

ΟΞΕΙΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Παπαγιάννη Μαρία

Παιδοενδοκρινολόγος

Ακαδημαϊκή Υπότροφος

Γ' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ

Διάταξη Ομιλίας

- Ορισμός
- Αιτιολογία
- Κλινική Εικόνα
- Διάγνωση
- Αντιμετώπιση
- Πρόληψη
- Κλινικές Περιπτώσεις

Διάταξη Ομιλίας

- Ορισμός
- Αιτιολογία
- Κλινική Εικόνα
- Διάγνωση
- Αντιμετώπιση
- Πρόληψη
- Κλινικές Περιπτώσεις

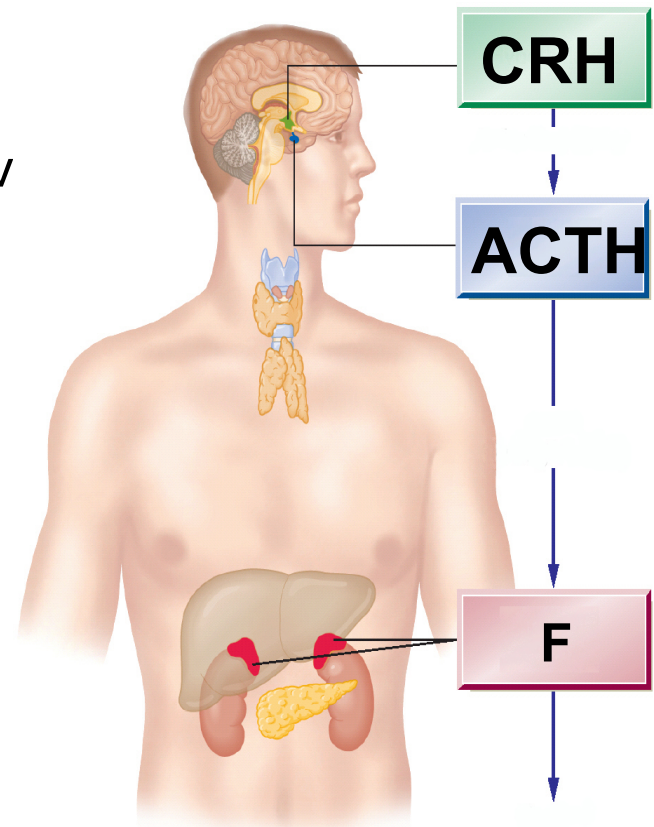
Οξεία Επινεφριδική Ανεπάρκεια (Αδδισωνική Κρίση)

- Η οξεία επινεφριδική ανεπάρκεια είναι μια σοβαρή, επείγουσα, απειλητική για τη ζωή κατάσταση που οφείλεται στην ανεπάρκεια γλυκο- και αλατοκορτικοειδών και απαιτεί άμεση διάγνωση και θεραπεία.
- Η διάγνωσή της είναι μια κλινική πρόκληση, καθώς η εμφάνισή της μπορεί να είναι μη ειδική και τα συμπτώματα και σημεία της να επισκιάζονται από οξύ επισυμβαίνον αίτιο, το οποίο και τη φέρνει στην επιφάνεια.
- Πολλές φορές προηγείται της διάγνωσης της επινεφριδικής ανεπάρκειας

Επινεφριδική Ανεπάρκεια

Προκαλείται από παθήσεις που προσβάλλουν:

- Τη λειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων (**Πρωτοπαθής**) χωρίς να μεταβάλλεται, συνήθως, η λειτουργία του μυελού των επινεφριδίων και η παραγωγή κατεχολαμινών
- Τη λειτουργία της υπόφυσης και την έκκριση της ACTH (**Δευτεροπαθής**)
- Τη λειτουργία του υποθαλάμου και την έκκριση της εκλυτικής ορμόνης της ACTH (CRH) (**Τριτοπαθής**)



Αιτιολογία Πρωτοπαθούς Επινεφριδιακής Ανεπάρκειας I

Γενετικά αίτια

- **Συγγενής Υπερπλασία του Φλοιού των Επινεφριδίων (ΣΥΦΕ)**
[CYP21A2, CYP 11B1, CYP11A1, κτλ]
- Συγγενής Υποπλασία του Φλοιού των Επινεφριδίων [SF-1, DAX-1]
- Αδρενολευκοδυστροφία [ABCD1]
- Σύνδρομο AAA ή Σύνδρομο Allgrove [AAAS]
- Αντίσταση στην ACTH [MC2R]
- Αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή [GCCR]
- Μεταβολικά Νοσήματα
- Μιτοχονδριακά νοσήματα

Αιτιολογία Πρωτοπαθούς Επινεφριδικής Ανεπάρκειας II

- **N. Addison** (κυρίως αυτοάνοσης αιτιολογίας - μεμονωμένη ή στα πλαίσια αυτοάνοσης πολυενδοκρινοπάθειας)
- Λοίμωξη (π.χ. TB, CMV, HIV)
- Αιμορραγία (σήψη)
- Διηθητικά νοσήματα
- Φάρμακα (π.χ. Ketoconazole, metyrapone)



Αιτιολογία Δευτεροπαθούς Επινεφριδικής Ανεπάρκειας

Προσβολή της πρόσθιας υπόφυσης και καταστολή της έκλυσης ACTH

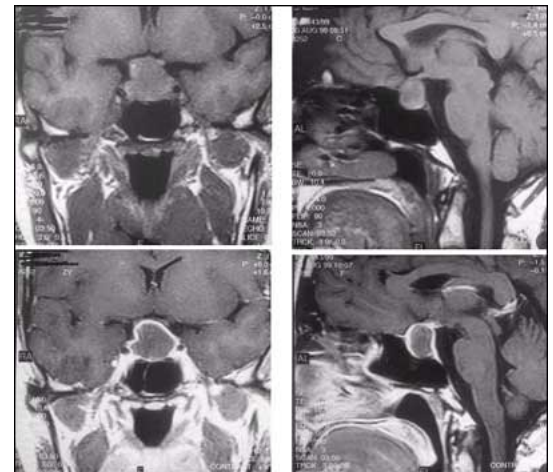
- Γενετικά αίτια (π.χ. Septo-optic dysplasia)
- Μεμονωμένη έλλειψη ACTH ή στα πλαίσια πολλαπλής υποφυσιακής ανεπάρκειας
- Απλασία/υποπλασία υπόφυσης
- Τραύμα, Λοίμωξη, Ακτινοβολία, Διηθητικό νόσημα, Όγκος, Χειρουργική επέμβαση

Συνήθως χωρίς έλλειψη αλατοκορτικοειδών

(καθώς η παραγωγή τους εξαρτάται περισσότερο από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης II)

Αιτιολογία Τριτοπαθούς Επινεφριδικής Ανεπάρκειας

- Συνηθέστερα **ιατρογενής** - λόγω **απότομης διακοπής χορήγησης θεραπευτικών δόσεων γλυκοκορτικοειδών**
 - Καταστολή της ACTH για ορισμένο χρονικό διάστημα
 - Ατροφία στηλιδωτής & δικτυωτής ζώνης φλοιού επινεφριδίων
- Σπάνια υποθαλαμικοί όγκοι, διήθηση, ακτινοθεραπεία



Συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών

- **Απαραίτητη και αναπόφευκτη σε διάφορα νοσήματα** (π.χ. αυτοάνοσα, νεοπλάσματα, μεταμόσχευση οργάνων κτλ)
- Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (συσχέτιση με: διάρκεια, δόση, είδος, σχήμα)
 - Ιατρογενές Σύνδρομο Cushing
 - Καταστολή του υποθαλαμο-υποφυσιακο-επινεφριδιακού άξονα

Καταστολή του Υ-Υ-Επινεφριδικού άξονα

Θεωρείται ότι υπέστη καταστολή του άξονα κάθε ασθενής που:

- Εμφάνισε ιατρογενές σύνδρομο Cushing κατά τη θεραπεία
- Έλαβε κορτικοστεροειδή για μακρό χρονικό διάστημα (> 3 εβδομάδες)
- Έλαβε μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών

Αρχές συστηματικής κορτικοθεραπείας

- Χορήγηση μόνο στις περιπτώσεις εκείνες που υπάρχει σαφής αποτελεσματικότητα για τη συγκεκριμένη πάθηση και εφόσον άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει
- Χορήγηση της μικρότερης θεραπευτικής δόσης και για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα
- Συνεκτίμηση οφέλους και ανεπιθύμητων ενεργειών
- Χορήγηση σε παρήμερο σχήμα, εάν η νόσος το επιτρέπει
- Αντικατάσταση από τοπική χορήγηση, εάν είναι δυνατό

Τοπική χρήση κορτικοστεροειδών

- Η πιθανότητα συστηματικής απορρόφησης και ανεπιθύμητων ενεργειών εξαρτάται από:
 - Τη διαπερατότητα του βλεννογόνου
 - Το είδος, τη δοσολογία, τη διάρκεια χορήγησης του στεροειδούς
- Μορφές τοπικής χορήγησης κορτικοστεροειδών:
 - Εισπνεόμενα
 - Ρινικές σταγόνες, εκνεφώσεις
 - Οφθαλμικές σταγόνες, αλοιφές
 - Δερματικές αλοιφές
 - Ενδαρθρικές εγχύσεις
- **Η τοπική αλλά παρατεταμένη χορήγηση μπορεί να προκαλέσει καταστολή του ΥΥΕ άξονα**

ORIGINAL ARTICLE

Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom

G R G Todd, C L Acerini, R Ross-Russell, S Zahra, J T Warner, D McCance

Arch Dis Child 2002;**87**:457-461

Table 1 Patient demographics

	Children	Adults
Males/females (n)	17/11	3/2
Mean age (range) in years	6.4 (3.3-10)	41 (18-80)
Presentation (n)		
Acute hypoglycaemia	23	1
Decreased levels of consciousness or coma	13	0
Coma and convulsions	10	1
Insidious	5	4
Mean cortisol at acute presentation (range) in nmol/L	165 (6-575)* n = 11	- n = 0
Mean peak cortisol response to SSST (range) in nmol/L	163 (14-600)* n = 20	221 (80-318) n = 4
Mean peak cortisol response to GST (range) in nmol/L	134 (20-312) n = 27	- n = 0
Duration of ICS treatment (years)	1.7 n = 22	3.3 n = 5
Mean dose (range) of FP in µg/day	980 (500-2000) n = 27	1380 (1000-2000) n = 4
Inhaler use (n)		
MDI plus spacer	18†	0
MDI	0	4
Nebuliser	2†	0
DPI	4	1
Unknown	5	0
OCS use in previous 12 months (n)		
≤21 days	27	5
Between 21 and 72 days	1	0

GST, glucagon stimulation test; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal; SSST, short synacthen stimulation test; MDI, metered dose inhaler; DPI, dry powder inhaler; OCS, oral corticosteroid.

*One patient had a baseline cortisol of 575 nmol/L with an increase from baseline in the SSST to 600nmol/L (ie, <200nmol/L).

†One patient was using an MDI plus spacer for FP and a nebuliser for BUD.

ORIGINAL ARTICLE

Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom

G R G Todd, C L Acerini, R Ross-Russell, S Zahra, J T Warner, D McCance

Arch Dis Child 2002;**87**:457–461

- Θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη ότι το μόριο της φλουτικασόνης είναι ισχυρά λιποφιλικό (200-300 φορές εντονότερα από BUD/ BDP)
- Οι παρενέργειες εντονότερες σε υγιείς αεραγωγούς(μεγαλύτερη απορροφητικότητα)
- **Προσοχή στην απότομη διακοπή υψηλών δόσεων**
- **Να συστήνεται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση (στα παιδιά 400 µg/day)**

Διάταξη Ομιλίας

- Ορισμός
- Αιτιολογία
- **Κλινική Εικόνα**
- **Διάγνωση**
- Αντιμετώπιση
- Πρόληψη
- Κλινικές Περιπτώσεις

Κλινική εικόνα Επινεφριδικής Ανεπάρκειας

- Καθορίζεται από την ορμόνη που λείπει
- Οξεία επινεφριδική ανεπάρκεια
 - Η έλλειψη που γίνεται γρηγορότερα αισθητή είναι αυτή των αλατοκορτικοειδών
- Χρόνια επινεφριδική ανεπάρκεια
 - Η έλλειψη που γίνεται γρηγορότερα αισθητή είναι αυτή κορτιζόλης

Οξεία Επινεφριδική Ανεπάρκεια (Αδδισωνική Κρίση)

- Η έλλειψη των αλατοκορτικοειδών προκαλεί
 - Αυξημένη απώλεια Na^+ από τους νεφρούς
 - Κατακράτηση K^+
- Μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή
 - Αφυδάτωση
 - Υπόταση
 - Υπονατριαιμία
 - Υπερκαλιαιμία
 - Οξέωση

Χρόνια Επινεφριδική Ανεπάρκεια

- Η έλλειψη της κορτιζόλης προκαλεί:
 - Αδυναμία
 - Εξάντληση
 - Ανορεξία
 - Ναυτία και εμέτους
 - Υπόταση
 - Υπονατριαιμία
 - Υπογλυκαιμία

Χρόνια Επινεφριδική Ανεπάρκεια

Η πρωτοπαθής χρόνια επινεφριδική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από **Μελάγχρωση**

Δεν εμφανίζεται μελάγχρωση στην επινεφριδική ανεπάρκεια δευτεροπαθούς/τριτοπαθούς αιτιολογίας (η προοπτιομελανοκορτίνη-POMC- από την οποία προέρχεται η ACTH είναι μειωμένη ή μηδενική)



Fig-3: Hyper-pigmentation over the gums and lips

Συμπτώματα

Σημεία

Εργαστηριακά Ευρήματα

Επινεφριδική Ανεπάρκεια

Κόπωση	Υπέρχρωση δέρματος-βλεννογόνων (στην πρωτοπαθή μόνο)	Υπονατριαιμία
Απώλεια ΒΣ	Καθυστέρηση αύξησης	Υπερκαλιαιμία
Ζάλη στην όρθια στάση	Υπόταση (επίταση στην όρθια θέση)	Σπάνια Υπογλυκαιμία, Υπερασβεστιαίμια
Ανορεξία, Συμπτώματα από το πεπτικό (Δυσφορία)		

Οξεία Επινεφριδική Ανεπάρκεια (Αδδισωνική Κρίση)

