

# Κλινική εικόνα - αιτιολογία (ασυνήθεις & σπάνιες μορφές)

Μαρίνα Κήτα, Παύλος Πουλάκος

Ενδοκρινολογική Κλινική, Γ.Ν. "Ιπποκράτειο" Θεσσαλονίκης

## A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αιτίες της επινεφριδικής ανεπάρκειας μπορεί να διαχωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: 1) αυτές οι οποίες σχετίζονται με αδυναμία των επινεφριδίων να παράγουν επαρκείς ποσότητες ορμονών ώστε να εκδηλωθεί γλυκοκορτικοειδική και αλατοκορτικοειδική δράση (**πρωτοπαθής φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια**), και 2) αυτές που οφείλονται σε δευτεροπαθή ανεπάρκεια η οποία προκύπτει από μη επαρκή παραγωγή ή απελευθέρωση ACTH από την υπόφυση ή ανεπαρκή έκκριση CRH από τον υποθάλαμο λόγω βλάβης της υπόφυσης ή του υποθαλάμου (**δευτεροπαθής και τριτοπαθής φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια**).

Η κλινική συμπτωματολογία της φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Thomas Addison το 1855. Οι προχωρημένες περιπτώσεις είναι εύκολο να διαγνωσθούν αλλά, η έγκαιρη διάγνωση σε πρώιμα στάδια μπορεί να αποτελεί πρόβλημα. Η νόσος προκύπτει από την προοδευτική καταστροφή των επινεφριδίων η οποία πρέπει να υπερβεί το 90% ώστε να εκδηλωθεί η πλήρης κλινική εικόνα.

## B. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Στον πίνακα 1 παρατίθενται τα αίτια της επινεφριδικής ανεπάρκειας (πρωτοπαθούς, δευτεροπαθούς, τριτοπαθούς).

### **1. AITIA ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

#### *1.1 ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ*

Η κύρια και συχνότερη αιτία πρωτοπαθούς ανεπάρκειας των επινεφριδίων (νόσου Addison) είναι η **ιδιοπαθής αυτοάνοση** καταστροφή του αδένα όπου πιθανόν να ευθύνεται κάποιος αυτοάνοσος μηχανισμός. Η αυτοάνοση αδρεναλίτις μπορεί να εμφανισθεί είτε ως μεμονωμένη είτε στα πλαίσια των αυτοάνοσων πολυαδενικών συνδρόμων I και II.<sup>1</sup>

Αν και πάνω από το 50% των ασθενών με την ιδιοπαθή ατροφία έχουν θετικά αντιεπινεφριδιακά αντισώματα, η αυτοάνοση καταστροφή είναι πιθανόν δευ-

τεροπαθής από τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα. Επινεφριδικά αντιγόνα έναντι των οποίων αναπτύσσονται αντισώματα περιλαμβάνουν την 21-υδροξυλάση (CYP21A2) και άλλα ένζυμα, αλλά η σημασία τους στην παθογένεια της νόσου παραμένει άγνωστη.<sup>2</sup>

Το **αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο τύπου I** είναι σπιάνιο, κληρονομείται με τον αυτόσωμο υπολειπόμενο χαρακτήρα, δεν συνδέεται με αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA) και εκδηλώνεται στην παιδική ηλικία. Αποδίδεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που συνδέεται με την αυτοάνοση polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED) και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 21q22.3. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί τη μεταγραφή ενός παράγοντα που πιστεύεται ότι εμπλέκεται στη λειτουργία των λεμφοκυττάρων. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται κυρίως από υποπαραθυρεοειδισμό, νόσο Addison και χρόνια βλεννογονοδερματική μονιλίαση.<sup>3</sup> Άλλα αυτοάνοσα νοοήματα που μπορεί να εμφανισθούν είναι:

- μεγαλοβλαστική αναιμία
- χρόνια ενεργός ηπατίτιδα
- αλωπεκία
- πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός
- υπογοναδισμός
- λεύκη και
- σύνδρομα δυσαπορρόφησης.

Το αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο τύπου II είναι αποτέλεσμα μετάλλαξης ενός γονιδίου στο χρωμόσωμα 6 και συσχετίζεται με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLAB8 και HLABR3. Είναι νόσος που εκδηλώνεται στους ενηλίκους και χαρακτηρίζεται από επινεφριδική ανεπάρκεια, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, ενώ μπορεί να εμφανισθούν ωθηκική ανεπάρκεια, λεύκη, μυασθένεια gravis και μη τροπική sprue.<sup>3</sup>

## 1.2 ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Οι **λοιμώξεις** αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη αιτία με προεξάρχουσα τη φυματίωση η οποία κατά κανόνα οφείλεται στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και σπάνια σε άτυπα μυκοβακτηρίδια.<sup>4,5</sup> Ακολουθούν οι λοιμώξεις από μύκητες (ιστοπλάσμωση, κρυπτοκόκκωση, βλαστομύκωση, κοκκιοειδομύκωση),<sup>6</sup> ενώ αυξημένη κλινική υποψία πρέπει να τίθεται σε άτομα που πάσχουν από AIDS κυρίως στα τελευταία στάδια της νόσου. Σε αυτούς τους ασθενείς τα επινεφρίδια προσβάλουν:

- ο CMV που προκαλεί την αποκαλούμενη CMV νεκρωτική επινεφρίτιδα,

- ο κρυπτόκοκκος,
- το μυκοβακτηρίδιο avium-intracellularare,
- το σάρκωμα Kaposi (νεοπλασματική διήθηση των επινεφριδίων)
- τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της νόσου

Πρωτοπαθής επινεφριδική ανεπάρκεια παρατηρείται σε ποσοστό 5% των ασθενών με AIDS, ενώ στα πλαίσια του συνδρόμου έχει παρατηρηθεί και επίκτητη αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή.<sup>7,8</sup>

### 1.3 ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα φάρμακα μπορούν επίσης να μειώσουν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων επινεφριδιακών στεροειδών δρώντας με διάφορους τρόπους:

- προκαλούν αναστολή ενός ή περισσοτέρων ενζύμων της στεροειδογένεσης (κετοκοναζόλη, μετυραπόνη, αμινογλουτεθιμίδη),<sup>9</sup>
- επιταχύνουν το ρυθμό μεταβολικής κάθαρσης των στεροειδών επάγοντας τη δραστηριότητα των μικροσωμιακών ενζύμων του ήπατος (ριφαμπικίνη φαινυντοίνη, οπιοειδή)<sup>10</sup>
- μπορεί να είναι κυτταροτοξικά (μιτοτάνη).

Επίσης η ιντερφερόνη και η οξεική μεγεστρόλη που εμφανίζουν γλυκοκορτικοειδική δραστηριότητα μπορεί να καταστείλουν τον άξονα υποθάλαμο-υπόφυση-επινεφρίδια.

