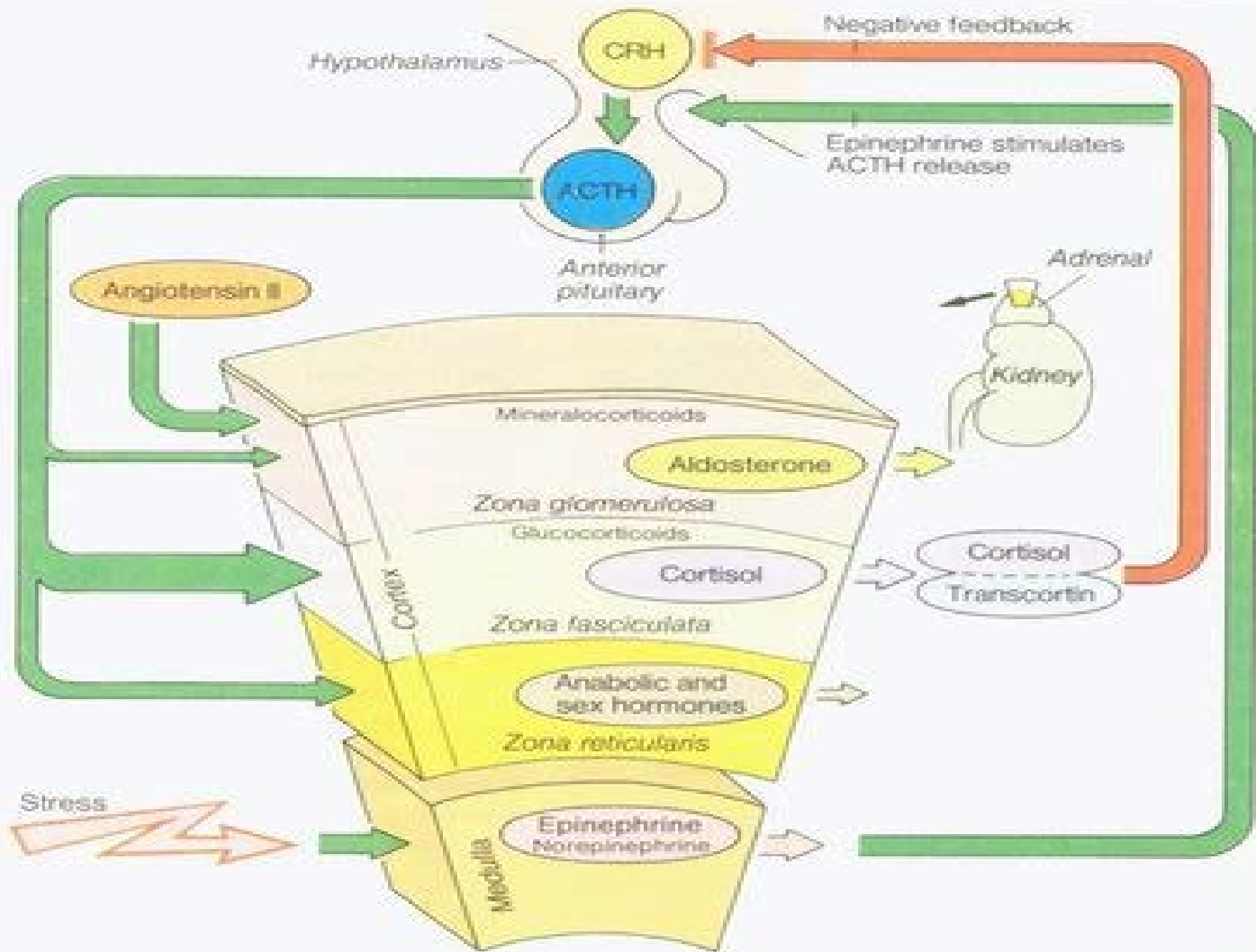


ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

‘Αννα Αγγελούση
Επιστημονική υπότροφος
Ενδοκρινολόγος, τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας

- ▶ Τα επινεφρίδια αποτελούνται από δύο διαφορετικούς ανατομικά και λειτουργικά σχηματισμούς που λειτουργούν ως ενιαία μονάδα
- ▶ **Φλοιό επινεφριδίων** – που παράγει στεροειδείς ορμόνες όπως κορτιζόλη, αλδοστερόνη και επινεφριδικά ανδρογόνα
- ▶ **Μυελό επινεφριδίων** – προέκταση και εξειδικευμένο τμήμα του συμπαθητικού συστήματος που παράγει τις κατεχολαμίνες (αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη)



▶ Ορμόνες stress

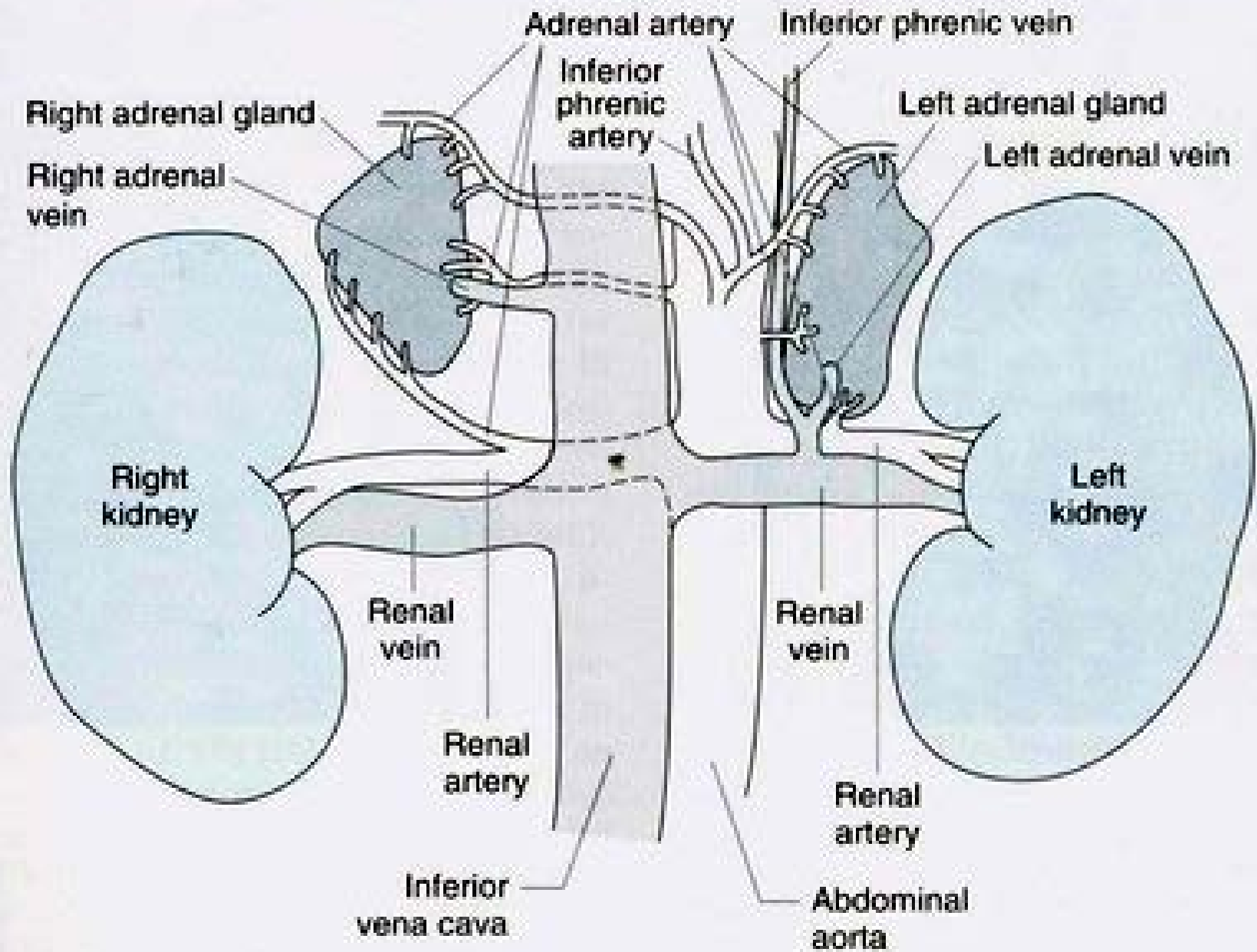
- Η κορτιζόλη
- Οι κατεχολαμίνες
- GH
- Glucagone

Διαταραχές της λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων έχει ως συνέπεια την ανάπτυξη ενδοκρινοπαθειών

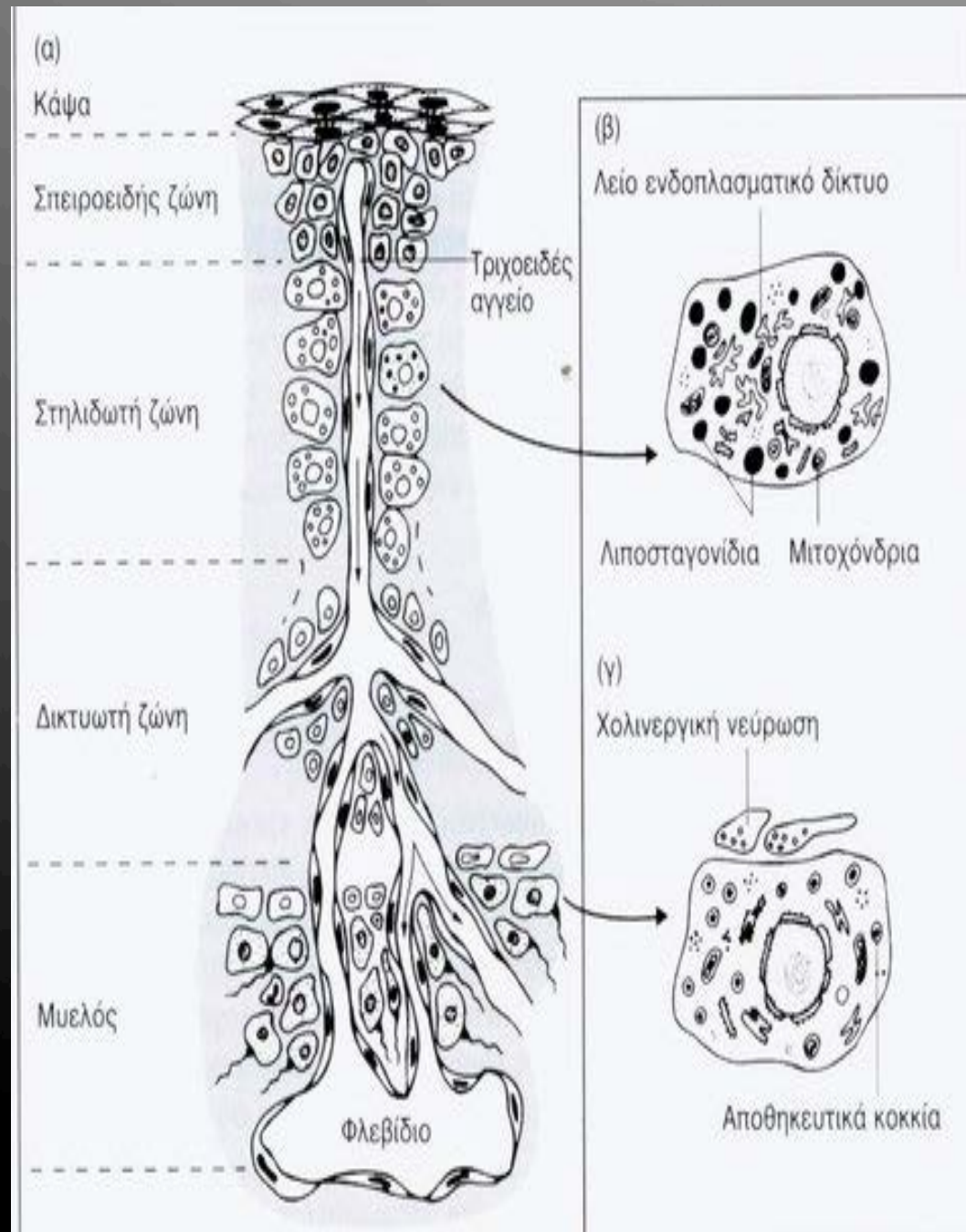
- ▶ σύνδρομο Cushing
- ▶ Υπέρταση (↑ αλδοστερόνης)
- ▶ Νόσος Addison
- ▶ Συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων

Διαταραχές της λειτουργίας του μυελού των επινεφριδίων

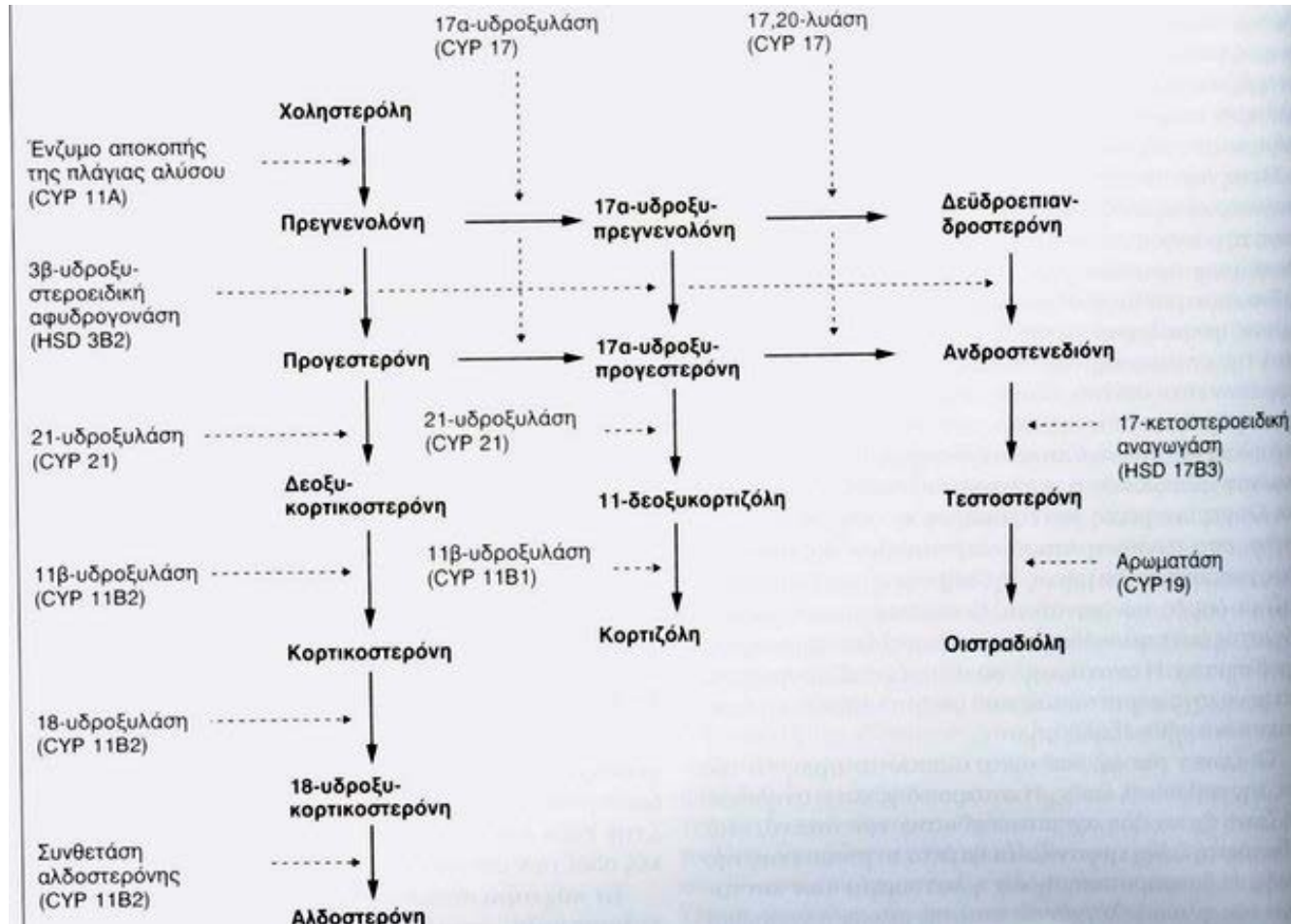
- ▶ φαιοχρωμοκύττωμα



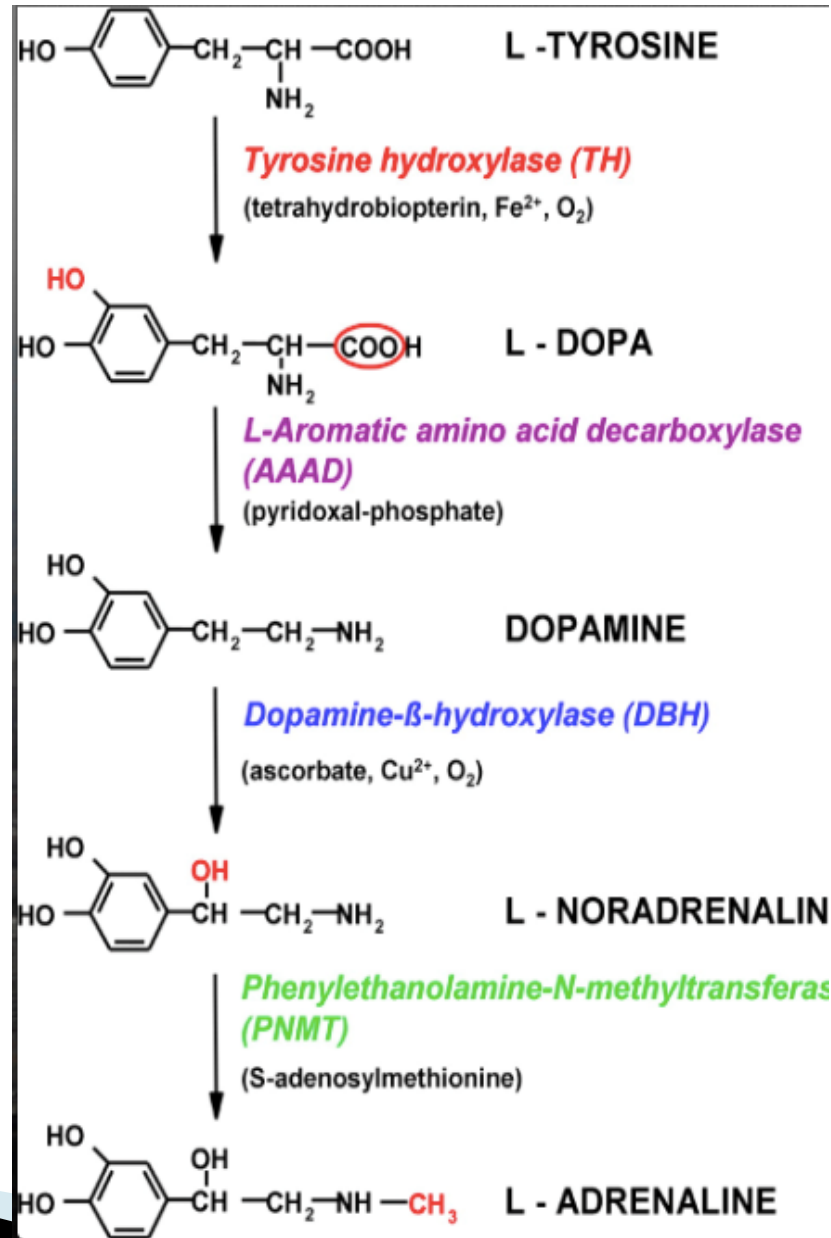
- ▶ Έμβρυο (2 μήνα) – 3 έτος ενήλικης ζωής
- ▶ 8–10 g (90% φλοιός – 10% μυελός)
- ▶ IGF-2, GIP, *DAX1*
- ▶ 3-βHSD – DHEA



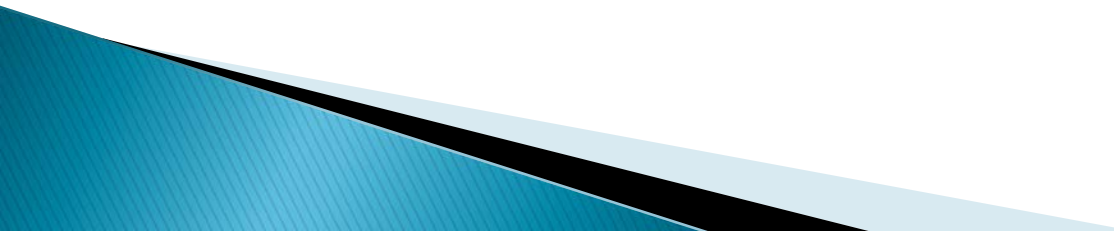
ΕΚΚΡΙΣΗ ΦΛΟΙΟΥ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ



ΕΚΚΡΙΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

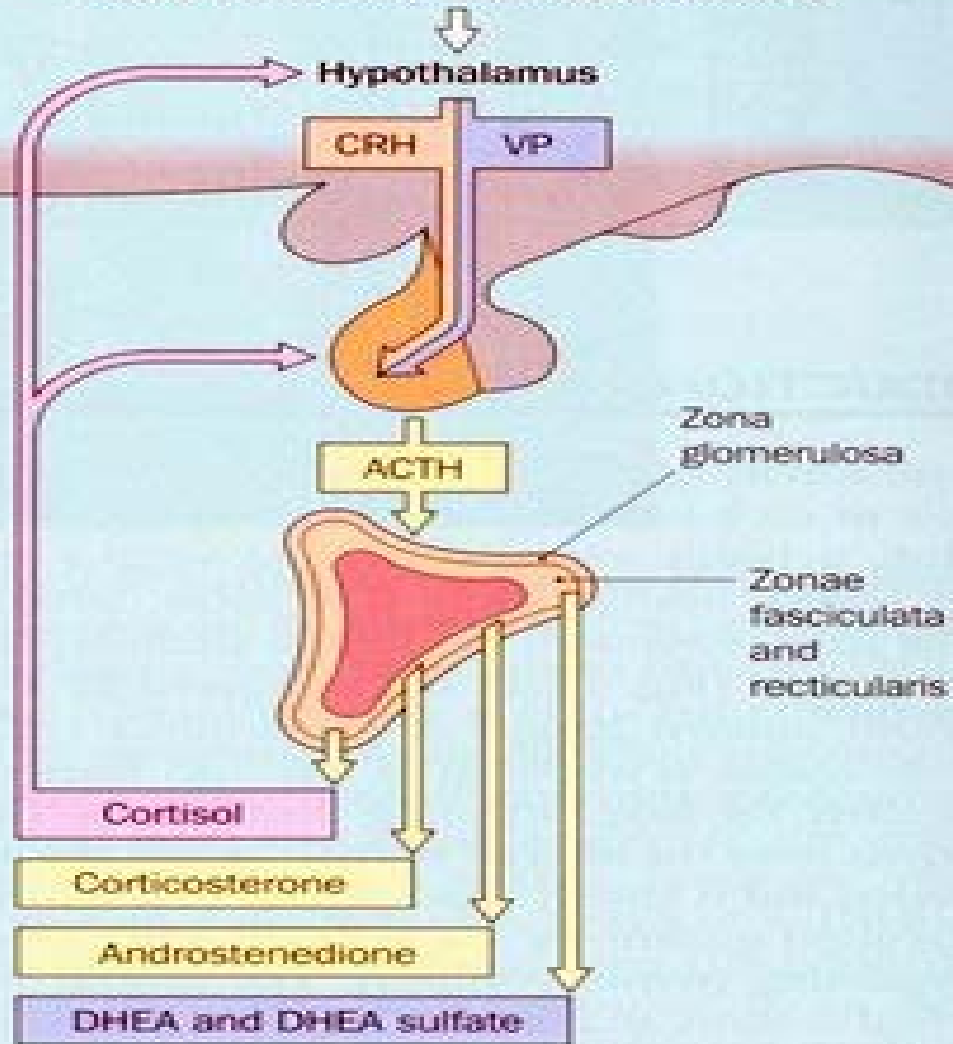


Κανόνες Φυσιολογίας Φλοιώδους μοίρας των επινεφριδίων



Neuroendocrine control of steroid secretion from the adrenal cortex

Neural influences from higher centers



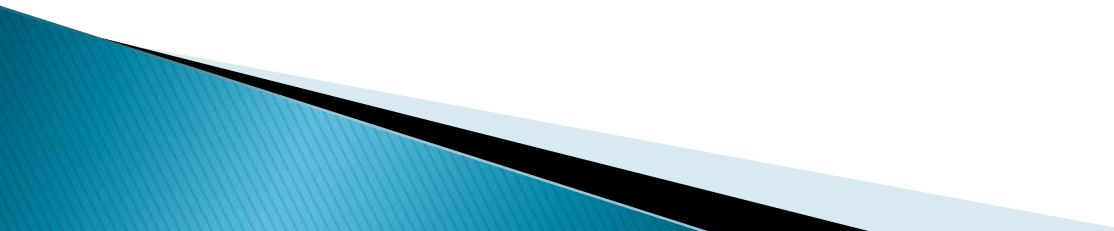
Υποθαλαμο-υποφυση-επινεφριδιακός άξων (Υ-Υ-Ε)