Εξάντληση	Υπόταση	Υπονατριαιμία
Λιποθυμικά επεισόδια		Υπερκαλιαιμία
Κοιλιακό άλγος, Ναυτία , Έμετοι (μιμείται οξεία κοιλία)	Κοιλιά συνεσπασμένη	Υπογλυκαιμία, Υπερασβεστιαίμια
Οσφυαλγία	Μειωμένο επίπεδο συνείδησης, παραλήρημα	
Σύγχυση		

Symptomatic adrenal suppression among children in Canada

Ellen B Goldbloom,¹ Arati Mokashi,² Elizabeth A Cummings,² Sharon Abish,³ Susanne M Benseler,⁴ Hien Q Huynh,⁵ Wade Watson,⁶ Alexandra Ahmet¹

- Over 2500 paediatricians were surveyed monthly for 2 years (April 2010–March 2012) to report new cases of symptomatic AS
- Forty-six cases of symptomatic AS were confirmed. The estimated annual incidence is **0.35/100.000 children aged 0–18 years** (95% CI 0.26 to 0.47)

Table 2 Presenting symptoms and signs of cases of adrenal suppression (n=46)

Symptoms and signs	Number of cases (%)
Adrenal crisis	6 (13)
Growth failure alone	16 (35)
Non-specific symptoms* alone	13 (28)
Growth failure and non-specific symptoms	6 (13)
Cushing syndrome	3 (7)
Prolonged upper respiratory tract infection	1 (2)
Secondary diabetes and non-specific symptoms	1 (2)

*Non-specific symptoms included one or more of fatigue, lethargy, nausea, anorexia, vomiting, abdominal pain or myalgia.

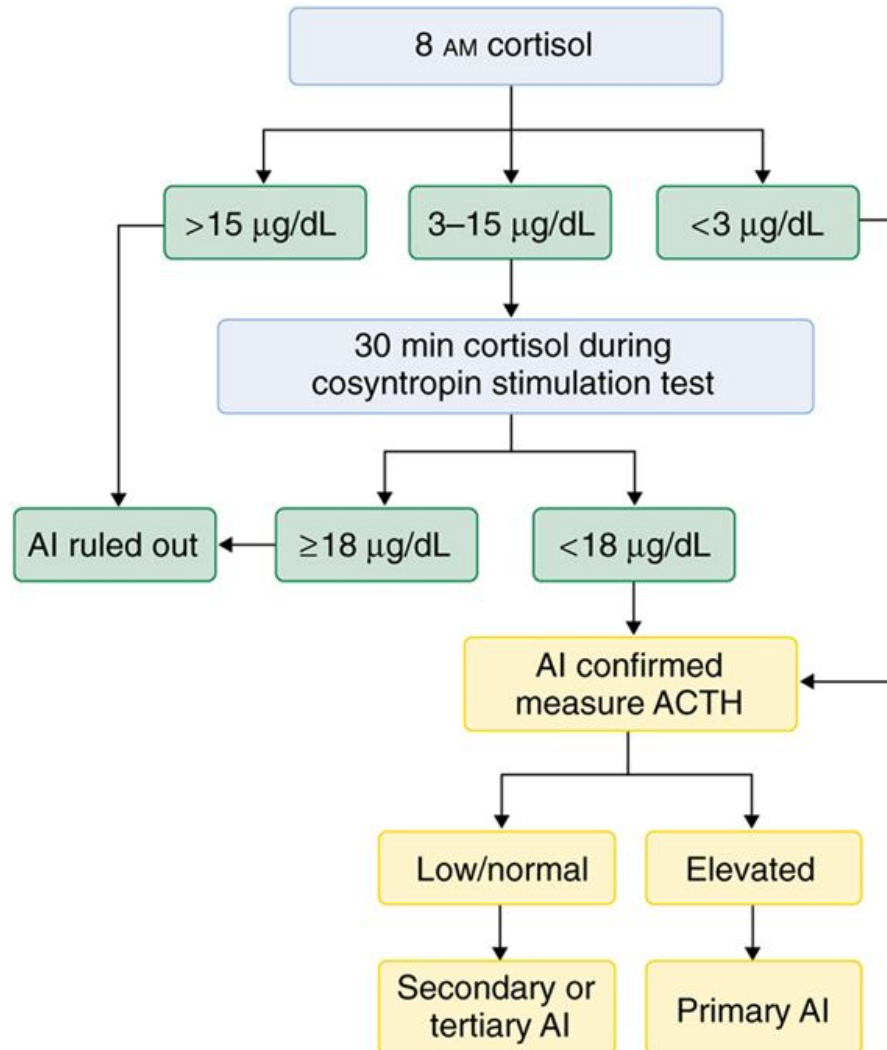
Ειδικά Εργαστηριακά ευρήματα Επινεφριδικής Ανεπάρκειας (*Βασικές τιμές*)

- Χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης
- Χαμηλά επίπεδα αλδοστερόνης
- *Επίπεδα Δραστικότητας Ρενίνης Πλάσματος*
 - Υψηλά στην Πρωτοπαθή Επινεφριδική Ανεπάρκεια
- Χαμηλά επίπεδα DHEA-S
- *Επίπεδα ACTH*
 - Πολύ υψηλά στην Πρωτοπαθή Επινεφριδική Ανεπάρκεια
 - Χαμηλά στη Δευτεροπαθή/Τριτοπαθή Επινεφριδική Ανεπάρκεια

Ειδικά Εργαστηριακά ευρήματα Επινεφριδικής Ανεπάρκειας (Δοκιμασίες Διέγερσης)

- **Standard ACTH test:** Χορήγηση 250 μg ACTH iv και μέτρηση κορτιζόλης (και 17OHP?) σε χρόνο 0', 30' και 60'. Τα επίπεδα κορτιζόλης ορού πρέπει να είναι $\geq 18 \mu\text{g/dL}$
- *Low-Dose ACTH Test:* Χορήγηση 1 μg ACTH iv και μέτρηση κορτιζόλης και 17OHP σε χρόνο 0' και 60'
- *CRH Test:* Χορήγηση 1 $\mu\text{g/kg}$ iv σε $>2 \text{ min}$; αύξηση της ACTH στα 15min (2πλασιάζεται) και της κορτιζόλης στα 10-30' (3-4πλασιάζεται)
- *Insulin Test:* Χορήγηση 0.05-0.15 U/kg iv ινσουλίνης regular υπογλυκαιμία. Τα επίπεδα κορτιζόλης ορού στα 60' πρέπει να είναι $\geq 18 \mu\text{g/dL}$
- *Glucagon test:* Χορήγηση 0.1mg/kg (max 1mg) im. Τα επίπεδα κορτιζόλης ορού πρέπει να είναι $\geq 18 \mu\text{g/dL}$

Αλγόριθμος διάγνωσης Επινεφριδικής Ανεπάρκειας



Διάγνωση Ανεπάρκειας του φλοιού των επινεφριδίων

- Κλινική εικόνα
- Υπονατριαιμία, Υπερκαλιαιμία, (Υπογλυκαιμία)
- Χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης ή/και αλδοστερόνης
- Παθολογική δοκιμασία ACTH (Synachthen)

Διάταξη Ομιλίας

- Ορισμός
- Αιτιολογία
- Κλινική Εικόνα
- Διάγνωση
- **Αντιμετώπιση**
- Πρόληψη
- Κλινικές Περιπτώσεις