### 1.4 ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

Οι **νεοπλασίες** οι οποίες μεθίστανται στα επινεφρίδια και οδηγούν σε ανεπάρκεια προέρχονται συνήθως από τον πνεύμονα, το μαστό και το έντερο.<sup>11</sup> Τα λεμφώματα, οι λευχαιμίες και το μελάνωμα μπορούν επίσης να διηθήσουν τα επινεφρίδια.<sup>12</sup> Στις περιπτώσεις αυτές η κλινική εικόνα της επινεφριδικής ανεπάρκειας μπορεί να συγκαλύπτεται από τη χρήση θεραπευτικά κορτικοειδών σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ σπανιότατα μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου.

### 1.5 ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΚΑΙ ΕΜΦΡΑΚΤΑ

Οι **αιμορραγίες και τα έμφρακτα** άλλοτε θορυβωδώς και αιφνιδίως και άλλοτε με αμβληχρή συμπτωματολογία μπορεί να προκαλέσουν νέκρωση των επινεφριδίων. Καταστροφή αμφότερων των επινεφριδίων από οξεία αιμορραγία μπορεί να εκδηλωθεί σε άτομα που μέχρι πρόσφατα ήταν υγιή.

Στα παιδιά, το γεγονός αυτό σχετίζεται συνήθως με σηψαιμία από ψευδομο-

νάδα ή μηνιγγιτιδόκοκκο (σύνδρομο Waterhouse Friedrichsen). Στα νεογέννητα οφείλεται συνήθως σε τραυματισμό κατά τη γέννηση. Κατά τη διάρκεια της κύνησης έχει παρατηρηθεί επίσης αιμορραγία η οποία οφείλεται σε ιδιοπαθή θρόμβωση της επινεφριδικής φλέβας.

Οξεία αιμορραγία μπορεί να παρατηρηθεί μετά από απότομη διακοπή των στεροειδών σε ασθενείς με ατροφία των επινεφριδίων λόγω της χρόνιας χορήγησης στεροειδών, σε ασθενείς με συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων και τέλος σε αυτούς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία καταστέλλουν τη σύνθεση στεροειδών ή αυξάνουν το μεταβολισμό τους.<sup>13</sup>

Αιμορραγίες και έμφρακτα εκδηλώνονται συνήθως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σημαντικό shock, πολυτραυματίες, εκτεταμένα εγκαύματα, εκτεταμένες επεμβάσεις κυρίως για κακοήθειες και σε αυτούς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Στις περιπτώσεις αυτές η εγκατάσταση των κλινικών συμπτωμάτων της επινεφριδικής ανεπάρκειας είναι βαθμαία.

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις μπορεί επίσης να προσβάλει τα επινεφρίδια.<sup>14</sup>

## 1.6 ΕΝΑΠΟΘΗΚΕΥΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Σε εναποθηκευτικά νοσήματα όπως **αμυλοείδωση** (ιδιοπαθής και δευτεροπαθής), **σαρκοείδωση**, **αιμοχρωμάτωση** και βραδεία **δερματική πορφυρία** παρατηρείται προσβολή των επινεφριδίων.

## 1.7 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΡΟΕΜ

Στο **σύνδρομο Crow-Fukase** το οποίο αποκαλείται **σ. POEMS** (πολυνευροπάθεια, οργανομεγαλεία, ενδοκρινοπάθεια, Μ-πρωτεΐνες και δερματικές αλλοιώσεις) από τα ακρωνύμια των κλινικών του χαρακτηριστικών παρατηρείται επινεφριδική ανεπάρκεια. Άλλες ενδοκρινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου περιλαμβάνουν αμηνόρροια στις γυναίκες, ανικανότητα και γυναικομαστία στους άνδρες, υπογοναδισμό, υπερπρολακτιναιμία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό και υπερπαραθυρεοειδισμό.<sup>15</sup>

## ΑΣΥΝΗΘΕΙΣ ΚΑΙ ΣΠΑΝΙΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

### 1.8 ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΟΛΕΥΚΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

Η **επινεφριδολευκοδυστροφία** και η **επινεφριδομυελονευροπάθεια** αποτελούν σπάνιες διαταραχές οι οποίες χαρακτηρίζονται από: α) προϊόντα νευρολογική δυσλειτουργία λόγω προσβολής του νευρικού συστήματος και, β) πρωτοπα-

θή επινεφριδική ανεπάρκεια.<sup>16</sup> Η επινεφριδολευκοδυστροφία μεταβιβάζεται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό τύπο, χαρακτηρίζεται από βαριά απομυελίνωση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου, εκδηλώνεται στη βρεφική ή νηπιακή ηλικία με βαριά κλινική συμπτωματολογία και ταχεία εξέλιξη που οδηγεί σε θάνατο.

Η επινεφριδομυελονευροπάθεια χαρακτηρίζεται από απομυελίνωση του νωτιαίου μυελού και των περιφερικών νεύρων, εμφανίζεται στην εφηβεία ή την αρχή της ενηλικίωσης και έχει ηπιότερη κλινική εικόνα και βραδύτερη εξέλιξη.<sup>16,17</sup> Εκδηλώνεται με μικτού τύπου (κινητική και αισθητική) περιφερική νευροπάθεια, δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστεως, υπογοναδισμό και αχρωματοψία, ενώ μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν και κεντρικού τύπου απομυελίνωση.

Απαντούν σε 1 στις 20,000 γεννήσεις αρρένων. Εκτιμάται ότι μπορεί να αφορούν έως και το 10% όλων των περιπτώσεων ανεπάρκειας των επινεφριδίων, αν εξαιρεθεί η αυτοάνοσης αιτιολογίας πρωτοπαθής ανεπάρκεια η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία κυκλοφορούντων αντιεπινεφριδιακών αυτοαντισωμάτων. Τα αντισώματα αυτά είναι απόντα στα παραπάνω νοσήματα.<sup>16</sup>

Όσον αφορά την παθογένεια χαρακτηρίζονται από διαταραχή στη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων. Αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων στον ορό κορεσμένων λιπαρών οξέων πολύ μακρών αλύσεων και την επακόλουθη συσσώρευση εστέρων χοληστερόλης των λιπαρών αυτών οξέων και γαγγλιοσιδών στις κυτταρικές μεμβράνες των κυττάρων του εγκεφάλου, του φλοιού των επινεφριδίων και άλλων ιστών.<sup>18</sup> Στα επινεφριδία προκαλούν δυσχέρεια στη στεροειδογένεση και θάνατο των στεροειδοπαραγωγών κυττάρων.