- ▶ Έλεγχος υποφυσιακής λειτουργίας και ανάπτυξης- μηχανισμός αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης
- ▶ Κιρκάδειος ρυθμός
- ▶ Απάντηση stress

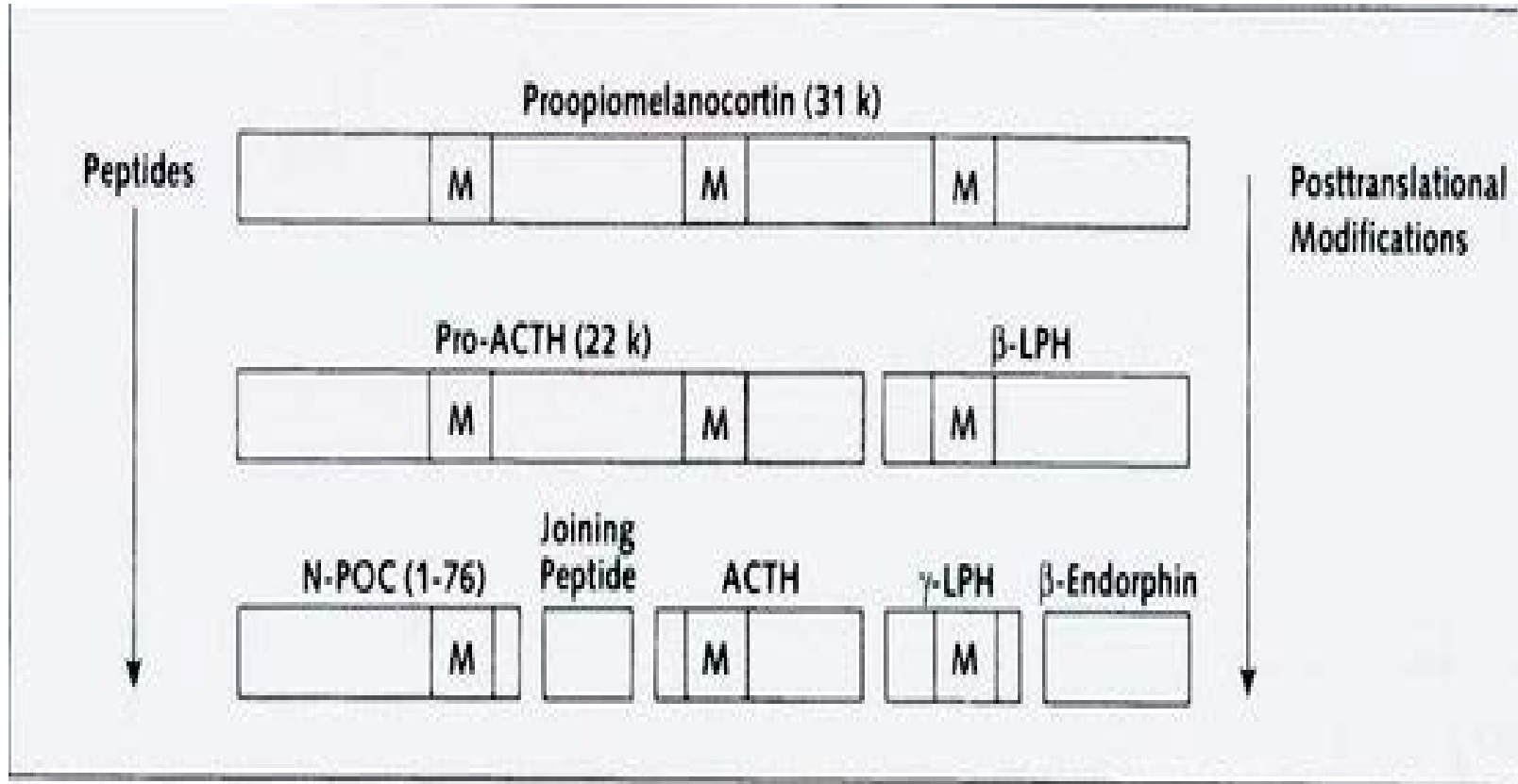
Έλεγχος επινεφριδιακής λειτουργίας

- ▶ Ο κύριος ρυθμιστής της σύνθεσης και έκκρισης κορτιζόλης από στηλιδωτή μοίρα διενεργείται μέσω της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) ορμόνης
- ▶ Η έκκριση κορτιζόλης επέρχεται εντός λεπτών
- ▶ Μηχανισμός δράσης μέσω 3,5 c AMP
- ▶ Χοληστερόλης (P450)
- ▶ STAR (steroidogenic acute regulatory protein)
- ▶ 11β- HSD1,2

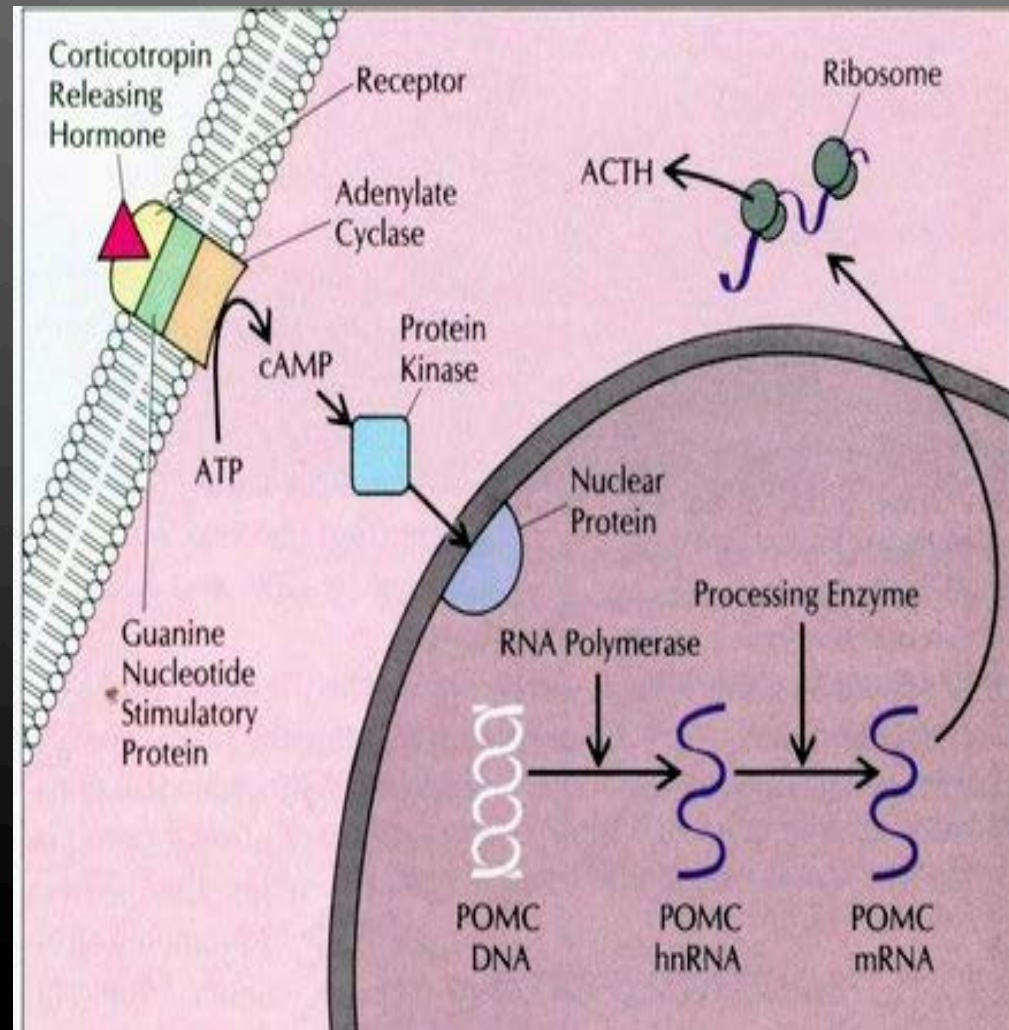
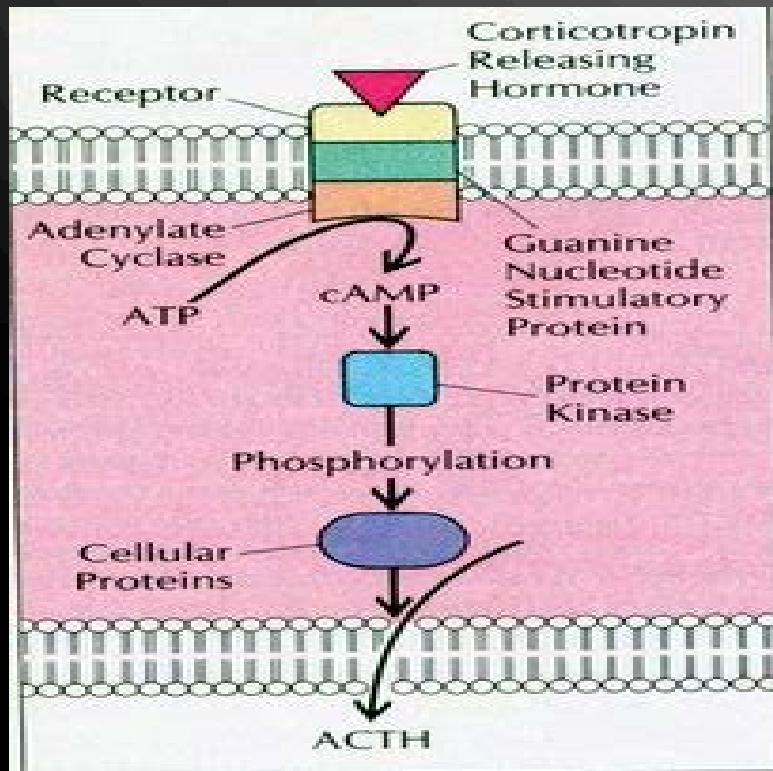
ΡΟΛΟΣ ΑΣΤΗ

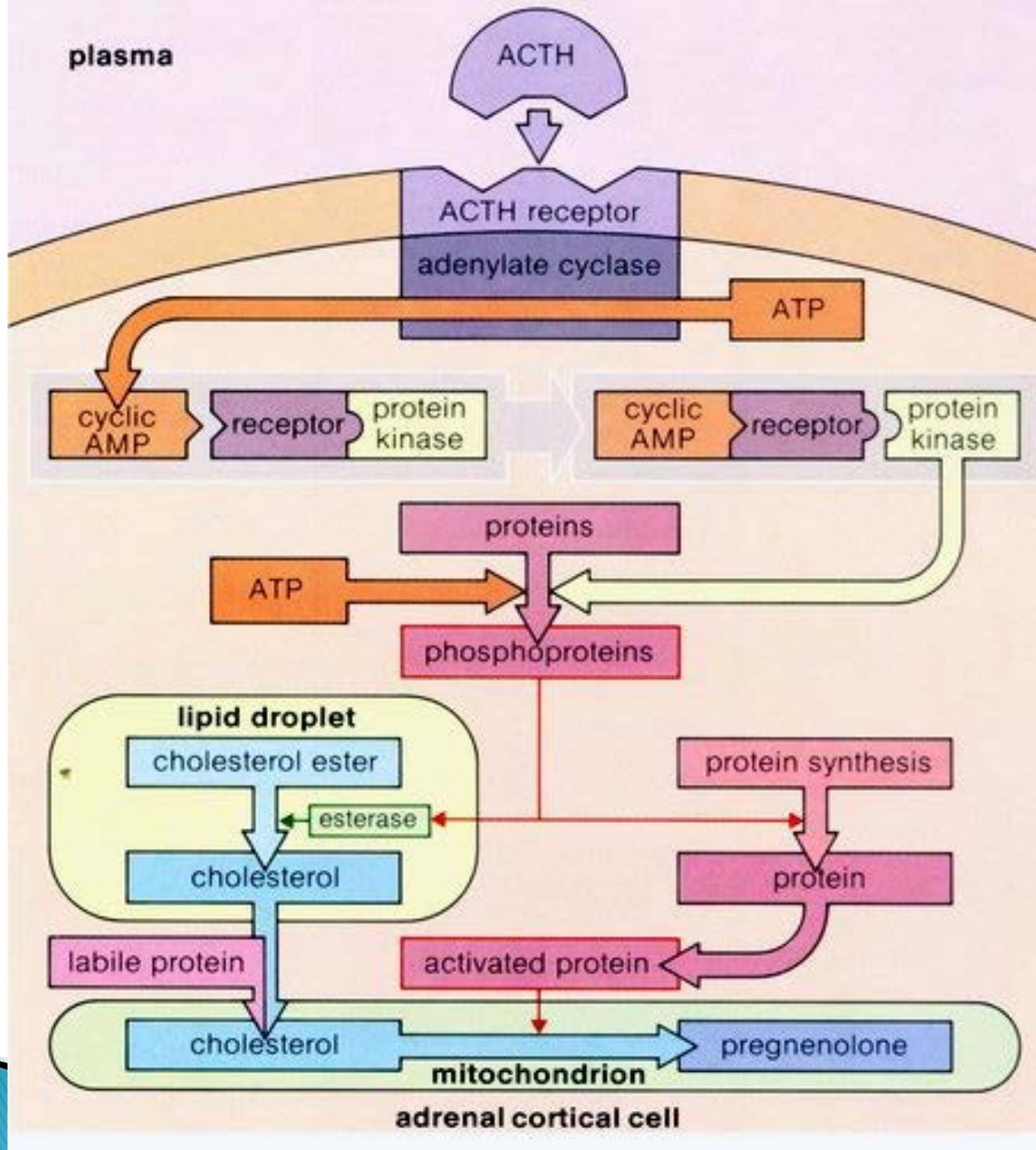
- ▶ ΑΣΤΗ εξασκεί τροφική δράση στον φλοιό των επινεφριδίων
 - ▶ Παρατεταμένα και υψηλά επίπεδα ΑΣΤΗ οδηγούν σε υπερτροφία επινεφριδίων
 - ▶ Παρατεταμένα χαμηλά επίπεδα ΑΣΤΗ ατροφία επινεφριδίων
- 

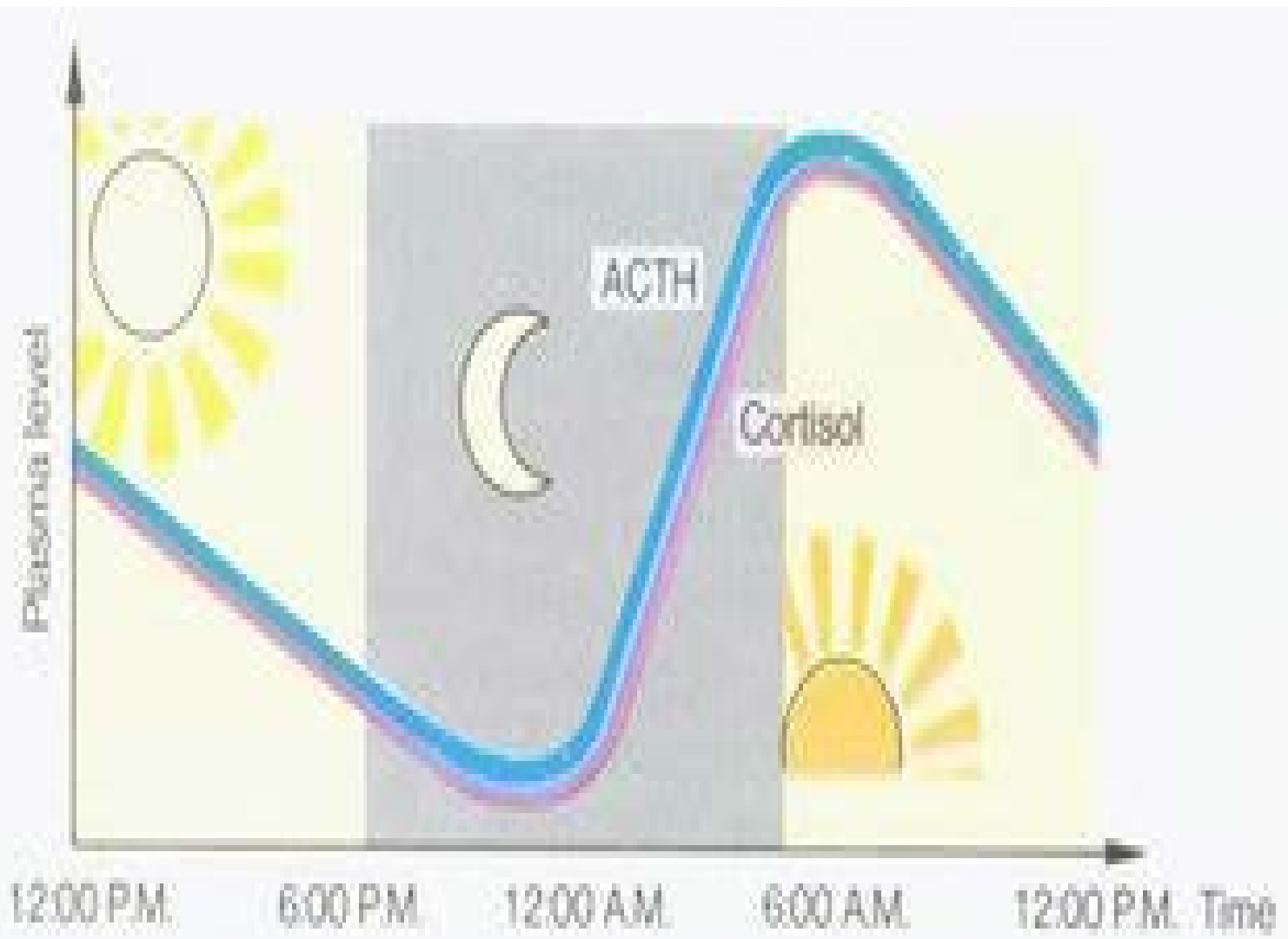
ΕΚΚΡΙΣΗ ΣΑΝ ΠΡΟΟΡΜΟΝΗ



CRH->ACTH

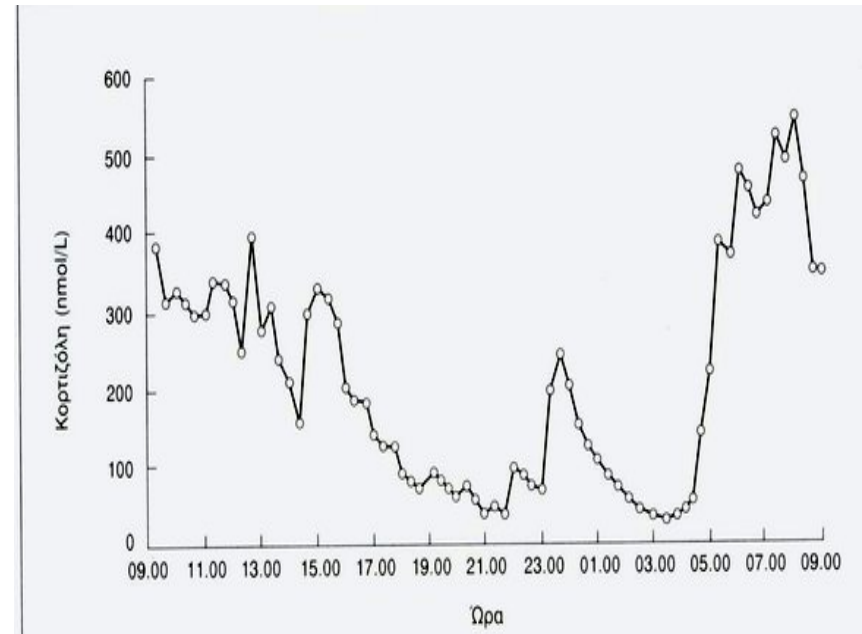






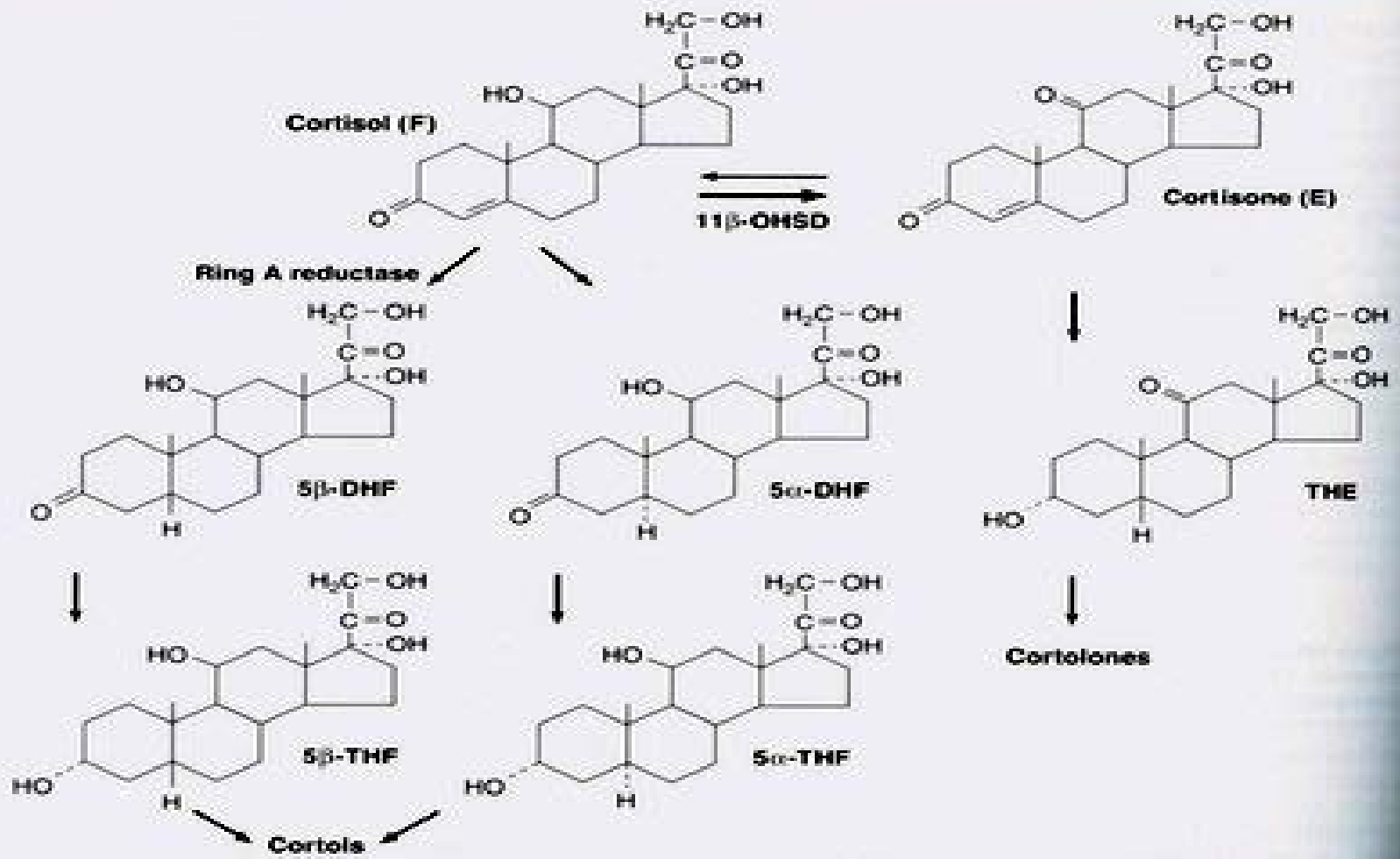
Νευροενδοκρινικός έλεγχος έκκρισης ACTH – κορτιζόλης

