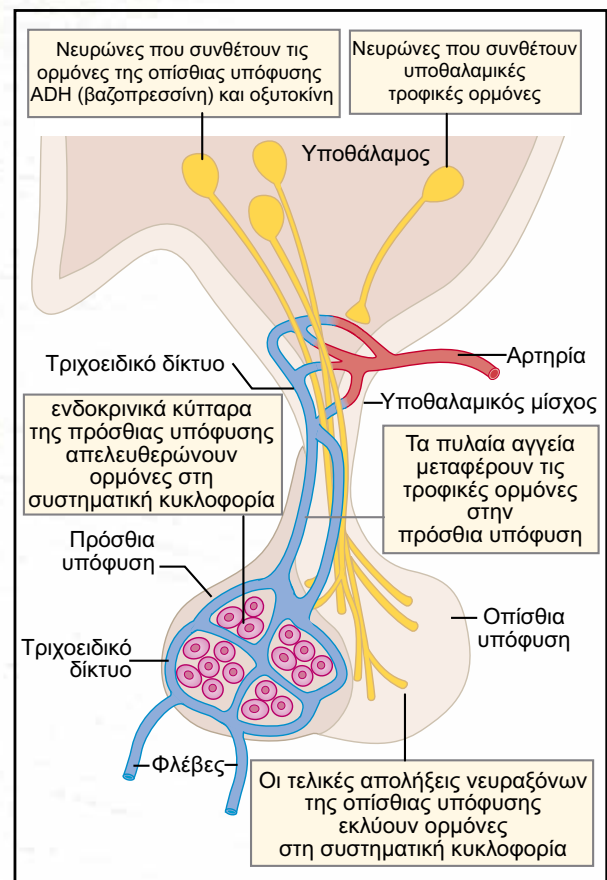


ΕΝΟΤΗΤΑ ΙΧ

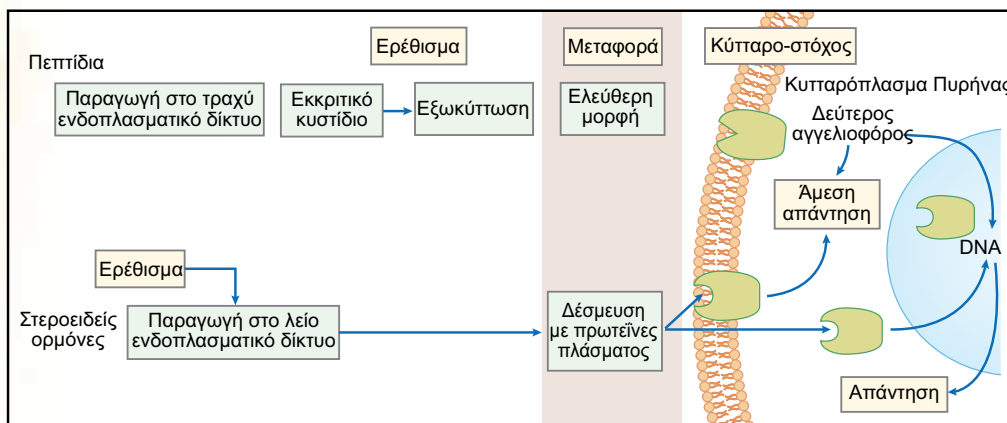
Ενδοκρινολογία



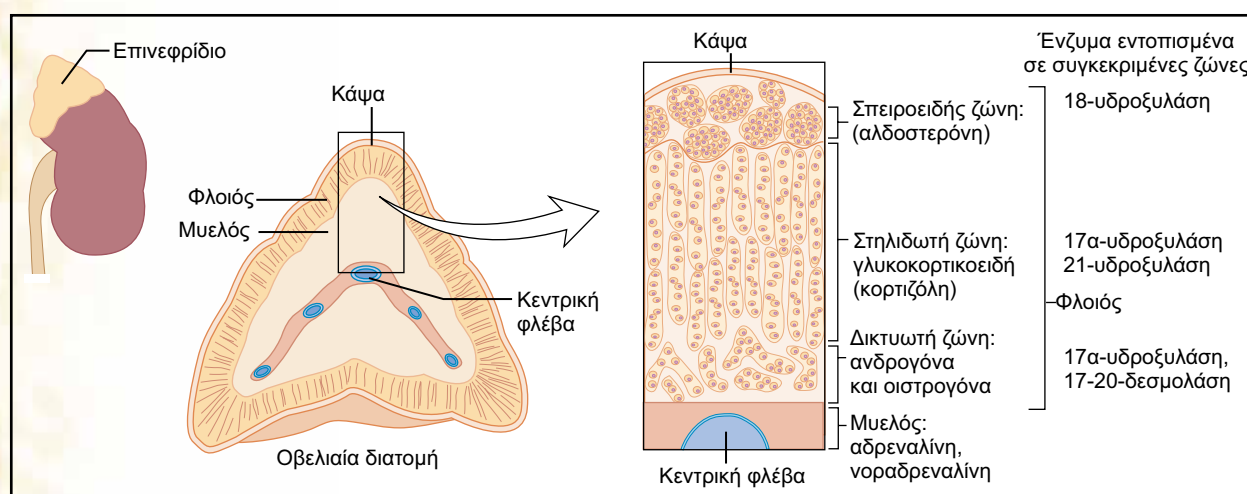
Το ενδοκρινικό σύστημα και το νευρικό σύστημα ολοκληρώνουν και συντονίζουν το μεταβολισμό, την ισορροπία των υγρών και την αναπαραγωγή. Το ενδοκρινικό σύστημα στηρίζεται στις ορμόνες ως χημικούς αγγελιοφόρους, οι οποίοι κυκλοφορούν με το αίμα, προτού δεσμευθούν σε ένα υποδοχέα

του ιστού-στόχου. Η μοριακή δομή των ορμονών ανήκει σε μία από τρεις κατηγορίες: πεπτιδία/πρωτεΐνες, στεροειδή ή παράγωγα αμινοξέων.

