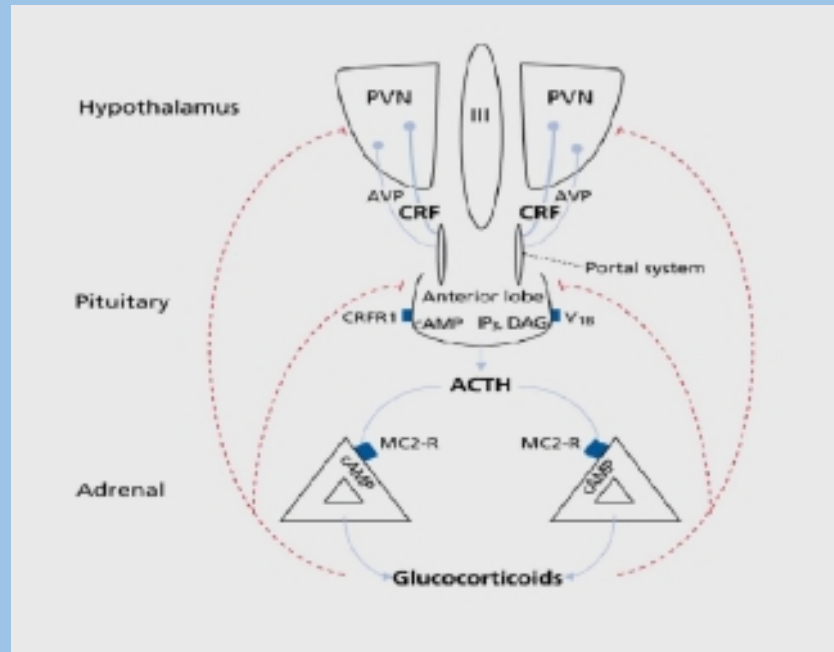


Υπερκορτιζολισμός στην κύηση (σ. Cushing)

ΖΑΠΑΝΤΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΕΣΥ
Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

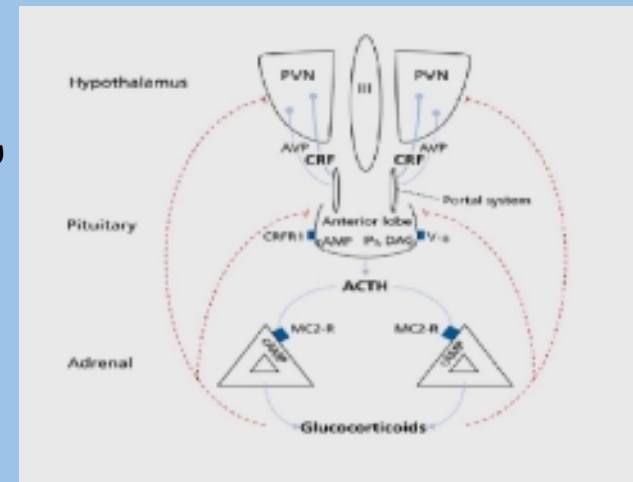
ΥΥΕ άξονας



- Σ. Cushing: σύνδρομο υπερκορτιζολισμού: υπερβολική έκθεση των ιστών στη κορτιζόλη (γλυκοκορτικοειδή) οφείλεται στην αύξηση έκκρισης κορτιζόλης

Σ. Cushing αίτια εκτός κύησης

- Εξωγενή (χορήγηση γλυκοκορτικοειδών)
- Ενδογενή αίτια
 - ACTH εξαρτώμενο
 - **Νόσος Cushing** :κορτικοτρόφο υποφυσιακό αδένωμα >70%
 - έκτοπη παραγωγή ACTH, CRH
 - Μη ACTH εξαρτώμενο
 - Επινεφριδικό αδένωμα
 - Επινεφριδικό καρκίνωμα
 - Μη ACTH εξαρτώμενη μακροζώδης υπερπλασία
 - Μικροζώδης μελαγχρωστική υπερπλασία επινεφριδίου



Σ. Cushing στην κύηση

- Πολύ σπάνιο στην κύηση
 - Υπερκορτιζολισμός παράγοντας ανοωθυλακιορρηξίας
- Έχουν περιγραφεί >260 περιπτώσεις σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και εμβρυική θνητότητα
- Σε ανασκόπηση 168 μελετών και case report περιγράφηκαν 263 κυήσεις σε 220 γυναίκες με σ. Cushing
 - στις 49 (19%) η διάγνωση και θεραπεία πριν την κύηση
 - Στις 214 ενεργό σ. Cushing κατά την κύηση

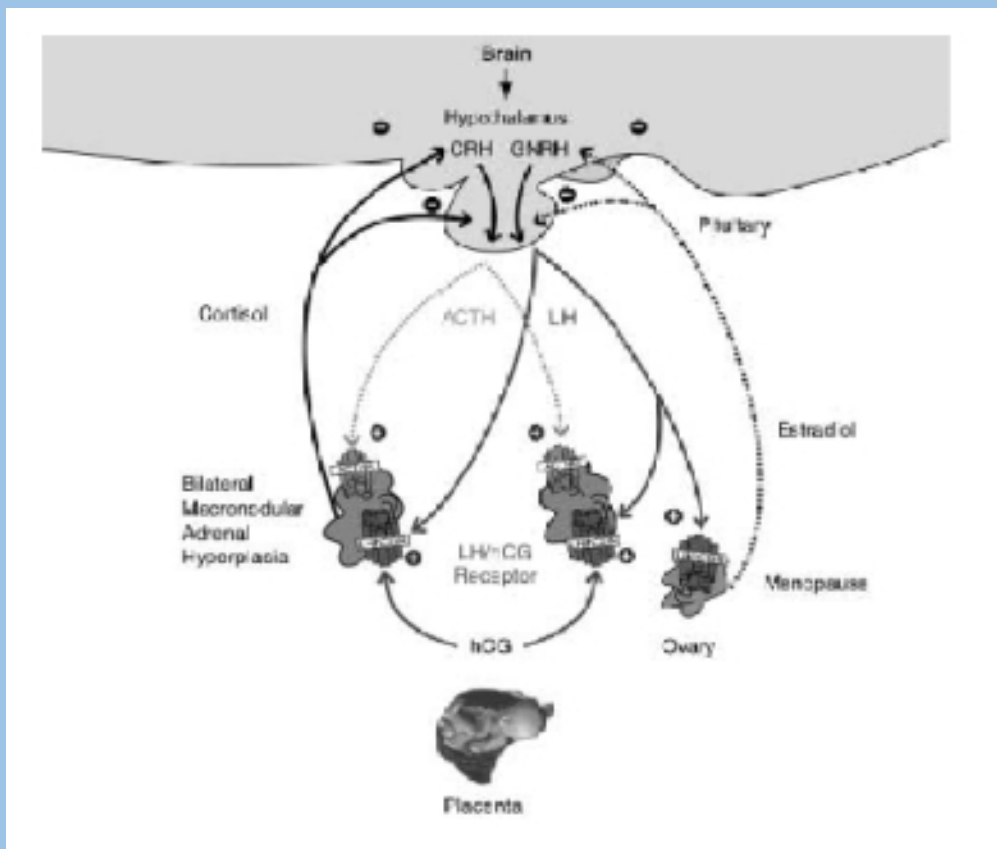
Αιτιολογία του συνδρόμου Cushing στην κύηση