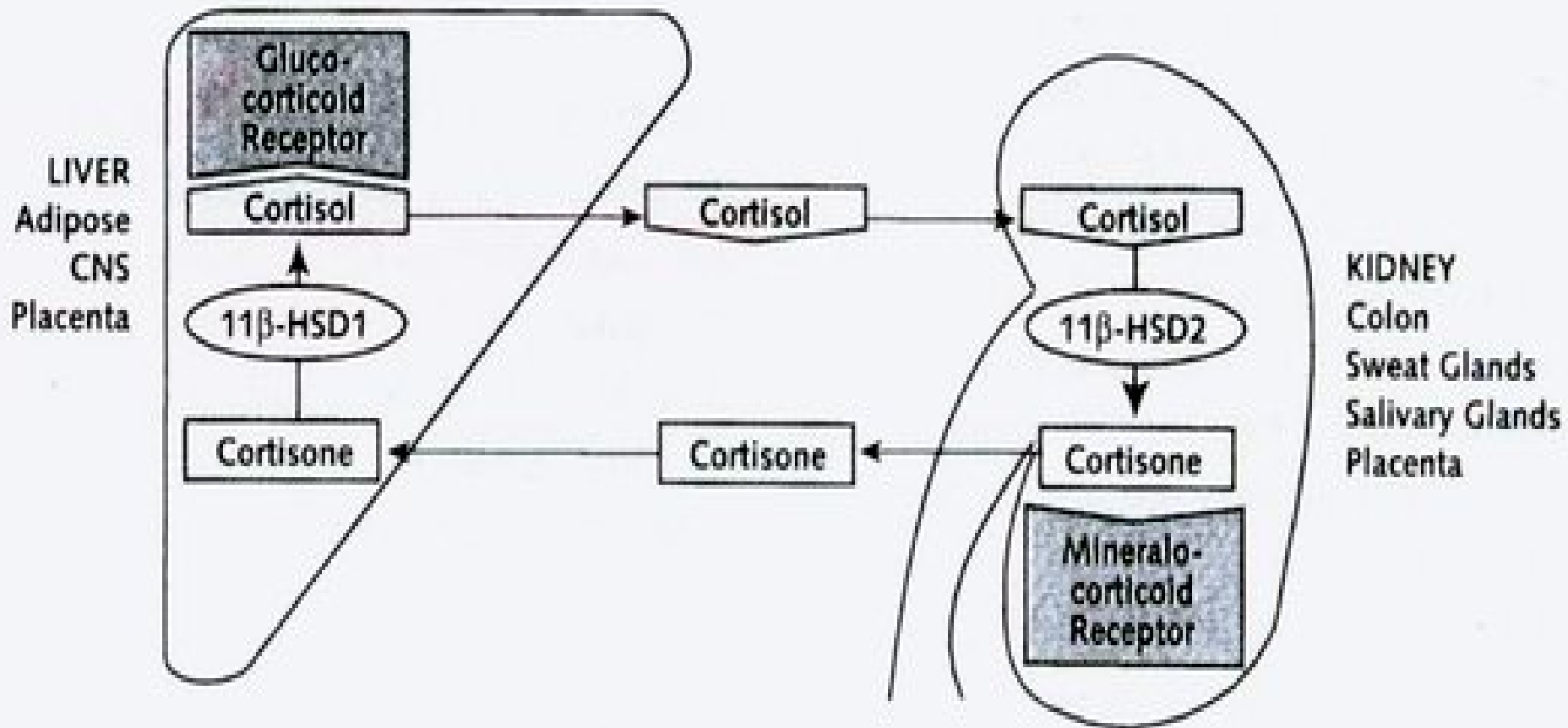
- ▶ Κιρκάδειος ρυθμός έκκρισης ACTH και κορτιζόλης
- ▶ Αντίδραση Stress
- ▶ Μηχανισμός αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης



Σύνδεση στεροειδών με δεσμευτικές πρωτείνες πλάσματος

- ▶ 60–90 λεπτά χρόνο ημίσειας ζωής
- ▶ Κορτιζόλη (τρανσκορτινη, CBG), αλβουμίνη
- ▶ 75% CBG, 10–20% αλβουμίνη, 10% ελεύθερη
- ▶ Ελεύθερα κλάσματα *βιολογικά δραστικά*

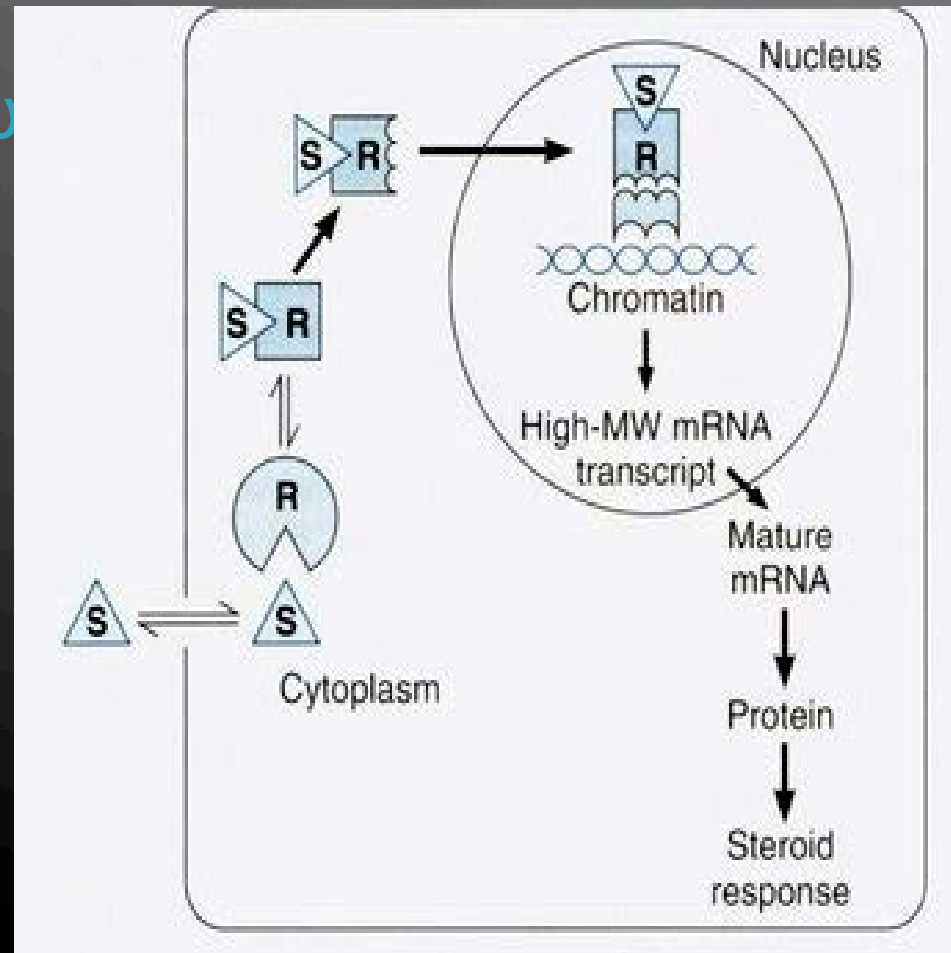




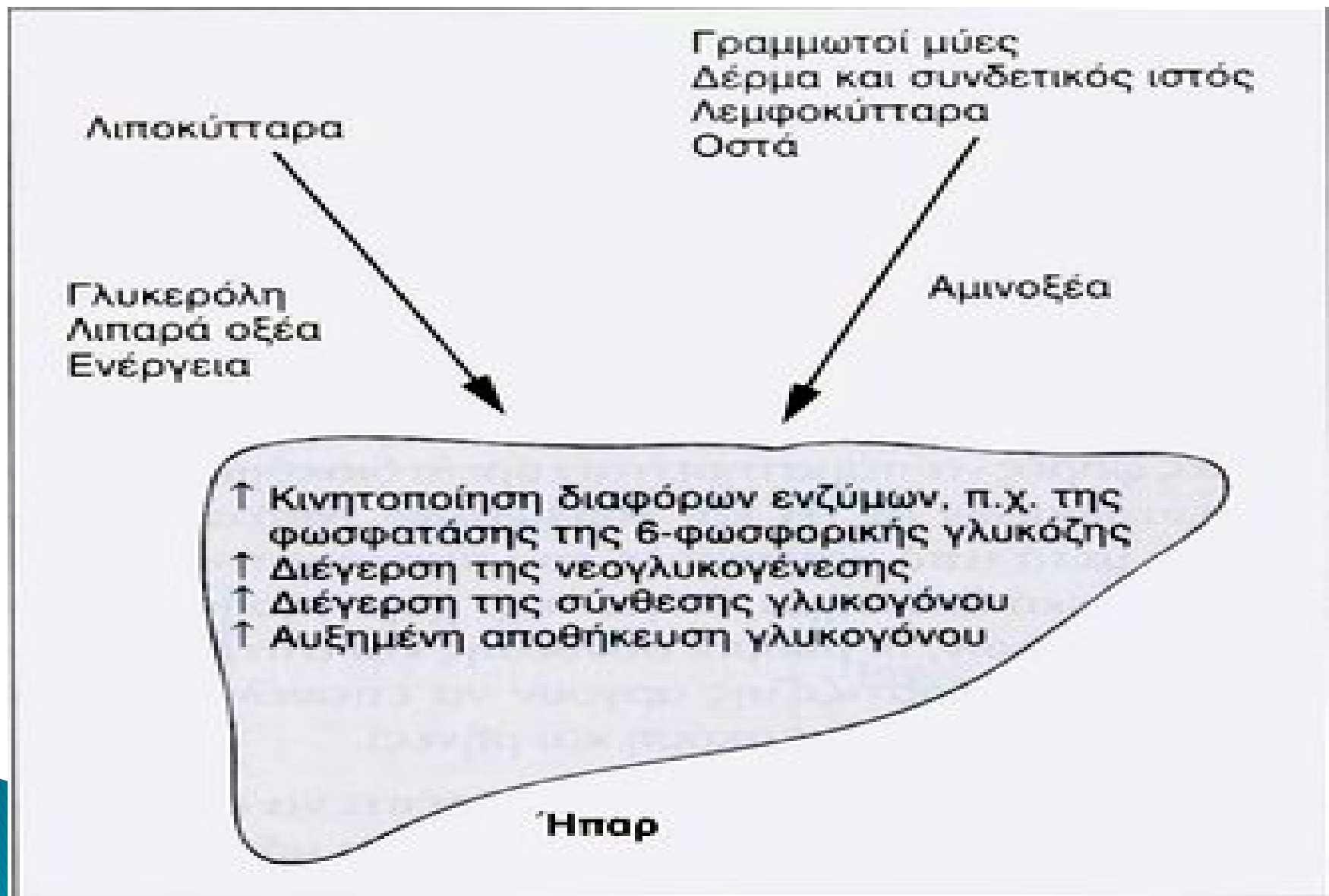
Μηχανισμός δράσης γλυκοκορτικοειδών

Δράσεις κορτιζόλης

- ▶ Γλυκοκορτικοειδή ονομάστηκαν λόγω δράσης τους στο μεταβολισμό γλυκόζης
- ▶ Δράση ευρύτερη λόγω παρουσίας υποδοχέων σε σχεδόν όλα τα κύτταρα



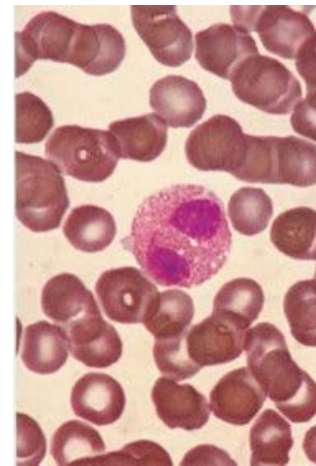
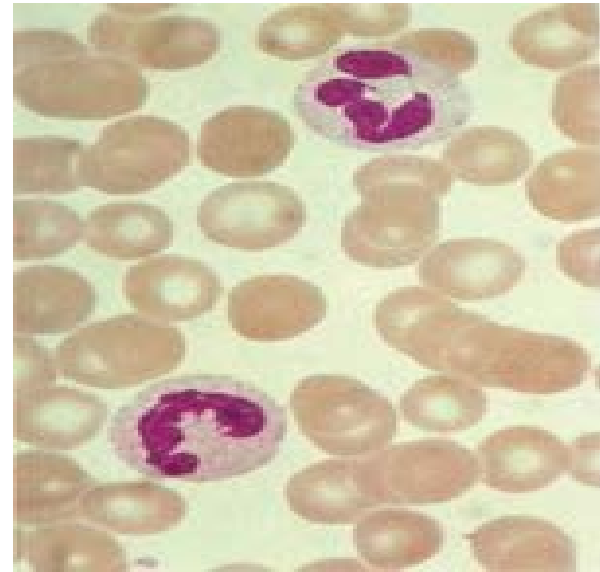
Δράσεις κορτιζόλης μεταβολισμό



▶ Αναστολή δράσης
ινοβλαστών με
συνέπεια απώλεια
κολλαγόνου,
λέπτυνση
δέρματος

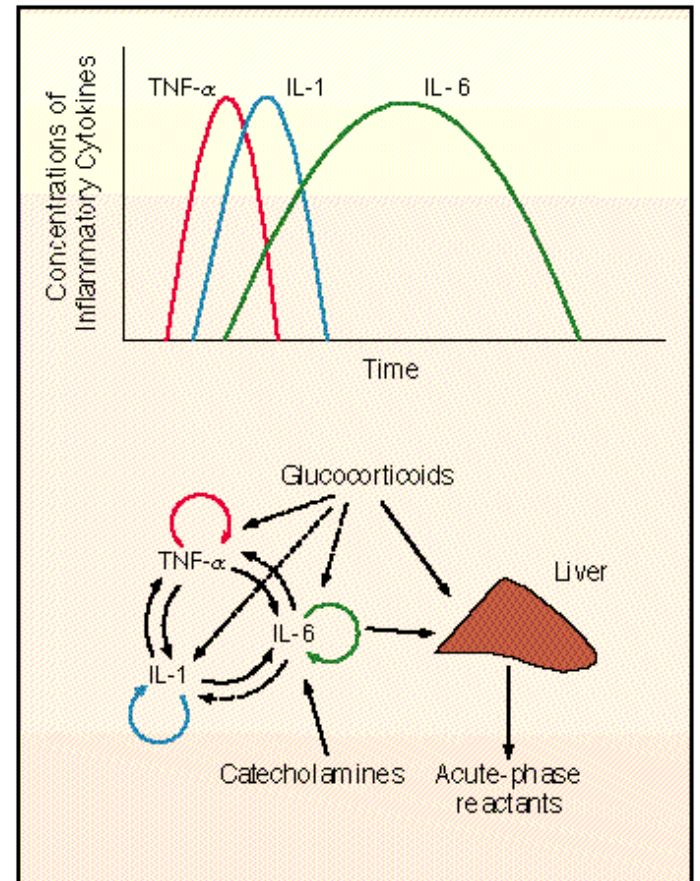
- ▶ Ελάττωση
απορρόφησης
ασβεστίου από
οστά
- ▶ Δευτεροπαθής
αύξηση έκκρισης
PTH
- ▶ Ελάττωση
σύνθεσης
βιταμίνης D
- ▶ Αρνητικό ισοζύγιο
Ca

- Επίδραση κινητικότητα και λειτουργικότητα Λευκών Αιμοσφαιρίων (WBC)
- PMN
- Λεμφοκύτταρα και ηωσινόφιλα ελαττώνονται
- Εμποδίζοντας μετανάστευση PMN καταστέλλουν την φλεγμονή



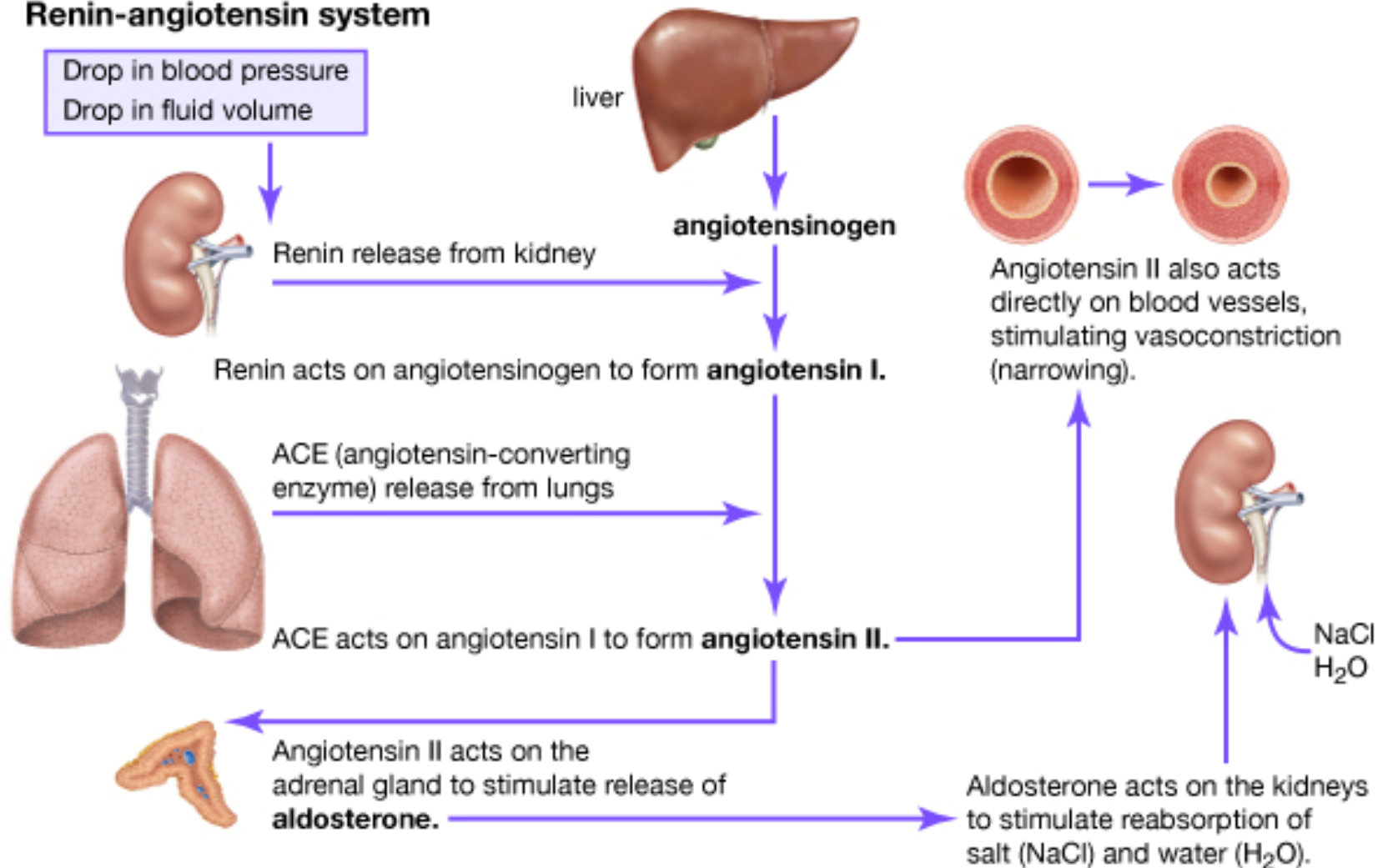
Καταστολή ενεργοποίησης ανοσοποιητικού συστήματος

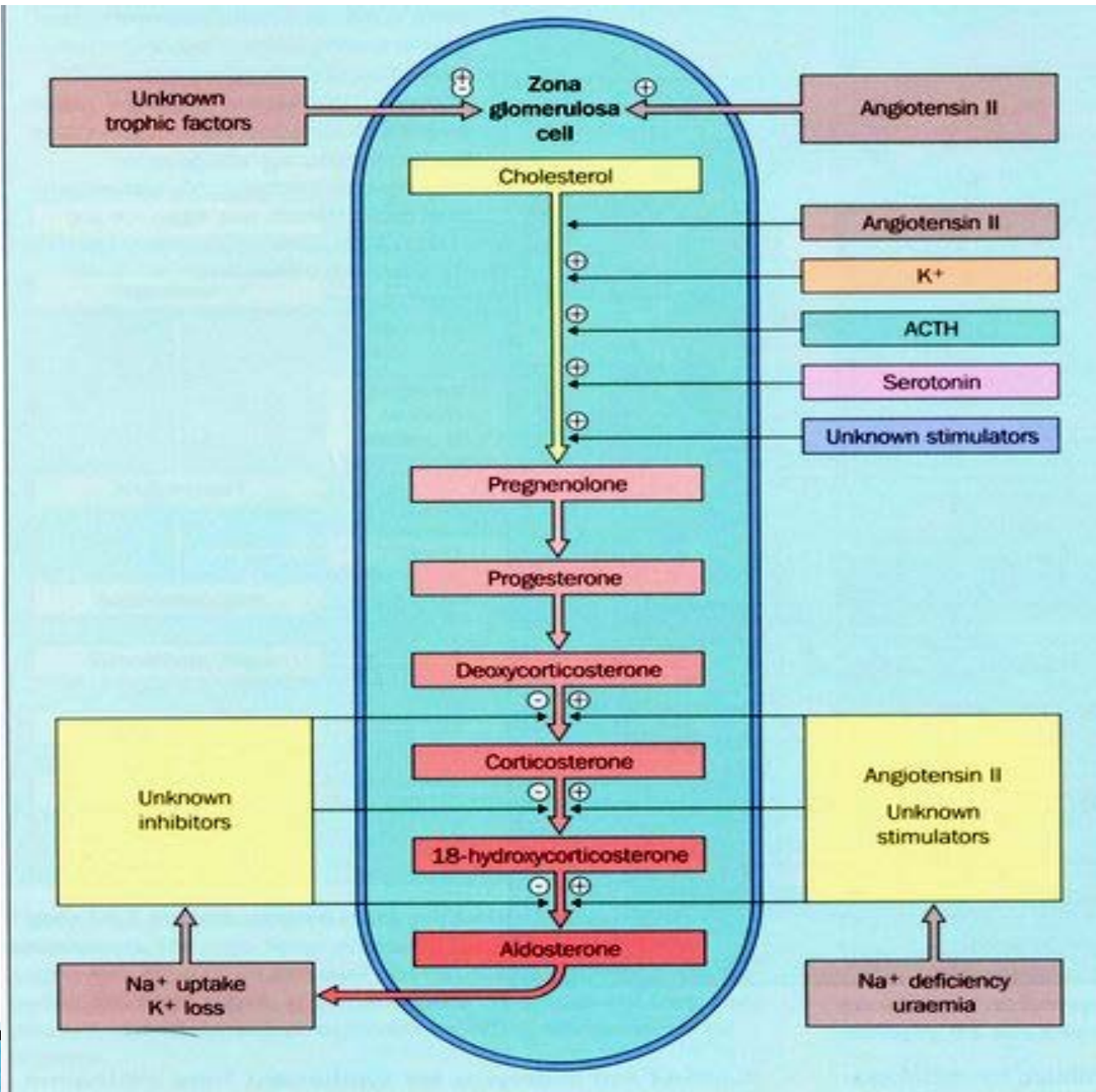
- ▶ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ : $TNF\alpha$, $IL-1$, $IL-6$, $IL-8$
- ▶ ΑΛΛΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

