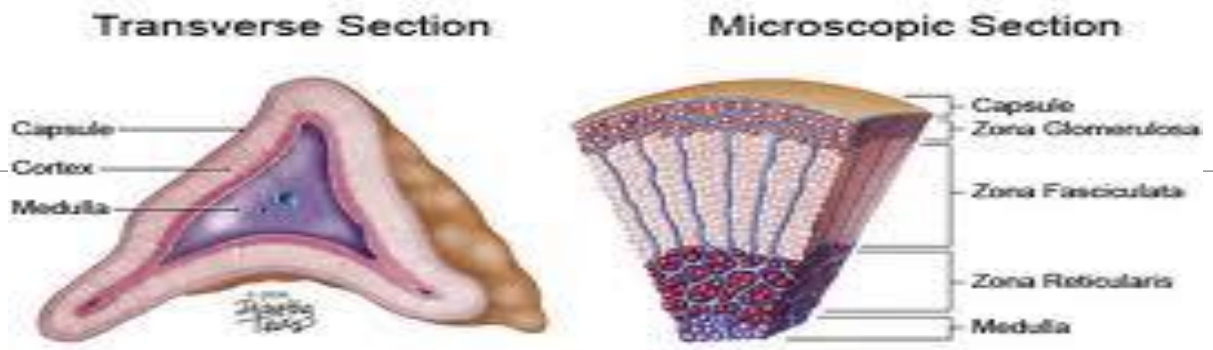
Zaburzenia funkcji nadnerczy u dzieci

Beata Pyrżak
Klinika Pediatrii i Endokrynologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Figure 2: Adrenal Gland Cross Sections



1. Cześć korowa (80-90% całego nadnercza)

Warstwy:

kłębkowata (*zona glomerulosa*)

pasmowata (*zona fasciculata*)

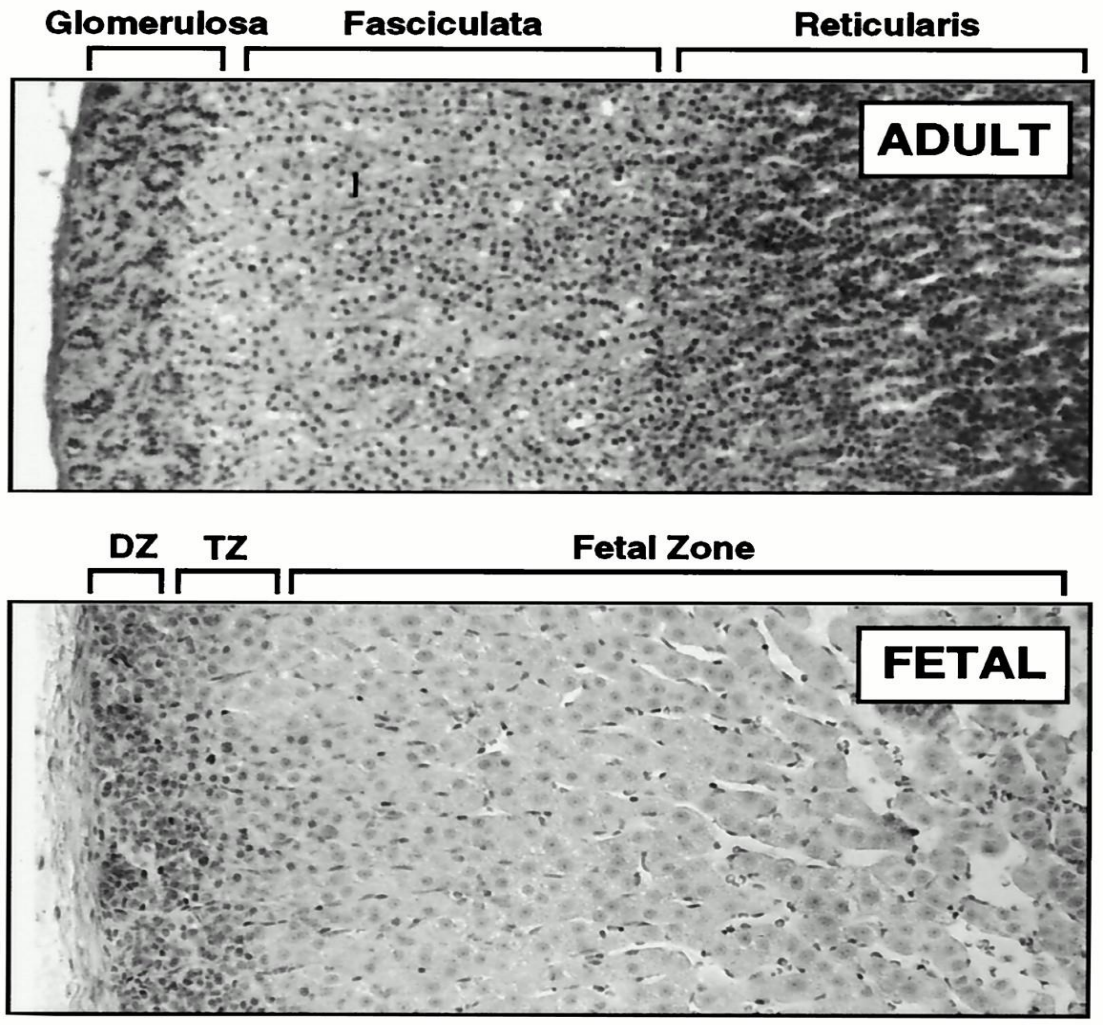
- **siatkowata (*zona reticularis*)**

2. Cześć rdzeniowa (*medulla*)

1. glikokortykoidy (syntetyzowane w komórkach warstwy siatkowatej i pasmowatej), z których najważniejszy jest **kortyzol,**
2. mineralokortykoidy (w warstwie kłębkowatej), z których najsilniejsze działanie wykazuje **aldosteron,**
3. hormony płciowe - **androgeny** (w warstwach siatkowatej i pasmowatej)

Morphology of the human fetal (midgestation) and adult adrenal cortex.

Morfologia kory nadnerczy u płodu i u osoby dorosłej



Kora nadnerczy u osoby dorosłej składa się z warstwy kłębkowatej, pasmowatej i siatkowatej.

Płodowe nadnercze zbudowane jest z 2 stref strefa zewnętrzna DZ (definitive zone – ostatecznej strefy) i dużej wewnętrznej strefy płodowej fetal zone.
Pomiędzy nimi znajduje się strefa przejściowa TZ (tansitional zone).

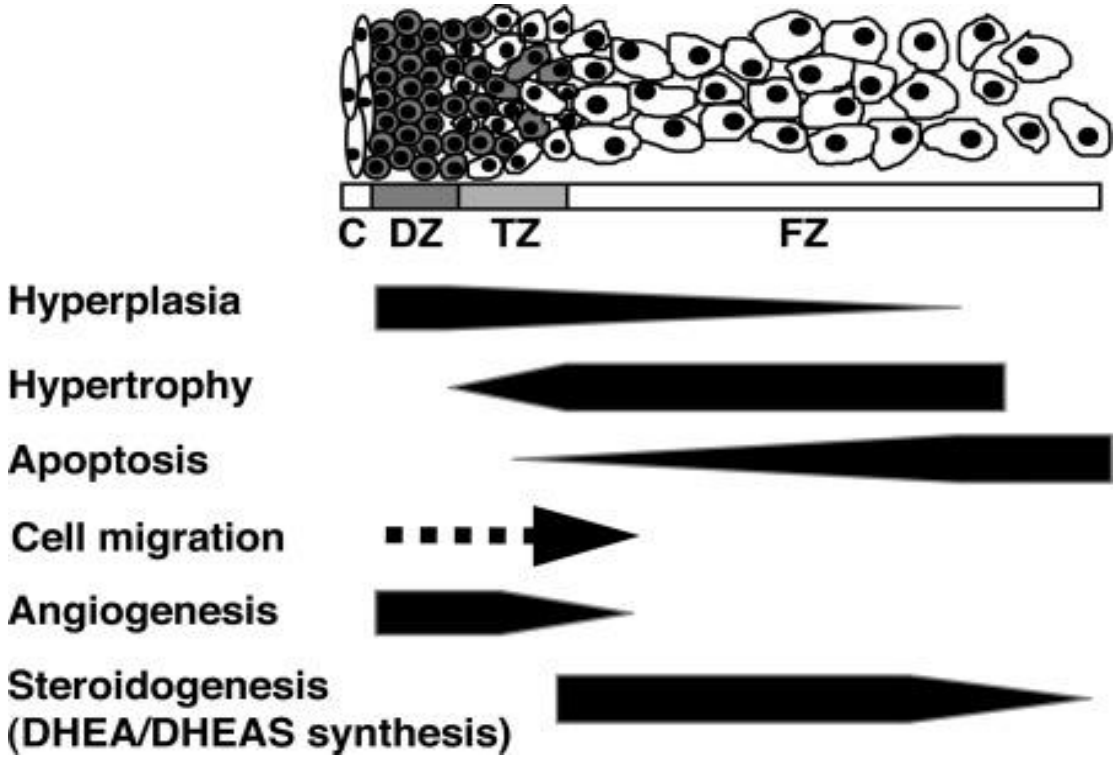
ENDOCRINE REVIEWS

Mesiano S , Jaffe R B Endocrine Reviews 1997;18:378-403

©1997 by Endocrine Society

Rozwój nadnerczy

Hipotetyczny model rozwoju kory nadnerczy w życiu płodowym.



DZ (definitive zone),

TZ(transitional zone),

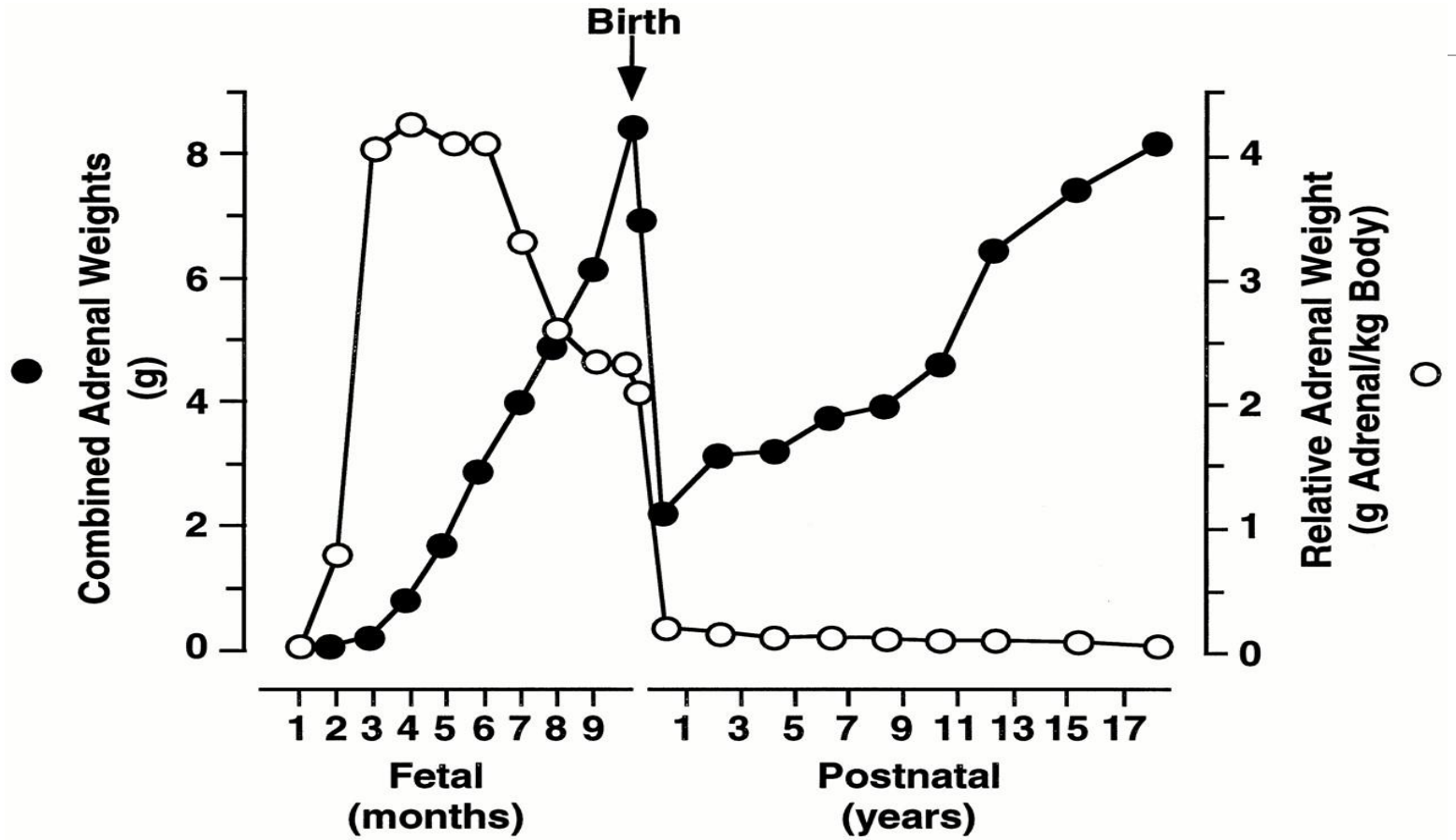
FZ (fetal zone)

- Hiperplazja jest aktywna w DZ
- Hipertrofia jest aktywna w FZ
- Apoptoza w centralnej części FZ

Komórki proliferują w kierunku obwodowym, a migruja centralnie

Hitoshi Ishimoto et al. *Development and Function of the Human Fetal Adrenal Cortex: A Key Component in the Feto-Placental Unit*. Endocr Rev.2011Jun;32(3): 317–355

Mean weight of the human adrenal glands (closed symbols) and the ratio of adrenal weight to body weight (open symbols) during fetal and postnatal life.



średnia masa nadnerczy

Stosunek średniej masy nadnerczy do masy ciała

ENDOCRINE REVIEWS

Mesiano S , Jaffe R B Endocrine Reviews 1997;18:378-403

©1997 by Endocrine Society

Morfologia płodowych nadnerczy

W okresie płodowym morfologia nadnerczy pozostaje niezmienna (typowy obraz proliferujących komórek o wielkości 10-20 mm).

Od 30 tygodnia ż.p. warstwy nadnerczy są takie jak u dorosłych

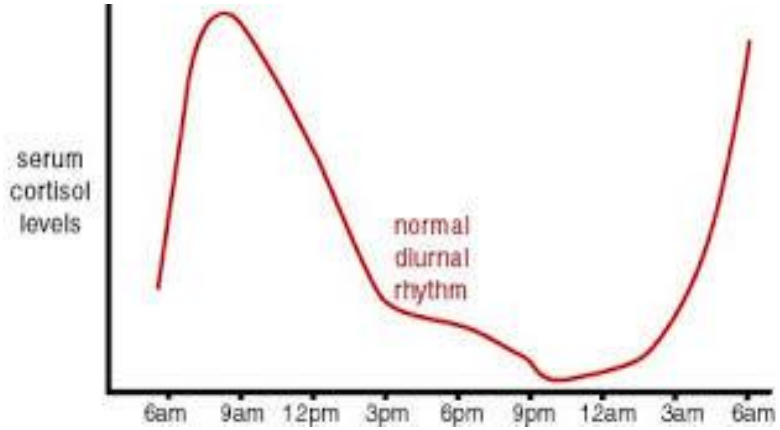
Niedoczynność kory nadnerczy

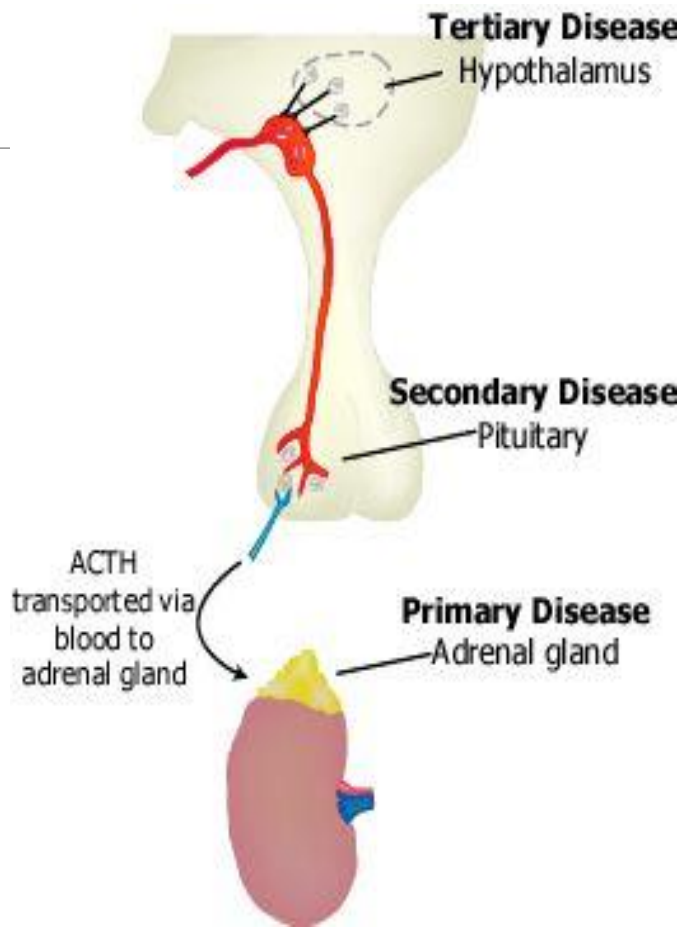
Niedoczynność nadnerczy

niedobór produkcji i/lub aktywności glikokortykosteroidów mineralokortykosteroidów i androgenów nadnerczowych

Pierwotna w wyniku niedoboru wydzielania hormonów przez nadnercza

Wtórna i trzeciorzędowa w wyniku dysfunkcji osi H-P-A





Częstość pierwotnej niedoczynności nadnerczy u dzieci (PNN)

Wrodzony przerost kory nadnerczy CAH- 73%

Choroby autoimmunizacyjne – 13%

Choroby peroksysomalne- 5%

Choroba Wolmana- 3%

Wrodzona hipoplazja nadnerczy - 1%

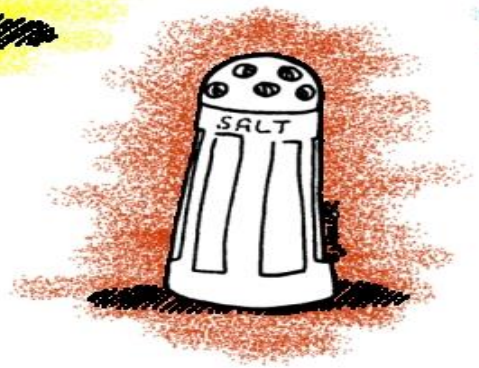
Inne – 1%

ADRENAL GLAND HORMONES

S Sugar (Glucocorticoids)

S Salt (Mineralcorticoids)

S Sex (Androgens)



©2007 Nursing Education Consultants, Inc.

Przyczyny PNN

1. Dysgenezja nadnerczy

✓**Wrodzona hipoplazja nadnerczy** ***AHC***; *congenital adrenal hypoplasia*: (mutacja genu DAX-1 na **chromosomie X)**

lub dziedziczona AR defekt genu SF1 na chromosomie 9 /9q33/. Występuje rzadko.

✓Zespół ***IMAGe*** (mutacja *CDKN1C*)

✓Inne rzadkie jak zespół MIRAGE, Pallistera-Hall, Meckela, Pseudotrisomia 13, Gallowaya-Mowata, zespół hydroletalny

Wrodzona hipoplazja nadnerczy (AHC)

Sprzężona z płcią AHC.

W tej postaci sekrecja kortyzolu jak i aldosteronu są zaburzone z powodu zaburzonego rozwoju strefy ostatecznej (definitive zone) w pierwszym trymestrze ż.p. Choroba występuje u noworodków (od 1 do 4 tyg ż.) i nasila się z wiekiem.

Obraz kliniczny u noworodków; objawy niedoczynności jak w wpns z niedoboru 21-hydroksylazy z hiponatremią, hiperkaliemią hipowolemią i hipotensją. U dzieci występuje niski poziom kortyzolu i aldosteronu i **podwyższone stężenia ACTH wraz z hiperpigmentacją**.

Wrodzona hipoplazja nadnerczy (AHC)

U starszych dzieci; hipogonadyzm hipogonadotropowy, u dzieci leczonych steroidami w okresie przedpubertalnym gonady rozwijają się prawidłowo, w okresie dojrzewania nie rozwijają się w wyniku defektu rozwoju osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej.

Mutacja kompleksu ***DAX-1/NR0B1*** na krótkim ramieniu X-chromosomu genu jest związana z **deficytem dystrofiny (mięśniową dystrofią Duchenna) i kinazą glicerolu (niedobór młodzieńczej kinazy glicerolowej).** U pacjentów występuje niedoczynność nadnerczy, dystrofia mięśniowa, niedorozwój intelektualny, niski wzrost, kryptorchizm, hipogonadyzm i cechy fenotypowe opadnięte kąciki ust i szeroki rozstaw oczu.

Dysgenezja nadnerczy

Inne postacie:

Niedobór *SF-1* (Steroidogenic factor-1). Następstwem jest zaburzenie rozwoju nadnerczy, gonad, komórek gonadotropowych przysadki i jader podwzgórza.