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

ΠΟΣΟΣΤΟ

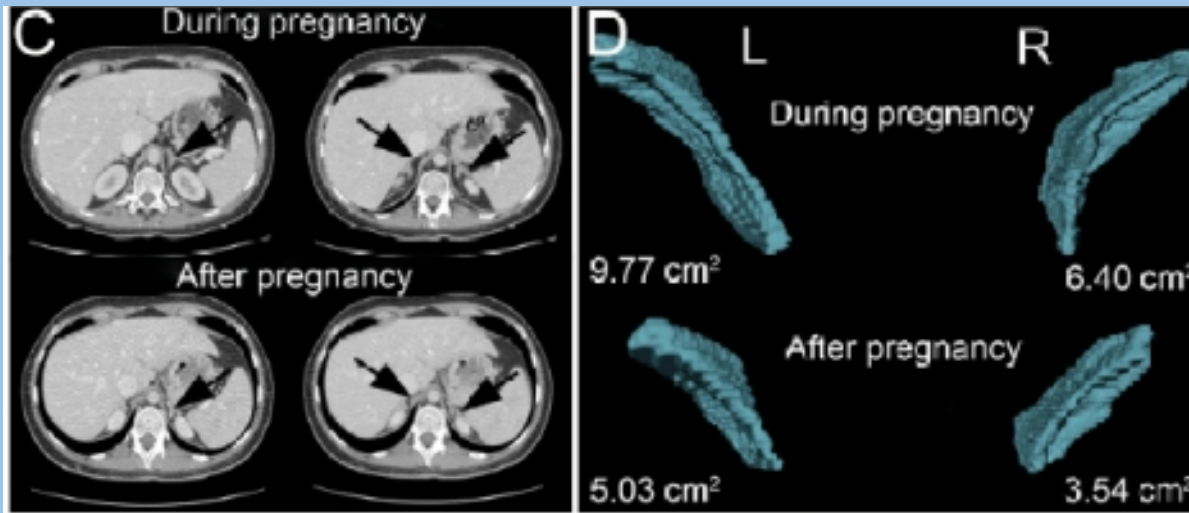
- | | |
|--|-----------|
| • Αδένωμα επινεφριδίων | • 40%-50% |
| • Καρκίνωμα επινεφριδίων | • 10% |
| • Αδένωμα της υπόφυσης | • 33% |
| • Φαιοχρωμοκύτωμα | • 0.8% |
| • Μη ACTH εξαρτώμενη υπερπλασία επινεφριδίων | • 3% |
| • Έκτοπη έκκριση ACTH | • 3% |
| • Άγνωστη | • 3% |

Αιτιολογία του συνδρόμου Cushing στην κύηση



Σε ορισμένες περιπτώσεις η ίδια η κύηση μπορεί να προκαλέσει

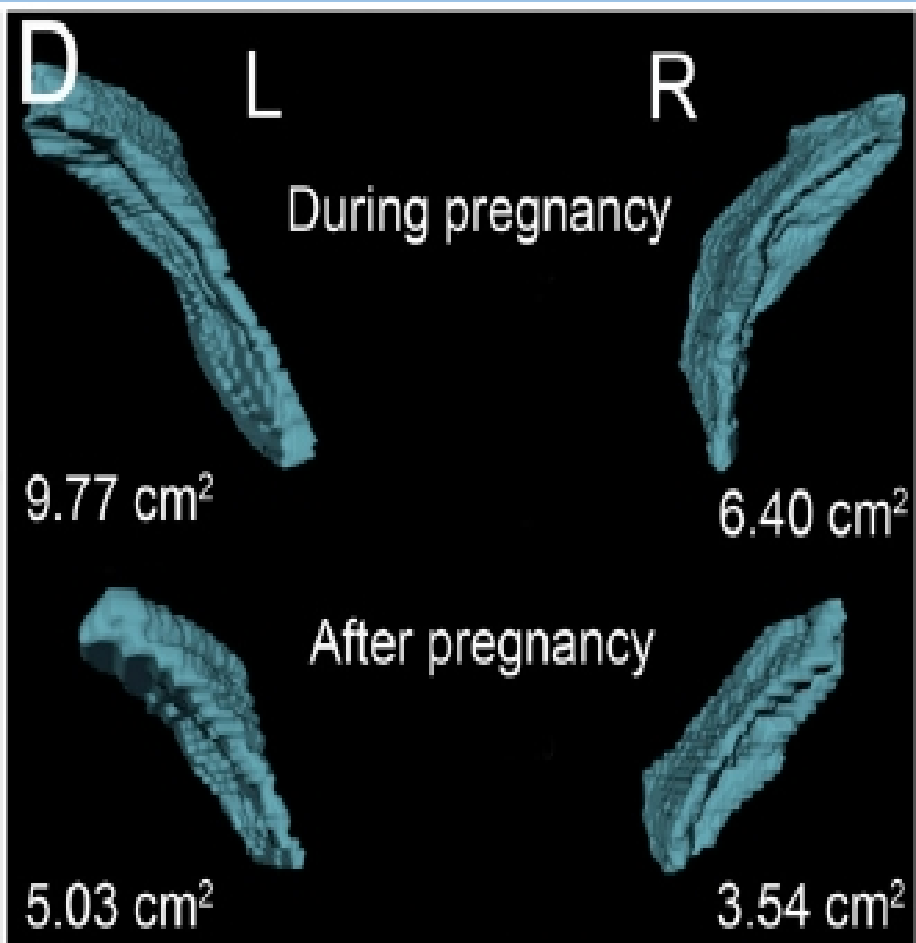
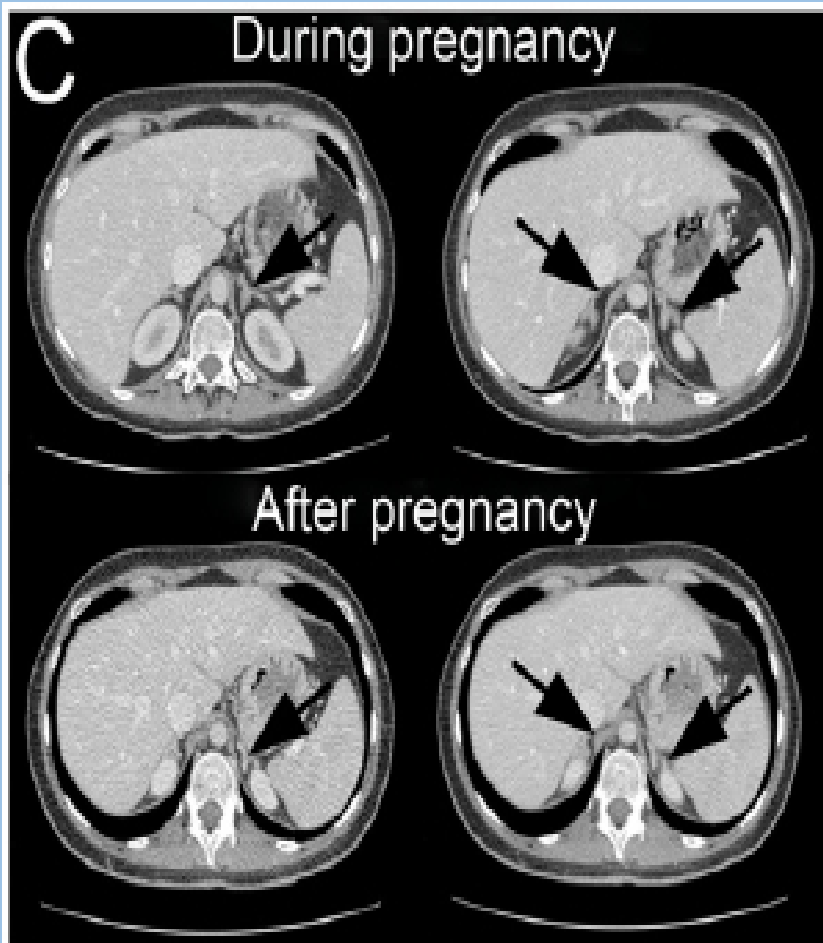
- **Επιδείνωση σ. Cushing**
 - Υπερβολική διέγερση υποδοχέων ACTH στο επινεφριδικό αδένωμα
- **την εκδήλωση σ. Cushing**
 - Πιθανοί μηχανισμοί
 - Αυξημένη παραγωγή (CRH)
 - Έκτοπη έκφραση υποδοχέων LH/hCG στο επινεφρίδιο
 - Οιστρογονοεξαρτώμενη οζώδης επινεφριδική υπερπλασία
 - σ. Cushing υφίεται μετά τοκετό