Θεραπεία Ανεπάρκειας του φλοιού των επινεφριδίων

Στην πρωτοπαθή επινεφριδική ανεπάρκεια

- Υποκατάσταση γλυκο-και αλατοκορτικοειδών
 - Υδροκορτιζόνη ($15\text{mg}/\text{m}^2/\text{H}$)
(Αύξηση της δόσης σε καταστάσεις stress)
 - Φθοριούδροκορτιζόνη ($0.05\text{-}0.1\text{mg}$)
 - Προσθήκη χλωριούχου νατρίου στη βρεφική ηλικία

Στη δευτεροπαθή/τριτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια

- Υποκατάσταση μόνο των γλυκοκορτικοειδών
 - Υδροκορτιζόνη ($15\text{mg}/\text{m}^2/\text{H}$)
(Αύξηση της δόσης σε καταστάσεις stress)

Αντιμετώπιση αδδισωνικής κρίσης

Σε οξεία επινεφριδική κρίση

Παιδιά:

- **Ταχεία i.v. ενυδάτωση** (20ml/kg, 0.9% NaCl). Μπορεί να επαναληφθεί (συνολικά μέχρι 60ml/kg, 0.9% NaCl εντός της 1^{ης} ώρας σε shock)
- **Υδροκορτιζόνη 50-100mg/m² i.v. και στη συνέχεια 50-100mg/m²/H (σε 4 δόσεις, ανά 6h)**

Έφηβοι/Ενήλικες:

- Ταχεία χορήγηση 1000ml ισοτονικού δ/μ NaCl (ή Dextrose 5% σε ισοτονικό δ/μ) i.v. εντός της 1^{ης} ώρας και στη συνέχεια συνεχής i.v. έγχυση ισοτονικού δ/μ ανάλογα με τις ανάγκες
- 100mg i.v. εφάπαξ και στη συνέχεια 200mg/H σε συνεχή έγχυση για το 1^ο 24ωρο και στη συνέχεια μείωση σε 100mg/H

Σε υπογλυκαιμία:

- Dextrose 0.5-1gr/kg ή 2-4ml/kg D25% (max 25gr εφάπαξ) αργά i.v. (2-3 ml/min). Εναλλακτικά, 5-10ml/kg D10% για παιδιά <12χρ

Αντιμετώπιση ειδικών συνθηκών

Αντιμετώπιση εμπύρετης λοίμωξης στο σπίτι	• Διπλασιασμός δόσης Υδροκορτιζόνης (σε $>38^{\circ}\text{C}$) ή και Τριπλασιασμός (σε $>39^{\circ}\text{C}$) • Αυξημένη κατανάλωση ηλεκτρολυτικών υγρών (όσο είναι ανεκτά)
Σε αδυναμία λήψης της αγωγής p.o. λόγω π.χ. γαστρεντερίτιδας	• Χορήγηση Υδροκορτιζόνης i.m. • Παιδιά $50\text{mg}/\text{m}^2$ (Νεογνά/Βρέφη: 25mg, Παιδιά σχολικής ηλικίας: 50mg, Έφηβοι: 100mg), Ενήλικες: 100mg
Σε μικρής ή μέτριας βαρύτητας χειρουργική επέμβαση	• Υδροκορτιζόνη, 25-75mg/24h (για 1-2 ημέρες) • Παιδιά $50\text{mg}/\text{m}^2$ i.m. ή Διπλασιασμός ή Τριπλασιασμός της δόσης υποκατάστασης
Σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία, σε σοβαρό τραυματισμό ή σε νοσηλεία σε ΜΕΘ	• Παιδιά: $50\text{mg}/\text{m}^2$ i.v. και στη συνέχεια $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{H}$ (σε 4 δόσεις, ανά 6h) • Έφηβοι/Ενήλικες: 100mg i.v. και στη συνέχεια 50mg κάθε 6h i.v. ή i.m. (ή $200\text{mg}/\text{H}$ σε συνεχή i.v. έγχυση) • Χορήγηση i.v. υγρών με βάση το ΒΣ (Dextrose 5% με 0.2 ή 0.45% NaCl) • Γρήγορη επαναφορά στην κανονική δόση υποκατάστασης και χορήγησή της p.o. ανάλογα με την κλινική εικόνα

Διάταξη Ομιλίας

- Ορισμός
- Αιτιολογία
- Κλινική Εικόνα
- Διάγνωση
- Αντιμετώπιση
- **Πρόληψη**
- Κλινικές Περιπτώσεις

Στρατηγικές πρόληψης αδδισωνικής κρίσης

Ένδειξη της νόσου	• Ενημερωμένη κάρτα επείγουσας χορήγησης κορτιζόνης • Ταυτότητα (βραχιόλι-περιδέρας) με την ένδειξη: «Επινεφριδιακή Ανεπάρκεια – Χρειάζεται κορτιζόνη», “Adrenal insufficiency-needs steroids”
Εκπαίδευση ασθενούς (και γονέων/συντρόφου)	<u>Κανόνας 1^{ος} σε αρρώστια:</u> • Διπλασιασμός της p.o. δόσης σε εμπύρετο, σε ασθένεια που χρειάζεται ανάπαυση ή χορήγηση αντιβιοτικών, πριν υποβληθεί σε μικρή επεμβατική διαδικασία (π.χ. οδοντιατρική φροντίδα) <u>Κανόνας 2^{ος} σε αρρώστια:</u> • Χορήγηση υδροκορτιζόνης i.m. ή i.v. σε περίπτωση σοβαρής νόσου, τραύματος, επίμονων εμέτων, σε ανάγκη νηστείας πριν από ιατρική πράξη ή κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης • Παιδιά: 50mg/m² i.v. και στη συνέχεια 50mg/m²/H (σε 4 δόσεις, ανά 6h) • Έφηβοι/Ενήλικες: 100mg i.v. και στη συνέχεια 50mg κάθε 6h i.v. ή i.m. (ή 200mg/H σε συνεχή i.v. έγχυση)

Στρατηγικές πρόληψης αδδισωνικής κρίσης

Εκπαίδευση ασθενούς (και γονέων/συντρόφου)	
Να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή!	• Αναλυτική επεξήγηση της ανάγκης για προσαρμογή της δόσης σε καταστάσεις αρρώστιας/stress • Αναλυτική συζήτηση σχετικά με το ποιες είναι οι καταστάσεις αυτές που χρειάζεται προσαρμογή της δόσης • Λεπτομερής ενημέρωση για την αναγνώριση των συμπτωμάτων/σημείων πιθανής αδδισωνικής κρίσης • Εκπαίδευση για την παρεντερική χορήγηση υδροκορτιζόνης • Να γίνει αντιληπτή η ανάγκη επίσκεψης στο νοσοκομείο μετά την επείγουσα παρεντερική χορήγηση
Χορήγηση στον ασθενή	• Συνταγή για επαρκή ποσότητα υδροκορτιζόνης και φθοριοϋδροκορτιζόνης (υπολογίζοντας και τις πιθανές ημέρες αρρώστιας) • Συνταγή για επείγουσα ένεση υδροκορτιζόνης • Ενημερωτικό σημείωμα για την περίπτωση αδδισωνικής κρίσης και νοσηλείας σε νοσοκομείο για να δοθεί στο νοσηλευτικό προσωπικό με αναλυτικές οδηγίες • Τηλέφωνα που μπορεί να καλέσει σε επείγουσα κατάσταση
Κατά την παρακολούθηση	• Συνεχής εκπαίδευση και επιβεβαίωση ότι έγιναν αντιληπτά τα παραπάνω σε κάθε επίσκεψη (τουλάχιστον μια φορά το χρόνο, στα παιδιά πιο συχνά)