Η ανταπόκριση *in vitro* των βοείων κυττάρων του φλοιού των επινεφριδίων στην ACTH αναστέλλεται από τα πολύ μακρών αλύσεων κορεσμένα λιπαρά οξέα, τα οποία πιθανόν να προκαλούν αλλαγές στο ιξώδες των κυτταρικών μεμβρανών στις οποίες συσσωρεύονται.<sup>19</sup> Είναι γνωστό ότι τα λιπαρά οξέα μακρών αλύσεων υφίστανται β-οξείδωση στα μικροσωμάτια ή υπεροξισωμάτια των κυτταροπλάσματος, τα οποία είναι πλούσια σε ένζυμα που σχηματίζουν και χρησιμοποιούν υπεροξείδια του υδρογόνου.

Το υπεύθυνο γονίδιο για τη διαταραχή αυτή εντοπίζεται στο μακρύ σκέλος του X χρωμοσώματος (Xq28)<sup>20</sup> και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη της μεμβράνης του υπεροξισωμάτιου στην οικογένεια των πρωτεΐνων-μεταφορέων ATP-ABC (ATP-binding cassette).<sup>21</sup> Η έλλειψη ενός κωδικίου και μια ποικιλία σημειακών μεταλλάξεων στο γονίδιο αυτό προκαλούν έλλειψη ή αντικατάσταση ενός αμινοξέος στην πρωτεΐνη αυτή (ATP-binding πρωτεΐνη μεταφοράς), η οποία ονομάζεται ALDP (πρωτεΐνη επινεφριδολευκοδυστροφίας).<sup>22,23</sup>

Η ανάλυση μιας σειράς 55 ασθενών από 34 οικογένειες ανέδειξε ότι η γενετική και επακόλουθη βιοχημική ανωμαλία οδηγούσαν σε ποικιλία φαινοτυπικής έκφρασης. Έτσι, στους περισσότερους (48 από τους 55) ασθενείς υπήρχαν τα βιοχημικά στοιχεία επινεφριδικής ανεπάρκειας αλλά η ανεπάρκεια αυτή ήταν κλινικά εμφανής μόνο στους 33. Νευρολογικές ανωμαλίες παρατηρούνταν στους 32 ασθενείς από τους οποίους μόνο οι 20 παρουσίαζαν κλινικά έκδηλη επινεφριδική ανεπάρκεια. Βρέθηκαν διάφορες μεταλλάξεις στο υπεύθυνο γονίδιο, δεν υπήρχε όμως παραλληλισμός ανάμεσα στις μεταλλάξεις και την επινεφριδιακή ανεπάρκεια (η ίδια μετάλλαξη σε άλλους ασθενείς προκαλούσε επινεφριδιακή ανεπάρκεια και σε άλλους όχι).<sup>24</sup>

Η κλινική διάγνωση της επινεφριδικής ανεπάρκειας τίθεται κατά κανόνα στην εφηβεία ή στην πρώιμη ενήλικη ζωή. Κατά τη διάγνωση πάνω από το 60% των ασθενών δεν εμφανίζει σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα.<sup>25,26</sup> Για το λόγο αυτό η επινεφριδολευκοδυστροφία και η επινεφριδομυελοενευροπάθεια πρέπει να τίθενται στη διαφορική διάγνωση όταν σε ένα αγόρι ή άνδρα νεαράς ηλικίας τίθεται η διάγνωση επινεφριδικής ανεπάρκειας. Η νευρολογική συνδρομή στην επινεφριδολευκοδυστροφία, στους περισσότερους πάσχοντες εισβάλλει προοδευτικά στην βρεφική ή παιδική ηλικία ή αργότερα κατά την εφηβεία με προϊούσα μυϊκή αδυναμία, σπαστικότητα, προοδευτική επιδείνωση όρασης, ακοής, λόγου και βάδισης. Ταχέως οι ασθενείς αναπτύσσουν βαριά άνοια, τύφλωση, κώφωση και τετραπάρεση.<sup>16,17</sup>

Η επινεφριδομυελοενευροπάθεια εισβάλλει αργότερα, στην εφηβεία ή κατά την ενηλικίωση με μυϊκή αδυναμία, σπαστικότητα και περιφερική πολυνευροπάθεια, αλλά η κλινική εικόνα είναι ηπιότερη και η εξέλιξη βραδύτερη.

Ήπια νευρολογική σημειολογία (αδυναμία, ήπια σπαστικότητα) μπορεί να εμφανίσουν ετερόχυγες γυναίκες-φορείς της πάθησης, οι μητέρες δηλαδή των πασχόντων. Σπάνια οι γυναίκες αυτές αναπτύσσουν επινεφριδική ανεπάρκεια. Στη μεγαλύτερη σειρά μελέτης, μόνο 1 από 71 τέτοιες γυναίκες είχε έκδηλη επινεφριδική ανεπάρκεια. Ωστόσο μπορεί να εμφανίσουν μεμονωμένη ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών όμοια με αυτήν που παρατηρείται στην πρώιμη επινεφριδική δυσλειτουργία των ασθενών με AIDS. Υπάρχουν στοιχεία που συνηγορούν ότι αυτό συμβαίνει σε όσες γυναίκες από αυτές κάνουν κατάχρηση μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων (NSAID's). Παρόλα αυτά η ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών είναι πολύ σπάνια σε αυτές τις γυναίκες και εκδηλώνεται ως υποκλινική υποκορτιζολαιμία (επίπεδα κορτιζόλης ορού λίγο κάτω από τα κατώτερα φυσιολογικά ή φυσιολογικά επίπεδα κορτιζόλης αλλά υπερβολική έκκριση ACTH μετά από διέγερση με CRH).

Βιοχημικά οι δύο παθήσεις χαρακτηρίζονται από την περίσσεια κορεσμένων

λιπαρών οξέων πολύ μακρών αλύσεων (εξακοσανοικού –C26:0- και σχέσης εξακοσανοικού-ντοκοσοναικού-C26:0/C22:0) που θέτει τη διάγνωση και χαρακτηριστική απουσία κυκλοφορούντων αντιεπινεφριδιακών αυτοαντισωμάτων.