Mutacje *SF-1* odpowiadają za odwrócenia płci u noworodków płci męskiej . Pacjenci maja objawy utarty soli podobne jak w mutacji *DAX-1/NR0B1*. U innych pacjentów z mutacją *SF-1* występują zaburzenia rozwoju płci ale bez niedoczynności nadnerczy.

zespół IMAGe

zespół IMAGe (*mutacja genu CDKN1C*) związany z wewnątrzmacicznym zaburzeniem wzrastania, przynasadową dysplazją kostną, nieprawidłowym rozwojem narządów płciowych, wadami układu moczowo-płciowego

Przyczyny PNN

2. Choroby peroksysomalne

Peroksysomy katalizują szereg procesów katabolicznych jak np. beta-oksydację długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i procesów anabolicznych np. syntezę kwasów żółciowych.

Nie u wszystkich występuje niedoczynność nadnerczy.

Choroby peroksysomalne z niedoczynnością nadnerczy

1. **Adrenoleukodystrofia ALD X-linked**, recesywna, mutacja ATP-Binding Cassette, Subfamily D, Member 1 genu (*ABCD1, ABCD2*).

2. **Choroby związane z zaburzoną biogenezą peroksysomów**:

- Zespół Zellweger (ZWS)
- Noworodkowa adrenoleukodystrofia (NALD)
- Niemowlęca choroba Refsum (IRD)

Choroby są klinicznym continuum określanym jako spektrum chorób Zellweger (ZSD).

Zellweger syndrom należy do najcięższych, niemowlęca postać choroba Refsum średnio ciężka, a postać noworodkowa od średnio ciężkiej do ciężkiej.

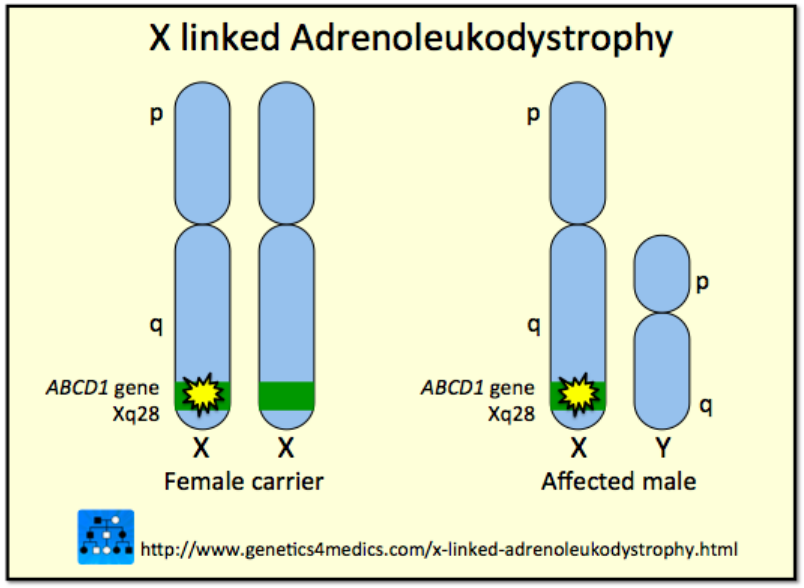
Adrenoleukodystrofia (ALD-X)

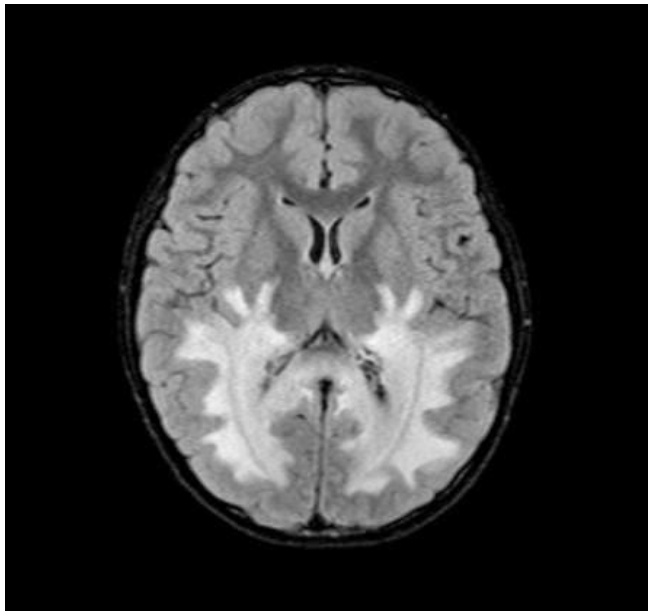
Adrenoleukodystrofia (ALD), lub adrenomieloneuropatia (*mutacja genu ABCD1 i ABCD2)* związana z **chromosomem X,** dziedziczona recesywnie. *Mutacja powoduje akumulację długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.* W nadnerczach długołańcuchowe kwasy tłuszczowe uszkadzają funkcję komórek poprzez zahamowanie efektu działania ACTH oraz poprzez inicjowanie procesu autoimmunizacyjnego.

Obecnie jedyną, powszechnie akceptowaną metodą terapii jest allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego, odnoszące pozytywne rezultaty tylko u wybranych pacjentów na wczesnym etapie choroby.

Adrenoleukodystrofia ALD
W leczeniu pomaga olej Lorenza mieszanina glicerynowych estrów kwasu oleinowego i erukowego, która pomaga w tworzeniu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych

ALD-X


X linked Adrenoleukodystrophy
p
q
ABCD1 gene
Xq28
X
X
Female carrier
p
q
ABCD1 gene
Xq28
X
p
q
Y
Affected male
http://www.genetics4medics.com/x-linked-adrenoleukodystrophy.html



ALD -X

Kliniczne fenotypy chłopców z X-linked ALD

X-ALD występuje z częstością 1:17,000 w USA

- ✓dziecięca postać mózgowa ALD – prezentuje się w 4-8 r.ż pod postacią spastyczności mięśni, osłabienia, postępującym upośledzeniem umysłowym, demencji, postępującej ślepoty, spastycznego porażenia 4-kończynowego. Występuje także niedoczynność nadnerczy.
- ✓ adrenomieloneuropatia AMN występuje u mężczyzn po 21 r.ż. Objawy neurologiczne obejmują rdzeń kręgowy i nerwy obwodowe prowadząc do progresywnego osłabienia mięśniowego i porażeń spastycznych 4-kończynowych, poprzez odkładnie się kwasów w jądrach dysfunkcji seksualnej, u większości niedoczynność nadnerczy
- ✓Postać z wyłącznym zajęciem nadnerczy – postać nadnerczowa ALD, ujawnia się u chłopców przed 8 rokiem życia

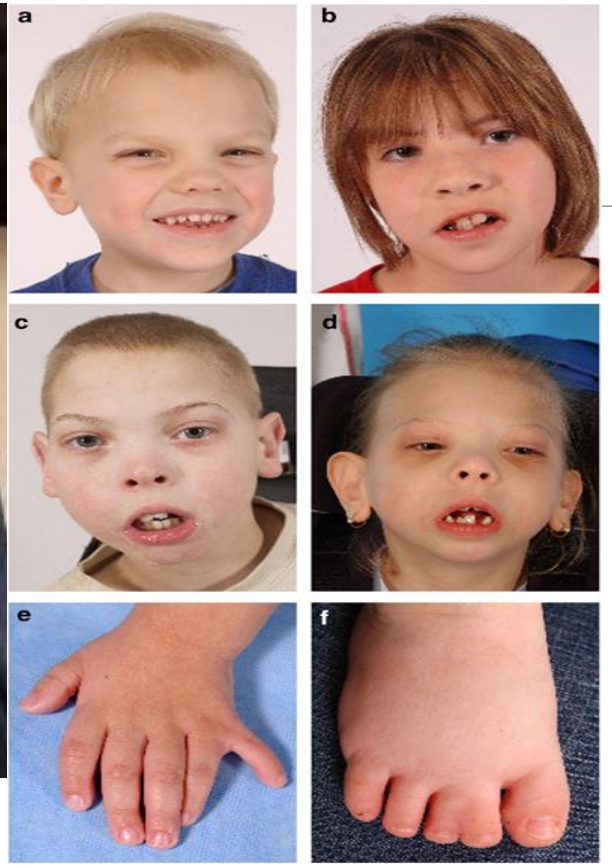
Przyczyny pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy;

3- zaburzenia syntezy cholesterolu

Zespół Smitha-Lemliego-Opitza (*mutacja genu DHCR7 na chromosomie 11);* dziedziczenie autosomalnie recesywne, deficyt reduktazy 7 dehydrocholesterolu

Choroba Wolmana (*mutacja genu LIPA na chromosomie10.)* dziedziczona autosomalnie recesywnie. Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej , **objawy:** hepato i splenomegalia, biegunki tłuszczowe, wymioty, niewydolność nadnerczy, zwapnienia w nadnerczach

Fitosterolemia (*mutacja genów ABCG5 i ABCG8), objawy:* żółtaki , zapalenie stawów, choroby układu krążenia, niski wzrost, niedoczynność nadnerczy i gonad.



Zespół Smitha-Lemliego-Opitza

objawy: małogłowie, przodopochylenie nozdrzy, opadanie powiek,
syndaktylia 2 i 3 palca stóp, polidaktylia, spodziectwo, opóźnienie rozwoju psychoruchowego

Przyczyny pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy;
4- choroba mitochondrialna

Zespół Kearnsa-Sayre'a (*choroba mitochondrialna, delecje DNA*)

objawy: postępująca oftalmoplegia zewnętrzna, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, niedosłuch, ataksja, napady drgawek, miopatia, zaburzenia przewodnictwa w sercu, niedokrwistość, z niedoczynnością kory nadnerczy współistnieją także niedobór hormonu wzrostu, cukrzyca, choroby tarczycy, przytarczyc i gonad

Przyczyny pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy;
5- oporność na ACTH

Rodzinny niedobór glikokortykoidów (zespół niewrażliwości na ACTH) - ***FGD familial glucocorticoid deficiency*), dziedziczenie autosomalnie recesywne**

- Typ *1(mutacja* ***genu MC2R kodującego receptor dla ACTH*),** **objawy**: hiperpigmentacja, wzrost wysoki, senność, hipertyloryzm, osłabienie, prawidłowe RR.

-Typ 2 *(mutacja MRAP, białka towarzyszącego receptorowi 2 melanokortyny),* **objawy**: hiperpigmentacja, prawidłowy wzrost, senność, hipoglikemia, osłabienie, prawidłowe RR

- Wariant rodzinnego niedoboru glikokortykoidów (*mutacja genu MCM4 minichromosome maintenance complex component 4)*

Przyczyny pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy;
oporność na ACTH

Zespół Chrousos'a albo pierwotna oporność na glikokortykoidy, dziedziczenie autosomalnie recesywnie lub dominująco, mutacje dotyczą receptora dla glikokortykoidów lub jego ligandu. Charakteryzuje się częściowym brakiem wrażliwości tkanek na glikokortykoidy.
Objawy: zmęczenie hipoglikemia, nadciśnienie niskoreninowe, hiperangrogenizacja

Zespół Allgrove'a (*mutacja genu AAAS*) dziedziczenie autosomalnie recesywne, (*zespół AAA)* : choroba **A**ddisona, **a**chalazja przełyku, **a**lacrimia - brak wydzielania łez oraz upośledzenie umysłowe, hiperkeratoza.

Inne przyczyny PNN

- ✓**Zaburzenia autoimmunologiczne w tym: APS1, APS2, APS4,**

  oraz izolowana autoimmunologiczna choroba nadnerczy

- ✓W wyniku obustronnych wylewów do nadnerczy
- ✓W wyniku infekcji (*meningococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*), i innych: wirusy HIV, cytomegalii, gruźlica, kiła
- ✓W wyniku chorób spichrzeniowych – hemochromatoza, pierwotna amyloidoza
- ✓W wyniku chorób przebiegających z zakrzepicą (leczenie antykoagulantami w przebiegu koagulopatii, choroba zakrzepowa, i inne).
- ✓Przerzuty nowotworowe do nadnerczy
- ✓Polekowe (np. ketokonazol, flukonazol)

Inne przyczyny PNN

- ✓W wyniku obustronnych wylewów do nadnerczy
- ✓W wyniku infekcji (*meningococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*), i innych: wirusy HIV, cytomegalii, gruźlica, kiła
- ✓W wyniku chorób spichrzeniowych – hemochromatoza, pierwotna amyloidoza
- ✓W wyniku chorób przebiegających z zakrzepicą (leczenie antykoagulantami w przebiegu koagulopatii, choroba zakrzepowa, i inne).
- ✓Przerzuty nowotworowe do nadnerczy
- ✓Polekowe (np. ketokonazol, flukonazol)

leki

Hamujace biosyntezę kortyzolu: etomidat, ketoconazol fluconazol, metyrapon, mitotan i suramina.

Inne leki nasilające metabolizm kortyzolu poprzez indukcją aktywności oksygenaz wątrobowych , phenytoina, barbiturany, mitotan, rifampincyna.

Autoimmunizacyjne schorzenia nadnerczy

Choroba Addisona

Występuje z **częstością 8:100 przypadków** przewlekłej niewydolności nadnerczy. U dzieci rzadko.

Markery choroby to przeciwciała przeciwko

-21-α- hydroksylazie,

-17-α- hydroksylazie,

-P450 SCC – enzymu mitochondrialnego katalizującego konwersję cholesterolu do pregnenolonu z rodziny cytochromu P450 genu CYP11A1

-przeciwko korze nadnerczy

APS 1, (*mutacja genu AIRE na chromosomie 21q.*) dziedziczenie autosomalnie recesywnie.

Częstość około 1: 100 000 przypadków

Niedoczynność nadnerczy, niedoczynność przytarczyc, przewlekła kandydoza śluzówek

Związek z haplotypem HLA-DR3-DQ2, HLA-DR4-DQ8

Obecność p-ciał przeciw 21-OH hydroksylazie,

Związek z innymi p-ciałami jak np. AADC (aromatic L-amino acid decarboxylase) anty-GAD65, IL-17, IL-22 i wieloma innymi

Niedoczynność tarczycy, gonad, cukrzyca 1 typu, łysienie niedokrwistość, bielactwo przewlekłe, zapalenie wątroby, kandydoza jamy ustnej, przewodu pokarmowego, hipoplazja szkliwa zębowego

Do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie niedoczynności nadnerczy i przytarczyc.

Table 2. Prevalence of the Most Common Disease Components, Gender, and Age at Onset (n = 52)

Disease Components	Prevalence, % (n/Total n)	Females/Males, n	Median (Range) Age at Onset, y
Classic triad			
Hypoparathyroidism	73 (38/52)	18/20	9 (1–60)
PAI	63 (33/52)	11/22	13 (4–55)
CMC	77 (40/52)	15/25	7,5 (0–64)
All three	40 (21/52)	6/15	14 (4–64)
Other endocrine disorders			
Gonadal failure	33 (8/24)[a]	8/0	18 (15–25)
Diabetes mellitus	8 (4/52)	1/3	33 (23–54)
Hypothyroidism	19 (10/52)	8/2	22 (13–51)
Skin disorders			
Alopecia	31 (16/52)	5/11	19 (4–41)
Vitiligo	15 (8/52)	4/4	20 (15–51)
Gastrointestinal disorders			
Pernicious anemia or vitamin B12 deficiency	15 (8/52)	4/4	38 (13–63)
Malabsorption	23 (12/52)	5/7	21 (10–39)
Autoimmune hepatitis	4 (2/52)	0/2	5,5 (0–11)
Eye disorders			
Keratoconjunctivitis	12 (6/52)	1/5	22 (11–25)
Others			
Enamel hypoplasia	72 (18/25)[b]	9/9	
Nail dystrophy	13 (7/52)	3/4	
Asplenia	16 (5/31)	2/3	

[a] Percentage of female patients.

Objawy kliniczne APS1

Bruserud Q, Bergithe E, Oftedal E et al.:A longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:2975-2983

A

B

Hipoplazja szkliwa w APS1

C

Pozostałe typy APS przebiegające z niedoczynnością nadnerczy

Typ 2. Związany jest z występowaniem haplotypu HLA-DR3, HLA-DR4, CTLA-4, pojawia się z częstością 1,4:100000 do 2:100000, **powoduje niedoczynność nadnerczy, autoimmunizacyjną chorobę tarczycy, cukrzycę 1 typu**, anemię, bielactwo, niedoczynność gonad, celiakię, miastenię, pierwotną żółciową marskość wątroby, zespół Sjögrena, tocznia rumieniowatego.

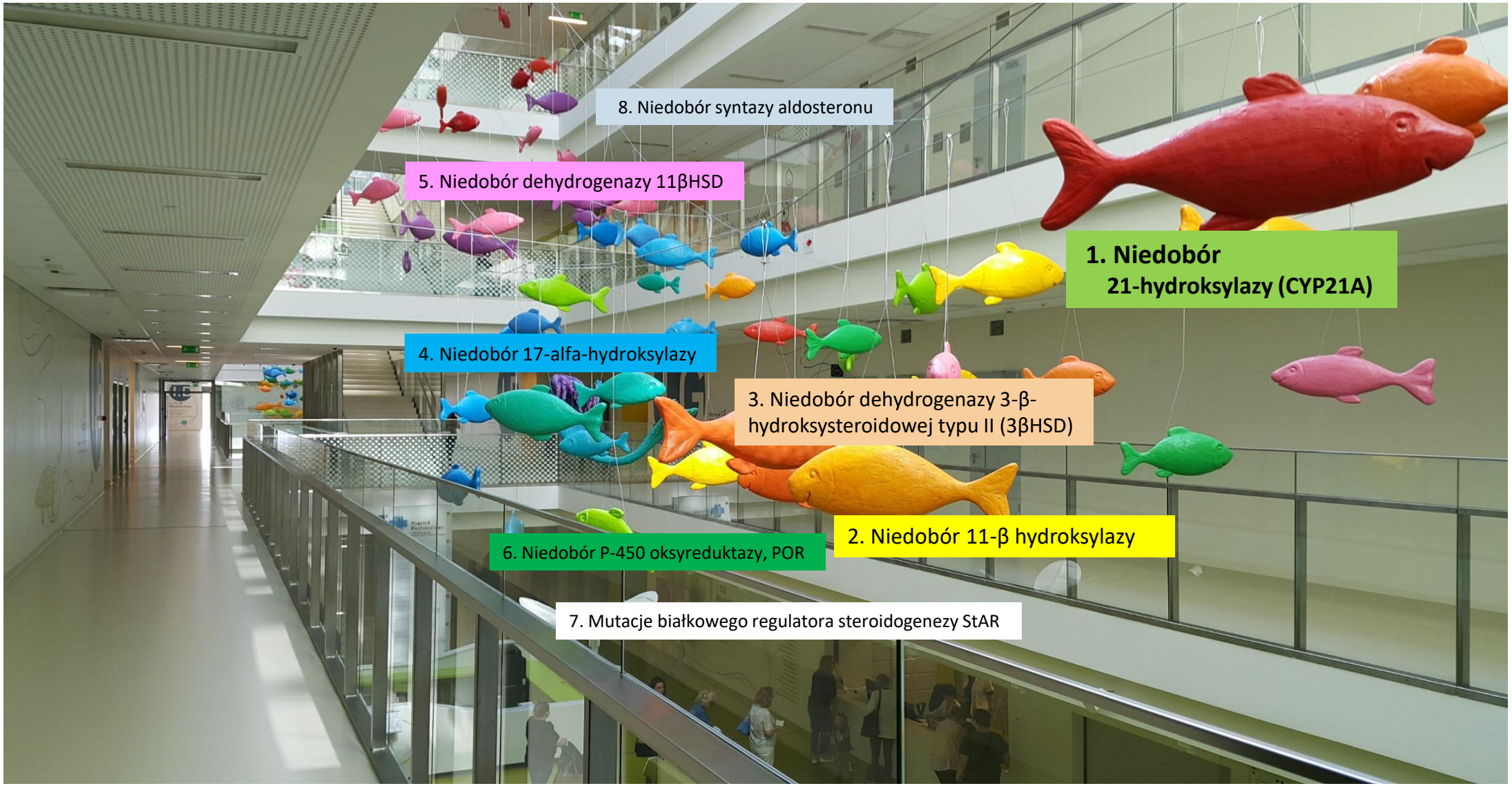
Typ 4. Związany jest z występowaniem haplotypu HLA-DR3, CTLA-4

Niedoczynność nadnerczy oraz zapalenie żołądka, bielactwo, celiakia , łysienie **z wyjątkiem AZT i cukrzycy typu 1**

Przyczyny pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy (bloki enzymatyczne sterydogenezy)

Wrodzony przerost nadnerczy

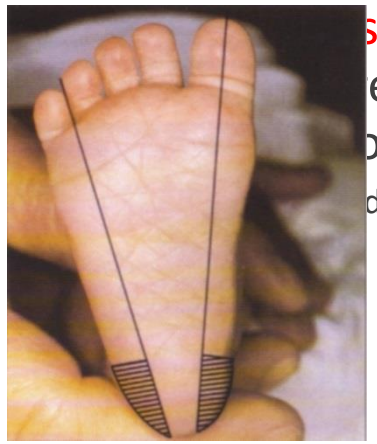
- ✓Niedobór 21-hydroksylazy (CYP21A)
- ✓Niedobór 11-β-hydroksylazy (CYP11β1)
- ✓Niedobór dehydrogenazy 3-β-hydroksysteroidowej typu II (3βHSD)
- ✓Niedobór 17-alfa-hydroksylazy (mutacje CYP17, P450c17)
- ✓Niedobór cytochromu P450-oksydoreduktazy, POR
- ✓Mutacje białkowego regulatora steroidogenezy StAR
- ✓Niedobór dehydrogenazy 11βHSD
- ✓Niedobór syntazy aldosteronu


8. Niedobór syntazy aldosteronu
5. Niedobór dehydrogenazy 11βHSD
1. Niedobór
21-hydroksylazy (CYP21A)
4. Niedobór 17-alfa-hydroksylazy
3. Niedobór dehydrogenazy 3-β-
hydroksysteroidowej typu II (3βHSD)
2. Niedobór 11-β hydroksylazy
6. Niedobór P-450 oksyreduktazy, POR
7. Mutacje białkowego regulatora steroidogenezy StAR

Badania przesiewowe

Celem badań przesiewowych u noworodków jest jak najwcześniejsze, przed wystąpieniem objawów klinicznych, wykrycie chorób wrodzonych i wdrożenie leczenia.

