

ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Δ΄ Τεύχος 20 Απρίλιος - Δεκέμβριος 2021



Αφιέρωμα στις παθήσεις των ενδοκρινών αδένων (β΄ μέρος)

ISSN 1790-4045
Τριμηνιαία Έκδοση των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Διανέμεται δωρεάν

ιατρικά ανάλεκτα



Τριμηνιαία έκδοση των ΥΓΕΙΑ, ΜΗΤΕΡΑ και ΛΗΤΩ
του Ομίλου ΥΓΕΙΑ
ISSN 1790-4045

Επιτροπή Σύνταξης

Επιδοφόρος Δουράτσος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΛΗΤΩ

Γεώργιος Καλλιπολίτης

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΜΗΤΕΡΑ

Βασίλειος Πρασόπουλος

Πυρηνικός Ιατρός

Ελευθερία Κρικέλη

Παθολόγος, Διευθύντρια

Α' Παθολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

Μένι Σακλαμάκη - Κοντού

Νεογνολόγος Παιδίατρος, Διευθύντρια Μονάδας

Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΜΗΤΕΡΑ

Διευθυντής Σύνταξης

Δημήτρης Λινός

Χειρουργός, Διευθυντής Χειρουργικής

Κλινικής Ομίλου

(dlinos@hms.harvard.edu)

Βοηθεί Διευθυντή Σύνταξης

Ευθύμιος Πούλιος

Χειρουργός ΥΓΕΙΑ

(efthimis.poulios@gmail.com)

Ιωάννης Πατούλης

Χειρουργός του ΥΓΕΙΑ

(Ipatoulis@hygeia.gr)

Εμμανουήλ Δ. Παπαδόκης

Ειδικός Παθολόγος του ΥΓΕΙΑ

(e.papadakis@hygeia.gr)

Υπεύθυνη Έκδοσης

Κατερίνα Βασιλάκη

(k.vasilaki@hygeia.gr, τηλ.: 210 6867007)

www.hygeia.gr, www.mitera.gr, www.letto.gr

Εκδότης

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

Υπεύθυνος

Χρήστος Ζαρίφης (zarifis@media2day.gr)

Δημιουργική

Τάσος Λοβέρδος, Άντζελα Σοφianoπούλου

Παραγωγή

MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.

Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232

Τηλ.: 210 6856120 | fax: 210 6843704

Άρθρα

960

Σύγχρονη αντιμετώπιση καρκίνου
φλοιού επινεφριδίων
Γεώργιος Ρηγάκος
Ευαγγελία Ραζή

963

Σύγχρονες εξελίξεις
στις παθήσεις θυρεοειδούς
Ηλίας Αθανασιάδης
Αδαμαντία Νικολαΐδη

966

Σπινθηρογράφημα επινεφριδίων
Μερκούριος Βογιατζής

969

Σακχαρώδης διαβήτης
και παθήσεις επινεφριδίων
Πέτρος Θωμάκος
Χρήστος Σπ. Ζούπας

973

Σύγχρονη αναισθησιολογική
αντιμετώπιση παθήσεων
των επινεφριδίων
Μαρία Ψωμά - Πασιάλη
Χρυσόστομος Χρυσόστομος

977

Σύγχρονη απεικόνιση των επινεφριδίων
Άνναμπελ Χόπκινς

982

Σύγχρονες εξελίξεις
στις παθήσεις θυρεοειδούς
Παναγιώτης Νορμικός

985

Νεοπλασία θυρεοειδούς αδένου:
νέα δεδομένα στην ταξινόμηση
(WHO 2017) και στη σταδιοποίηση
(AJCC 2017)
Ιωάννα Θεμελή
Δημήτριος Παπαϊωάννου

990

Μια νέα μοριακή διαγνωστική
ταυτότητα
για τον θηλώδη καρκίνο
του θυρεοειδούς αδένου
Ευθύμιος Πούλιος

998

Σύγχρονες εξελίξεις
στις παθήσεις θυρεοειδούς
Ιωάννα Κουρή

1007

Φαρμακευτικές ενδοκρινοπάθειες
Ελένη Α. Κανδαράκη
Βασίλειος Λυγίζος
Ευανθία Διαμάντη

1011

«Αντίο» σε έναν ευπατρίδη
της Ιατρικής και του ΥΓΕΙΑ

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Τα ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΝΑΛΕΚΤΑ είναι τριμηνιαίο περιοδικό γενικής ύλης και απευθύνεται στους γιατρούς κάθε ειδικότητας. Δεκτά για δημοσίευση είναι άρθρα γραμμένα από γιατρούς των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ και από επιστήμονες συναφών επαγγελματιών. Τα άρθρα πρέπει να έχουν επίκαιρο επιστημονικό ενδιαφέρον, να είναι βιβλιογραφικά πλήρως τεκμηριωμένα, σύντομα, μέχρι 1.200 λέξεις, γραμμένα με σαφήνεια, κατανοητά από γιατρούς όλων των ειδικοτήτων, όχι μόνο από τους ειδικούς επί του θέματος που πραγματεύονται. Κύριο κορμό του περιοδικού αποτελούν οι ανακοινώσεις περιπτώσεων, οι σύντομες ανασκοπήσεις, τα επίκαιρα θέματα. Δεκτές, επίσης, διδακτικές απεικονίσεις, κουίζ, δοκιμασίες αυτοελέγχου. Για τη μορφή του άρθρου και την αναγραφή της βιβλιογραφίας παρακαλούνται οι συγγραφείς να συμβουλευούνται προηγούμενα τεύχη του περιοδικού. Όλα τα άρθρα ελέγχονται από συντακτική επιτροπή, η οποία κρίνει αν το άρθρο είναι κατάλληλο προς δημοσίευση ως έχει ή ύστερα από υποδεικνυόμενες τροποποιήσεις. Μετά την έγκριση της συντακτικής επιτροπής, το άρθρο υπόκειται σε συντακτικές και γραμματικές διορθώσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν και περικοπές φράσεων ή ολόκληρων παραγράφων, ώστε να γίνει περισσότερο περιεκτικό και εύληπτο.

Για να λαμβάνετε ταχυδρομικά το περιοδικό στον χώρο όπου επιθυμείτε:

1. Ταχυδρομήστε τα πλήρη στοιχεία σας (ονοματεπώνυμο, διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail) στη διεύθυνση: Ομιλος.ΥΓΕΙΑ.Εμπροσκή.Διεύθυνση.Φλέμινγκ.15.Τ.Κ.15123.Μαρούσι,Αθήνα - υπόψη κ. Κατερίνας Βασιλάκη

2. Συμπληρώστε τα στοιχεία σας στην ηλεκτρονική φόρμα που θα βρείτε στο www.hygeia.gr, στην ενότητα «Το ΥΓΕΙΑ / Περιοδικά του Ομίλου ΥΓΕΙΑ»

3. Στείλτε τα πλήρη στοιχεία σας στο e-mail k.vasilaki@hygeia.gr

Για περισσότερες πληροφορίες, καλέστε το 210 6867007

Σε περίπτωση που επιθυμείτε να διαγραφείτε από τη λίστα των παραληπτών του περιοδικού, παρακαλούμε όπως αποστείλετε σχετικό αίτημα στο e-mail: k.vasilaki@hygeia.gr

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή, μερική ή ολική, περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή του περιεχομένου του περιοδικού, με οποιοδήποτε μέσο και τρόπο, χωρίς έγγραφη άδεια του εκδότη και του ιδιοκτήτη. Η άποψη των συντακτών των άρθρων δεν εκφράζει απαραίτητα και την επίσημη άποψη του εκδότη και του ιδιοκτήτη.

Γράμμα από τη σύνταξη

Συνεχίζουμε και στο τεύχος αυτό του περιοδικού «Ιατρικά Ανάλεκτα» την κάλυψη διαφόρων ενδοκρινολογικών παθήσεων, τη διάγνωση και τη θεραπεία τους. Ευχαριστούμε τους συγγραφείς των τόσο ενημερωτικών και ποιοτικών άρθρων.

Ζητούμε από τους αναγνώστες του τεύχους να χαρούν την προσφερόμενη γνώση, αλλά και να ετοιμάσουν τη δική τους προσφορά για τα επόμενα τεύχη των «Ιατρικών Αναλέκτων». Τους περιμένουμε.

Δημήτρης Λινός
Editor in Chief

Σύγχρονη αντιμετώπιση καρκίνου φλοιού επινεφριδίων

Γεώργιος Ρηγάκος

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Γ' Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
grigakos@oncologists.gr

Ευαγγελία Ραζή

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθύντρια Γ' Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
erazis@oncologists.gr

Ο καρκίνος του φλοιού των επινεφριδίων (ΚΕ) είναι σπάνιος, αλλά συνήθως πολύ επιθετικός με κακή πρόγνωση. Εμφανίζει δικόρμη κατανομή επίπτωσης με αυξημένη εμφάνιση στην παιδική ηλικία και στην 4η δεκαετία της ζωής και είναι πιο συχνός στις γυναίκες. Σε ποσοστό ως 60% οι όγκοι είναι λειτουργικοί και εκκρίνουν ορμόνες, οπότε μπορεί να προκαλούν σύνδρομο Cushing ή και αρρενοποίηση, ενώ όταν δεν παράγουν ορμόνες διαγιγνώσκονται ή τυχαία σαν μάζες στα επινεφρίδια ή στην κοιλιά ή αν προκύψουν συμπτώματα λόγω μεγάλου μεγέθους ή μεταστατικής νόσου.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η εμφάνιση του ΚΕ είναι σποραδική, αλλά μερικές φορές υπάρχει κληρονομική προδιάθεση. Στο Σύνδρομο Beckwith-Wiedemann που οφείλεται σε διαταραχές στον γενετικό τόπο 11p15, ο ΚΕ εμφανίζεται μαζί με νευροβλάστωμα, ηπατοβλάστωμα και όγκο του Wilms, ενώ το Σύνδρομο Li Fraumeni που οφείλεται σε μεταλλάξεις του p53 μπορεί να προδιαθέσει, πέραν του ΚΕ, σε ποικιλία όγκων όπως π.χ. σάρκωμα και λευχαιμία. Στο σύνδρομο MEN1 εμφανίζονται πολλαπλοί όγκοι στα επινεφρίδια που συνήθως είναι καλοήθεις, αλλά σε μερικές περιπτώσεις έχουμε και καρκινώματα. Περίπου 3% των ασθενών με ΚΕ έχουν σύνδρομο Lynch. Η απώλεια του p53 φαίνεται να παίζει ρόλο στην καρκινογένεση των σποραδικών ΚΕ, όπως και η ενεργοποίηση του μονοπατιού Wnt/b-catenin.

Η διαγνωστική προσέγγιση, όταν βρεθεί μια ύποπτη μάζα στα επινεφρίδια ακόμα και χωρίς εμφανή συμπτώματα από ορμονικές διαταραχές, συνήθως περιλαμβάνει έναν βασικό λειτουργικό ορμονικό έλεγχο για να καθοριστεί αν ο όγκος είναι εκκριτικός ή όχι. Ένα περιεκτικό πάνελ εξετάσεων περιλαμβάνει σάκχαρο νηστείας, κορτιζόλη ορού, ACTH, 24-ωρη ελεύθερη κορτιζόλη ούρων, επίπεδα πρωινής κορτιζόλης μετά από καταστολή με δεξαμεθαζόνη και έλεγχο ανδρογόνων (DHEAS και τεστοστερόνη) και οιστρογόνων, επίπεδα καλίου, ρενίνης και αλδοστερόνης,

καθώς και έλεγχος μετανεφρινών και κατεχολαμινών στα ούρα για αποκλεισμό φαιοχρωμοκυτώματος.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι μας βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ ενός καλοήθους μορφώματος των επινεφριδίων και του ΚΕ. Από τα τυχαία ευρήματα στα επινεφρίδια (τυχαιώματα, incidentalomas) στις διάφορες απεικονίσεις (αξονική/μαγνητική τομογραφία και υπερηχογραφήματα) 1%-2% είναι πρωτοπαθή ΚΕ, ενώ σε ποσοστό 1%-2,5% είναι μεταστάσεις από άλλους πρωτοπαθείς όγκους. Το PET CT scan μπορεί επίσης να διακρίνει σε μεγάλο βαθμό μεταξύ ΚΕ και αδενώματος των επινεφριδίων. Η οριστική διάγνωση μπορεί να τεθεί μόνο με βιοψία (με τέμνουσα βελόνα ή χειρουργική) αφού πρώτα αποκλειστεί ύπαρξη φαιοχρωμοκυτώματος και απαιτεί έμπειρο παθολογοανατόμο, καθώς είναι ιδιαίτερα δύσκολη η διάκριση μεταξύ καλοήθους υπερπλασίας και ΚΕ. Σημειώνεται πως η λήψη κυτταρολογικής με λεπτή βελόνα είναι αναξιόπιστη για διάγνωση ΚΕ και πως υπάρχουν ειδικά παθολογοανατομικά κριτήρια (κριτήρια Weiss) για τη διάγνωση του ΚΕ.

Για τη σταδιοποίηση του ΚΕ έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες προσεγγίσεις, χωρίς ακόμα να έχει παγιωθεί ένα σύστημα στη βιβλιογραφία. Όπως και στους περισσότερους όγκους, η σταδιοποίηση λαμβάνει υπόψη το μέγεθος του όγκου, τον βαθμό διαφοροποίησης, την τοπική εξάπλωση, τη διήθηση λεμφαδένων και την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων με την πρόγνωση για 5ετή επιβίωση να κυμαίνεται από 80% για εντοπισμένη μικρής έκτασης νόσο (<5 εκ.) ως 50% για τοπικά προχωρημένη νόσο σε λεμφαδένες και παρακείμενα όργανα και 13% σε ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Η θεραπευτική προσέγγιση για τον ΚΕ συνοψίζεται σε κατευθυντήριες οδηγίες από τις διάφορες ογκολογικές εταιρείες όπως από την ESMO, τα NCCN (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf) και τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες από την Ευρωπαϊκή

Εταιρεία Ενδοκρινολογίας σε συνεργασία με το Ευρωπαϊκό δίκτυο για τη μελέτη των επινεφριδικών όγκων (ENSAT).

Η θεραπεία

Η χειρουργική αφαίρεση είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία για τον μη μεταστατικό ΚΕ. Συνήθως γίνεται επινεφριδεκτομή με ανοικτό χειρουργείο με στόχο την πλήρη εκτομή του όγκου και την αφαίρεση των επικάρσιων λεμφαδένων. Επιβάλλεται η αποφυγή ρήξης του όγκου γιατί αλλιώς επιβαρύνεται η πρόγνωση. Επίσης μπορεί να χρειαστεί εκτεταμένη εκτομή παρακείμενων οργάνων (νεφρός, σπλήνας κ.ά.) σε περίπτωση τοπικά προχωρημένης διήθησης. Σε αφαίρεση ορμονοπαραγωγών όγκων μπορεί να χρειαστεί θεραπεία υποκατάστασης στη μετεγχειρητική περίοδο προκειμένου να αποφευχθούν συμπτώματα επινεφριδικής ανεπάρκειας. Η χειρουργική προσέγγιση έχει θέση και σε περιπτώσεις μη πλήρως εξαιρέσιμων ορμονοπαραγωγών όγκων, με το σκεπτικό του ελέγχου των συμπτωμάτων μέσω μείωσης του φορτίου νόσου. Αντίθετα, δεν έχει αποδειχτεί όφελος επιβίωσης από κυτταρομειωτική επέμβαση, όταν δεν είναι εφικτή η πλήρης εξαίρεση του όγκου, ούτε από την εισαγωγική φαρμακευτική θεραπεία.

Τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής χορήγησης mitotane μετά το χειρουργείο έρχονται κυρίως από αναδρομικές μελέτες λόγω της σπανιότητας του νοσήματος. Δεν υπάρχει ομοιογένεια στις συστάσεις για τις ενδείξεις χορήγησης, αλλά προτιμάται σε όγκους με υψηλή πιθανότητα υποτροπής (π.χ. μετά από διεγχειρητική ρήξη, σε μεγάλους όγκους, με υψηλό βαθμό κακοήθειας ή με θετικά όρια). Η διάρκεια χορήγησης μπορεί να φτάσει τα 5 χρόνια και απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες παρενέργειες (ναυτία, κόπωση, καταστολή ΚΝΣ, επινεφριδική ανεπάρκεια) και τακτική μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα. Λιγότερο σαφής είναι ο ρόλος της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας μετά από χειρουργική παρέμβαση, αν και συνιστώνται σε περιπτώσεις με υψηλό ρίσκο υποτροπής.

Οι περιπτώσεις ανεγχείρητου όγκου ή εξαρχής μεταστατικού ή υποτροπής έχουν γενικά πολύ κακή πρόγνωση. Για επιλεγμένες περιπτώσεις έχει θέση η τοπική θεραπεία με ακτινοθεραπεία ή ραδιοσυχνότητες, ακόμα και στο πλαί-

σιο κυτταρομείωσης για έλεγχο συμπτωματικής νόσου. Σε ασθενείς με μικρό φορτίο νόσου και χωρίς συμπτώματα, μπορεί να συστηθεί παρακολούθηση χωρίς παρέμβαση.