Abdominal computed tomography and adrenal volumetry



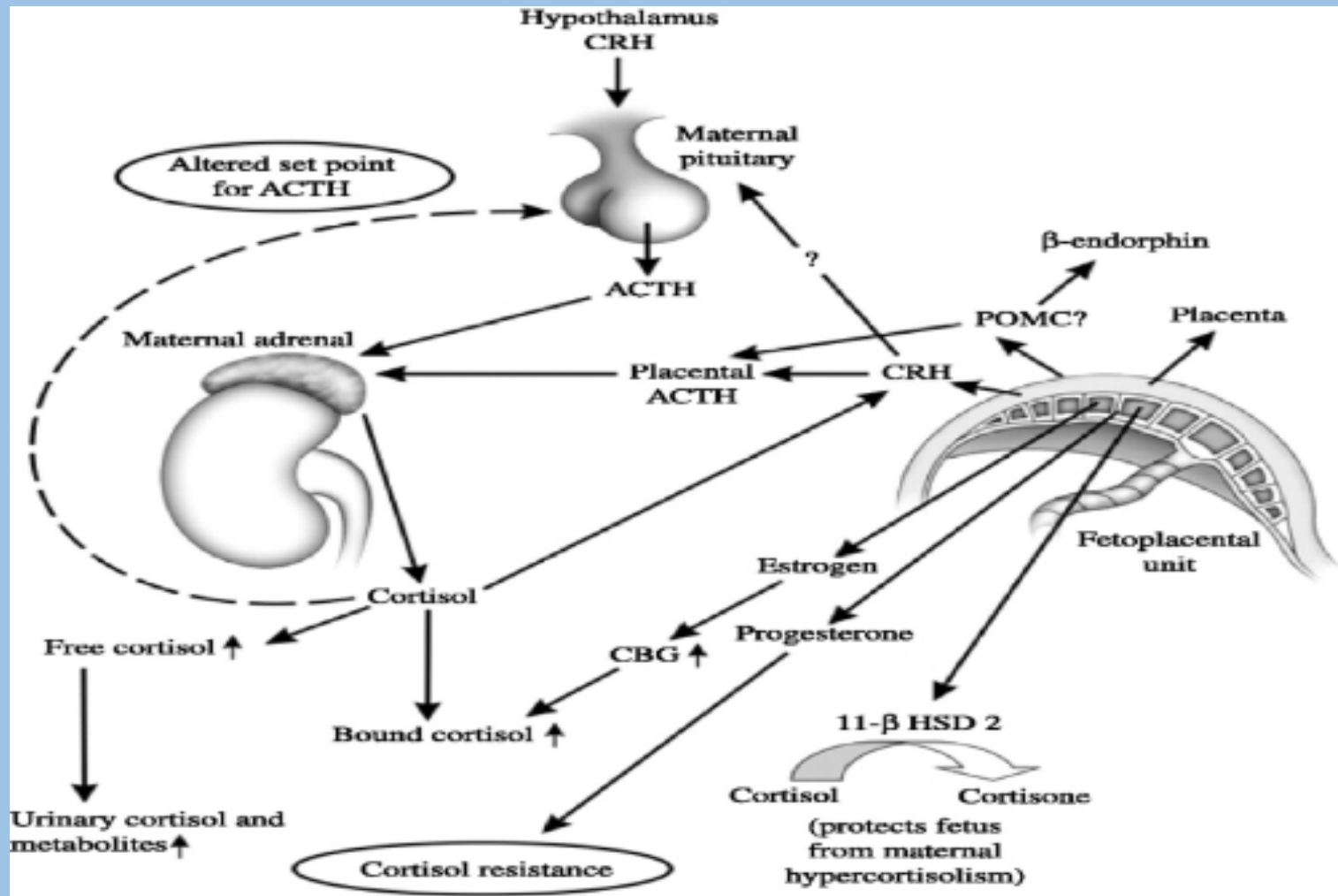
ς. Cushing κατά την κύηση :επινεφριδική υπερπλασία οφειλόμενη σε έκτοπη έκφραση υποδοχέων LH/hCG (LHCGR) στο επινεφρίδιο