Testy przesiewowe wykonuje się w specjalistycznych laboratoriach, z krwi pobranej na bibułę do pobrań.



st pobierana po upływie 48 godzin od porodu, w 3.–4. dobie życia, z pięty
ednio na bibułę (przykładanie jednostronne do pełnego przesączenia) lub
ocą kapilary.

- dentyfikowana za pomocą etykiety z kodem paskowym

Obszar nakłucia stopy noworodka
do pobrania krwi na bibułę

Badania przesiewowe w kierunku WPN

WPN z blokiem 21-hydroksylazy jest schorzeniem które spełnia zmodyfikowane kryteria **Wilson'a i Jungner'a**

Zgodnie z zaproponowanymi kryteriami, warunkiem prowadzenia badań przesiewowych w przypadku danego schorzenia są:

- ✓waga problemu zdrowotnego dla społeczeństwa oraz jego rozpowszechnienie (częstość występowania),
- ✓dostępność odpowiednio czułego i selektywnego testu skriningowego oraz jego społeczna akceptowalność,
- ✓znajomość naturalnej historii rozwoju choroby na jej poszczególnych etapach,
- ✓możliwość wykrycia choroby we wczesnym stadium,
- ✓dostępność metod diagnostycznych i terapeutycznych,
- ✓ustalone metody leczenia osób z rozpoznaną chorobą,
- ✓ekonomiczne zrównoważenie kosztów wykrywania przypadków (w tym diagnostyki i leczenia pacjentów z rozpoznaniem) i możliwych wydatków na opiekę medyczną

Zalety badań przesiewowych w kierunku WPN

Zastosowanie badań przesiewowych u noworodków w kierunku WPN pozwala na:

- ✓ Istotne zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności
- ✓Zwiększenie liczby wczesnych **rozpoznań u noworodków płci męskiej**, które nie mają objawów wirylizacji zewnętrznych n. płciowych i mogą być narażone na zgon z powodu objawów utraty soli
- ✓Włączenie wczesnego leczenia u dzieci jeszcze przed wystąpieniem zaburzeń wodno-elektrolitowych
- ✓Zastosowanie mniejszych dawek leków które nie są wolne od działań niepożądanych

Pierwsze pilotażowe programy badań przesiewowych w kierunku WPN 21-OH były prowadzone w latach 1978-1988 i obejmowały wybrane populacje nowo narodzonych dzieci we Francji, Włoszech,, Japonii, Nowej Zelandii, Szkocji oraz w USA. Szczególnie istotne były u Eskimosów Yupik na Alasce (częstość w tej populacji 1:282)

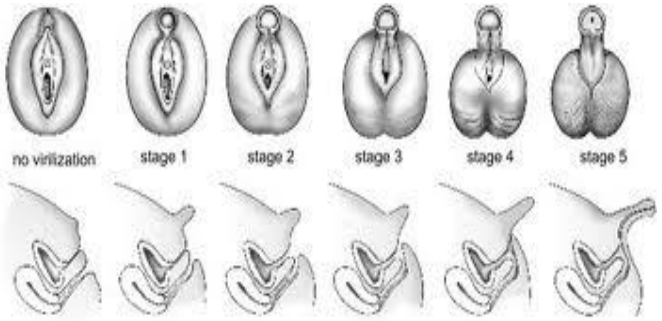
Wrodzony przerost nadnerczy

- ✓Niedobór 21-hydroksylazy może przebiegać klinicznie w formie ciężkiej (klasycznej) i łagodnej (nieklasycznej).
- ✓Postać klasyczna z utratą soli – występuje przy całkowitym braku aktywności 21-hydroksylazy
- ✓Postać klasyczna bez utraty soli – występuje przy zachowanej 1-2% aktywności enzymu (bez objawów niedoboru mineralokortykoidów)
- ✓Postać nieklasyczna (NC)- inaczej o późnym początku występuje przy zachowanej w 20-50% aktywności enzymu
- ✓Stanowi ponad 95% przypadków wszystkich postaci WPN
- ✓**Badania przesiewowe prowadzi się w celu wykrycia u noworodka klasycznej formy CAH,**

Wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli

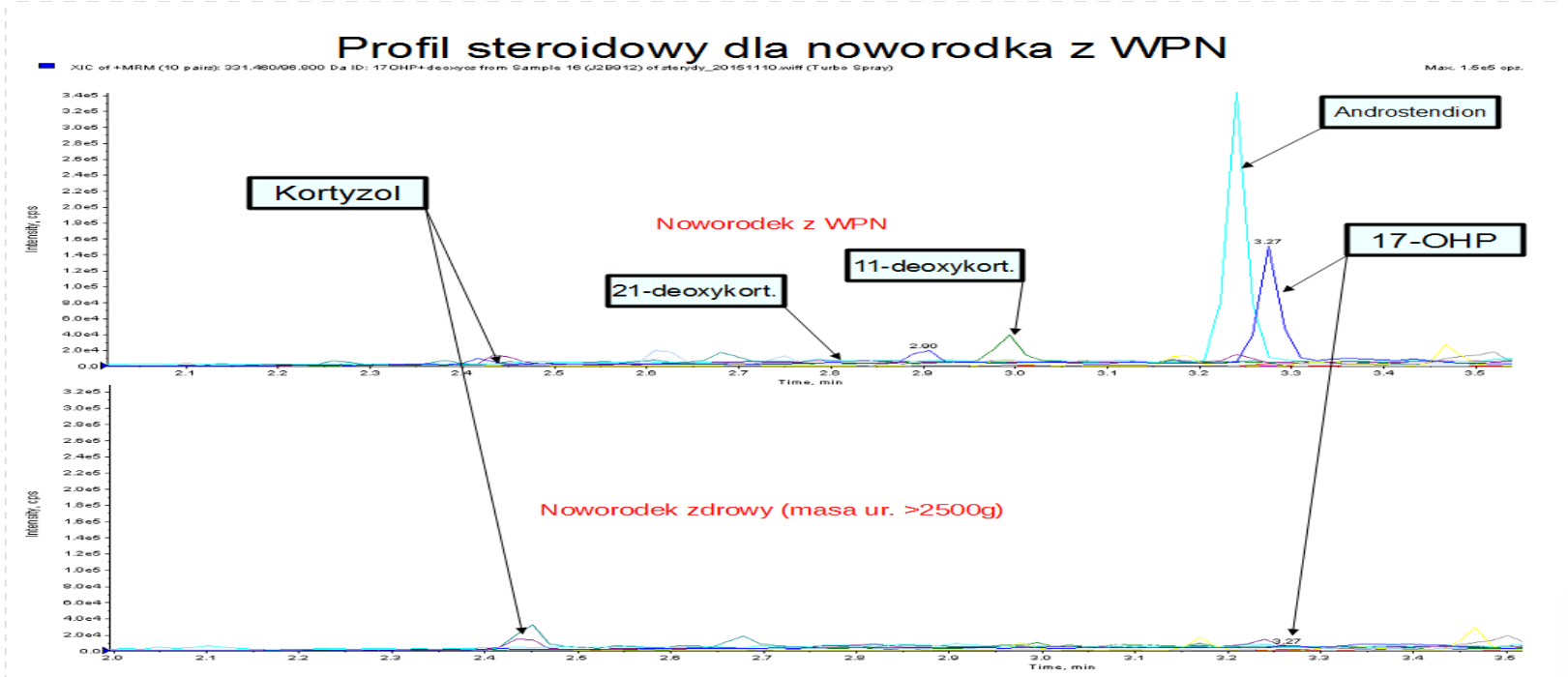
- ✓Choroba jest uwarunkowana genetycznie i dziedziczy się autosomalnie recesywnie.
- ✓Częstość występowania szacuje się na 1:10 000–1:16 000.
- ✓Jednym z kluczowych objawów klinicznych choroby jest nieprawidłowy rozwój narządów płciowych, prowadzący do trudności w określeniu płci u noworodka

Wirylizacja narządów płciowych u dziewczynek



Skala Pradera

Profil WPN


Profil steroidowy dla noworodka z WPN
Kortyzol
21-deoxykort.
11-deoxykort.
Androstendion
17-OHP
Noworodek z WPN
Noworodek zdrowy (masa ur. >2500g)
Intensity, cps
Time, min

Przesiew

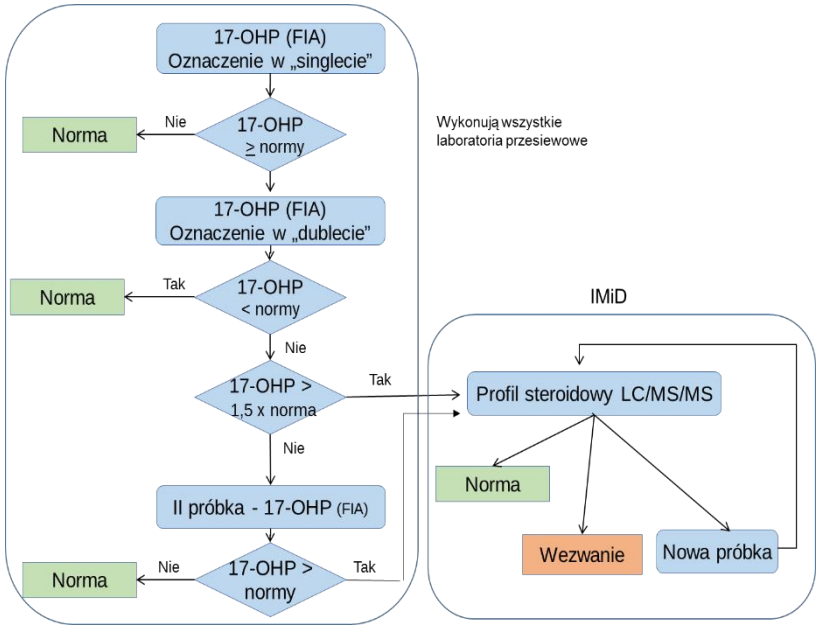
1. Oznaczanie metodą fluorometryczna 17-OHP z bibuły

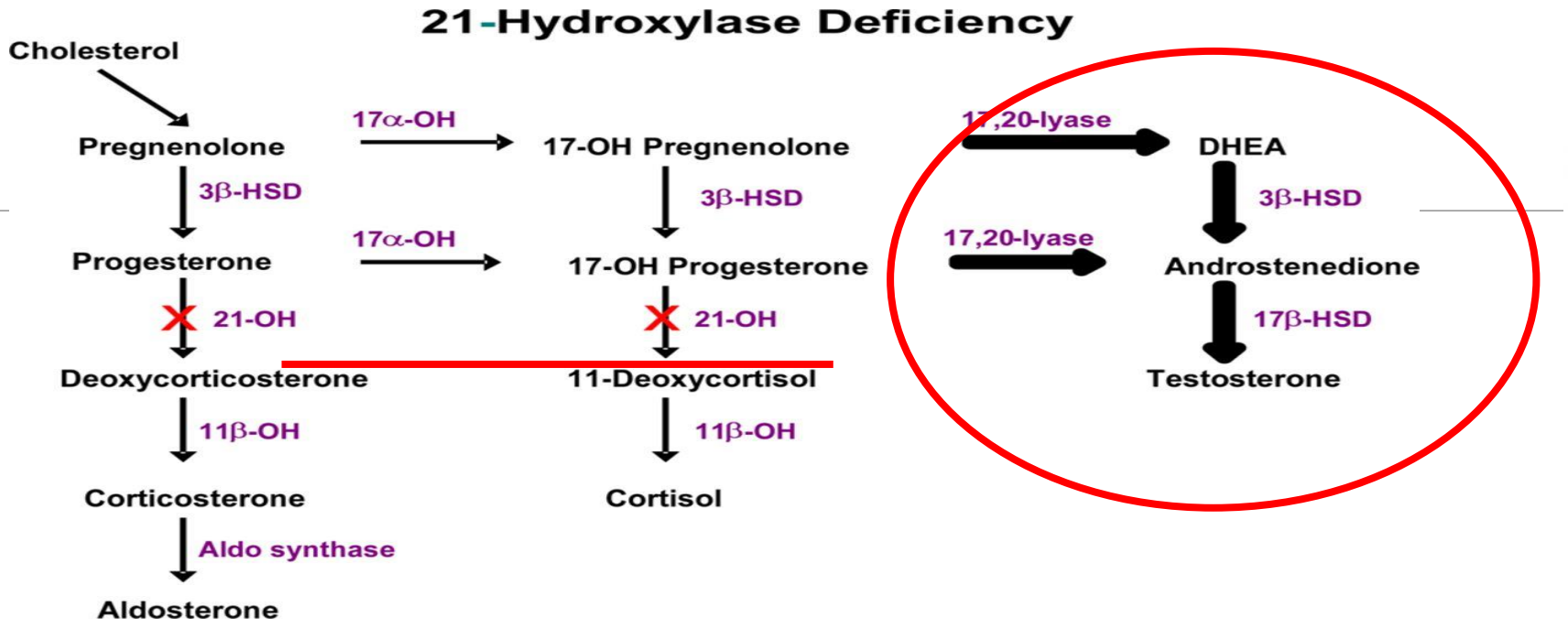
2. W przypadku 17-OHP powyżej normy - badanie weryfikujące, powtórna analiza – II bibuła i/lub profil steroidowy na bibule metodą MS/MS (tandem mass spectrometry- tandemowa spektrometria mas)

3. Stężenie 17-OHP wynosi u noworodka zdrowego <3 nmol/l

4. Fałszywie dodatnie u noworodków urodzonych przedwcześnie, chorych, testowanych zbyt wcześnie przed upływem 36 godzin po porodzie

5. W przypadkach wątpliwych wykonywane jest badanie genetyczne.

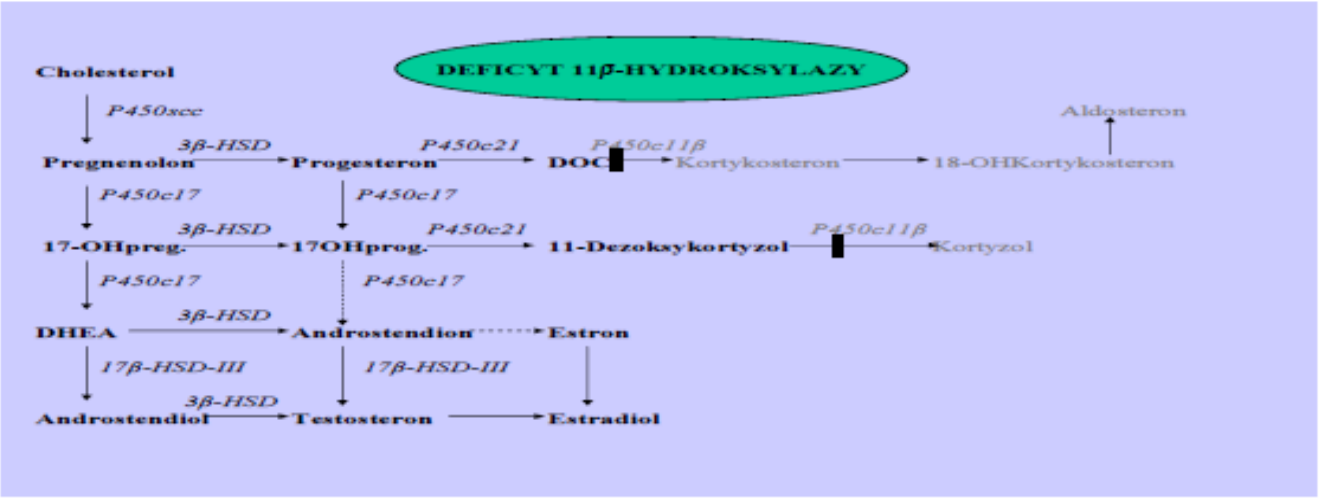




Niedobór 21-hydroksylazy:

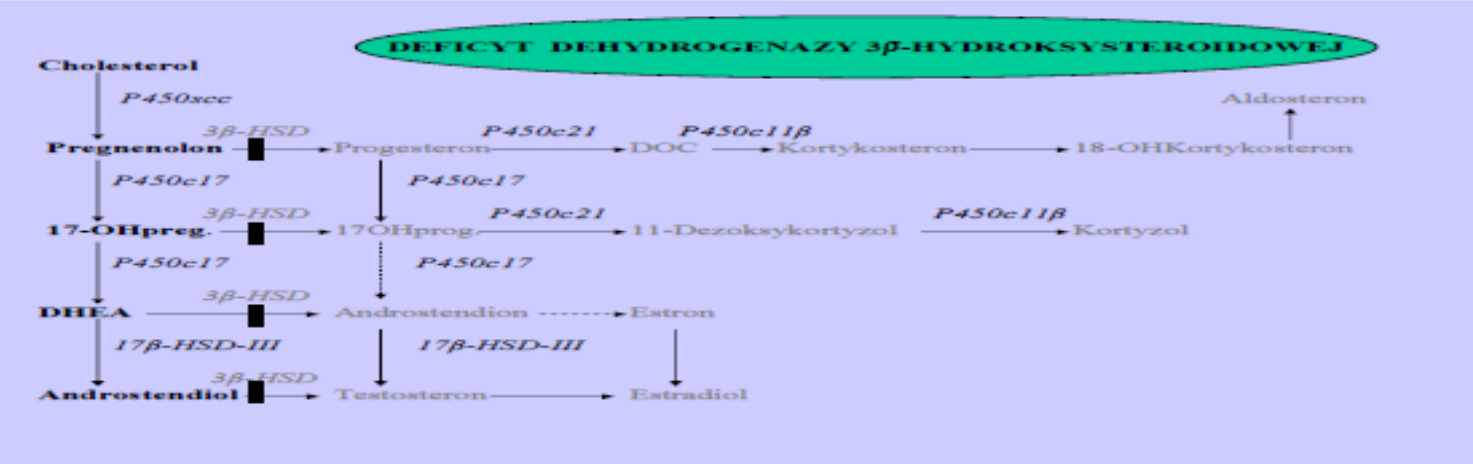
- wzrost poziomu 17-OHP
- niski poziom kortyzolu
- obniżony poziom aldosteronu: hiponatremia, hiperkaliemia,
- kwasica metaboliczna
- hipoglikemia
- wysoki poziom androgenów

Schemat steroidogenezy w WPN spowodowanym deficytem 11 β -hydroksylazy.



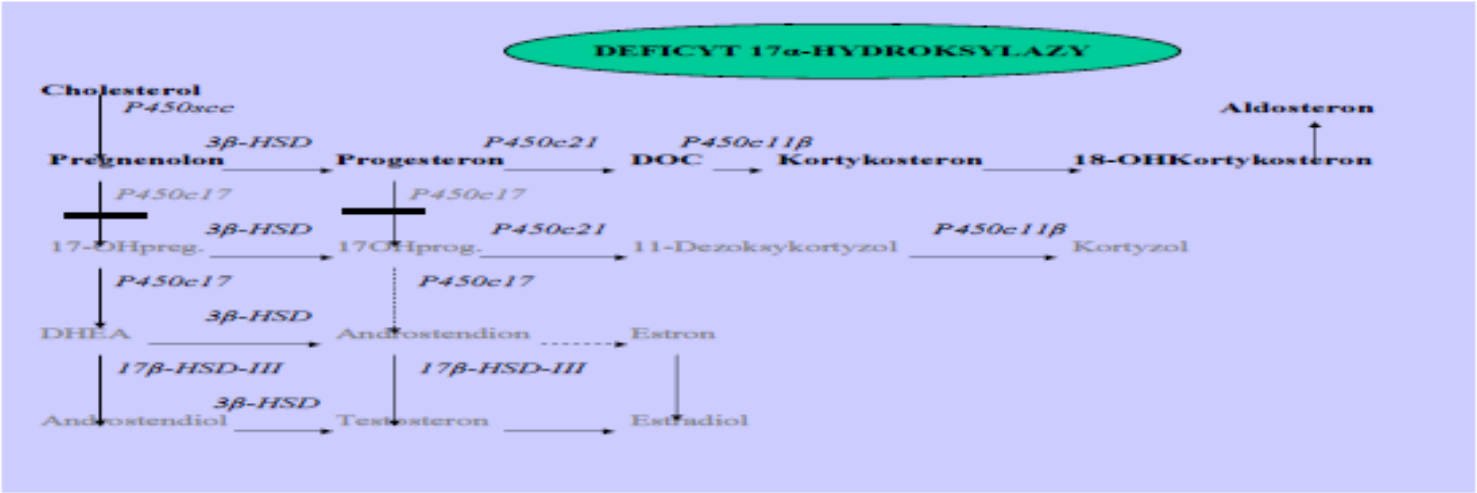
- drugi co do częstości typ WPN (5-8%,1:100 tys. Żydzi marokańscy- 1:5-7 tys.))
- hiperandrogenizm (wirylizacja zew. narz. płc u dziewcząt podobnie do nied. 21-hydroksylazy)
- nadciśnienie tętnicze niskoreninowe (DOC), brak objawów niedoboru kortyzolu (przełom nadnerczowy) i zespołu utraty soli.

Schemat steroidogenezy w WPN spowodowanym deficytem dehydrogenazy3 β - hydroksysteroidowej.