Οι περισσότεροι ασθενείς με προχωρημένη νόσο θα λάβουν συστηματική θεραπεία. Η mitotane χρησιμοποιείται σε αυτά τα στάδια κυρίως για έλεγχο συμπτωμάτων της υπερκορτιζολαιμίας και συνήθως δεν διακόπτεται πάρα μόνο επί τοξικότητας ή πιθανών αλληλεπιδράσεων με κάποια άλλη θεραπεία. Η χημειοθεραπεία έχει ρόλο στην προχωρημένη νόσο συνήθως σε συνδυασμό με mitotane. Ο συνδυασμός cisplatin, etoposide, doxorubicin μαζί με mitotane είναι μια κλασική προσέγγιση με κλινικές ανταποκρίσεις ως 50% και διάμεση επιβίωση περί τους 15 μήνες. Από την ίδια μελέτη έχει καθιερωθεί και η streptozocin ως χημειοθεραπευτική επιλογή. Οι επιλογές για δεύτερη γραμμή θεραπείας είναι πτωχές με περιορισμένη δραστηριότητα. Ο συνδυασμός gemcitabine και capecitabine χρησιμοποιείται ως δόκιμη επιλογή.

Από το πεδίο της έρευνας αναδύονται νέες θεραπευτικές επιλογές. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση ανοσοθεραπείας. Η χρήση του αναστολέα PDL1 pembrolizumab σε μελέτες φάσης 2 οδήγησε σε κλινικές ανταποκρίσεις ως 25% και διάμεση επιβίωση 24 μηνών σε προθεραπευμένους ασθενείς.

Η μελέτη των γονιδιακών προφίλ επινεφριδικών καρκινωμάτων μέσα από το εγχείρημα The Cancer Genome Atlas ανέδειξε τουλάχιστον 3 διακριτούς μοριακούς υπότυπους, τους COC 1, 2 και 3. Οι COC 1 δεν έχουν μεγάλες διαταραχές σε επίπεδο γονιδίων και χρωμοσωμάτων, δεν εκκρίνουν στεροειδή και έχουν καλύτερη πρόγνωση και πιθανώς να μπορούν να αντιμετωπιστούν με ανοσοθεραπεία ή στόχευση του μονοπατιού IGF. Αντίθετα οι COC 2 και 3 είναι όγκοι με μεγάλη γονιδιακή και χρωμοσωμική αστάθεια, ενεργοποίηση του κυτταρικού κύκλου και του μονοπατιού Wnt και κακή πρόγνωση, αλλά και με πιθανότητες να ανταποκριθούν σε χημειοθεραπεία. Η καλύτερη κατανόηση της βιολογίας του επινεφριδικού καρκίνου οδηγεί στη στόχευση διαταραγμένων μονοπατιών, όπως π.χ. των αυξητικών παραγόντων EGFR, VEGF και IGF1R σε μελέτες πρώιμης φάσης, αλλά προς το παρόν δεν έχει υπάρξει κλινικό όφελος.

Abstract

Rigakos G, Razi E. Modern treatment of Adrenocortical cancer. *Iatrika Analekta*, 2021; 20: 960-962

Adrenocortical cancer (AC) is a rare aggressive cancer with poor prognosis. It can be related with symptoms due to hormone production i.e. Cushing syndrome or virilization or it can be asymptomatic. It can appear in rare hereditary syndromes like Beckwith-Wiedemann or MEN1. Imaging studies like PET/CT scan or MRI along with tests for hormone secretion can help distinguish between AC and other adrenal tumors but histological confirmation remains the gold standard for definitive diagnosis. Complete surgical resection is therapeutic for early stages. Adjuvant mitotane and less often adjuvant radiation are used for high-risk tumors. For unresectable, metastatic and recurrent disease multi-agent chemotherapy in combination with mitotane is the most common first line option. There are limited further treatment options with limited efficacy that include immunotherapy (pembrolizumab) and chemotherapy (streptozocin, gemcitabine). Participation in clinical trials is strongly encouraged for patients with AC.

Βιβλιογραφία

1. Ng L, Libertino JM. *Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment*. J Urol. 2003; 169: 5-11. doi: 10.1097/01.ju.0000030148.59051.35. PMID: 12478091.
2. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, et al. *Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations*. Cancer. 2000; 88: 711-736. PMID: 10679640.
3. Raymond VM, Everett JN, Furtado LV, et al. *Adrenocortical carcinoma is a lynch syndrome-associated cancer*. J Clin Oncol. 2013; 31: 3.012-30.18. doi: 10.1200/JCO.2012.48.0988. Epub 2013 Jul 22. Erratum in: J Clin Oncol. 2013 Oct 1;31(28):3612. PMID: 23752102; PMCID: PMC3739861.
4. Libn R, Groussin L, Tissier F, et al. *Somatic TP53 mutations are relatively rare among adrenocortical cancers with the frequent 17p13 loss of heterozygosity*. Clin Cancer Res. 2007; 13: 844-850. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2085. PMID: 17289876.
5. Gaujoux S, Grabar S, Fassnacht M, et al. *B-catenin activation is associated with specific clinical and pathologic characteristics and a poor outcome in adrenocortical carcinoma*. Clin Cancer Res. 2011; 17: 328-336. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2006. Epub 2010 Nov 18. PMID: 21088256.
6. Fassnacht M, Allolio B. *Clinical management of adrenocortical carcinoma*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23: 273-289. doi: 10.1016/j.beem.2008.10.008. PMID: 19500769.
7. Young WF Jr. *Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass*. N Engl J Med. 2007; 356: 601-610. doi: 10.1056/NEJMcp065470. PMID: 17287480.
8. Metser U, Miller E, Lerman H, et al. *18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses*. J Nucl Med. 2006; 47: 32-37. PMID: 16391184.
9. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, et al. *Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors*. Am J Surg Pathol. 2002; 26: 1.612-1.619. doi: 10.1097/00000478-200212000-00009. PMID: 12459628.
10. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al; *German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors*. *Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification*. Cancer. 2009; 115: 243-250. doi: 10.1002/cncr.24030. PMID: 19025987.
11. Fassnacht M, Assie G. *Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology, 2020; 31: 1.476-1.490.
12. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. *European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors*. Eur J Endocrinol. 2018; 179: G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608. PMID: 30299884.
13. Wöngberg B, Khorram-Manesh A, Jansson S, et al. *The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane*. Endocr Relat Cancer. 2010; 17: 265-272. doi: 10.1677/ERC-09-0190. PMID: 20026647.
14. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. *Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma*. N Engl J Med 2007; 356: 2.372.
15. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. *Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma*. N Engl J Med 2012; 366: 2.189.
16. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, et al. *Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study*. Endocr Relat Cancer 2010; 17: 445-453.
17. Raj N, Zheng Y, Kelly V, et al. *PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma*. J Clin Oncol 2020; 38: 71.
18. Habra MA, Stephen B, Campbell M, et al. *Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma*. J Immunother Cancer 2019; 7: 253.
19. Siyuan Z. *Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma*. Cancer Cell 2016; 29: 723-736. doi: 10.1016/j.ccell.2016.04.002.
20. Mohan DR, Lerario AM, Hammer GD. *Therapeutic Targets for Adrenocortical Carcinoma in the Genomics Era*. J Endocr Soc. 2018; 2: 1.259-1.274. doi: 10.1210/je.2018-00197. PMID: 30402590; PMCID: PMC6215083.

Ενδοκρινικός καρκίνος παγκρέατος: ογκολογική αντιμετώπιση

Ηλίας Αθανασιάδης

Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής & Μονάδας Ημερήσιας Θεραπείας (ΜΗΘ) ΜΗΤΕΡΑ

iathanasiadis@hygeia.gr

Αδαμαντία Νικολαΐδη

Παθολόγος-Ογκολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια Ογκολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

MNikolaïdi@mitera.gr

Οι ενδοκρινικοί όγκοι αποτελούνται από κύτταρα που παράγουν ορμονικά πεπτίδια και έχουν νευροενδοκρινικό φαινότυπο. Πρόκειται για κύτταρα που βρίσκονται στους ενδοκρινείς αδένες, όπως στα κύτταρα της υπόφυσης, στους παραθυρεοειδείς, στα επινεφρίδια, αλλά και διάσπαρτα σε άλλα όργανα. Συνεπώς, οι ενδοκρινικοί όγκοι (NET) μπορεί να εκκρίνουν ορμόνες, μπορεί να φέρουν πάνω τους υποδοχείς σωματοστατίνης και να αυξάνονται με αργό ρυθμό.

Η διάγνωση των NET γίνεται με βάση το ιστορικό του ασθενούς και την κλινική εξέταση, τα βιοχημικά τεστ, την απεικονιστική σταδιοποίηση και την ιστολογική ταυτοποίηση. Ειδικότερα, οι νευροενδοκρινικοί όγκοι του παγκρέατος (pNET) αφορούν το 1% των παγκρεατικών καρκίνων, είναι συχνότεροι στις ηλικίες μεταξύ 40-69 έτη, αν και ένας σημαντικός αριθμός διαγιγνώσκεται σε ηλικίες μικρότερες των 35 ετών. Παρότι μέχρι πρότινος θεωρούσαμε ότι πρόκειται για σπάνιους όγκους, τις τελευταίες δεκαετίες παρουσιάζουν σημαντική αύξηση: όπως προκύπτει από τη βάση δεδομένων SEER, για τα έτη 1973-2000 η ετήσια συχνότητα ανά εκατομμύριο ήταν 1,8 για τις γυναίκες και 2,6 για τους άνδρες.

Η ταξινόμηση

Η ιστοπαθολογική ταξινόμηση των pNET περιλαμβάνει, σύμφωνα με την κατάταξη του 2017:

1. τους καλά διαφοροποιημένους όγκους με Grade 1 και $Ki67 < 2\%$,
2. τους μέτρια διαφοροποιημένους όγκους με Grade 2 και $Ki67: 3-20\%$,
3. τους νευροενδοκρινείς όγκους με καλή διαφοροποίηση αλλά Grade 3 και $Ki67 > 20\%$, και
4. τα νευροενδοκρινή καρκινώματα με $Ki67 > 20\%$ και χαμηλή διαφοροποίηση (small or large cell).

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι, όμως, είναι όγκοι που παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια και, ενώ η πρωτοπαθής εστία μπορεί να αφορά έναν καλά διαφοροποιημένο όγκο

με χαμηλό $Ki67$, οι μεταστατικές εστίες συνήθως μπορεί να εμφανίζουν Grade 2 ή 3.

Διακρίνονται σε λειτουργικούς και μη λειτουργικούς όγκους και υπολογίζεται ότι ένα ποσοστό 22% των ασθενών με pNET εμφανίζουν ένα ορμονικό σύνδρομο.

Οι λειτουργικοί παγκρεατικοί NET αφορούν σε ποσοστό 70% το ινσουλίνωμα, σε ποσοστό 15% το γλουκαγόνομα και σε ποσοστό 10% το γαστρίνομα και το σωματοστατίνωμα, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό αφορά τα βιπώματα. Το ινσουλίνωμα χαρακτηρίζεται από την υπογλυκαιμία νηστείας, ενώ στο γλουκαγόνομα εμφανίζεται διαβήτης, απώλεια βάρους και το χαρακτηριστικό εξάνθημα migratory erythema. Κλασικό σύμπτωμα του γαστρινώματος είναι οι διάρροιες, που σταματούν άμεσα με την χορήγηση PPIs, και το βίπωμα χαρακτηρίζεται από μεγάλο όγκο διαρροιών, υποκαλιαιμία και αφυδάτωση.

Οι μη λειτουργικοί παγκρεατικοί NET εμφανίζουν συμπτώματα μη ειδικά, όπως δυσπεψία, χρόνιο κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους ή συμπτώματα ευερέθιστου εντέρου, και γι' αυτό πολλές φορές καθυστερεί η διάγνωσή τους. Συχνά οι NET ανευρίσκονται ως τυχαία ευρήματα σε διαγνωστικές εξετάσεις ή επεμβάσεις που γίνονται για άλλους λόγους.

Βιοχημικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση, αλλά και στην παρακολούθηση των NET, είναι η χρωμογρανίνη Α, καθώς και το 5HIAA σε ούρα 24ώρου. Η χρωμογρανίνη Α είναι αυξημένη σε ποσοστό 60% ή και περισσότερο τόσο σε λειτουργικούς όσο και σε μη λειτουργικούς όγκους. Ωστόσο, δεν αποτελεί ειδικό δείκτη, καθώς έχει ευαισθησία και ειδικότητα που ποικίλλουν και εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες όπως τη λήψη φαρμάκων. Το 5-HIAA (μεταβολίτης της σεροτονίνης) σε ούρα 24ώρου αποτελεί ειδικό δείκτη κυρίως για τους μεταστατικούς NET λεπτού εντέρου. Επίσης, για τους λειτουργικούς όγκους πάντα ελέγχουμε τις αντίστοιχες ορμόνες. Τέλος, σε κάθε πρωτοδιαγνωσθέντα παγκρεατικό NET δεν ξεχνάμε να ελέγξουμε το σάβηστο ορού και την

παραθορμόνη, διότι το 95% των ασθενών με MEN-1 παρουσιάζει υπερπαραθυρεοειδισμό.

Οι παγκρεατικοί NET μπορεί να είναι σποραδικοί, αλλά μπορεί να βρίσκονται στα πλαίσια κληρονομούμενων συνδρόμων όπως MEN1 (όγκοι παραθυρεοειδών, παγκρέατος, υπόφυσης) ή σε άλλα γενετικά σύνδρομα όπως Von Hippel Lindau, η νευροινωμάτωση NF1, η οζώδης σκλήρυνση.

Απεικονιστικές διαγνωστικές μέθοδοι

Απεικονιστικές διαγνωστικές μέθοδοι είναι οι αξονικές και οι μαγνητικές τομογραφίες με αρτηριακή φάση, καθώς και το octreoscan (In-111-DTPA-Octreotide) που αναδεικνύει τον πρωτοπαθή στο 50%-80% και τις μεταστάσεις στο 95% των ασθενών, προβλέπει την απάντηση σε ανάλογα σωματοστατίνης, αλλά έχει χαμηλή ευαισθησία σε μικρές εστιές κάτω του 1 εκατοστού, στο ινσουλίνωμα και σε NET με $Ki67 > 15\%$. Η πλέον αξιόπιστη, όμως, απεικονιστική μέθοδος είναι το Ga-68 DOTATATE PET, που αναδεικνύει εστιές 5-7 χιλιοστά, ενώ σε συνδυασμό με 18F-FDG-PET μας βοηθά εξαιρετικά στην διάγνωση ειδικά στις περιπτώσεις της ετερογένειας της νόσου. Πολύ πρόσφατα έγινε διαθέσιμο και το MAAA PCR-based test (NETest), που αφορά ένα πάνελ γονιδίων από το οποίο παίρνουμε πληροφορίες για την συμπεριφορά της νόσου. Αυτή τη στιγμή αποτελεί έναν μοναδικό βιοδείκτη πολλά υποσχόμενο στην πρόβλεψη συμπεριφοράς της νόσου, στην ανίχνευση υπολειπόμενης νόσου όταν οι απεικονιστικές εξετάσεις είναι αρνητικές, καθώς και στην πρόβλεψη ανταπόκρισης στη θεραπεία όπως στο PRRT.

Η θεραπεία

Η θεραπεία των NET έχει τέσσερις στόχους:

1. Τον έλεγχο των συμπτωμάτων του ασθενούς.
2. Τη χειρουργική εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου ή μεταστατικών εστιών.
3. Τον έλεγχο της εξέλιξης της νόσου στο προχωρημένο στάδιο.
4. Τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής του ασθενούς.

Για τον έλεγχο των συμπτωμάτων χρησιμοποιούμε τα ανάλογα σωματοστατίνης, τα οποία ελέγχουν πολύ καλά το flushing και τη διάρροια. Για τις ανθεκτικές περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται στα ανάλογα σωματοστατίνης, η προσθήκη του telotriptan ethyl αναστέλλει την παραγωγή σεροτονίνης και βελτιώνει τα συμπτώματα. Επιπλέον, για τον έλεγχο των συμπτωμάτων χορηγούμε υψηλές δόσεις αναστολέων της αντλίας πρωτονίων στο γαστρίνωμα, διαζοξίδη και κορτικοειδή στο ινσουλίνωμα, υψηλές δόσεις κορτικοειδών στο βίψωμα και προφυλακτικά ασπιρίνη στο

γλουκαγόνομα.

Η χειρουργική αντιμετώπιση δίνει σημαντικά οφέλη όχι μόνο στην περίπτωση εξαίρεσης της πρωτοπαθούς εστίας, αλλά και στην εξαίρεση μεταστατικών εστιών, ιδίως αν αφορούν το ήπαρ. Στους προχωρημένους ανεγχείρητους όγκους η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει συστηματικές θεραπείες, αλλά και τοπικο-περιοχικές θεραπείες και χρήση ακτινοβολίας και ραδιοϊσοτόπων. Ωστόσο, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι σε ασθενείς με μικρούς GR 1 όγκους ή με μικρή υπολειπόμενη νόσο μετά από χειρουργική αντιμετώπιση, μπορούμε να μη χορηγήσουμε θεραπεία και να τεθεί ο ασθενής σε στενή παρακολούθηση.