Κάρτα Επείγουσας Ιατρικής Ενημέρωσης



IMPORTANT MEDICAL INFORMATION



THIS PATIENT NEEDS DAILY STEROID REPLACEMENT THERAPY

In case of serious illness, trauma, vomiting or diarrhoea, **Hydrocortisone sodium succinate 100mg iv/im and iv saline infusion must be administered WITHOUT DELAY to avoid life-threatening adrenal crisis**

For further information see

www.endocrinology.org/adrenal-crisis

Ταυτότητα Επινεφριδικής Ανεπάρκειας



Διάταξη Ομιλίας

- Ορισμός
- Αιτιολογία
- Κλινική Εικόνα
- Διάγνωση
- Αντιμετώπιση
- Πρόληψη
- **Κλινικές Περιπτώσεις**

1^η Κλινική Περίπτωση

Νεογνό **18 ημερών** διακομίστηκε στην κλινική μας από παιδιατρική κλινική περιφερειακού νοσοκομείου με **εικόνα αφυδάτωσης**

Περιγεννητικό ιστορικό

- Τελειόμηνο, ΚΤ (ΠΚΤ)
- ΒΣ: 3100γρ, ΜΣ: 49εκ, Π.Κ: 33.5εκ
- Apgar Score: 1':8, 5':9
- **Οσχεϊκός υποσπαδίας – δισχιδές όσχεο**
- Χωρίς άλλες εμφανείς διαμαρτίες

Οικογενειακό ιστορικό

- 2^ο παιδί φαινοτυπικά υγιών γονέων (Ρομά)
- Οι γονείς ήταν πρώτα ξαδέλφια
- Το 1^ο παιδί: αγόρι 4 ετών, με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό

14η ημέρα ζωής - Εισαγωγή σε Π/Δ Κλινική

- Θηλάζων νεογνό
- Απώλεια ΒΣ 650γρ (> 20% ΒΓ)
- Νωθρότητα, δυσχέρεια κατά την σίτιση, έμετοι
- **Εργαστηριακός έλεγχος**
 - Γενική αίματος: χωρίς παθολογικά ευρήματα
 - Γενική ούρων: 10-15 ερυθρά κ.ο.π. (καθετηριασμός της κύστης)
 - Καλλιέργεια ούρων: αρνητική
 - Βιοχημικός έλεγχος: Έμμεση Υπερχολμία (Ολ. Χολ: 6.58 mg/dl)

15^η -17^η ημέρα ζωής

- Επίμονη σιτιστική δυσχέρεια - Σίτιση με ρινογαστρικό σωλήνα

18^η ημέρα ζωής - Εισαγωγή στη Γ' Π/Δ Κλινική

Κατά την εισαγωγή

- Θ.Σ: 36.2°C, αναπνοές: 55/λεπτό, σφύξεις: 150/λεπτό
- ΒΣ: 2500 γρ (80% ΒΓ)
- Νωθρότητα, υποτονία
- Προσήλωση βλέμματος
- Μέτρια – βαριά αφυδάτωση
- Οσχεϊκός υποσπαδίας, κρυπορχία





**Αμφίβολα έξω
γεννητικά όργανα ?**



Πρώτες ενέργειες

- Γενική αίματος - Βιοχημικός έλεγχος - OBI
- Άμεση Coombs {μητέρα: A(+), νεογνό: B(+)}
- Καλλιέργειες αίματος, ούρων, ENY
- Θερμοκοιτίδα, monitoring
- **Ταχεία ενυδάτωση (NaCl 0.9%: 20 ml/kg)**
- Αμπικιλλίνη + Αμικασίνη iv
- Φαινοβαρβιτάλη

Πρώτα αποτελέσματα

- **Μεταβολική οξέωση:** pH:7.2, HCO₃: 15 mmol/l, PCO₂: 22 mmHg
- **Υπονατριαιμία** (Na: 109 mmol/l)
- **Υπερκαλιαιμία** (K: 7.4 mmol/l)
- Έμμεση υπερχολερυθριναιμία (ολική χολερυθρίνη: 3.8 mg/dl, Coombs: αρνητική)

Πρώτες ημέρες νοσηλείας

- ΗΚΓ: χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Βυθοσκόπηση: χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Διόρθωση υπονατριαιμίας/υπερκαλιαιμίας
- Χορήγηση διττανθρακικών
- Διακοπή σίτισης
- Διόρθωση της οξέωσης
- Αποκατάσταση υπερχολερυθριναιμίας
- Διόρθωση της υπερκαλιαιμίας
- **Ανθεκτική υπονατριαιμία**, παρά την συνεχή διόρθωση

Αρχικά Δεδομένα

- Νεογνό με **αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα**
- Ανθεκτική **Υπονατριαιμία**, παρά την συνεχή διόρθωση
- **Υπερκαλιαιμία**
- **Μεταβολική οξέωση**

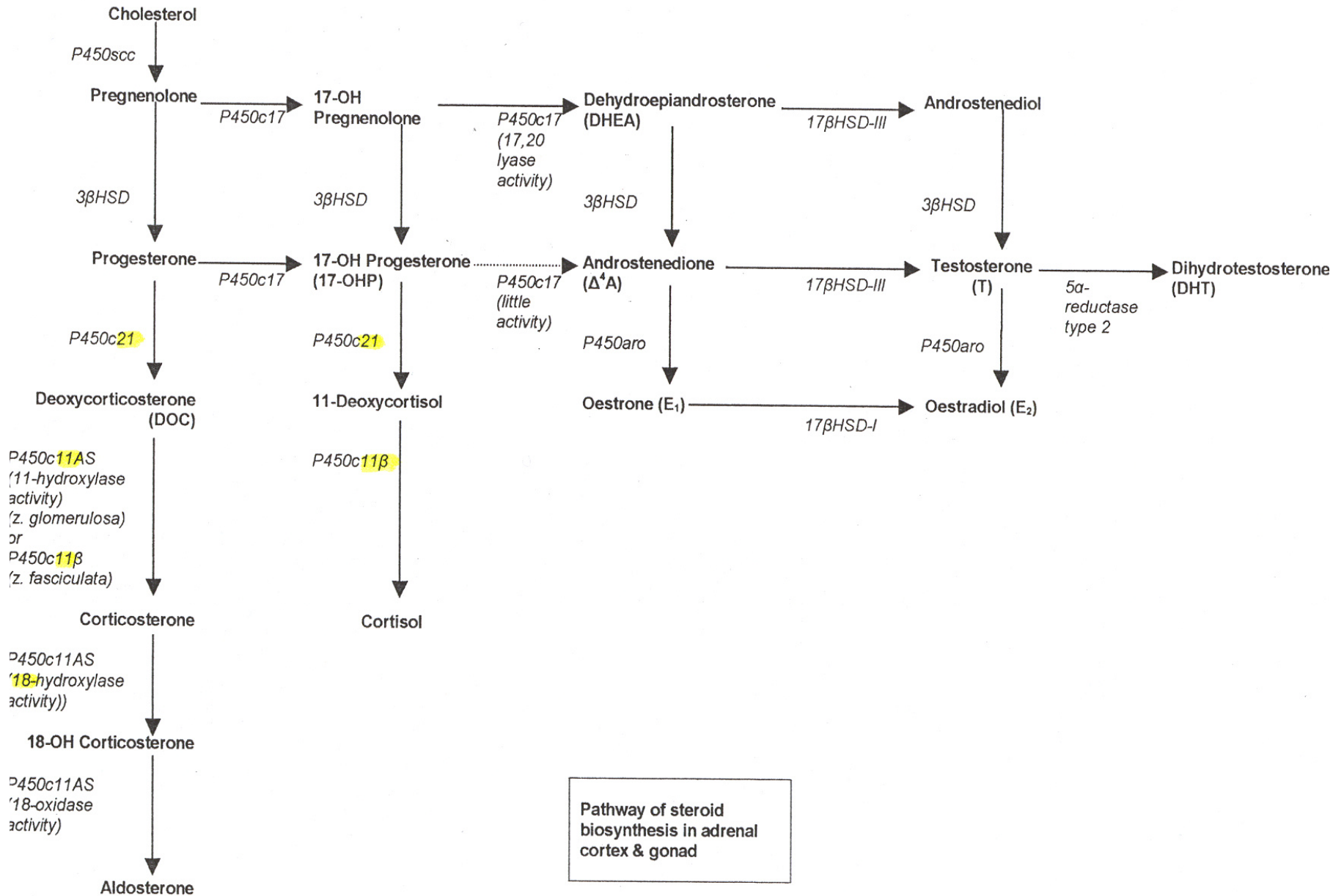
ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