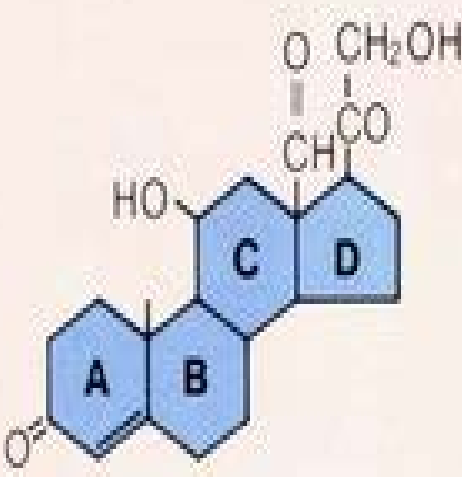


ΣΠΕΙΡΟΕΙΔΗΣ ΖΩΝΗ

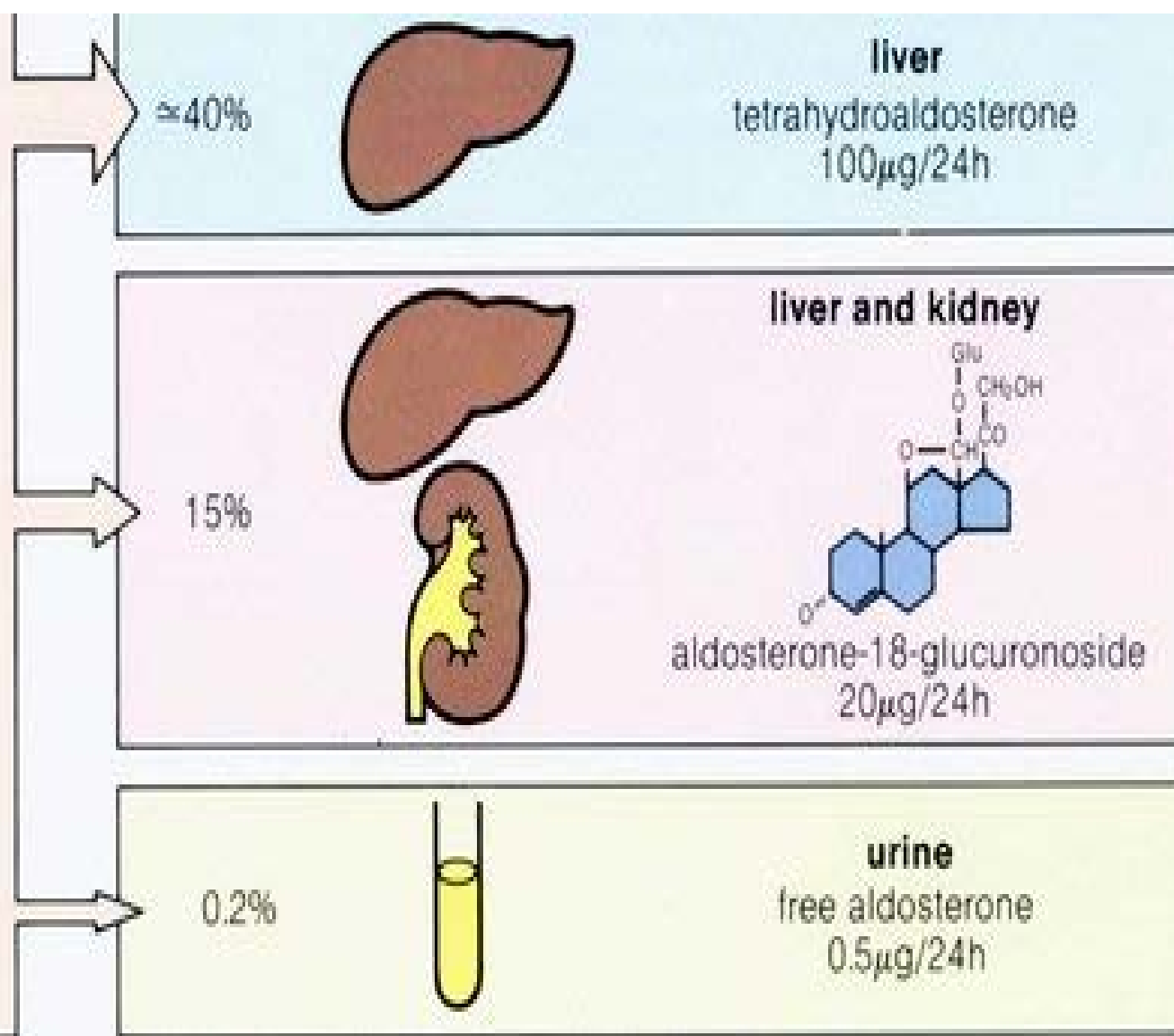
Renin-angiotensin system







aldosterone
100-200 μ g/24h



\approx 40%

liver

tetrahydroaldosterone
100 μ g/24h

15%

liver and kidney

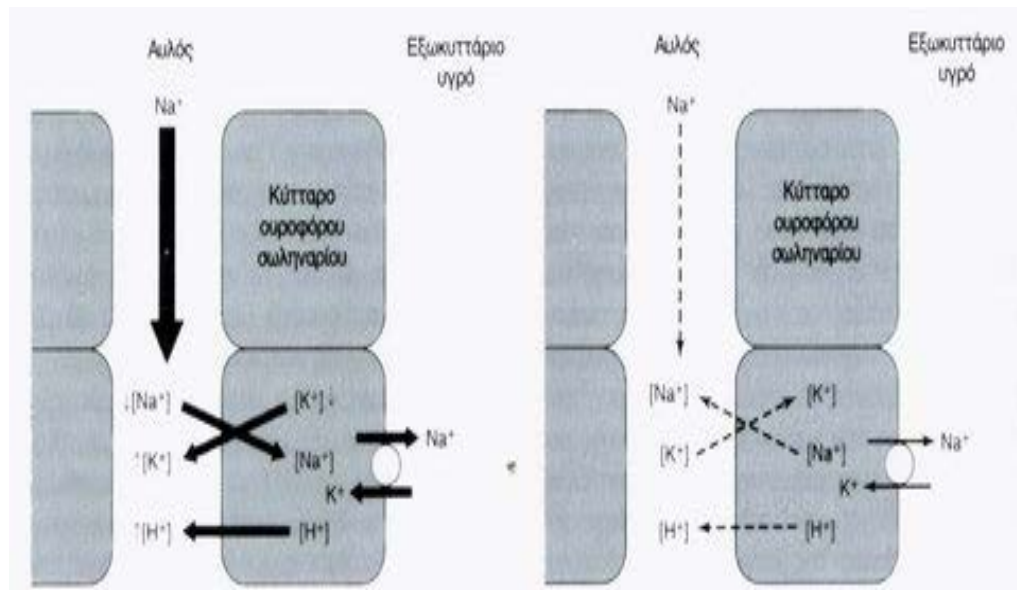
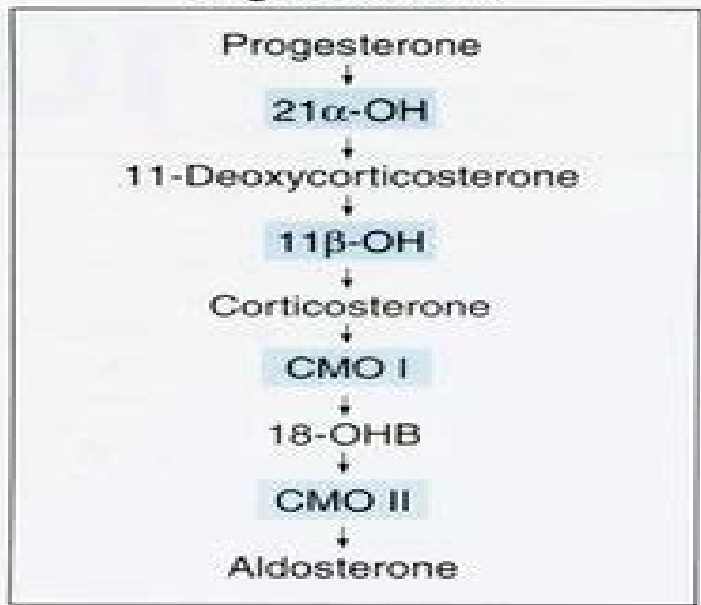
aldosterone-18-glucuronoside
20 μ g/24h

0.2%

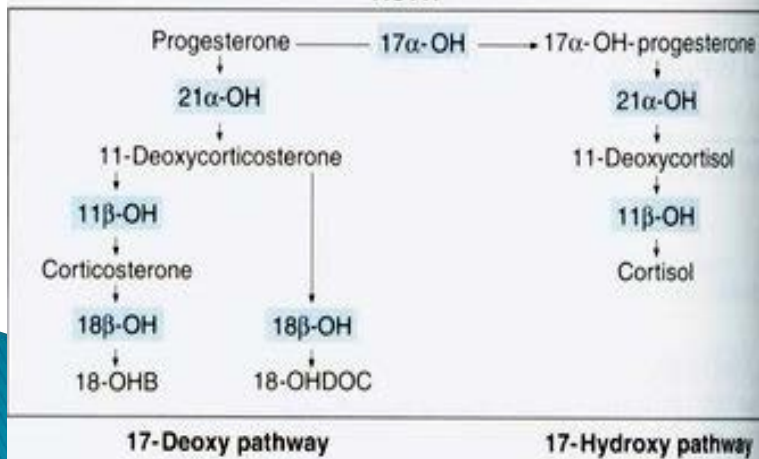
urine

free aldosterone
0.5 μ g/24h

ZONA GLOMERULOSA Angiotensin / K⁺

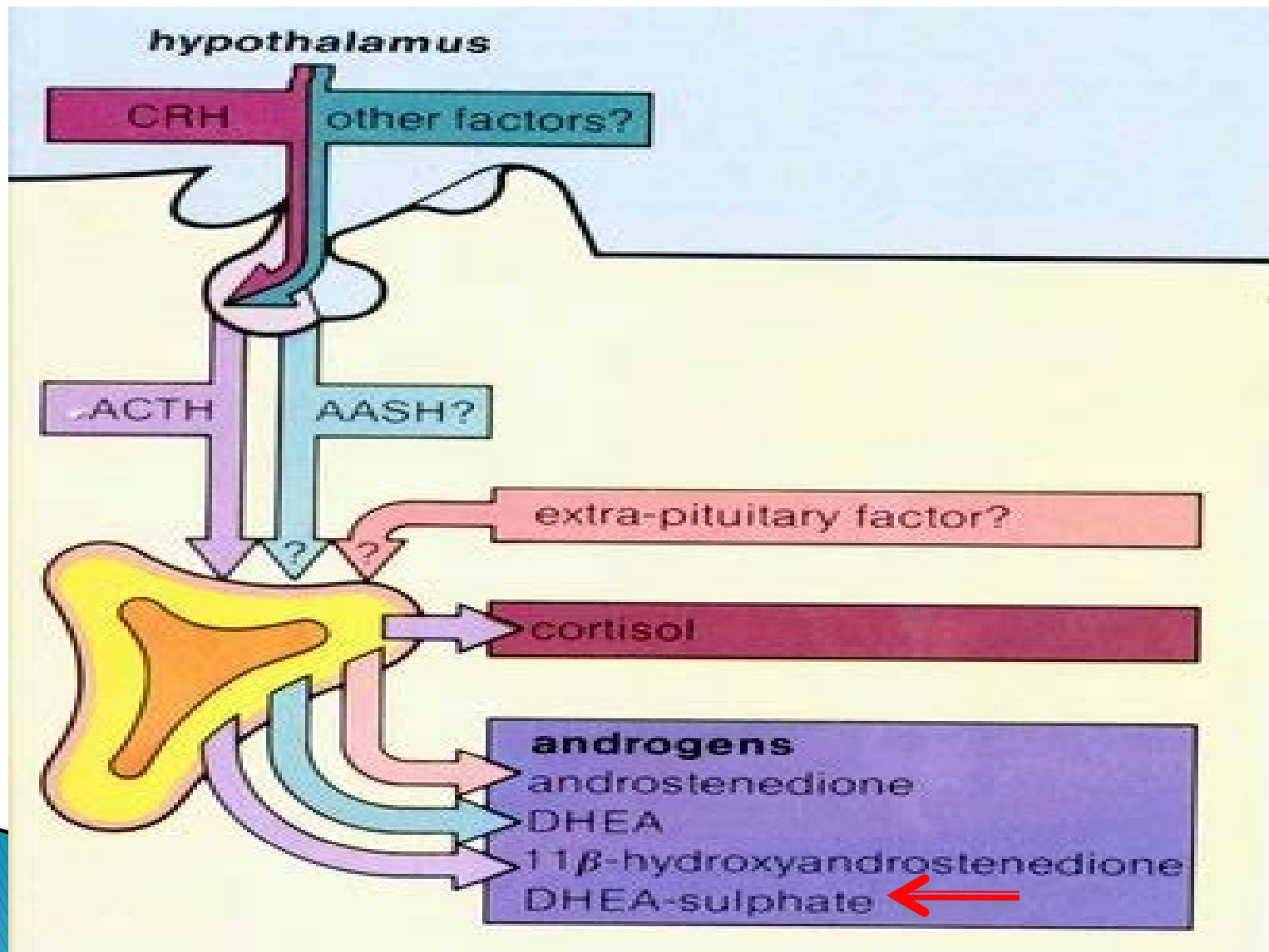


ZONA FASCICULATA ACTH



ΔΙΚΤΥΩΤΗ ΖΩΝΗ

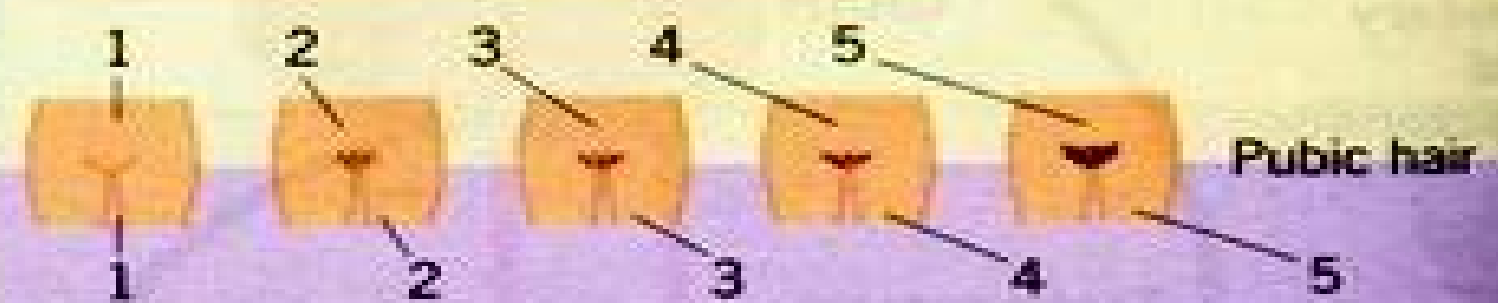
Βιοσύνθεση ανδρογόνων





Breast stage

Female



Male



Testicular volume

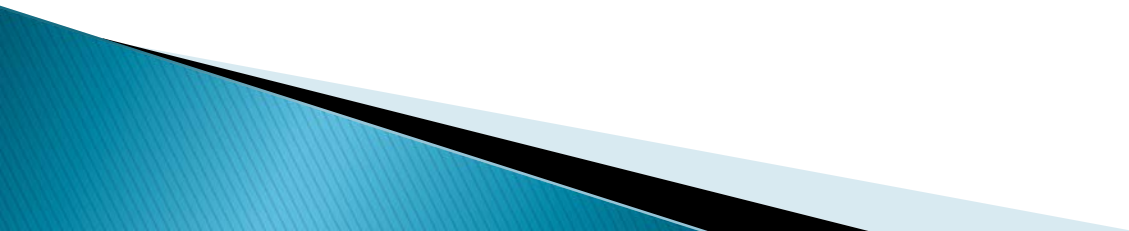


10 11 12 13 14 15 16 17

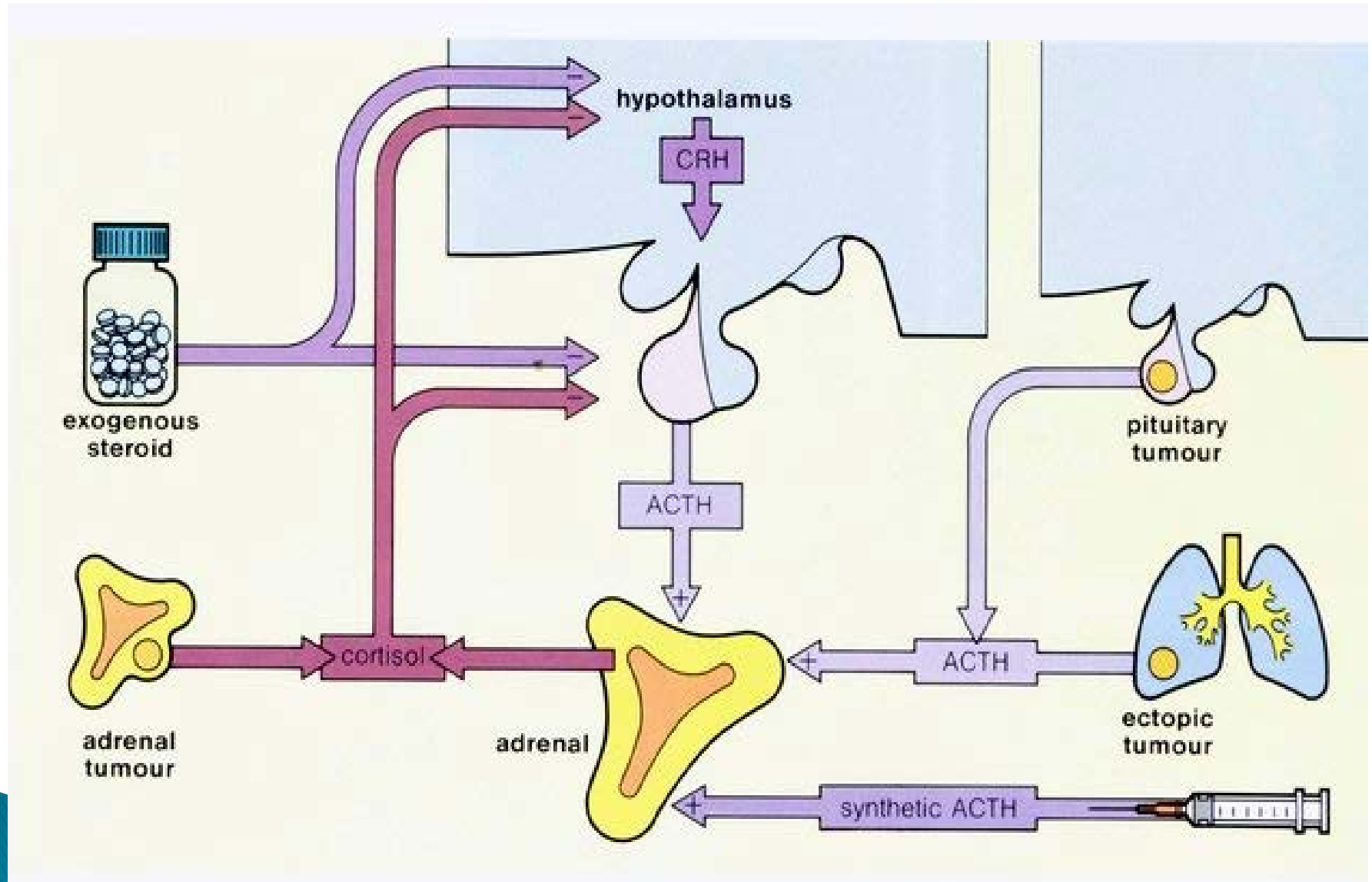
Age (years)

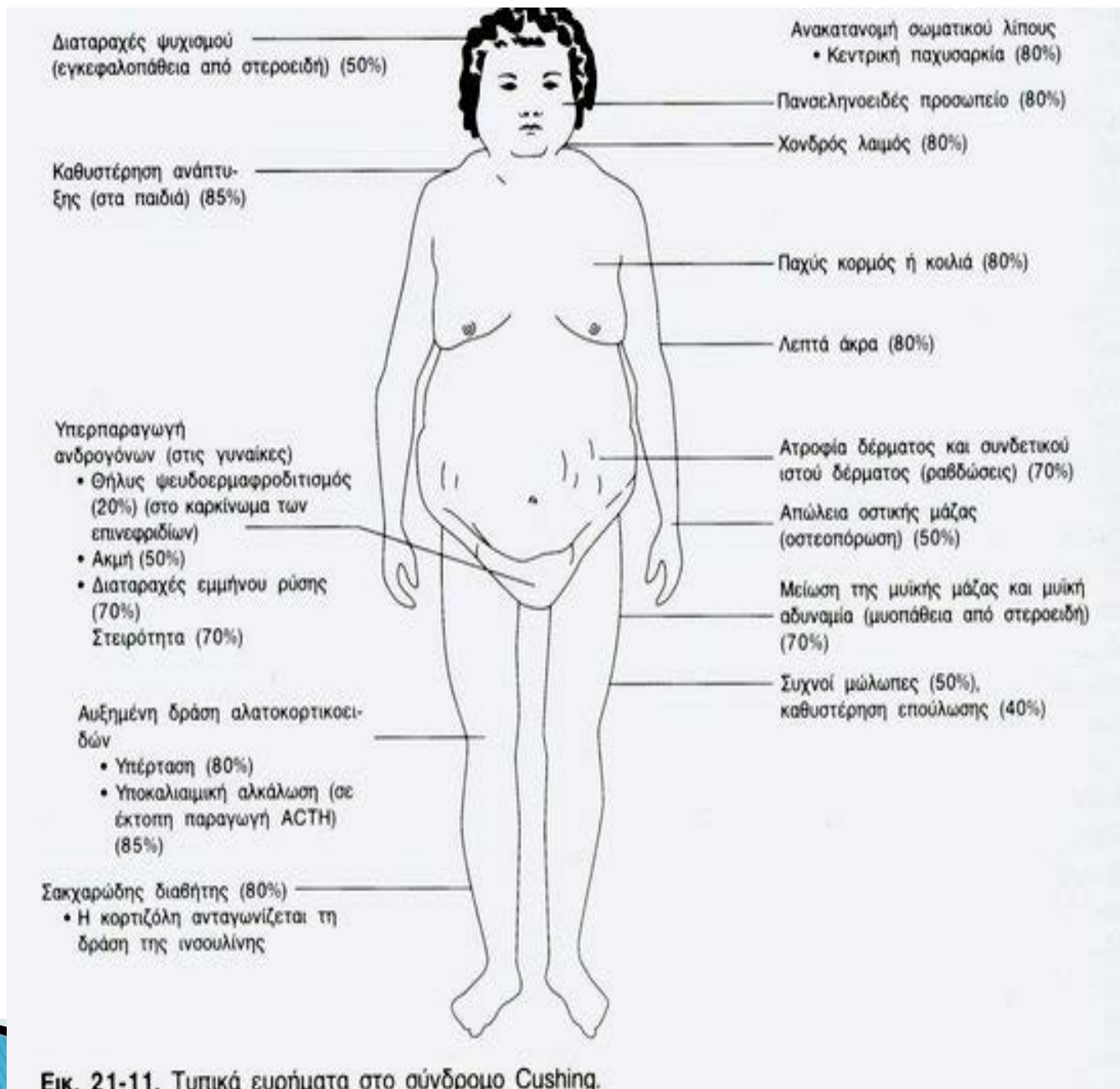
**ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΦΛΟΙΩΔΟΥΣ
ΜΟΙΡΑΣ ΤΩΝ
ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ**

Υπερέκκριση κορτιζολης



Συνήθη αίτια





Εικ. 21-11. Τυπικά ευρήματα στο σύνδρομο Cushing.