Η χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης έχει αντινεοπλασματική δράση με αύξηση του PFS όπως απέδειξε η μελέτη PROMIDE με χορήγηση sandostatatin LAR, αλλά και η μελέτη CLARINET με χορήγηση lanreotide autogel σε εντεροπαγκρεατικά NET.

Οι στοχευμένες θεραπείες, αναστολείς τυροσινικής κινάσης και αναστολείς του mTOR -και συγκεκριμένα το sunitinib και το everolimus- έχουν αποτελέσει θεραπευτικές επιλογές για τους παγκρεατικούς NET. Τόσο το sunitinib όσο και το everolimus στη μελέτη RADIANT 3 πέτυχαν διπλασιασμό του PFS.

Η συστηματική χημειοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής στα νευροενδοκρινή καρκινώματα. Προτιμάται η χρήση πλατινούχων συνδυασμών σε NEC με έκφραση $Ki67 > 55\%$. Επίσης, η χημειοθεραπεία έχει θέση στις περιπτώσεις καλά διαφοροποιημένων παγκρεατικών NET με ταχύτητα εξελισσόμενη συμπτωματική και απεικονιστική επιδείνωση. Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιούνται συνδυασμοί με στρεπτοζοκίνη και πρόσφατα με τεμοζολαμίδη.

Στη θεραπευτική μας φαρέτρα υπάρχει και ο σπασμολυτικός και χημειοεμβολισμός, που προσφέρει βελτίωση των συμπτωμάτων σε ποσοστό 40%-80% και μερικές ανταποκρίσεις σε ποσοστό 50%, στους προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς.

Τέλος, η χρήση του PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy) είναι η πλέον πρόσφατη και πολλά υποσχόμενη θεραπεία. Ο μηχανισμός δράσης της στηρίζεται στην ενσωμάτωση ραδιοϊσοτόπου στο ανάλογο σωματοστατίνης και εν συνεχεία έγχυση στη φλέβα. Στη διεθνή τυχαιοποιημένη μελέτη NETTER-1 διαπιστώθηκε 79% μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου και εκτιμώμενο μέσο PFS 40 μήνες με το ^{177}Lu -Dotatate σε σύγκριση με διπλή δόση οκτρεοτίδου. Εξίσου καλά ήταν τα αποτελέσματα και για τη μελέτη χορήγησης του ^{177}Lu -Dotatate στους παγκρεατικούς NETs.

Συμπερασματικά, η αντιμετώπιση των ασθενών με νευ-

ροενδοκρινικούς όγκους παγκρέατος απαιτεί εξατομικευ-
ση και χρήση των κατάλληλων διαγνωστικών και θεραπευ-
τικών χειρισμών ώστε να προσφέρουμε στον κάθε ασθενή

την καλύτερη θεραπεία την κατάλληλη στιγμή, με στόχο
την αύξηση του διαστήματος υποτροπής της νόσου και τη
βελτίωση της ποιότητας ζωής του.

Abstract

Athanassiadis I, Nikolaidi A. The oncologic perspective on neuroendocrine pancreatic tumors. *Iatrika Analekta*, 2021; 20: 963-965

Neuroendocrine tumors of the pancreas (pNETs) represent 1% of pancreatic tumors and their incidence is increasing according to SEER data. Neuroendocrine neoplasms and cancers are classified according to differentiation grade and cell proliferation rate (Ki67). There is significant heterogeneity between the pNETs (tumor heterogeneity). The evolution of a neuroendocrine tumor over the years creates a heterogenous population of metastases with areas of varying differentiation and proliferation rate within the tumor (intratumor heterogeneity). The pNETs have a unique clinical presentation and course which distinguishes them for pancreatic adenocarcinomas, carrying overall a better prognosis with a prolonged clinical course. Diagnostic workup includes CT/MRI imaging as well as metabolic imaging including PET/CT with both Gallium-68 and FDGP as tracers (Dual PET). Treatment includes local and systemic therapies. Surgical treatment is applied when a complete resection is feasible including primary and metastatic sites. Subcutaneous forms of Octreotide and Lanreotide previously used for symptomatic relief are currently used for tumor growth control in slowly proliferating tumors. Chemotherapy has demonstrated efficacy based on streptozotocin or temozolomide along with fluoropyrimidines. Targeting agents, sunitinib and everolimus have been effective in the second line. Over the last years peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) has been effective demonstrating survival prolongation in non-pancreatic NETs and it is currently applied successfully in pNETs. Overall, an experienced multidisciplinary care team and understanding the underlying biology of the disease are crucial elements of success in the care of patients with pancreatic neuroendocrine tumors.

Βιβλιογραφία

1. Yao JC, Eisner MP, et al. *Population-based study of islet cell carcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2007;14: 3.942-3.500.
2. Halfdanarson TR, Rabe KG, et al. *Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival*. *Ann Oncol*. 2008; 19: 1.727-1.733.
3. Choti MA, Bobiak S, et al. *Prevalence of functional tumors in neuroendocrine carcinoma: An analysis from the NCCN NET database [abstract]*. *ASCO Meeting Abstracts* 2012; 30: 4.126.
4. Moore FD, Scoinski MA, et al. *Endocrine Tumors and Malignancy*. In: Scarin A, ed. *Atlas of Diagnostic Oncology (ed 3rd)*. Philadelphia: Elsevier Science Limited, 2003.
5. Campana D, Nori F, et al. *Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors?* *J Clin Oncol* 2007; 25: 1.967-1.973.
6. Alexakis N, Neoptolemos JP. *Pancreatic neuroendocrine tumors*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2008; 22: 183-205.
7. Kulke MH, Bendell J et al. *Evolving diagnostic and treatment strategies for pancreatic neuroendocrine tumors*. *J Hematol Oncol* 2011; 4: 29.
8. Srirajaskanthan R, Kayani I, et al. *The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy*. *J Nucl Med* 2010; 51: 875-882.
9. Boninsegna L, Panzuto F, et al. *Malignant pancreatic neuroendocrine tumor: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections*. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1.608-1.615.
10. Sadot E, Reidy-Lagunes DL, et al. *Observation versus resection for small asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors: A matched case-control study*. *Ann Surg Oncol*, 2016; 23: 1.361-1.370.
11. Arnold R, Wittenberg M, et al. *Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): Results of long-term survival*. *Neuroendocrinology* 2017; 104: 26-32.
12. Caplin ME, Pavel M, et al. *Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors*. *N Engl J Med* 2014; 371: 224-233.
13. Yao JC, Manisha H, et al. *Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors*. *N Engl J Med* 2011; 364: 514-523.
14. Kouvaraki MA, Ajani JA, et al. *Fluorouracil, doxorubicin and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas*. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 4.762-4.771.
15. Chan JA, Stuart K, et al. *Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors*. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2.963-2.968.
16. Fine RL, Gulati AP, et al. *Capercitabine and temozolamide (CAPTEM) for metastatic well differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013; 71: 663-670.
17. Strossberg J, El-Haddad G, et al. *Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors*. *N Engl J Med*, 2017; 376: 125-135.

Σπινθηρογράφημα επινεφριδίων

Μερκούριος Βογιατζής

Πυρηνικός Ιατρός Συνεργάτης Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής & PET/CT ΥΓΕΙΑ

MVogiatzis@hygeia.gr

Τα επινεφρίδια είναι μικροί ενδοκρινείς αδένες που βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, στον άνω πόλο των νεφρών. Περιβάλλονται από κάψα και βρίσκονται μέσα στο περινεφρικό λίπος. Αποτελούνται από μια περιφερική περιοχή, τον φλοιό του επινεφριδίου, η οποία παράγει τις ορμόνες κορτιζόλη, αλδοστερόνη και τα ανδρογόνα, και από μια κεντρική περιοχή, τον μυελό, που παράγει τις κατεχολαμίνες, επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη. Ο φλοιός των επινεφριδίων αποτελείται από τρεις ζώνες: τη σπειροειδή ζώνη (zona glomerulosa), αμέσως κάτωθεν της κάψας του επινεφριδίου, τη σπιδωτή ζώνη (zona fasciculata), που είναι η παχύτερη ενδιάμεση ζώνη, και τη δικτυωτή ζώνη (zona reticularis), που εκτείνεται ως το μυελό. Η παραγωγή των ορμονών ρυθμίζεται από τον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων.

Οι κύριες παθήσεις που προέρχονται από τον φλοιό των επινεφριδίων και μπορούν να απεικονιστούν με τις μεθόδους της πυρηνικής ιατρικής, είναι τα τυχαιώματα, ο καρκίνος του φλοιού των επινεφριδίων, το ACTH-ανεξάρτητο Σύνδρομο Cushing και ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός. Όσον αφορά τον μυελό είναι το φαιοχρωμοκύττωμα/παραγαγγλιώμα και στον παιδιατρικό πληθυσμό όγκοι του συμπαθητικού νευρικού συστήματος νευροβλαστικής προέλευσης, κυρίως το νευροβλάστωμα, αλλά και το γαγγλιονεύρωμα.

Νοσήματα φλοιού επινεφριδίων

Η απεικόνιση του φλοιού των επινεφριδίων πραγματοποιείται με τη χρήση της ιώδο-χοληστερόλης (iodine-131-beta-iodomethyl-norcholesterol) ή αλλιώς NP-59. Η διαθεσιμότητα και η χρήση της στην καθημερινή ιατρική πράξη πλέον είναι πολύ περιορισμένη. Ομοίως και ο ρόλος της στον διαγνωστικό αλγόριθμο των επινεφριδιακών τυχαιωμάτων, όπου η ερμηνεία της εξέτασης πραγματοποιείται συνδυαστικά με τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας. Πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ταυτόσημη με τα λοιπά απεικονιστικά ευρήματα ερμηνεύεται το πιθανότερο ως καλοήθες λειτουργικό αδένωμα ή οζώδης υπερπλασία. Η μη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στο υπό εξέταση μόρφωμα

αυξάνει την πιθανότητα ύπαρξης κακοήθειας, ενώ στην περίπτωση που δεν απεικονίζεται κανένα επινεφρίδιο στη διαφορική διάγνωση, εισέρχεται και η ύπαρξη του λειτουργικού αδενοκαρκινώματος.

Στο Σύνδρομο Cushing διακρίνουμε δύο περιπτώσεις. Το πιο σύνθετο ACTH εξαρτώμενο Σύνδρομο Cushing, όπου η απεικόνιση δείχνει συμμετρικά αυξημένη πρόσληψη του NP 59 από αμφότερα τα επινεφρίδια και το ACTH ανεξάρτητο σύνδρομο Cushing. Το τελευταίο μπορεί να οφείλεται σε αδένωμα, καρκίνωμα ή υπερπλασία. Στην περίπτωση του αδενώματος υπάρχει μονόπλευρη απεικόνιση, στην υπερπλασία αμφοτερόπλευρη απεικόνιση των επινεφριδίων, ενώ στο λειτουργικό καρκίνωμα συνήθως δεν απεικονίζονται τα επινεφρίδια.

Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός οφείλεται στην υπερλειτουργία είτε του ενός είτε και των δύο επινεφριδίων και σπανιότερα σε παρουσία γενετικών συνδρομών οικογενούς υπεραλδοστερονισμού, τα οποία προκαλούν υπερλειτουργία και των δύο επινεφριδίων. Στην πρώτη περίπτωση, η αιτιολογία είναι συνήθως ένα καλοήθες αδένωμα και λιγότερο συχνά κακοήθης εξεργασία ή υπερπλασία του αδένου. Στην αμφοτερόπλευρη νόσο και τα δύο επινεφρίδια είναι υπερπλαστικά. Το πρωτόκολλο απεικόνισης για τη διάκριση μονόπλευρης από αμφοτερόπλευρη νόσο περιλάμβανε καταστολή μετά χορήγηση δεξαμεθαζόνης (7 ημέρες πριν από τη χορήγηση του NP59 και 5 ημέρες μετά). Η απεικόνιση γινόταν την 3η και 5η μέρα μετά τη χορήγηση. Τα φυσιολογικά επινεφρίδια λόγω της καταστολής απεικονίζονται μετά την 5η μέρα. Η μονόπλευρη απεικόνιση επινεφριδίου την 3η μέρα ερμηνεύεται ως ετερόπλευρη αυτονομία, ενώ αμφοτερόπλευρη απεικόνιση την 3η μέρα σημαίνει αμφοτερόπλευρη αυτονομία.

Νοσήματα μυελού επινεφριδίων

Τα παραγαγγλιώματα είναι όγκοι που αναπτύσσονται από νευροενδοκρινή κύτταρα που προέρχονται από πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας και σχετίζονται με νευρώνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Στην πλειονότητά τους εμφανίζονται σποραδικά, όμως σε

ένα ποσοστό έως και 30% μπορεί να είναι οικογενή. Όσα σχετίζονται με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα προέρχονται από τον μυελό των επινεφριδίων, το όργανο του Zuckerkandl ή άλλα χρωμαφινικά κύτταρα σε διάφορες θέσεις, ενώ τα σχετιζόμενα με το παρασυμπαθητικό σύστημα αναπτύσσονται κυρίως σε γάγγλια στην κεφαλή και τον τράχηλο. Επομένως, μπορούν να εκτείνονται από τη βάση του κρανίου έως και το ιερό. Σύμφωνα με τον WHO, ο όρος φαιοχρωμοκύττωμα χρησιμοποιείται μόνο για το επινεφριδικό παραγαγγλίωμα.

Η μοριακή απεικόνιση των παραγαγγλιωμάτων πραγματοποιείται με τη χρήση του I123-MIBG (metaiodobenzylguanidine), πλέον και με την υβριδική τεχνική SPECT/CT που αυξάνει την ευαισθησία και τη διαγνωστική ακρίβεια. Το MIBG είναι ανάλογο της νορεπινεφρίνης, εισέρχεται στα κύτταρα μέσω των μεταφορέων της νορεπινεφρίνης και στη συνέχεια συγκεντρώνεται στα νευροεκκριτικά κοκκία. Το I123 είναι ένα ραδιονουκλίδιο που εκπέμπει γ ακτινοβολία με φυσικό χρόνο υποδιπλασιασμού περίπου 13 ώρες.

Οι ενδείξεις χρήσης του I123-MIBG είναι η ανίχνευση, ο ανατομικός εντοπισμός, η σταδιοποίηση και η παρακολούθηση των ανωτέρων όγκων και των μεταστατικών εστιών τους. Επίσης, χρησιμοποιείται για τη μελέτη δοσιμετρίας ασθενών που θα υποβληθούν σε θεραπεία με I131-MIBG, καθώς και για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η προετοιμασία πριν από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου περιλαμβάνει τον αποκλεισμό του θυρεοειδούς και διακοπή φαρμάκων και τροφών που επηρεάζουν τον βαθμό πρόσληψης του MIBG στα κύτταρα-στόχος. Η απεικόνιση με το I123-MIBG πραγματοποιείται στις 24 ώρες μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου. Η φυσιολογική βιοκατανομή του MIBG περιλαμβάνει πρόσληψή του στον ρινικό βλεννογόνο, σε σιελογόνους αδένες, στον θυρεοειδή, στο μυοκάρδιο, στους πνεύμονες, στο ήπαρ και τον σπλήνα, στο έντερο, στο ουροποιητικό σύστημα, σε μύες, ενώ συχνή είναι και η απεικόνιση των επινεφριδίων.

Παθολογική πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου παρατηρείται στον πρωτοπαθή όγκο και σε μεταστατικές εστίες, συμπεριλαμβανομένων λεμφαδένων, του ήπατος, των οστών και του μυελού των οστών. Αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στον σκελετό (εστιακή ή διάχυτη) είναι ενδεικτική παρουσίας ενεργού νόσου.

Η πυρηνική ιατρική μέσω της μοριακής απεικόνισης προσφέρει την ταυτοποίηση της βιολογικής συμπεριφο-

ράς του ήδη διαγνωσμένου με τις συμβατικές μορφές απεικόνισης όγκου. Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται σε 80%-90% και η ειδικότητα δυνητικά σε 95%-100%. Η χρήση της υβριδικής απεικόνισης SPECT/CT βελτιώνει την απεικόνιση με I123-MIBG. Η ευαισθησία της μεθόδου διαφοροποιείται ανάλογα και με τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου. Μειώνεται σε μεταστατική νόσο εξαιτίας της αποδιαφοροποίησης του όγκου (μειωμένη έκφραση υποδοχέων). Σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου είναι απαραίτητη η απεικόνιση για τον καθορισμό των υποψήφιων για θεραπεία με I131-MIBG.

Τα φαιοχρωμοκυττώματα ως νευροενδοκρινείς όγκοι μπορεί να εκφράζουν και υποδοχείς σωματοστατίνης II, III και V καθιστώντας δυνατή την απεικόνιση με In-111 pentetreotide (Octreoscan). Θετική απεικόνιση με In-111 pentetreotide ανοίγει τον δρόμο για θεραπεία με Lu177-DOTATATE σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου, προσφέροντας ακόμη μία θεραπευτική επιλογή, ιδίως για τους ασθενείς που έχουν αρνητική απεικόνιση με MIBG.