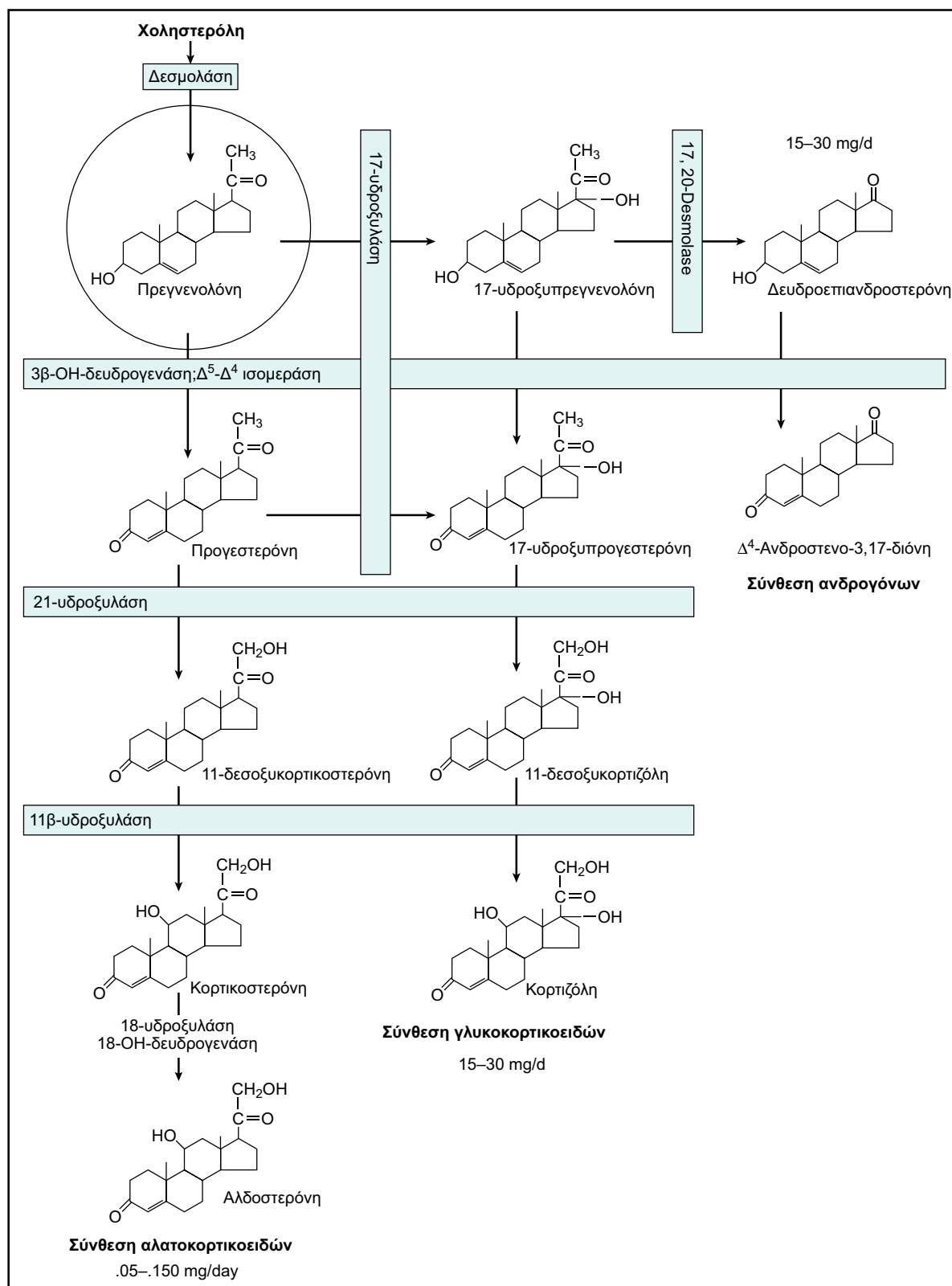
Πιο σημαντική είναι η εντόπιση του υποδοχέα στον ιστό-στόχο. Οι υδατοδιαλυτές ορμόνες (πεπτιδία, πρωτεΐνες και κατεχολαμίνες) συνδέονται σε



Εικόνα IX-1: Οι πεπτιδικοί και οι στεροειδοί ενδοκρινικοί παράγοντες εμφανίζουν διαφορετικά σχήματα δράσης. Οι πεπτιδικές ορμόνες συντίθενται εκ των προτέρων και απελευθερώνονται με εξωκυττάρωση ύστερα από ένα κατάλληλο ερέθισμα. Από τη στιγμή της απελευθέρωσής τους, μεταφέρονται μέσα στο πλάσμα μέχρι να δεσμευθούν με ένα υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη του ιστού-στόχου και στη συνέχεια ενεργοποιούν ταχέως ενδοκυττάρια συστήματα δεύτερων αγγελιοφόρων. Σε αντιδιαστολή, οι στεροειδείς ορμόνες συντίθενται ανάλογα με τις απαιτήσεις, ύστερα από ένα κατάλληλο ερέθισμα. Μετά την απελευθέρωσή τους, οι στεροειδείς ορμόνες ταξιδεύουν δεσμευμένες με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, εισέρχονται στα κύτταρα με διάχυση και δεσμεύονται με ένα ενδοκυττάριο υποδοχέα, επηρεάζοντας τελικά τη μεταγραφή του DNA και τη μετάφραση.



Εικόνα IX-2: Το επινεφρίδιο έχει ένα εσωτερικό μυελό και ένα εξωτερικό φλοιό, ο οποίος αποτελείται από τρεις κύριες ζώνες. Ο μυελός των επινεφριδίων αποτελείται από χρωμαφινικό ιστό, ο οποίος συνθέτει αδρεναλίνη και, σε μικρότερο βαθμό, νοραδρεναλίνη, και ντοπαμίνη. Η εντόπιση των συγκεκριμένων ενζύμων στις ζώνες του φλοιού των επινεφριδίων επιτρέπει την περιοχική σύνθεση μίας ποικιλίας στεροειδών ορμονών. Η σπειροειδής ζώνη έχει το ένζυμο 18-υδροξυλάση και μπορεί να συνθέτει το αλατοκορτικοειδές αλδοστερόνη. Η στηλιδωτή ζώνη έχει το ένζυμο 17α-υδροξυλάση και μπορεί να συνθέτει το γλυκοκορτικοειδές κορτιζόλη. Η δικτυωτή ζώνη έχει επιπρόσθετα το ένζυμο 17,20-δεσμολάση και μπορεί να συνθέτει ανδρογόνα και οιστρογόνα.



Εικόνα IX-3: Οι οδοί για τη βιοσύνθεση των επινεφριδικών στεροειδών απεικονίζουν τα σημεία της ενζυμικής δράσης. Η συγγενής έλλειψη σε οποιοδήποτε από τα επινεφριδικά ένζυμα θα μειώσει τη σύνθεση μερικών ορμονών και θα αυξήσει αναπόφευκτα τη σύνθεση άλλων ορμονών. Για παράδειγμα, η ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης αναστέλλει την παραγωγή τόσο των γλυκοκορτικοειδών όσο και των μεταλλοκορτικοειδών, αλλά καταλήγει σε αυξημένη επινεφριδική παραγωγή ανδρογόνων.