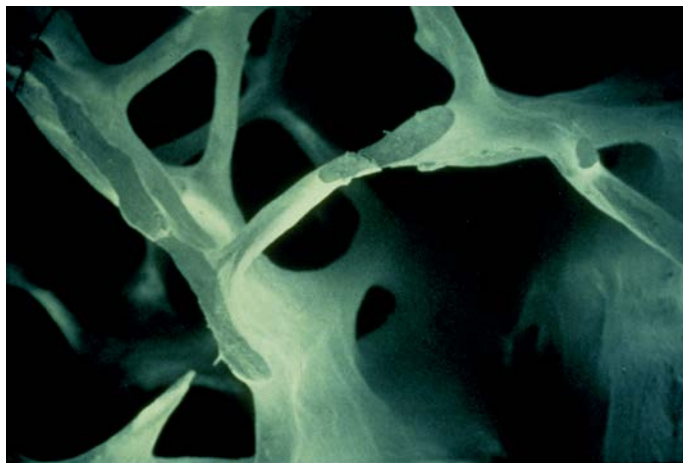
Cushing's syndrome



Cushing's syndrome







A

Cushing's syndrome suspected

Overnight 1 mg DST

AM cortisol $\geq 1.8 \mu\text{g/dL}$

AM cortisol $< 1.8 \mu\text{g/dL}$ → Normal

24-hour urine free cortisol

Normal

Repeat if high
index of suspicion

Elevated

Endocrinology
consultation



Cushing Syndrome
Suspected

24-h Urine Free Cortisol Level
▲ Filtered Load of Cortisol

and/or

11 p.m. Salivary Cortisol Level
Disrupted Circadian Rhythm

and/or

**Low-Dose Dexamethasone
Suppression Test**
Attenuated Negative Feedback

Normal Results

Equivocal Results

Abnormal Results

Cushing Syndrome
Excluded

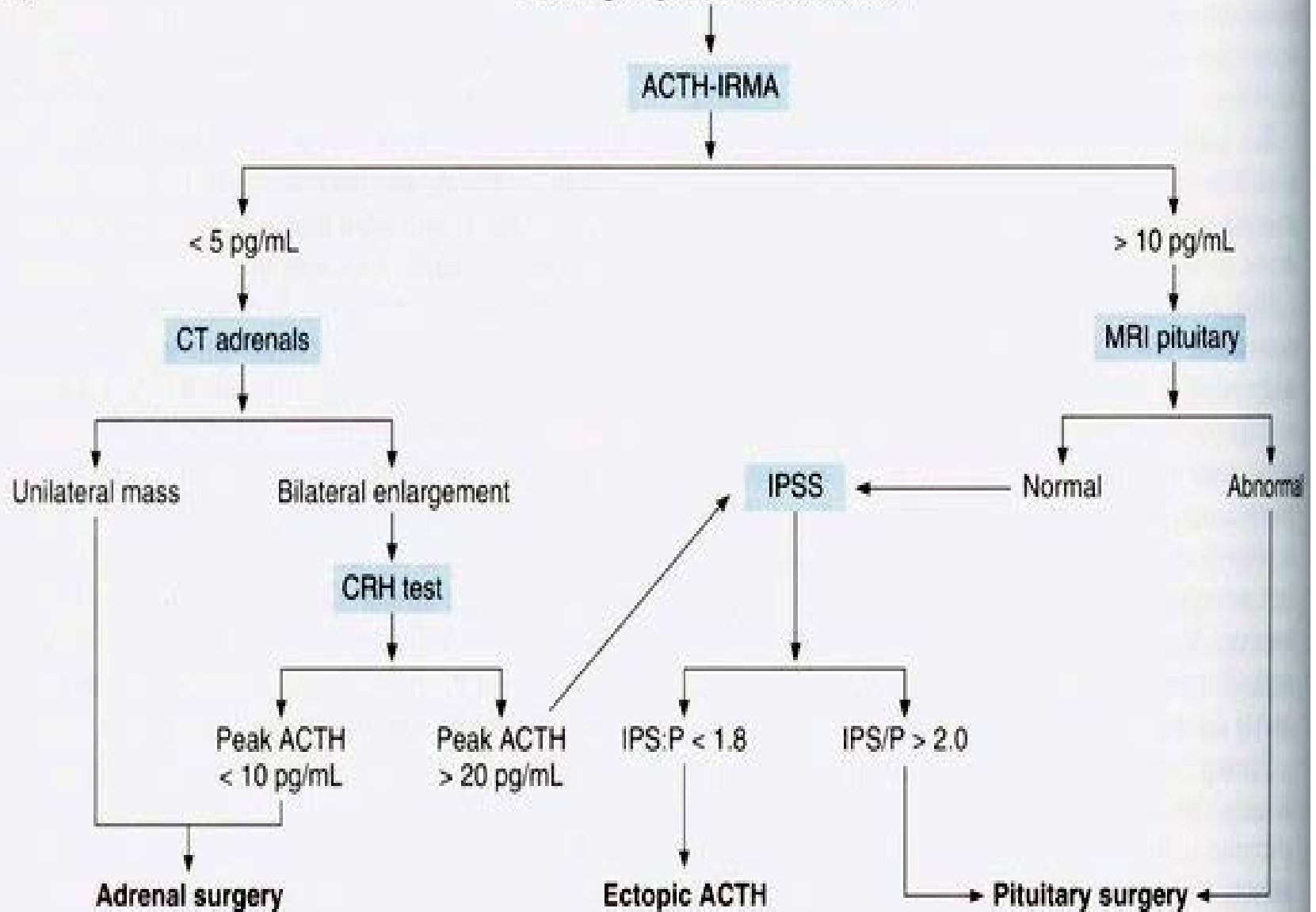
(Repeat Testing if
High Index of Suspicion)

Dexamethasone CRH Test

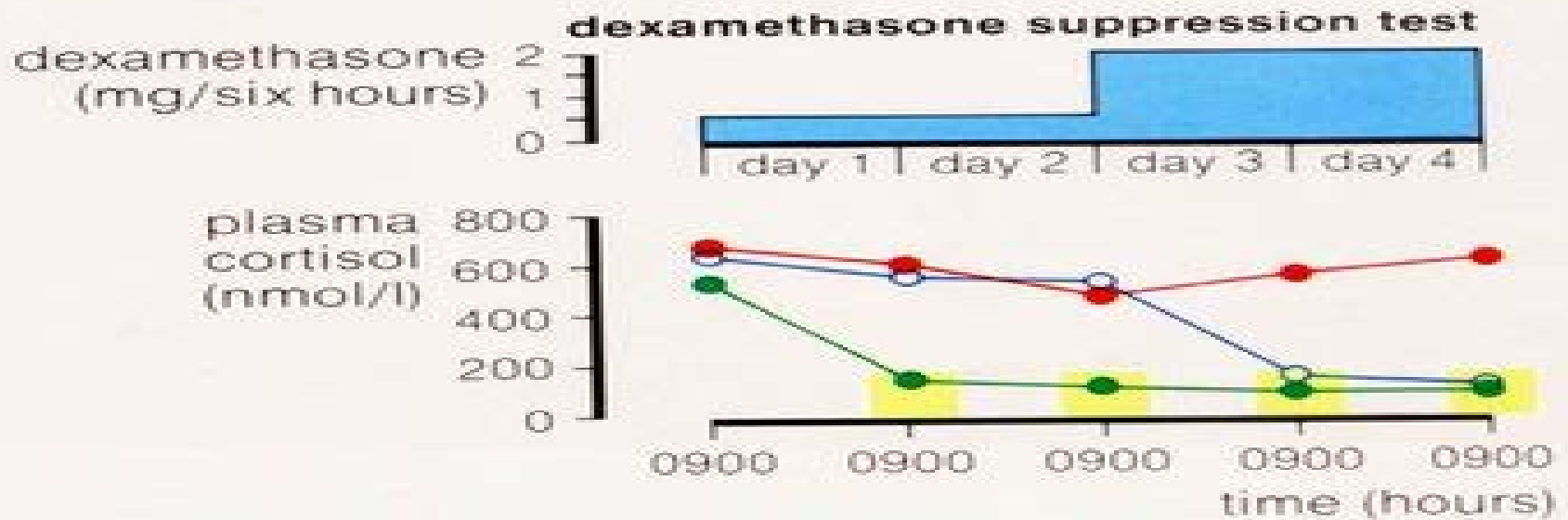
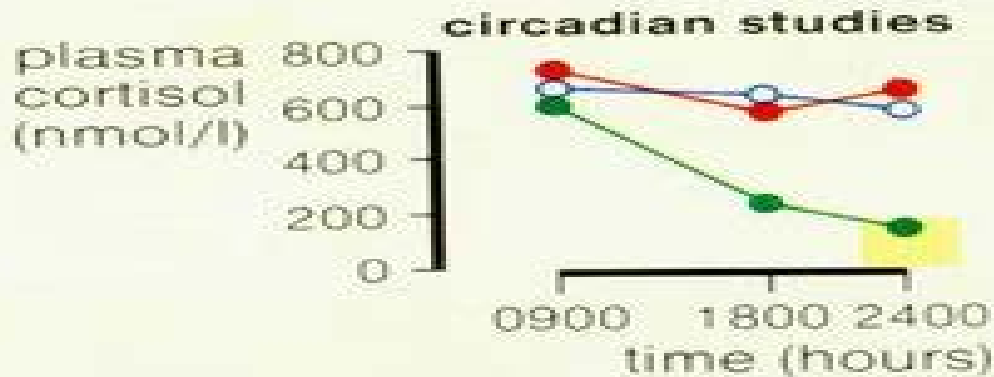
Cushing Syndrome
Established

B

Cushing's syndrome established



Διάγνωση



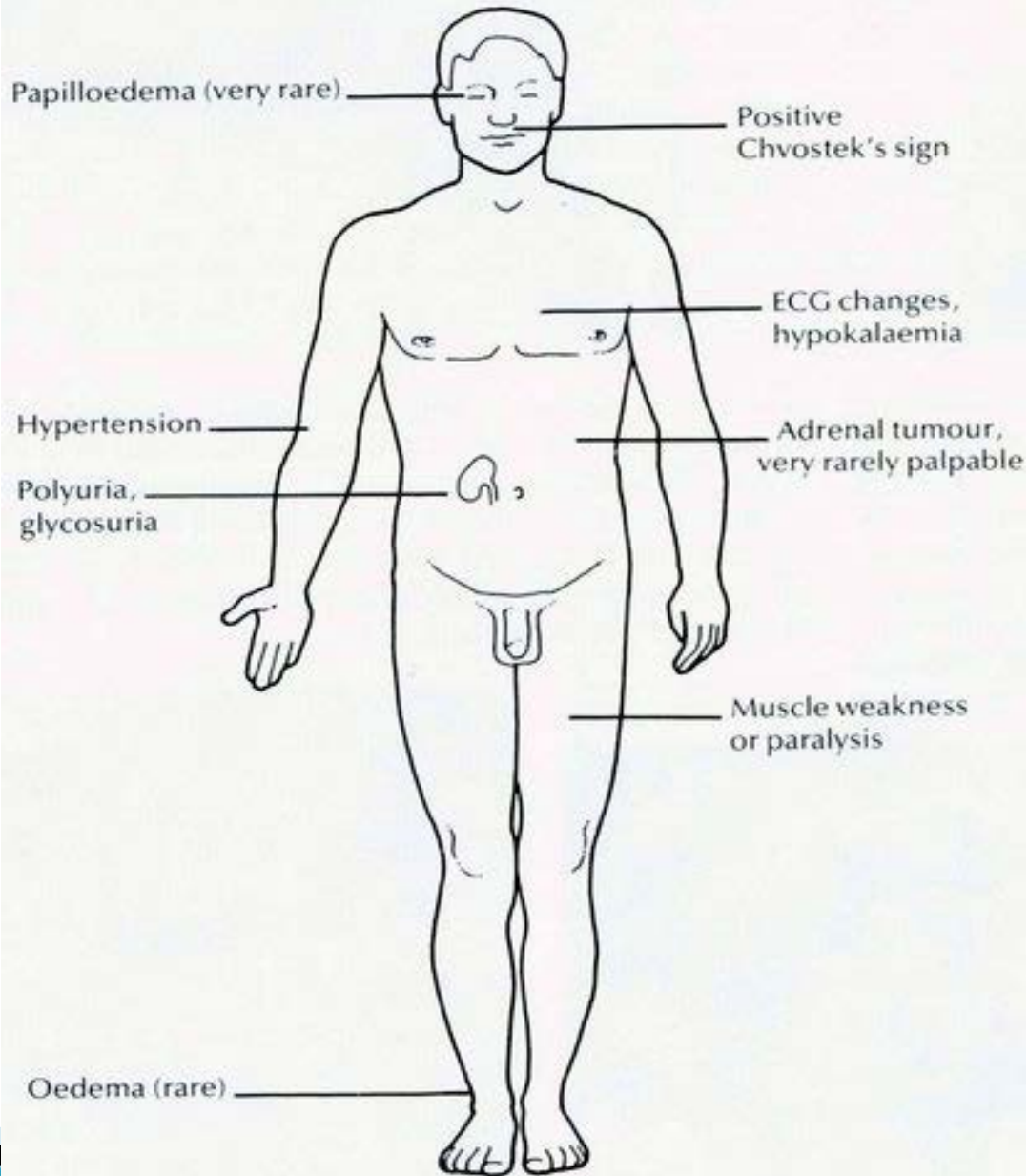
normal range

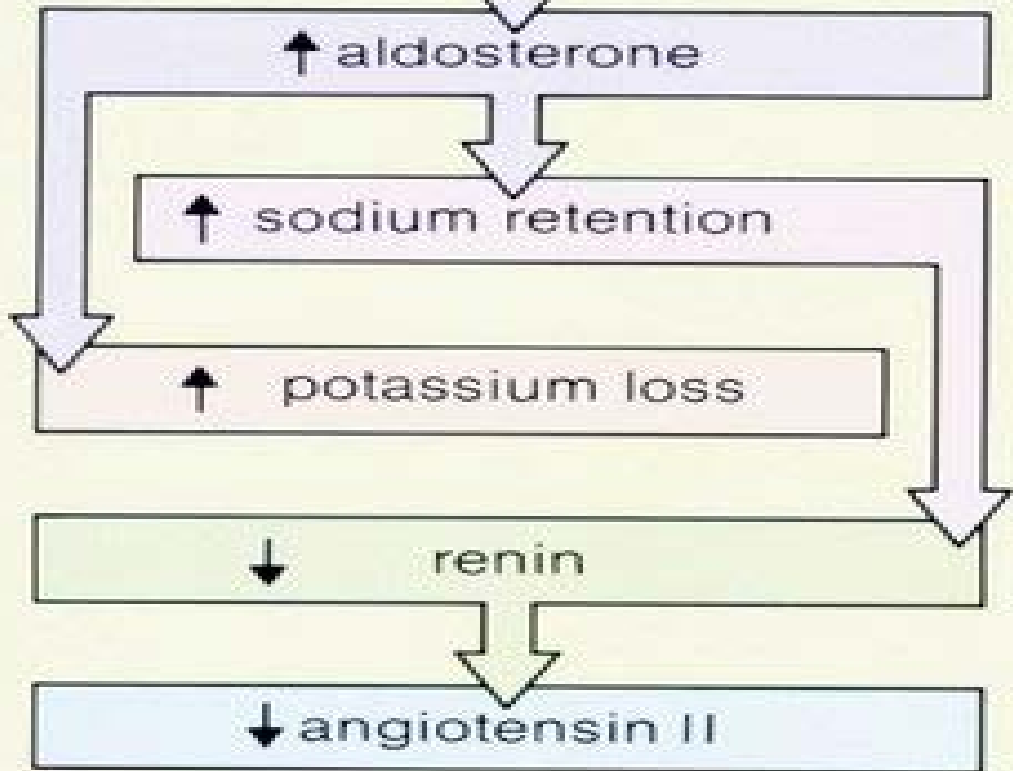
normal

pituitary-dependent disease

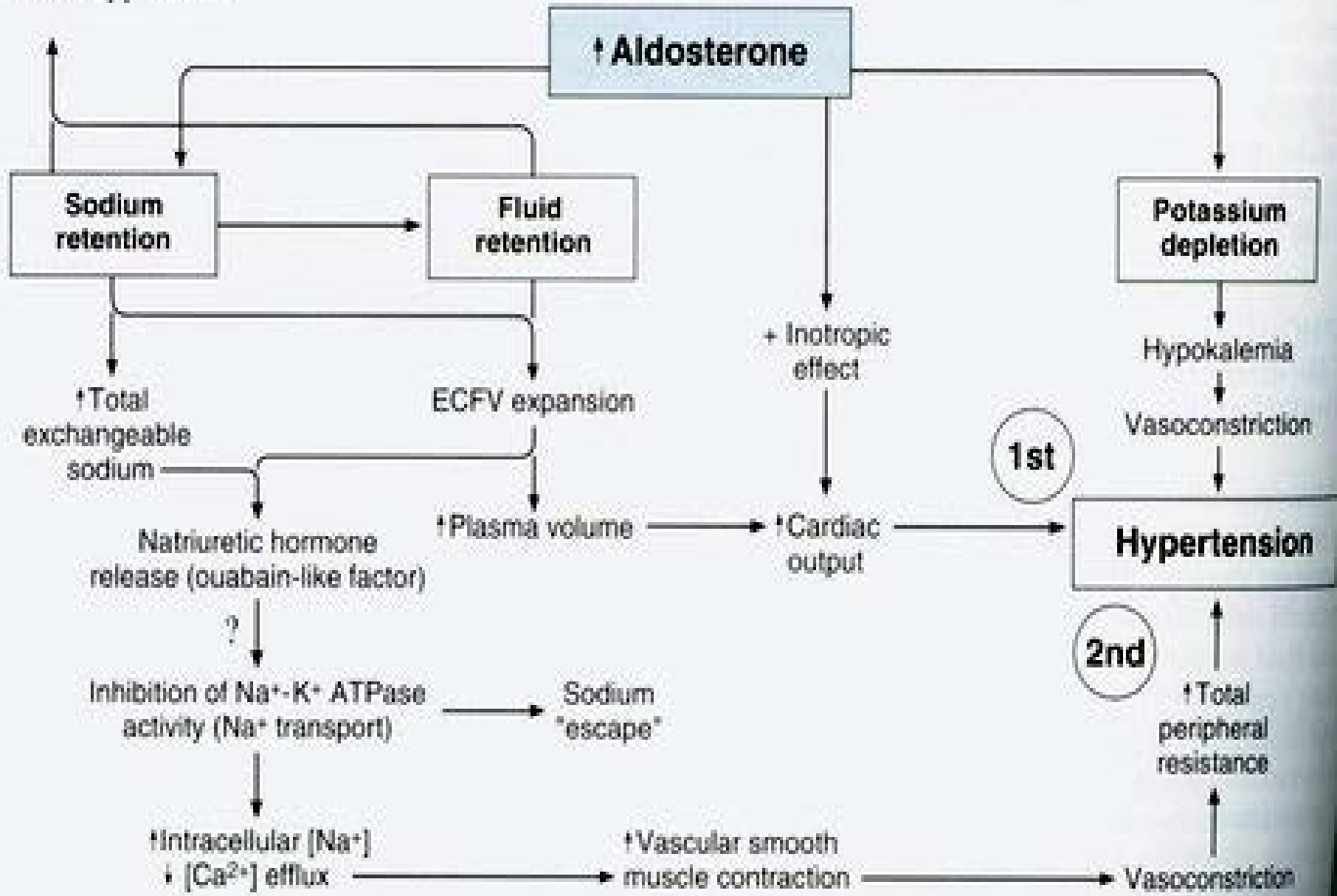
ectopic ACTH syndrome

Primary aldosteronism





Renin suppression



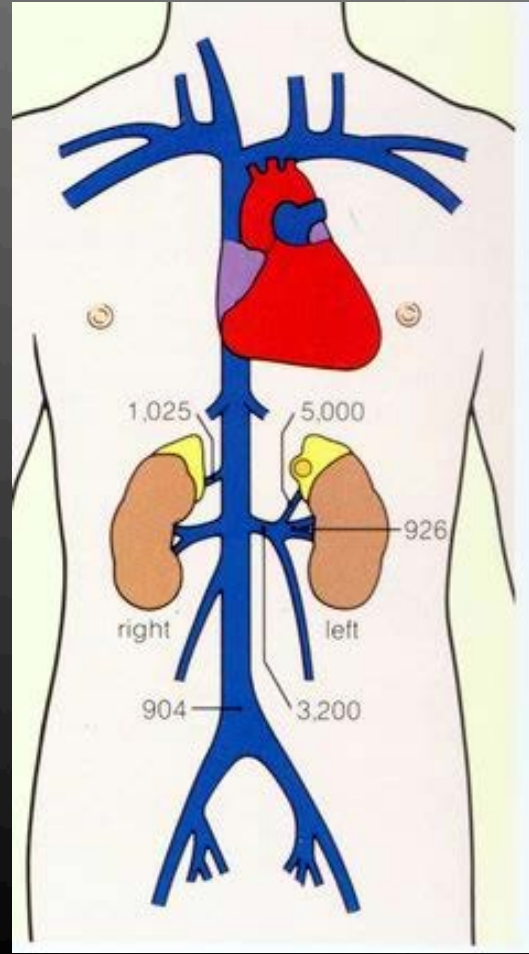
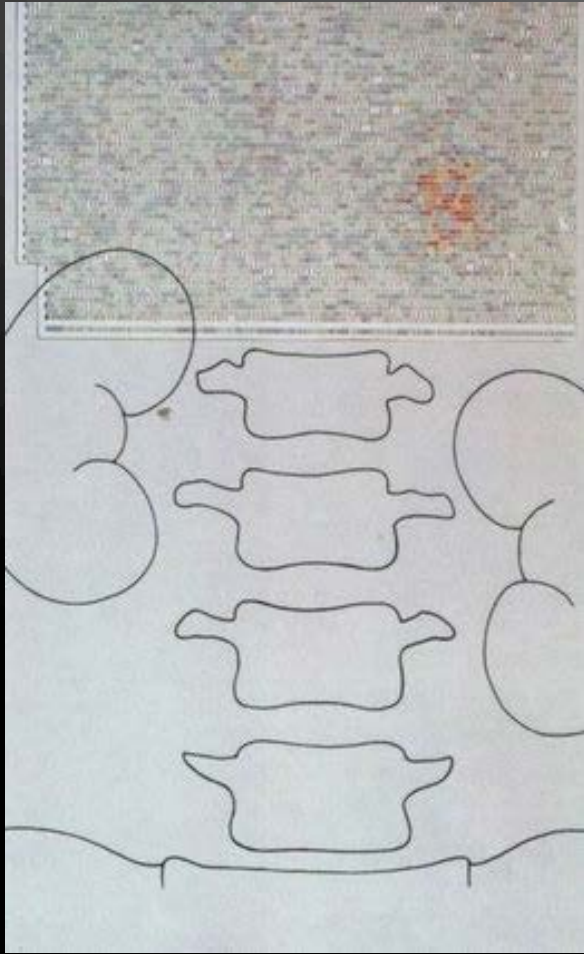


Table 5. Medications With Minimal Effects on Plasma Aldosterone Levels That Can Control Hypertension During Case Finding and Confirmatory Testing for PA

Drug	Class	Usual Dose	Comments
Verapamil slow-release	Non-dihydropyridine slow-release antagonist calcium channel	90–120 mg twice daily	Use singly or in combination with the other agents listed in this table
Hydralazine	Vasodilator	10–12.5 mg twice daily, increasing as required	Commence verapamil slow-release first to prevent reflex tachycardia. Commencement at low doses reduces risk of side effects (including headaches, flushing, and palpitations)
Prazosin hydrochloride	α -Adrenergic blocker	0.5–1 mg two or three times daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension
Doxazosin mesylate	α -Adrenergic blocker	1–2 mg once daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension
Terazosin hydrochloride	α -Adrenergic blocker	1–2 mg once daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension

[Adapted from J. W. Funder et al: Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3266–3281 (3), with permission. © Endocrine Society.]