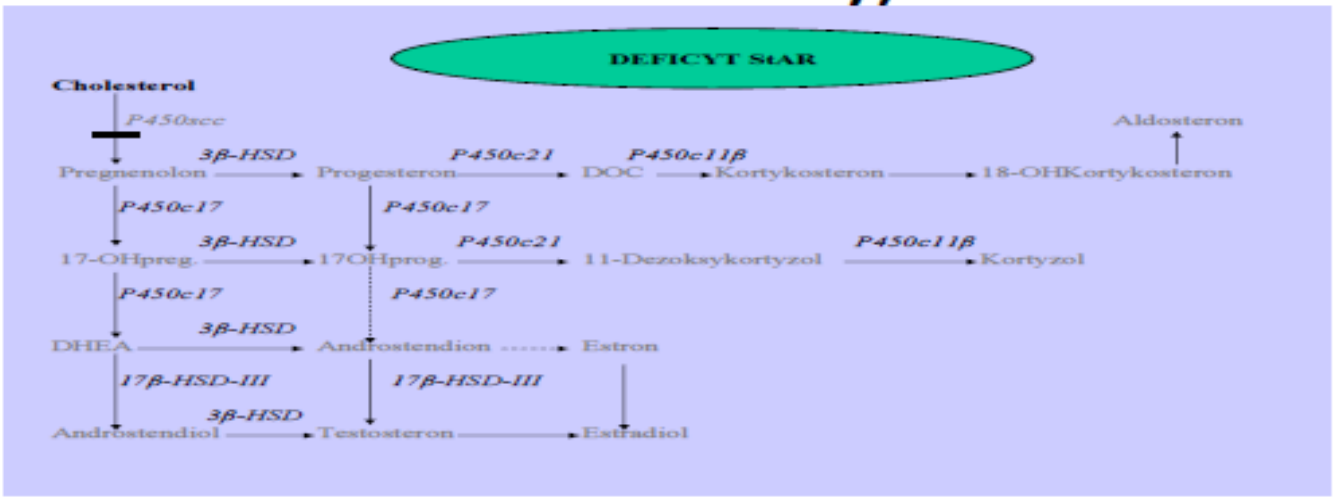
- zaburzenie syntezy wszystkich hormonów nadnerczowych i gonadalnych (1% WPN)
- niepełna maskulinizacja u płodów męskich- 46XY, prawidłowe lub nieprawidłowe zew. narz. płc. u płodów żeńskich – 46XX
- zespół utraty soli i niedobór kortyzolu o różnym nasileniu

Schemat steroidogenezy w WPN spowodowanym deficytem 17 α -hydroksylazy.



- stanowi około 1% częstości występowania WPN (Brazylia 5-7%- druga co do częstości)
- niepełna maskulinizacja u płodów męskich- 46XY, prawidłowe zew. narz. płc u płodów żeńskich – 46XX, opóźnione dojrzewanie i hipogonadyzm hipergonadotropowy u obu płci
- nadciśnienie tętnicze niskoreninowe (85-90%), brak objawów niedoboru kortyzolu (kortykosteron, DOC) i zespołu utraty soli

Schemat steroidogenezy w WPN spowodowanym deficytem białka StAR (20,22 – desmolazy)



-w kompletnej postaci – wada letalna, stanowi drugą co częstości występowania postać WPN w Japonii i Korei – CLAH -Congenital Adrenal Lipoid Hyperplasia

-całkowity niedobór wszystkich hormonów nadnerczowych i gonadalnych

- niepełna maskulinizacja u płodów męskich- 46XY do pełnego zespołu odwrócenia płci

- zespół utraty soli i objawy niedoboru kortyzolu

Przyczyny wtórnej niedoczynności kory nadnerczy (WNKN)

Niedobór czynników trankrypcyjnych biorących udział w rozwoju przysadki

Mutacja genu *HESX1.* Objawy wielohormonalnej niedoczynność przysadki, niski wzrost, opóźnione dojrzewanie , wady rozwojowe, dysplazja przegrodowo-oczna

Mutacje genów w homebox1 (PROP1)

Mutacje genów PIT1

Homebox 2 (orthodentical)

Homebox 4 (LIM)

SRY-box 3

T-box 19 (mutacja w genie T-box 19) charakteryzuje się izolowanym niedoborem ACTH

Wrodzony niedobór proopiomelanokortyny (mutacja w genie POMC); objawy otyłość, nadmierne łaknienie, czerwone włosy

Zespół Prader-Willi (delecja 15q 11-13 chromosomu ojcowskiego, disomia uniparentalna matczyna odcinka 11-13 długiego ramienia chromosomu 15) objawy: hipotonia, otyłość, opóźnienie umysłowe, hipogonadyzm,

Causes of secondary adrenal insufficiency in children

Pituitary disorders
Congenital
PROP1 gene mutation
POUF1F1 (PIT1) gene mutation
TBX19 (TPIT) gene mutation
POMC gene mutation
Idiopathic isolated ACTH deficiency
Acquired
Brain tumor
Brain hemorrhage
Brain surgery
Cranial radiation
Adrenal unresponsiveness to ACTH due to gene mutations*
Familial glucocorticoid deficiency*
Triple A syndrome (Allgrove)*

PROP1: prophet of PIT1; PIT1: pituitary-specific transcription factor 1; TBX19: T-box factor, pituitary; POMC: pro-opiomelanocortin (the precursor molecule for ACTH, melanocortin, and β-endorphin); ACTH: adrenocorticotropic hormone.
* Familial glucocorticoid deficiency and triple A syndrome are characterized by unresponsiveness of the adrenal gland to ACTH. These are classified as primary adrenal insufficiency because they are caused by genetic defects within the adrenal gland. However, they are listed here because their clinical presentation is similar to central adrenal insufficiency.

UpToDate®

Przyczyny trzeciorzędowej niedoczynności kory nadnerczy (WNKN)

Najczęściej to supresyjne działanie terapii glikokortykoidowej (wystarczy 2- 4 tygodni stosowania w dawkach leczniczych)

Guzy (craniopharyngioma, glioma, germinoma, oraz przerzuty do oun np. rak sutka, płuc)

Stany po operacjach i naświetlaniach oun

Procesy zapalne przysadki , lejka, podwzgórza – autoimmunizacyjne, hemechromatoza, sarkoidoza, histiocytoza X, granulomatoza – choroba Wegenera, ciężkie zapalenie meningokokowe oun

Ciężka trauma- niskie wydzielanie CRH

Defekty genu, receptora CRH

Dysplazja przegrodowo-oczna

Stosowanie niektórych leków jak antypsychotycznych (chlorpromazyna), antydepresantów (imipramina)

Causes of tertiary adrenal insufficiency in children

Isolated ACTH deficiency
CRH gene defect
CRH receptor defect
Congenital malformations of the brain
Septo-optic dysplasia
Infiltrative diseases (also cause secondary adrenal insufficiency)
Hemochromatosis
Sarcoidosis
Langerhans cell histiocytosis
Brain injury
Brain tumor
Brain hemorrhage
Brain surgery
Cranial radiation
Temporary isolated ACTH deficiency due to suppression of hypothalamic CRH secretion
Cessation of pharmacologic glucocorticoid therapy
Megestrol acetate (Megace) therapy
Resection of a unilateral cortisol-secreting tumor
Resection of an ACTH-secreting tumor
Infants born to steroid treated mothers

ACTH: adrenocorticotropic hormone; CRH: corticotropin releasing hormone.

UpToDate®

Fax 12 021 4617

Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"
Al. Dzieci Polskich 20,Warszawa 04-730
ZBM / Pracownia Zaburzen Metabolizmu
tel. 0 22 815 - 17 - 07

Profil steroidowy w moczu metoda GC/MS

PRZYJETO: 31.05.10 Wykonano 11.06.10

NR: 1475
PACJENT: Konarski Piotr
WIEK: 14 lat
DZM: 1400 ml

ODDZIAL: Marszalkowska
O Ped Endo
Lekarz kier. I Rogozinska

NAZWA	WYNIK ug/d
AN	2.2
ET	4.8
11-OAN / ET	61.9
11- OHAN	17.0
11- OHET	82.4
DHA	0.0
5-AND	0.0
16a- OHDHA	0.0
An-3-ol	9.2
5-PT'	0.0
16-OHPN'	0.0
17- OHPN (5b)	2.0
17- OHPN (5a)	0.0
PT	6.8
PTN	0.0
PD	0.0
E1	0.0
E2	0.0
E3	0.0
THS	4.1
THDOC	0.0
THA	0.0
THB	0.0
allo-THB	1.4
18-OHTHA	0.0
THAldo	26.5
18-oxo-THF	0.0
18-OHF	0.0
THE	182.4
THF	104.0
allo-THF	117.1
a-CTN	169.1
b-CTN	114.3
b-CT	109.5
a-CT	56.6
E	8.8
F	8.7
6b-OHF	0.0
20a-DHF	0.0

(6-80)

ET/AN 2.17

THF/aTHF 0.89
THF+aTHF/THE 1.21 (n: 0,7 - 1,3)
F/E 0.99 (n: 0,34 - 0,74)

KOMENTARZ:

Potwierdzono wzrost wydzielania moczu kory nadnerczy jako efekt stosowania maści glukokortykosteroidowej

Wykonawca

1221 Dr hab. n. med. Ewa Marunowicz Diagnostyka Laboratoryjny

Kierownik

Wyniki nie moga byc wykorzystywane do opracowan naukowych bez zgody autorki E.M.

*Wartosci 0,0 < czulosci metody

Objawy niedoczynności nadnerczy

Objawy kliniczne

Osłabienie, zmęczenie, apatia brak łaknienia nudności, wymioty

Zaparcia , bóle brzucha, biegunka

Łaknienie soli

Bóle mięśni i stawów , utarta ciężaru ciała

Ortostatyczne spadki RR

Tachykardia

Odwodnienie

Sucha swędząca skóra

Objawy PNKN

W PNKN przebarwienia na śluzówkach, zewnętrznych narządach płciowych, w bliznach, przebarwienia bruzd dłoniowych, zgięć stawowych

(ACTH syntetyzowany jest razem z MSH – melanotropiną powodującą brązowe zabarwienie skóry, kortyzol, adrenalina i noradrenalina silnie hamują wydzielanie melanotropiny)

Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Stefan R. Bornstein, Bruno Allolio, Wiebke Arlt, Andreas Barthel,Andrew Don-Wauchope, Gary D. Hammer, Eystein S. Husebye,Deborah P. Merke, M. Hassan Murad, Constantine A. Stratakis,and David J. Torpy. J Clin Endocrinol Metab, February 2016, 101(2):364–389

Konkluzje:

1. Rekomendowane są testy w celu wykluczenia PAI u wszystkich pacjentów z objawami klinicznymi
2. W szczególności rekomendowane są testy terapeutyczne u pacjentów aktualnie chorych oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka
3. Rekomenduje się wykonywanie testów u kobiet ciężarnych u których występują objawy choroby
4. Rekomenduje się test krótki 250 ug z corticotropiną jako złoty standard
5. Jeżeli nie można wykonać w pierwszym rzucie testu należy wykonać pomiar porannego ACTH i kortyzolu
6. Diagnoza powinna być uzupełniona o poziom przeciwciał p-21 hydroksylazie
7. U dzieci rekomenduje się leczenie Hc w dawce 8 mg/m2/dobe

Testy rezerwy nadnerczowej

Test z Synacthenem -oznaczenie kortyzolu **w 0’,30’ 60’** Podajemy i.v przez 1 minutę

Niemowlęta -15 mikrogramów/kg

Dzieci do 2 lat -125 mikrogramów

Dzieci powyżej 3 lat -250 mikrogramów

Prawidłowa odpowiedź : po 1 godzinie kortyzol wzrasta od 7-10 mikrogramów powyżej stężenia oznaczonego w 0’ i wynosi

powyżej 18 mikrogramów/dl

Test z 1ug ACTH- kontrowersyjny

Rekomenduje się pomiar aktywności reninowej osocza i aldosteronu celem oceny aktywności mineralokortykoidowej

Pacjent z podejrzeniem niedoczynności kory nadnerczy

Kortyzol i ACTH o 8:00

Niski kortyzol < 5 ug/dl, wysokie ACTH

Pierwotna niedoczynność kory nadnerczy PNKN

Noworodki: diagnostyka w kierunku CAH, obustronne wylewy do nadnerczy

Starsze dzieci: AHC, ALD/AMN, autoimmunizacja, gruźlica, grzybica,wirusy, wylewy do nadnerczy

Objawy pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy

Objawy kliniczne	Wykładniki laboratoryjne
Zmęczenie Apatia i splątanie Osłabienie Łaknienie soli Odwodnienie Tachykardia Hipotonia ortostatyczna Jadłowstręt Nudności i wymioty Utrata masy ciała Hiperpigmentacja skóry Objawy psychiatryczne	Hipoglikemia Hiperkaliemia Hiponatremia Hipochloremia Niskie stężenie kortyzolu porannego Brak dobowego rytmu wydzielania kortyzolu Wysokie stężenie ACTH

Przełom nadnerczowy u dzieci

Przełom nadnerczowy-objawy

- poliuria, polidypsja, utrata apetytu, utrata masy ciała, pobudzenie, splątanie, apatia, utrata przytomności, drgawki (skutek zarówno hipoglikemii, jak hiponatremii)
- odwodnienie – co najmniej średnie aż do wstrząsu hipowolemicznego
- ciemne (brunatne) zabarwienie skóry (szczególnie linie zgięciowe na dłoniach, okolice genitalne, brodawki sutkowe) i śluzówek w pierwotnej niedoczynności nadnerczy, brak tego objawu we wtórnej niedoczynności nadnerczy (PAI)
- obniżone ciśnienie tętnicze
- nudności, wymioty
- nieprawidłowe narządy płciowe zewnętrzne u noworodka (wirylizacja zewnętrznych narządów płciowych dziewczynek)

Objawy przełomu nadnerczowego

Objawy kliniczne	Wykładniki laboratoryjne
Nasilenie objawów nasilenie objawów niedoczynności nadnerczy do objawów wstrząsu włącznie Ból brzucha aż do objawów „ostrego brzucha” włącznie Gorączka Wstrząs oporny na leczenie katecholaminami	Hipoglikemia Hiperkaliemia Hiponatremia Kwasica metaboliczna Hipowolemia

Objawy kliniczne sugerujące przełom nadnerczowy

Podstawowe zaburzenia

hipoglikemia (wynik niedoboru kortyzolu) – objawy zależne od stężenia glukozy, zagrożenie neuroglikopenią (utrata przytomności, drgawki) <30 mg/dl u noworodków i <40 mg/dl u dzieci powyżej 1. miesiąca życia

zespól utraty soli (następstwo niedoboru aldosteronu) – odwodnienie hiponatremiczne z towarzyszącą hiperkaliemią

kwasica metaboliczna

hiperkalcemia

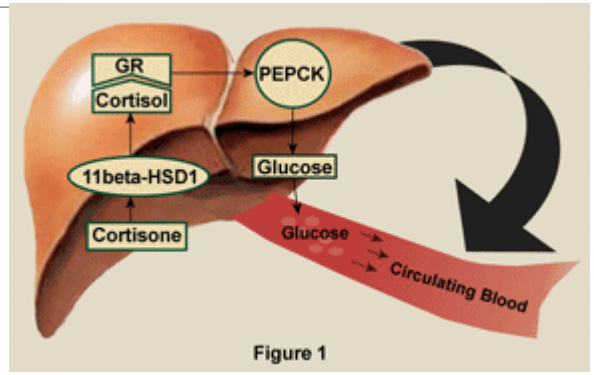


Figure 1

aktywacja receptora GR powoduje aktywację enzymu PEPCK wpływającego na produkcje glukozy w wątrobie i krwi obwodowej

Postępowanie w ostrej niedoczynności nadnerczy

Cel postępowania	Leczenie
Zapewnienie intensywnego nadzoru medycznego	Założyć dwa duże dostępy dożylne i zabezpieczyć ich drożność Zastosować monitorowanie czynności życiowych: czynności serca, oddechu, saturacji krwi Zastosować tlenoterapię bierną przez maskę tlenową Bilans płynów

Postępowanie w ostrej niedoczynności nadnerczy

Pobranie badań laboratoryjnych i natychmiastowe postępowanie bez oczekiwania na wyniki

Cel postępowania	Leczenie
Uzupełnienie brakujących glikokortykosteroidów	Hydrokortyzon w dawce 50 mg/m2 powierzchni ciała w krótkim wlewie i.v. (obliczenie powierzchni ciała dziecka – według dostępnych normogramów lub wzoru Mostellera: $p.c\ (m2) = \sqrt{wzrost\ (cm) \times masa\ ciała\ (kg)/3600}$

Postępowanie w ostrej niedoczynności nadnerczy

Cel postępowania	Leczenie
Resuscytacja płynowa	0,9% roztwór NaCl w dawce 20 ml/kg m.c. w krótkim (15–20 min.) wlewie i.v. W stanie wstrząsu wlew można powtórzyć 3-krotnie w ciągu pierwszej godziny leczenia
Dalsza steroidoterapia	Hydrokortyzon w dawce 50–100 mg/m2/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 6 godzin (bolus)

Postępowanie w ostrej niedoczynności nadnerczy

Cel postępowania	Leczenie
Korygowanie hipoglikemii	Noworodki i niemowlęta: 2–3 ml/kg i.v. roztworu 10% glukozy Dzieci do 12. r.ż.: 5–10 ml/kg roztworu 10% glukozy Dzieci starsze: 1,5–3 ml/kg i.v. roztworu 20% glukozy W razie potrzeby kontynuować wlew roztworu 5% glukozy z szybkością: 7–12 mg/kg/min. u noworodków i niemowląt 8 mg/kg/min u dzieci starszych, Konieczne jest regularne kontrolowanie poziomu glikemii

Postępowanie w ostrej niedoczynności nadnerczy

Cel postępowania	Leczenie
Korygowanie hiperkaliemii (> 6 mEq/l)	Do rozważenia zastosowanie jednego z poniższych: **roztwór 10% chlorku wapnia** w dawce 0,2–0,3ml/kg masy ciała we wlewie dożylnym **insulina w dawce 0,1 U/kg i.v. z 25% roztworem glukozy** w dawce 2 ml/kg (0,5 g/kg) i.v. we wlewie przez 30 minut (w razie potrzeby można powtórzyć dawkę po 30–60 minutach) **Calcium gluconicum** w dawce 50–100 mg/kg (dawka maksymalna 1g) i.v. w szybkim wlewie przez 5–10 minut **dwuwęglanu sodu NaHCO3** w dawce 1–2 mEq/kg i.v. w szybkim wlewie przez 5–10 minut **żywice jonowymienne wiążące potas (Calcium Resonium)** w dawce 0,5–1g/kg/dobę doustnie mc./d doustnie lub doodbytniczo (u noworodków lek podaje się rzadko i wyłącznie doodbytniczo)

niedobór mineralokortykoidów

Objawy niedoboru mineralokortykoidów to:

✓Słabe przyrosty masy ciała, odwodnienie, hiponatremia, hiperkaliemia, podwyższone wartości aktywności reninowej osocza.