Πίνακας ΙΧ-1 Υποθαλαμικές και Ορμόνες της Αδενοϋπόφυσης

Υποθαλαμική ορμόνη	Ορμόνη υπόφυσης	Ενδιάμεσος στόχος	Τελικός στόχος
CHR	ACTH (φλοιοτρόπος)	Φλοιός επινεφριδίων, κορτιζόλη	Ήπαρ, λιπώδης ιστός, απάντηση στο stress
THRH	TSH (θεροειδοτρόπος)	Θυρεοειδικές ορμόνες T3 και T4	Οι περισσότεροι ιστοί (μεταβολισμός, ανάπτυξη)
PIH, ντοπαμίνη	Προλακτίνη	Κανένας	Παραγωγή γάλακτος από μαζικό αδέν
PRH			
GHRH	Αυξητική ορμόνη	Ήπαρ, ινσουλινοειδείς αυξητικοί παράγοντες (IGFs)	Οι περισσότεροι ιστοί (μεταβολισμός, ανάπτυξη)
GHIH			
GHRH	Ωοθυλακιότροπος (FSH)	Ωοθήκη (οιστρογόνα) Όρχις (οιστρογόνα)	Πολλοί ιστοί, δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου Κύτταρα Sertoli Ωρίμανση σπέρματος
	Ωχρινοποιοτική ορμόνη (LH)	Ωχρό σωματίο (προγεστερόνη) Όρχις (τεστοστερόνη)	Οι περισσότεροι ιστοί (αναπαραγωγή) Πολλοί ιστοί, δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου

υποδοχείς της εξωκυττάριας επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης. Οι ορμόνες είναι οι πρώτοι αγγελιοφόροι και η σύνδεση στον υποδοχέα προκαλεί μία ενδοκυττάρια απάντηση, η οποία διεκπεραιώνεται από τα συστήματα των δεύτερων αγγελιοφόρων. Τα συστήματα αυτά μπορούν να παραγάγουν μία άμεση απάντηση ή να αλληλεπιδράσουν με πυρηνικούς μεταγραφικούς παράγοντες για να εκλύσουν μία μακροπρόθεσμη απάντηση. Σε αντίθεση, οι υποδοχείς των λιποδιαλυτών ορμονών (στεροειδών και θυρεοειδικών) βρίσκονται μέσα ή σε στενή γεινίαση με τον πυρήνα. Το αποτέλεσμα της δράσης των στεροειδών ορμονών στους ιστούς-στόχους γενικά περιλαμβάνει μεταγραφή και μετάφραση των πρωτεϊνών, μία διαδικασία που χρειάζεται ώρες, προτού ένα βιολογικό γεγονός γίνει έκδηλο. Ορισμένες λιποδιαλυτές ορμόνες είναι δυνατόν να δεσμευθούν σε υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης και να παραγάγουν μία άμεση απάντηση. Η βιολογική σημασία αυτής της νέας οδού της δράσης των στεροειδών ορμονών βρίσκεται υπό έρευνα (Εικ. ΙΧ-1).

Τα επινεφρίδια επικάθονται στον άνω πόλο του κάθε νεφρού και το σχήμα τους είναι σχεδόν τριγωνικό. Ιστολογικά, το επινεφρίδιο μπορεί να διαιρεθεί στο φλοιό, προς τα έξω και στο μυελό, προς

τα μέσα. Ξεκινώντας από το εξωτερικό του επινεφριδίου, ο φλοιός αποτελείται από την εξωτερική σπειροειδή ζώνη, η οποία εκκρίνει το αλατοκορτικοειδές αλδοστερόνη (βλ. περίπτωση 72), τη σπινθηρωτή ζώνη, η οποία εκκρίνει το γλυκοκορτικοειδές κορτιζόλη (βλ. περιπτώσεις 70 και 71) και τη δικτυωτή ζώνη, η οποία εκκρίνει γλυκοκορτικοειδή και ορισμένα στεροειδή του φύλου (Πίν. ΙΧ-2 και ΙΧ-3). Όλες οι ορμόνες του φλοιού των επινεφριδίων προέρχονται από τη χοληστερόλη. Οι ορμόνες που εκκρίνονται από τις διαφορετικές ζώνες του επινεφριδίου καθορίζονται από την περιορισμένη έκφραση των κατάλληλων συνθετικών ενζύμων. Ο μυελός του επινεφριδίου είναι μία περιοχή συνθέσεως κατεχολαμινών, η οποία αυξάνει τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (βλ. περίπτωση 73).

Η υπόφυση είναι ένας πολύπλοκος αδέν, ο οποίος απελευθερώνει οκτώ διαφορετικές ορμόνες. Η οπίσθια υπόφυση ή νευροϋπόφυση αποτελεί εξειδικευμένο νευρικό ιστό, ο οποίος εκκρίνει οξυτοκίνη και αντιδιουρητική ορμόνη (ADH, βαζοπρεσίνη). Αυτά τα πεπτίδια συντίθενται από κυτταρικά σώματα, τα οποία βρίσκονται μέσα στον υποθάλαμο. Η πρόσθια υπόφυση (αδενοϋπόφυση) είναι κυρίως ένα ενδοκρινικό όργανο, το οποίο παράγει έξι

πεπτιδικές ορμόνες: τη φλοιοτρόπο ορμόνη (ACTH), τη θυρεοειδοτρόπο (TSH) ορμόνη, την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH), την ωχρινοποιητική ορμόνη (LH), την αυξητική ορμόνη (GH) και την προλακτίνη.

Η υποθαλαμική ρύθμιση της απελευθέρωσης ορμονών από την πρόσθια υπόφυση επιτελείται με διέγερση (υποθαλαμικές ορμόνες απελευθέρωσης), αναστολή (υποθαλαμικές ανασταλτικές ορμόνες) ή με κάποιο συνδυασμό των δύο (Πίν. ΙΧ-1). Οι ορμόνες ACTH, TSH, FSH, και LH ρυθμίζονται κυρίως

από υποθαλαμικούς διεγερτικούς παράγοντες. Η GH τελεί υπό διπλό έλεγχο, τόσο από διεγερτική ορμόνη όσο και από ανασταλτική (βλ. περίπτωση 74). Η προλακτίνη είναι μοναδική στο ότι ο κύριος έλεγχός της γίνεται από μία ανασταλτική ορμόνη (βλ. περίπτωση 75). Η συνεντόπιση όλων αυτών των ενδοκρινικών ιστών σε ένα μικρό αδένα έχει ως συνέπεια διάφορες παθολογικές διεργασίες να περιλαμβάνουν πολλά ενδοκρινικά συστήματα (βλ. περίπτωση 76).