Table 6. ARR Cutoff Values, Depending on Assay and Based on Whether PAC, PRA, and DRC Are Measured in Conventional or Système International (SI) Units

	PRA, ng/mL/h	PRA, pmol/L/min	DRC, mU/L^a	DRC, ng/L^a
PAC (as ng/dL)	20	1.6	2.4	3.8
	30 ^b	2.5	3.7	5.7
	40	3.1	4.9	7.7
PAC (as pmol/L)	750 ^b	60	91	144
	1000	80	122	192

Υπερανδρογοναιμία

CHOLESTEROL

STAR

PREGNENOLONE

CYP17

17-HYDROXPREGNENOLONE

CYP17

DEHYDROEPIANDROSTERONE

HSD3B2

PROGESTERONE

→

17-HYDROXYPROGESTERONE

HSD3B2

HSD3B2

ANDROSTENEDIONE

CYP21

DOC

CYP21

11-DEOXYCORTISOL

HSD17B3

TESTOSTERONE

CYP19

ESTRONE

CYP11B2

CORTICOSTERONE

CYP11B1

CORTISOL

TESTIS

HSD17B1

ESTRADIOL

18-HYDROXYCORTICOSTERONE

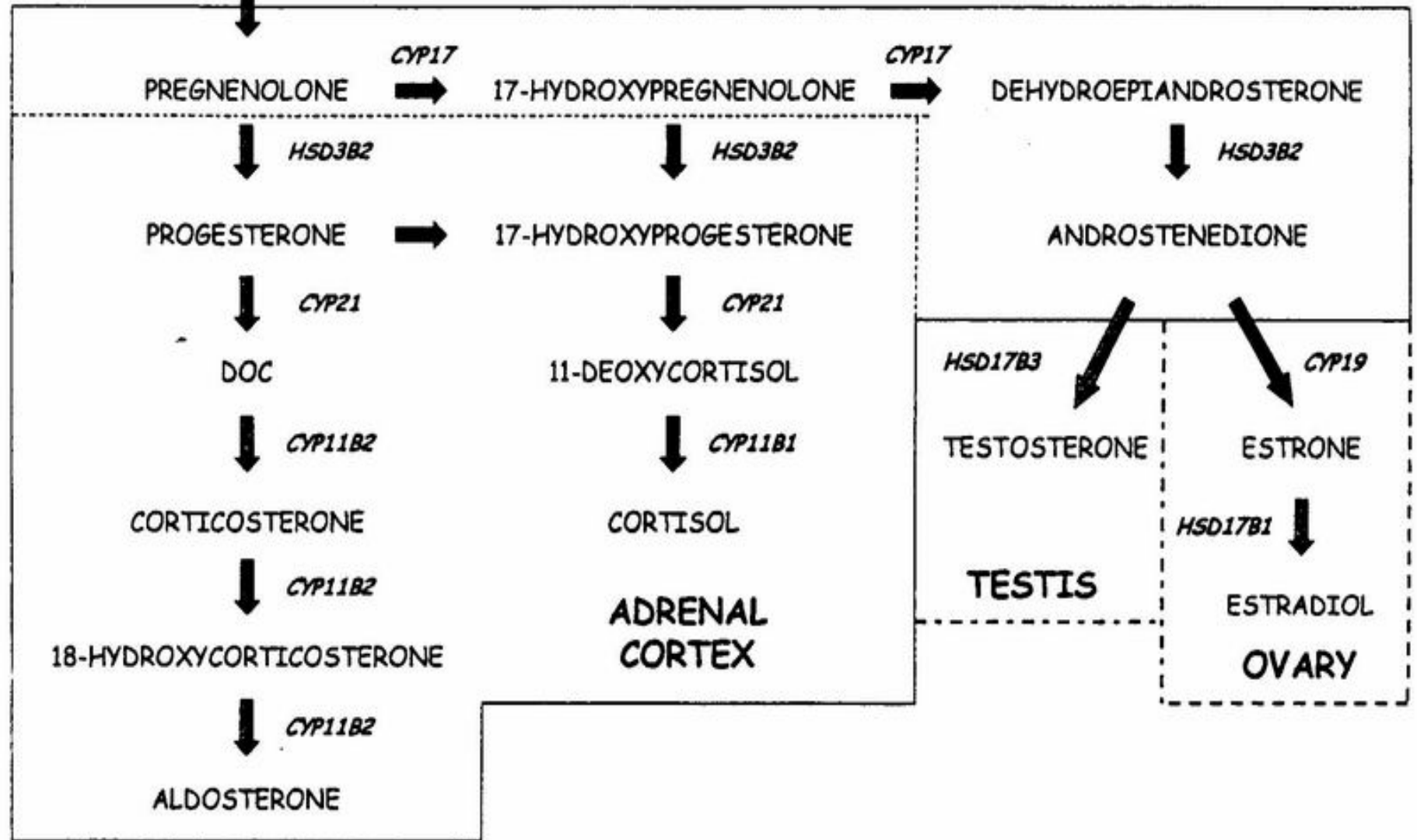
CYP11B2

ADRENAL
CORTEX

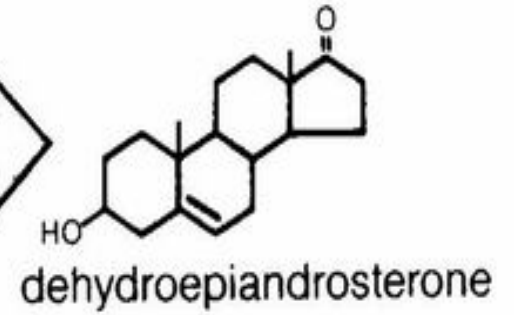
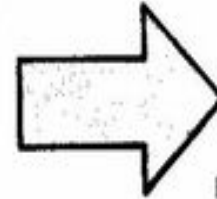
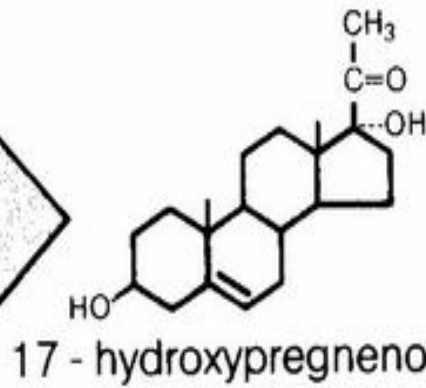
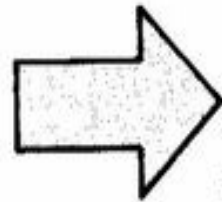
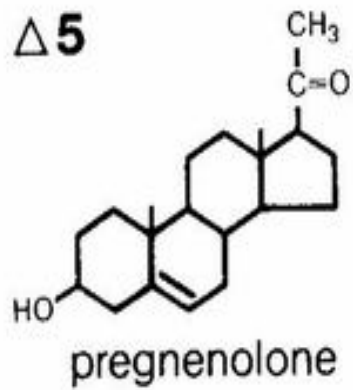
OVARY

CYP11B2

ALDOSTERONE

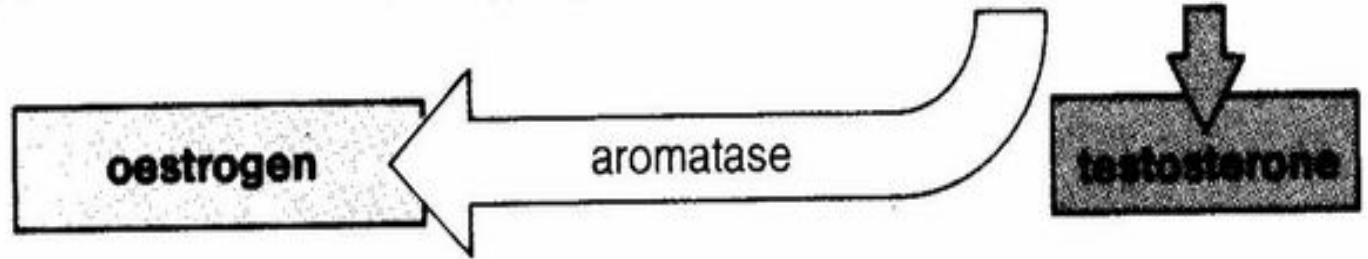
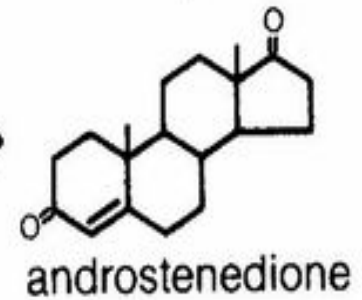
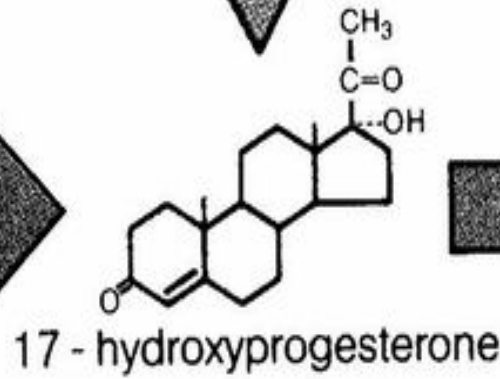
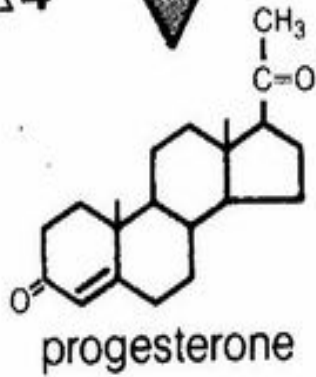


$\Delta 5$



3 β - hydroxysteroid dehydrogenase, $\Delta 5$ isomerase

$\Delta 4$



Symptoms Virilization



590



- ▶ Severe hirsutism
- ▶ Male type balding
- ▶ Deepening voice
- ▶ Clitoridomegaly





94



Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων

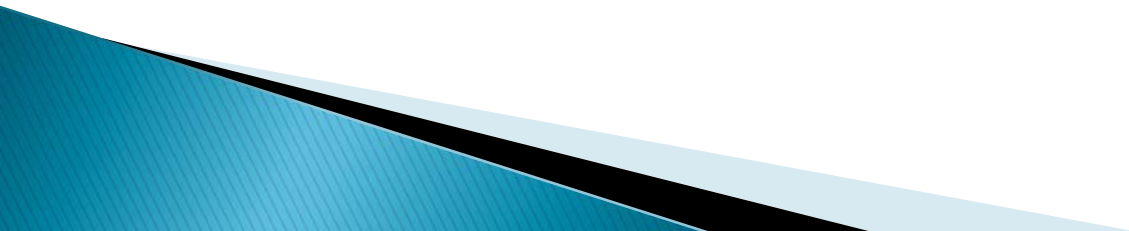
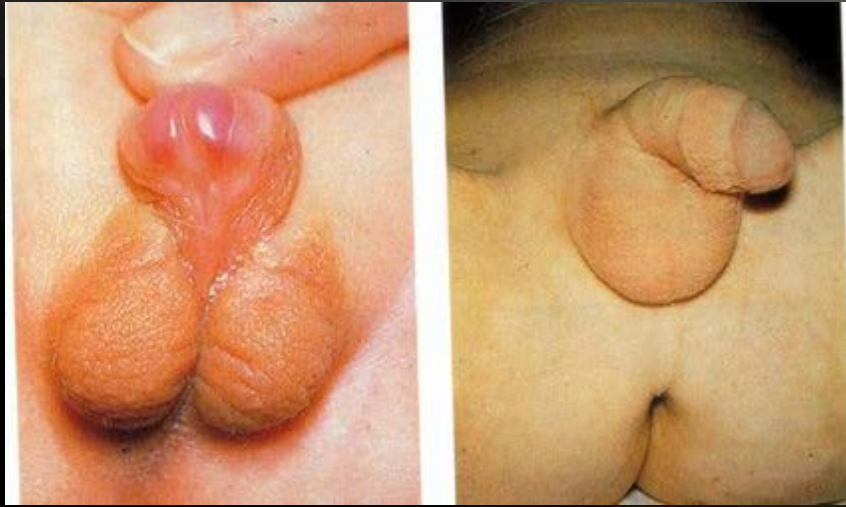
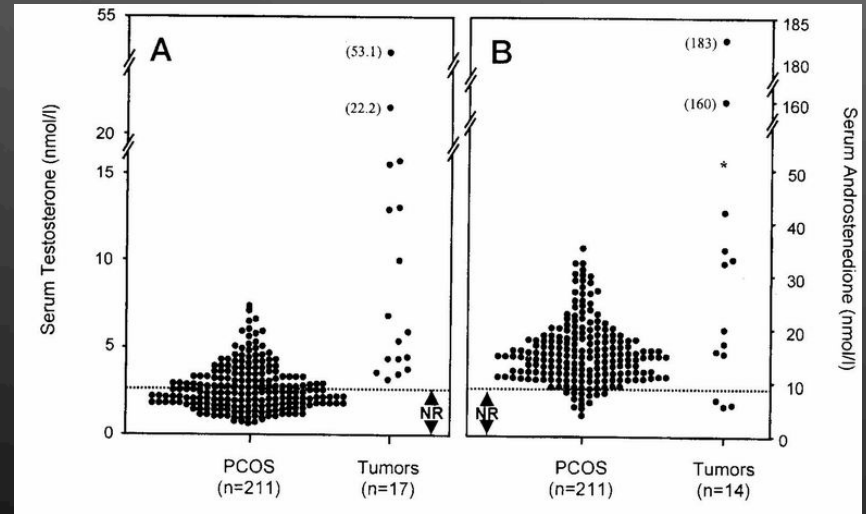
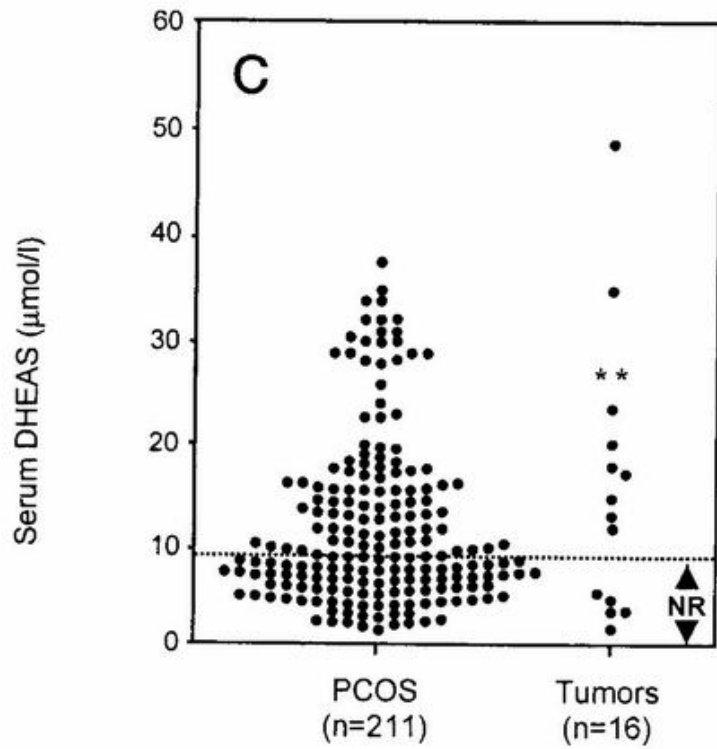
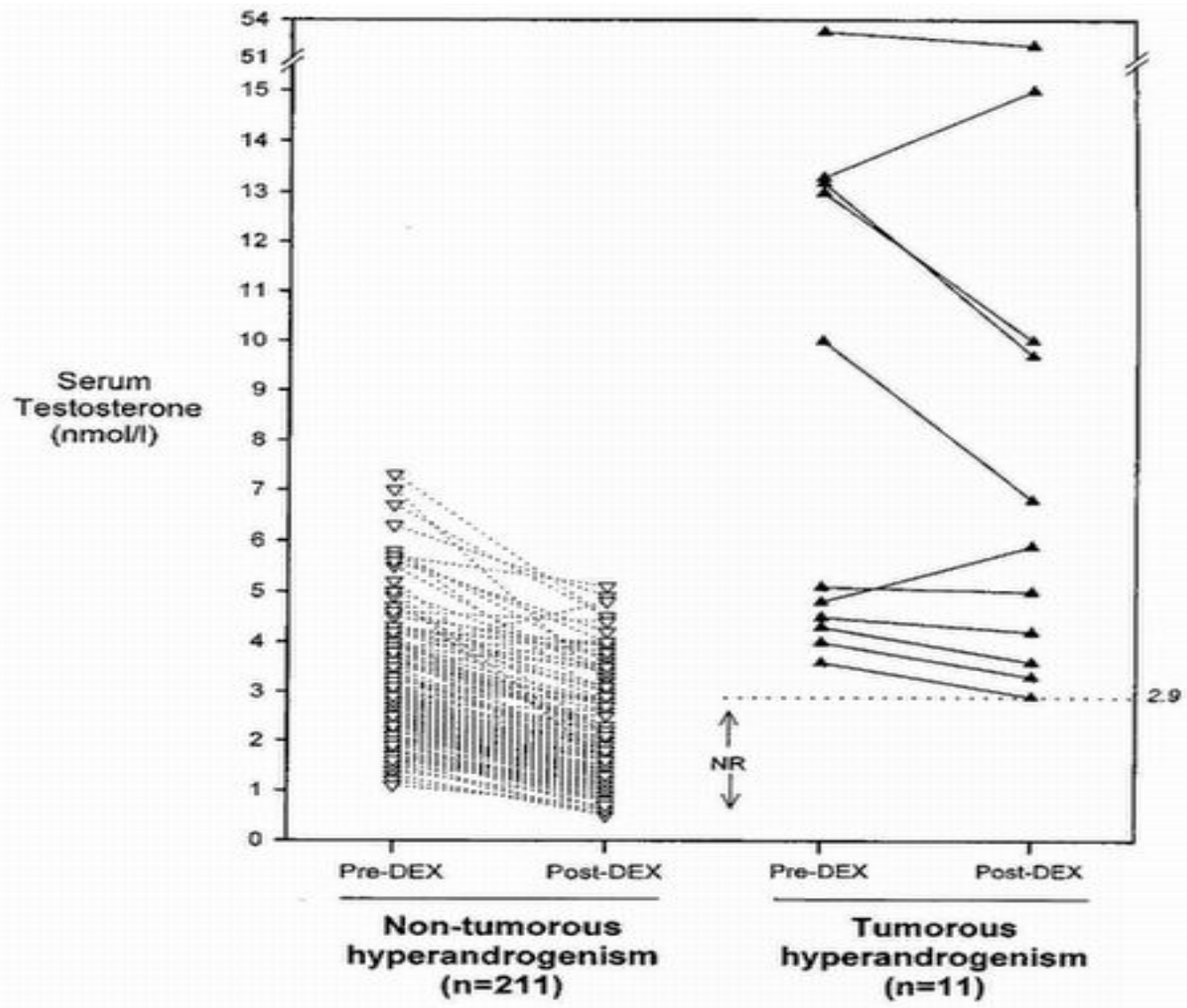


Table 14-5. Clinical manifestations of the various types of congenital adrenal hyperplasia.¹

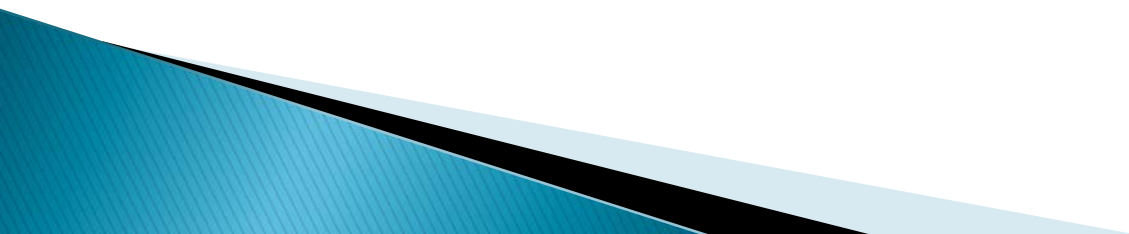
Enzymatic Defect	StAR ²		3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase		P450c17 (17 α -Hydroxylase)		P450c11 (11 β -Hydroxylase)		P450c21 (21 α -Hydroxylase)	
	Type VI		Type IV		Type V		Type III		Types II and I	
Chromosomal	XX	XY	XX	XY	XX	XY	XX	XY	XX	XY
External genitalia	Female	Female	Female (\pm clitorimegaly)	Ambiguous	Female	Female or ambiguous	Ambiguous ³	Male	Ambiguous ³	Male
Postnatal virilization	Puberty, secondary amenorrhea	Sexual infantilism at puberty	\pm	Mild to moderate	- (Sexual infantilism at puberty)		+		+	
Addisonian crises	+		\pm		-		-		+ in 80% (type II)	
Hypertension	-		-		+		+		-	