(Συγγενής Υπερπλασία του Φλοιού των
Επινεφριδίων ;;)

MINERALOCORTICOIDS

GLUCOCORTICOIDS

SEX STEROIDS



Εργαστηριακός έλεγχος*

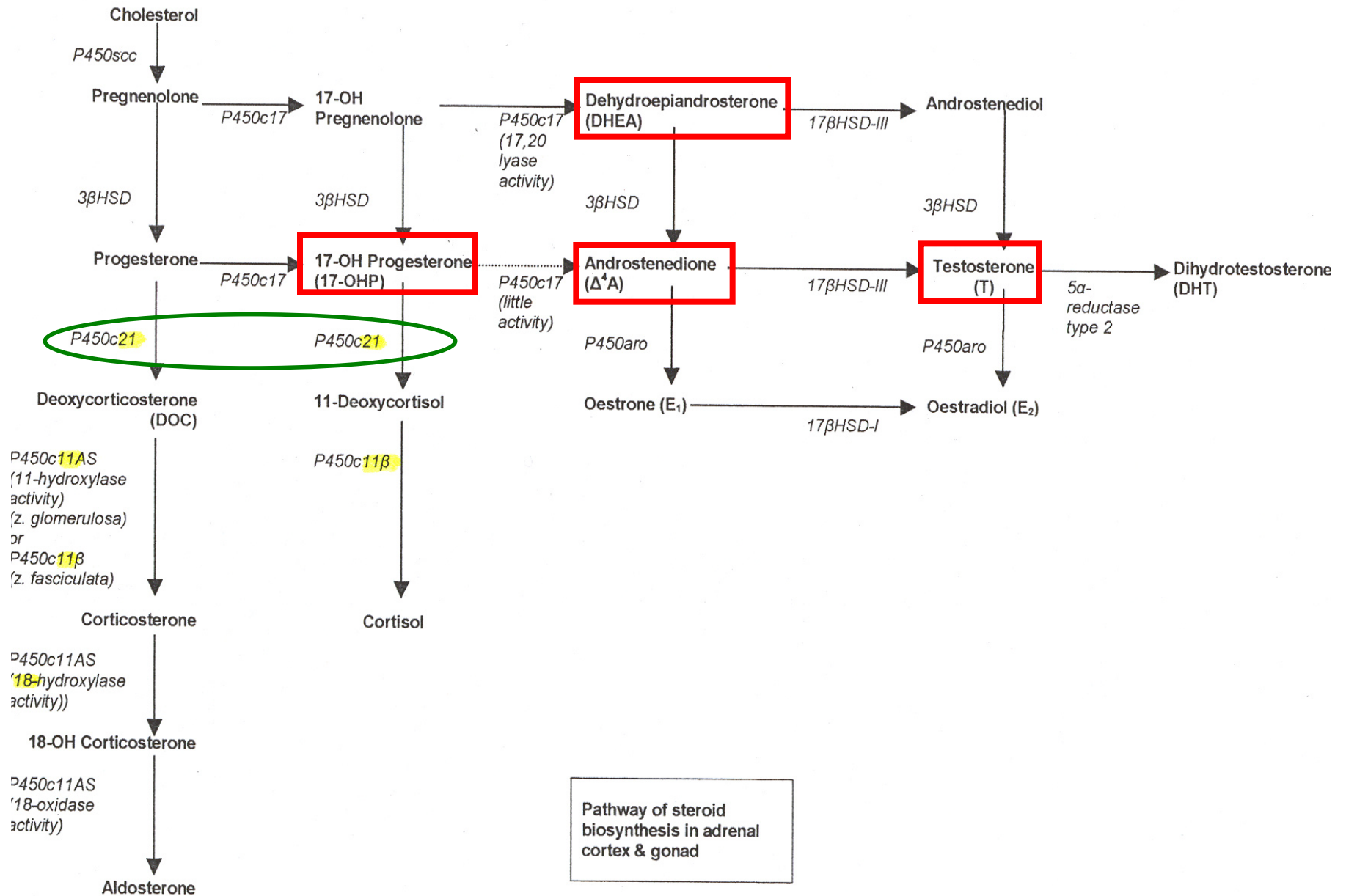
- ACTH: **3312.8** pg/ml (10-60)
- Κορτιζόλη: **0.7** µg/dl (6-19)
- 17-0HP: **394** ng/ml (<6,3)
- Αλδοστερόνη: **45** ng/dl (17-154) χαμηλή για την τιμή του Na
- Ρενίνη: **116.86** ng/ml (0,6-13)
- Τεστοστερόνη: **738** ng/dl (115-403)
- DHEA: **633** ng/ml (0,46-3,22)

* Na: 125 mmol/L, K: 5.9 mmol/L

MINERALOCORTICOIDS

GLUCOCORTICOIDS

SEX STEROIDS



Δοκιμασία Synacthen

	0 min	30 min	60 min
17-OHP (ΦΤ < 6,3ng/ml βασική τιμή)	> 20	> 20	> 20
Κορτιζόλη (ΦΤ: 6-19μg/dl πρωί)	0.70	0.72	0.73

Χορηγήθηκαν 62.5 μg συνθετικής ACTH iv αμέσως μετά την αιμοληψία στο χρόνο 0'

Επιβεβαίωση Επινεφριδιακής Ανεπάρκειας

Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Θεραπεία υποκατάστασης

(μετά τη διενέργεια *Synacthen test*)