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

70

Άνδρας, 38 ετών, διακομίζεται στα επείγοντα, ύστερα από λιποθυμία στο σπίτι του.

Ο ασθενής μετανάστευσε πρόσφατα στις ΗΠΑ από την κεντρική Αφρική. Κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους, παρουσιάζει προοδευτικά επιδεινούμενη αδυναμία και λήθαργο. Είχε φυματίωση πριν από 2 χρόνια, η οποία αντιμετωπίστηκε φαρμακευτικά. Ο ασθενής παρουσιάζει εμέτους και διάρροιες κατά το τελευταίο 24ωρο και η οικογένειά του αναφέρει απώλεια βάρους γύρω στα 7kg κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

ΖΣ: Θ 39,5° C, Σ:120/λεπτό, Αναπνοές: 28/λεπτό, ΑΠ 80/65mmHg.

Κλινική εξέταση: Ο ασθενής έχει διαταραχή του προσανατολισμού και παραμένει με δυσκολία σε εγρήγορση. Έχει εφίδρωση και παρουσιάζει υποθρεψία. Υπάρχει εκσεσημασμένη υπέρχρωση στα χείλη, τα ούλα και στά παλαμιαία ογκώματα των χεριών.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Βιοχημική ανάλυση πλάσματος:

- Νάτριο: 135 mEq/L (φ.τ. : 136-145mEq/L)
- Κάλιο: 5,2mEq/L (φ.τ. : 3,5-5mEq/L)
- Χλώριο: 100mEq/L (φ.τ. : 95-105mEq/L)
- Ουρία: 54mg/dL (φ.τ. : 15-39 mg/dL)

Δοκιμασία tetracosactide: Κορτιζόλη πλάσματος ηρεμίας 50nmol/L (φ.τ. στις 4μμ: 82-413nmol/L), στα 60 λεπτά μετά την έγχυση: αύξηση στα 100nmol/L (φυσιολογική απόκριση: αύξηση > 330nmol/L)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οξεία επινεφριδική ανεπάρκεια (κρίση Addison).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΥΡΙΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

Τα συμπτώματα του ασθενή εκδηλώνονται από μία ποικιλία συστημάτων. Η υπόταση φανερώνει μία βλάβη στο καρδιαγγειακό και/ή ουροποιητικό σύστημα. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές υποδεικνύουν βλάβες στο ουροποιητικό ή στην παραγωγή των αλατοκορτικοειδών. Η προοδευτική απώλεια βάρους, οι έμετοι και η διάρροια είναι ένδειξη ανώμαλης ρύθμισης του μεταβολισμού. Ο φλοιός των επινεφριδίων είναι ένας ενδοκρινής αδένας που επηρεάζει όλα αυτά τα συστήματα.

Η ανεπάρκεια των επινεφριδίων, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον ιατρό Addison, χαρακτηρίζεται από καταστροφή των επινεφριδίων

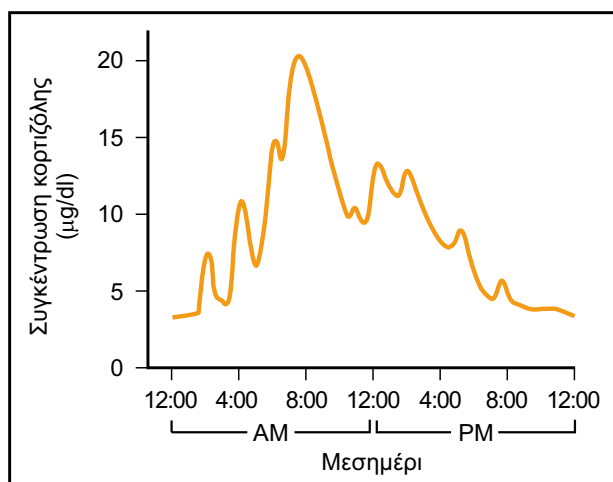
ή από ελαττωματική σύνθεση των στεροειδών των επινεφριδίων. Τα κλινικά συμπτώματα προκύπτουν από την έλλειψη αλδοστερόνης, την έλλειψη της κορτιζόλης ή την υπερπαραγωγή φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH). Η φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια μπορεί να είναι ήπια, αλλά ένα επιπρόσθετο stress, όπως μία λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει μία αιφνίδια επιδείνωση της κατάστασης, η οποία ονομάζεται κρίση Addison.

Η παραγωγή της κορτιζόλης είναι απαραίτητη για να μπορεί το σώμα να προσαρμόζεται σε συνθήκες stress. Τα επίπεδα της κορτιζόλης στο πλάσμα έχουν ευρεία ημερήσια διακύμανση, όντας υψηλότερα το πρωί και χαμηλότερα το βράδυ.

Η κορτιζόλη αυξάνει τη γλυκόζη του πλάσματος με τη διέγερση της ηπατικής νεογλυκογένεσης και με τη μείωση της πρόσληψης της γλυκόζης από τους ιστούς. Η κορτιζόλη καταστέλλει τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος και προκαλεί εναπόθεση λίπους και γλυκογόνου, ιδιαίτερα στην περιοχή του κορμού. Η απουσία της κορτιζόλης διαταράσσει τη ρύθμιση του μεταβολισμού. Η χαμηλή κορτιζόλη του πλάσματος οδηγεί σε υπογλυκαιμία, αδυναμία, κόπωση και απώλεια βάρους. Η πλήρης απουσία κορτιζόλης είναι θανατηφόρα.

Η κορτιζόλη παρουσιάζει μία έντονη ημερήσια διακύμανση στα επίπεδά της στο πλάσμα, με το υψηλότερο επίπεδο στις 8π.μ. να είναι περισσότερο από 4 φορές μεγαλύτερο από το χαμηλότερό της επίπεδο τη νύκτα (Εικ. 70-1). Κατά συνέπεια, το επίπεδο της κορτιζόλης του πλάσματος σε ένα ασθενή θα πρέπει να σταθμιστεί απέναντι στο κατάλληλο εύρος τιμών για τη συγκεκριμένη ώρα της ημέρας.