Σ. Cushing στην κύηση

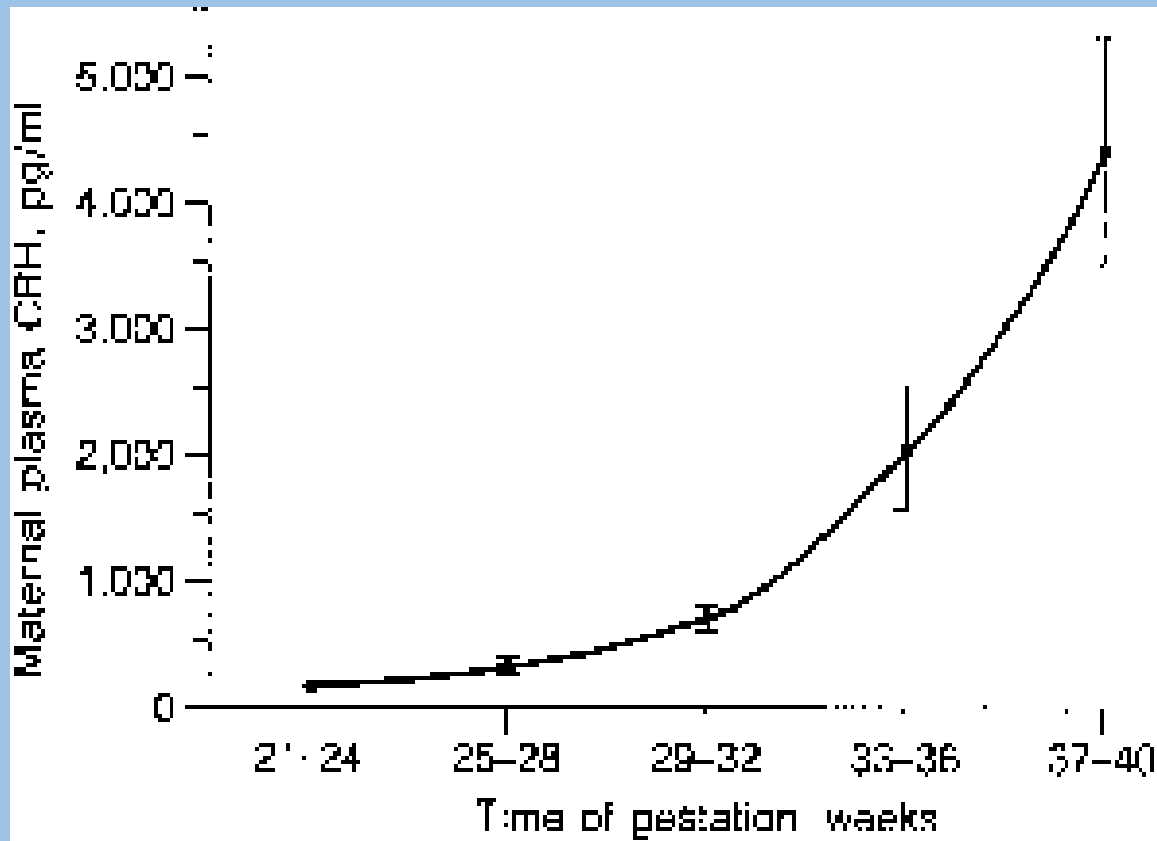
Η διάγνωσή του στην κύηση είναι δύσκολη λόγω των αλλαγών του άξονα ΥΥΕ στην κύηση

Figure 1 HPA axis during pregnancy: hypothalamic CRH stimulates maternal ACTH secretion, which in turn stimulates adrenal cortisol secretion.

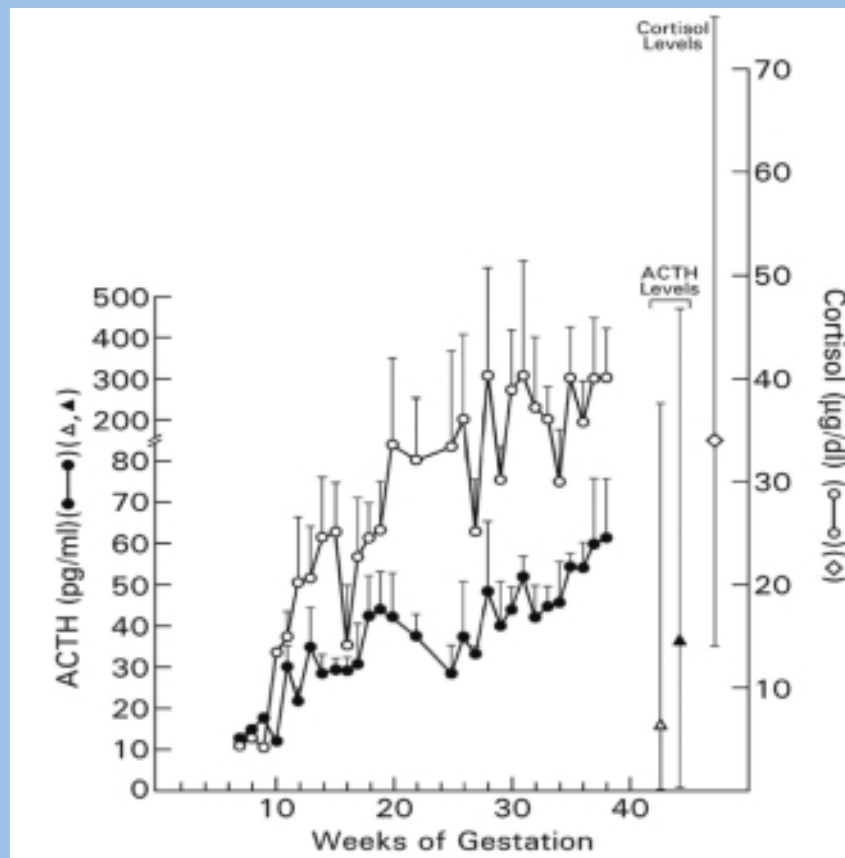


Karaca Z et al. Eur J Endocrinol 2010;162:453-475

CRH στην κύηση



Η κορτιζόλη και η ACTH στην κύηση



Φυσιολογική υπερκορτιζολαιμία κύησης

- ↑CRH, ACTH
- ↑ολικής και ελεύθερης κορτιζόλης ορού (Διπλασιασμός κορτιζόλης τρίτο τρίμηνο)
- ↑ελεύθερης κορτιζόλης ούρων (2-3 φορές 2^ο 3^ο τρίμηνο)
- ↑κορτιζόλης στη σίελο
- Διατήρηση nadir κορτιζόλης τα μεσάνυχτα