- Γλυκοκορτικοειδή: **υδροκορτιζόνη** ($15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{H}$)
- Αλατοκορτικοειδή: **φθοριοϋδροκορτιζόνη** ($50\mu\text{g}/\text{H}$)
- Χορήγηση **άλατος** από του στόματος στα γεύματα

Κλινική πορεία

- Καλή πρόσληψη βάρους (30 γρ/Η)
- Μετά την έναρξη θεραπείας υποκατάστασης
↓
Αποκατάσταση ηλεκτρολυτικών διαταραχών
- Αποκατάσταση νευρολογικής εικόνας (επεισόδια προσήλωσης)
↓
Διακοπή φαινοβαρβιτάλης
- Αρνητικές καλλιέργειες αίματος, ούρων, ΕΝΥ
↓
Διακοπή αντιμικροβιακής αγωγής
- Εκπαίδευση της μητέρας και Εξιτήριο σε καλή γενική κατάσταση
- Διάγνωση εξόδου: **Κλασσική μορφή Σ.Υ.Φ.Ε – αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα**

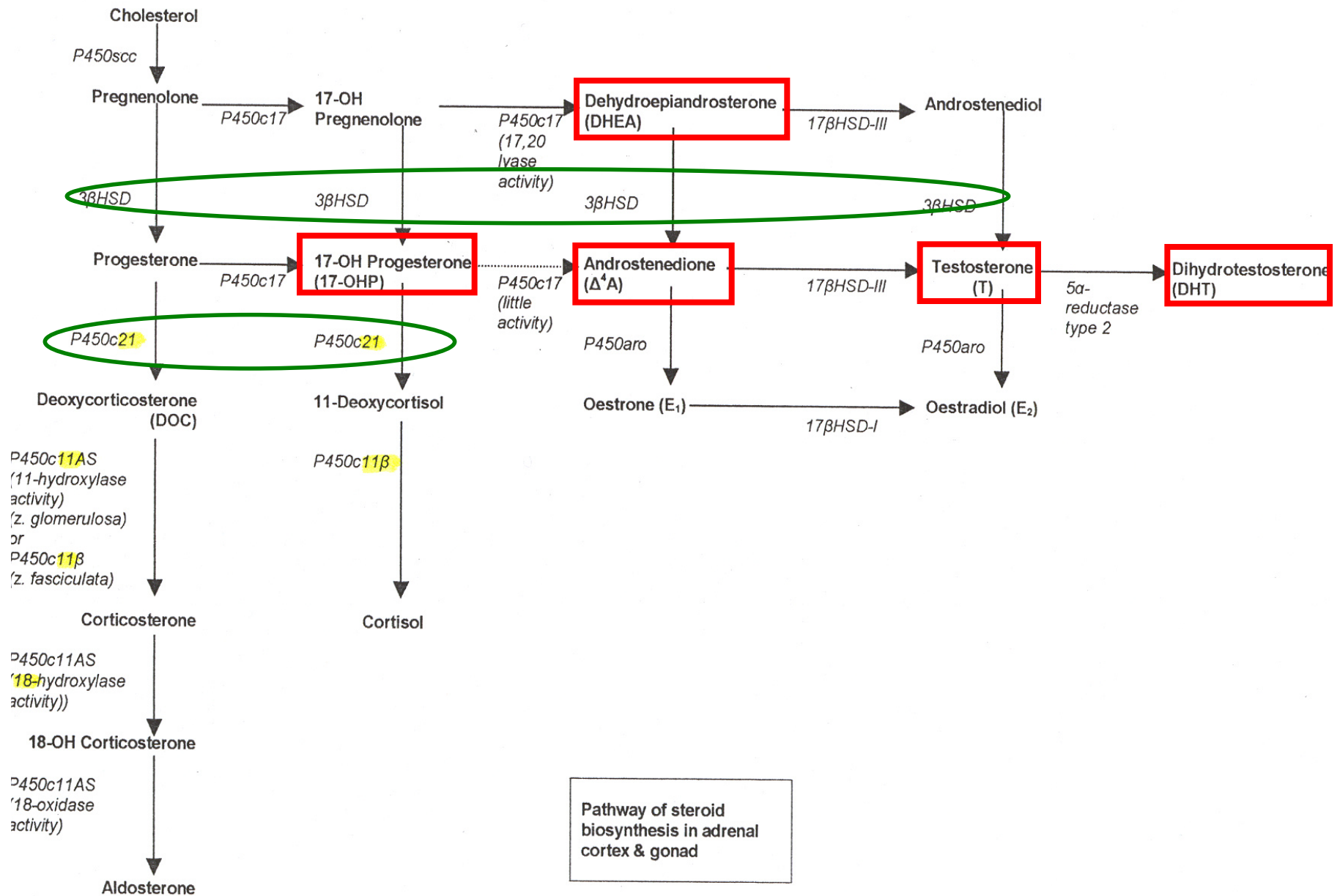
Γονιδιακός έλεγχος

- **Ομόζυγος** για novel p.Lys36Ter nonsense (μη-νοηματική) μετάλλαξη στο **γονίδιο HSD3B2** υπεύθυνο για την έκφραση του **3β-HSD2**
- **Ετερόζυγος** για τη μετάλλαξη p.Val281Leu στο **γονίδιο CYP21A2** υπεύθυνο για την έκφραση της **21-hydroxylase** (η μετάλλαξη έχει συσχετισθεί με μη κλασσική ΣΥΦΕ)

MINERALOCORTICOIDS

GLUCOCORTICOIDS

SEX STEROIDS



2^η Κλινική Περίπτωση

Αγόρι **8 ετών** προσκομίσθηκε στην κλινική λόγω **έντονης καταβολής, εμέτων** και **ανορεξίας** από 3ημέρου

Παρούσα νόσος

- Από 3ημέρου καταβολή και ανορεξία. Από 24ώρου έμετοι
- Προ εβδομάδας εμπύρετο με κλινική εικόνα αμυγδαλίτιδας

Ατομικό αναμνηστικό

- Παρόμοια επεισόδια έντονης καταβολής και επηρεασμένης γενικής κατάστασης με υπνηλία και αφυδάτωση στα πλαίσια συνήθως κοινών λοιμώξεων από την ηλικία των 3 ετών
- Υπέρχρωση δέρματος από την ηλικία των 4-5 ετών και βλεννογόνων από την ηλικία των 6-7 ετών

Περιγεννητικό - Οικογενειακό ιστορικό

- Ελεύθερο

Κλινική εξέταση

- Επίχρυστη γλώσσα, Υπέρχρωση στοματικού βλεννογόνου με στικτές υπέρχρες εστίες
- Υπέρχρωση δέρματος κυρίως στα γόνατα, στους αγκώνες και σε ουλές
- Ταχυκαρδία, Υπόταση, Σημεία αφυδάτωσης

Εργαστηριακά ευρήματα

- **Μεταβολική οξέωση:** pH:7.31, HCO₃: 12.5 mmol/l, PCO₂: 21.7 mmHg
- **Υπονατριαιμία** (Na: 125 mmol/l)
- **Υπερκαλιαιμία** (K: 5.6 mmol/l)

Πρώτες ενέργειες

- Γενική αίματος – Δείκτες φλεγμονής - Βιοχημικός έλεγχος – OBI – καλλιέργειες αίματος/ούρων
- **Ταχεία ενυδάτωση (NaCl 0.9%: 20 ml/kg)**

Αρχικά Δεδομένα

- Καταβολή, Έμετοι, Υπέρχρωση δέρματος/βλεννογόνων
- Υπονατριαιμία
- Υπερκαλιαιμία
- Μεταβολική οξέωση

Οξεία επινεφριδική κρίση

ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (N. Addison??)

