



ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΦΛΟΙΟΥ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ ΣΤΟΥΣ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ

ΙΩΑΝΝΑ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ

Καθηγήτρια



Α' ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΕΚΠΑ



23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



Αθήνα, 26 Φεβρουαρίου – 2 Μαρτίου 2018

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

NOVARTIS, JANSSEN ONCOLOGY, ABBVIE,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, MEDTRONIC,
TAKEDA, GENESIS, MSD, PFIZER, AMGEN,
ASTELLAS, GILEAD, AENORASIS, BAXTER,
BIANEX, WINMEDICA, ABBOTT, BIOSEP,
SANOFI, ANGELINI, DEMO, ELPEN,
EDWARDS, ROCHE, RONTIS, SPECIFAR, UCB,
ΥΓΕΙΟΔΥΝΑΜΙΚΗ, MAVROGENIS

Critical Care Medicine 2008;36:1937

Recommendations for the diagnosis and
management of corticosteroid

insufficiency in critically ill adult patients:

Consensus Statements from an international
task force

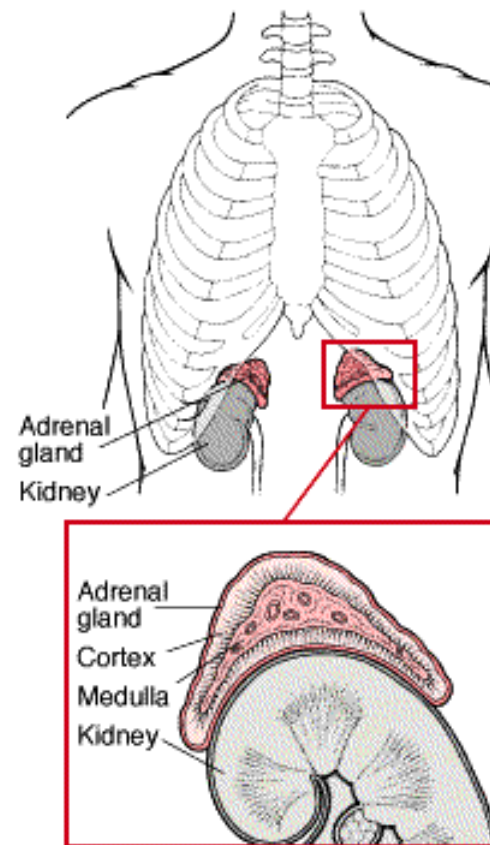
Adrenal Task Force Committee

- P. Marik, Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA
- S. Pastores, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA
- D. Annane, Universite de Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Garches, France
- W. Arlt, University of Birmingham, UK
- C. Sprung, Hadassah Hebrew University Medical School, Israel
- D. Keh, Humboldt University, Berlin, Germany
- J. Briegel, University of Munich, Germany
- Beishuizen, VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands
- U. Meduri, University of Tennessee, Memphis, USA
- [I. Dimopoulou, University of Athens, Athens, Greece](#)
- [S. Tsagarakis, Athens' Polyclinic, Athens, Greece](#)
- [G. Chroussos, University of Athens, Athens, Greece](#)
- M. Singer, University College London, UK
- G. Zaloga, Methodist Research Center, Indianapolis, USA
- F. Bokhari, Stronger Hospital of Cook Country, Chicago, USA
- M. Vogeser, University of Munich, Germany

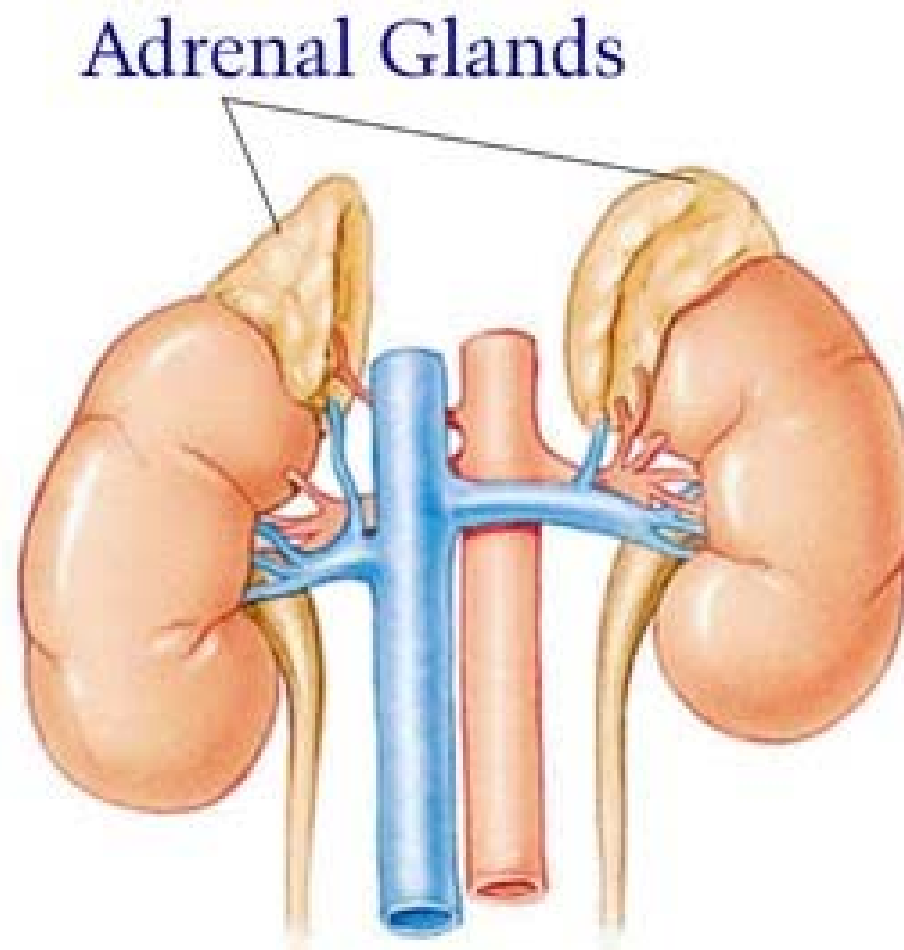
INTENSIVE CARE MEDICINE

DECEMBER 2017

Addisson 1849



ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ - ANATOMIA



ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ - ΑΝΑΤΟΜΙΑ

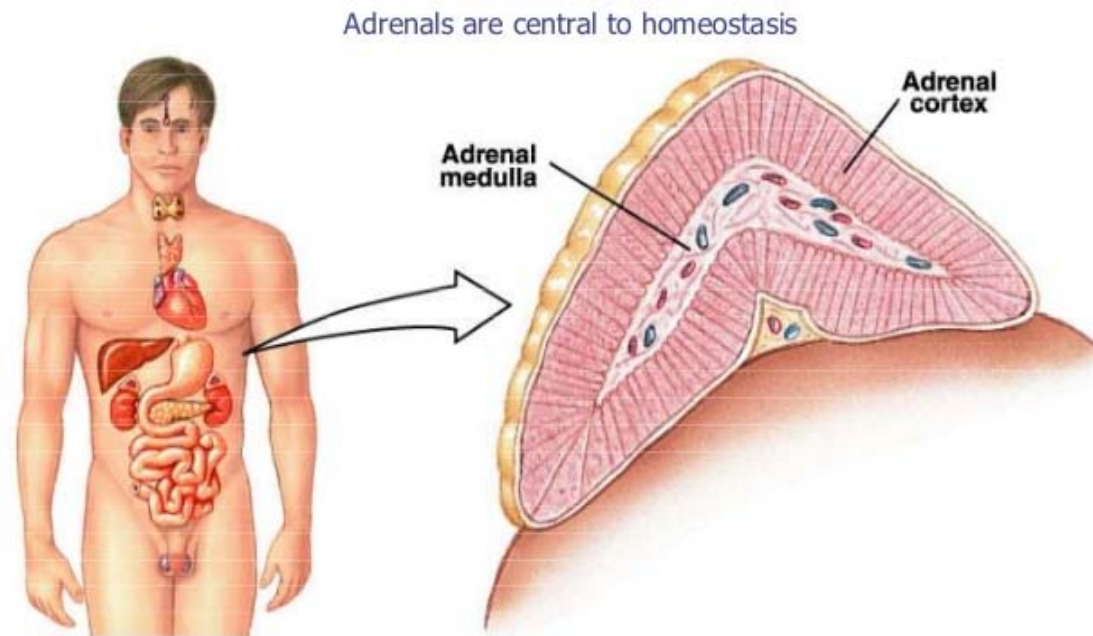
Φυσιολογικά επινεφρίδια 1/4

Μακροσκοπική εικόνα φυσιολογικών επινεφριδίων. Έκαστο επινεφρίδιο ζυγίζει 4 - 6 grams.