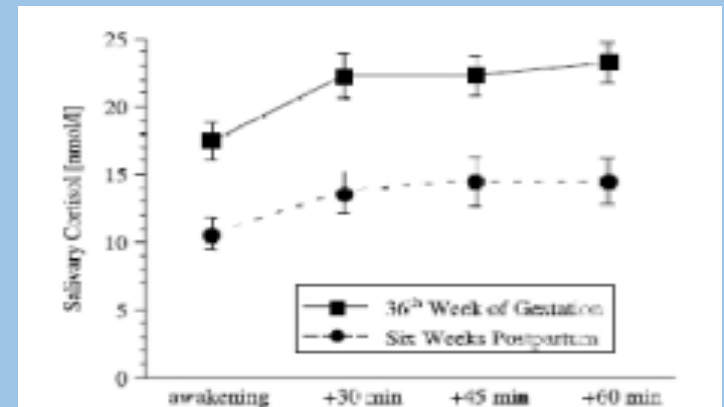
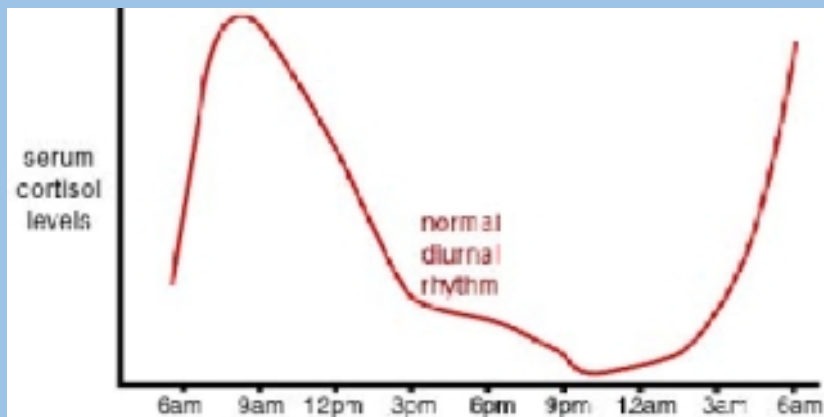
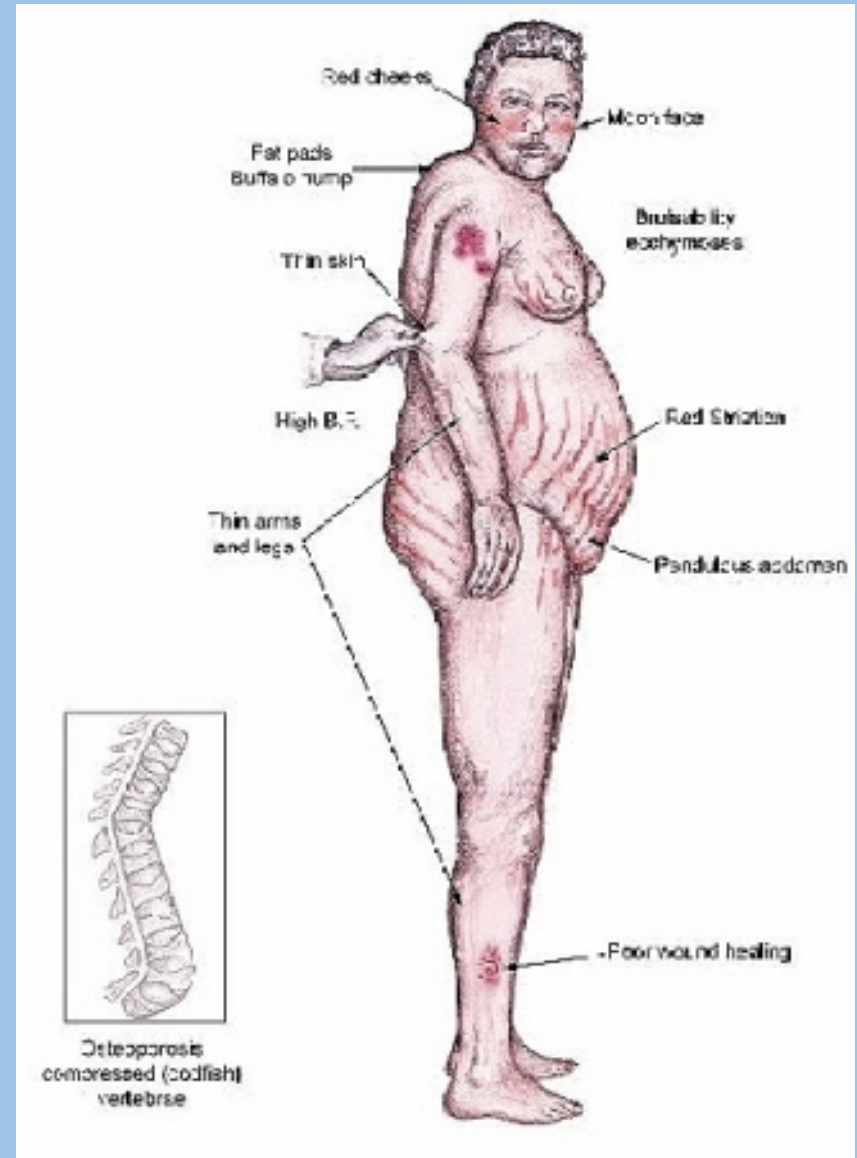


Figure 1. Cortisol awakening responses. Plot of the salivary CAR (mean \pm standard error of mean, SEM) at 36th WG, week of gestation (solid line, squares; $n = 22$) and at 6 weeks postpartum (dotted line, bullets; $n = 15$). *Statistically significant increase in salivary cortisol from awakening to 30 min after awakening [paired one-tailed t -tests; 36th WG: $t(21) = 3.48$, $P = 0.001$; 6 weeks postpartum: $t(14) = 2.05$, $P = 0.029$].