Το νευροβλάστωμα αποτελεί νεοπλασματική νόσο της παιδικής ηλικίας. Προέρχεται από τη νευρική ακρολοφία, αποτελεί το 7%-10% των παιδιατρικών κακοηθειών, ενώ το 90% των περιστατικών διαγιγνώσκεται σε παιδιά κάτω των 5 ετών. Οι όγκοι μπορούν να προέλθουν από οπουδήποτε υπάρχει συμπαθητικό νευρικό σύστημα, αλλά συχνότερα προέρχονται από τον μυελό των επινεφριδίων. Συχνότερες θέσεις μεταστάσεων είναι στον μυελό των οστών, στα οστά, στο ήπαρ, σε λεμφαδένες και στο δέρμα. Για τη σταδιοποίηση της νόσου χρησιμοποιείται το σύστημα INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System), που χρησιμοποιεί τα αποτελέσματα από απεικονιστικές εξετάσεις, και το INSS (International Neuroblastoma Staging System), που χρησιμοποιεί τα αποτελέσματα του χειρουργείου και αποσκοπεί στον καθορισμό της πρόγνωσης. Από τις βασικές εξετάσεις του απεικονιστικού αλγόριθμου είναι η μελέτη με I123-MIBG. Χρησιμοποιείται στη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και την παρακολούθηση των ασθενών, καθώς και στην εκτίμηση δυνατότητας θεραπείας με I131-MIBG. Για την αξιολόγηση της ολόσωμης απεικόνισης με I123-MIBG, τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα προγνωστικά συστήματα είναι το CURIE και το SIOPEN. Διαιρούν το ανθρώπινο σώμα σε ανατομικές περιοχές και αξιολογούν τον αριθμό των παθολογικών εστιών και τον βαθμό πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στον σκελετό και σε μαλακά μόρια. Η ευαισθησία

και η ειδικότητα της μεθόδου κυμαίνεται στο 88%-93% και 83%-92% αντιστοίχως, ενώ αποτελεί την πιο ευαίσθητη μέθοδο στην ανάδειξη υπολειπόμενης νόσου στα οστά και τον μυελό. Όπως και τα φαιοχρωμοκυτώματα,

μπορεί να εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης καθιστώντας δυνατή την απεικόνιση με In-111 pentetretotide (Octreoscan) και τη θεραπεία με Lu177-DOTATATE σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου.

Abstract

Voyagis M. Adrenal gland scintigraphy. Iatrika Analekta, 2021; 20: 966-968

Although advanced imaging techniques like computed and magnetic resonance tomography have revolutionized the field of anatomical diagnosis and staging of adrenal pathology Nuclear Medicine proves that there is still a significant role for molecular imaging to play. Radiopharmaceuticals like I123-MIBG, NP-57 and OCTREOSCAN offer what other methods cannot, interpretation of tumors biological behavior. Adrenal functional imaging fills the gap between the other diagnostic modalities providing high sensitivity and specificity claiming its place at the staging systems. It prevails over the classic modalities in certain features, like the localization of distant metastatic lesions. The main clinical indications of Nuclear medicine are confirmation of diagnosis, staging at initial presentation, restaging and follow up. Functional imaging opens also for certain pathologies like metastatic Pheochromocytoma and neuroblastoma the pathway to targeted radionuclide therapy with I131-MIBG or Lu177-DOTATATE being simultaneously a tool for treatment response evaluation. Well informed clinical physicians about the advantages and limitations of the methods can add an extra tool to their medical weaponry.

Βιβλιογραφία

1. Rubello D, Bui C, Casara D, et al. *Functional scintigraphy of the adrenal gland. European Journal of Endocrinology* 2002; 147: 13-28.
2. Gross MD, Bui C, Shapiro B. *Adrenocortical scintigraphy, in Ell PJ, Gambhir SS (eds): Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment (ed 3). Edinburgh, Churchill and Livingstone, 2004; 45-52.*
3. Ilias I, Shulkin B, Pacak K. *New functional imaging modalities for chromaffin tumors, neuroblastomas and ganglioneuromas. Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 66-72.
4. Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, et al. *Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. J Nucl Med.* 1985; 26: 576-585.
5. Rufini V, Shulkin B. *The evolution in the use of MIBG in more than 25 years of experimental and clinical applications. Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52: 341-350.
6. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A. *Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG): radiochemistry, biology, and pharmacology. Semin Nucl Med* 2011; 41: 324-333.
7. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, et al. *European Association for Nuclear Medicine. 131I/123I metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2.436-2.446.
8. Ilias I, Sahdev A, Reznik RH, et al. *The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 587-599 [PMID: 17914090 DOI: 10.1677/ERC-07-0045].
9. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, et al. *EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1.039-1.047. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0715-3>.
10. Boubaker A, Bischof Delaloye A. *MIBG scintigraphy for the diagnosis and follow-up of children with neuroblastoma. Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52: 388-402.
11. Thompson LDR, Young WF Jr, Kawashima A, et al. *Malignant adrenal pheochromocytoma. In: DeLellis, RA.; Lloyd, RV.; Heitz, PU., et al., editors. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs; WHO Classification of Tumours, Volume 8; IARC WHO Classification of Tumours, No 8. Lyon: IARC Press; 2004.*
12. Mittendorf EA, Evans DB, Lee JE, et al. *Pheochromocytoma: advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment. Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21:509-525. [PubMed: 17548037].
13. Shulkin BL, Ilias I, Sisson JC, et al. *Current trends in functional imaging of pheochromocytomas and paragangliomas. Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1.073: 374-382. [PubMed: 17102106].

Σακχαρώδης διαβήτης και παθήσεις επινεφριδίων

Πέτρος Θωμάκος

Παθολόγος, Συνεργάτης Διαβητολογικού Κέντρου ΥΓΕΙΑ
thomakospetros@yahoo.gr

Χρήστος Σπ. Ζούπας

Διαβητολόγος, Διευθυντής Διαβητολογικού Κέντρου ΥΓΕΙΑ
x.zoupas@hygeia.gr

Τα επινεφρίδια είναι δύο μικροί ενδοκρινείς αδένες, που εντοπίζονται πάνω από τους νεφρούς. Αποτελούνται από τον φλοιό και τον μυελό, όπου γίνεται η σύνθεση και έκκριση θεμελιωδών ορμονών για τη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Οι επινεφριδιακές ορμόνες έχουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της μεταβολικής ομοιοστασίας των υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπιδίων, του ανοσοποιητικού συστήματος, της αρτηριακής πίεσης, των επιπέδων των ηλεκτρολυτών στο αίμα, της απάντησης του οργανισμού στο stress κ.ά.

Στον φλοιό των επινεφριδίων, ο οποίος χωρίζεται δομικά σε τρεις ξεχωριστές περιοχές (σπειροειδής, σπληνιδωτή και δικτυωτή ζώνη), με πρόδρομο τη χοληστερόλη, παράγονται στεροειδείς ορμόνες, που διακρίνονται με βάση την κύρια βιολογική τους δράση σε γλυκοκορτικοειδείς και αλατοκορτικοειδείς. Οι κορτικοειδείς ορμόνες δρουν μέσω υποδοχέων, που εκφράζονται σχεδόν σε όλους τους ιστούς του σώματος, ενώ η έκκρισή τους ακολουθεί κινητικό ρυθμό. Η κορτιζόλη είναι η βιολογικά δραστικότερη γλυκοκορτικοειδής ορμόνη και αντίστοιχα η αλδοστερόνη η δραστικότερη αλατοκορτικοειδής. Επίσης, στον φλοιό σχηματίζονται ανδρογόνα, με κυριότερο εκπρόσωπο τη θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA). Η βιολογική δράση των επινεφριδιακών ανδρογόνων είναι περιορισμένη.

Στον μυελό των επινεφριδίων παράγονται οι κατεχολαμίνες αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη. Αμφότερες, δρώντας μέσω υποδοχέων, επηρεάζουν τη λειτουργία των περισσότερων συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού. Σε περιπτώσεις stress ρυθμίζουν τη μεταβολική δραστηριότητα, κινητοποιώντας όλες τις πηγές ενέργειας του σώματος.

Μεταβολική δράση των επινεφριδιακών ορμονών

Η κορτιζόλη αυξάνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης μέσω της γλυκονογένεσης, επάγοντας τον καταβολισμό των πρωτεϊνών και των λιπών, για την απελευθέρωση, αντίστοιχα αμινοξέων, γλυκερόλης και ελεύθερων λιπαρών

οξέων. Επίσης, αυξάνει τις αποθήκες γλυκογόνου στο ήπαρ, ελαττώνει την πρόσληψη γλυκόζης από τον μυϊκό και τον λιπώδη ιστό και προκαλεί αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο μυϊκός ιστός, υπό φυσιολογικές συνθήκες, καταναλώνει το 60%-70% της προσλαμβανόμενης γλυκόζης. Πολύ σημαντική είναι η δράση της κορτιζόλης κατά τη νευροενδοκρινική αντιροπιστική απάντηση του οργανισμού στην υπογλυκαιμία. Κατά την εμφάνιση ενός υπογλυκαιμικού επεισοδίου, η κορτιζόλη μαζί με την αδρεναλίνη, τη νοραδρεναλίνη, τη γλυκαγόνη και την αυξητική ορμόνη βοηθούν στην αποκατάσταση της ευγλυκαιμίας, ανταγωνιζόμενες τη δράση της ινσουλίνης και διεγείροντας την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και τους νεφρούς.

Αναφορικά με την αλδοστερόνη, σχετικές μελέτες σε άτομα με υπεραλδοστερονισμό υποδεικνύουν ότι μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και αντίσταση στη δράση της στον μυϊκό και τον λιπώδη ιστό. Η ινσουλινοαντίσταση αποδίδεται στην ενεργοποίηση των υποδοχέων της αλδοστερόνης ή, δευτερογενώς, στη μειωμένη συγκέντρωση καλίου, στην αύξηση των φλεγμονωδών κυτοκινών και στην ελάττωση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης.

Οι κατεχολαμίνες ασκούν αντίθετη δράση από την ινσουλίνη στον ενδιάμεσο μεταβολισμό, αυξάνοντας την παραγωγή γλυκόζης, ελεύθερων λιπαρών οξέων και κετονών. Επίσης, οι κατεχολαμίνες αυξάνουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και διεγείρουν την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος. Ο ρόλος των κατεχολαμινών κατά την απάντηση του οργανισμού στην υπογλυκαιμία θεωρείται κεφαλαιώδους σημασίας, καθώς συμβάλλουν καθοριστικά στην αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης και παράλληλα προκαλούν τα προειδοποιητικά αδρενεργικά συμπτώματα (ταχυκαρδία, τρόμος, εφίδρωση, πείνα κ.ά.). Τα χαρακτηριστικά αυτά συμπτώματα βοηθούν τον άνθρωπο να αντιλαμβάνεται έγκαιρα την υπογλυκαιμία και τον κινητοποιούν να κα-

ταναλώσει υδατάνθρακες για να αποκαταστήσει την ευγλυκαιμία.

Διαταραχές της λειτουργίας των επινεφριδίων και Σ.Δ.

Τα νοσήματα που επηρεάζουν τη μεταβολική ομοιοστασία του οργανισμού, σχετίζονται με την υπερπαραγωγή ή την ανεπάρκεια έκκρισης των επινεφριδιακών ορμονών. Τα κυριότερα είναι το Σύνδρομο Cushing (υπερέκκριση κορτιζόλης ή παρατεταμένη λήψη κορτικοειδών), η Νόσος Cushing (οφείλεται σε καλοήθες αδένωμα της υπόφυσης, το οποίο μέσω της υπερέκκρισης ACTH, διεγείρει τα επινεφρίδια για την παραγωγή κορτιζόλης), το Σύνδρομο Conn (καλοήθης όγκος του φλοιού του επινεφριδίου, που προκαλεί ανεξέλεγκτη έκκριση αλδοστερόνης), το φαιοχρωμοκύττωμα (σπάνιος όγκος του μυελού του επινεφριδίου που προκαλεί υπερέκκριση κατεχολαμινών) και η Νόσος του Addison (φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια). Το Σύνδρομο Cushing και η Νόσος του Addison, θεωρούνται οι σημαντικότερες παθήσεις σχετιζόμενες με τα επινεφρίδια και τις επινεφριδιακές ορμόνες, που επηρεάζουν την ομοιοστασία της γλυκόζης.

Οι διαταραχές της λειτουργίας των επινεφριδίων θεωρούνται πρωτεύουσας σημασίας για τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (Σ.Δ.), γιατί μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά το μεταβολισμό της γλυκόζης, των πρωτεϊνών και των λιπιδίων, καθώς και τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα επινεφριδιακών ορμονών στο αίμα, για μεγάλο χρονικό διάστημα, αποτελούν αίτια ανάπτυξης δευτεροπαθούς Σ.Δ.

Έχει υπολογιστεί ότι η συχνότητα εμφάνισης διαταραχής στην ανοχή της γλυκόζης (IGT) ή Σ.Δ. στους ασθενείς με Σύνδρομο Cushing κυμαίνεται μεταξύ 40%-50%. Η αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και η ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης, σε συνδυασμό με την ελαττωμένη χρησιμοποίηση γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς, ενέχονται στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Επιπλέον, το Σύνδρομο Cushing χαρακτηρίζεται από αύξηση του σωματικού βάρους και κεντρικού τύπου παχυσαρκία. Ιδιαίτερα η αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης, συνήθως στο πλαίσιο φαρμακευτικής αγωγής, αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα αίτια απορρύθμισης προϋπάρχοντος Σ.Δ. Χαρακτηριστικό είναι το φαινόμενο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας στα άτομα που

λαμβάνουν κορτικοειδή. Η διάρκεια λήψης, η δοσολογία και η βιολογική δράση των χορηγούμενων κορτικοειδών καθορίζουν την εμφάνιση και τον βαθμό διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης. Το Σύνδρομο Cushing μπορεί να προκαλέσει επίσης αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, λιπώδη διήθηση του ήπατος, ψυχιατρικές διαταραχές, οστεοπόρωση, μυοπάθεια κ.ά. Το ιατρογενές σύνδρομο Cushing είναι συνθετέρο από το ενδογενές, καθώς τα γλυκοκορτικοειδή χορηγούνται πολύ συχνά στην ιατρική πράξη λόγω των αντιφλεγμονωδών, αντιαλλεργικών και ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων τους. Η δυσμενή τους επίδραση στη μεταβολική ομοιοστασία είναι ιδιαίτερα εμφανής όταν υπάρχει προδιάθεση εμφάνισης Σ.Δ., όπως συμβαίνει στα άτομα με οικογενειακό ιστορικό Σ.Δ., στην εγκυμοσύνη και στην παχυσαρκία.

Νόσος του Addison και Σ.Δ.

Η Νόσος του Addison (ή φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια) είναι μια σπάνια ασθένεια, η οποία οφείλεται σε ποσοστό >70% σε αυτοάνοσα αίτια. Ποσοστό 50% των ασθενών με Νόσο του Addison παρουσιάζουν ταυτόχρονα αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, 16% αυτοάνοσο υποπαραθυρεοειδισμό και 1%-2% Σ.Δ. Τύπου 1. Η παρουσία Σ.Δ. Τύπου 1, Νόσου του Addison, αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, υπογοναδισμού κ.ά. προσδιορίζουν το Αυτοάνοσο Πολυενδοκρινικό Σύνδρομο (APS I και II). Η Νόσος του Addison χαρακτηρίζεται από την ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών και αλατοκορτικοειδών. Στα κυριότερα συμπτώματα περιλαμβάνονται αδυναμία, γαστρεντερικές διαταραχές (έμετοι, διάρροια, δυσκοιλιότητα), απώλεια βάρους, υπόταση, ανορεξία, κόπωση, κοιλιακό άλγος, ναυτία και υπογλυκαιμία. Η μελάγχρωση των βλεννογόνων, η οποία προέρχεται από την αντιρροπιστική έκκριση των ορμονών ACTH και MSH (Melanocyte-Stimulating Hormone) αποτελεί χαρακτηριστικό κλινικό σημείο της νόσου. Τα άτομα με Σ.Δ. Τύπου 1 και Νόσο του Addison παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας, καθώς η έκκριση κορτιζόλης αποτελεί βασικό φυσιολογικό αντιρροπιστικό μηχανισμό αντιμετώπισης της υπογλυκαιμίας. Επίσης, η πιθανότητα να εμφανίσουν σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια (διαταραχή επιπέδου συνείδησης - βοήθεια από άλλο άτομο για την αποκατάσταση της ευγλυκαιμίας) και σύνδρομο ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας πολλαπλασιάζεται. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις νυχτερινές υπογλυκαιμίες,

καθώς η χορήγηση υδροκορτιζόνης (χρόνος ημίσειας ζωής 90-120 λεπτά) ενδέχεται να μην καλύπτει με επάρκεια αυτό το χρονικό διάστημα. Σε αυτούς τους ασθενείς η χρήση συσκευών συνεχούς παρακολούθησης της γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο (real time-Continuous Glucose Monitoring System) μπορεί να φανεί εξαιρετικά επωφελής.