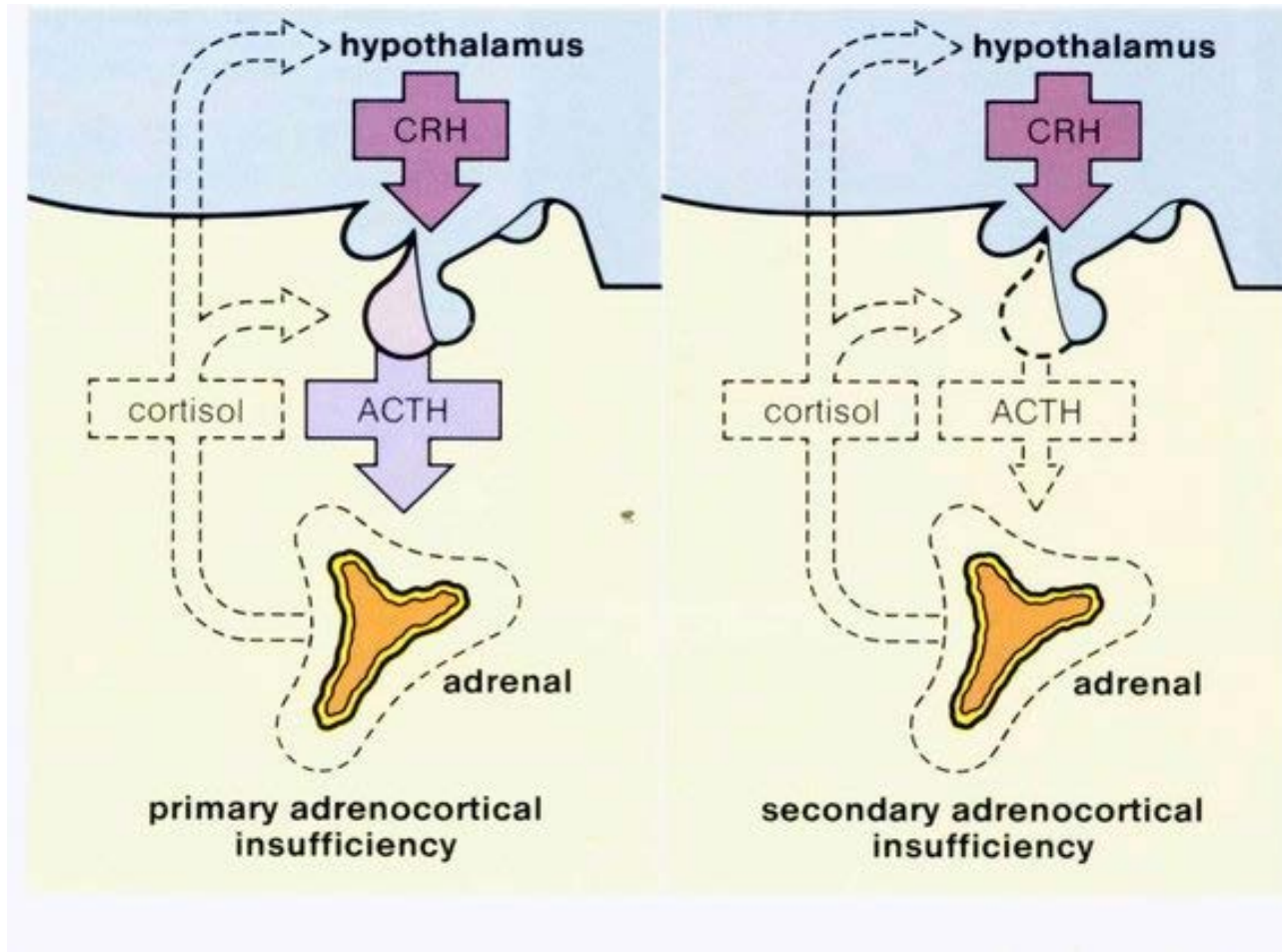




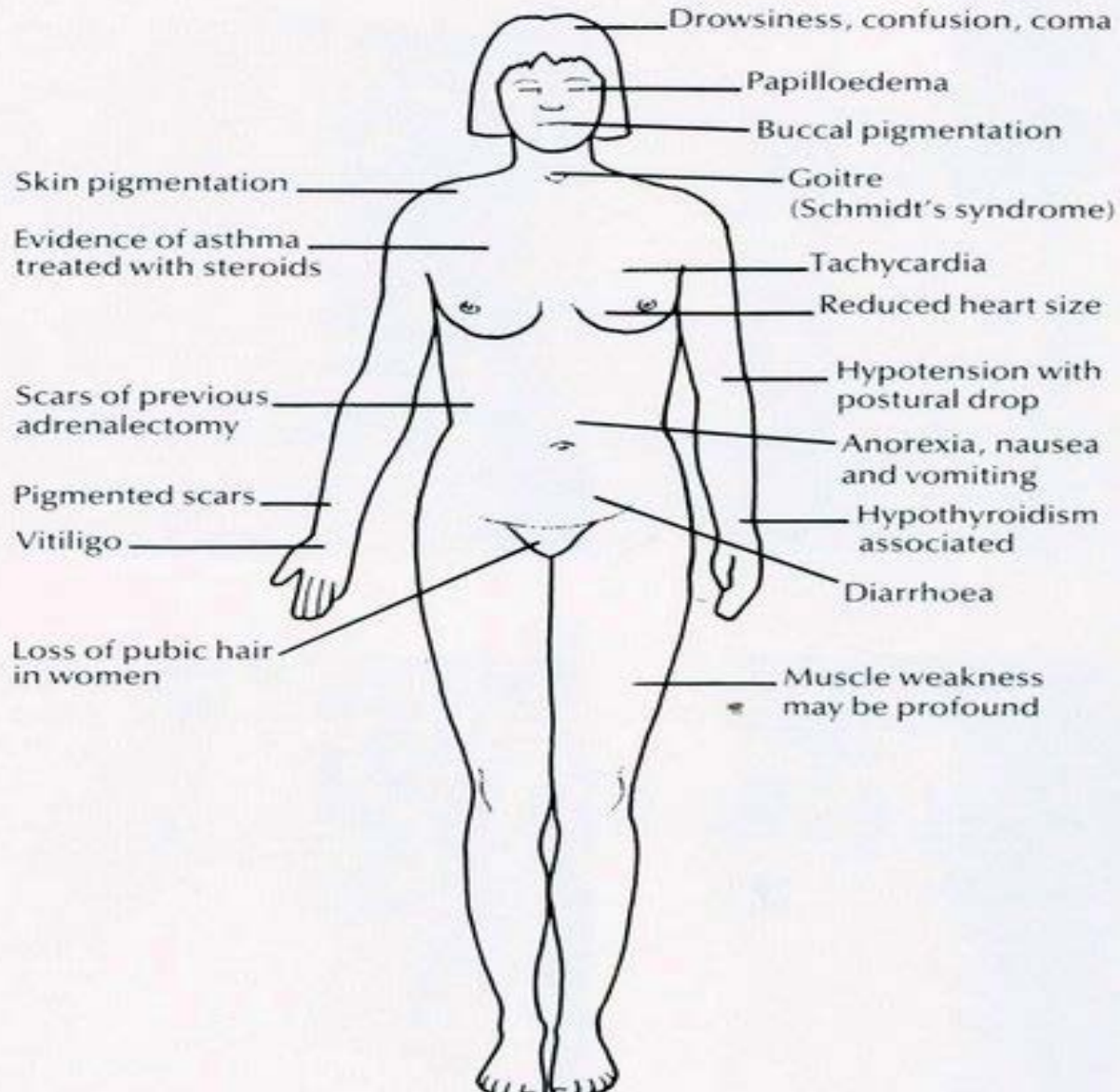
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΦΛΟΙΩΔΟΥΣ ΜΟΙΡΑΣ

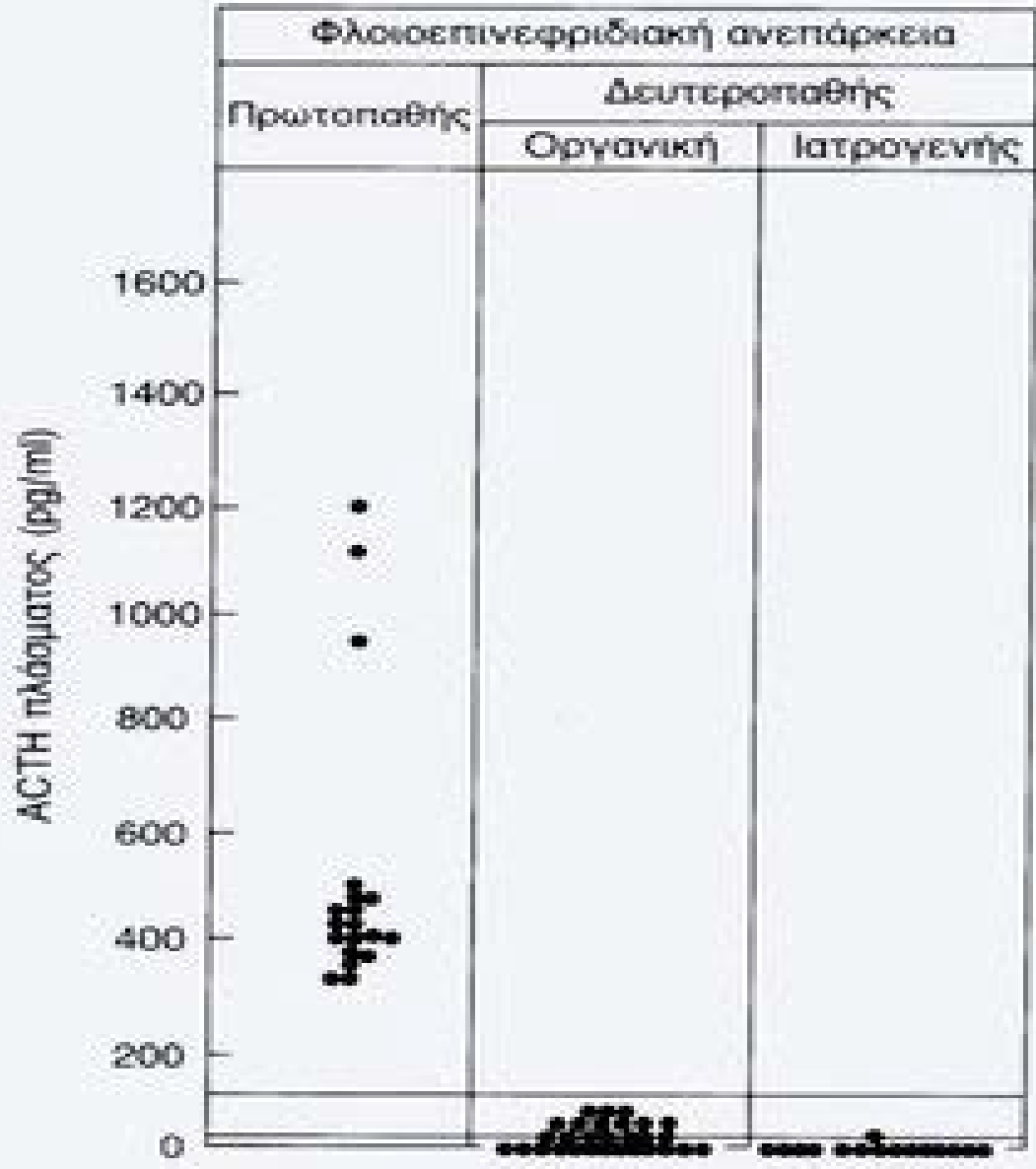


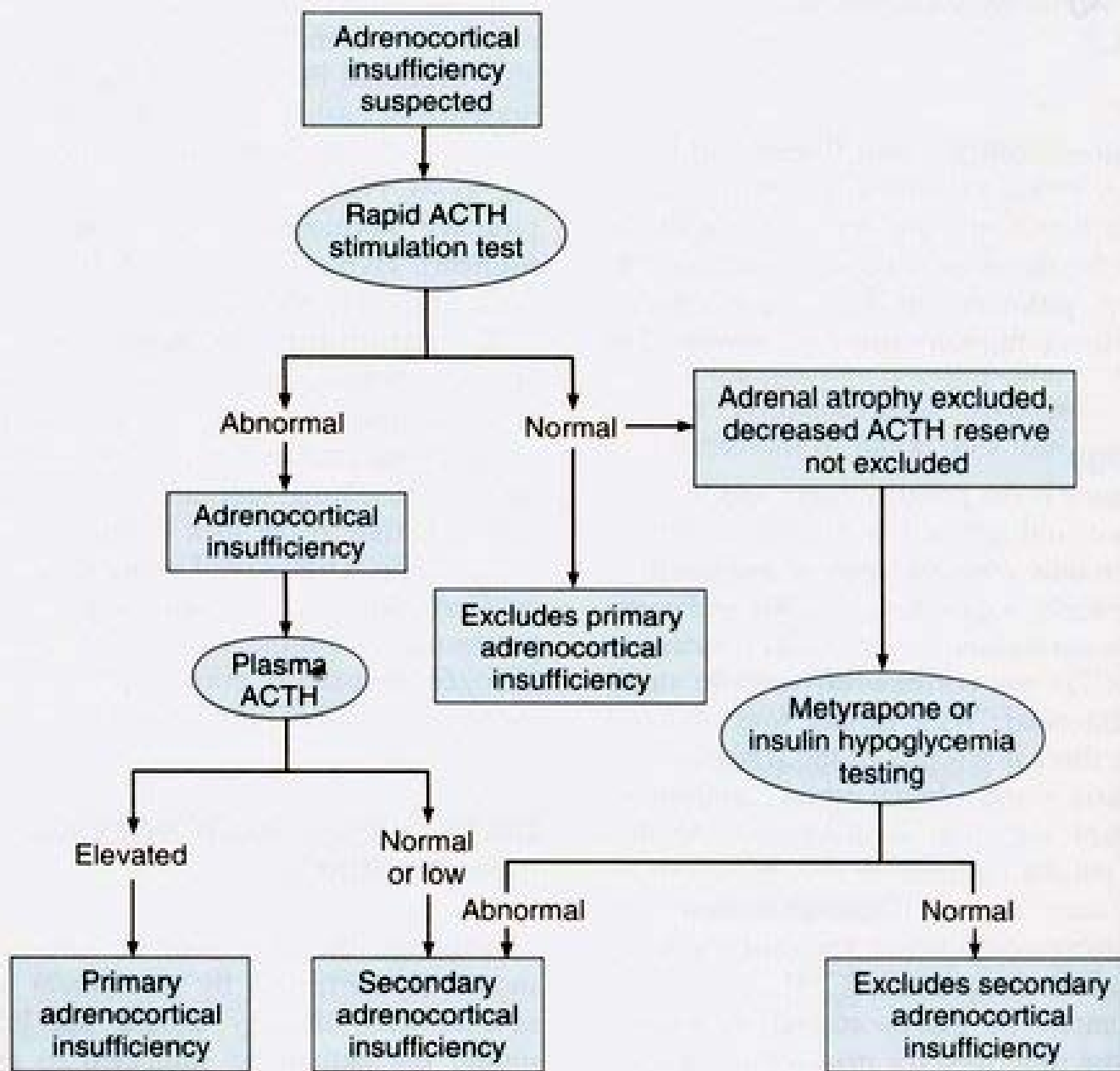
Addison



Hypoadrenalism



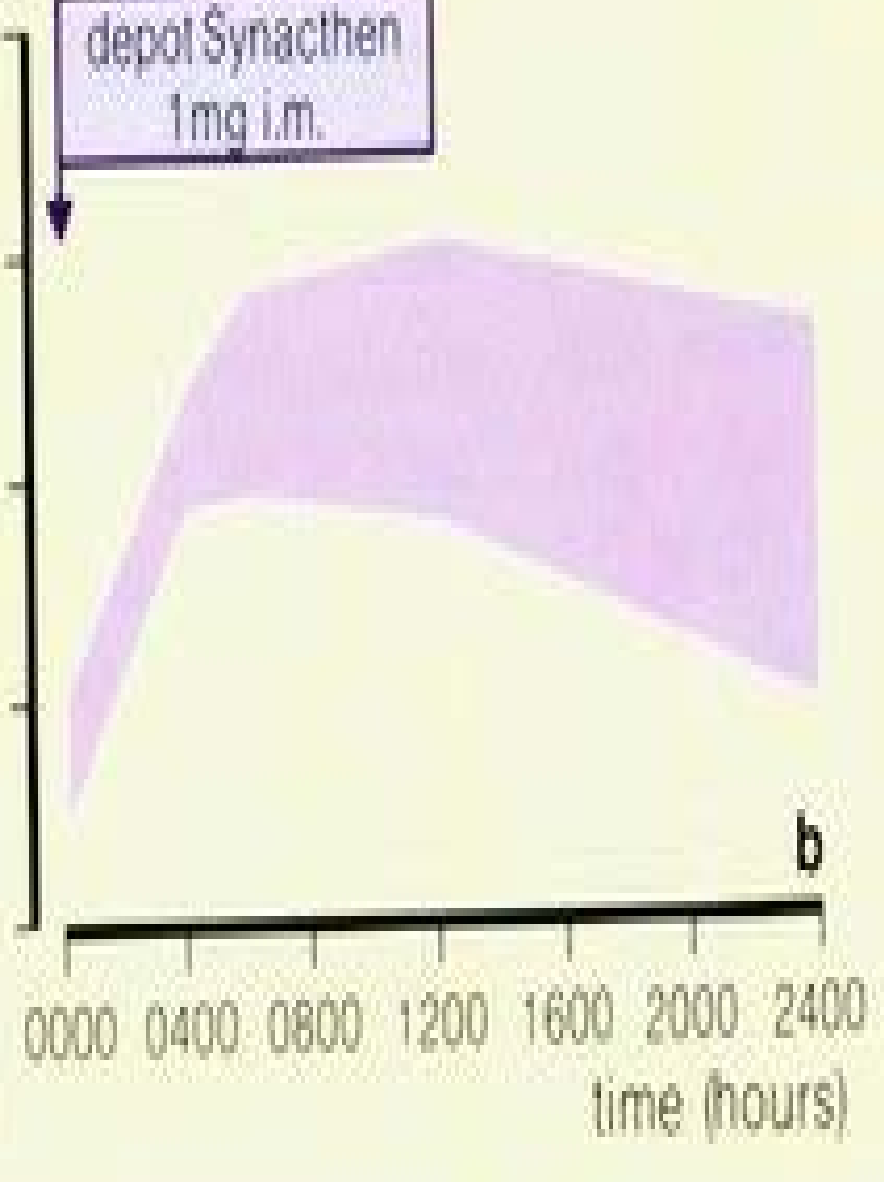
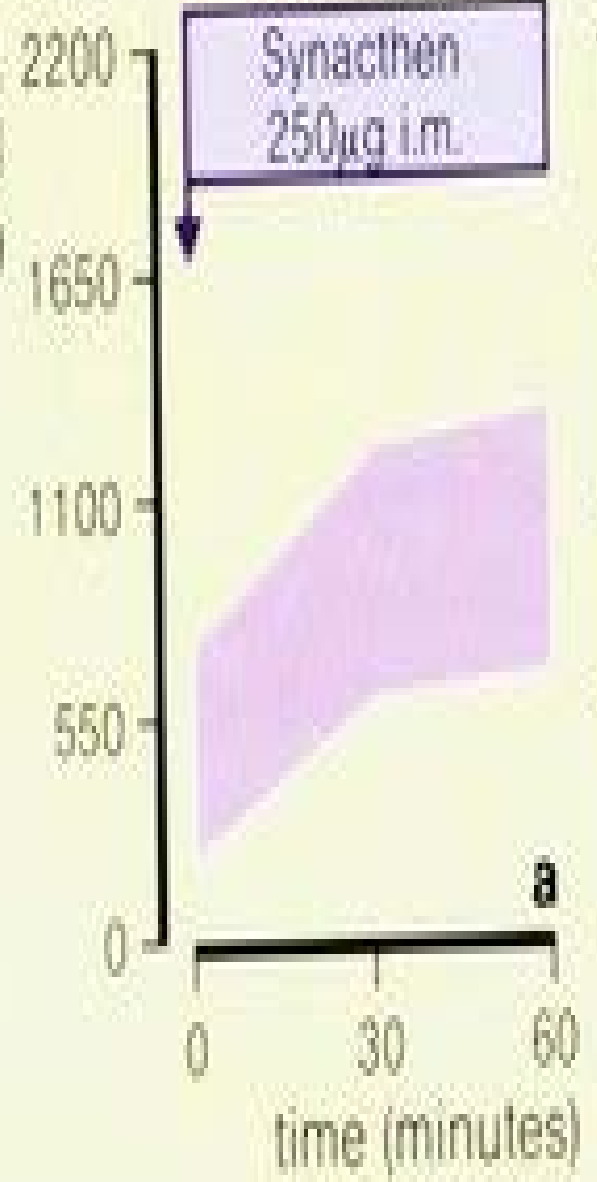


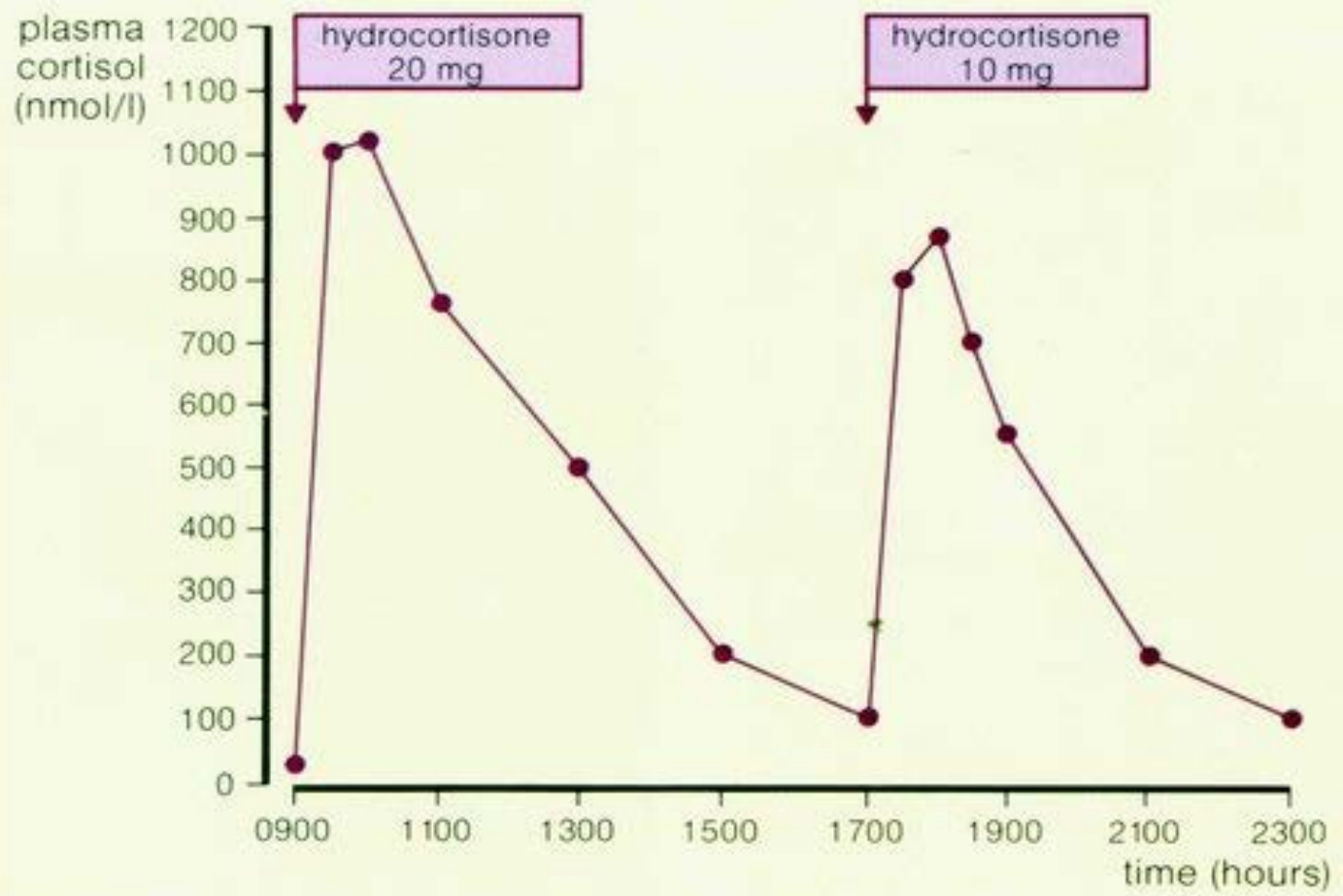


plasma cortisol
(nmol/l)

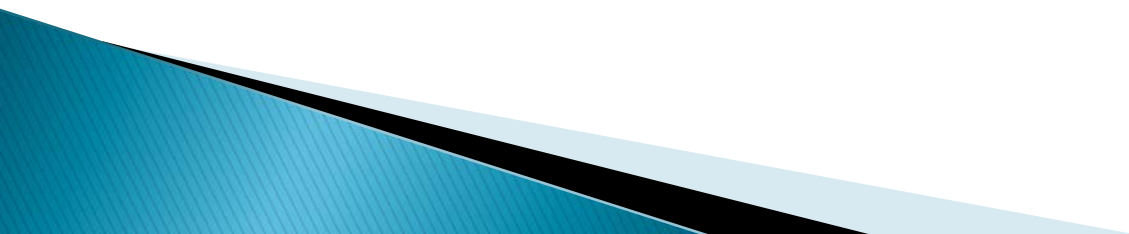
Synacthen
250 μ g i.m.