Κλινική εικόνα σ. Cushing

- Λέπτυνση του δέρματος,
- εύκολες εκχυμώσεις
- έντονα ερυθρές ραβδώσεις
- Κεντρική μυοπάθεια
- υπεραιμία του προσώπου
- Πανεληνοειδές προσωπίο
- δασυτριχισμός, ακμή
- Κεντρική παχυσαρκία, λεπτά άκρα
- Κύφωση, οστεοπόρωση
- Ύβος βουβάλου
- Υπέρταση
- Δυσανεξία στην γλυκόζη
- Συγκινησιακή αστάθεια



Κλινική εικόνα

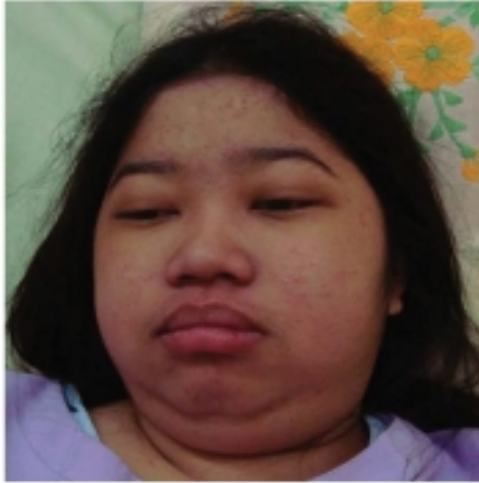


Figure 1 Moon facies.



Figure 2 Abdominal striae.



Extremity oedema.

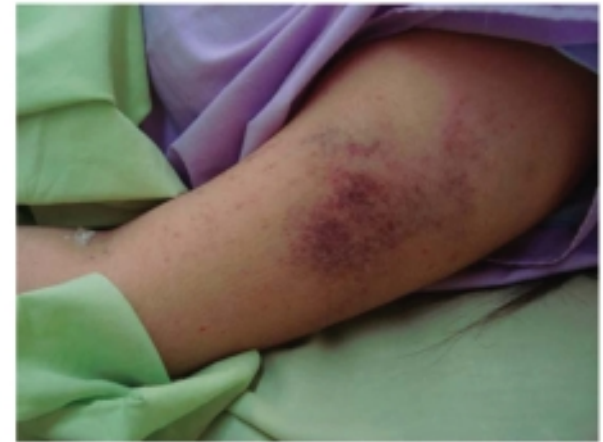


Figure 3 Easy bruisability.

Κλινική εικόνα



Figure 1: Purple striae on patient's chest, which is indicative of Cushing's syndrome.



Figure 2: Echymotic patches of limbs with suppurative lesions (due to superimposed bacterial infections) and wet skin.

Φυσιολογική κύηση



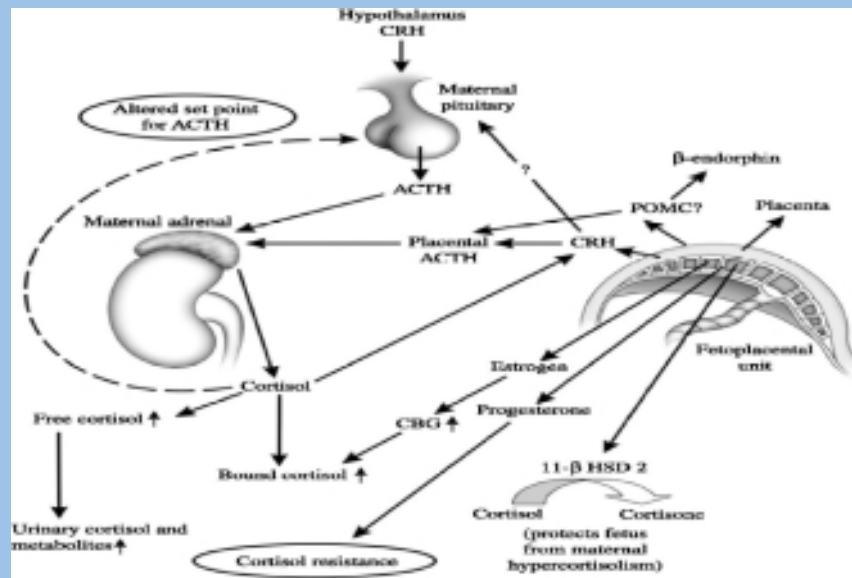
Σ. Cushing



Figure 2 Abdominal striae.

Επιπλοκές

- Το έμβρυο προστατεύεται από την υπερκορτιζολαιμία μέσω της δράσης της πλακουντιακής 11β υδροξυ-στεροειδικής δεϋδρογενάσης τύπου 2 που μετατρέπει το 85% της μητρικής κορτιζόλης στην βιολογικά αδρανή κορτιζόνη



συχνότητα των επιπλοκών του σ. Cushing στην κύηση.

Μητέρα

- Υπέρταση (68%)
- Σακχ. Διαβήτης – Διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης (25%)
- Προεκλαμψία (14%)
- Οστεοπόρωση (5%)
- Καρδιακή κάμψη (3%)
- Ψυχιατρικές διαταραχές (4%)
- Επιμόλυνση τραύματος (2%)
- Θνητότητα (2%)

Κύημα

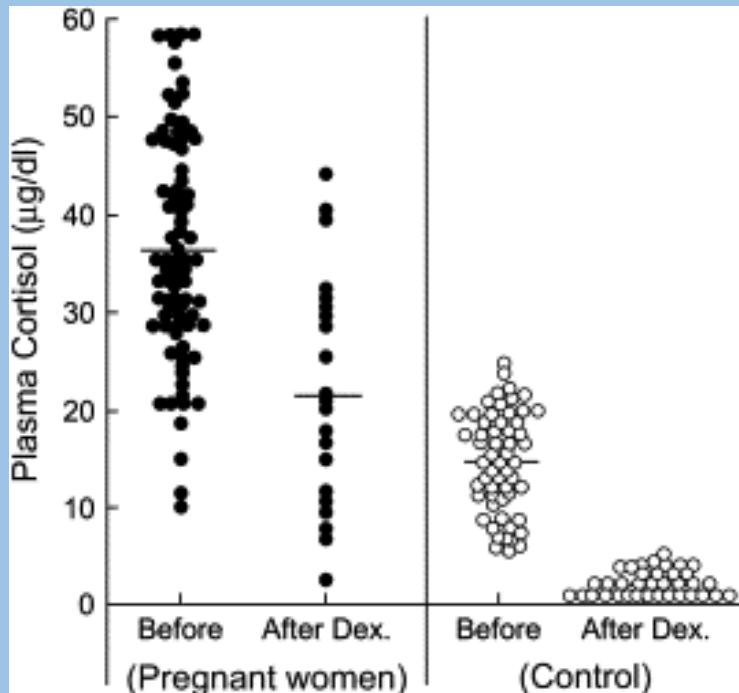
- Προωρότητα (43%)
- IUGR(ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση) (21%)
- Αυτόματη αποβολή – ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος (6%)
- Θνησιγενές έμβρυο (5%)
- Επινεφριδική ανεπάρκεια (2%)
- εγκεφαλική αιμορραγία (2%)
- Οξεία ηπατίτιδα (<1%)
- Σηπτική γαστρεντερίτιδα (<1%)