© 1994-2015 [WebPath educational resource](#) by Edward C. Klatt MD, Savannah, Georgia, USA.
All rights reserved worldwide

ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ - ANATOMIA

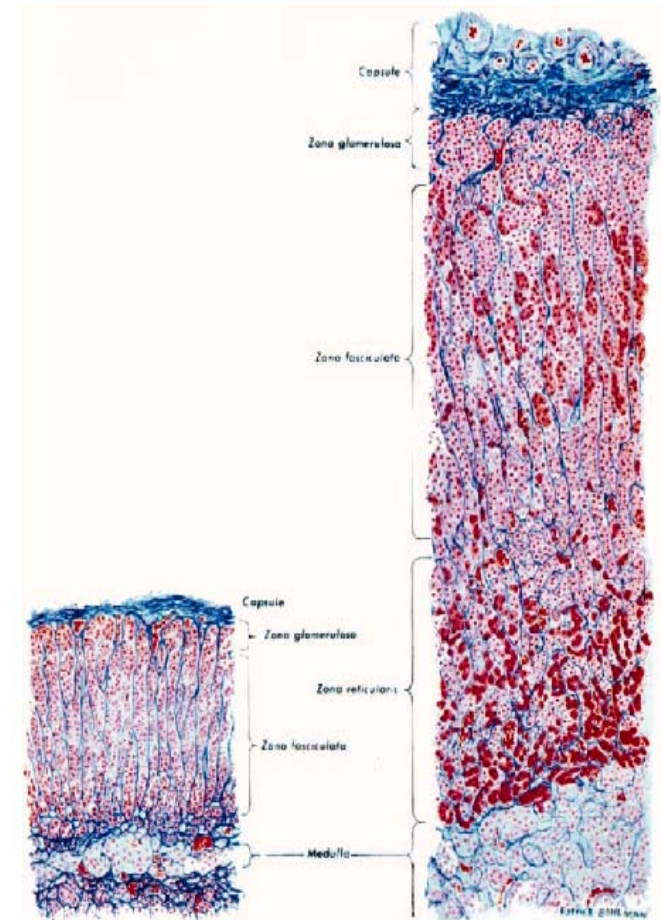


ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ - ΑΝΑΤΟΜΙΑ

ΣΠΕΙΡΟΕΙΔΗΣ - ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗ
(glomerulosa)

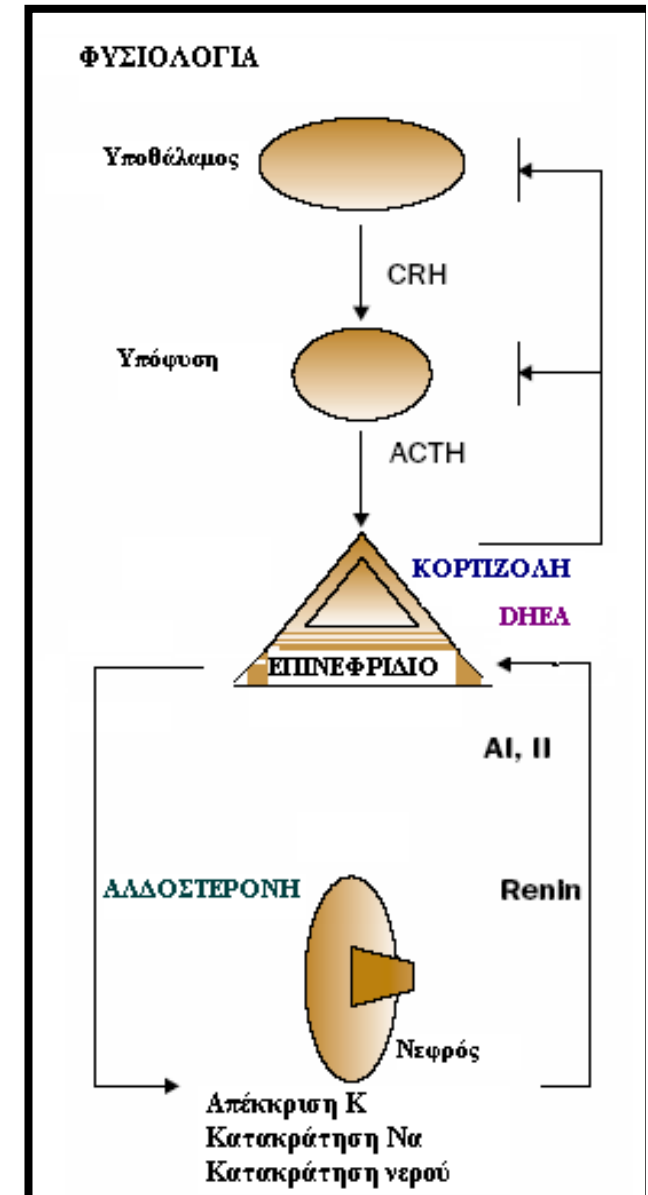
ΣΤΗΛΙΔΩΤΗ – ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ
(fasciculata)

ΔΙΚΤΥΩΤΗ – ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ
(reticularis)

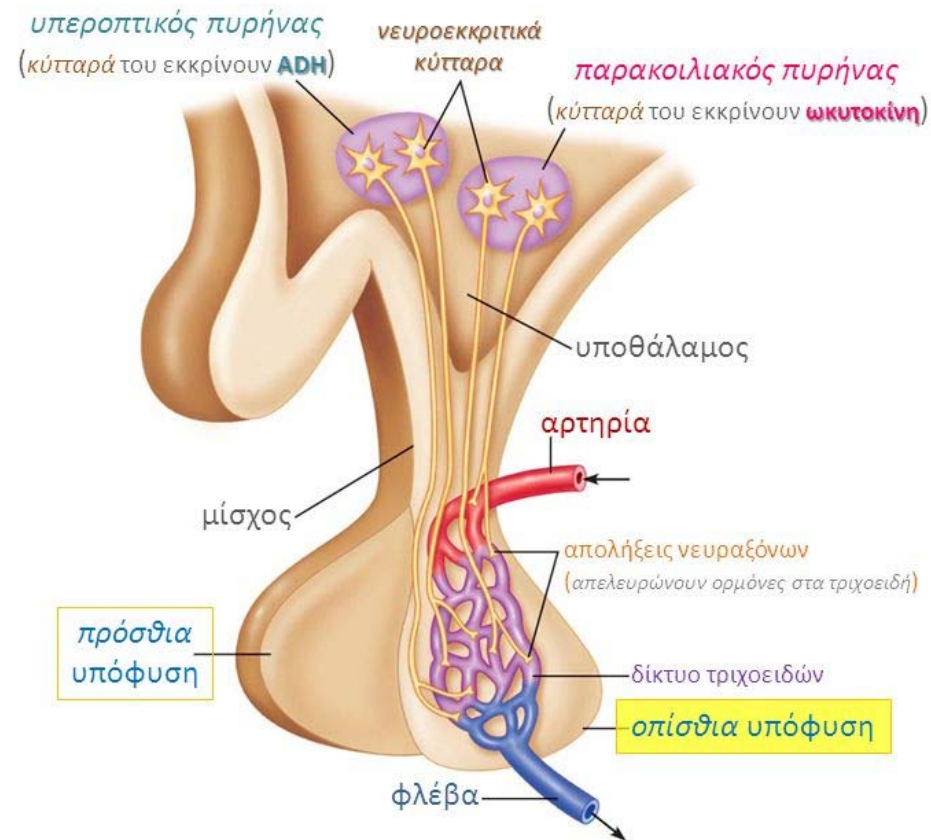


ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ – ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- **ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗ** (ΣΠΕΙΡΟΕΙΔΗΣ ΖΩΝΗ)
 - Κατακράτηση Na, ύδατος (αύξηση Α.Π.)
 - Απέκκριση K
- **ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ** (ΣΤΗΛΙΔΩΤΗ ΖΩΝΗ)
 - Αντίδραση στο stress (σταθεροποίηση Α.Π., αύξηση παραγωγής γλυκόζης, κλπ)
 - Ισοζύγιο ύδατος
- **DHEA** (ΔΙΚΤΥΩΤΗ ΖΩΝΗ)
 - Κυρίως σε γυναίκες (τριχοφυΐα, libido)