Przedawkowanie mineralokortykoidami to:

✓Nadciśnienie i wyhamowana aktywność reninowa osocza

✓Należy rutynowo mierzyć ciśnienie tętnicze krwi

✓Oraz oznaczać aktywność reninową osocza. Dzieci powinny mieć wykonywane pomiary co 3-4/12

✓W pierwszych miesiącach życia wrażliwość na mineralokortykoidy wzrasta dlatego ważne jest częste monitorowanie w 1 roku życia

mineralokortykoidy

Dzieci z PAI wymagają leczenia mineralokortykoidami – fludrokortyzonem. Typowa dawka dobowa 100 µg. Nie dawkuje się na powierzchnię ciała. Niemowlęta w pierwszych 6 miesiącach wymagają uzupełnienia chlorku sodowego w dawce 1 do 2 g/dobę (17 to 34 mmol/d), podzielonej w kilku porcjach niezależnie od sposobu karmienia

Postępowanie w ostrej niedoczynności nadnerczy

Cel postępowania	Leczenie
Korygowanie objawowej hiponatremii	3% roztwór NaCl w dawce 10–12 ml/kg masy ciała we wlewie dożylnym Uwaga: zwiększanie stężenia sodu w surowicy powinno następować stopniowo – maksymalnie 5–12 mmol/dobę

Postępowanie w sytuacji stresowej

Sytuacja stresowa	Postępowanie
Stany chorobowe z gorączką >38° C	Zastosować podwójną dobową dawkę hydrokortyzonu
Stany chorobowe z wysoką gorączką >39° C	Zastosować potrójną dobową dawkę hydrokortyzonu
Choroby ograniczające doustne przyjmowanie hydrokortyzonu (np. biegunka, wymioty, stan po urazie)	Zastosować hydrokortyzon w dawce 50 mg/m2 i.m./s.c. średnie dawki: Niemowlę – 25 mg Dziecko w wieku szkolnym – 50 mg Nastolatek i osoba dorosła – 100 mg

Postępowanie w sytuacji stresowej

Sytuacja stresowa	Postępowanie
Drobne zabiegi chirurgiczne (nie wymagające znieczulenia ogólnego)	Zastosować hydrokortyzon w dawce 50 mg/m2 lub 2–3-krotność dawki stosowanej doustnie
Duże zabiegi chirurgiczne (wymagające znieczulenia ogólnego lub postępowania w warunkach intensywnej terapii)	Zastosować hydrokortyzon w dawce 50 mg/m2 i.v., następnie hydrokortyzon 50–100 mg/m2 /dobę w dawkach podzielonych co 6 godzin

Specyficzne sytuacje; choroby, operacje

Table 3. Management of PAI in Specific Situations

Condition	Suggested Action
Home management of illness with fever	Hydrocortisone replacement doses doubled (>38°C) or tripled (>39°C) until recovery (usually 2 to 3 d); increased consumption of electrolyte-containing fluids as tolerated
Unable to tolerate oral medication due to gastroenteritis or trauma	Adults, im or sc hydrocortisone 100 mg; children, im hydrocortisone 50 mg/m^2 or estimate; infants, 25 mg; school-age children, 50 mg; adolescents, 100 mg
Minor to moderate surgical stress	Hydrocortisone, 25–75 mg/24 h (usually 1 to 2 d) Children, im hydrocortisone 50 mg/m^2 or hydrocortisone replacement doses doubled or tripled
Major surgery with general anesthesia, trauma, delivery, or disease that requires intensive care	Hydrocortisone, 100 mg per iv injection followed by continuous iv infusion of 200 mg hydrocortisone/24h (alternatively 50 mg every 6 h iv or im) Children, hydrocortisone 50 mg/m^2 iv followed by hydrocortisone 50–100 mg/m^2/d divided q 6 h Weight-appropriate continuous iv fluids with 5% dextrose and 0.2 or 0.45% NaCl Rapid tapering and switch to oral regimen depending on clinical state
Acute adrenal crisis	Rapid infusion of 1000 mL isotonic saline within the first hour of 5% glucose in isotonic saline, followed by continuous iv isotonic saline guided by individual patient needs Hydrocortisone 100 mg iv immediately followed by hydrocortisone 200 mg/d as a continuous infusion for 24 h, reduced to hydrocortisone 100 mg/d the following day Children, rapid bolus of normal saline (0.9%) 20 mL/kg. Can repeat up to a total of 60 mL/kg within 1 h for shock. Children, hydrocortisone 50–100 mg/m^2 bolus followed by hydrocortisone 50–100 mg/m^2/d divided q 6 h For hypoglycemia: dextrose 0.5–1 g/kg of dextrose or 2–4 mL/kg of D25W (maximum single dose 25 g) infused slowly at rate of 2 to 3 mL/min. Alternatively, 5–10 mL/kg of D10W for children <12 y old Cardiac monitoring: Rapid tapering and switch to oral regimen depending on clinical state

Abbreviation: D10W, 10% dextrose solution; D25W, 25% dextrose solution. [Adapted from B. Allolio: Extensive expertise in endocrinology: adrenal crisis. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:R115–R124 (126), with permission. © Endocrine Society.]

Leczenie

Wiek	Lek	Bolus	dawka podtrzymująca
≤ 3lat	Hydrokortyzon	25 mg i.v.	25-30 mg. Iv /dobę
>3 lat i < 12 lat	Hydrokortyzon	50 mg i.v.	50-60 mg. Iv./dobę
≥ 12 lat	Hydrokortyzon	100 mg i.v.	100 mg iv./dobę
Dorośli	Hydrokortyzon	100 mg i.v.	100-200 mg iv/dobę
Dawka na bolus i dawka podtrzymująca od 50-100mg/m2/dobę			

Objawy kliniczne WNKN

- Nie występuje ciemnienie skóry
- Objawy ze strony p.pokarmowego są słabiej nasilone
- Występuje hiponatremia – pomimo zachowanego wydzielania mineralokortykoidów a wynika to ze zwiększonego wydzielania hormonu antydiuretycznego
- W zaawansowanej WNKN , szczególnie wtedy gdy doszło do zaniku kory występują wszystkie objawy tj w PNKN
- W zaawansowanej chorobie może dojść do przełomu nadnerczowego

WNKN – SIADH

Hiponatremia we wtórnej niedoczynności kory nadnerczy – spowodowana wzrostem wydzielania ADH, czyli SIADH (zespół nieadekwatnego wydzielania ADH):

kryteria rozpoznania:

Na+ < 130 mEq/l

osmolalność surowicy < 280 mOsm/kg H2O

niskie stężenie mocznika w surowicy

względny wzrost osmolalności moczu >100 mOsm/kg H2O

stężenie Na+ w moczu >20-40 mEq/l

Postępowanie – ograniczenie podaży płynów

Odwodnienie

0,9% NaCl: we wstrząsie powtarzane bolusy 20 ml/kg c.c.

Wstrząs może być oporny na podaż płynów i katecholamin

ARO, ACTH i androgeny w PNKN i WNKN

- W PNKN ACTH jest wysokie i występuje wraz z **wysoką aktywnością reninową osocza, niskim poziomem aldosteronu hiponatremią i hiperkaliemią**.
- ARO nie zmienia się w WNKN, ale niedobór mineralokortykoidów może się ujawnić w długotrwałym niedoborze ACTH
- ARO w PNKN wzrasta szybciej niż ACTH
- Niedobór androgenów w PNKN oraz WNKN charakteryzuje się niskim poziomem DHEA i DHEAS

Pacjent z podejrzeniem niedoczynności kory nadnerczy

Odwodnienie, hiponatremia, hiperkaliemia

Prawidłowy kortyzol, prawidłowy kortyzol w teście z ACTH, prawidłowa funkcja nerek

Prawdopodobieństwo izolowanego niedoboru mineralokortykoidów lub oporności na mineralokortykoidy

Pacjent z podejrzeniem niedoczynności kory nadnerczy

Niemowlę z hipoglikemią i/lub wadami w budowie oun

Dziecko z wadami oun, guz mózgu, wady linii pośrodkowej, dysplazja przegrodowo-oczna

Dziecko u którego zakończono leczenie glikokortykosteroidami

Dziecko z hiperpigmentacją, hipoglikemią lub uośledzonym rozwojem

Niski kortyzol w trakcie hipoglikemii

Niski kortyzol i ACTH o 8:00 lub słaba odpowiedź kortyzolu w teście z ACTH

rtyzol o 00 ACTH, normie ARO

UWAGA:
niski kortyzol i ACTH potwierdzają wtórną niedoczynność.
Słaba odpowiedź kortyzolu w teście z ACTH świadczy o zaniku kory i wykonanie testów z insuliną , glukagonem, mertyraponem grozi przełomem

Niski kortyzol w teście z ACTH

Niski poziom kortyzolu w testach: z insuliną lub glukagonem, lub metyraponem

ACTH oporność

Niedobór ACTH

Monitorowanie leczenia

Przekroczenie dawki glikokortykoidów u pacjentów np. z CAH 20 mg/m2/d u niemowląt, 15 do 17 mg/m2/d u nastolatków spowoduje zwolnienie wzrastania i niższy wzrost – cechy przedawkowania

Zwolnienie wzrastania może wystąpić przy stosowaniu niższych dawek, ponieważ dawka powyżej 8 mg/m2/d może być indywidualnie za duża

Pomiar ACTH wykazuje wartości powyżej normy i nie jest użyteczny w rutynowym monitorowaniu leczenia.

Nieadekwatne zmęczenie chudnięcie, hiperpigmentacja sugeruje zwiększenie dawkowania leku.

Diagnostyka obrazowa nadnerczy

Obecnie w diagnostyce wykorzystywane są: ultrasonografia (USG), tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR), pozytonowa tomografia emisyjna (PET), metody hybrydowe (PET-TK, PET-MR) i badania scyntygraficzne (SPECT).

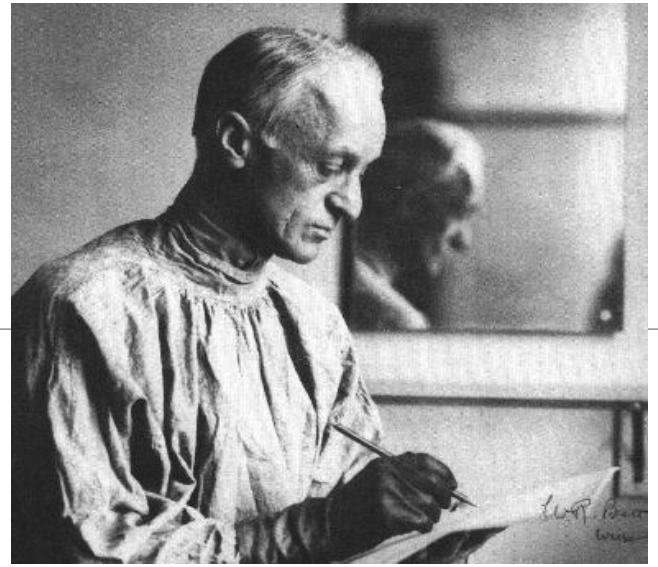
Inwazyjne metody diagnostyczne: arteriografia/arteriografia subtrakcyjna i cewnikowanie żył nadnerczowych obecnie są wykonywane niezmiernie rzadko.

Piśmiennictwo

Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. **Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(2): 364-389

Park J, Didi M, Blair J. **The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence.** Arch Dis Child. 2016;101(9):860-5

Lipska E, Witkowska-Sędek E, Pyrżak B. **Pierwotna niedoczynność nadnerczy u dzieci**. *Pediatria Polska* 2016; 91: 587-594



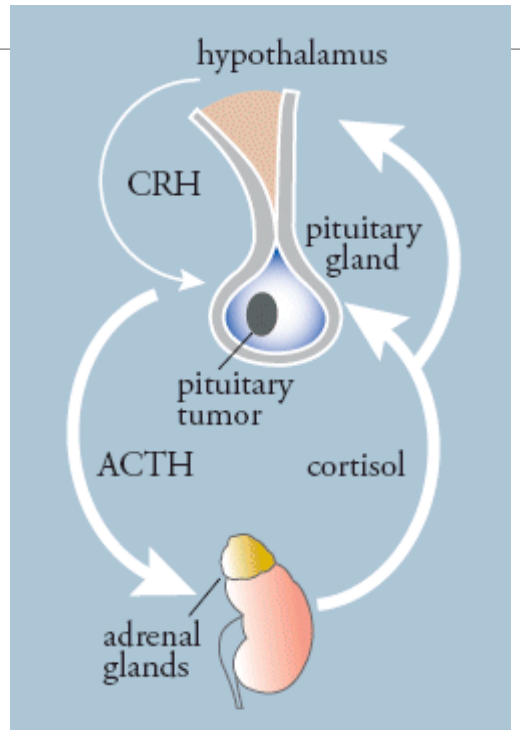
Harvey Cushing (1869-1939)
amerykański neurochirurg w 1912 po raz pierwszy opisał objawy choroby

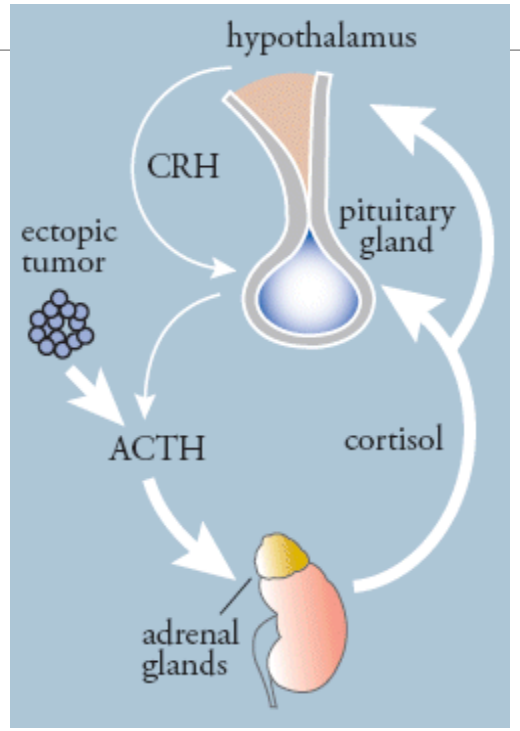
radziecki lekarz **N.M.Itsenko** opisał objawy hiperkortyzolemii, dlatego też w Rosji używa się terminu zespołu Itsenko-Cushinga.

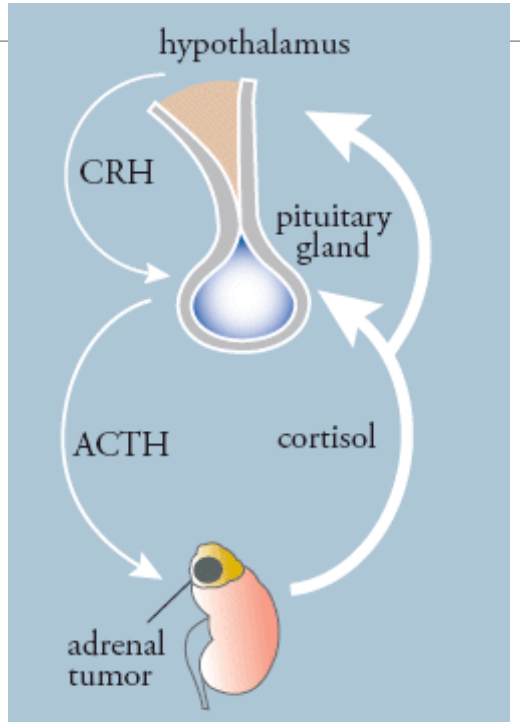
Definicja

Pojęciem **endogennego zespołu Cushinga** (ZC) obejmuje się obecnie wszystkie przypadki nadmiernego wydzielania glikokortykosteroidów (GKS) przez korę nadnerczy, niezależnie od pierwotnej przyczyny zaburzenia

Etiologia hiperkortyzolemii





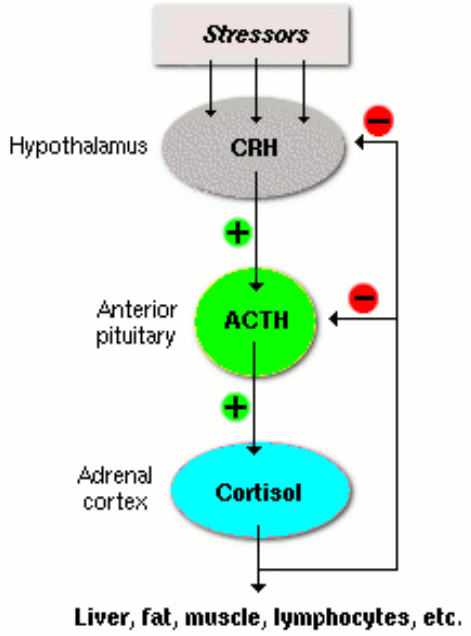


ACTH-zależny

ACTH - **niezależny**

Podział etiologiczny endogennego zespołu Cushinga (ZC)

1. Postać zależna od ACTH /wywołana nadmierną sekrecją ACTH; 80-85% przypadków
2. Postać niezależna od ACTH /wywołana autonomiczną nadczynnością kory nadnerczy; 15-20% przypadków/



ACTH-zależny ZC

Choroba Cushinga (CD) jest najczęstszą przyczyną zespołu Cushinga u dzieci /75-80% przypadków/ w porównaniu do dorosłych Najczęściej ujawnia się w wieku ok. 14.1 r.

Częściej u chłopców niż u dziewcząt

/ u dorosłych odwrotnie/, przyczyny tego fenomenu są niejasne, prawdopodobnie po okresie dojrzewania istotna rolę mogą odgrywać estrogeny w częstszym występowaniu CS u kobiet.

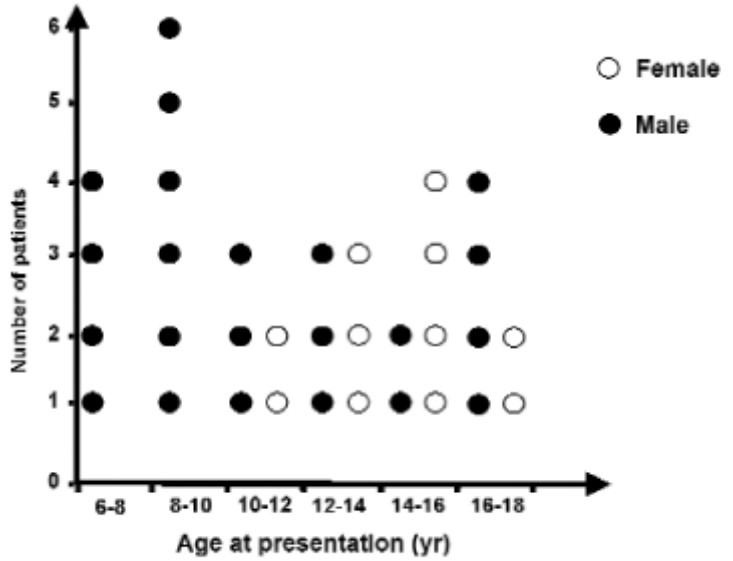


Figure 3. Preponderance of prepubertal male patients in pediatric CD as illustrated in our own case series (n = 33).

ACTH zależna postać ZC

U dzieci powyżej 7 roku życia najczęstszymi postaciami ZC :

- ✓gruczolaki przysadki wydzielające ACTH (80%) głównie mikro (98%), rzadziej makrogruczolaki (2%) ,
- ✓ guzy ektopowe wydzielające ACTH (20%) i guzy ektopowe wydzielające CRH.

ACTH niezależny ZC

U dzieci < 7 roku życia dominują ACTH niezależne przyczyny ZC:

1. guzy kory nadnerczy (rak-70%, gruczolak-30%),
2. pierwotny rozrost kory nadnerczy (PBAH- primary bilateral adrenal hyperplasia)

✓makroguzkowy (BMH-bilateral macronodular hiperplasia) obejmujący: zespół McCune Albrighta, MMAD-massive macronodular arenal hyperplasia, AIMAH-adrenocorticotropin independent macronodular adrenocortical hyperplasia

✓mikroguzkowy obejmujący: pierwotny pigmentowany drobnoguzkowy rozrost nadnerczy (PPNAD -primary pigmented nodular adrenocortical disease) postać izolowaną lub skojarzoną z zespołem(komleksem) Carney'a, oraz postać niepigmentowaną (iMAD- isolated micronodular adrenocortical disease)

ACTH -zależny ZC
Choroba Cushinga (CC)

Gruczolaki wydzielające ACTH mają głównie charakter mikrogruczolaków o średnicy nie przekraczającej 2 mm., stąd około 60% zmian jest niewidoczna w NMR, nawet z użyciem kontrastu. Makrogruczolaki o średnicy >1cm. występują około 50 razy rzadziej.

Choroba Cushinga (CC)

CC występuje zwykle sporadycznie należy brać pod uwagę:

1. W przypadku występowania rodzinnego- mnogiej gruczołkowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (1MEN-1, *multiple endocrine neoplasm)*, spowodowaną mutacją inaktywującą genu MEN 1 kodującego białko meninę,
2. lub rzadziej mutacji genu *AIP* (<5% CC), kodującego białko aryl hydrocarbon receptor-interacting protein).

Choroba Cushinga (CC)

Opisywano występowanie CC w zespole MEN-4, oraz w mutacjach zarodkowych genów związanych z białkiem cykliną E (CCNE) i *genów CDKN1B, CDKN2C, MEN-1, AIP, PRKAR1A* oraz w mutacjach somatycznych genu receptora glukokortykosteroidów oraz białek związanych z jego czynnością (Brg1 i HDAC2), a także inaktywującą mutacją TP53.

W CC obserwowano także nadekspresję genów receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGF), przysadkowego czynnika transkrypcyjnego (PTTG) oraz jądrowego receptora sierocego 4 (TR4).

Podkreśla się związek roli EGFR z mutacją w genie *USP8,* występującej u 35-62% pacjentów z mniejszymi rozmiarami i mniejszą agresywnością guza w porównaniu do pacjentów bez tej mutacji. Inaktywacja USP8 prowadzi do zjawiska down regulation EGFR, wzrostu siły przekazu i wzrostu syntezy POMC i ACTH.

Ektopowe wydzielanie ACTH

Ektopowe wydzielanie ACTH lub CRH– to najrzadsza z przyczyn ZC u dzieci (1%), znacznie rzadsza niż u dorosłych (5-10%). Najczęściej wydzielane są one przez guzy neuroendokrynne i rakowiaki oskrzeli, płuc, grasicy, przewodu pokarmowego, trzustki i wyrostka robaczkowego oraz raka drobnokomórkowego płuc, raka rdzeniastego tarczycy i guzy chromochłonne.

W zespole ektopowego wydzielania ACTH typowe stężenia ACTH są 10-100 razy wyższe niż obserwowane w CC

Ektopowe wydzielanie ACTH

Objawy: niewielkie, lub brak objawów hiperkortyzolemii - powód nagły początek choroby i nasilony katabolizm związany z procesem złośliwym.

W przeciwieństwie do pacjentów z CC, często prezentują zasadowicę hipokaliemiczną, prawdopodobnie związaną z ekstremalnie wysokimi stężeniami ACTH, stymulującymi produkcję DOC przez warstwę siatkowatą nadnerczy i mogą również pobudzać warstwę kłębkowatą przy braku hiperreninemii.

Ektopowo produkowane POMC i ACTH są produktem tego samego genu, który produkuje przysadkowe POMC, ale wydzielane przez komórki złośliwe nie są wrażliwe na hamowanie przez glikokortykoidy (nie jest zachowane sprzężenie zwrotne).