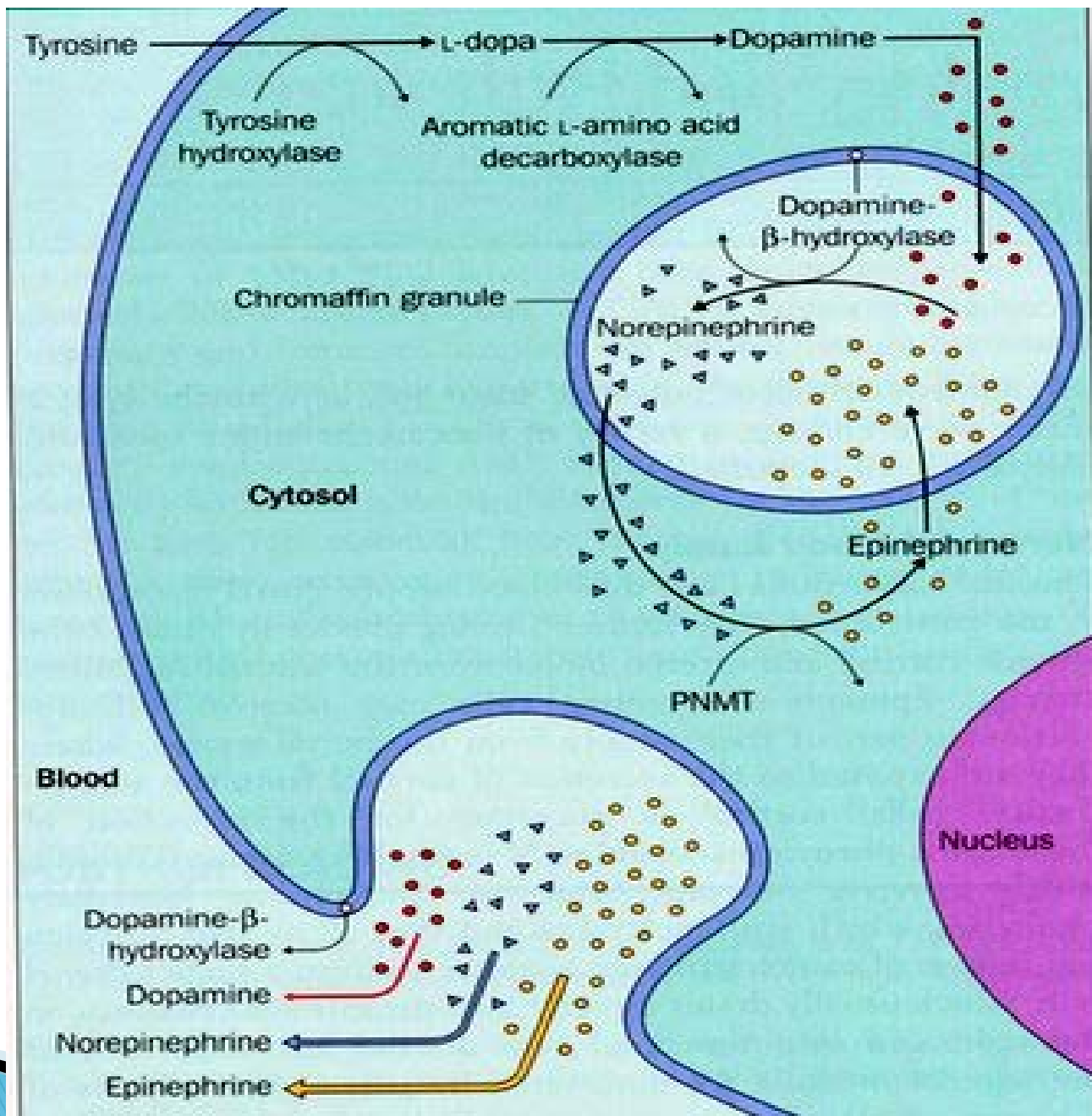
depot Synacthen
1mg i.m.



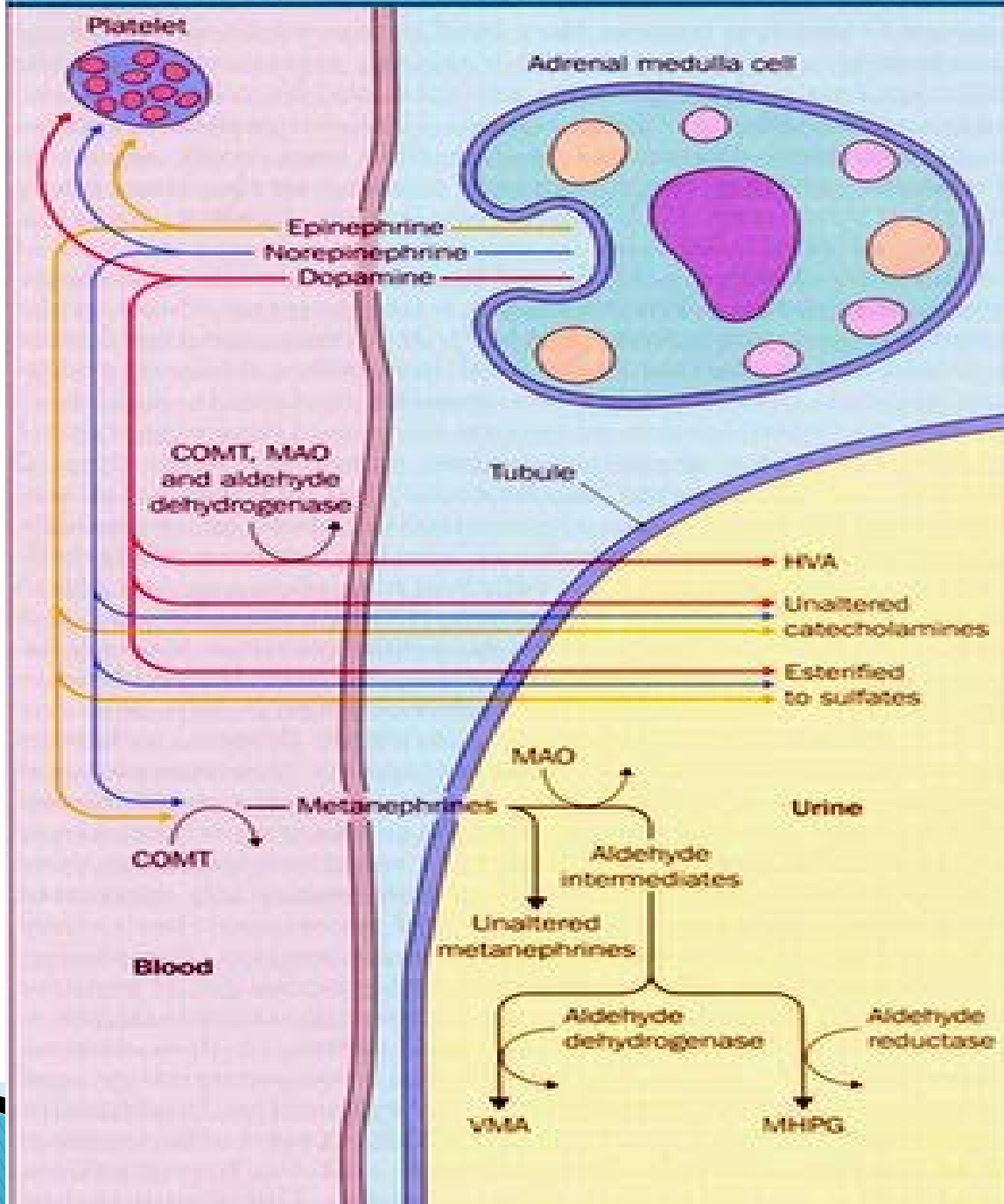


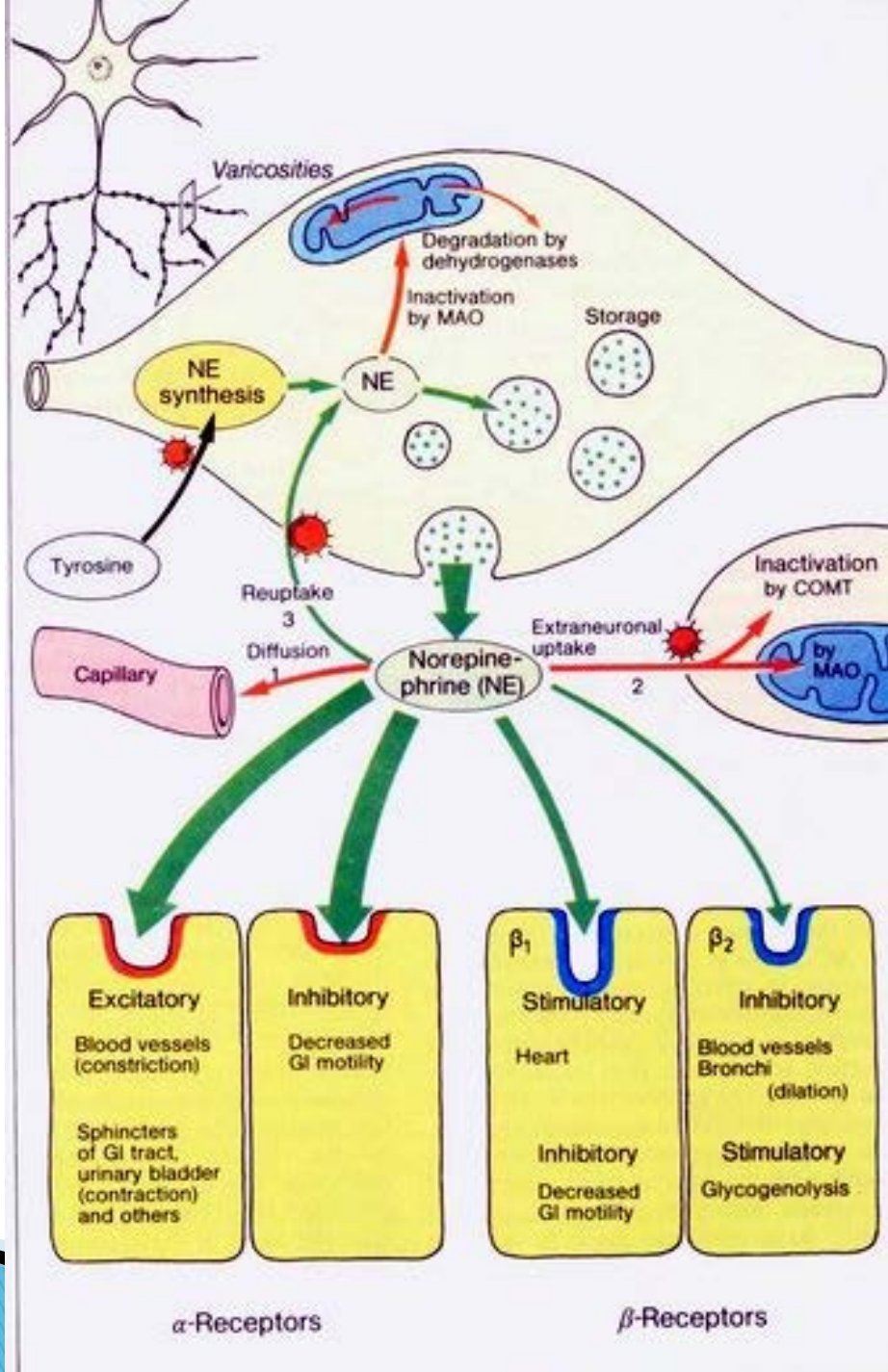
ΜΥΕΛΟΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ



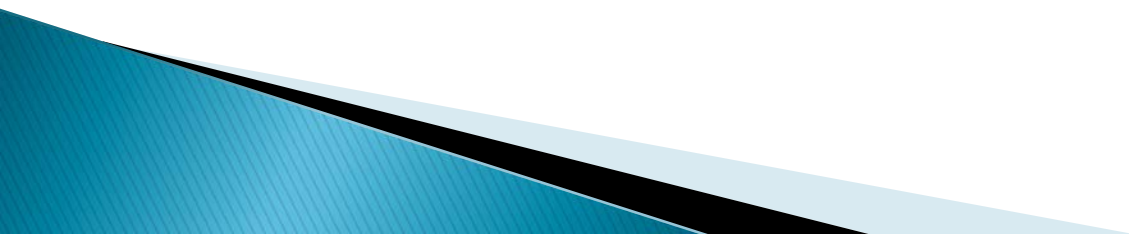


The metabolic fate of catecholamines





Φαιοχρωμοκύττωμα / Παραγαγγλιώμα

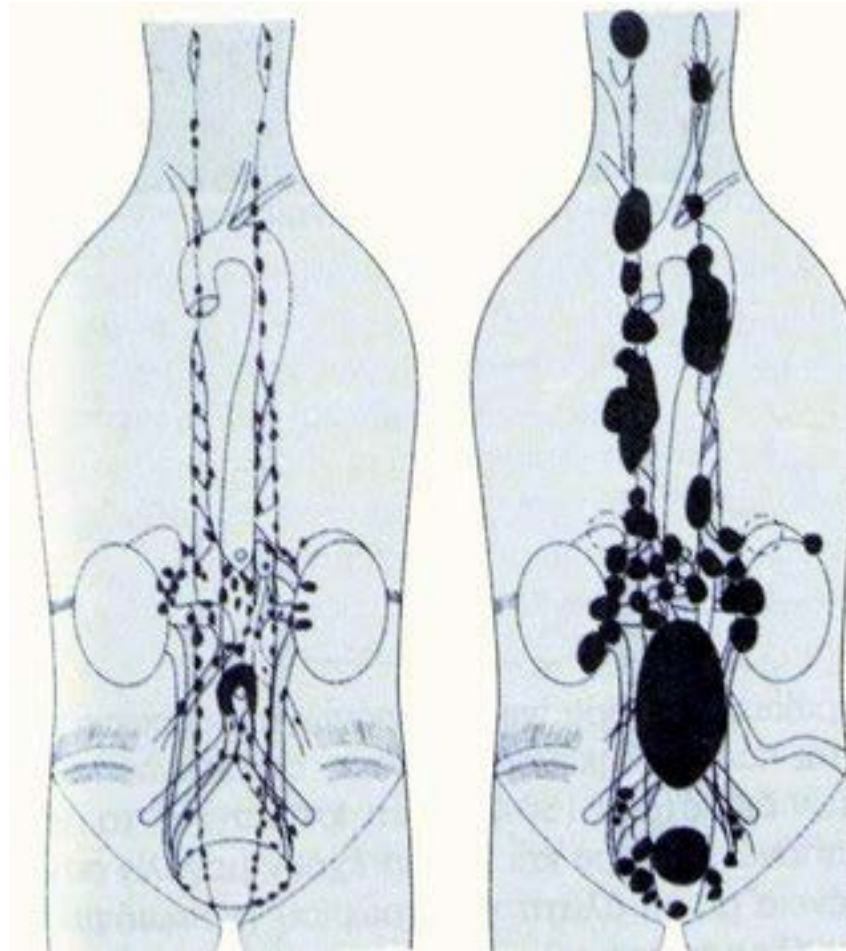


Ορισμός

- ▶ WHO 2004
 - Νεοπλάσματα του χρωμαφινικού ιστού των επινεφριδίων => **Φαιοχρωμοκυτώματα (PCCs)**
 - Εξωεπινεφριδιακά: Χρωμαφινικά κύτταρα συμπαθητικού και μη χρωμαφινικός ιστός του παρασυμπαθητικού => **Παραγαγγλιώματα (PGLs)**

Εμβρυολογική προέλευση

- ▶ 4^η-5^η εβδομάδα => νευροβλαστικά κύτταρα μεταναστεύουν στην νευρική ακρολοφία για να σχηματισθεί η συμπαθητική αλυσίδα
- ▶ Σε 2^ο χρόνο τα κύτταρα μεταναστεύουν στον επινεφριδιακό μυελό
- ▶ Τα χρωμαφινικά κύτταρα σχηματίζουν τα συμπαθητικά γάγγλια και τα παραγάγγλιωματα. Το μεγαλύτερο εξωεπινεφριδιακό σύμπλεγμα χρωμαφινικών κυττάρων είναι το όργανο Zuckerkandl



Ορισμός κακοήθειας

- ▶ Παρουσία ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ (κατά WHO)
- ▶ Γενετική μετάλλαξη: SDHB
- ▶ RX?, local recurrence?, PASS>3?

Ayala-Ramirez M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2011
Eisenhofer G et al. Eur J Cancer

ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ

Gene	Syndrome	Locus	Inheritance	Biochemical phenotype	Common PHEO/PGL sites	Malignant potential
SDHA	-	5p15	AD	Unknown	HNPGL/TAPGL	0-14 %
SDHB	PGL4	1p36.13	AD	MN, NMN, MTY, NS	TAPGL/HNPGL/adrenal	43 %
SDHC	PGL3	1q21	AD	MN, NMN, NS	HNPGL/TAPGL/adrenal	Low
SDHD	PGL1	11q23	AD PI	MN, NMN, MTY, NS	HNPGL/TAPGL/adrenal	5 %
SDHAF2	PGL2	11q13.1	AD PI	Unknown	HNPGL	Unknown
VHL	VHL	3p25-26	AD	NMN	adrenal/TAPGL/HNPGL	Low (<5 %)
NF1	NF1	17q11.2	AD	MN, NMN	Adrenal	11 %
RET	MEN	10q11.2	AD	MN, NMN	Adrenal	Low (<1-5 %)
MAX	-	14q23.3	AD PI	NMN and MN	Adrenal	10-25 %
TMEM127	-	2q11.2	AD	MN and NMN	Adrenal/TAPGL/HNPGL	Rare (4 %)
HIF2A	Pacak-Zhuang	2p21-p16	Somatic Germline*	NMN	TAPGL/adrenal	Unknown
H-RAS	NA	11p15.5	Somatic	Unknown	Adrenal	Unknown
K-RAS	NA	12p12.1	Somatic	Unknown	Adrenal	Unknown
IDH1	NA	2q33.3	Somatic	Unknown	Unknown (HNPGL?)	Unknown
KIF1Bβ	NA	1p36.2	Germline	Unknown	Unknown (Adrenal?)	Unknown
PHD2/EGLN1	NA	1q42.1	Germline	Unknown	Unknown (TAPGL?)	Unknown
FH	NA	1q43	Germline	Unknown	Adrenal/TAPGL	Unknown/ potentially high
BAP1	NA	3p21.1	Germline	Unknown	Unknown (TAPGL?)	Unknown

Reed
syndrome


2015->
MDH2

Γεννητικός έλεγχος

- Όλοι οι ασθενείς με PGLs πρέπει να ελέγχονται για γονιδιακή μετάλλαξη της succinate dehydrogenase (SDH) ενώ όσοι εμφανίζουν μετάσταση πρέπει να ελέγχονται για μετάλλαξη στο γονίδιο SDHB
- 50% φαιοχρωμοκυτωμάτων + παραγαγγλιωμάτων οφείλονται σε γενετικές αλλαγές
- 80% των κληρονομούμενων είναι SDHx και VHL
- 30% των «φαινομενικών» σποραδικών οφείλονται σε γενετικές αλλαγές

Korpershoek E . Et al, 2007 Endocrine-Related Cancer

Genes

- **CLUSTER 1 (angiogenic cluster , hypoxic pathway) : via hypoxia (HIFa)**
VHL, SDHx, FH, PHD2 
- **CLUSTER 2 (kinase signalling cluster): via m-TOR pathway**
RET, NF-1, TMEM 127, MAX, K-RAS, H-RAS

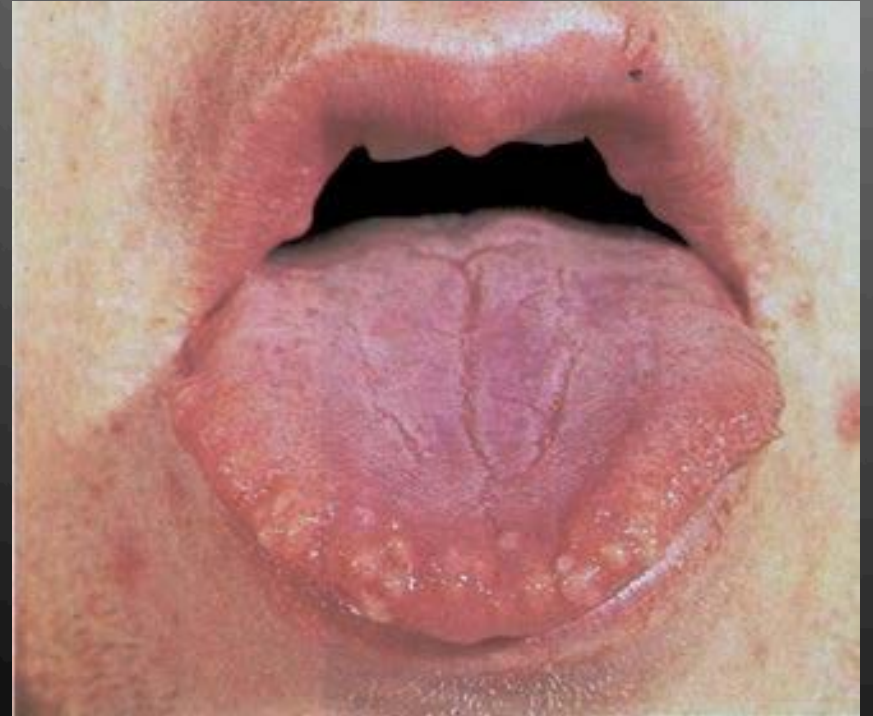
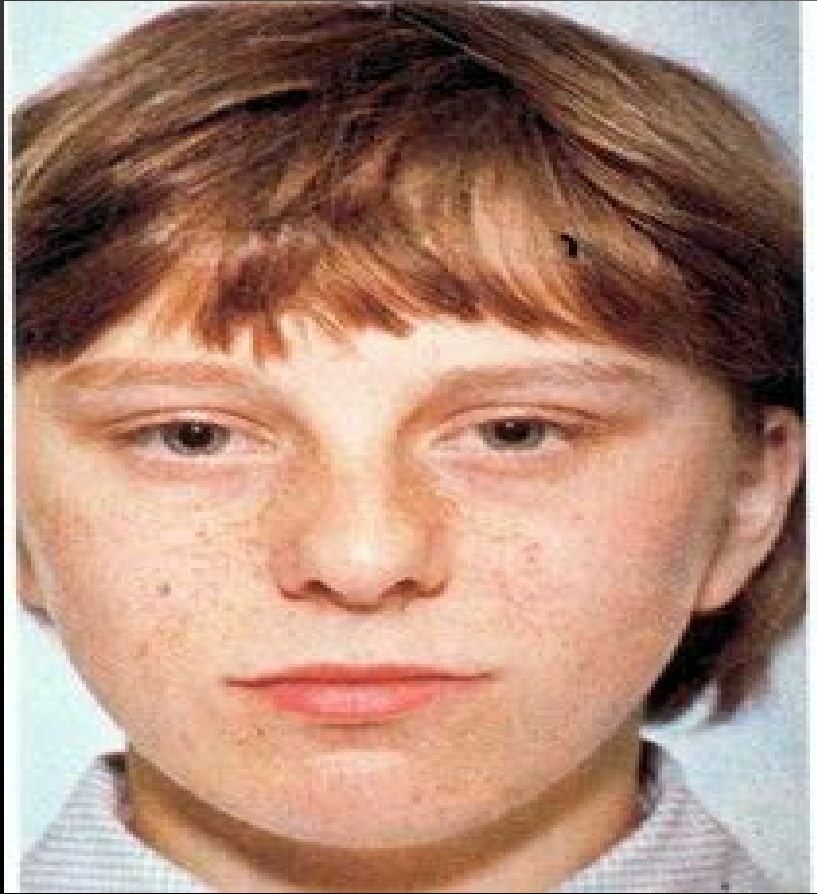




FIGURE 1:
ORGANS AFFECTED IN PATIENTS WITH MEN SYNDROMES

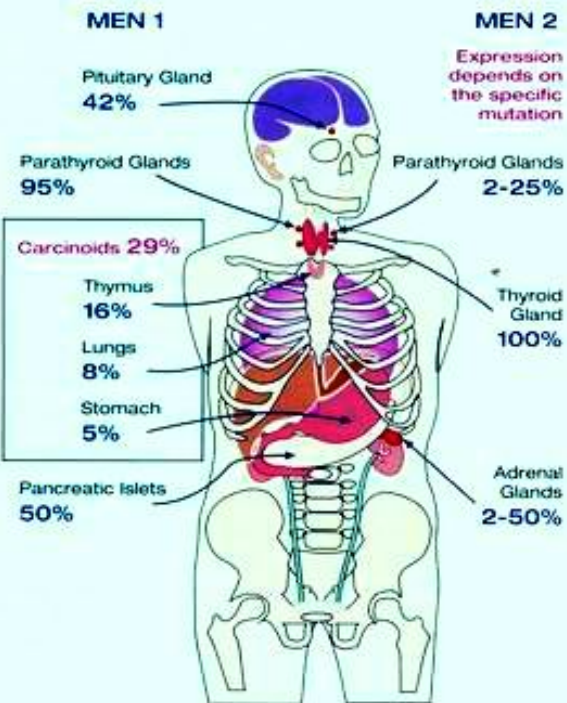


FIGURE 1:
SIGNALLING OF THE RET RECEPTOR TYROSINE KINASE IN RESPONSE TO LIGAND BINDING