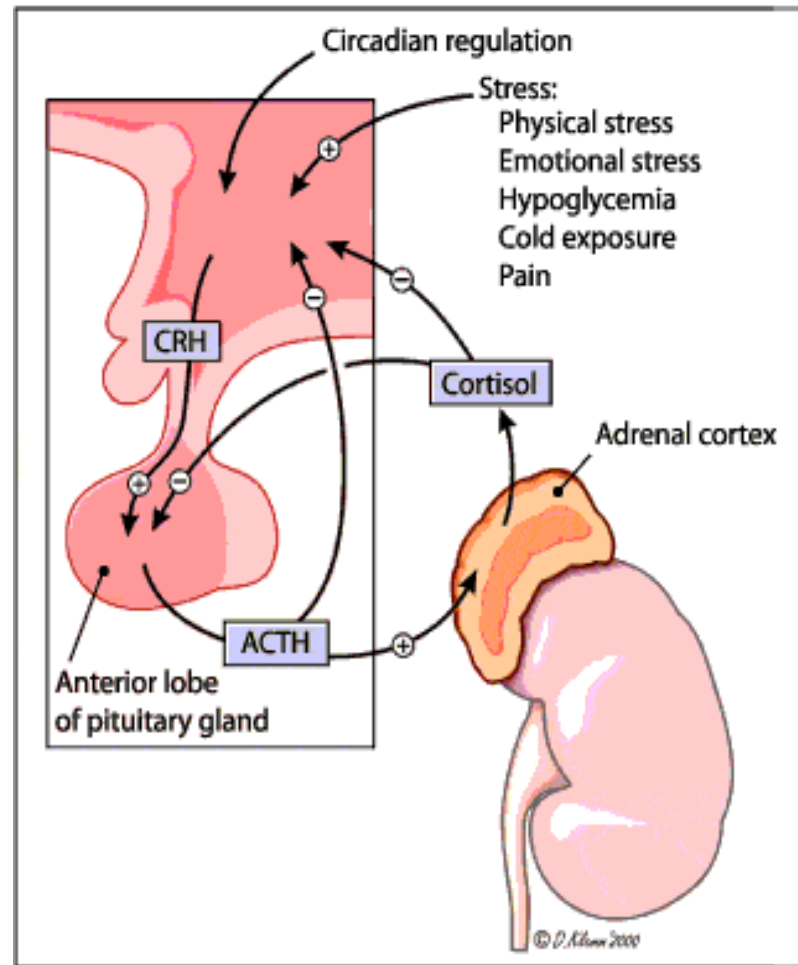
ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ – ΥΠΟΦΥΣΗ



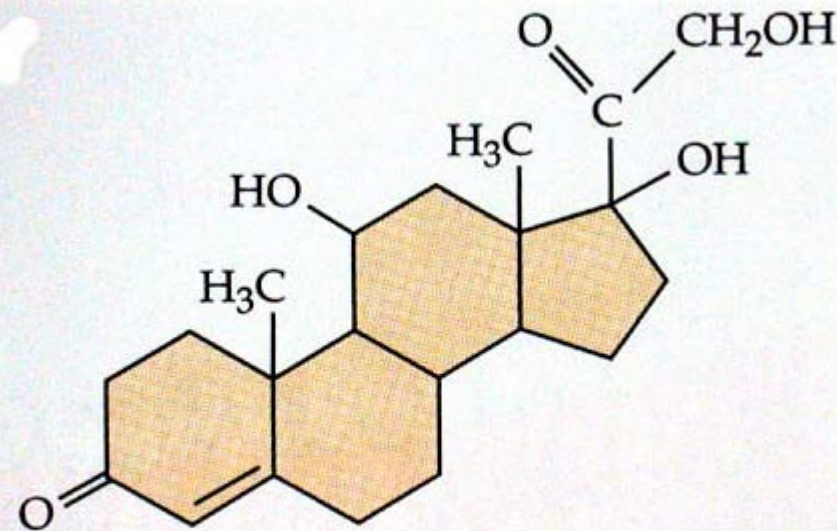
ΥΠΟΦΥΣΗ



ΑΞΟΝΑΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ –ΥΠΟΦΥΣΗ - ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ



Κορτιζολη – δομή μορίου



Cortisol is a hormone secreted by the adrenal glands.

Κορτιζολη - Δεδομένα από φυσιολογία

CRH



ACTH



κορτιζολη

Κορτιζολη - Δεδομένα από φυσιολογία

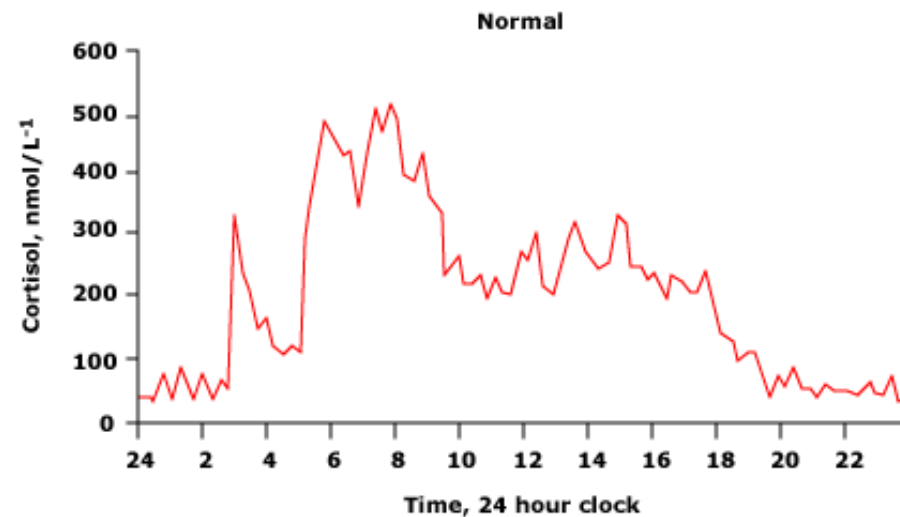
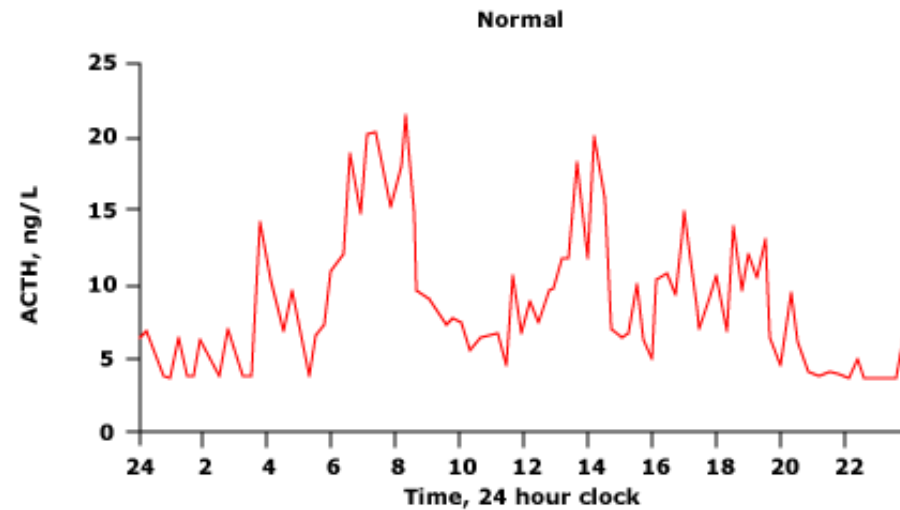
Η εκκρίση κορτιζολης **αυτορυθμίζεται** καθοτι με τη σειρα της αναστελλει την εκκρίση CRH και ACTH
(feed-back inhibition)