Genetyczne i molekularne mechanizmy Zespołu Cushinga

Postać kliniczna ZC	Mutacje genów i zaburzenie ekspresji białek
Choroba Cushinga	MEN1, USP8, CDKis, AIP, CDKN1B, SDHx, DICER1;Brg1,HDAC2, TP4, PTTG, EGFR
Ekotopowa sekrecja ACTH	RET(MEN2), MEN1,
BMAH	ARMC5, MEN1, FH, GNAS1, PDE11A, PDE8B, MC2R, PRKACA, DOT1L, HDAC9,PRUNE2; GPCR,POMC/ACTH, PRKR1A,
Gruczolaki nadnercza	PRKACA, CTNNB1, GNAS1, PRKR1A, ; GPCR, PRKR1A,
PPNAD	PRKR1A, PDE11A, PDE8B, PRKACA, PRKACB; PRKACA
Rak nadnercza	MEN1, GNAS1, H-19, CDK1, IGF-2 ;CHEK2,TP53

ACTH- niezależne postacie ZC

Autonomiczna sekrecja kortyzolu przez nadnercza stanowi ok 15% przyczyn ZC u dzieci.

Guzy kory nadnercza u starszych dzieci są rzadkie ale w okresie przedpokwitaniowym stanowią najczęstsza przyczynę ZC.

Większość guzów stanwią łagodne gruczolaki produkujące kortyzol.

ACTH- niezależne postacie ZC

Molekularne podłoże:

✓Mutacje lub aktywacja szlaku przekaźnikowego, zależnego od **cAMP lub β-kateniny**.

✓ Wykazano także mutację białka G receptora (GPCR-G-protein -coupled receptor), *są one jednak częściej przyczyną obustronnego wielokuzkowego rozrostu kory nadnercza (BMAH).*

✓Somatyczne mutacje GNAS, kodującego podjednostę α białka G aktywującą cyklaze adenylowa cAMP stwiedza sie w 5-17% gruczolaków produkujących kortyzol, a β-kateniny (CTNNB1) w 16%. *Natomiast postzygotyczna aktywująca mutacja genu GNAS pwoduje wystąpienie zespołu MCune-Albrighta*

✓ Mutacje somatyczne PRKARIA stwierdzono w 20% gruczolaków, a utratę funkcji tego genu aż w 23%

Rak i gruczolak kory nadnercza

1. Występują częściej u dziewczynek w przypadku raków w stosunku 1,5:1, w przypadku gruczolaków częściej.

2. Gruczolaki nadnerczy prawie zawsze wydzielają kortyzol z minimalną sekrecją mineralokortykoidów lub steroidów płciowych. Raki nadnerczy zwykle wydzielają wyłącznie kortyzol - w 45% lub w 25% z nadprodukcją androgenów nadnerczowych i objawami wirylizacji

Pierwotny rozrost kory nadnerczy BAH

Pierwotny rozrost kory nadnerczy (BAH- bilateral adrenal hyperplasia). Przyjmuje się, że ta jednostka chorobowa może być częstą przyczyną ZC zarówno u dzieci jak i dorosłych.

Makroguzkowy pierwotny rozrot nadnerczy PBMH

Makroguzkowy pierwotny rozrost kory nadnerczy (PBMH- primary bilateral macronodular hiperplasia) obejmuje:

zespół McCune Albrighta,

MMAD-massive macronodular arenal hyperplasia,

AIMAH-adrenocorticotropin independent macronodular adrenocortical hyperplasia).

Makroguzkowy pierwotny rozrost nadnerczy PBMH

1. Choroba może rozpoczynać się w okresie dzieciństwa a rozpoznanie jest stawiane w okresie dorosłym.
2. Nadnercza są zwykle znacznie powiększone z licznymi dużymi guzkami (>1cm), z obecnością typowych żółto-brązowych ognisk gruczolaków produkujących kortyzol.
3. Występuje sporadycznie lub rodzinnie, dziedzicząc się autosomalnie dominująco.
4. U części pacjentów stężenie kortyzolu wzrasta wraz ze spożywaniem posiłków - ta forma bywa określana jako ZC zależny od jedzenia. Przyczyną jest nieprawidłowa ekspresja receptorów GIP w korze nadnerczy. Opisywano także obecność eutopowych receptorów dla β-adrenergicznych ligandów, wazopresyny(AVPR2 i AVPR3), i serotoniny oraz ektopowe receptory dla motyliny (MLNR), kwasu gamma-amino masłowego(GABBR1), α2 adrenergiczne, AVPR1i LHCGR. Obecność wymienionych wyżej receptorów stwarza możliwość farmakoterapii z zastosowaniem propranololu, analogów Gn-Rh i antagonistów rec. V1

Makroguzkowy pierwotny rozrost nadnerczy PBMH

Podłoże molekularne:

✓ wykazano inaktywujące mutacje genu kodującego białko będące supresorem guzów u 50% chorych **(ARMC5-Armadillo repeat containing 5**) położonym na chromosomie 16p11.2.

Obecność mutacji zarodkowych, somatycznych i delecji tego genu u chorych traktowanych jako sporadyczna postać choroby. Prawie połowa krewnych pierwszego stopnia chorych była także nosicielami mutacji z subklinicznym przebiegiem choroby w postaci nadciśnienia, nietolerancji węglowodanów i cukrzycy. Somatyczne mutacje genu ARMC5 wykazano także u chorych z oponiakami współistniejącymi z BMAH.

Makroguzkowy pierwotny rozrost nadnerczy PBMH

Podłoże molekularne:

- ✓ Opisywano współwystępowanie BMAH z mutacjami **MC2R oraz MEN-1**, rodzinną gruczolakopolipowatością, wrodzoną włokniakomięśniakowatością z rakiem nerki i zespołem McCune-Albrighta.

W rodzinnej gruczolakopoliopowatości inaktywująca mutacja genu supresora guzów APC powoduje zmiany wtórne do zaburzonego szlaku Wnt- β-kateniny. W 20-40% przypadków MEN-1 dochodzi do powiększenia nadnerczy z obecnością obustronnych guzów w 1,3%.

AIMAH – niezależny od ACTH makroguzkowy rozrost nadnerczy (ACTH – independent macronodular adrenal hyperplasia)

Występuje w postaci makroguzkowej hyperplazji lub dysplazji

Łagodny histologicznie

Obecność w w korze nadnerczy nieprawidłowych receptorów pobudzanych przez inne substancje niż ACTH np. GIP *(glukozozależny peptyd insulinotropowy),* katecholaminy LH, estrogeny

Może być pierwszym objawem zespołu McCune-Albright (występowanie co najmniej 2 z 3 objawów: dysplazji włóknistej kości, pigmentacji skóry oraz autonomicznej nadczynności gruczołów wydzielania wewnętrznego)

W izolowanej i w skojarzonej postaci zespołu McCune-Albright obecność postzygotycznej mutacji genu GNAS1- mutacji aktywującej prowadzącej do niezależnego od ACTH pobudzania receptorów ACTH

Zespół McCune-Albright

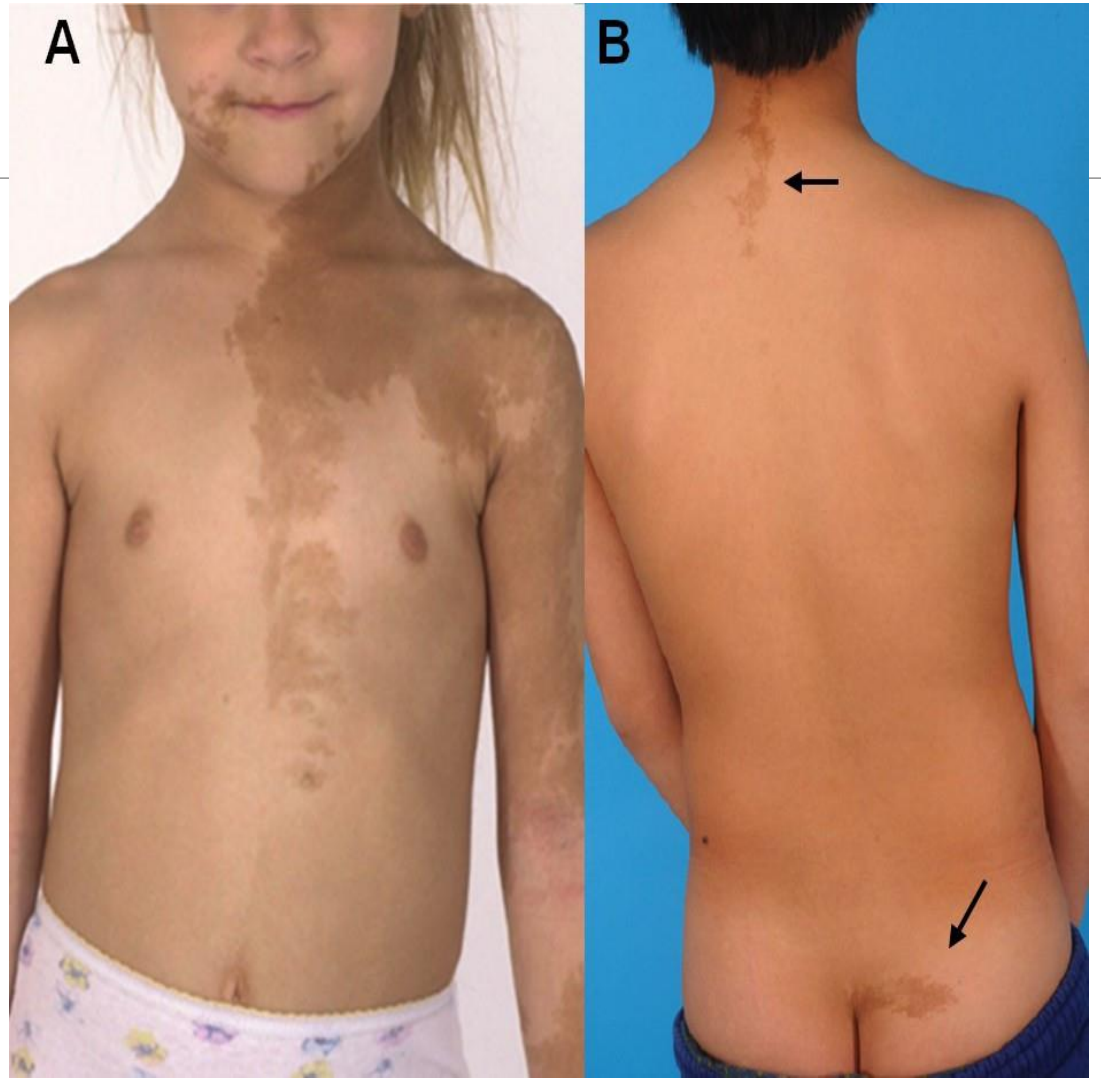
W zespole McCune-Albrighta dochodzi do stałej aktywacji szlaku cAMP na skutek mutacji genu GNAS1 kodującego podjednostkę α białka G.

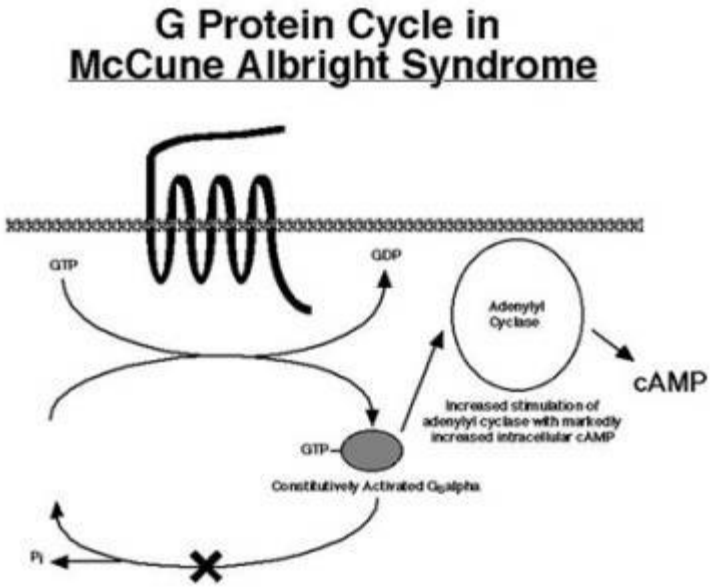
We wczesnym postzygotycznym okresie powstaje mozaika zmutowanych komórek dających szereg hormonalnych nadczynności w tym ZC na skutek guzkowego przerostu nadnerczy.

ZC w przebiegu MCS występuje u dzieci zwykle w pierwszym półroczu i charakteryzuje się ciężkim przebiegiem z lokalizacja pozaendokrynną w postaci niewydolności wątroby i mięśnia sercowego, chociaż opisywano również samoistne remisje. Jedynym skutecznym postępowaniem jest obustronna adrenalektomia.

W zespole MCS w nadnerczach dochodzi do unikalnej formy przerostu zwanej pierwotną bimorficzną chorobą kory nadnerczy charakteryzującą się obecnością komórek o cechach płodowych.

Obraz kliniczny zmian skórnych w zespole





Mikroguzkowy pierwotny rozrost kory nadnerczy

1. Pierwotny pigmentowany drobnoguzkowy rozrost nadnerczy (PPNAD -primary pigmented nodular adrenocortical disease) jest genetycznie uwarunkowaną choroba i występuje jako postać izolowana lub skojarzona z zespołem (kompleksem) Carneya
2. Zespól Carneya dziedziczy się autosomalnie dominująco i obejmuje występowanie charakterystycznych, soczewicowatych znamion barwnikowych, znamion błękitnych na twarzy, czerwieni wargowej i śluzówkach, zmian o typie śluzaków na skórze, powiekach, piersiach, śluzówkach i w przedsionku serca oraz innych guzów: schwannoma, gruczolaki przysadki wydzielające GH, guzy jąder lub jajników z komórek Leydiga lub Sertoliego, raka rdzeniastego i inne zmian guzowate tarczycy oraz włókniako-gruczolaki gruczołów piersiowych.
3. Opisano ponad 120 mutacji inaktywujących i innych zmian o typie rearanżacji, delecji małych i dużych linii zarodkowej genu kodującego podjednostkę regulatorową 1α kinazy białkowej zależnej od cAMP zlokalizowanym na chr.17q22-24 (PRKR1A) związanych z występowaniem tego zespołu.

Mikroguzkowy pierwotny rozrost kory nadnerczy

1. Płeć i pokwitanie mają wpływ na przebieg i ekspresję ZC w PPNAD: po okresie pokwitania częstość jest wyższa u płci żeńskiej i po 40 rż ponad 75% nosicielek mutacji demonstruje jawne objawy choroby przy 45% nosicieli.
2. Przebieg ZC może być **subkliniczny, cykliczny i jawny - szczególnie u młodszych dzieci**.
3. Choroba rozpoznawana jest najczęściej u młodych dorosłych i w wieku młodzieńczym, średnio w 13 roku życia. Jedynym skutecznym leczeniem jest obustronna jedno lub czasem dwuetapowa adrenalektomia chociaż opisywano także skuteczne subtotalne resekcje.

Mikroguzkowy pierwotny rozrost kory nadnerczy

Nadnercza w PPNAD są najczęściej prawidłowej wielkości lub mniejsze z licznymi drobnymi pigmentowanymi guzkami otoczonymi atroficzną korą nadnerczy. Guzki funkcjonują autonomicznie. Postać zarodkową mutacji PRKAR1A stwierdza się aż u 81% pacjentów z zespołem Carneya i PPNAD i u 50% z postacią izolowaną. W postaci izolowanej częściej występuje mutacja somatyczna genu kodującego PRKAR1A.

Izolowany niepigmentowany drobnoguzkowy rozrost nadnerczy (iMAD- isolated micronodular adrenocortical disease).

1. Występuje rzadziej od PPNAD. Obserwowano występowanie tej postaci w okresie niemowlęcym, szczególnie u dziewcząt, bez towarzyszących dodatkowych schorzeń endokrynnych czy nowotworowych wywołanych mutacjami genów fosfodiesterazy 11A(PDE11A) i 8B (PDE8B).
2. Obserwowano także występowanie iMAD u pacjentów z zespołami McCune Albrighta i Beckwith-Wiedemann – komórki guzków nadnerczy w tych przypadkach prawdopodobnie pochodzą od płodowych prekursorów nadnerczy.

Fałszywa hiperkortyzolemia

1. Leki zwiększające stężenie transkortyny

   (CBG-corticosteroid –binding globulin) jak estrogeny w środkach antykoncepcyjnych czy htz

2. Inne leki jak spironolaktony, nienasycone kwasy omega /suplementy diety/, witamina D mogą nieswoiście zawyżać kortyzolemię

Pediatria- ZC

Charakterystyka endogennego ZC u dzieci

Różnice to:

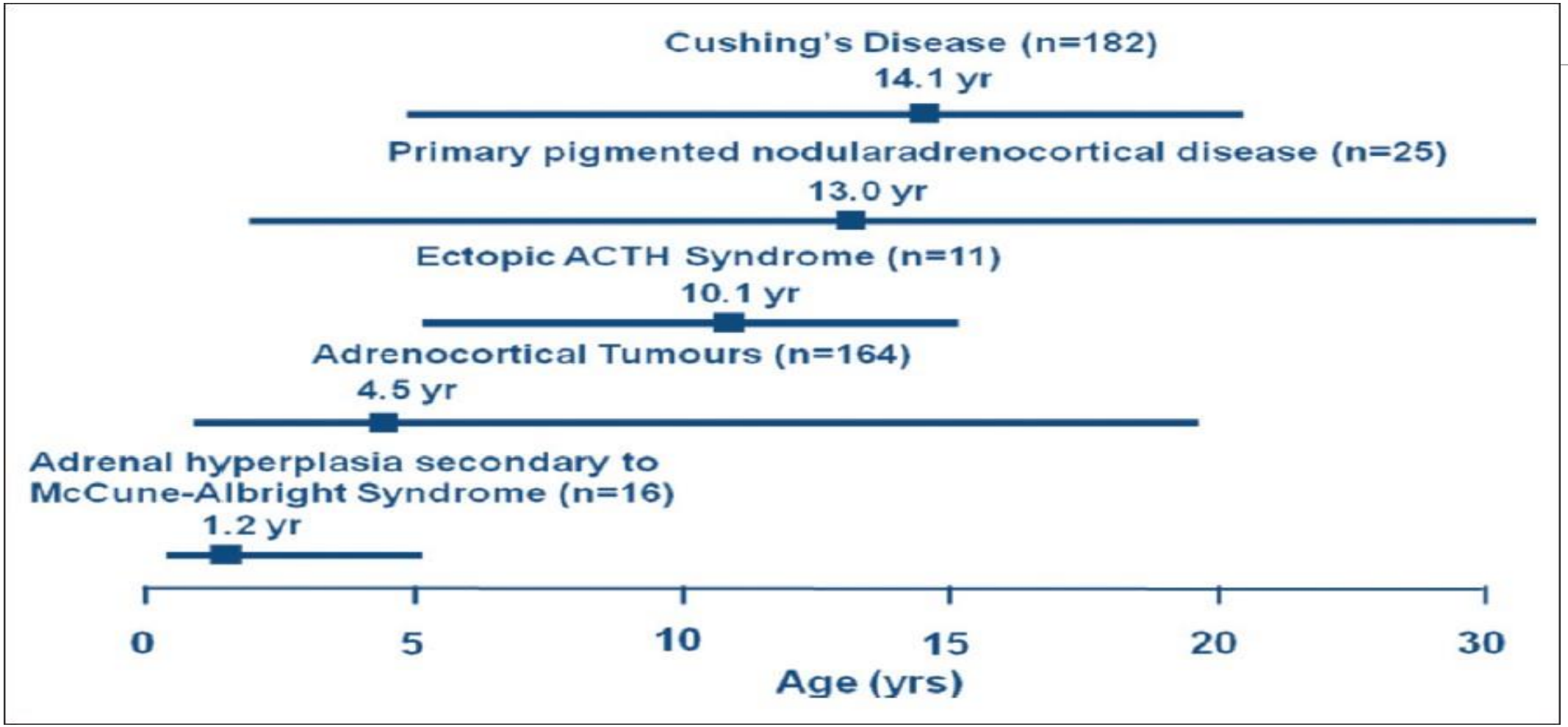
- Występowanie objawów z McCune-Albright z ZC u niemowląt
- W okresie niemowlęcym i w pierwszych latach życia wysoka częstość guza kory nadnerczy (częściej rak niż gruczolak)
- Wysoka częstość występowania guzów mieszanych (wydzielających androgeny i kortyzol) we wczesnym dzieciństwie
- Narastająca częstość choroby Cushinga u dzieci w wieku przedpokwitaniowym szczególnie u chłopców

Inne różnice w porównaniu z dorosłymi

- Wyjątkowa rzadkość ektopowego wydzielania ACTH
- Bardzo małe, trudno rozpoznawalne gruczolaki w NMR przysadki
- Częstsza prezentacja lateralizacji sekrecji ACTH w BIPSS
- Szybka odpowiedź na radioterapię w chorobie Cushinga

Pediatric Cushing's Disease: Management Issues
Martin O. Savage, Helen L. Storr

Indian Journal of Endocrinology and Metabolism



Pediatric Cushing's Syndrome
Chan et al. Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/8

Objawy ZC u dorosłych

otyłość cushingoidalna (nagromadzenie tkanki tłuszczowej na tułowiu, w okolicach nadobojczykowych, na karku i twarzy)