Αντιδιαβητική θεραπεία στα άτομα με Σύνδρομο Cushing

Η χορήγηση μετφορμίνης αποτελεί την πρώτη γραμμή της αντιδιαβητικής θεραπείας. Η μετφορμίνη μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, ευοδώνει τη χρησιμοποίηση γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς και αυξάνει τον αναερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης από τα εντερικά κύτταρα. Η υπογλυκαιμική δράση της μετφορμίνης είναι

αποτελεσματικότερη όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αναστολείς της DPP-4. Η χρήση σουλφονουλουριών και μεγλιτινιδών είναι ιδιαίτερα επωφελής στην αντιμετώπιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Οι αγωνιστές GLP-1 θεωρούνται θεραπεία εκλογής λόγω της δράσης τους, που συνίσταται στην γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης (ειδικά μετά τα γεύματα), την αναστολή έκκρισης γλυκαγόννης, τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, της όρεξης και του σωματικού βάρους. Ιδιαίτερα υποσχόμενη είναι και η θεραπεία με αναστολείς SGLT2, αλλά θα πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιούνται σε άτομα με ιστορικό λοιμώξεων ουροποιογεννητικού. Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι η χορήγηση ινσουλίνης αποτελεί τον αποτελεσματικότερο τρόπο αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας, ειδικά στα άτομα με προϋπάρχοντα Σ.Δ.

Abstract

Thomakos P, Zoupas C. Diabetes mellitus and adrenal gland diseases. *Iatrika Analekta*, 2021; 20: 969-972

Diabetes Mellitus (DM) and/or glucose intolerance can be caused by disorders of the adrenal cortex and medulla. These adrenal gland disorders are related to the secretion of adrenal hormones (cortisol, aldosterone and catecholamines), which regulate blood glucose (BG) homeostasis and nutrient metabolism. Such disorders, mainly Cushing syndrome and Addison's disease, as well as Conn's syndrome and Pheochromocytoma are known to affect BG levels. Cushing's syndrome develops due to excessive secretion, or more commonly, chronic administration of glucocorticoids. The main mechanism implicated in the pathogenesis of glucose dysregulation lies in increased hepatic glucose production and insulin resistance at the post-receptor level in the insulin sensitive peripheral tissues. In Addison's disease, the cortisol secretion involved in hormonal counterregulatory response to hypoglycaemia, is deficient (Adrenal Insufficiency). Adrenal Insufficiency is the adrenal glands' inability to increase cortisol production during stress resulting in "Addison's crisis" (hypoglycemia, hypotension and hypokalemia). When Addison's disease coexists with other autoimmune diseases such as Type 1 DM (Polyglandular Autoimmune Syndromes - PAS) severe hypoglycaemic episodes can occur. First-line therapy of hyperglycemia in Cushing syndrome includes metformin, DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues. Sulfonylureas and meglitinides can be helpful in the management of postprandial hyperglycaemia. Insulin treatment remains the most effective way to control glucose levels, especially in patients with preexisting DM.

Βιβλιογραφία

1. Beaupere C, Liboz A, Fnve B, et al. *Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance*. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 623.
2. 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: 364-389.
3. Bornstein SR, Breidert M, Ehrhart-Bornstein M, et al. *Plasma catecholamines in patients with Addison's disease*. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 216-218.
4. Crown A, Lightman S. *Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 63: 483-492.
5. Cryer PE, Tse TF, Clutter WE, et al. *Roles of glucagon and epinephrine in hypoglycemic and nonhypoglycemic glucose counterregulation in humans*. *Am J Physiol*. 1984; 247: 198-205.
6. Dinneen S, Alzaid A, Miles J, et al. *Effects of the normal nocturnal rise in cortisol on carbohydrate and fat metabolism in IDDM*. *Am J Physiol*. 1995; 268: 595-603.

7. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al. *Cushing's syndrome*. Lancet. 2015; 386: 913-927.
8. Mesmar B, Poola-Kella S, Malek R. *The physiology behind diabetes mellitus in patients with pheochromocytoma: a review of the literature*. Endocr Pract. 2017; 23: 999-1.005.
9. Phornphutkul C, Boney CM, Gruppuso PA. *A novel presentation of Addison disease: hypoglycemia unawareness in an adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus*. J Pediatr. 1998; 132: 882-884.
10. Pivonello R, Ferrigno R, De Martino MC, et al. *Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials*. Front Endocrinol (Lausanne). 2020; 11: 648.
11. Rafacho A, Ortsóter H, Nadal A, et al. *Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes*. J Endocrinol. 2014; 223: 49-62.
12. Resmini E, Minuto F, Colao A, et al. *Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities*. Acta Diabetol. 2009; 46: 85-95.
13. Rickels MR. *Hypoglycemia-associated autonomic failure, counterregulatory responses, and therapeutic options in type 1 diabetes*. Ann N Y Acad Sci. 2019; 1.454: 68-79.
14. Ritzel RA, Kleine N, Holst JJ, et al. *Preserved GLP-1 effects in a diabetic patient with Cushing's disease*. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007; 115: 146-150.
15. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. *Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action*. J Clin Endocrinol Metab. 1982; 54: 131-138.
16. Sharma A, Vella A. *Glucose metabolism in Cushing's syndrome*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2020; 27: 140-145.

Σύγχρονη αναισθησιολογική αντιμετώπιση παθήσεων των επινεφριδίων

Μαρία Ψωμά - Πασιάλη

Αναισθησιολόγος, Επιστημονική συνεργάτις ΥΓΕΙΑ
m.psomas@hygeia.gr

Χρυσόστομος Χρυσοστόμου

Αναισθησιολόγος, Επιστημονικός συνεργάτης ΥΓΕΙΑ
chrysostomou.chrysis@gmail.com

Τα επινεφρίδια βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο πλησίον των άνω πόλων των νεφρών, έχουν μήκος 3-6 cm, πλάτος 1-3 cm και πάχος 4-10 mm και ζυγίζουν μαζί 8-10 gr. Τα επινεφρίδια αποτελούνται από δύο μέρη: εσωτερικά τον μυελό και εξωτερικά τον φλοιό. Ο μυελός των επινεφριδίων είναι ένα τροποποιημένο συμπαθητικό γάγγλιο και αντιστοιχεί στο 30% του επινεφριδίου. Νευρώνεται από προγαγγλικές χολινεργικές συμπαθητικές ίνες. Το 90% των κυττάρων του εκκρίνουν αδρεναλίνη, το 10% νοραδρεναλίνη. Ο φλοιός των επινεφριδίων ευθύνεται για την παραγωγή των στεροειδών ορμονών και χωρίζεται από έξω προς τα μέσα σε τρεις ζώνες: τη σπειροειδή (zona glomerulosa), που είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των αλατοκορτικοειδών, τη σπηλιδωτή (zona fasciculata), που παράγει τα γλυκοκορτικοειδή, και τη δικτυωτή ζώνη (zona reticularis), που εκκρίνει τα ανδρογόνα. Όλες οι ζώνες εκκρίνουν κορτικοστερόνη.

Τα αλατοκορτικοειδή είναι υπεύθυνα για το ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών και δρουν κυρίως στους νεφρούς με επαναρρόφηση νατρίου και απέκκριση καλίου και ιόντων υδρογόνου. Τα γλυκοκορτικοειδή είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό των πρωτεϊνών, των υδατανθράκων και των λιπών, καθώς και για την αντίδραση του οργανισμού στη νηστεία και το stress. Τα γλυκοκορτικοειδή επιτελούν στο σκώτι τη γλυκονογένεση και τον καταβολισμό των πρωτεϊνών, έχουν αδύναμη δράση στο νεφρό, στο καρδιαγγειακό σύστημα εξασφαλίζουν την ανταπόκριση στις κατεχολαμίνες και στο ανοσοποιητικό σύστημα ασκούν ανοσοκατασταλτική δράση.

Επίδραση της ACTH στα επινεφρίδια

Η ACTH συνδέεται με υποδοχείς υψηλής χημικής συγγένειας στις μεμβράνες των κυττάρων του φλοιού των επινεφριδίων ενεργοποιώντας την παραγωγή στεροειδών, που χωρίζονται σε 3 μεγάλες κατηγορίες. Τα στεροειδή που εκκρίνονται σε κλινικά σημαντικές ποσότητες είναι η αλ-

δοστερόνη, η κορτιζόλη, η κορτικοστερόνη, η DHEA και η ανδροστενεδιόνη. Οι ουσίες αυτές κυκλοφορούν στο αίμα τόσο σε ελεύθερη μορφή όσο και συνδεδεμένες με την τρανσκορτίνη (CBG) και σε μικρότερο βαθμό με την αλβουμίνη. Η αλδοστερόνη κυκλοφορεί ως επί το πλείστον στην ελεύθερη μορφή της. Τόσο η κορτιζόλη όσο και η αλδοστερόνη μεταβολίζονται στο ήπαρ, όπου γίνεται σύζευξη με γλυκουρονίδια ή θειικές ομάδες και αποβάλλονται με τα ούρα. Ο υποθάλαμος απελευθερώνει CRH που διεγείρει την υπόφυση για την αποδέσμευση της ACTH, η οποία με τη σειρά της διεγείρει τον φλοιό των επινεφριδίων για την αποδέσμευση κορτιζόλης. Σε υγιή άτομα η αποδέσμευση ACTH και κορτιζόλης αυξάνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου με υψηλότερα επίπεδα τις πρωινές ώρες. Τα υψηλά επίπεδα ελεύθερης κορτιζόλης αναστέλλουν την έκκριση της ACTH και CRH μέσω του φαινομένου της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, τόσο στο επίπεδο της υπόφυσης όσο και στο επίπεδο του υποθάλαμου. Η έκκριση της αλδοστερόνης ρυθμίζεται κυρίως μέσω του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αλλά επηρεάζεται και από την ACTH της υπόφυσης, καθώς και τις διαταραχές των ηλεκτρολυτών του αίματος (υπονατρίαση και υπερκαλιαιμία).

Ασθένειες των επινεφριδίων

- ▶ Σύνδρομο Conn (πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός) - Αυξημένη αλδοστερόνη, υπέρταση, υποκαλιαιμία, αλκάλωση.
- ▶ Δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός - Αυξημένη ρενίνη, αυξημένη αλδοστερόνη, υπέρταση, υποκαλιαιμία, αλκάλωση.
- ▶ Σύνδρομο Cushing - Αυξημένη κορτιζόλη, διαταραχές ψυχισμού, πανσελφνοειδές προσώπιο, συχνή μώλωπες, απώλεια μυϊκής και οστικής μάζας, υπέρταση, διαβήτης και υποκαλιαιμία. Η ACTH μπορεί να είναι ή αυξημένη ή μειωμένη.

► Νόσος Addison - Μειωμένη κορτιζόλη, αλδοστερόνη φυσιολογική ή μειωμένη, υπογλυκαιμία, υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία, αυξημένη ουρία. Στην οξεία φάση παρατηρούνται κοιλιακό άλγος, έμετος, αφυδάτωση και υπόταση και στη χρόνια φάση παρατηρούνται κόπωση, ανορεξία, απώλεια βάρους, υπερχρωμάτωση και ορθοστατική υπόταση.

Χειρουργική αντιμετώπιση

- Σύνδρομο Conn's λόγω μονήρους αδενώματος των επινεφριδίων (στο 60% των περιπτώσεων) ή πιο σπάνια καρκινώματος.
- Σύνδρομο Cushing's λόγω μικροαδενώματος ή καρκινώματος (20%-30%)
- Φαιοχρωμοκύττωμα.
- Νευροβλάστωμα.
- Adrenocortical carcinoma.

Αναισθησιολογική αντιμετώπιση

Φαιοχρωμοκύττωμα

Προεγχειρητικός έλεγχος: Περίπου 50% των θανάτων που σχετίζονται με φαιοχρωμοκύττωμα συμβαίνουν κατά την εισαγωγή στην αναισθησία επεμβάσεων για μη σχετικές αιτίες. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει τον ρόλο του αναισθησιολόγου τόσο ενδοεγχειρητικά όσο και κατά την προεγχειρητική προετοιμασία. Τα συνήθη συμπτώματα των ασθενών λόγω έκκρισης κατεχολαμινών είναι κεφαλαλγία, ταχυκαρδία και εφίδρωση με παρατεταμένη ή παροξυσμική υπέρταση και ταχυαρρυθμία στο καρδιογράφημα. Το 30% των ασθενών παρουσιάζονται με δυσλειτουργία της αριστερής καρδιάς λόγω καρδιομυοπάθειας. Υπογλυκαιμία που χρήζει προεγχειρητικής χορήγησης υγρών και διεγχειρητικής τοποθέτησης αρτηριακής γραμμής και κεντρικής γραμμής για παρακολούθηση. Συνιστάται προεγχειρητικός καρδιακός έλεγχος με υπέρηχο καρδιάς. Είναι επίσης απαραίτητος βασικός νευρολογικός έλεγχος με λήψη λεπτομερούς ιστορικού και εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας με εργαστηριακό έλεγχο. Στενή παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης και θεραπεία με ινσουλίνη όπου είναι αναγκαία. Το φαιοχρωμοκύττωμα μπορεί να σχετίζεται με σύνδρομο MEN 2, στα πλαίσια του οποίου μπορεί να συνυπάρχει και καρκίνος του θυρεοειδούς, καθιστώντας αναγκαία προσεκτική εκτίμηση του αεραγωγού για τον αποκλεισμό μετατόπισης της τραχείας λόγω όγκου. Η ενδεδειγμένη προεγχειρητική προετοιμασία του ασθενούς

με φαιοχρωμοκύττωμα περιλαμβάνει επαρκή αναπλήρωση υγρών και συμπαθητικολυτική θεραπεία με α και β αναστολείς. Η φαινοξυβενζαμίνη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε συνδυασμό με β αναστολείς για αποφυγή ανεπιθύμητης ταχυκαρδίας. Η μη αναστρεψιμότητα του αποκλεισμού των υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα μετεγχειρητική παρατεταμένη υπόταση μετά την αφαίρεση του όγκου. Η δοξαζοσίνη λόγω του αναστρέψιμου αποκλεισμού των υποδοχέων και της συνάφειάς της με τους α1 υποδοχείς δεν απαιτεί ταυτόχρονη χορήγηση β αναστολέων.

Ενδοεγχειρητικά: Η ενδεδειγμένη μορφή αναισθησίας είναι γενική αναισθησία με ενδοτραχειακή διασωλήνωση, με ή χωρίς χρήση επισκληριδίου. Ο πρωταρχικός στόχος παραμένει η σωστή διαχείριση των αναμενόμενων συμπαθητικών διεγέρσεων με έκκριση κατεχολαμινών. Παρόλη την προεγχειρητική θεραπεία με αναπλήρωση υγρών και α αναστολείς, οι διακυμάνσεις της πίεσης είναι συχνές και αναμενόμενες. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης ο αναισθησιολόγος πρέπει να είναι σε θέση να προβλέψει ερεθίσματα που μπορεί να οδηγήσουν σε διέγερση του συμπαθητικού, όπως διασωλήνωση, αλλαγή θέσης του ασθενούς, χειρουργική τομή και χειρουργικός χειρισμός του όγκου. Η προνάρκωση με βενζοδιαζεπίνες όπως η μιδαζολάμη, μπορεί να ηρεμήσει τον αγχώδη ασθενή και σε συνδυασμό με τοπική αναισθησία κατά την τοποθέτηση αρτηριακής, κεντρικής γραμμής και επισκληριδίου και μειώνει απότομες αλλαγές της πίεσης προ της εισαγωγής στην αναισθησία. Προ της εισαγωγής στην αναισθησία συνιστάται μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης <110mm Hg. με χρήση διλτιαζέμης. Συνιστάται αποφυγή της κεταμίνης λόγω διέγερσης του συμπαθητικού. Για τον ίδιο λόγο συνιστάται η χρήση ισοφλουρανίου ή σεβοφλουρανίου αντί του δεσφλουρανίου, αν και όλα τα πτητικά αναισθητικά έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στο παρελθόν. Για μυοχάλαση προτιμάται ροκουρόνιο. Κατά τη διάρκεια του χειρουργείου οι υπερτασικές κρίσεις αντιμετωπίζονται με προσθήκη οπιοειδών ή χρήση διλτιαζέμης. Σύμφωνα με την πείρα μας συχνά χρειάζονται υψηλές δόσεις διλτιαζέμης (μεχρι και 300mg) ενδοεγχειρητικά για αντιμετώπιση της υπέρτασης και αυστηρή αποφυγή παράλληλης χρήσης β-αναστολέων για αποφυγή πλήρη καρδιακού αποκλεισμού. Αν αυτή η αντιμετώπιση δεν είναι επαρκής, απαιτείται προσωρινή διακοπή των χειρουργικών χειρισμών.

Μετεγχειρητικά: Συνέχιση της αναπλήρωσης υγρών και τακτικός έλεγχος ηλεκτρολυτών και γλυκόζης, καθώς και

ανάλογη αντιμετώπιση υπότασης (που είναι το πιο σύνηθες) ή εμμένουσας υπέρτασης.