Διάγνωση σ. Cushing

Δυσκολίες στη διάγνωση: αλλαγές του άξονα ΥΓΕ κύηση
διάκριση της κλινικής εικόνας

διάγνωση

- Το πρώτο διαγνωστικό βήμα στη διάγνωση του s.Cushing εκτός κύησης
 - 1mg dexamethasone overnight suppression test (χορήγηση 1 mg δεξαμεθαζόνης 11 μμ μέτρηση κορτιζόλης την επομένη το πρωί)



Φυσιολογικά άτομα εκτός κύησης καταστολή έκκρισης κορτιζόλης μετά τη χορήγηση της δεξαμεθαζόνης
Φυσιολογική κύηση μικρή ή καθόλου καταστολή : 83%, 44%, and 37% (1^ο 2^ο 3^ο τρίμηνο αντίστοιχα)

Screening test

Συνδυασμός

- Διαταραχής ρυθμού
 - κορτιζόλη >5 μg τη νύχτα ή $>50\%$ της πρωινής τιμής
- Αύξησης UFC >4 X ανώτερο κφ όριο
- Αύξησης κορτιζόλης στη σίελο τα μεσάνυχτα $>3-4$ X ανώτερο κφ όριο

Διάγνωση αιτίου

- **Cushing εκτός κήσης**

- *High dose dexamethasone suppression test (HDDST)*

- Χορήγηση 8 mg δεξαμεθαζόνης (11 μμ νύχτα) Μέτρηση κορτιζόλης ACTH (8-9πμ)
- Καταστολή 50-80% ενδεικτική νόσου Cushing (**συχνότερη αιτιολογία εκτός κήσης**) (Ευαισθησία 56-92%,ειδικότητα 57-100%)

- *Επίπεδα ACTH*

- Υψηλά στο ACTH εξαρτώμενο
- Χαμηλά στο επινεφριδικό Cushing

- *CRH test*

- Αύξηση ACTH κατά 35% και κορτιζόλης κατά 20% μετά τη χορήγηση CRH ενδεικτικά νόσου Cushing

- **Cushing στην κήση**

- *(HDDST)*

- Σε μελέτη 14 Cushing στην κήση: διάγνωση επινεφριδικής αιτιολογίας Cushing ,επινεφριδικό αδένωμα **συχνότερη αιτιολογία στην κήση** (μη καταστολή >80% στο HDDST) σε *Γασθενείς*

- *Επίπεδα ACTH*

- Σημαντική επικάλυψη μεταξύ επιπέδων φυσιολογικής κήσης και Cushing

- Κατεσταλμένη ενδεικτική σ. Cushing επινεφριδικής αιτιολογίας

- *CRH test*

- δεν υπάρχουν δεδομένα στην κήση

Απεικονιστικοί έλεγχοι

• Cushing εκτός κύησης

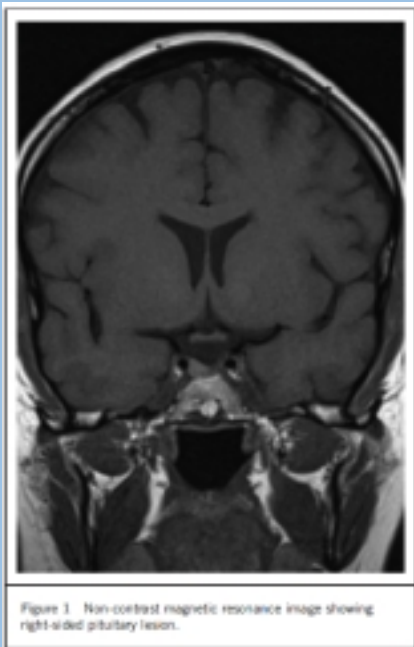
- MRI
 - Αδένωμα (υπόφυσης, επινεφριδίων)
- Καθετηριασμός λιθοειδών κόλπων (IPSS)—η πιο άμεση εξέταση για την κατάδειξη της υπερέκκρισης ACTH
- Καταδεικνύει διαβάθμιση της ACTH πλάσματος από το κέντρο προς τη περιφέρεια
- ACTH ≥ 2.0 πριν τη χορήγηση CRH
- ή ≥ 3.0 μετά τη χορήγηση CRH,είναι διαγνωστική της νόσου Cushing

• Cushing στην κύηση

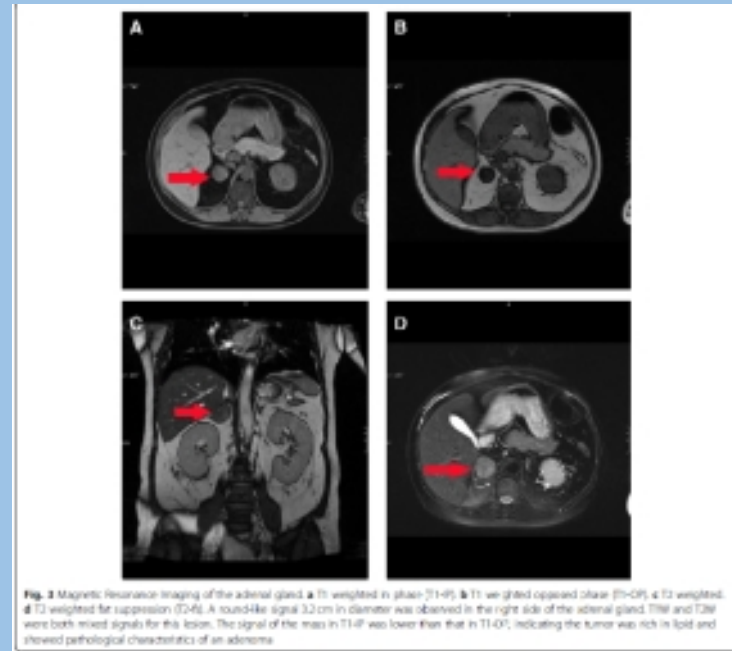
- MRI
 - Αποφεύγεται το πρώτο τρίμηνο
 - Χωρίς σκιαγραφικό (class c)
- IPSS :ελάχιστα δεδομένα στην κύηση