ścieńczenie skóry, z szerokimi i żywoczerwonymi **rozstępami skórnymi** na brzuchu, udach, pośladkach, piersiach i niekiedy ramionach

osłabienie siły mięśni proksymalnych i szczupłość kończyn

łatwe męczenie się

nadciśnienie tętnicze

upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca

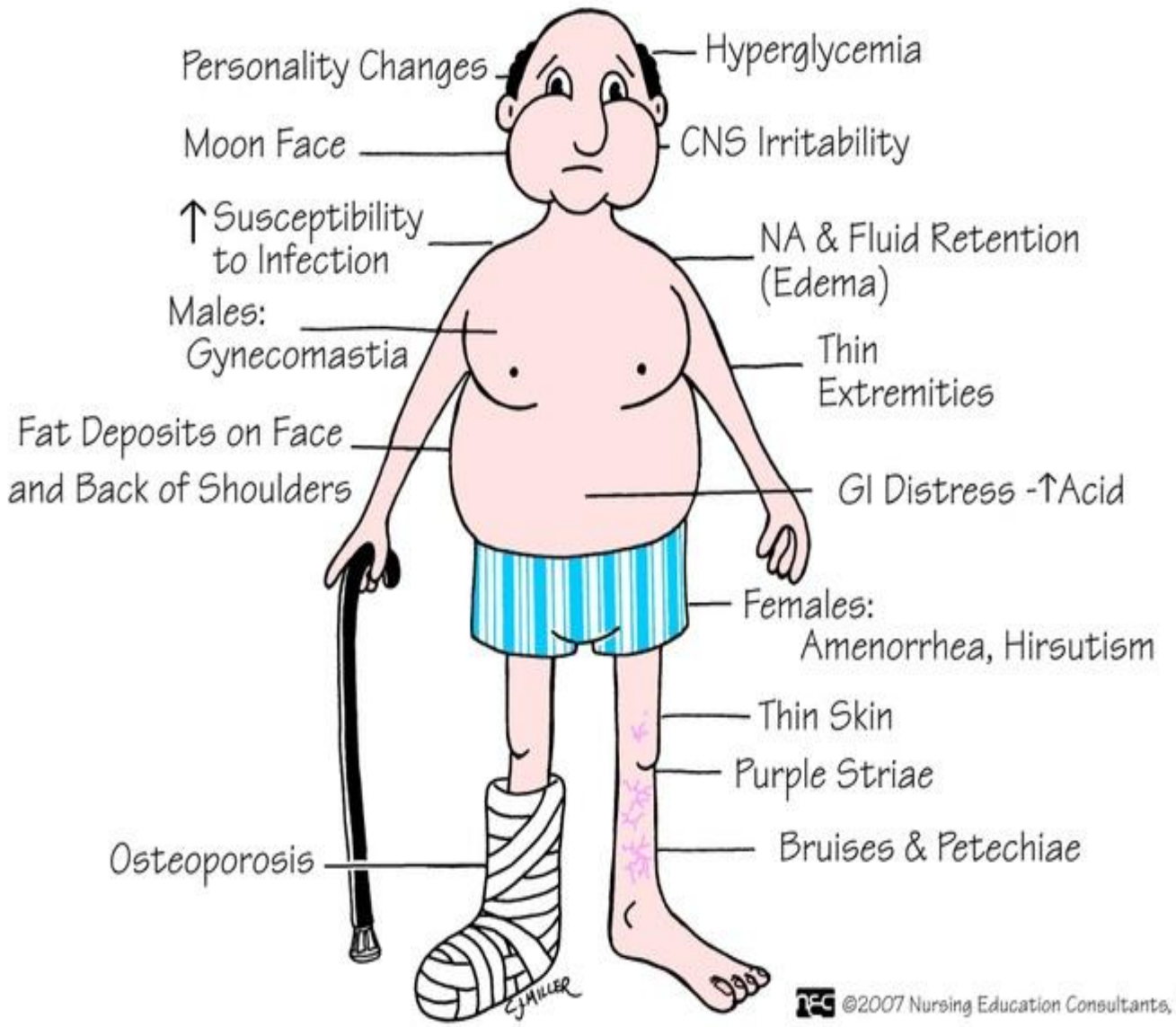
trądzik

hirsutyzm

zaburzenia miesiączkowania

zaburzenia neuropsychologiczne (depresja, chwiejność emocjonalna, upośledzenie czynności poznawczych, zaburzenia snu)

CUSHING'S SYNDROME



The Seven Dwarves of Cushing's

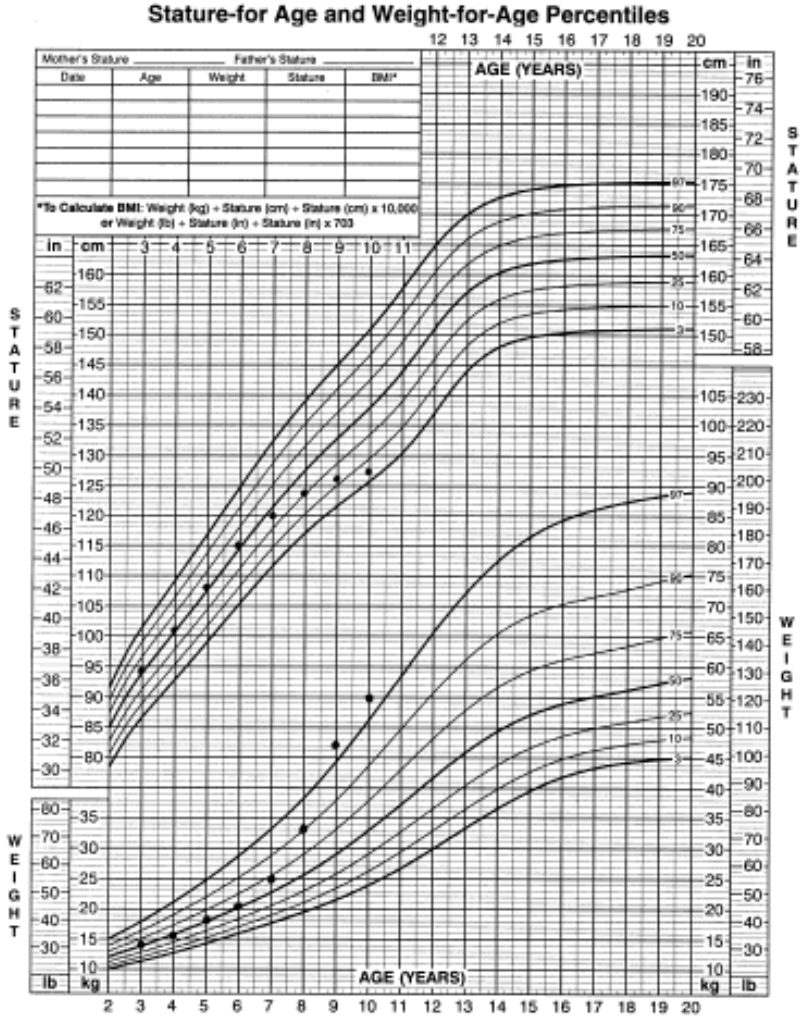
Forgetful, Chubby, Bruisy, Sleepy, Hairy, Angry & Psycho

www.cushings-help.com

Zapominalski, Pucołowaty, Siniaczek, Śpioch, Włochatek, Złośnik, Psycholek

Objawy kliniczne ZC u dzieci

1. **Zahamowanie wzrastania**
2. Nadmierne przyrosty masy ciała
3. Trądzik, łojotok
4. Czerwone rozstępy
5. Zaburzenia dojrzewania
6. Hirsutyzm, wirylizacja
7. Zaburzenia zachowania
8. Bóle głowy
9. Zaczerwienienie twarzy, rozszerzone naczynia, charakterystyczna okrągła twarz,
10. Centralna otyłość, osłabienie siły mięśniowej kark bawoli (nie zawsze obecne u dzieci- ujawniają się później na skutek długotrwałej hiperkortyzolemii)
11. Dodatni wywiad rodzinny
12. Plamy na skórze (Carney complex)
13. Osteoporoza
14. Nietolerancja glukozy, cukrzyca
15. Nadciśnienie tętnicze



This is a growth chart that shows a decrease in height velocity at the same time there was an increase in weight velocity, which started at about 7 years of age.

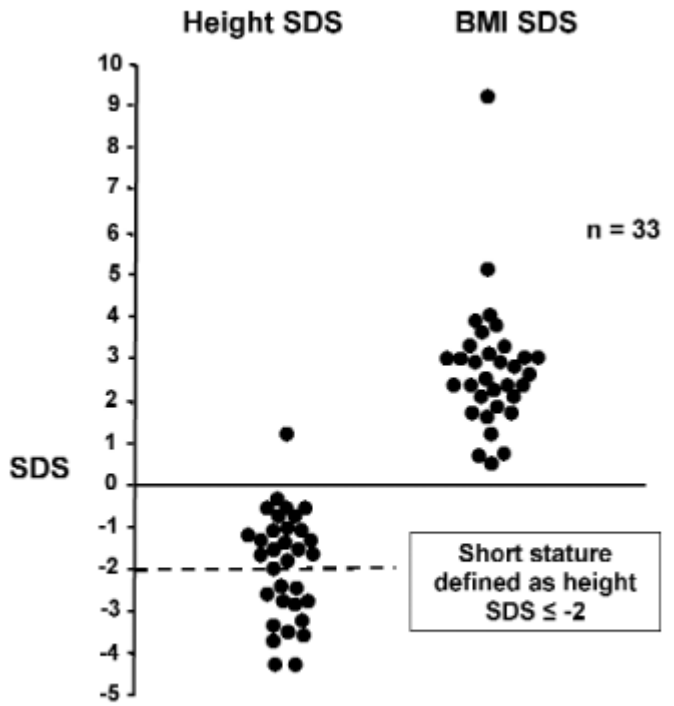


Figure 4. Height SDS and BMI SDS in 33 patients with CD. Short stature defined as Height SDS ≤ -2 is shown as a dotted line.

Przebieg wzrastania i przyrostów masy ciała u dzieci z ZC

Przesiew w kierunku ZC

1. wydalanie wolnego kortyzolu z moczem (2-3 dni),
2. oznaczanie stężenia nocnego kortyzolu (24.00 w surowicy lub ślinie), ewentualnie pełny rytm dobowy z pomiarem o 8.00 i 24.00,
3. nocny test hamowania pojedynczą, małą dawką deksametazonu z oznaczeniem rannego stężenia kortyzolu.

Przesiew w kierunku ZC

1. Wydalanie wolnego kortyzolu z moczem może być mało wiarygodne w warunkach ambulatoryjnych.

Badanie nieinwazyjne, niezależne od stężenia CBG i epizodycznego wydzielania ACTH i kortyzolu. Fałszywie dodatni wynik (pseudo ZC) może być wywołany fizycznym i emocjonalnym stresem, długo trwającą i znacznie nasiloną otyłością, ciążą, antykoncepcją hormonalną, opornością na glikokortykosteroidy, depresją, nadużywaniem alkoholu, odstawieniem narkotyków, przewlekłym wysiłkiem fizycznym, anoreksją, niedożywieniem, źle wyrównaną cukrzycą i nadmiernym przyjmowaniem płynów >5l/dobę. Fałszywie ujemny wynik może być wywołany niepełną DZM lub przewlekłym stosowaniem leków zwiększających wątrobowy metabolizm kortyzolu, takich jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina i rifampicyna. Badanie dobre jako przesiew, ale obarczone dużym błędem ***dlatego wymaga 3 krotnego powtórzenia. Za dodatnie przyjmuje się wydalanie kortyzolu z moczem > 70µg/m2/dobę (193 nmol/l/dobę) w trzech badaniach****.*

Przesiew

2. Rytm dobowy kortyzolu z oznaczeniem stężenia o 24.00 wykonuje się w warunkach szpitalnych.

W Polsce preferowane jest oznaczenie stężenia kortyzolu w surowicy krwi, a nie w ślinie.

Jest testem z wyboru dla potwierdzenia endogennej hiperkortyzolemii i potwierdzenia nieprawidłowego wyniku „zewnętrznego". Dojście dożylne musi być założone co najmniej 2 godziny przed pobraniem. Przy zmianie strefy czasowej należy uwzględnić 1 dzień poprawki na 1 godzinę różnicy zmiany czasu.

Krew należy pobierać o 23.30 i 24.00 oraz 7.30 i 8.00 od pacjenta leżącego w łóżku w czasie snu. Nocne stężenie kortyzolu > 4,4 µg/dl u dzieci i > 7,5 µg/dl u dorosłych uznaje się za nieprawidłowe i potwierdza rozpoznanie ZC ze 100% specyficznością i 99% czułością

Przesiew
Rytm dobowy kortyzolu

1. *Odwrócony rytm dobowy występuje w PPNAD, czasem w gruczolakach i rakach kory nadnercza. Opcjonalnie rozważa się zamiast oceny stężenia o 24.00 brak zmniejszenia o 50% stężenia kortyzolu o godz. 18.00, w porównaniu do stężenia porannego. Utrata rytmu dobowego, potwierdzona ciągłym wydzielaniem ACTH i kortyzolu w ciągu popołudnia, wieczora i nocy, jest zazwyczaj najwcześniejszym wiarygodnym laboratoryjnym wykładnikiem CC. Wartości ACTH i kortyzolu są typowo bardzo wysokie w zespole ekotopowego wydzielania ACTH, podczas gdy w guzach nadnerczy i w wieloguzkowym przeroście nadnerczy stwierdza się podwyższone stężenie kortyzolu i supresję ACTH.*

2. *Oznaczanie kortyzolu w ślinie eliminuje stres, konieczność hospitalizacji i zakładania wejścia dożylnego, można je wielokrotnie powtarzać co jest szczególnie ważne w chorobie Cushinga o przebiegu cyklicznym. Badanie ocenia niezwiązaną, biologiczną formę kortyzolu, nie zależy od poziomu CBG i jest czulsze niż oznaczanie stężenia 17OHCS w DZM. Dla pomiaru o godz. 23-24.00. poziom diagnostyczny wynosi >550ng/dl.*

Przesiew
Nocny test hamowania z małą dawką deksametazonu (D)

1. Nocny test hamowania z małą dawką deksametazonu (D). Polega na podaniu o 23.00 1mg. D (u dzieci <70 kg. masy ciała dawkę dzielimy przez 70 i mnożymy przez ilość kg. masy ciała) i oznaczeniu stężenia kortyzolu rano o 8.00. Test ten nie został dokładnie wystandaryzowany dla dzieci, jednak przyjmuje się, że podobnie jak u dorosłych stężenie kortyzolu powinno być < 1,8 µg/dl.(50nmol/l).
2. Za ACTH-niezależnym ZC przemawia brak supresji kortyzolemii w teście hamowania małą dawką D. Częściowa supresja kortyzolemii może świadczyć o CC. W przypadkach PPNAD, przebiegających cyklicznie obserwowany jest paradoksalny ponad 50-procentowy wzrost wydalania wolnego kortyzolu z moczem.

Diagnostyka różnicowa pacjentów z potwierdzoną hiperkortyzolemią obejmuje oznaczenie stężenia ACTH a następnie długi test z deksametazonem (2-6) dni i/lub z CRH.

Oznaczanie stężeń ACTH, zwłaszcza pojedynczych próbek ma małą czułość i specyficzność z uwagi na dużą zmienność stężeń oraz niestabilność cząsteczki po pobraniu.

Wartości <5pmol/l wskazują na ACTH-niezależny ZC, wartości pomiędzy 5 a 20 (29)pmol/l są niemiarodajne a > 30 (50) pmol/l sugerują ACTH-zależny ZC.

test Liddle'a 6 dniowy

Klasyczny 6 dniowy test Liddle'a różnicuje CC od ektopowej sekrecji ACTH i nadnerczowej przyczyny ZC.

Po 2 dniach wstępnej zbiórki moczu podajemy D w małej dawce 0,5 mg. (u dzieci <70 kg. masy ciała dawkę dzielimy przez 70 i mnożymy przez ilość kg. masy ciała, lub 20-30µg/kg/dobę) co 6 godzin przez 2 doby, łącznie 8 dawek z powtórnym oznaczeniem kortyzolu po tym czasie (faza tłumienia małą dawką).

Przez kolejne 2 doby pacjent przyjmuje co 6 godzin po 2 mg D (adjustacja do masy ciała, zwykle 80-120µg/kg/dobę), 8 dawek(faza tłumienia dużą dawką). DZM na wydalenie wolnego kortyzolu, lub opcjonalnie profil steroidowy, prowadzimy wyjściowo, w trakcie i po teście. U około 90% pacjentów z CC obserwuje się tłumienie sekrecji kortyzolu, ale tylko u 10% chorych z ektopową sekrecją ACTH.

test Liddle’a 6 dniowy c.d

Supresja stężenia kortyzolu zarówno w moczu jak i w surowicy winna wynosić 90% wartości podstawowej.

Paradoksalny wzrost wolnego kortyzolu w moczu w teście Liddle’a o co najmniej 50%, zarówno w pierwszej jak i drugiej części jest charakterystyczny dla PPNAD i innych schorzeń mikroguzkowych i różnicuje je od innych nadnerczowych przyczyn ZC.

W przypadkach jadłowstrętu psychicznego, stresu i choroby psychicznej wynik testu również może być fałszywie dodatni.

Istnieje wiele modyfikacji testu Liddle’a polegających na rezygnacji z fazy tłumienia małą dawką, dożylnej podaży D lub podanie jednej wysokiej dawki tłumiącej D o 24.00 - zwykle 8mg. (u dzieci adjustowanej do masy ciała) i oznaczanie porannej kortyzolemii. **Spadek stężenia kortyzolu w stosunku do wartości wyjściowej o 68%** różnicuje CC od innych przyczyn ZC (nadnerczowe czy ektopowe). Czułość badania wynosi 98% a specyficzność 100%. Problemem jest brak walidacji u dzieci oraz w PPNAD, który występuje u dzieci częściej niż u dorosłych

Leczenie

Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, M. Hassan Murad, John Newell-Price, Martin O. Savage, and Antoine Tabarin
J Clin Endocrinol Metab, August 2015, 100(8):2807–2831

We recommend initial **resection of primary lesion(s**) underlying CD, ectopic and adrenal (cancer, adenoma, and bilateral disease) etiologies, unless surgery is not possibleor unlikely to significantly reduce glucocorticoid excess. **(1QQQQ)**

Zespół Cushinga
algorytm diagnostyczny u dzieci

Zespół Cushinga

Objawy kliniczne sugerujące ZC: zwolnienie tempa wzrastania, wywiad GKS, hirsutyzm, trądzik, otyłość centralna, kark bawoli, rozstępy

↓

Badania: TSH, fT4, PRL, LH, FSH, T, E_2, DHEA-S

↓

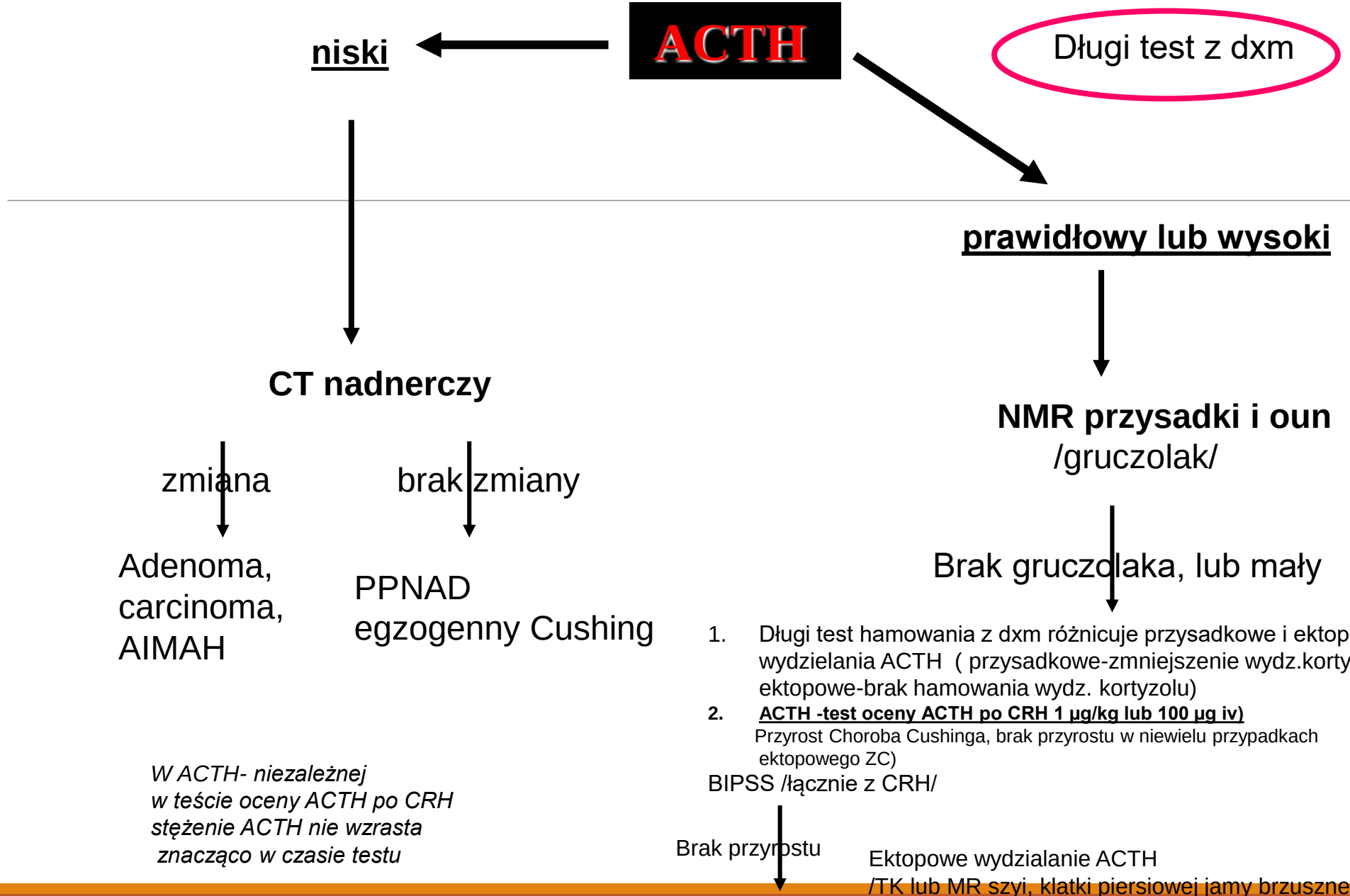
Badania: kortyzolu w surowicy krwi o 8;00 i 24;00,
test hamowania– 1mg dxm, wolny kortyzol w moczu,

ZC wykluczony ←

↓

ZC potwierdzony

↓


ACTH
niski
Długi test z dxm
prawidłowy lub wysoki
CT nadnerczy
zmiana
brak zmiany
Adenoma, carcinoma, AIMAH
PPNAD egzogenny Cushing
NMR przysadki i oun /gruczolak/
Brak gruczolaka, lub mały
1. Długi test hamowania z dxm różnicuje przysadkowe i ektopowe wydzielania ACTH (przysadkowe-zmniejszenie wydz.kortyzolu, ektopowe-brak hamowania wydz. kortyzolu)
2. ACTH -test oceny ACTH po CRH 1 µg/kg lub 100 µg iv)
Przyrost Choroba Cushinga, brak przyrostu w niewielu przypadkach ektopowego ZC)
BIPSS /łącznie z CRH/
Brak przyrostu
Ektopowe wydzialanie ACTH /TK lub MR szyi, klatki piersiowej jamy brzusznej , scyntygrafia z użyciem analogu somatostatyny , PET/
W ACTH- niezależnej w teście oceny ACTH po CRH stężenie ACTH nie wzrasta znacząco w czasie testu

Subkliniczna hiperkortyzolemia

Subkliniczna hiperkortyzolemia (minimalna autonomiczna nadprodukcja kortyzolu) występuje u co najmniej 10% osób z przypadkowo wykrytymi guzami nadnercza.