Σύνδρομο Conn's

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό παρουσιάζουν υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία, αλκάλωση, αδυναμία, παραισθησίες, τέτανο, πολυουρία από νεφροπάθεια και υπέρταση ανθεκτική στη θεραπεία. Η κατακράτηση υγρών λόγω απορρόφησης νατρίου από τα νεφρά οδηγεί σε αύξηση του όγκου του αίματος μέχρι και 30% με πιθανότητα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Στο καρδιογράφημα παρατηρούνται αρρυθμίες με ανεστραμμένα T και U κύματα λόγω ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Χρόνια υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε καρδιομυοπάθεια λόγω ίνωσης, νεφροπάθεια και μείωσης της εκκρινόμενης ινσουλίνης.

Προεχειρητικός έλεγχος: Στόχος του προεχειρητικού ελέγχου σε αυτούς τους ασθενείς είναι η διόρθωση της υπέρτασης, η βελτιστοποίηση της καρδιακής λειτουργίας, η αποκατάσταση του φυσιολογικού όγκου αίματος και η διόρθωση οξεοβασικών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η συνήθης θεραπεία είναι η χορήγηση σπιρονολακτόνης που είναι ανταγωνιστής της αλδοστερόνης, για τουλάχιστον μία με δύο εβδομάδες προεχειρητικά. Μετά την υπέρταση, η συνηθέστερη αιτία επιλοκών είναι η υποκαλιαιμία. Η υποκαλιαιμία πρέπει να διορθώνεται προεχειρητικά με αργούς ρυθμούς για αποφυγή της καρδιακής τοξικότητας, κάτι που επιτυγχάνεται δύσκολα χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μαγνησίου. Πιθανή υπογκαιμία από χρήση διουρητικών πρέπει επίσης να διορθώνεται προεχειρητικά.

Ενδοεχειρητικά: Γενική αναισθησία με ενδοτραχειακή διασωλήνωση είναι η πιο συχνή μέθοδος. Αν χρησιμοποιηθεί επισκληρίδιος πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην αναπλήρωση των υγρών προεχειρητικά για αποφυγή σοβαρής υπότασης λόγω συμπαθεκτομής. Χορήγηση βενζοδιαζεπινών, όπως η μιταζολάμη, μπορεί να βοηθήσει τον αγχώδη υπερτασικό ασθενή πριν από την έναρξη της αναισθησίας. Προνάρκωση με οποιοσδήποτε πρέπει να δίνεται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν μυϊκή αδυναμία. Μυοχαλαρωτικά πρέπει να χρησιμοποιούνται προσεκτικά σε ασθενείς με μυϊκή αδυναμία: προτιμώνται φάρμακα βραχείας δράσεως όπως ροκουρόνιο και ταυτόχρονη παρακολούθηση με νευροδιεγέρτη. Όλα τα πτητικά αναισθητικά έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν (το σεβοφλουράνιο πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, λόγω πιθανής νεφροτοξικότητας). Αποφεύγεται ο υπεραερισμός καθώς μπορεί να επιδεινώσει αλκάλωση και υποκαλιαιμία. Συνιστάται αρτηριακή γραμμή και δύο μεγάλης διαμέτρου φλεβοκαθετήρες για παρακολούθηση και αναπλήρωση των υγρών και συνεχή μέτρηση γλυκόζης και ηλεκτρολυτών, κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Πριν από την αποσωλήνωση πρέπει να ελεγχθεί η ανάρρωση του ασθενή από τα μυοχαλαρωτικά και η δυνατότητά του να διατηρήσει μόνος του ανοιχτό τον αεραγωγό.

Μετεχειρητικά απαιτείται καλή παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών, καθώς υποκαλιαιμία μπορεί να παρουσιαστεί ακόμα και μία εβδομάδα μετεχειρητικά. Χρειάζεται επίσης συνεχής αναπλήρωση με στεροειδή, ανάλογα του μεγέθους της εκτομής, καθώς και συνεχιζόμενη φαρμακευτική αγωγή για πιθανή εμμένουσα υπέρταση.

Abstract

Psoma-Passiali M, Chrysostomou C. Modern anesthesia treatment of adrenal diseases. Iatrika Analekta, 2021; 20: 973-976

Adrenal gland surgery for hormonal secreting tumors presents unique challenges to the anaesthesiologist. A multidisciplinary approach is needed between the radiologist, endocrinologist, anaesthetist and surgeon. Preoperative assessment is crucial as endocrine diseases affect body water volume, electrolyte concentrations and cardiovascular stability. A solid anaesthetic strategy is needed for each patient as baseline anaesthetic challenges (i.e. airway management) exist in addition to the chaos caused by the hormonal disturbances of the endocrine tumor. This requires perioperative invasive cardiovascular monitoring, preoperative hormonal suppression, perioperative correction of volume and electrolyte deficits and postoperative hormonal supplementation as the other adrenal gland is dormant.

Βιβλιογραφία

1. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. *Prevalence of clinically unusual pheochromocytoma: Review of a 50-year autopsy series.* Mayo Clin Proc 1981; 56: 354-360
2. Prys-Roberts C. *Pheochromocytoma - recent progress in its management.* Br J Anaesth 2000; 85: 44-57.
3. Weigel RJ, Oberhelman HA, Steven K. *Endocrine surgery -adrenalectomy.* In: Jaffe RA, Samuels SI (eds) *Anesthesiologist's manual of surgical procedures, 2nd edn.* Lippincott Williams and Wilkins, 1999, Philadelphia, PA; 481-484.
4. Hull CJ. *Pheochromocytoma: diagnosis, pre-operative preparation, and anesthetic management.* Br J Anaesth 1986; 58: 1.453-1.468.
5. Mihm PG. *Pulmonary artery pressure monitoring in patients with pheochromocytoma.* Anesth Analg 1983; 62: 1.129-1.133.
6. Stoelting RK, Dierdorf SF. *Endocrine disease - adrenal gland dysfunction.* In: Stoelting RK, Dierdorf SF (eds). *Anesthesia and co-existing disease, 4th edn.* Churchill Livingstone, Philadelphia, 2002; 425-434.
7. Iseri LT, Henderson HW, Derr JW. *The use of adrenergic drug, regitine, in pheochromocytoma.* Am Heart J 1951; 42: 129-136.
8. Witteles RM, Kaplan EL, Roizen MF. *Safe and cost effective preoperative preparation of patients with pheochromocytoma.* Anesth Analg 2000; 91: 302-304.
9. Hamilton CA, Dalrymple H, Reid JL. *Recovery in vivo and in vitro of α_1 -adrenoreceptor responses and radioligand binding after phenoxybenzamine.* J Cardiovasc Pharmacol 4 1982: S125-8.
10. Babamoto KS, Hirokawa WT. *Doxazosin: a new α_1 - adrenergic antagonist.* Clin Pharm 1992; 11: 415-427.
11. Steinsapir J, Carr AA, Prisant LM, et al. *Metyrosine and pheochromocytoma.* Arch Intern Med 1997; 158: 901-90.
12. Kinney MAO, Warner ME, van Heerden JA, et al. *Preanesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection.* Anesth Analg 2000; 91: 1.118-1.123
13. Bogdonoff DL. *Pheochromocytoma: Specialist cases that all must be prepared to treat?* J Cardiothor Vasc Anesth 2002; 16: 267-269.
14. Roizen MF. *Anesthetic complications of concurrent diseases.* In: Miller RD (ed) *Anesthesia, 5th edn.* Churchill Livingstone, Philadelphia PA, 2000; 903-1015.
15. Nicholas E, Deutschman CS, Allo M, et al. *Use of esmolol in the intraoperative management of pheochromocytoma.* Anesth Analg 1988; 67: 1.114-1.117.
16. Ryan T, Timoney A, Cunningham AJ. *Use of transesophageal echocardiography to manage betaadrenoreceptor block and assess left ventricular function in a patient with pheochromocytoma.* Br J Anaesth 1993; 70: 101-103.
17. Levin H, Heefetz M. *Phaeochromocytoma and severe protracted postoperative hypoglycemia.* Can J Anaesth 1990; 37: 477-478.
18. Winship SM, Winstanley JHR, Hunter JM. *Anaesthesia for Conn's syndrome.* Anaesthesia 1999; 54: 564-574.
19. Danforth DN, Orlando MM, Bartter FC, et al. *Renal changes in primary aldosteronism.* J Urol 1977; 117: 140-144.
20. Zannad F. *Aldosterone and heart failure.* Eur Heart J 1995; 16: 98-102.
21. Seidman PA, Kofke WA, Policare R, et al. *Anaesthetic complications of acromegaly.* Br J Anaesth 2000; 84: 179-182.
22. Weinberger MH, Grim CE, Hollifield JW, et al. *Primary hyperaldosteronism: diagnosis, localization and treatment.* Ann Intern Med 1979; 90: 386-395.
23. Gangat Y, Triner L, Baer L. *Primary aldosteronism with uncommon complications.* Anesthesiology 1976; 45: 542-544.
24. Wagner RL, White PF, Kan PB, et al. *Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate.* N Engl J Med 1984; 310: 1.415-1.421.
25. Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, et al. *Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism.* Arch Surg 1996; 131: 646-650.
26. Welbourn RB. *Survival and cause of death after adrenalectomy for Cushing's disease.* Surgery 1985; 97: 16-20.
27. Hiremath AS, Hillman DR, James AL, et al. *Relation between difficult tracheal intubation and sleep apnea.* Br J Anaesth 1998; 80: 606-611.
28. Vierra MA, Howard KH. *Operations for morbid obesity.* In: Jaffe RA, Samuels SI (eds) *Anesthesiologist's manual of surgical procedures, 2nd edn.* Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 1999; 352-356.
29. Berthoud MC, Peacock JE, Reilly CS. *Effectiveness of preoxygenation in morbidly obese patients.* Br J Anaesth 1991; 67: 464-466.
30. Stoelting RK, Dierdorf SF. *Nutritional diseases and inborn errors of metabolism - obesity.* In: Stoelting RK, Dierdorf SF (eds) *Anesthesia and co-existing disease, 4th edn.* Churchill Livingstone, Philadelphia, 2002; 441-451.

Σύγχρονη απεικόνιση των επινεφριδίων

Άνναμπελ Χόπκινς

Ακτινολόγος, Επιμελήτρια Τμήματος Αξονικού-Μαγνήτη ΥΓΕΙΑ - ΜΗΤΕΡΑ

abhopkin@gmail.com

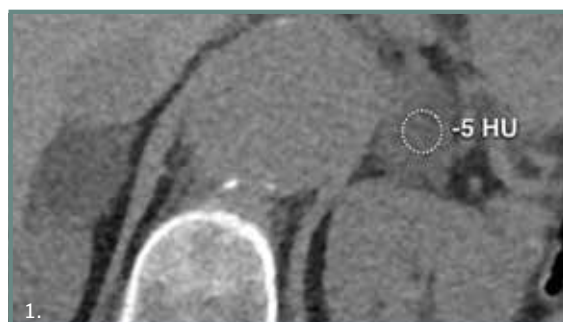
Η ραγδαία πρόοδος της τεχνολογίας και κατ' επέκταση των ακτινολογικών μεθόδων έχει οδηγήσει στην ολοένα και αυξανόμενη χρήση της απεικόνισης για τη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών. Ως αποτέλεσμα έχει πολλαπλασιαστεί η ανίχνευση τυχαίων μορφωμάτων στα επινεφρίδια (τυχαϊώματα). Από το σύνολο των Α.Τ. που διενεργούνται ημερησίως, στο 3%-7% θα ανευρεθεί μόρφωμα στα επινεφρίδια.

Στον ενήλικα προσεγγίζονται κατά κύριο λόγο με την εγκάρσια απεικόνιση, δηλαδή τον Αξονικό Τομογράφο (Α.Τ.) και τη Μαγνητική Τομογραφία (Μ.Τ.).

Στην Α.Τ. με πρωτόκολλο επινεφριδίων πραγματοποιείται απλή σάρωση χωρίς την ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου. Αξιολογούνται τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά (παρουσία λίπους, ασβεστώσεων, διαστάσεις κ.λπ.). Εν συνεχεία διενεργείται σάρωση κατόπιν της ενδοφλεβίου χορηγήσεως ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου στα 60-90 δευτερόλεπτα. Η τρίτη και τελευταία φάση αποτελείται από σάρωση μετά την πάροδο 15 λεπτών. Κατόπιν, με τη βοήθεια μαθηματικής πράξης, υπολογίζεται ο βαθμός έκπλυσης του σκιαγραφικού μέσου.

Ο αλγόριθμος: (μονάδες HU στη σάρωση 60-90 δευτ. - μονάδες HU στη σάρωση 15λεπτών) / (μονάδες HU στη σάρωση 60-90 δευτ. - μονάδες HU στη σάρωση χωρίς το σκιαγραφικό) x 100.

Στη Μ.Τ. λαμβάνεται και η ακολουθία χημικής μετατόπισης (chemical shift), που αποτελείται από δύο ακολουθίες: την εντός φάσης και την εκτός φάσης (in and out of



Εικ. 1. Μόρφωμα αριστερού επινεφριδίου. Α.Τ. χωρίς σκιαγραφικό. Πυκνότητες χαμηλότερες των 10 HU. Διάγνωση: Αδένωμα.

phase). Αναδεικνύει την παρουσία ενδοκυττάριου λίπους. Οι δομές με ενδοκυττάριο λίπος παρουσιάζουν πτώση του σήματος στην ακολουθία εκτός φάσης (out of phase).

Τα αδενώματα των επινεφριδίων αποτελούν το 75% των εστιακών βλαβών των επινεφριδίων. Αξιολογούνται αρχικά σε απλή Α.Τ. Ακολουθεί μέτρηση της πυκνότητας της βλάβης. Πυκνότητες ≤ 10 μονάδες HU δεν χρήζουν περαιτέρω ελέγχου και χαρακτηρίζονται λιποβριθή αδενώματα με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

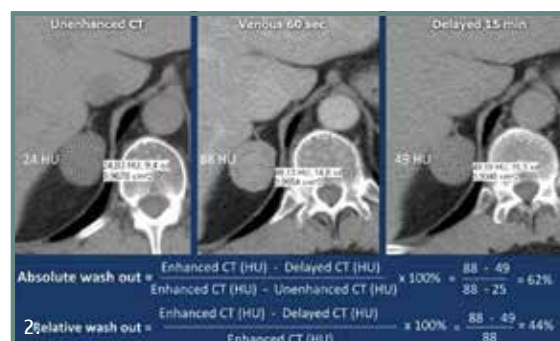
Εάν η πυκνότητα είναι >10 μονάδες HU, προχωράμε σε περαιτέρω έλεγχο, αναλόγως με τα χαρακτηριστικά της εν λόγω βλάβης (διαστάσεις, βαθμός ετερογένειας κ.λπ.)

Τα αδενώματα παρουσιάζουν γρηγορότερη έκπλυση συγκριτικά με τις μεταστάσεις.

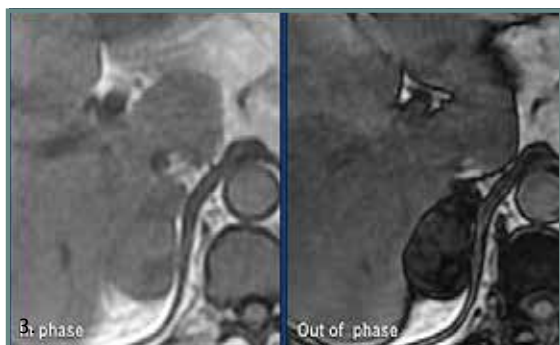
Η τιμή άνω του 60% θεωρείται διαγνωστική αδενώματος. Οι μεταστάσεις συνήθως παρουσιάζουν έκπλυση $<50\%$. Εξαιρεση αποτελούν οι μεταστάσεις από καρκίνο του νεφρού, που παρουσιάζουν έκπλυση παρόμοια με των αδενωμάτων. Οι τελευταίες συνήθως, όμως, παρουσιάζουν έντονη πρώιμη σκιαγραφική ενίσχυση (>120 HU). Η ανωτέρω μέθοδος έχει 98% ευαισθησία και 92% ειδικότητα.

Στη Μ.Τ. τα αδενώματα έχουν επίσης χαρακτηριστικά απεικόνιση. Παρουσιάζουν πτώση του σήματος στην ακολουθία εκτός φάσης (out of phase) λόγω της παρουσίας ενδοκυττάριου λίπους

Τα μυελολιπώματα είναι επίσης καλοήθεις βλάβες, οι



Εικ. 2. Α.Τ. με πρωτόκολλο επινεφριδίων. Μόρφωμα στο δεξιό επινεφρίδιο με άτυπα χαρακτηριστικά στην απλή Α.Τ. Έντονη πρόσληψη του σκιαγραφικού στην πρώτη φάση. Έκπλυση στην καθυστερημένη. Τιμή 62% άρα ανώτερη του 60. Διάγνωση: Αδένωμα.



Εικ. 3. Μόρφωμα δεξιού επινεφριδίου. Ακολουθίες χημικής μετατόπισης. Πτώση του σήματος σε ακολουθία εκτός φάσης. Διάγνωση: Αδένωμα.