### 1.9 ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΟΠΛΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Η συγγενής υποπλασία των επινεφριδίων είναι μία σπάνια διαταραχή η οποία συνδέεται με μία μετάλλαξη στο DAX1 γονίδιο του X χρωμοσώματος με αποτέλεσμα ο φλοιός των επινεφριδίων να μην αναπτύσσεται φυσιολογικά, η μόνιμη ζώνη του να απουσάζει και στη θέση της παραμένει η εμβρυνική, με κύτταρα μεγάλου μεγέθους με έγκλειστα. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί έναν πυρηνικό υποδοχέα ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του φλοιού των επινεφριδίων και του άξονα υποθάλαμος-υπόφυσης-γονάδες. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς προσέρχονται με σημεία και συμπτώματα που οφείλονται στην ανεπάρκεια και των τριών βασικών στεροειδών των επινεφριδίων – κορτιζόλης, αλδοστερόνης και ανδρογόνων καθώς και ανεπάρκειας γοναδοτροφινών.<sup>27</sup>

Αφορά σε 1 στις 12.500 γεννήσεις. Εκδηλώνεται συνήθως στη νεογνική περίοδο με μία εκ των τεσσάρων ακολούθων μορφών: α) σποραδική μορφή που συνοδεύεται από υποπλασία της υπόφυσης, β) αυτοσωμική υπολειπόμενη μορφή, γ) φυλοσύνδετη μακροκυτταρική μορφή που συνοδεύεται με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό και, δ) φυλοσύνδετη μορφή συνοδεύμενη από ανεπάρκεια γλυκερολικής κινάσης, ψυχοκινητική καθυστέρηση και κατά κανόνα μυϊκή δυστροφία Duchenne με το χαρακτηριστικό προσωπείο.<sup>27,28</sup>

Οι φυλοσύνδετες μορφές προκαλούνται από μεταλλάξεις (αναστροφή ή απόσπαση) του γονιδίου **DAX-1** (**D**osage-**s**ensitive **s**ex **r**eversal-**A**drenal **h**ypoplasia **g**ene **o**n the **X** **c**hromosome, **g**ene **1**), το οποίο εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος X (Xp21) που ανήκει σε οικογένεια γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες-օρμονικούς υποδοχέας του κυτταρικού πυρήνα ή από ελλείψεις του DAX-1 και του συνεχόμενού του γονιδίου της γλυκερολικής κινάσης.<sup>29</sup> Σπανίως σημειακές μεταλλάξεις ή ελλείψεις ενός αμινοξέος έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή πρωτεΐνης με ανεπαρκή δραστικότητα. Η πρωτεΐνη DAX-1 συνδέεται στο δίκτυο χρωματίνης του πυρηνικού DNA και προκαλεί αναστολή της στεροειδογένεσης μέσω παύσης της μετάφρασης του προαγωγέα της πρωτεΐνης StAR (steroidogenic acute regulatory protein). Η πρωτεΐνη DAX-1 δομικά και λειτουργικά ανήκει στην ομάδα ορμονικών υποδοχέων του πυρήνα που ανήκει και ο υποδοχέας της TSH, του ρετινοικού οξέος (RAR) και το ογκογονίδιο v-erb A. Το locus της μυϊκής δυστροφίας Duchenne και της γλυκερολικής κινάσης, επίσης βρίσκονται στο Xp21.<sup>30</sup>

Η πρωτείνη DAX-1 εκφράζεται στους ορμονοπαραγωγούς ιστούς: το φλοιό των επινεφριδίων, τις γονάδες, τον υποθάλαμο και την υπόφυση. Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 80 μεταλλάξεις του DAX-1 σε όλη την περιοχή του γονιδίου. Οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε παραγωγή πρωτείνης DAX-1 με ανώμαλη δομή, που αδυνατεί να λάβει μέρος στην αλυσίδα αντιδράσεων της στεροειδογένεσης. Η ηλικία εμφάνισης και ο τύπος μετάλλαξης του DAX-1 δεν ταυτίζονται, υποδηλώνοντας τη συμμετοχή και άλλων γενετικών παραγόντων στην κλινική εικόνα.<sup>30</sup>

Η εικόνα μοιάζει με αυτήν της ανεπάρκειας 21-υδροξυλάσης (χαμηλή κορτίζόλη και αλδοστερόνη ορού, υψηλή ACTH), αλλά η παραγωγή ανδρογόνων δεν αυξάνει, και η ανταπόκριση αλδοστερόνης, κορτιζόλης και προδρόμων ορμονών στη διέγερση με ACTH είναι μικρή ή και μηδενική. Οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν από τη νεογνική ηλικία υπονατριαιμία και μελάχρωση. Στους ασθενείς με συνδυασμό έλλειψης DAX-1 και γλυκερολικής κινάσης μπορεί να ανιχνευθούν εργαστηριακά ψευδώς πολύ υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων λόγω καταμέτρησης της γλυκερόλης από τους αναλυτές.

**ΚΛΙΝΙΚΗ EIKONA:** Η ηλικία εμφάνισης και η βαρύτητα της νόσου ποικίλουν. Η επινεφριδική ανεπάρκεια εκδηλώνεται με κρίση υπονατριαιμίας είτε στη νεογνική ηλικία είτε-στους ασθενείς με την φυλοσύνδετη μορφή- αργότερα στην παιδική ηλικία.

Με τη χορήγηση στεροειδών τα παιδιά ανανύπτουν. Ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και πιθανές διαταραχές των κυττάρων Sertoli αναστέλλουν την έναρξη της ήβης. Η έκκριση των άλλων υποφυσιακών ορμονών και η ανάπτυξη των γονάδων δεν επηρεάζονται, ενώ ο υπογοναδισμός ανακαλύπτεται λόγω της καθυστέρησης της εφηβαρχής. Η χοριακή γοναδοτροπίνη αυξάνει στους περισσότερους ασθενείς τα επίπεδα τεστοστερόνης αλλά συχνά δεν μπορεί να διεγείρει τη σπερματογένεση. Αυτό υποδηλώνει ότι η λειτουργία της DAX-1 είναι απαραίτητη για τη σπερματογένεση ανεξάρτητα από τη δράση της στον υποθάλαμο και την υπόφυση.<sup>30</sup>

Σε αντίθεση έχει αναφερθεί περίπτωση δίχρονου άρρενος με όχι μόνο επινεφριδική ανεπάρκεια με πολύ υψηλή ACTH (5000pg/ml) αλλά και μη υπεργοναδοτροφική πρώιμη ήβη. Με τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών το μέγεθος των όρχεων και οι τιμές ACTH και τεστοστερόνης μειώθηκαν. Η πρωμότητα εδώ προφανώς οφειλόταν σε διέγερση των υποδοχέων μελανινοκορτίνης MCR1 των κυττάρων Leydig.

Οι γυναίκες-ετερόζυγοι φορείς των μεταλλάξεων DAX-1 μπορούν να εντοπισθούν και αυτό είναι χρήσιμο για τη γενετική καθοδήγηση των γυναικών συγγε-

νών πασχόντων ανδρών.