Κορτιζολη - Δεδομένα από φυσιολογία

Η κορτιζολη εκκρινεται από επινεφριδια κατά
ώσεις

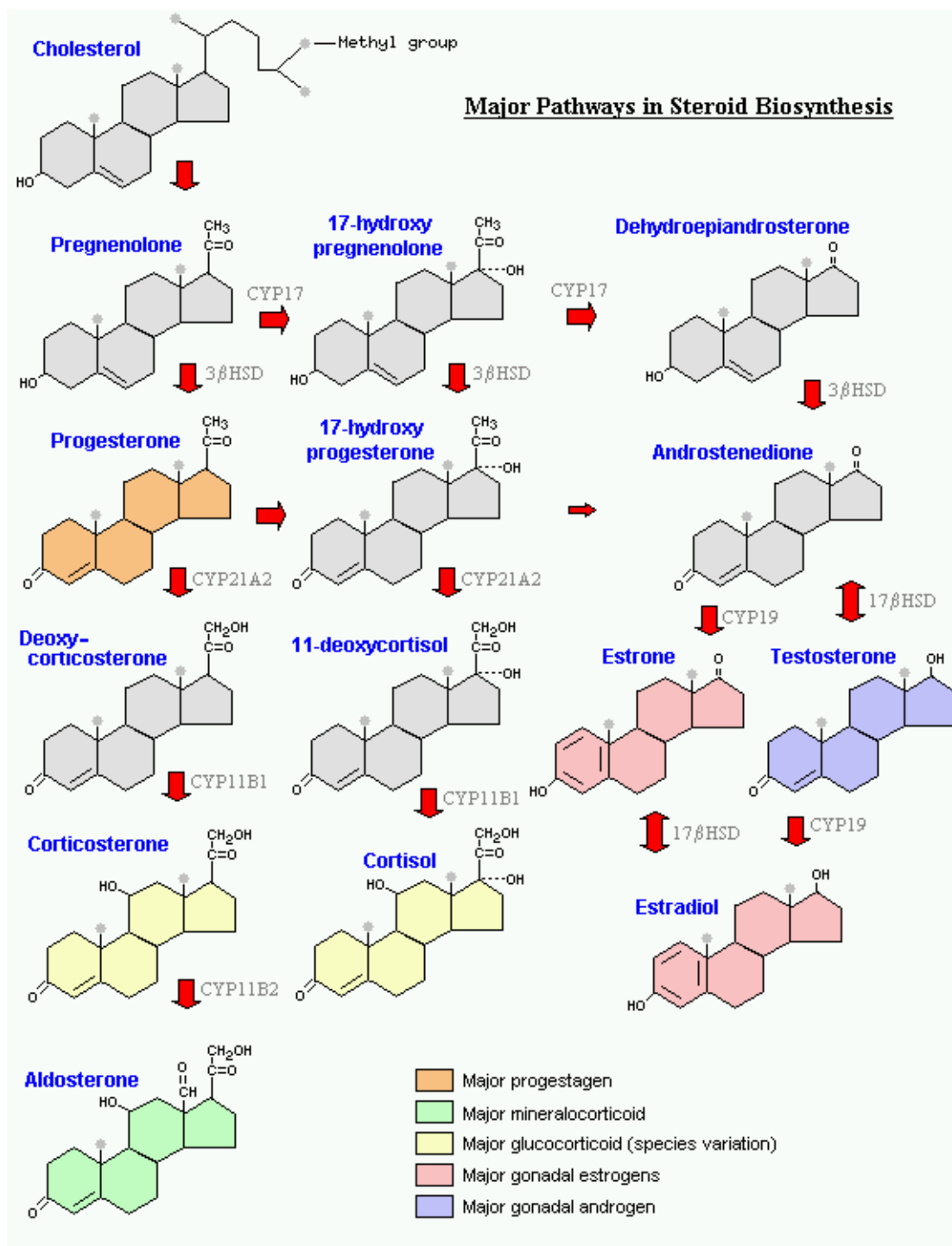
- Υψηλότερα επιπεδα κορτιζολης ορου νωρις το πρωι
- Χαμηλότερα επιπεδα κορτιζολης ορου κατά τη νυχτα

Κορτιζολη - Δεδομένα από φυσιολογία



Κορτιζολη - Δεδομένα από φυσιολογία

Η προδρομη ουσία της κορτιζολης είναι η
χοληστερολη



Κορτιζολη - Δεδομένα από φυσιολογία

Το 90% της κορτιζολης συνδεεται με ειδικες πρωτεινες (cortisol-binding globulin, αλβουμινη)

Το 10% κυκλοφορει ως ελευθερη, που αποτελει τη δραστικη μορφη

Κορτιζολη - Δεδομένα από φυσιολογία

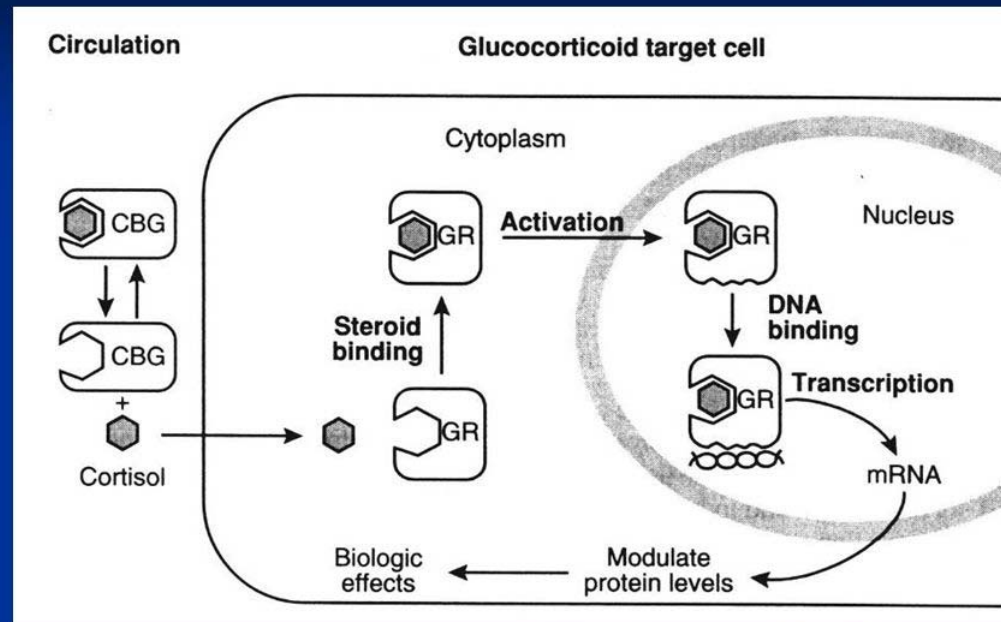
Στην καθημερινή πράξη μετράμε την **ολική** –
συνδεδεμένη με πρωτείνες κορτιζολη ορού

Η μέτρηση της **ελευθέρης** – δραστηκής
κορτιζολης ορού είναι τεχνικά δύσκολη και
δαπανηρή

Κορτιζολη - Δεδομένα από φυσιολογία

Υποδοχέας κορτικοειδων

1. Biological Effects of Adrenocortical Hormones



CBD, corticosteroid-binding globulin; GR, glucocorticoid receptor

Κορτιζολη - Δεδομένα από φυσιολογία

Δράσεις κορτικοειδων

Μεταβολικη δραση

Αυξηση γλυκοζης

Προαγωγή λιπολυσης

Αντιφλεγμονωδης – ανοσοκατασταλτικη δραση

Ελαττωση T/B λεμφοκυτταρων, μονοκυτταρων,
ΠΜΠ, ηωσινοφιλων

Κορτιζολη - Δεδομένα από φυσιολογία

Δράσεις κορτικοειδων

Καρδιαγγειακο

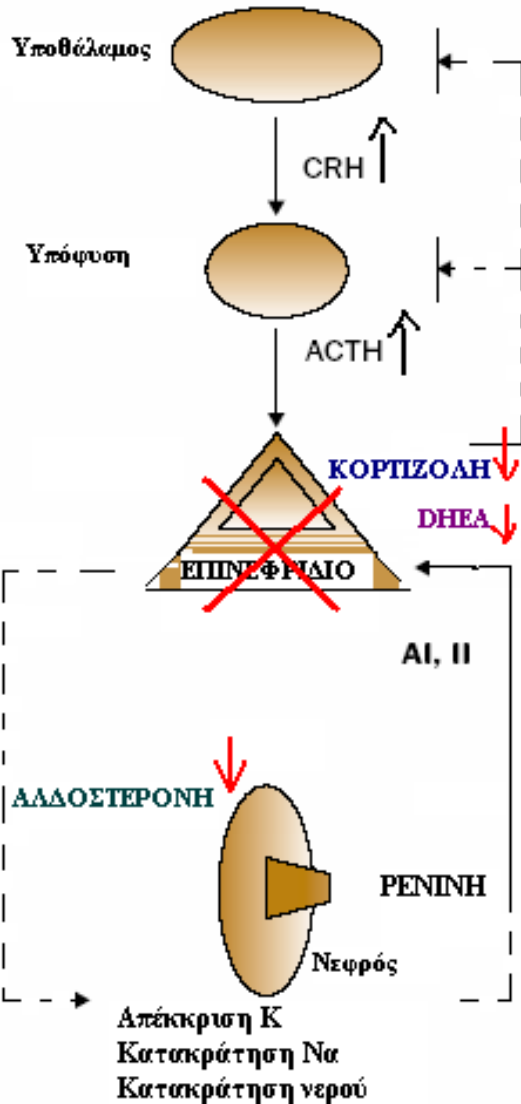
Αύξηση ΑΠ

- Διατήρηση αγγειακού τόνου
- Διατήρηση ακεραιότητας ενδοθηλίου
- Αύξηση ευαισθησίας ινοτροπα