οποίες ανευρίσκονται και αυτές σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ως τυχαιώματα, όμως πολύ πιο σπάνιες. Εμπειρικοί ώριμα λιποκύτταρα. Ως εκ τούτου, κατά τη μέτρηση πυκνοτήτων στην απλή Α.Τ. τα μυελολιπώματα παρουσιάζουν εσωτερικές πυκνότητες ισοδύναμες με αυτές του λίπους (-120 έως -90 HU). Το ποσοστό του λίπους μπορεί να διαφέρει από στικτές νησίδες έως να καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος της βλάβης. Αν το μόρφωμα έχει μεγάλες διαστάσεις, μπορεί να συνυπάρχουν υπέρπυκνα στοιχεία ενδοπαρεγχυματικά, καθότι οι ευμεγέθεις βλάβες δύναται να αιμορραγήσουν. Επίσης, δύναται να φέρουν ασβετώσεις.

Αντίστοιχα, στη Μ.Τ. η ανάδειξη παρουσίας λιποκυττάρων είναι ουσιαστικά διαγνωστική του μυελολιπώματος. Το λίπος έχει υψηλό σήμα σε ακολουθίες T1 και T2. Στις ακολουθίες συμπίεσης του λίπους παρατηρείται πτώση του σήματος.

Άλλες καλοήθεις αλλοιώσεις είναι οι απλές κύστεις, οι οποίες ανευρίσκονται σε ποσοστό <1% στα επινεφρίδια. Στην αξονική τομογραφία απεικονίζεται υπόπυκνη αλλοίωση στην ανατομική θέση του επινεφριδίου με πυκνότητες κοντά στο 0 (-10 έως +10HU). Για να τα διαφοροδιαγνώσουμε από τα αδενώματα, χορηγούμε ενδοφλεβίως ιωδιούχο σκιαγραφικό μέσο. Οι απλές κύστεις δεν προσλαμβάνουν το σκιαγραφικό μέσο.

Στη Μ.Τ. οι απλές κύστεις έχουν υψηλό σήμα σε ακολουθία T2, χαμηλό σε ακολουθία T1 και αντίστοιχα, όπως και στην Α.Τ., μετά τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας δεν παρουσιάζουν σκιαγραφική ενίσχυση.

Το φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα, αν και σπάνιος όγκος, είναι εξαιρετικά κακοήθης. Μπορεί να είναι ορμονοπαγωγός ή όχι. Συσχετίζεται με ορισμένα σύνδρομα (όπως Li Fraumeni, multiple endocrine neoplasia type I). Τόσο

στην Α.Τ. όσο και στη Μ.Τ. τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά συνοψίζονται σε μια συνήθως ευμεγέθη μάζα (>6 εκ.) με ανώμαλα όρια και ανομοιογένεια στο παρέγχυμά της. Η ανομοιογένεια έγκειται στη συνύπαρξη συμπαγών και νεκρωτικών στοιχείων, αλλά και στην ύπαρξη αιμορραγικών στοιχείων και ασβετώσεων.

Η διήθηση παρακείμενων δομών κατά συνέχεια ιστών, όπως είναι η νεφρική φλέβα, η κάτω κοίλη φλέβα και το ήπαρ, είναι σχετικά συχνή. Οι πιο συχνές εστίες μετάστασης, εκτός από τους λεμφαδένες, είναι οι πνεύμονες, το ήπαρ και τα οστά.

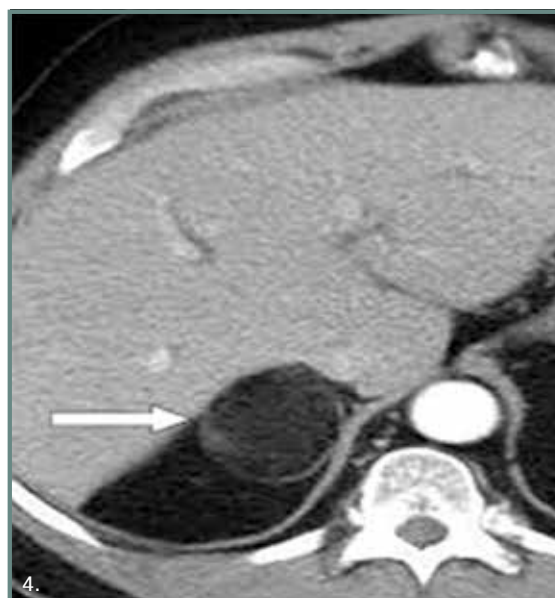
Μεταστάσεις

Οι μεταστάσεις στα επινεφρίδια είναι η πιο συχνή κακοήθης αλλοίωση των επινεφριδίων. Τα νεοπλάσματα που παρουσιάζουν μεταστάσεις στα επινεφρίδια συχνότερα είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, του εντέρου, του μαστού και του παγκρέατος.

Το συνθηθέστερο εύρημα για τη διάγνυσή τους είναι η εμφάνιση μορφώματος που δεν υπήρχε σε προηγούμενους ελέγχους, το οποίο προοδευτικά αυξάνεται σε διαστάσεις.

Όταν δεν υπάρχουν προηγούμενοι έλεγχοι, σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο για τη διαφοροδιάγνωση των μεταστάσεων ή ενός μικρού φλοιοεπινεφριδιακού καρκινώματος από ένα αδένωμα φτωχό σε λίπος είναι η Α.Τ. με πρωτόκολλο επινεφριδίων.

Στη Μ.Τ. οι μεταστάσεις δεν έχουν ειδικά απεικονιστικά



Εικ. 4. Μόρφωμα δεξιού επινεφριδίου με πυκνότητες παραλήσιες του λίπους. Διάγνωση: Μυελολίπωμα.



Εικ. 5. Μόρφωμα αριστερού επινεφριδίου με πυκνότητες παραπλήσιες του ύδατος. Δεν παρουσιάζει πρόσληψη μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου. Διάγνωση: Κύστη.

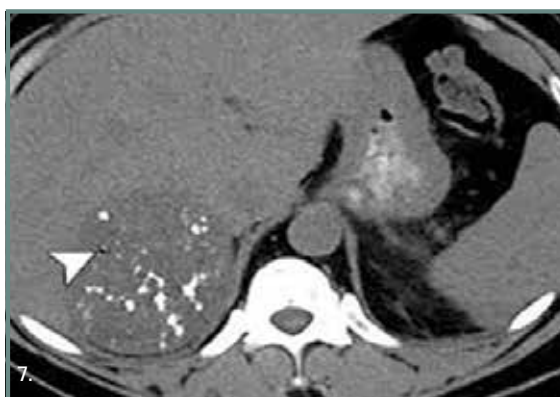


Εικ. 6. Παρουσία αδρών ασβεστώσεων στο δεξιό επινεφρίδιο από παλαιά αιμορραγία.

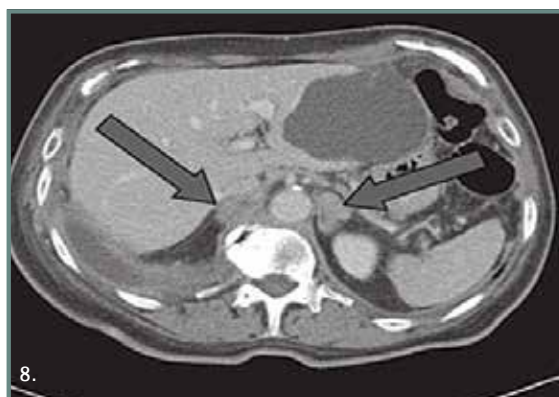
χαρακτηριστικά. Αν, όμως, μια εστιακή αλλοίωση παρουσιάσει πτώση του σήματος στην ακολουθία εκτός φάσης (out of phase), τότε μπορεί με ασφάλεια η εστιακή αλλοίωση να θεωρηθεί ως αδένωμα, καθότι οι μεταστάσεις συνήθως δεν παρουσιάζουν πτώση του σήματος σε αυτή την ακολουθία.

Η συνεισφορά του PET/CT στον εντοπισμό των μεταστάσεων και των κακοηθών βλαβών είναι ως γνωστών υψηλής διαγνωστικής αξίας. Οι κακοήθεις αλλοιώσεις των επινεφριδίων παρουσιάζουν υψηλή πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου και ειδικότερα υψηλότερη του ήπατος, σε ποσοστό που αγγίζει το 90% στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα.

Αξίζει, όμως, να σημειωθεί περιορισμός της μεθόδου σε αιμορραγικές μεταστάσεις, μεταστάσεις με νέκρωση, αλλά και μεταστάσεις από νεφροκυτταρικό καρκίνο, νευροενδοκρινείς όγκους ή μεταστάσεις σε πολύ πρώιμη φάση, όπου παρατηρούνται σημαντικά ποσοστά ψευδώς αρνητικά.



Εικ. 7. Ανομοιογενές ευμέγεθες μόρφωμα στο δεξιό επινεφρίδιο. Χειρουργική εξαίρεση χωρίς βιοψία. Διάγνωση: Φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα.



Εικ. 8. Μορφώματα σε αμφότερα τα επινεφρίδια σε ασθενή με ογκολογικό υπόβαθρο. Αποτελούν νέο εύρημα συγκριτικά με προηγούμενους απεικονιστικούς ελέγχους. Διάγνωση: Μεταστάσεις.

Φαιοχρωμοκύττωμα

Το φαιοχρωμοκύττωμα, ο γνωστός όγκος του 10% (είναι 10% αμφοτερόπλευρο, 10% κακοήθες, 10% εμφανίζεται σε παιδιά και 10% εξωεπινεφριδιακό) είναι σπάνιος όγκος και απαντά στο 0,05% του πληθυσμού και στο 0,1%-0,6% των υπερτασικών ασθενών.

Η Α.Τ. έχει 89% ευαισθησία στην εντόπισή τους. Εμφανίζονται συνήθως ως ευμεγέθεις ετερογενείς μάζες με περιοχές νέκρωσης και κυστικής εκφύλισης. Σε ένα μικρό ποσοστό δύναται να φέρουν ασβεστώσεις.

Παρουσιάζουν έντονη σκιαγραφική ενίσχυση στην αρτηριακή φάση (τουλάχιστον 110 HU), έχουν εντονότερη σκιαγραφική ενίσχυση σε πυλαία φάση και μπορεί να παρουσιάζουν έκπλυση παρόμοια με αυτή των αδενωμάτων (>60%)

Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι η παλαιά πλέον πεποίθηση ότι η παρουσία φαιοχρωμοκυττώματος αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση ιωδιούχου σκιαγρα-

φικού μέσου, μετά από μελέτες δεν υποστηρίζεται και ως εκ τούτου δεν συμπεριλαμβάνεται πλέον ως αντένδειξη στη χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου.

Στην Μ.Τ. το φαιοχρωμοκύττωμα έχει χαμηλό σήμα στην ακολουθία T1 και εκσεσημασμένα υψηλό σε ακολουθία T2 (lightbulb sign). Βεβαίως, ο βαθμός ετερογένειας του σήματος επηρεάζεται από την παρουσία νέκρωσης και εκφύλισης. Δεν παρουσιάζει πτώση του σήματος στην ακολουθία χημικής μετατροπής. Σκιαγραφείται ετερογενώς μετά τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας και διατηρεί για μεγάλο διάστημα τη σκιαγραφική ενίσχυση (έως και 50 λεπτά).

Το 18F-Dopa PET παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στο φαιοχρωμοκύττωμα, με βάση τις αρχικές μελέτες. Το Gallium-68 DOTATATE PET/CT υποστηρίζεται για τη μεγάλη ευαισθησία του. Η χρήση της πυρηνικής ιατρικής για τον εντοπισμό εξω-επινεφριδιακών εντοπίσεων έχει αποδειχθεί μεγάλης αξίας.

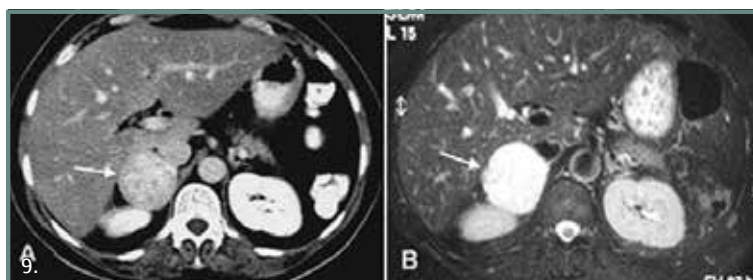
Έχοντας αναλύσει τις βασικότερες βλάβες των επινεφριδίων, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι δύο βλάβες διαφορετικής ιστολογικής ταυτότητας δύναται να συνυπάρχουν και μάλιστα σε επαφή ή μία με την άλλη. Αν και σπάνιο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να εφαρμόζονται τα παραπάνω διαγνωστικά κριτήρια για τον χαρακτηρισμό της καθεμίας.

Το Αμερικάνικο Κολλέγιο της Ακτινολογίας (ACR) και η Επιτροπή Τυχαίων Ακτινολογικών Ευρημάτων το 2017 αναθεώρησαν τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αλγοριθμική προσέγγιση των τυχαιωμάτων (incidentalomas) στα επινεφρίδια.

Συνοψίζοντας το πρωτόκολλο του Αμερικάνιου Κολλεγίου Ακτινολογίας:

Πότε δεν απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση;

- ▶ Εάν η βλάβη είναι μικρότερη του 1 εκ. σε εγκάρσιες τομές.
- ▶ Το αδένωμα, η κύστη και το μυελολίπωμα.
- ▶ Το επασβεστωμένο μόρφωμα, το πιθανότερο πρόκειται



Εικ. 9. Α. Α.Τ. μετά από χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου. Ευμέγεθες μόρφωμα δεξιού επινεφριδίου, που παρουσιάζει έντονη ετερογενή πρόσληψη σκιαγραφικού μέσου. Β. Μ.Τ. ακολουθία T2 με καταστολή του λίπους. Έντονα υψηλό σήμα (lightbulb sign). Διάγνωση: Φαιοχρωμοκύττωμα.

για παλαιά αιμορραγική βλάβη ή αποπιτανωμένο μεταλλομώδες κοκκίωμα.

- ▶ Εάν η βλάβη είναι >1 εκ. και <4 εκ., δεν παρουσιάζει κανένα από τα ανωτέρω καλοήθη χαρακτηριστικά, όμως παραμένει σταθερή για 1 έτος.

Απεικονιστικά ευρήματα που καθιστούν μια βλάβη ύποπτη κακοήθειας είναι

- ▶ Να μην υπήρχε σε προηγούμενους απεικονιστικούς ελέγχους.
- ▶ Να παρουσιάζει αύξηση στις διαστάσεις της.

Στην τελευταία περίπτωση, σε ασθενείς χωρίς ογκολογικό υπόβαθρο, απαιτείται ενδοκρινολογική αξιολόγηση. Αν τίθεται υπόνοια πρωτοπαθούς βλάβης, ένδειξη έχει η εξαίρεση χωρίς προηγούμενη βιοψία.

Αν, λοιπόν, το τυχαίο μόρφωμα δεν φέρει κάποιο από τα ανωτέρω «διαγνωστικά κριτήρια καλοήθειας», τότε συνιστάται επανέλεγχος κατόπιν 12μήνου εάν η εγκάρσια διάμετρος της δεν ξεπερνά τα 2 εκ. Αν η διάμετρος ξεπερνά τα 2 εκ. και όχι τα 4 εκ., ένδειξη έχει η διενέργεια Α.Τ. με πρωτόκολλο επινεφριδίων. Αν ένα τυχαίο μόρφωμα επινεφριδίου έχει εγκάρσια διάμετρο >4 εκ., χωρίς καλοήθη απεικονιστικά χαρακτηριστικά και ο ασθενής δεν έχει ογκολογικό υπόβαθρο, η σύσταση είναι η χειρουργική εκτομή, χωρίς προηγούμενη βιοψία.

Abstract

Hopkins A. Modern imaging for the evaluation of the adrenal glands. *Iatrika Analekta*, 2021; 20: 977-981

The vast evolution of technology and therefore of the radiological tools has lead to the increasing use of imaging for diagnostic reasons. As a result the incidental discovery of adrenal lesions has become very frequent. In most cases the lesions are non-functioning adrenal adenomas. A new lesion in a patient with oncological background could represent a metastasis. Lesions such as a pheochromocytoma or adrenocortical carcinoma require effective treatment. Therefore the knowledge of the evident-based guidelines for the approach to adrenal lesions is essential to every radiologist. The differential in some cases can be determined based solely on an unenhanced Computer Tomography image. Otherwise an algorithm based on the Hounsfield units of the lesion before and after the administration of iodine contrast agent, in specific timepoints, can recommend a possible diagnosis. Imaging features in Magnetic Resonance Imaging can also be very helpful. Indeterminate lesions may require follow up.