Η αλδοστερόνη είναι ένα αλατοκορτικοειδές το οποίο συνδέεται πιο άμεσα με τη ρύθμιση του καλίου, αλλά και με ένα σημαντικό ρόλο στο νάτριο, και συνεπώς και στον όγκο του εξωκυττάριου υγρού (Εικ. 70-2). Η αλδοστερόνη μειώνει το κάλιο του πλάσματος με τη διέγερση της κυτταρικής πρόσληψης του καλίου και της νεφρικής του απέκκρισης. Η αλδοστερόνη επίσης διεγείρει τη νεφρική

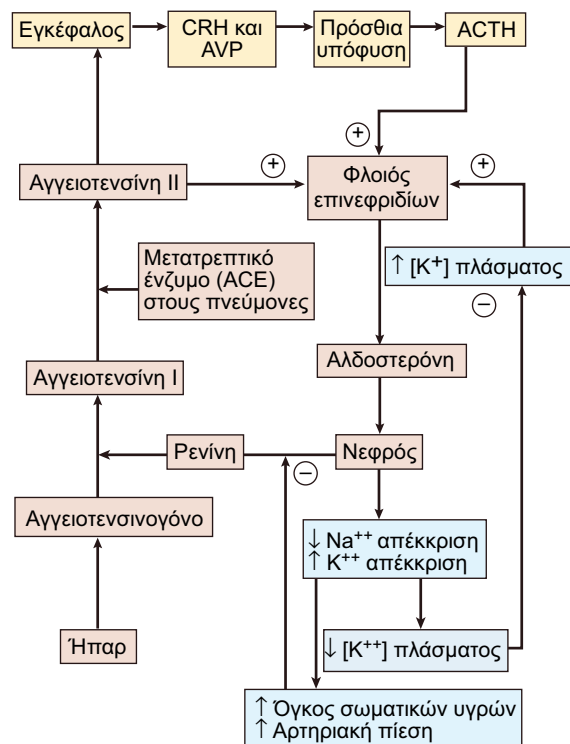


Εικόνα 70-1: Τυπικό διάγραμμα συγκέντρωσης κορτιζόλης πλάσματος κατά τη διάρκεια της ημέρας. Παρατηρήστε τις διακυμάνσεις της έκκρισης καθώς επίσης και την ημερήσια εκκριτική αιχμή μία ώρα περίπου μετά την αφύπνιση το πρωί.

κατακράτηση του νατρίου, η οποία αυξάνει τον όγκο των κυκλοφορούντων υγρών. Στο έλλειμμα της αλδοστερόνης οφείλεται η υπόταση, η υπονατριαιμία και η υπερκαλιαιμία που υπάρχουν σε αυτόν τον ασθενή. Η υπόταση οφείλεται κατά ένα μέρος στην εξάντληση του νατρίου και την προκαλούμενη μείωση στον κυκλοφορούντα όγκο υγρών. Η υπόταση, προκαλεί μείωση της εγκεφαλικής αγγειακής ροής και πιθανότατα προκαλεί τον αποπροσανατολισμό και τη λιποθυμία σε αυτόν τον ασθενή.

Σε φυσιολογικές συνθήκες η ACTH διεγείρει την επινεφριδική παραγωγή της κορτιζόλης και η κορτιζόλη είναι ο πρωτεύων αρνητικός ρυθμιστής του κυκλώματος παλινδρόμης ρύθμισης της έκκρισης της υποθαλαμικής ορμόνης απελευθέρωσης της φλοιοτρόπου (CRH) και της έκκρισης της υποφυσιακής ACTH. Η μελανοτρόπος ορμόνη (MSH) αποτελεί μέρος του προδρόμου μορίου της ACTH. Κατά συνέπεια, η διέγερση της σύνθεσης και της απελευθέρωσης της ACTH, προκαλεί επίσης αύξηση και στα επίπεδα της MSH. Η MSH διεγείρει τα μελανοκύτταρα και προκαλεί υπέρχρωση του δέρματος. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σκούρα χροιά του δέρματος, η υπέρχρωση γίνεται αντιληπτή στις γραμμές των ούλων και στις παλαμιαίες ακρολοφίες των χεριών.

Η έγχυση των αναλόγων της ACTH, όπως το τετρακοσακτίδιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της λειτουργίας του φλοιού των



Εικόνα 70-2: Η απελευθέρωση της αλδοστερόνης διεγείρεται από την αύξηση στο κάλιο του πλάσματος, την αγγειοτενσίνη II και την ACTH. Η φυσιολογική απελευθέρωση της αλδοστερόνης συνδέεται στενά με το κάλιο του πλάσματος και την αγγειοτενσίνη II και σε μικρότερο βαθμό από την ACTH. Αυτή η πολλαπλή ρύθμιση αντανάκλα τις δράσεις της αλδοστερόνης στο να αυξήσει τη νεφρική απέκκριση καλίου και να μειώσει τη νεφρική απέκκριση νατρίου. AVP, βαζοπρεσίνη, CRH, corticotropin-releasing-hormone (υποθαλαμική ορμόνη απελευθέρωσης της φλοιοτρόπου).

επινεφριδίων. Η απουσία απάντησης στο τετρακοσακτίδιο φανερώνει ότι το πρόβλημα εντοπίζεται στο ίδιο το επινεφρίδιο. Αντίθετα, μία σημαντική αύξηση της κορτιζόλης, ύστερα από την έγχυση του τετρακοσακτιδίου, φανερώνει ότι ο φλοιός των επινεφριδίων είναι άθικτος και λειτουργικός και ότι η βλάβη εντοπίζεται στην υπόφυση ή στον υποθάλαμο.

Η πρωτοπαθής φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια προκαλείται συνήθως από αυτοάνοση καταστροφή του επινεφριδικού φλοιού. Η φυματίωση μπορεί να προσβάλλει απευθείας το φλοιό των επινεφριδίων και ενοχοποιείται για ένα μεγάλο αριθμό περιπτώσεων φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας, ειδικά σε περιοχές στις οποίες είναι συχνή.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βιβλία

Carroll RG: Elsevier's Integrated Physiology. Philadelphia, Elsevier, 2007.

Copstead L, Banasik J: Pathophysiology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2005.

Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical Physiology, 11th ed. Philadelphia, Saunders, 2006.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2007.

McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM Jr: Current Medical Diagnosis and Treatment, 46th ed. New York, McGraw-Hill, 2007.