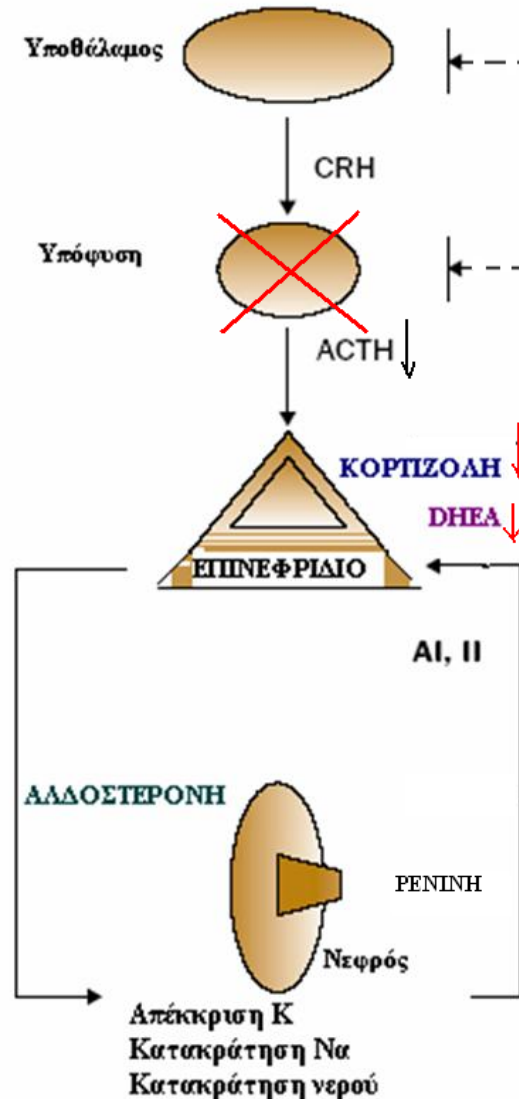
Ανεπάρκεια Φλοιού Επινεφριδίων

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Νόσος Addison



ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ







ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

	ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ	ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ
Γενική αίματος	Αναιμία, σχετική λεμφοκυττάρωση, ηωσινοφιλία	
Κάλιο	Αυξημένο	Φυσιολογικό
Νάτριο	Ελαττωμένο	Ελαττωμένο
Υπογλυκαιμία	Ασυνήθης	Συχνότερα

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- **Δοκιμασία Short Synacthen (250 mcg 1-24 ACTH)**
 - Φυσιολογικά : κορτιζόλη 30' ή 60' > 18-20 mcg/dl
- **Χαμηλή αλδοστερόνη με αυξημένη ρενίνη**
- **Χαμηλή DHEAS**

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Δυναμικές δοκιμασίες

- Δοκιμασία υπογλυκαιμίας

- Δοκιμασία Synacthen

- (1μg ή 250mcg 1-24 ACTH)

- Δοκιμασία γλυκαγόνης

- Δοκιμασία CRH

- Δοκιμασία μετυραπόνης (11δεοξυκορτιζόλη>7μg/dl με κορτιζόλη<5μg/dl)



Φυσιολογική απάντηση
Κορτιζόλη>18-20mcg/dl

ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ
(*critically ill*)

ή

ΚΡΙΣΙΜΗ ΝΟΣΟΣ
(*critical illness*)



Βαρεως πασχοντες

Οποιαδηποτε νοσος που προκαλει
εκσεσημασμενη διαταραχη των φυσιολογικων
λειτουργιων του οργανισμου και μπορει να
οδηγησει ταχυτατα σε ανεπαρκεια οργανων η
θανατο

Βαρεως πασχοντες

Νοσηματα απειλητικα για τη ζωη

Μηχανικη υποστηριξη ζωτικων λειτουργιων,
αλλιως επερχεται ο θανατος

*Τραυμα, μετεγχειρητικη υποστηριξη, **σηψη**,
εγκαυμα, οποιαδηποτε βαρεια νοσος*

Βαρεως πασχοντες – σηπτικο συνδρομο

Σηψη

Συστηματικη – παθολογικη αντιδραση
οργανισμού σε τεκμηριωμενη η
υποπτευθεισα λοιμωξη

Σοβαρη σηψη

Σηψη και δυσλειτουργια ενός τουλαχιστον
οργανου

Βαρεως πασχοντες – σηπτικο συνδρομο

Σηπτικη καταπληξια

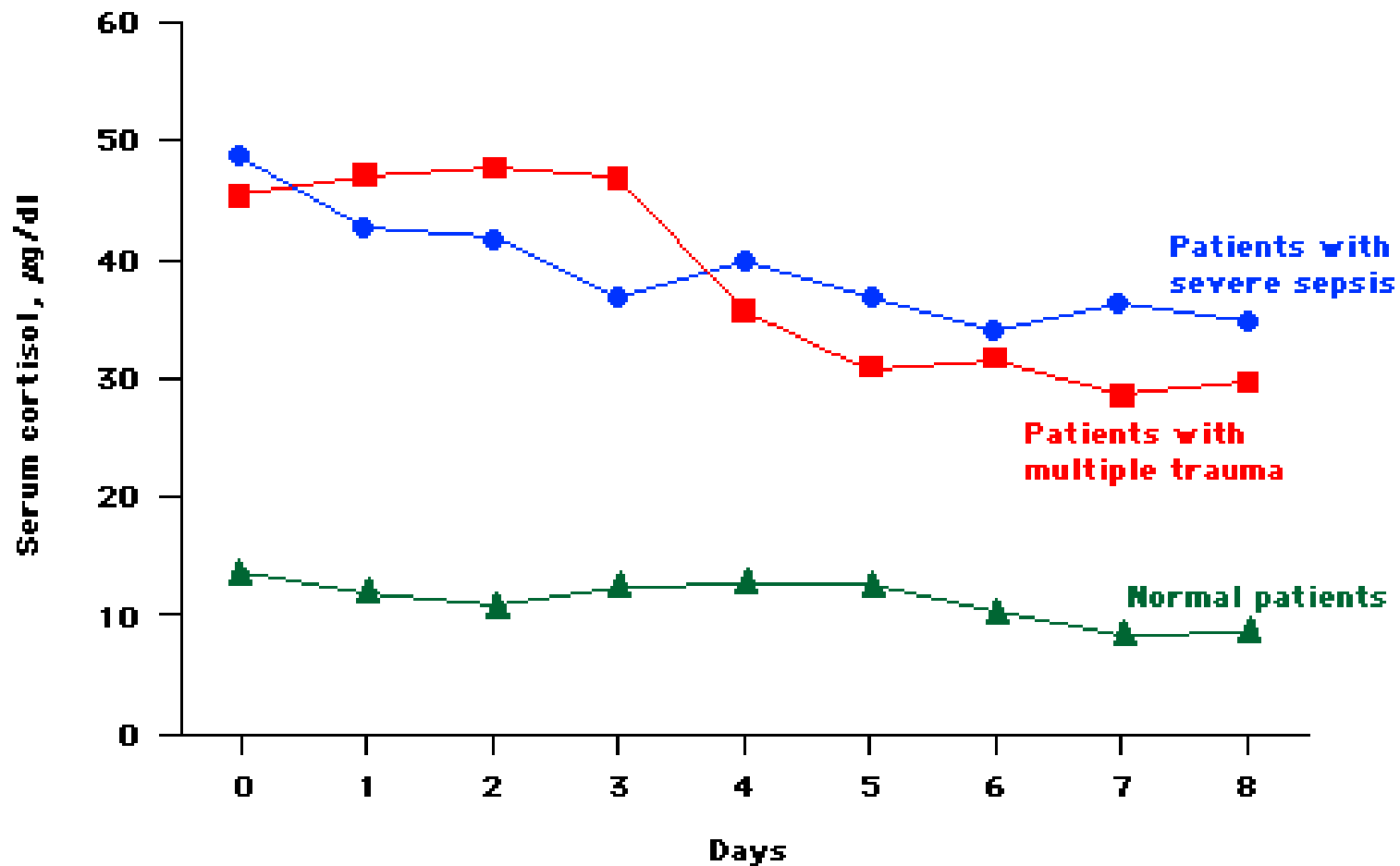
Σηψη και ΣΑΠ < 90 mmHg, για την αντιμετωπιση της οποιας, παρα την επαρκη αποκατασταση ενδαγγειακου ογκου, απαιτειται χορηγηση αγγειοσυσπαστικων