Subkliniczny ZC u osób z gruczolakiem nadnerczy może się wiązać z występowaniem objawów zespołu metabolicznego, takich jak insulinooporność, upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hipertriglicerydemia i zwiększenie masy trzewnej tkanki tłuszczowej

U chorych z przypadkowo wykrytym guzem nadnercza stwierdza się nieznacznie zwiększoną produkcję kortyzolu należy prowadzić dalszą kontrolę i w razie potrzeby rozważać wskazania do leczenia operacyjnego oraz podjąć postępowanie mające na celu wykrycie i leczenie wszystkich cech zespołu metabolicznego.

Badania laboratoryjne

Zasadowica hipokaliemiczna

Nieprawidłowa tolerancja glukozy

Poliglobulia, podwyższona leukocytoza

Hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia

Opis przypadku

16-letnia pacjentka skierowana celem diagnostyki hiperkortyzolemii

Wywiad

Od pół roku:

Szybki przyrost masy ciała (+12 kg)

Nadmierne owłosienie podudzi, przedramion

Hirsutyzm :podbródek, górna warga

Nasilenie trądziku

Problemy z koncentracją uwagi, drażliwość

OM przed 8 miesiącami

Od 2 miesięcy bóle głowy

Badanie przedmiotowe

Otyłość z charakterystycznym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej

Lokalnie w okolicach pachowych, pępka, stawów międzypaliczkowych cisawe zabarwienie skóry

Sinoczerwone rozstępy na brzuchu, biodrach udach, w ok. kolan

Diagnostyka laboratoryjna

Dobowy profil kortyzolu
i ACTH:

godzina	8	18	24
ACTH (pg/ml)	90,2	33,2	16
Kortyzol(ug/dl)	23,7	21,3	14,1

17-KS 19 mg/24 h (n.6-24) **17 OHCS 25 ng/24 h** (n. 2-8)

Test hamowania Dexamethasonem:

	I	II	III	IV
Kortyzol surowica (ug/dl)	22	23	39	8,1
Kortyzol mocz (nmol/24h)	1427	941	1318	411

Badania obrazowe

TK nadnerczy-prawidłowe.

MR przysadki mózgowej-przysadka zlokalizowana typowo, wielkości 14x10x8 mm. W tylnej części gruczołu po stronie prawej widoczne ognisko 3x 5 mm słabiej wzmacniające się po kontraście-może odpowiadać mikrogruczolakowi. Część nerwowa zachowana. Szypuła przysadki i okolica podwzgórza – bez zmian.

Badanie histopatologiczne

W preparatach histologicznych obecne utkanie atypowego gruczolaka przysadki. Odczyny immunohistochemiczne ACTH (+)

W preparatach mikroskopowo-elektronowych stwierdzono cechy bogatoziarnistego kortykotropowego gruczolaka przysadki

Rozpoznanie: Adenoma hypophysis.

Opis przypadku

17-letnia pacjentka skierowana do kliniki celem diagnostyki nadciśnienia tętniczego.

Wywiad

14. roku życia:

- **szybki przyrost masy ciała,**
- **bóle głowy,**
- **nasilony trądzik**

w ciągu kolejnych trzech lat:

- **zaburzenia snu,**
- **nadciśnienie tętnicze,**
- **depresja,**
- **narastające osłabienie,**
- **bóle kości,**
- **znacznie zmniejszona wydolność fizyczna**

ostatnie 6 miesięcy:

- **leczenie antydepresyjne z powodu zaburzeń lękowo-depresyjnych,**
- **wtórny brak miesiączki**

W badaniu przedmiotowym

otyłość z charakterystycznym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej w obrębie twarzy, karku i brzucha,

plethora,

czerwone, szerokie rozstępy pod pachami i na skórze brzucha,

ciśnienie tętnicze 120-150/80-95 mmHg

Diagnostyka laboratoryjna

profil dobowy kortyzolu:

godzina	8:00	20:00
kortyzol [ug/dl] N 6,2-19,4 -rano	20,3	24,2

ACTH: 5,3 pg/ml

wydalanie kortyzolu w długim teście z deksametazonem,

doba	0	II	IV	VI	VIII
kortyzol -DZM [mmol/24godz]	162	1180	2120	4116	3000

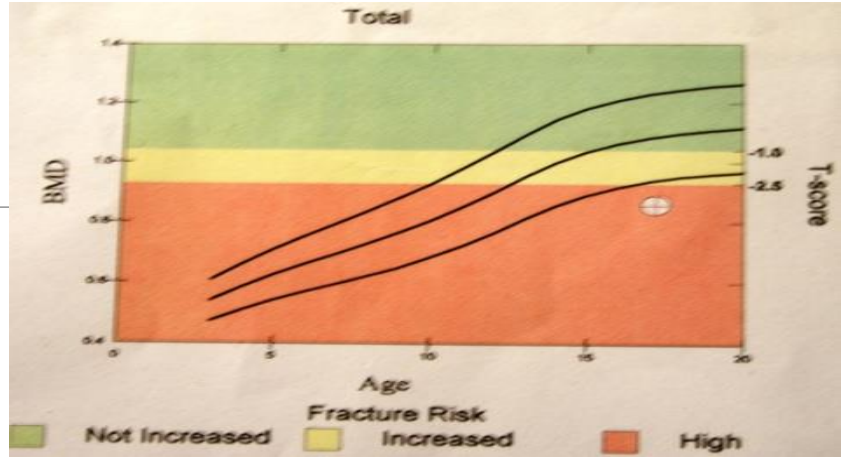
profil steroidów w moczu: bardzo wysokie wydalanie metabolitów i prekursorów kortyzolu, wzrost wydalania metabolitów DOC, prawidłowa aktywność 11-beta HSD1.

testosteron 1,90 nmol/l DHEA-s 51,50µg/dl 17OHP 1,1ng/ml

test doustnego obciążenia glukozą

czas [min]	0	30	60	90	120	180
glukoza [mg/dl]	85	201	253	187	172	136
insulina [ulU/ml]	11,8	27,6	65,0	51,0	56,0	53,6

Diagnostyka obrazowa



DXA- uogólniona osteopenia

TK nadnerczy: nadnercza bez patologicznych zmian, densyjność 20-25 JH, wzmacniająca się do 74-80 JH po podaniu środka kontrastowego

MR wielkość i kształt nadnerczy prawidłowy, bez zmian ogniskowych.

scyntygrafia nadnerczy (^{131}I –Norchol) – prawidłowe, symetryczne gromadzenie znacznika w okolicy odpowiadającej położeniu nadnerczy.

Leczenie

etapowa obustronna laparoskopowa adrenalektomia

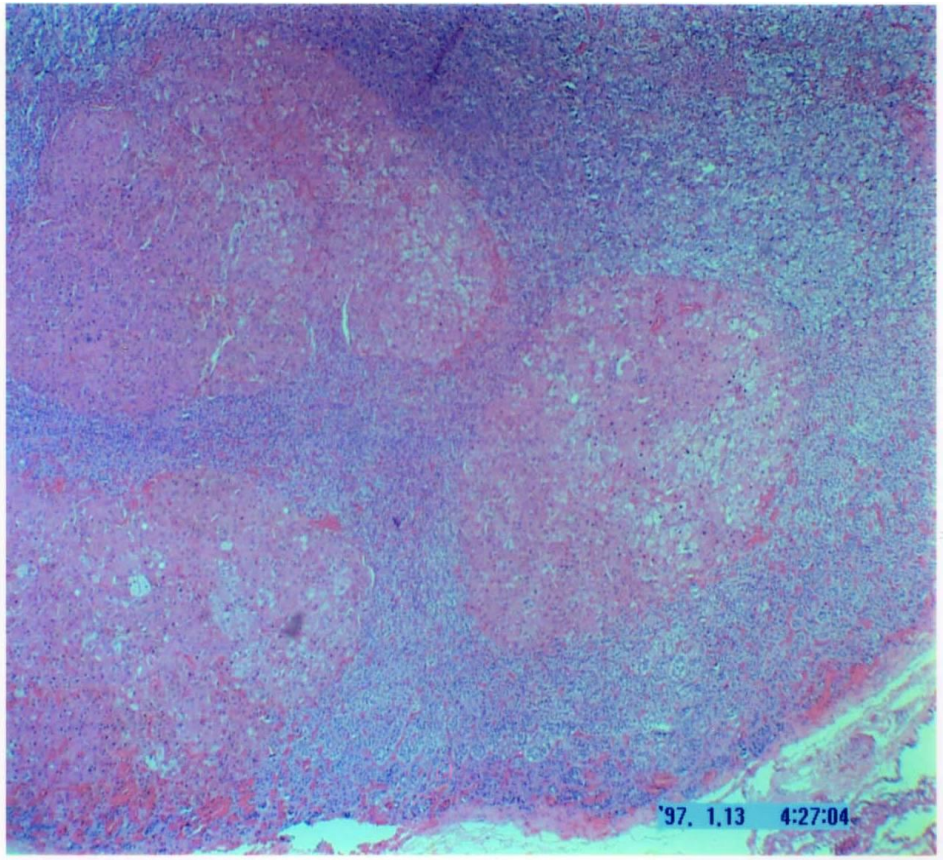
substytucja hormonalna

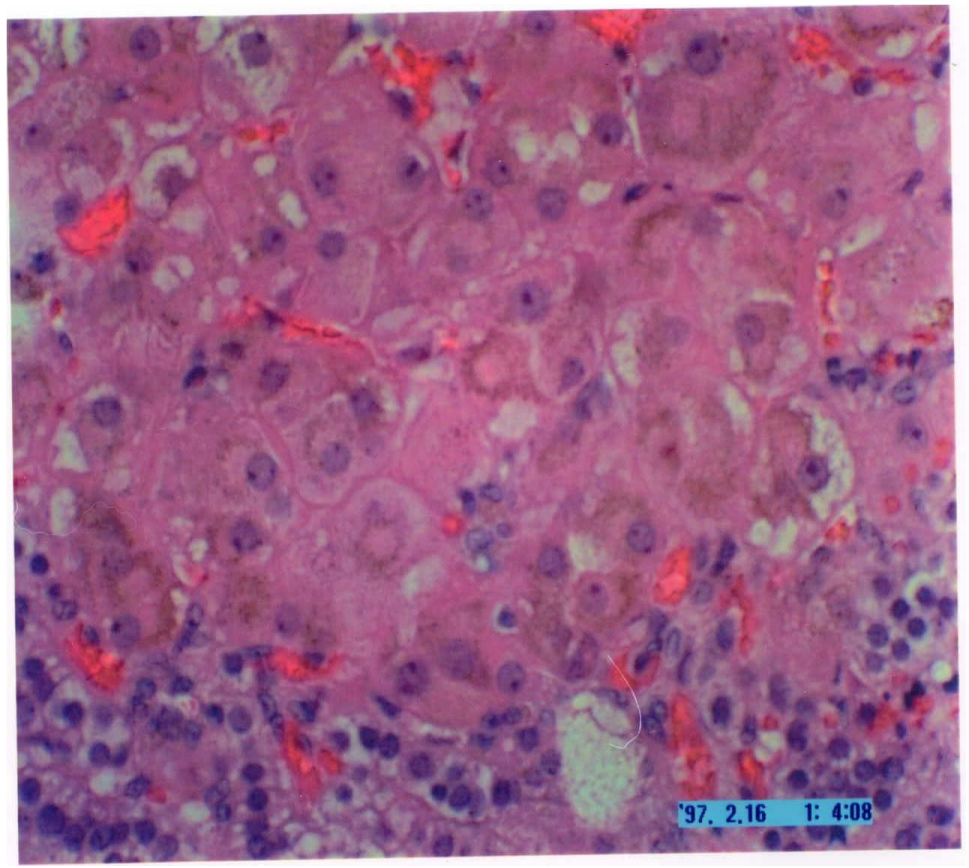
Ocena materiału operacyjnego

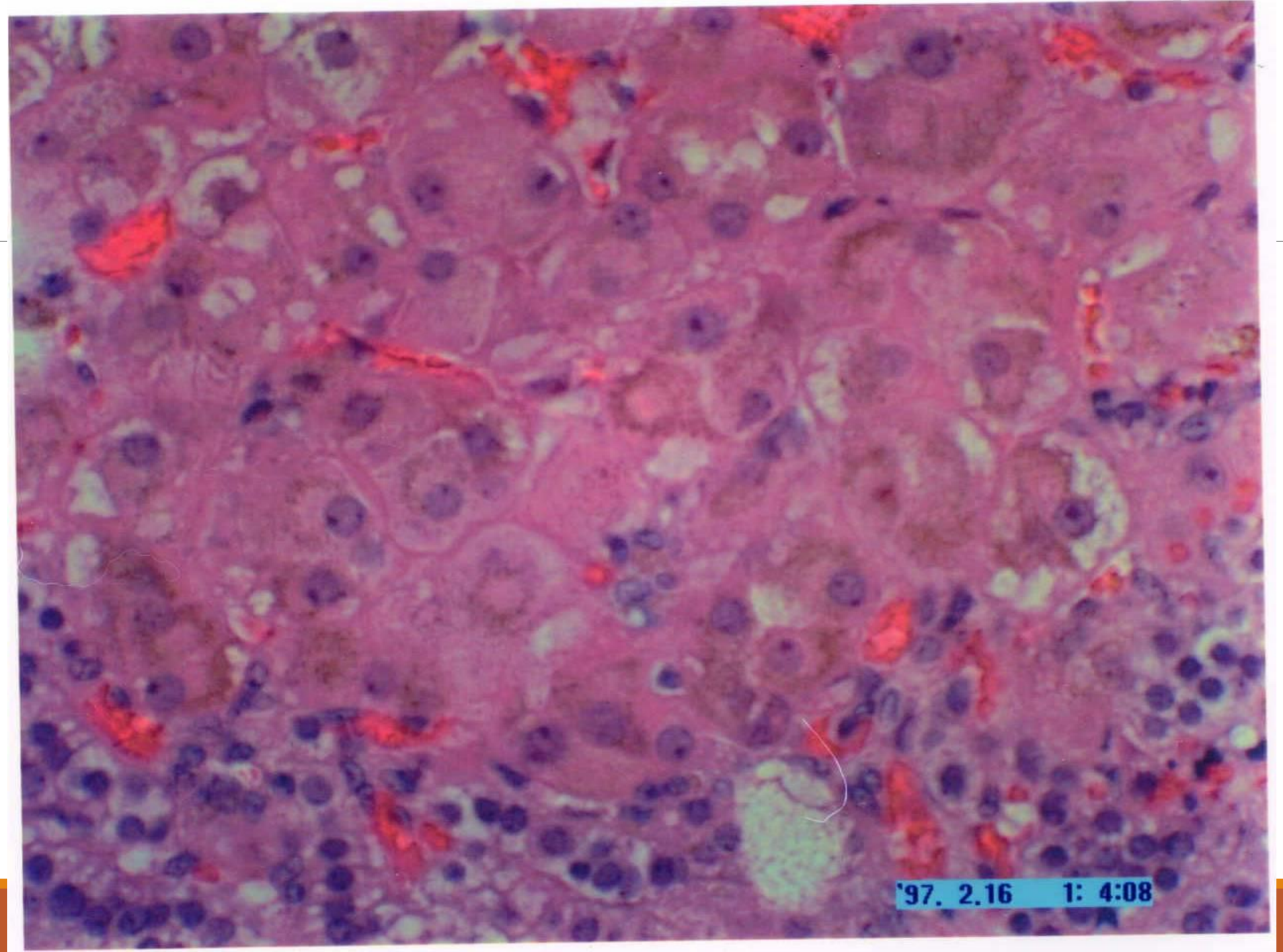
nadnercza nieznacznie powiększone z licznymi mikroguzkami o zabarwieniu brunatnym.

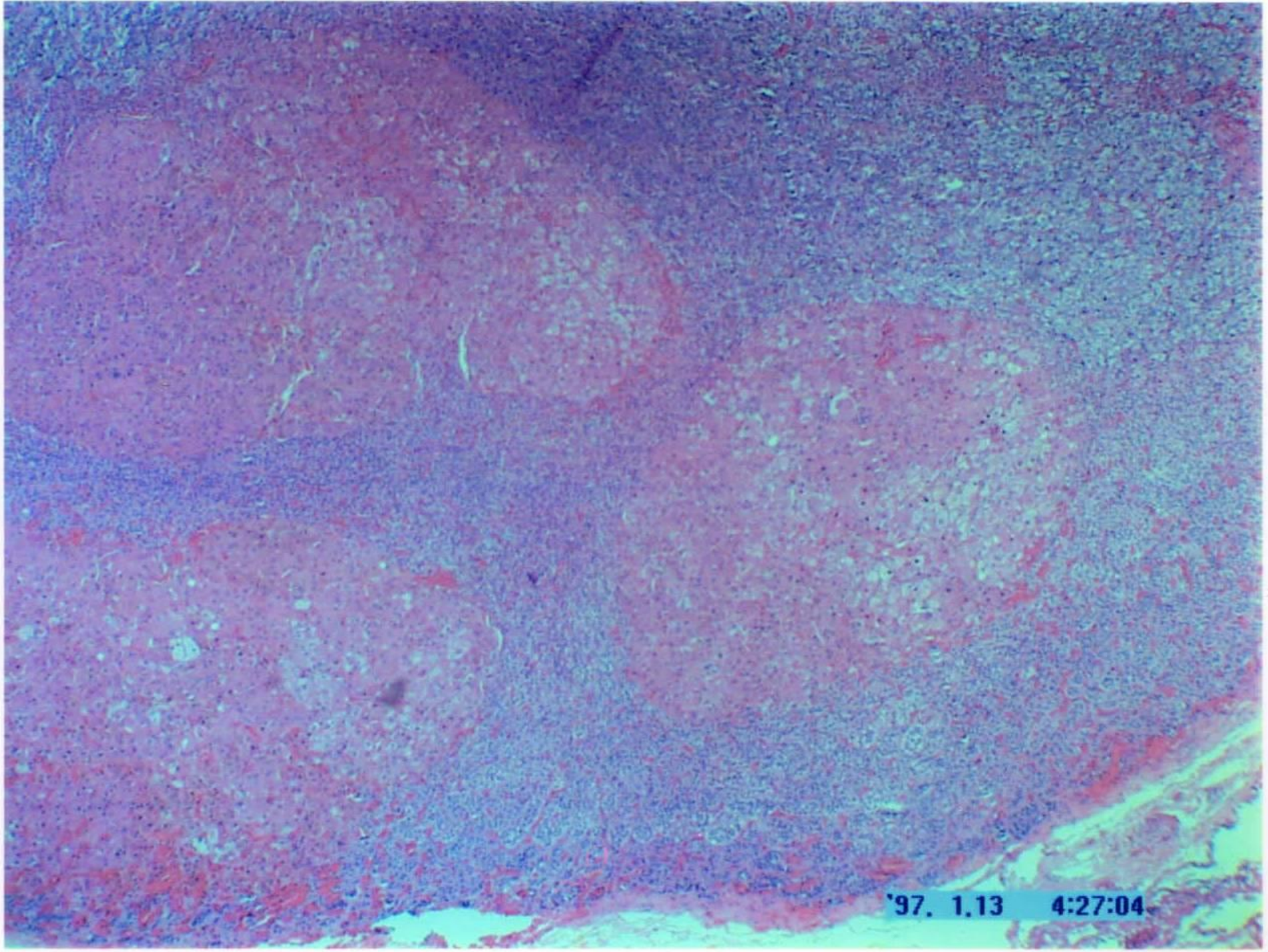
badanie histopatologiczne: liczne małe brązowe guzki w korze nadnerczy o średnicy od 2 do 6 mm guzki złożone z dużych komórek kwasochłonnych w części z nich obecny brązowy barwnik – lipofuscyna

Badanie histopatologiczne






'97. 2.16 1: 4:08


'97. 1.13 4:27:04

Rozpoznanie

Pierwotna pigmentowa choroba guzkowa nadnerczy