Ορισμένοι πάσχοντες από τη φυλοσύνδετη μορφή εμφανίζουν παραλλαγή της κλινικής εικόνας, που χαρακτηρίζεται από υποπλασία της ουρήθρας, δυσπλασία των μεταφύσεων, δυσπλασία των έξω γεννητικών οργάνων και υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό. Η κλινική εικόνα αυτή ταυτοποιήθηκε ως σύνδρομο IMAGe (Intrauterine growth restriction, Metaphyseal dysplasia, Adrenal hypoplasia congenital, Genital abnormalities). Η αιτιολογία του συνδρόμου αυτού είναι άγνωστη, και δεν ανευρίσκεται μετάλλαξη του DAX-1. Η επινεφριδική ανεπάρκεια εκδηλώνεται κατά τη νεογνική περίοδο αν και έχει αναφερθεί άρρεν με διάγνωση σε ηλικία 4,6 έτη, ενώ έχει αναφερθεί μόνο ένα θήλυ πάσχον, με ηλικία διάγνωσης τα 5 έτη.<sup>31</sup>

### *1.10 ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ*

Η οικογενής ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών οφείλεται σε μετάλλαξη του υποδοχέα της ACTH. Παρατηρείται αντίσταση των κυττάρων της στηλιδωτής στιβάδας στη δράση της ACTH που οδηγεί σε ανεπαρκή έκκριση κορτιζόλης και ανδρογόνων. Η συγκέντρωση κορτιζόλης στο πλάσμα είναι πολύ μικρή ή απροσδιόριστη, ενώ της ACTH πολύ υψηλή. Η έκκριση αλδοστερόνης είναι φυσιολογική ή υπολείπεται οριακά, και ανταποκρίνεται στη διέγερση με όρθια στάση ή στέρηση ύδατος.<sup>32</sup>

Περίπου 25% των ασθενών με οικογενή ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών έχουν μετάλλαξη στους υποδοχείς της μελανινοκορτίνης-2 (ACTH ή MC2R). Οι πάσχοντες είναι ομοζυγώτες ή ετεροζυγώτες διπλής σημειακής μετάλλαξης που διαφοροποιεί ένα απαραίτητο αμινοξύ ή αλλάζει τη δομή του υποδοχέα της ACTH. Η μετάλλαξη είντε μειώνει την ικανότητα σύνδεσης του υποδοχέα με την ACTH, είτε μειώνει τη μέγιστη ανταπόκριση του κυκλικού AMP που την ακολουθεί. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στον υποδοχέα MC2R της ACTH ανήκουν στην οικογενή ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών τύπου 1.<sup>32</sup>

Αρκετοί ασθενείς βρέθηκε να έχουν διαταραχή στο στάδιο μετά τη σύνδεση με τον υποδοχέα. Αυτοί κατατάσσονται στην οικογενή ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών τύπου 2.<sup>32</sup>

Η νόσος κληρονομείται με τον αυτόσωμο υπολειπόμενο χαρακτήρα, εκδηλώνεται τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής με μελαγχρωματική υπέρχρωση, καθυστέρηση ανάπτυξης, σπασμούς, μυική αδυναμία και συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Σε μερικούς ασθενείς η επινεφριδική ανεπάρκεια συνυπάρχει με αχαλασία του οισοφάγου και απλασία δακρυικών αδένων (σύνδρομο του τριπλού Adrenal insufficiency, alacrima, achalasia- ή σ.Allgrove) που μεταβιβάζεται και

αυτό με τον αυτόσωμο υπολειπόμενο χαρακτήρα. Πολλοί ασθενείς που εμφανίζουν την παραλλαγή του συνδρόμου Allgrove εκδηλώνουν και νευρολογικές διαταραχές όπως νοητική υστέρηση, κώφωση, περιφερική νευροπάθεια, παρεγκεφαλιδική αταξία και νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος.<sup>33</sup>

Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν χαμηλή συστολική πίεση στη διάρκεια της ηρεμίας, σημαντική αύξηση των σφύξεων σε όρθια θέση και υπογλυκαιμία νηστείας. Τα συμπτώματα αυτά αποδίδονται στις εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα της επινεφρίνης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το ένζυμο φαινυλαιθανολαμίνη N-μεθυλ-τρανσφεράση που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή της νορεπινεφρίνης σε επινεφρίνη στο μυελό των επινεφριδίων, χρειάζεται για να εκφράσει τη δράση του υψηλές συγκεντρώσεις κορτιζόλης μέσα στα επινεφρίδια που δεν συμβαίνει στις οικογενείς ανεπάρκειες στη σύνθεση ή δράση των γλυκοκορτικοειδών.<sup>34</sup>

### *1.11 ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ*

Κατά προσέγγιση 2,3% του φυσιολογικού πληθυσμού φέρει μία ή δύο σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα των γλυκοκορτικοστεροειδών που σχετίζονται με αντίσταση στη δράση αυτών, ενώ περίπου το 6,6% φέρει μία σημειακή μετάλλαξη που σχετίζεται με υπερευναιοθησία στη δράση τους.<sup>35</sup> Τα άτομα αυτά είναι κλινικώς υγιή αλλά μπορεί να είναι περισσότερο ή λιγότερο ευαίσθητα είτε στα κλινικά οφέλη είτε στις παρενέργειες, από την θεραπευτική χρήση γλυκοκορτικοειδών. Αυτό διαφέρει από την οικογενή αντίσταση στα γλυκοκορτικοστεροειδή στην οποία οι μεταλλάξεις του υποδοχέα των γλυκοκορτικοστεροειδών οδηγούν σε απόλυτη αντίσταση στη δράση τους, υπερπλασία των επινεφριδίων και κλινική εικόνα όμοια με αυτή που παρατηρείται στην ανεπάρκεια 11-β-υδροξυλάσης.

Η αντίσταση στα γλυκοκορτικοστεροειδή μπορεί να είναι επίκτητη ή να εντοπίζεται σε όργανο ή ιστό. Έχουν μελετηθεί ασθενείς, για παράδειγμα, οι οποίοι σε θεραπεία άσθματος δεν ανταποκρίνονται σε υψηλές δόσεις κορτικοειδών. Αυτό μπορεί να οφείλεται ή στο μειωμένο αριθμό των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών στους ιστούς στόχους ή σε μειωμένη συγγένεια σύνδεσης με τον υποδοχέα για την οποία πιθανόν να ευθύνονται οι κυτοκίνες χωρίς να ξέρουμε το μηχανισμό με τον οποίο το προκαλούν.<sup>36</sup>

Επίκτητη εντοπισμένη αντίσταση στα γλυκοκορτικοστεροειδή έχει επίσης περιγραφεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, AIDS, νεοπλάσματα του λεμφικού ιστού, καθώς και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.<sup>35</sup>

### 1.12 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

Το σύνολο σχεδόν της κορτιζόλης συντίθεται από τις κυκλοφορούσες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) ή υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL).<sup>37,38</sup> Σε ασθενείς με πλήρη έλλειψη LDL, όπως αυτοί με α-βητα-λιποπρωτειναμία ή με πλήρη έλλειψη υποδοχέων LDL όπως αυτοί με οικογενή ομόζυγο υπερχοληστερολαιμία, έχουν μετρίως επηρεασμένη απάντηση στη διέγερση με ACTH, παρότι δεν έχουν κλινικά σημαντική φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια και η βασική έκκριση κορτιζόλης είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.<sup>39,40</sup>