Γυναίκα, 35 ετών, προσέρχεται στον οικογενειακό της ιατρό, αναφέροντας ότι πρόσφατως εμφάνισε ταχύτατη αύξηση σωματικού βάρους και υπερβολική εφίδρωση.

Το γεγονός που την προέτρεψε για αυτήν την επίσκεψη ήταν ένα επεισόδιο πανικού, το οποίο την τρομοκράτησε. Το πρόσωπό της φαίνεται πρησμένο, σε σχέση με το υπόλοιπό της σώμα. Παραπονιέται για πρόσφατη αδυναμία, οσφυαλγία, κεφαλαλγία, ενώ η περίοδός της έχει γίνει ανώμαλη κατά το τελευταίο χρονικό διάστημα. Κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα, παρατήρησε εύκολες εκχυμώσεις με αργή επούλωση. Δε λαμβάνει αντισυλληπτικά δισκία ούτε χρησιμοποιεί οποιοδήποτε φάρμακο εκτός από ακεταμινοφαίνη για πονοκεφάλους.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

ΖΣ: Θ 37° C, Σ:68/λεπτό, Αναπνοές: 14/λεπτό, ΑΠ 130/86mmHg, BMI 33.

Κλινική εξέταση: Το πρόσωπο της ασθενούς είναι αποστρογγυλωμένο και ο κορμός παχυμένος, ενώ τα άκρα είναι λεπτά. Φαίνεται καταθλιπτική. Έχει υπερκλείδιες εναποθέσεις λίπους.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Τεστ κύησης (HCG): Αρνητικό.

Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης: Παθολογική, συμβατή με αντοχή στην ινσουλίνη.

Επίπεδα πλάσματος κορτιζόλης: 4μμ: 25μg/dL (φ.τ.: 3-15μg/dL). Χορηγείται δεξαμεθαζόνη από το στόμα στις 11μμ. Περίπου στις 8πμ το επόμενο πρωί, τα επίπεδα κορτιζόλης είναι 35μg/dL (φ.τ.: <5μg/dL).

24ωρη συλλογή ούρων για ελεύθερη κορτιζόλη: Παθολογικά υψηλή.

ACTH πλάσματος: 7 pg/mL (φ.τ.: >20 pg/mL)

MRI υπόφυσης: κ.φ.

CT θώρακα-κοιλίας: Όγκος επινεφριδίου

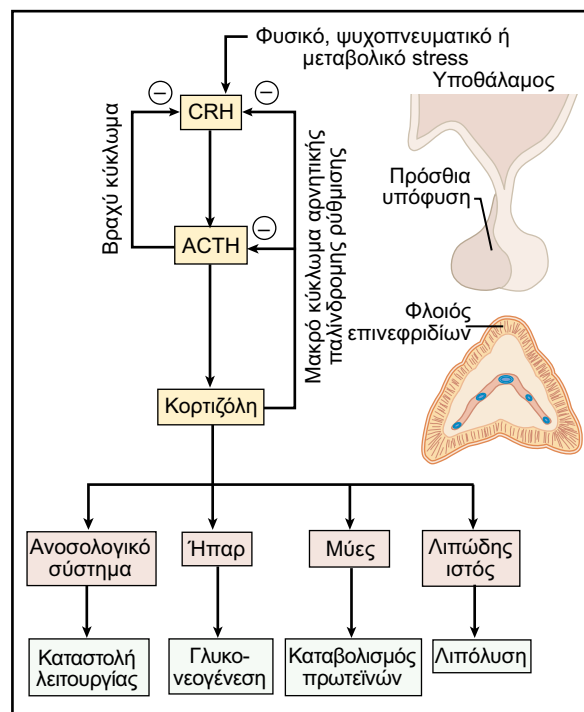
ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σύνδρομο Cushing (υπερκορτιζολαιμία), στη συγκεκριμένη περίπτωση πρωτοπαθές, από όγκο επινεφριδίου.

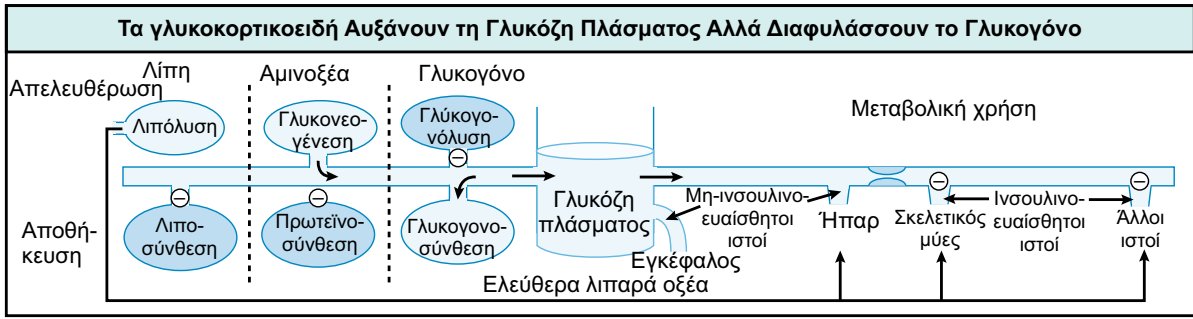
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΥΡΙΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

Η πλειονότητα των συμπτωμάτων της ασθενούς αντανακλά τη διαταραχή του ενδοκρινικού ελέγχου στην αύξηση των ιστών, αλλά και στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Αυτό περιλαμβάνει την πρόσληψη βάρους και την αύξηση των εναποθέσεων του λίπους σε κεντρικά μέρη του κορμού, την αδυναμία και απώλεια της μυϊκής μάζας στα άκρα.

Η κορτιζόλη είναι το πρωτεύον γλυκοκορτικοειδές που εκκρίνεται από τον επινεφριδικό φλοιό. Η έκκρισή της ρυθμίζεται από την ορμόνη απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (CRH), η οποία διεγείρει την έκκριση της φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) από την πρόσθια υπόφυση. Η ACTH διεγείρει τη σύνθεση και την απελευθέρωση της κορτιζόλης. Το επίπεδο πλάσματος της κορτιζόλης ασκεί αρνητική παλίνδρομη αναστολή στην έκκριση τόσο της ACTH, όσο και της CRH (Εικ. 71-1). Η κορτιζόλη



Εικόνα 71-1: Η κορτιζόλη εκκρίνεται ύστερα από φυσικό, ψυχικό/πνευματικό και μεταβολικό stress. Η κορτιζόλη αυξάνει τη συγκέντρωση πλάσματος της γλυκόζης διαμέσου μίας ποικιλίας μηχανισμών (απεικονίζονται στην εικόνα 71-2) και καταστέλλει τη δραστηριότητα του ανοσολογικού συστήματος. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα της κορτιζόλης παρέχουν το φυσιολογικό σήμα παλίνδρομης ρύθμισης, το οποίο αναστέλλει τις CRH και ACTH.