HPA αξονας στους βαρεως πασχοντες

Υπερδραστηριότητα, ↑ κορτιζολης ορου

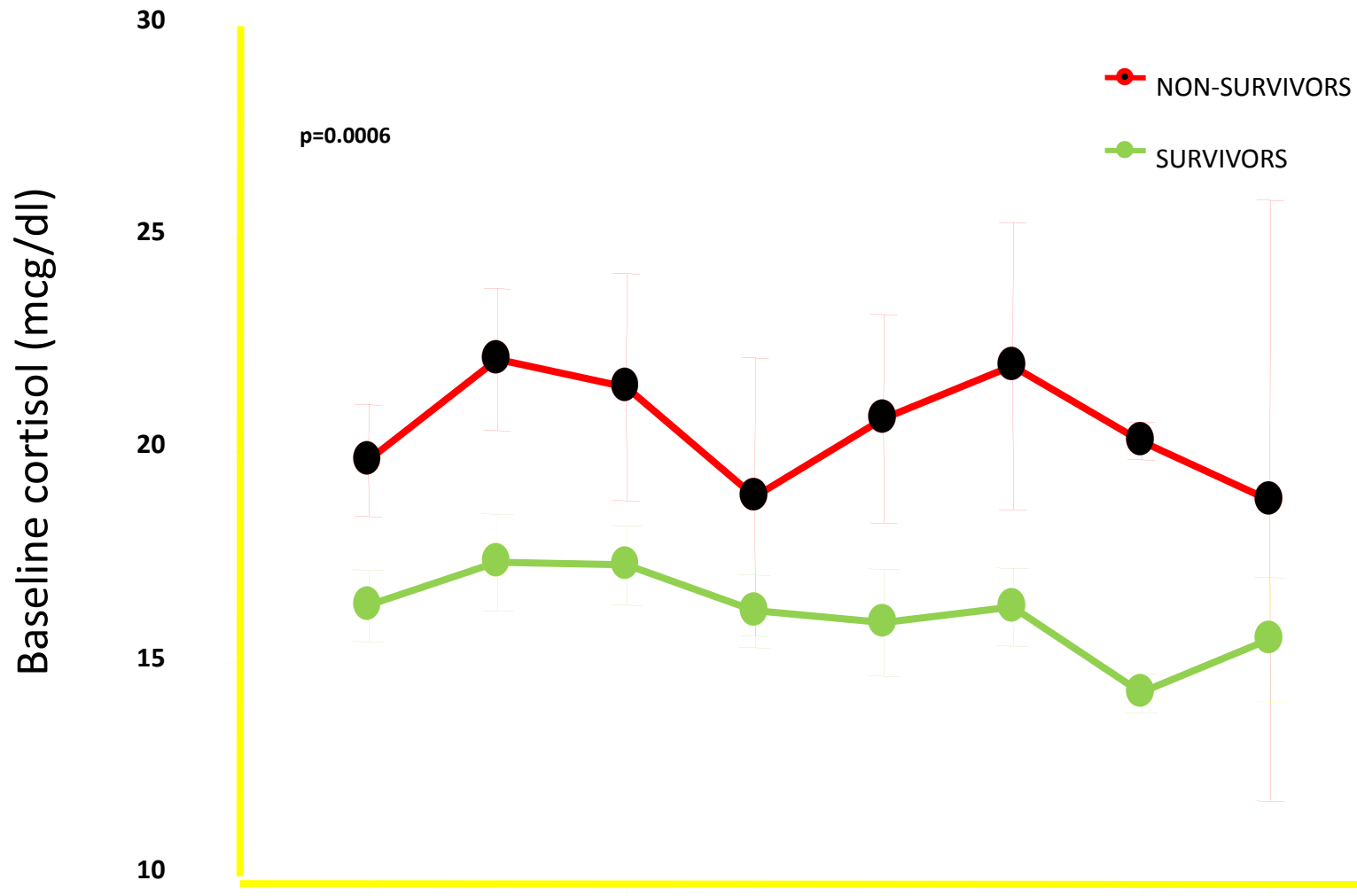
- ACTH, ADH, Endothelin, Atrial natriuretic factor, Κυτταροκινες, Macrophage-migration inhibitory factor
- ↓ CBG
- Αυξηση δραστηριτητας υποδοχεια
- Καταργηση ημερησιας διακυμανσης κορτιζολης
- ↓ εκφρασης 11β-HSD2, ↓ κορτιζολης σε κορτιζονη (αδρανους μορφη)

Cortisol Levels in Normal Subjects and the Critically Ill†



† Adapted with permission from: Vermes, I, Beishuizen, A, Hampsink, RM, Haanen, C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:1238. Copyright © 1995 The Endocrine Society.

CORTISOL LEVELS IN PATIENTS WITH SEPSIS



Dimopoulou et al, 2006

ΗΡΑ αξονας στους βαρεως πασχοντες

Οξεια φαση (πρωτες 7-10 ημερες)

Η $\uparrow$ κορτιζολη συνοδευεται από $\uparrow$ ACTH

Χρονια φαση

Η $\uparrow$ κορτιζολη οφειλεται στην παραγωγη αλλων ουσιων (κυτταροκινες, νευροπεπτιδια) ενώ η ACTH είναι $\downarrow$

Σχετική ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων στη ΜΕΘ - ορισμός

Μη επαρκή επίπεδα κορτιζόλης στον ορό για τη
βαρυντητα της καταστασης

0-77% (μεση συχνότητα 20%)

60% σηπτική καταπληξια

Αλλα και σε ηπατική ανεπάρκεια, ΚΕΚ, παγκρεατιτιδα, εγκαυματική νοσο, Κ/Χ
επεμβασεις

(1) Δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ

(2) Διαταραχή μεταβολισμού κορτικοειδών
(reduction in cortisol breakdown)

(3) Αντίσταση ιστών στα κορτικοειδή
(GR α /GR β)

Σχετική ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων στη ΜΕΘ – αιτία

- Διαταραχές πήκτικότητας
(αιμορραγία/νεκρωση/θρομβωση
υποθαλάμου, υποφυσης, επινεφριδίων)
- Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες
- ↓ χοληστερόλη
- Ηπατική ανεπάρκεια

Σχετική ανεπαρκεια φλοιου επινεφριδιων στη ΜΕΘ – αιτια

- ΚΕΚ
- Θεραπευτικοι χειρισμοι
 - ετομιδατη
 - φαινοβαρβιταλη
 - φαινυντοινη
 - μιδαζολαμη
 - οπιοειδη
 - υποθερμια

Σχετική ανεπαρκεια φλοιου επινεφριδιων στη ΜΕΘ - χαρακτηριστικά

- Δυσλειτουργια σε καποιο σημειο HPA αξονα
- Δυναμικη κατασταση
- Συνηθως αναστρεψιμη
- Συνηθως λειτουργικη
- Διαταρασσει την ισορροπια μεταξυ προ-αντιφλεγμονωδων μηχανισμων
- Χαρακτηριζεται από την παρουμεια συνδρομου συστηματικης φλεγμονωδους απαντησης (SIRS)

Σχετική ανεπαρκεια φλοιου επινεφριδιων στη ΜΕΘ - *συνεπειες*

- (1) Ανοσολογικες
- (2) Μεταβολικες
- (3) Αιμοδυναμικες διαταραχες

Με τελικο αποτελεσμα τη δυσλειτουργια
οργανων

Σχετική ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων στη
ΜΕΘ – *κλιν. εικονα ευρηματα*