Εργαστηριακός έλεγχος*

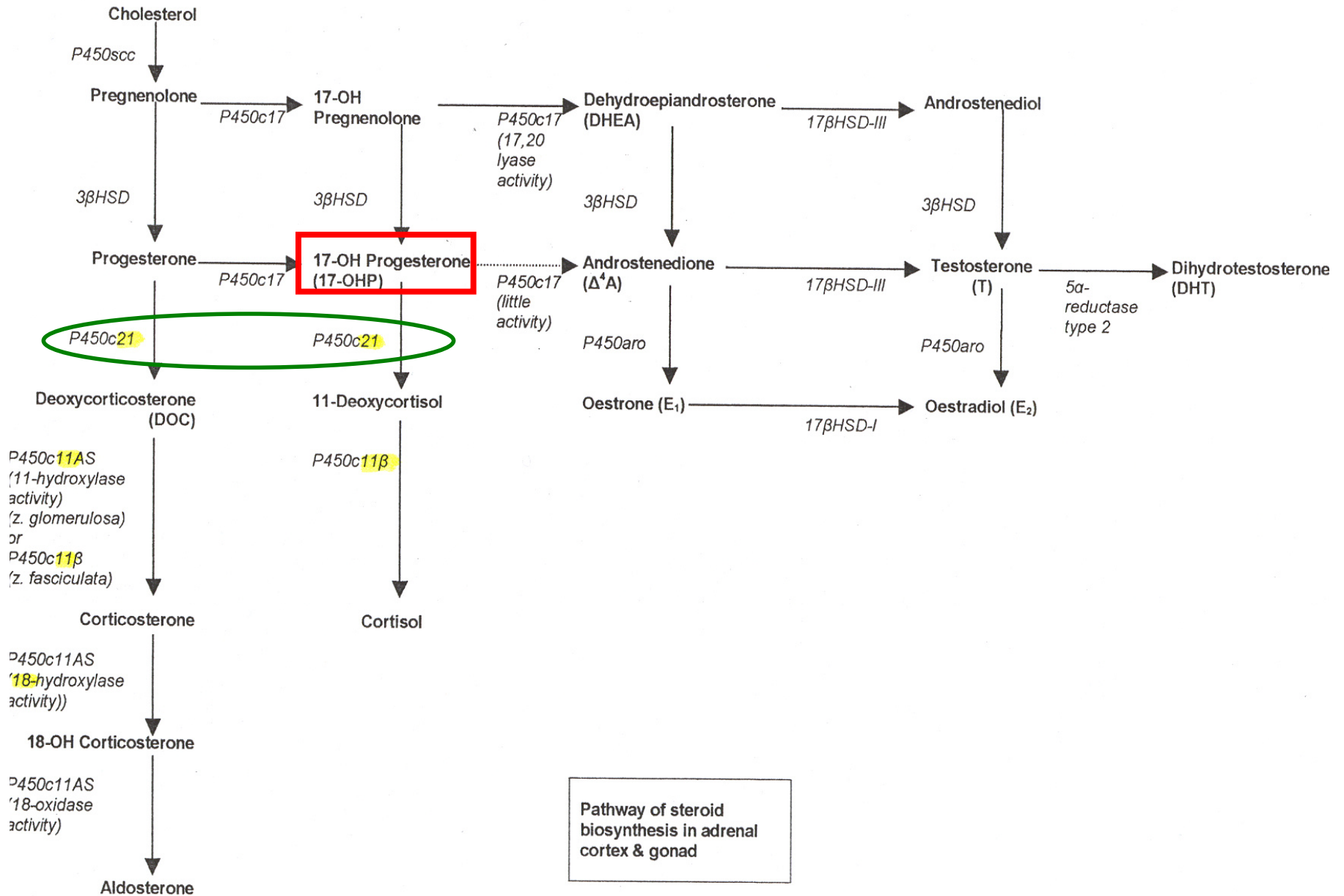
- ACTH: **5073** pg/ml (10-60)
- Κορτιζόλη: **1.31** µg/dl (6-19)
- 17-OHP: **3.24** ng/ml (<1)
- Αλδοστερόνη: **87** ng/dl (40-310) χαμηλή για την τιμή του Na
- Ρενίνη: **96.8** ng/ml (0,6-13)
- Τεστοστερόνη: **0.2** ng/dl (<0.2)

* Na: 125 mmol/L, K: 5.6 mmol/L

MINERALOCORTICOIDS

GLUCOCORTICOIDS

SEX STEROIDS



Δοκιμασία Synacthen

	0 min	30 min	60 min
Κορτιζόλη (ΦΤ: 6-19μg/dl πρωί)	1.78	2.05	1.93
17-OHP (ΦΤ < 1ng/ml βασική τιμή)	1.56	3.67	3.01

Χορηγήθηκαν 62.5 μg συνθετικής ACTH iv αμέσως μετά την αιμοληψία στο χρόνο 0'

Επιβεβαίωση Επινεφριδικής Ανεπάρκειας

Θεραπευτική Αντιμετώπιση - Πορεία

- **Θεραπεία υποκατάστασης** (Υδροκορτιζόνη - Φθοριοϋδροκορτιζόνη)
- Βελτίωση κλινικής εικόνας και αποκατάσταση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών
- Διερεύνηση της αιτίας – **Θετικά αντιεπινεφριδικά αντισώματα**
- Εκπαίδευση της μητέρας και Εξιτήριο σε καλή γενική κατάσταση
- Διάγνωση εξόδου: **N. Addison**
- Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, παρατηρήθηκε υποχώρηση της μελάγχρωσης

Συμπερασματικά

- Η επινεφριδική ανεπάρκεια μπορεί να έχει μη ειδικά συμπτώματα και να διαλάβει της προσοχής του κλινικού ιατρού
- Η οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια (επινεφριδική ή αδδισωνική κρίση) στην καθημερινή ιατρική πράξη είναι μια επείγουσα και πάρα πολύ σοβαρή κατάσταση, όπου η ζωή του ασθενούς εξαρτάται από την ταχεία διάγνωση και την άμεση και ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση
- Μη διαγνωσθείσα ή μη επαρκώς αντιμετωπισθείσα επινεφριδική ανεπάρκεια μπορεί να είναι το αίτιο ανεξήγητου θανάτου

“Take home message”

Υπόνοια επινεφριδικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που παρουσιάζουν:

- **Έμετοι** και ανορεξία με συνοδό απώλεια βάρους σώματος
- Ιστορικό πρόσφατης **μελάγχρωσης** δέρματος
- Ιστορικό έντονης **κόπωσης** ή/και λιποθυμικών επεισοδίων
- **Υπόταση**, ταχυκαρδία και άλλα σημεία shock που παρουσιάζουν μικρή βελτίωση στην ταχεία χορήγηση υγρών
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές: **Υπονατριαιμία**, **Υπερκαλιαιμία**, Μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων



Κατασκήνωση παιδιών και εφήβων με διαβήτη 2018