αντιμετώπιση

- Η θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου
 - 214 Cushing στην κύηση, ενδομήτριος θάνατος χωρίς θεραπεία: 31% , φαρμακευτική αντιμετώπιση 21%, χειρ. Αντιμετώπιση :13%
 - Δεν επηρεάζει σε όλες τις περιπτώσεις προωρότητα, χαμηλό βάρος κύησης, κίνδυνο εκλαμψίας
- Χειρουργική (2^ο τρίμηνο, σε τεκμηριωμένο αδένωμα επινεφριδίου η υπόφυσης) συνδέεται με 87% livebirth rates)



Ann R Coll Surg Engl 2018; 101:



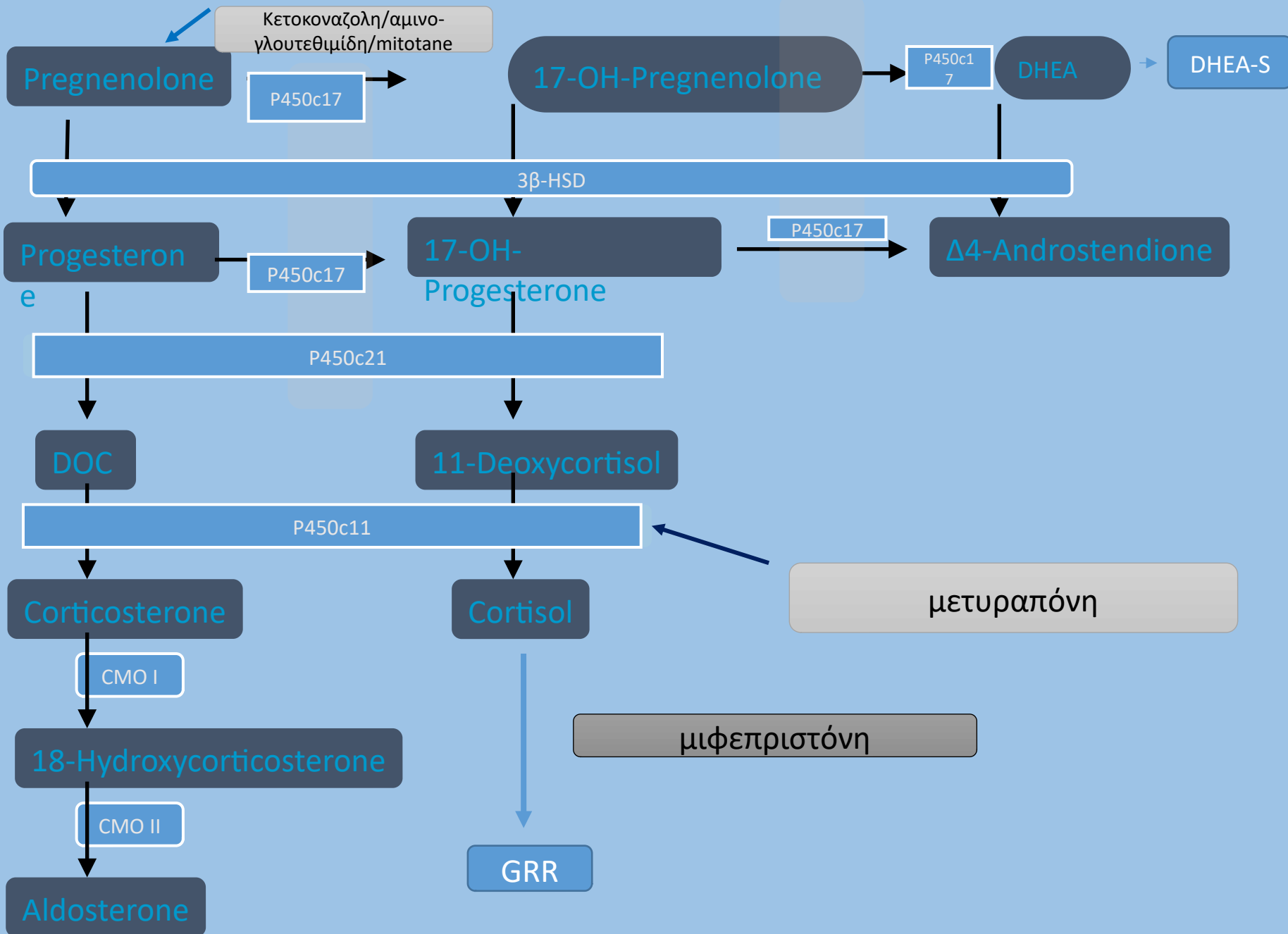
Zhang et al. BMC Pregnancy and Childbirth (2019) 19:116

- Φαρμακευτική αντιμετώπιση

- Σε 20 περιπτώσεις , συχνότερα :μετυραπώνη (61%), κετοκοναζόλη (15%),κρυπτοεπταδίνη (11%)
- **Συνιστάται :μετυραπώνη** :αναστολέας της δράση της 11-β-υδροξυλάσης (μπορεί να επιδεινώσει υπέρταση, αυξάνει κίνδυνο προεκλαμψίας)
- Κετοκοναζόλη: αναστολή ενζύμου πλάγιας αλύσου χοληστερόλης (διαπερνά τον πλακούντα, αντιανδρογόνο δράση ,FDA category C)
- Aminoglutethimide αναστολή της βιοσύνθεσης της πρεγνενολόνης από τη χοληστερόλη (αρρενοποίηση)
- Μιτοτάνη :τερατογόνος
- Κρυπτοεπταδίνη (αντισεροτονινική δράση) :μείωση της επεισοδιακής έκκρισης της ACTH και κορτιζόλης, μικρή αποτελεσματικότητα στην κύηση

- Αντιμετώπιση συνοσηροτήτων (σ.διαβήτης, υπέρταση)

cholesterole



Χορήγηση γλυκοκορτικοειδών στον τοκετό

- Εγκυμονούσες μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση
 - υποκατάσταση με υδροκορτιζόνη σε δόσεις τρίτου τριμήνου κύησης
 - Δόσεις stress κατά τον τοκετό (επινεφριδική ανεπάρκεια)
 - Σταδιακή μείωση της υδροκορτιζόνης τους πρώτους τρεις μήνες μετά τον τοκετό
- Εγκυμονούσες υπό φαρμακευτική αγωγή
 - Μείωση αγωγής ή διακοπή με την έναρξη του τοκετού
 - Επανάναρξη σε μειωμένες δόσεις μετά τον τοκετό

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