Τα φάρμακα που αναστέλλουν τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο στάδιο της ρεδουκτάσης του HMG CoA (οι γνωστές στατίνες) και χρησιμοποιούνται θεραπευτικά στην οικογενή ομόζυγο υπερχοληστερολαιμία, δεν επηρεάζουν τη λειτουργία των επινεφριδίων σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>41</sup>

## 2. ΑΙΤΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΚΑΙ ΤΡΙΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Τα αίτια της δευτεροπαθούς και τριτοπαθούς επινεφριδικής ανεπάρκειας αφορούν παθήσεις της υπόφυσης και του υποθαλάμου. Αυτά είναι:

- τα αδενώματα (λειτουργικά και μη λειτουργικά) της υπόφυσης,
- όγκοι (κρανιοφαρυγγίωμα),
- μεταστάσεις από κακοήθη νεοπλάσματα,
- ακτινοβολία της υποθαλαμούφυσιακής περιοχής,
- αυτοάνοση υποφυσίτις,
- κενό τουρκικό εφίππιο,
- διηθητικά νοσήματα (σαρκοείδωση, ιστιοκύττωση X),
- ανεύρυσμα της έσω καρωτίδας με διάβρωση του τουρκικού εφιππίου
- μεταλλάξεις στο γονίδιο της POMC (μεμονωμένη έλλειψη ACTH)
- μακροχρόνια θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (καταστολή του υποθαλάμου)
- νέκρωση της υπόφυσης μετά τον τοκετό (σ. Sheehan) ή αιμορραγία μακροαδενώματος
- κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις
- διαταραχές έκκρισης της CRH

Κλινικά οι ασθενείς εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα υποκορτιζολαιμίας, ανεπάρκειας άλλων ορμονών, ενώ είναι πιθανόν να έχουν και κλινικές εκδηλώσεις χωροκατακτητικής εξεργασίας.

## Γ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Στον πίνακα 2 παρατίθενται τα κλινικά σημεία και συμπτώματα ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης, καθώς και τα εργαστηριακά ευρήματα. Οι περισσότερες από τις κλινικές εκδηλώσεις που προκύπτουν από την επινεφριδική ανεπάρκεια είναι μη ειδικές και συνήθως εγκαθίστανται βαθμιαία. Αυτές είναι η εύκολη κόπωση, μυϊκή αδυναμία, ανορεξία, απώλεια βάρους και ζάλη. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να αποτελούν και εκδηλώσεις άλλων παθήσεων όπως κατάθλιψης, αναιμίας, κακοηθειών, συνδρόμου χρόνιας κόπωσης. Αργότερα εκδηλώνονται από το γαστρεντερικό ναυτία, εμετός, κοιλιακό άλγος, διάρροια συμπτώματα που σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να προεξάρχουν.<sup>1</sup>

Η ορθοστατική υπόταση είναι αποτέλεσμα του συνυπάρχοντος υποαλατοκορτικοειδισμού που απαντάται σπανιότερα στη δευτεροπαθή και τριτοπαθή ανεπάρκεια, ενώ η αυξημένη λήψη άλατος είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα της πρωτοπαθούς ανεπάρκειας. Άλλα συμπτώματα είναι μυαλγίες, αρθραλγίες και ψυχιατρικές διαταραχές όπως απώλεια μνήμης μέχρι και ψύχωση.

Κατά την κλινική εξέταση το πλέον χαρακτηριστικό εύρημα της πρωτοπαθούς ανεπάρκειας είναι η μελαγχρωματική υπέρχρωση του δέρματος και των βλεννογόνων που οφείλεται στην αυξημένη έκκριση a-MSH, ενώ η αποτιτάνωση του πτερυγίου των αυτιών μπορεί να οφείλεται στην υπερασβεστιαιμία. Στη δευτεροπαθή ανεπάρκεια παρατηρείται ωχρότητα του δέρματος.<sup>1</sup>

Στις γυναίκες το πλέον προεξάρχον σημείο είναι η απώλεια των τριχών στις μασχάλες και το εφήβαιο εξαιτίας της απώλειας έκκρισης ανδρογόνων. Σε δευτεροπαθή και τριτοπαθή ανεπάρκεια είναι συχνή η αμηνόρροια και ελάττωση της ερωτικής επιθυμίας στις γυναίκες και οι μικροί όρχεις στους άρρενες.

Σε παιδιά και νεαρούς ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί καθυστέρηση της ανάπτυξης και της έναρξης της εφηβείας σημεία που υποδηλώνουν υποφυσιακή ή υποθαλαμική ανεπάρκεια, ενώ αναφερόμενες κεφαλαλγίες και διαταραχές της όρασης μας προσανατολίζουν προς τη διάγνωση χωροκατακτητικής εξεργασίας στην υπόφυση.

Από το εργαστηριακό έλεγχο οι συχνότερες ανωμαλίες είναι η υπονατριαιμία (που στην πρωτοπαθή ανεπάρκεια οφείλεται στον υποαλατοκορτικοειδισμό, ενώ στην δευτεροπαθή στη χαμηλή στάθμη της κορτιζόλης, αύξηση της έκκρισης της ADH και κατακράτηση νερού) και η υπερκαλαιαιμία (μόνο στην πρωτοπαθή).

Ακολουθούν ήπια νορμοκυτταρική νορμόχρωμη αναιμία, ηωσινοφιλία και λεμφοκυττάρωση. Βαρύτατη αναιμία αναδεικνύεται όταν συνυπάρχει μεγαλοβλαστική αναιμία στα πλαίσια του αυτοάνοσου πολυενδοκρινικού συνδρόμου. Σε

ένα ποσοστό 10% των ασθενών μπορεί να παρουσιαστεί ήπια υπερασβεστιαιμία. Έχει βρεθεί σε ορισμένους αύξηση των επιπέδων της TSH συνήθως μέχρι και 15Mu/ml η οποία είναι αδιευκρίνιστο εάν οφείλεται σε συνυπάρχουσα αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, σε ευθυρεοειδικό sick syndrome ή σε απώλεια της καταστολής της TSH από τα ενδογενή στεροειδή.

Καταλήγοντας πρέπει να τονισθεί ότι η πρωτοπαθής και η δευτεροπαθής επινεφριδική ανεπάρκεια έχουν δύο βασικές διαφορές: η μελαγχρωματική υπέρχρωση του δέρματος και των βλεννογόνων και η υπερκαλιαιμία δεν συναντώνται στη δευτεροπαθή επινεφριδική ανεπάρκεια.