Τα κλασσικά κλινικά συμπτώματα/σημεία και
εργαστηριακά ευρηματα της ν. Addison

δεν έχουν διαγνωστική αξία σε ασθενείς ΜΕΘ

Σχετική ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων στη
ΜΕΘ – κλ.εικονα, ευρηματα

Ανθεκτική καταπληξία παρα τη χορηγηση
αγγειοσυσπαστικων και υγρων (ιδιαίτερα επι
σηπτικής καταπληξιας)

Ηωσινοφιλια

Ανεξηγητο εμπυρετο

Σχετική ανεπαρκεια φλοιου επινεφριδιων στη ΜΕΘ - διαγνωση

Δεν υπαρχει ομοφωνια ως προς το ποια είναι η
καλυτερη διαγνωστικη δοκιμασια

Δεν υπαρχει ομοφωνια ως προς τα διαγνωστικα
κριτηρια

Σχετική ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων στη ΜΕΘ - διαγνώση

1. Κορτιζολη ορού (ολική, ελεύθερη)
2. Κορτιζολη σιελου
3. Δυναμικές δοκιμασίες

ACTH

ινσουλίνη

CRH

μετυραπονή

Σχετική ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων στη ΜΕΘ - διαγνώση

Εργαστηριακή

Βασική τιμή ολικής κορτιζόλης $< 10 \text{ mcg/dl}$

ή

Αύξηση κορτιζόλης $< 9 \text{ mcg/dl}$ 30 min μετά από
χορήγηση 250 mcg συνθετικής ACTH IV

Κλινική

Θεραπευτικό κριτήριο

Σχετική ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων στη
ΜΕΘ – *ενδειξη χορηγησης κορτικοειδών*

Ασθενείς με σηπτική καταπληξία η οποία
είναι ανθεκτική στη χορηγηση υγρών και
αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων

Σχετική ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων στη ΜΕΘ – δοσολογικό σχήμα κορτικοειδών

200 mg/ημέρα υδροκορτιζονη, κατά προτίμηση
σε συνεχή σταγδην εγχυση, με προοδευτική
ελαττώση της δόσης, με παραλληλη μείωση
η/και διακοπή αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων
εντός 7 ημερών

Σχετική ανεπαρκεία φλοιού επινεφριδίων στη
ΜΕΘ – ευεργετικές δράσεις κορτικοειδών

Καρδιαγγειακό

Αποκατάσταση ενδο-αγγειακού ογκού
κατακράτηση Na και νερού

Αποκατάσταση συστηματικών αγγειακών
αντιστάσεων

*αύξηση αγγειακού τόνου και αρτηριακής
πίεσης (↑ α-υποδοχείς)*

Βελτιώνουν μικρο-κυκλοφορία, αρδευση ιστών

Σχετική ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων στη
ΜΕΘ – ευεργετικές δράσεις κορτικοειδών

Βελτιώνουν την δυσλειτουργία των οργάνων

↓ τη φλεγμονή

Σχετική ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων στη
ΜΕΘ – παρενέργειες κορτικοειδών

Συνήθως

↑ σακχαρου

↑ Να

Ενδεχομενως

Δευτερογενείς λοιμώξεις

Νευρομυοπάθεια

Ψυχωσικές διαταραχές

Αιμορραγία από πεπτικό

Χορηγήση κορτικοειδων στην σηπτικη καταπληξια – κλιν. μελετες

Annane D et al (JAMA 2002)

300 ασθενεις με σηπτικη καταπληξια

50mgx4 υδροκορτιζονη/ημερα επι 7 ημερες ή placebo

Μείωση θνητότητας κατά 30% στην ομάδα της υδροκορτιζόνης

Αναστροφή καταπληξίας

Χορηγηση κορτικοειδων στην σηπτικη καταπληξια – κλιν. μελετες

Corticus study (NEJM 2008)

52 ευρωπαικα κεντρα

500 ασθενεις με σηπτικη καταπληξια

Μαρτιος 2002-Νοεμβριος 2005

Υδροκορτιζονη / placebo

200 mg/ημερα x 5 ημερες

100 mg/ημερα x 3 ημερες

50 mg/ημερα x3 ημερες

Χορηγηση κορτικοειδων στην σηπτικη καταπληξια – κλιν. μελετες

Corticus study (NEJM 2008)

- (1) Καμια διαφορα στην επιβιωση
- (2) Ταχυτερη αναταξη σηπτικης καταπληξιας
- (3) Συχνότερες οι νεες λοιμωξεις στην ομαδα υδροκορτιζονης

Χορηγηση κορτικοειδων στην σηπτικη καταπληξια – κλιν. μελετες

Adrenal trial (NEJM JAN 2018)

3800 ασθενεις

1832 solu cortef (200 mg/ημερα)

1826 placebo

Θνητοτητα στις 90 ημερες 27.9% vs. 28.8%
($p=0.50$)

Ταχυτερη αναταξη της καταπληξιας

Χορηγήση κορτικοειδων στην σηπτικη καταπληξια – κλιν. μελετες

Συμπερασματα

Αμφιλεγομενη η δραση κορτικοειδων στη βελτιωση της επιβιωσης

Δεδομενη η δραση κορτικοειδων στην ταχυτερη αναταξη της καταπληξιας

Χορηγηση κορτικοειδων στην βαρεια σηψη χωρις καταπληξια – κλιν. μελετες

Η χορηγηση κορτικοειδων σε ασθενεις με βαρεια σηψη αποτρεπει την εμφανιση σηπτικης καταπληξιας?

OXI

Δεν συνισταται η χορηγηση κορτικοειδων σε ασθενεις με βαρεια σηψη

JAMA, published on line October, 2016

Χορηγηση κορτικοειδων στην βαρεια σηψη – *κλιν. μελετες*

Διπλη, τυφλη, τυχαιοποιημενη μελετη

34 ΜΕΘ στη Γερμανια

380 ενηλικες ασθενεις με βαρεια σηψη
χωρις καταπληξια

Συνεχης εγχυση 200 mg
υδροκορτιζονης/ημερα για 5 ημερες ή
εικονικο φαρμακο (placebo)

Χορηγηση κορτικοειδων στην βαρεια σηψη χωρις καταπληξια – κλιν. μελετες

Εμφανιση σηπτικης καταπληξιας

21.2% στην ομαδα υδροκορτιζονης

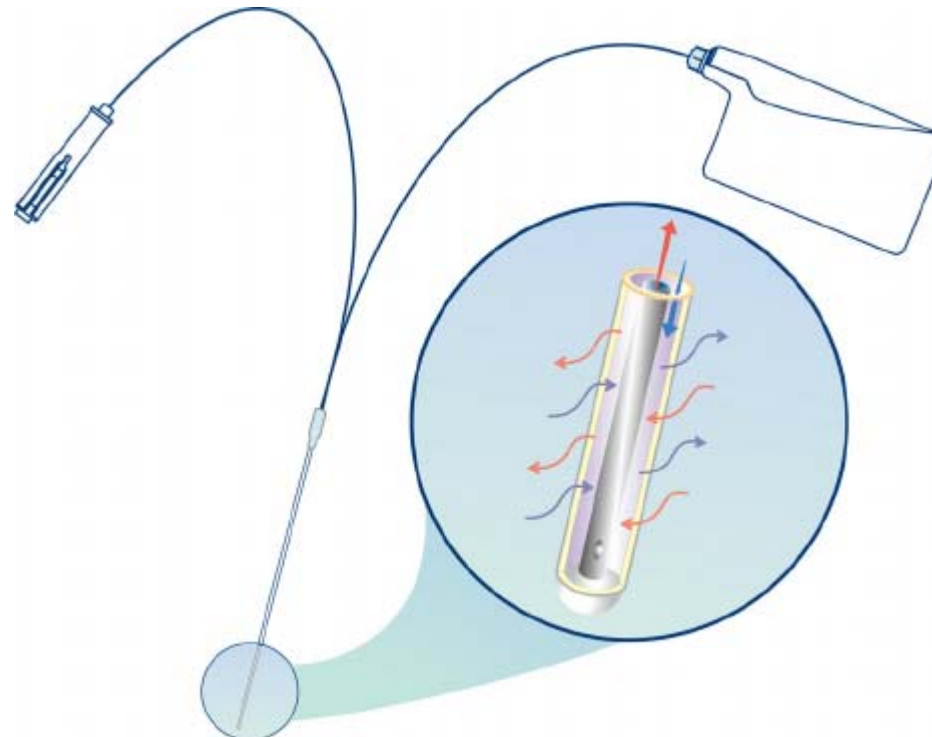
22.9% στην ομαδα placebo

($p=0.70$)