Εικόνα 71-2: Τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα αντιπροσωπεύουν την ισορροπία μεταξύ της γαστρεντερικής απορρόφησης της γλυκόζης, της κίνησης μέσα και έξω από τις αποθήκες και το μεταβολισμό από τα μιτοχόνδρια. Τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος με τη διέγερση της γλυκονογένεσης και με την αναστολή της πρόσληψης της γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς.

δρα σε μεγάλο αριθμό ιστών-στόχων για να καταστείλει ευρέως την ανοσολογική λειτουργία και για να μεταβάλλει το μεταβολισμό της γλυκόζης και των αμινοξέων. Αυτές οι δράσεις επιτρέπουν στον οργανισμό να προσαρμόζεται σε καταστάσεις stress και η κορτιζόλη χαρακτηρίζεται πολύ σωστά ως η κύρια ορμόνη του σώματος για το stress.

Η κορτιζόλη αυξάνει τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος, αλλά διατηρεί τις σωματικές αποθήκες γλυκογόνου (εικ. 71-2). Διεγείρει την ηπατική νεογλυκογένεση, δηλαδή την παραγωγή γλυκόζης από αμινοξέα. Διεγείρει επίσης και τη διάσπαση των πρωτεϊνών σε πολλές περιοχές του σώματος, προκαλώντας μείωση της μυϊκής μάζας και μείωση της πρωτεϊνικής δομής του δέρματος. Η μείωση της μυϊκής μάζας οδηγεί σε ατροφία των άκρων και η μείωση στις πρωτεΐνες του δέρματος έχει ως συνέπεια τον εύκολο τραυματισμό του δέρματος από μηχανική διάταση (ραβδώσεις). Η κορτιζόλη επίσης διεγείρει την ηπατική πρόσληψη αμινοξέων και προάγει τη μετατροπή τους σε γλυκόζη. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης διεγείρουν τη σύνθεση γλυκογόνου από το ήπαρ. Η εναπόθεση του ηπατικού γλυκογόνου συνεισφέρει στη διόγκωση του κορμού και της κοιλιάς.

Τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν την κυτταρική χρησιμοποίηση της γλυκόζης, μία ακόμα ενέργεια που συμβάλλει στη διατήρηση υψηλών επιπέδων γλυκόζης πλάσματος. Η ινσουλίνη απελευθερώνεται σε απάντηση των υψηλών επιπέδων γλυκόζης, αλλά οι ιστοί-στόχοι, όπως οι σκελετικοί μύες και ο λιπώδης ιστός έχουν χαμηλή ευαισθησία στην ινσουλίνη, επί παρουσίας υψηλών επιπέδων γλυκοκορτικοειδών. Ο συνδυασμός της

αυξημένης παραγωγής γλυκόζης με τη μειωμένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης πλάσματος, όπως συμβαίνει στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αυτές οι μεταβολικές αλλαγές είναι επίσης χαρακτηριστικές της μετάβασης από τη γλυκόζη στα λιπαρά οξέα ως μεταβολικά υποστρώματα, όπως συμβαίνει στη νηστεία.

Η δράση της κορτιζόλης στο λιπώδη ιστό είναι περισσότερο πολύπλοκη. Η κορτιζόλη εξαντλεί τις αποθήκες λίπους στα άκρα. Σε αντιδιαστολή, η κορτιζόλη αυξάνει τη σύνθεση του υποδορίου λίπους του κορμού και ιδιαίτερα των στρωμάτων λίπους στον τράχηλο και στους ώμους (υπερκλείδιες εναποθέσεις λίπους). Η υπερκορτιζολαιμία οδηγεί σε κεντρική συσσώρευση λίπους και στην εμφάνιση ενός «ήβου βουβάλου» στους ώμους, καθώς επίσης και σε αποστρογγυλωμένο πρόσωπο.

Με τη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη εκτιμάται η λειτουργία της υπόφυσης και του επινεφριδικού φλοιού. Φυσιολογικά, η προσθήκη ενός εξωγενούς στεροειδούς (δεξαμεθαζόνη) θα έπρεπε να μειώσει αισθητά την έκκριση της ACTH και επομένως και την έκκριση της κορτιζόλης από τα επινεφρίδια. Μία παθολογική δοκιμασία καταστολής δεξαμεθαζόνης επιβεβαιώνει την παθολογική παραγωγή κορτιζόλης.

Τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος μπορούν να προκύψουν είτε από υπερπαραγωγή από έναν επινεφριδικό όγκο (πρωτοπαθής υπερκορτιζολαιμία, η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή ACTH) ή από υπερβολική παραγωγή ACTH, από ένα όγκο της υπόφυσης ή του πνεύμονα (δευτεροπαθής υπερκορτιζολαιμία). Τα επίπεδα της ACTH εκτιμώνται με ραδιοανοσολογικές δοκιμασίες με

σκοπό τη διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπερκορτιζολισμού, ενώ η απεικόνιση μπορεί να επιβεβαιώσει την εντόπιση του όγκου.

Τα ανδρογόνα και τα αλατοκορτικοειδή του φλοιού των επινεφριδίων έχουν πολλά κοινά βιοσυνθετικά στάδια με την κορτιζόλη. Κατά συνέπεια,

οι όγκοι των επινεφριδίων μπορούν επίσης να παράγουν υπερβολικές ποσότητες ανδρογόνων και αλατοκορτικοειδών, δίνοντας στον ασθενή την εικόνα της αρρενοποίησης και της περίσσειας αλατοκορτικοειδών.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ιστοσελίδες

<http://www.mayoclinic.com/health/cushings-syndrome/DS00470>

Βιβλία

Carroll RG: Elsevier's Integrated Physiology. Philadelphia, Elsevier, 2007.

Copstead L, Banasik J: Pathophysiology, 3rd ed.

Philadelphia, Saunders, 2005.

Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical Physiology, 11th ed. Philadelphia, Saunders, 2006.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Philadelphia, Saunders, 2007.

McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM Jr: Current Medical Diagnosis and Treatment, 46th ed. New York, McGraw-Hill, 2007.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 72

Γυναίκα, 45 ετών, προσέρχεται για τακτικό έλεγχο ρουτίνας (check-up) και αναφέρει ότι έχει συνεχή δίψα και ότι σπκώνεται συχνά κατά τη διάρκεια της νύκτας για να ουρήσει.

Η ασθενής έχει ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης. Είναι πιθανό να μην ακολουθεί πιστά τη θεραπευτική της αγωγή, λόγω του ότι η αρτηριακή πίεση έχει παραμείνει υψηλή, ανεξαρτήτως των φαρμάκων που της έχουν χορηγηθεί ή τη δοσολογία που χρησιμοποιήθηκε.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

ΖΣ: Θ 37° C, Σ:85/λεπτό, Αναπνοές: 17/λεπτό, ΑΠ 145/110mmHg, BMI 32.

Κλινική εξέταση: Γυναίκα με καλή θρέψη, χωρίς προφανή αιτία νόσου.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Βιοχημική ανάλυση πλάσματος:

- Γλυκόζη: 95mg/dL (φ.τ.: 70-110mg/dL)
- Ca⁺⁺: 9,2mg/dL (φ.τ.: 8,4-10,2 mg/dL)
- Na⁺: 146mEq/L (φ.τ.: 136-145 mEq/L)
- Cl⁻: 100 mEq/L (φ.τ.: 95-105mEq/L)
- K⁺: 3,2 mEq/L (φ.τ.: 3,5-5,0 mEq/L)
- Αλδοστερόνη πλάσματος (ύπτια θέση): 25ng/dL (φ.τ.: 2-16 ng/dL)
- Δραστικότητα ρενίνης πλάσματος: 0,8ng/mL/hr (φ.τ.: 1,9-3,7 ng/ml/hr).

CT: Όγκος αριστερού επινεφριδίου

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σύνδρομο Conn (υπεραλδοστερονισμός)

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΥΡΙΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

Τα συμπτώματα της ασθενούς, δηλαδή η νυκτουρία και η πολυδιψία, σε συνδυασμό με την επίμονη αρτηριακή υπέρταση, είναι ενδεικτικά μίας διαταραχής υγρών-ηλεκτρολυτών. Το αυξημένο νάτριο του πλάσματος και το χαμηλό κάλιο του πλάσματος είναι συμβατά με ένα αυξημένο επίπεδο αλδοστερόνης. Η φυσιολογική τιμή γλυκόζης αποκλείει τον σακχαρώδη διαβήτη ως δυνητική αιτία πολυδιψίας και πολουρίας.

Η αλδοστερόνη είναι το πρωτεύον αλατοκορτικοειδές που εκκρίνεται από το φλοιό των επινεφριδίων. Διεγείρει την επαναρρόφηση του νατρίου και την απέκκριση του καλίου στα νεφρικά άπω σωληνάρια. Η επαναρρόφηση του νατρίου συνεισφέρει στην ανάπτυξη της αρτηριακής υπέρτασης και η

αυξημένη απέκκριση του καλίου μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκή αδυναμία και πιθανόν και σε τετανία.

Η έκκριση της αλδοστερόνης υφίσταται πολλαπλό έλεγχο και αυξάνεται με την αύξηση του καλίου στο πλάσμα, την αύξηση της αγγιοτενσίνης II και από την αύξηση της φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) (βλέπε εικόνα 70-2, σ. 190). Το κάλιο του πλάσματος είναι το πιο ισχυρό ερέθισμα για τη ρύθμιση της απελευθέρωσης της αλδοστερόνης και η αλδοστερόνη είναι η κύρια ορμόνη που ρυθμίζει το ισοζύγιο του σωματικού καλίου. Μόνο το εύρημα της υποκαλιαιμίας δεν υποδηλώνει υπεραλδοστερονισμό, δεδομένου ότι τα περισσότερα διουρητικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης είναι καλιοαπεκκριτικά και εξαντλούν τις σωματικές αποθήκες καλίου.

Το ενδοκρινικό και το ηλεκτρολυτικό προφίλ αυτής της ασθενούς οδηγούν στη διάγνωση του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού. Το επίπεδο του καλίου του πλάσματος είναι χαμηλό και επομένως δεν είναι αυτό που διεγείρει τη σύνθεση της αλδοστερόνης από τον επινεφριδιακό φλοιό. Η δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος είναι επίσης χαμηλή, το οποίο σημαίνει ότι ούτε η αγγιοτενσίνη II διεγείρει τη σύνθεση της αλδοστερόνης. Η ACTH αφενός μεν έχει μικρή συμβολή στην απελευθέρωση της αλδοστερόνης, αφετέρου, αν ήταν αυξημένη, θα υπήρχαν συμπτώματα από περίσσεια γλυκοκορτικοειδών.

Η αλδοστερόνη διεγείρει απευθείας τη νεφρική έκκριση H⁺ στα άπω σωληναριακά τμήματα. Κατά συνέπεια ο υπεραλδοστερονισμός προκαλεί μεταβολική αλκάλωση, η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση του pH και υψηλά επίπεδα διττανθρακικών. Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας αναπτύσσονται προοδευτικά και συνεπώς αναμένεται μία αναπνευστική αντιρρόπηση με αύξηση του επιπέδου CO₂ πλάσματος.

Η θεραπεία του συνδρόμου Conn, όταν αυτό οφείλεται σε μονόπλευρο αδένωμα επινεφριδίου, συνίσταται σε επινεφριδεκτομή. Ο υπεραλδοστερονισμός εξαιτίας άλλων αιτίων μπορεί να αντιμετωπισθεί φαρμακευτικά με σπιρονολακτόνη ή με δεξαμεθαζόνη.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Web Sources

<http://www.labtestsonline.org/understanding/conditions/conn.html>
<http://www.urologyhealth.org/adult/index.cfm?cat=04&topic=113>
http://www.cushings-help.com/conns_syndrome.htm
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/encyclopedia.html>

Text Sources

Carroll RG: Elsevier's Integrated Physiology.

Philadelphia, Elsevier, 2007.
 Copstead L, Banasik J: Pathophysiology, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2005.
 Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical Physiology, 11th ed. Philadelphia, Saunders, 2006.
 Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Philadelphia, Saunders, 2007.
 McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM Jr: Current Medical Diagnosis and Treatment, 46th ed. New York, McGraw-Hill, 2007.