### *Πίνακας 1*

## **ΑΙΤΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

---

Ιδιοπαθής αυτοάνοση επινεφριδική ανεπάρκεια

(μεμονωμένη ή στα πλαίσια αυτοάνοσου πολυενδοκρινικού συνδρόμου τύπου I ή II)

Επινεφριδολευκοδυστροφία-επινεφριδιομυελονευροπάθεια

Χειρουργική αφαίρεση

Λοιμώξεις

φυματίωση,

μυκητιάσεις (ιστοπλάσμωση, βλαστομύκωση, κρυπτοκόκκωση)

AIDS (CMV, κρυπτόκοκκος, μυκοβακτηρίδιο avium-intracellularare, σάρκωμα

Kaposi - νεοπλασματική διήθηση των επινεφριδίων)

Φάρμακα (κετοκοναζόλη, μετυραπόνη, αμινογλουτεθιμίδη, ριφαμπικίνη,

φαινυντοίνη, οπιοειδή, μιτοτάνη)

Νεοπλασίες (πνεύμονας, μαστός, έντερο, λεμφώματα, λευχαιμίες, μελάνωμα)

Αιμορραγία του φλοιού και έμφρακτα

Εναποθηκευτικά νοσήματα (αμυλοείδωση, αιμοχρωμάτωση, σαρκοείδωση, δερματική πορφυρία)

Μεταλλάξεις υποδοχέων (υποδοχέα ACTH- μεμονωμένη ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών, οικογενής αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή, συγγενής υποπλασία των επινεφριδίων)

Σύνδρομο POEMS

---

## **ΑΙΤΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ-ΤΡΙΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

---

Όγκοι (αδενώματα, κρανιοφαρυγγιώματα, μεταστάσεις)

Ακτινοβολία

Υποφυσίτις

Σαρκοείδωση, ιστιοκύττωση X

Κενό τουρκικό εφίππιο

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της POMC

Καταστολή από μακροχρόνια χορήγηση κορτικοειδών

Νέκρωση της υπόφυσης μετά από τοκετό ή αιμορραγία αδενώματος

Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις

---

### *Πίνακας 2*

## **ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

---

Εύκολη κόπωση- αδυναμία 99%

Μελαγχρωματική υπέρχρωση δέρματος 98%

Απώλεια βάρους 97%

Ανορεξία, ναυτία, εμετό 90%

Υπόταση 87%

Υπέρχρωση βλεννογόνων 82%

Κοιλιακό άλγος 34%

Λήψη άλατος 22%

Διάρροια 20%

Δυσκοιλιότητα 19%

Ανακοπή 16%

## **ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ**

Υπονατριαιμία

Υπερκαλιαιμία

Υπογλυκαιμία

Αναιμία ορθόχρωμη νορμοκυτταρική

Ηωσινοφιλία- λεμφοκυττάρωση

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Irvine, WJ, Barnes, EW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1972; 1:549.
2. Zelissen, PM, Bast, EJ, Croughs, RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun* 1995; 8:121.
3. Eisenbarth, GS, Gottlieb, PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:2068.
4. Bhatia, E, Jain, SK, Gupta, RK, et al. Tuberculous Addison's disease: lack of normalization of adrenocortical function after anti-tuberculous chemotherapy. *Clin Endocrinol* 1998; 48:355.
5. Gulmez, I, Kelestimur, F, Durak, AC, et al. Changes in the size of adrenal glands in acute pulmonary tuberculosis with therapy. *Endocr J* 1996; 43:573.
6. Washburn, RG, Bennett, JE. Reversal of adrenal glucocorticoid dysfunction in a patient with disseminated histoplasmosis. *Ann Intern Med* 1989; 110:86.
7. Membreno, L, Irony, I, Dere, W, et al. Adrenocortical function in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:482.
8. Norbiato, G, Bevilacqua, M, Vago, T, et al. Cortisol resistance in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:608.
9. Sonino, N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med* 1987; 317:812.
10. Kyriazopoulou, V, Parparousi, O, Vagenakis, AG. Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:1204.
11. Seidenwurm, DJ, Elmer, EB, Kaplan, LM, et al. Metastases to the adrenal glands and the development of Addison's disease. *Cancer* 1984; 54:552.
12. Huminer, D, Garty, M, Lapidot, M, et al. Lymphoma presenting with adrenal insufficiency. Adrenal enlargement on computed tomographic scanning as a clue to diagnosis. *Am J Med* 1988; 84:169.
13. Streeten, DHP. Adrenal hemorrhage. *Endocrinologist* 1996; 6:277.
14. Espinosa, G, Santos, E, Cervera, R, et al. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: Clinical and Immunologic characteristics of 86 patients. *Medicine* 2003;82:106.
15. Dispenzieri, A, Kyle, RA, Lacy, MQ, et al. POEMS syndrome: Definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101:2496.
16. Moser, HW, Raymond, GV, Dubey, P. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. *JAMA* 2005; 294:3131.
17. Bezman, L, Moser, AB, Raymond, GV, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001; 49:512.
18. Moser, HW, Moser, AB, Naidu, S, Bergin, A. Clinical aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci* 1991; 13:254.
19. Whitcomb, RW, Linehan, WM, Knazek, RA. Effects of long-chain, saturated fatty acids on membrane microviscosity and adrenocorticotropin responsiveness of human adrenocortical cells in vitro. *J Clin Invest* 1988; 81:185.