ΜΕΤΡΗΣΗ ΙΣΤΙΚΗΣ
ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΜΕ
ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗ

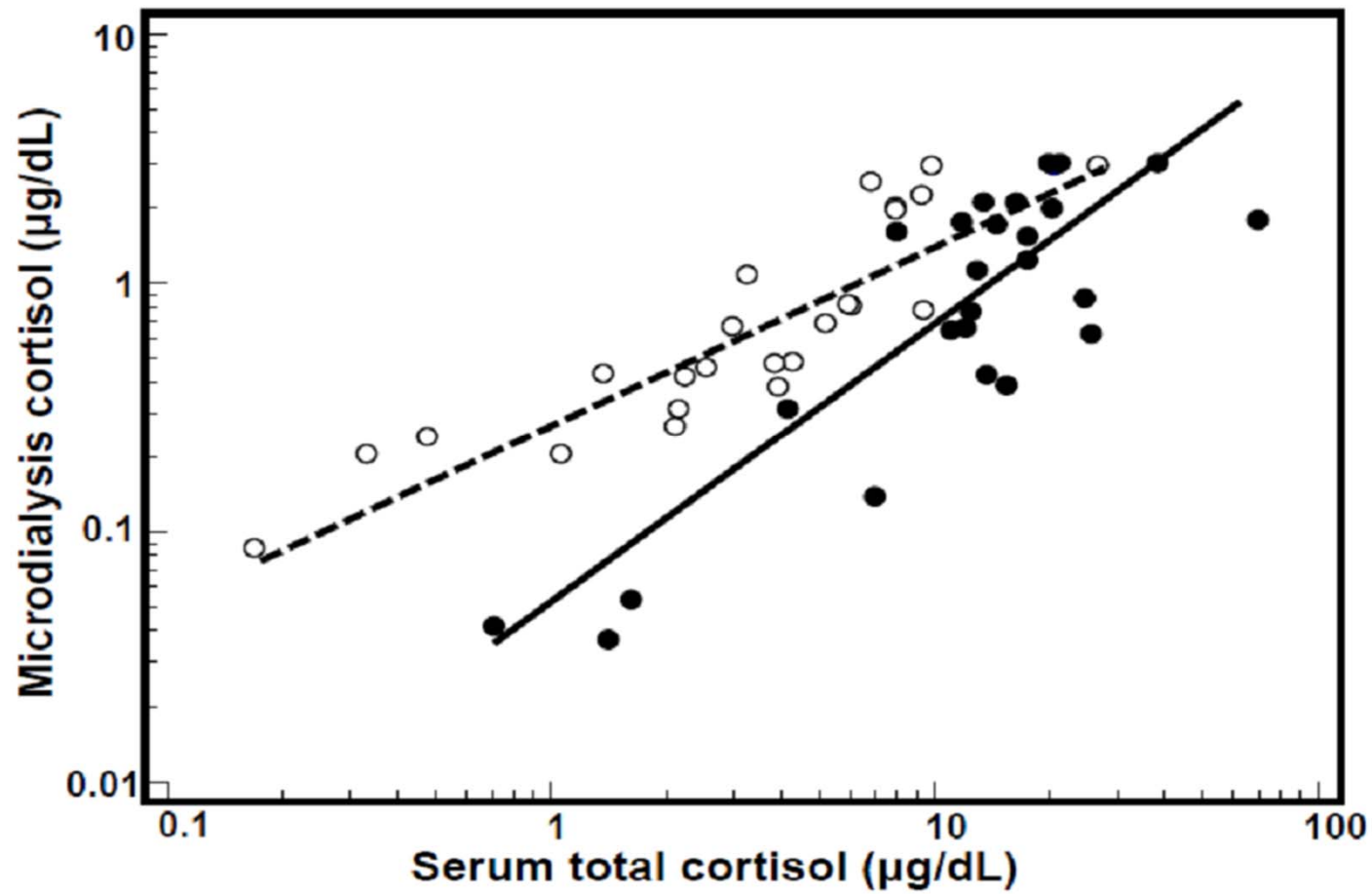
(ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ)

ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗ

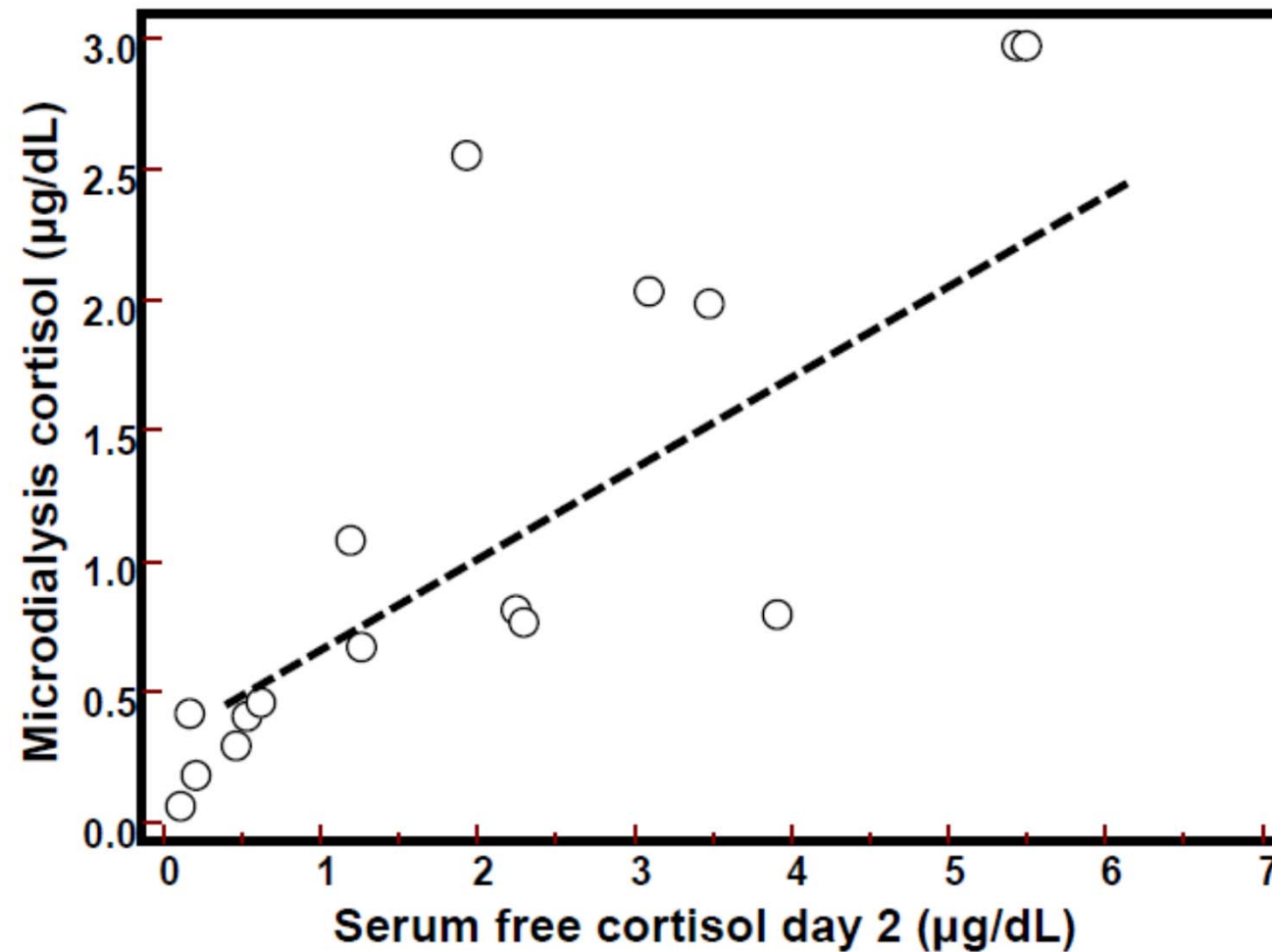


ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗ

A:



Dimopoulou I, et al 2013



Dimopoulou I, et al 2013

Conclusions

- Microdialysis CORT levels correlate moderately with circulating T-CORT and F-CORT.
- Of note, several patients presented with discrepant measurements between interstitial and circulating CORT concentrations.

Thus, interstitial CORT measurements represent an additional tool to investigate the tissue CORT availability in critically ill patients.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ !!!!