20. Sarde, CO, Mosser, J, Kioschis, P, et al. Genomic organization of the adrenoleukodystrophy gene. *Genomics* 1994; 22:13.
21. Mosser, J, Lutz, Y, Stoeckel, ME, et al. The gene responsible for adrenoleukodystrophy encodes a peroxisomal membrane protein. *Hum Mol Genet* 1994; 3:265.
22. Ligtenberg, MJ, Kemp, S, Sarde, CO, et al. Spectrum of mutations in the gene encoding the adrenoleukodystrophy protein. *Am J Hum Genet* 1995; 56:44.
23. Kano, S, Watanabe, M, Kanai, M, et al. A Japanese family with adrenoleukodystrophy with a codon 291 deletion: a clinical, biochemical, pathological, and genetic report. *J Neurol Sci* 1998; 158:187.
24. Korenke, GC, Roth, C, Krasemann, E, et al. Variability of endocrinological dysfunction in 55 patients with X-linked adrenoleucodystrophy: clinical, laboratory and genetic findings. *Eur J Endocrinol* 1997; 137:40.
25. Sadeghi-Nejad, A, Senior, B. Adrenomyeloneuropathy presenting as Addison's disease in childhood. *N Engl J Med* 1990; 322:13.
26. Laureti, S, Casucci, G, Santeusanio, F, et al. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:470.
27. Jones, D, Kay, M, Craigen, W, et al. Coal-black hyperpigmentation at birth in a child with congenital adrenal hypoplasia. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:323.
28. Lienhardt, A, Mas, JC, Kalifa, G, et al. IMAGe association: additional clinical features and evidence for recessive autosomal inheritance. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 2:71.
29. Reutens, AT, Achermann, JC, Ito, M, et al. Clinical and functional effects of mutations in the DAX-1 gene in patients with adrenal hypoplasia congenita. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:504.
30. Peter, M, Viemann, M, Partsch, CJ, Sippell, WG. Congenital adrenal hypoplasia: clinical spectrum, experience with hormonal diagnosis, and report on new point mutations of the DAX-1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2666.
31. Pedreira, CC, Savarirayan, R, Zacharin, MR. IMAGe syndrome: a complex disorder affecting growth, adrenal and gonadal function, and skeletal development. *J Pediatr* 2004; 144:274.
32. Clark, AJ, Weber, A. Adrenocorticotropin insensitivity syndromes. *Endocr Rev* 1998; 19:828.
33. Houlden, H, Smith, S, De Carvalho, M, et al. Clinical and genetic characterization of families with triple A (Allgrove) syndrome. *Brain* 2002; 125:2681.
34. Zuckerman-Levin, N, Tiosano, D, Eisenhofer, G, et al. The importance of adrenocortical glucocorticoids for adrenomedullary and physiological response to stress: a study in isolated glucocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5920.
35. Lamberts, SW. The glucocorticoid insensitivity syndrome. *Horm Res* 1996; 45 Suppl 1:2.
36. Sher, ER, Leung, DYM, Surs, W, et al. Steroid-resistant asthma: cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. *J Clin Invest* 1994; 93:33.
37. Brown, MS, Kovanen, PT, Goldstein, JL. Receptor-mediated uptake of lipoprotein-cholesterol and its utilization for steroid synthesis in the adrenal cortex. *Recent Prog Horm Res* 1979; 35:215.
38. Plump, AS, Erickson, SK, Weng, W, et al. Apolipoprotein A-1 is required for cholesteryl ester accumulation in steroidogenic cells and for normal adrenal steroid production. *J Clin Invest* 1996;

97:2660.

39. Illingworth, DR, Kenny, TA, Orwoll, ES. Adrenal function in heterozygous and homozygous hypobetalipoproteinemia. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54:27.
40. Illingworth, DR, Lees, AM, Lees, RS. Adrenal cortical function in homozygous familial hypercholesterolemia. Metabolism 1983; 32:1045.
41. Laue, L, Hoeg, JM, Barnes, K, et al. The effect of mevinolin on steroidogenesis in patients with defects in the low density lipoprotein receptor pathway. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:531.

### **ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ**

- 1. Το συχνότερο αίτιο της πρωτοπαθούς επινεφριδικής ανεπάρκειας είναι:**
  - α) νεοπλασίες
  - β) αυτοανοσία
  - γ) επινεφριδολευκοδυστροφία
  - δ) οικογενής ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών
- 2. Από τις σπάνιες μορφές επινεφριδικής ανεπάρκειας η συχνότερη είναι:**
  - α) οικογενής ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών
  - β) αντίσταση στη δράση των γλυκοκορτικοειδών
  - γ) επινεφριδολευκοδυστροφία
  - δ) διαταραχές στο μεταβολισμό της χοληστερόλης
- 3. Ποιό από τα παρακάτω ενδήματα είναι παθογνωμονικά της πρωτοπαθούς επινεφριδικής ανεπάρκειας:**
  - α) υπονατριαιμία
  - β) υπερμελάγρωση δέρματος-βλεννογόνων
  - γ) υπερκαλιαιμία
  - δ) απώλεια βάρους
  - ε) όλα τα παραπάνω

**4. Η επινεφριδολευκοδυνστροφία**

- α) είναι αυτόσωμη υπολειπόμενη διαταραχή
- β) εκδηλώνεται κλινικά στις γυναίκες
- γ) χαρακτηρίζεται από αυξημένες συγκεντρώσεις πολύ μακρών αλύσεων κορεσμένων λιπαρών οξέων
- δ) εκδηλώνεται αργά στην ενήλικη ζωή

**5. Η επινεφριδολευκοδυνστροφία**

- α) εμφανίζεται σε 1 στις 100000 γεννήσεις
- β) χαρακτηρίζεται από θετικά αντιεπινεφριδιακά αντισώματα
- γ) εκδηλώνεται με νευρολογικά συμπτώματα στη νεογνική ηλικία σε άρρενες
- δ) σε ετερόζυγες φορείς γυναίκες μπορεί να εκδηλωθούν ήπια νευρολογικά συμπτώματα

**6. Η συγγενής επινεφριδική υποπλασία οφείλεται σε μετάλλαξη των γονιδίων:**

- α) DAX-1
- β) SF-1
- γ) StAR
- δ) κανένα από τα παραπάνω

**7. Η συγγενής επινεφριδική υποπλασία:**

- α) εκδηλώνεται σε 1 σε 25000 γεννήσεις
- β) ο φλοιός των επινεφριδίων αναπτύσσεται κανονικά σε αντίθεση με το μυελό
- γ) κλινικά εκδηλώνεται στη νεογνική περίοδο ή αργότερα στην παιδική ηλικία
- δ) οι γονάδες δεν αναπτύσσονται φυσιολογικά

**8. Στην οικογενή ανεπάρκεια των επινεφριδίων:**

- α) οι συγκεντρώσεις της κορτιζόλης στον ορό είναι σχεδόν μη ανιχνεύσιμες
- β) παρατηρείται υπερανδρογοναίμια
- γ) οι συγκεντρώσεις της επινεφρίνης στο πλάσμα είναι χαμηλές
- δ) δεν παρατηρείται υπέργχρωση του δέρματος

**9. Η αντίσταση στη δράση των γλυκοκορτικοειδών:**

- α) χαρακτηρίζεται από δύο σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών στο 2,3% του πληθυσμού
- β) έχει περιγραφεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και AIDS
- γ) δε συνδυάζεται με υπερπλασία των επινεφριδίων
- δ) δεν παρουσιάζει κλινική συμπτωματολογία
- ε) όλα τα παραπάνω

**10. Σε διαταραχές στο μεταβολισμό της κοληστερόλης:**

- α) παρατηρείται έλλειψη VLDL
- β) παρατηρείται έλλειψη υποδοχέων LDL
- γ) οι αθενείς έχουν κλινική εικόνα επινεφριδικής ανεπάρκειας
- δ) η απάντηση της κορτιζόλης στην ACTH είναι ελαφρώς επηρεασμένη

*Σωστές απαντήσεις κατά σειρά*

**β, γ, ε, αγ, γδ, α, βγ, αγ, ε, βδ**