Βιβλιογραφία

1. Blake M, Cronin C, Boland G. *Adrenal Imaging. American Journal of Roentgenology*, 2010; 194: 1.450-1.460. doi: 10.2214/AJR.10.4547.
2. Panda A, Das CJ, Dhamija E, et al. *Adrenal imaging (Part 1): Imaging techniques and primary cortical lesions. Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19: 8-15. doi: 10.4103/2230-8210.146858. PMID: 25593820; PMCID: PMC4287786
3. Willatt J, Chong S, Ruma JA, et al. *Incidental Adrenal Nodules and Masses: The Imaging Approach. Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 410185. doi:10.1155/2015/410185.
4. Panda A, Das CJ, Dhamija E, et al. *Adrenal imaging (Part 1). Imaging;* 19: 8-15. doi: 10.4103/2230-8210.146858. PMID: 25593820; PMCID: PMC4287786.
5. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. *Adrenal Incidentaloma. Endocr Rev.* 2020; 41: 775-820. doi:10.1210/endo/bnaa008. PMID: 32266384; PMCID: PMC7431180.
6. Dong A, Cui Y, Wang Y, et al. *(18)F-FDG PET/CT of Adrenal Lesions. American Journal of Roentgenology.* 2014; 203: 245-252. doi: 10.2214/AJR.13.11793.
7. Akku G, Güney IB, Ok F, et al. *Diagnostic efficacy of 18F-FDG PET/CT in patients with adrenal incidentaloma. Endocr Connect.* 2019; 8: 838-845. doi: 10.1530/EC-19-0204. PMID: 31137014; PMCID: PMC6599076.
8. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, et al. *Pheochromocytoma: a review. Maturitas.* 2014; 77: 229-38. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.12.009. Epub 2014 Jan 5. PMID: 24472290.

Σύγχρονη αντιμετώπιση της νόσου Cushing

Παναγιώτης Νομικός

Νευροχειρουργός, Διευθυντής Α' Νευροχειρουργικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

pnomikos@hygeia.gr

Το Σύνδρομο Cushing (Σ.Σ.) είναι μια σπάνια ασθένεια η οποία συνοδεύεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα και περιλαμβάνει τις κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας υπερκορτιζολαιμίας. Η επίπτωση του Σ.Σ. εκτιμάται ότι ισούται με 1-3 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού ετησίως, ενώ ο επιπολασμός του είναι περίπου 40 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Εμφανίζεται 3 φορές συχνότερα στις γυναίκες. Χωρίς θεραπεία οδηγεί σε θάνατο κυρίως λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών, λοιμώξεων και ψυχιατρικών διαταραχών.

Το σύνδρομο στο 80% των περιπτώσεων οφείλεται σε υπερέκκριση ACTH (ACTH εξαρτώμενο Σ.Σ., πίνακας 1) κυρίως από αδενώματα της υπόφυσης, κατάσταση η οποία ορίζεται ως νόσος Cushing (N.C.) και περιγράφηκε για 1η φορά το 1932 από τον πρωτοπόρο Αμερικανό νευροχειρουργό Harvey Cushing. Οι λοιπές αιτίες του Σ.Σ. αναφέρονται στον Πίνακα 1 και δεν αποτελούν αντικείμενο της δημοσίευσης.

Συμπτώματα

Η χρόνια υπερκορτιζολαιμία προκαλεί πληθώρα συμπτωμάτων: αύξηση σωματικού βάρους με κεντρική παχυσαρκία, πανσελινοειδές προσώπιο, ύψος βουβάλου, ερυθροϊώδεις ραβδώσεις του δέρματος της κοιλιάς ή των άκρων, εκχυμώσεις και λέπτυνση δέρματος, ακμή και υπερτρίχωση.

Επίσης, προκαλεί βιοχημικές διαταραχές, όπως σακχαρώδη διαβήτη, υποκαλιαιμία, δυσλιπιδαιμία, οστεοπόρωση, νεφρολιθίαση, διαταραχές ηπκτικότητας, όπως επίσης και υπέρταση, κατάθλιψη, αμηνόρροια, διαταραχή libido και συχνές λοιμώξεις συνεπεία καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος.

Διάγνωση

Η διάγνωση του Σ.Σ. είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Τα συμπτώματα είναι συχνά μη ειδικά. Καμία αιματολογική εξέταση ή δοκιμασία δεν συνδυάζει από μόνη της τη βέλτιστη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της υπερκορτιζολαιμίας και τον προσδιορισμό της αιτιολογίας της. Επιπλέον,

η απεικόνιση της υπόφυσης και των επινεφριδίων συχνά προκαλεί σύγχυση. Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η συστηματική διερεύνηση μέσω των διαθέσιμων μετρήσεων και δοκιμασιών.

Το πρώτο διαγνωστικό βήμα είναι η τεκμηρίωση της διάγνωσης της ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας. Για τον σκοπό αυτό είναι διαθέσιμες οι παρακάτω μετρήσεις:

- ▶ ημερήσιος ρυθμός κορτιζόλης στον ορό και στο σάλιο,
- ▶ μέτρηση ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου,
- ▶ δοκιμασία καταστολής με 0,5-1 mg δεξαμεθαζόνης κατά την διάρκεια της νύκτας,
- ▶ δοκιμασία καταστολής με 2 mg δεξαμεθαζόνης σε 48h.

Κατά το δεύτερο διαγνωστικό βήμα καθορίζεται η αιτία μεταξύ του ACTH εξαρτώμενου και του ACTH ανεξάρτητου Σ.Σ. μέσω:

- ▶ μέτρησης των επιπέδων ACTH,
- ▶ μεγάλης καταστολής με δεξαμεθαζόνη,
- ▶ δοκιμασίας CRH,
- ▶ δοκιμασίας δεσμοπρεσσίνης,
- ▶ ακτινολογικής απεικόνισης (μαγνητική τομογραφία υπόφυσης, CT ή MRI θώρακα, κοιλιάς, octreoscan).

Στη Νόσο Cushing (αδένωμα υπόφυσης) διαπιστώνεται διαταραχή του ημερήσιου ρυθμού κορτιζόλης, αυξημένη τιμή ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24h, απουσία καταστολής της κορτιζόλης ορού κατά τη δοκιμασία μικρής καταστολής και >50% καταστολή στη δοκιμασία μεγάλης καταστολής με δεξαμεθαζόνη, >50% αύξηση τιμών ACTH

Πίνακας 1	Αιτίες του Συδρόμου Cushing	
ACTH εξαρτώμενο Σ. Cushing (80%)	ACTH μη εξαρτώμενο Σ. Cushing (20%)	Ψευδο - Cushing
Νόσος Cushing - ACTH αδένωμα υπόφυσης (85%)	Αδένωμα επινεφριδίου	Παχυσαρκία
Έκτοπη υπερέκκριση ACTH (15%)	Καρκίνωμα επινεφριδίου	Αλκοολισμός
	Αμφοτερόπλευρη υπερπλασία επινεφριδίων Ιατρογενές Σ. Cushing	Κατάθλιψη

και >20% αύξηση των τιμών κορτιζόλης κατά τις δοκιμασίες CRH (100μg i.v) ή και δεσμοπρεσσίνης (10μg i.v.).

Ακολουθεί απεικονιστική διερεύνηση μέσω μαγνητικής τομογραφίας υπόφυσης. Η ευαισθησία της μεθόδου υπολογίζεται σε 60% και η ειδικότητά της σε 85% καθώς συνήθως πρόκειται περί μικροαδενωμάτων, η απεικονιστική εντόπιση των οποίων είναι ιδιαίτερα δυσχερής σε μεγέθη <6 χιλ., ενώ σε 7%-10% του γενικού πληθυσμού σε μαγνητικές τομογραφίες τίθεται η υποψία παρουσίας μικροαδενωμάτων υπόφυσης. Επί αρνητικής μαγνητικής τομογραφίας ακολουθεί αμφοτερόπλευρος καθετηριασμός των κάτω λιθοειδών κόλπων. Ο λόγος ACTH λιθοειδών/περιφερικού αίματος >2 συνηγορεί υπέρ N.C., ενώ ο λόγος ACTH δεξιού/αριστερού λιθοειδούς >1,4 είναι ενδεικτικός της πλευράς εντόπισης του αδενώματος εντός του αδένου της υπόφυσης.

Θεραπεία

Ο στόχος της θεραπευτικής προσέγγισης είναι ο βιοχημικός έλεγχος της νόσου με συνέπεια την αναστροφή των κλινικών χαρακτηριστικών, την εξάλειψη της νοσηρότητας και τον μακροχρόνιο έλεγχο της χωρίς υποτροπή.

Θεραπεία 1ης επιλογής αποτελεί η χειρουργική επέμβαση (διασφηνοειδική εξαίρεση του αδενώματος) λόγω της αμεσότητας του αποτελέσματος και του ιδιαίτερα υψηλού ποσοστού ελέγχου της νόσου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μικροαδενώματα. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται ποσοστά ίασης μεταξύ 60%-90% σε μικροαδενώματα και 30%-50% σε μακροαδενώματα. Το χαμηλότερο ποσοστό ίασης των μακροαδενωμάτων οφείλεται στη διηθητική τους επέκταση στους γειτονικούς ιστούς, κυρίως στους σπραγγώδεις κόλπους. Επίσης έχει διαπιστωθεί ότι το ποσοστό ίασης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό και από την πείρα του χειρουργού με την επιτέλεση της συγκεκριμένης επέμβασης. Ο κίνδυνος υποτροπής μετά από επιτυχές χειρουργείο είναι ιδιαίτερα υψηλός και υπολογίζεται σε 25%. Προγνωστικοί παράγοντες μακροχρόνιου βιοχημικού ελέγχου και απο-

φυγής υποτροπής θεωρούνται οι κάτω των φυσιολογικών ορίων άμεσα μετεγχειρητικές τιμές κορτιζόλης και ACTH, η φυσιολογική καταστολή κατά τη δοκιμασία 1 mg δεξαμεθαζόνης και η απουσία διέγερσης κατά τη δοκιμασία δεσμοπρεσσίνης.

Στην Α΄ Νευροχειρουργική Κλινική του ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ έχουν αντιμετωπιστεί χειρουργικά 94 ασθενείς με N.C. στο διάστημα 2005-2019. Επρόκειτο περί 82 ασθενών με μικροαδενώματα και 12 ασθενείς με μακροαδενώματα. Το ποσοστό άμεσης ομαλοποίησης της υπερέκκρισης ACTH και της υπερκορτιζολαιμίας ήταν 89% στους ασθενείς με μικροαδενώματα και 16,6% στους ασθενείς με μακροαδενώματα (Πίνακας 2).

Επιπλοκές ήταν η μόνιμη επιδείνωση της υποφυσιακής λειτουργίας (άποιος διαβήτης) (n=3), η παροδική υπονατριαιμία στα πλαίσια συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (n=2), και ρινορραγία σε 1 ασθενή. Δεν παρατηρήθηκαν μετεγχειρητικές λοιμώξεις, επιδείνωση της όρασης ή ρινόρροια.

Εμμένουσα ή υπολειμματική νόσος

Επί εμμένουσας ή υπολειμματικής νόσου είναι απολύτως απαραίτητη η χορήγηση περαιτέρω θεραπειών:

- ▶ Επαναληπτικό χειρουργείο: Το ποσοστό βιοχημικής ίασης είναι 50%-70%, αλλά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής υποφυσιακής ανεπάρκειας και ρινόρροιας.
- ▶ Ακτινοθεραπεία: Εφαρμόζεται ως συμβατική κλασματοποιημένη ή στερεοτακτική ακτινοχειρουργική θεραπεία. Με την πρώτη μέθοδο επιτυγχάνεται έλεγχος της νόσου σε 60%-70% των ασθενών με παρενέργεια την πανυποφυσιακή ανεπάρκεια σε 80% των ασθενών. Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική θεραπεία λόγω της υψηλής ακρίβειας της χορήγησης της δόσης συνοδεύεται με μικρότερο ποσοστό πανυποφυσισμού (15%-40%). Αναλόγως του ύψους των αρχικών τιμών ACTH ο έλεγχος της νόσου επιτυγχάνεται σε 2-10 έτη. Για το χρονικό διάστημα αυτό κορηγείται φαρμακευτική αγωγή με σκοπό τον έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου.

- ▶ Αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή: Επιτυγχάνει άμεσο έλεγχο της υπερκορτιζολαιμίας, οδηγεί όμως σε μόνιμη επινεφριδική ανεπάρκεια και απαιτεί εφ' όρου ζωής θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή. Άλλη πιθανή παρενέργεια αποτελεί ο κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου Nelson σε 10%-20% των ασθενών, που δεν προλαμβάνεται πάντα με εξωτερική ακτινοβολία

Πίνακας 2	Περιστατικά Νόσου Cushing στην Α΄ Νευροχειρουργική Κλινική του ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ 2004-2019 (n=94)		
	Μικροαδένωμα	Μακροαδένωμα	Σύνολο
	n=82	n=12	n=94
	73/82 (89%)	2/12 (16,6%)	75/94 (79,7%)

► Φαρμακευτική θεραπεία: χορηγείται σε ασθενείς που η χειρουργική επέμβαση αντενδείκνυται, ως προεγχειρητική προετοιμασία του ασθενούς, επί αποτυχίας του χειρουργείου και κατά τον χρόνο που μεσολαβεί μέχρι να επιδράσει η ακτινοθεραπεία. Χορηγούνται τα ακόλουθα φαρμακευτικά σκευάσματα:

- Παράγοντες αναστολής της απελευθέρωσης ACTH: αγωνιστές ντοπαμίνης, ανταγωνιστές σεροτονίνης, αγωνιστές γ-αμινοβουτυρικού οξέος, ανάλογα σωματοστατίνης.
- Αναστολείς της στεροειδογένεσης: κετοκοναζόλη, με-

τυραπόνη, μιτοτάνη, ετομιδάτη

- Αγωνιστής του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών: μιφεπριστόνη (RU-486)

Παρά τη σπανιότητά της, η Ν.Σ. αποτελεί διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση για ενδοκρινολόγους, νευροχειρουργούς, γενικούς χειρουργούς, αναισθησιολόγους και ακτινοθεραπευτές. Απαιτείται η συντονισμένη συνεργασία όλων των παραπάνω ειδικοτήτων, ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατόν αποτέλεσμα όσον αφορά την εξάλειψη της νοσηρότητας της νόσου και την επανένταξη των ασθενών στη φυσιολογική ζωή.

Abstract

Nomikos P. Modern Treatment of Cushing's Disease. Iatrika Analekta, 2021; 20: 982-984

Cushing's syndrome (CS) is an uncommon disease liable for increased mortality and morbidity caused by ACTH-producing pituitary adenomas. Signs and symptoms are typically vague, and diagnosis can only be established following specific endocrinological examinations according to strict algorithms. Pituitary MRI doesn't always demonstrate the adenoma, which is often <3mm in diameter. Bilateral petrosal sinus sampling may confirm the etiology of ACTH dependent CS and reveal the location of the microadenoma within the pituitary gland. Transsphenoidal surgery is the first line treatment and allows remission rates of up to 90% in micro- and 70% in macroadenomas. In case of persistence of the disease, second surgery, radiotherapy or stereotactic radiosurgery, medical treatment and bilateral adrenalectomy are used to achieve long term control.

Βιβλιογραφία

1. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, et al. *Cushing's disease. Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 41. doi:10.1186/1750-1172-7-41
2. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. *Cushing's syndrome. Lancet.* 2006; 367: 1.605-1.617.
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1.526-1.540.
4. Guignat L, Bertherat J. *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. Eur J Endocrinol.* 2010; 163: 9-13.
5. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. *Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2.454-2.462.
6. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. *The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. N Engl J Med.* 1997; 336: 172-177.

Νεοπλασία θυρεοειδούς αδένος: νέα δεδομένα στην ταξινόμηση (WHO 2017) και στη σταδιοποίηση (AJCC 2017)

Ιωάννα Θεμελή

Παθολογοανατόμος, Επιμελήτρια Τμήματος Παθολογικής Ανατομικής ΥΓΕΙΑ - ΜΗΤΕΡΑ

lthemeli@hygeia.gr

Δημήτριος Παπαϊωάννου

Παθολογοανατόμος, Αναπληρωτής Διευθυντής Τμήματος Παθολογικής Ανατομικής ΥΓΕΙΑ - ΜΗΤΕΡΑ

dimitrispapaioannou60@gmail.com

Τα νεοπλάσματα του θυρεοειδούς είναι από τα συχνότερα τόσο στους άνδρες όσο (και ιδιαίτερα) στις γυναίκες και διακρίνονται από την κατά κανόνα πριότερη βιολογική συμπεριφορά και κλινική πορεία σε σχέση με άλλα όργανα και εντοπίσεις, όπως οι πνεύμονες, οι μαστοί, ο στόμαχος και το πάγκρεας.

Η παθολογοανατομική διάγνωση (δηλαδή η ένταξη του νεοπλάσματος σε μια κατηγορία ταξινόμησης) και οι επιπλέον πληροφορίες οι οποίες περιλαμβάνονται στην Έκθεση Παθολογοανατομικής Εξέτασης είναι σημαντικές τόσο για την πρόγνωση όσο και για την επιλογή των κατάλληλων θεραπευτικών χειρισμών.

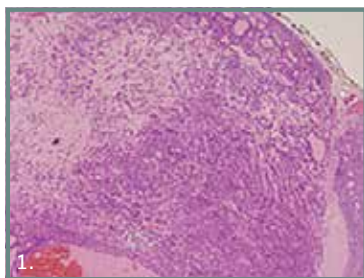
Η ταξινόμηση των νεοπλασμάτων είναι βασικά παθολογοανατομική, όμως τα τελευταία χρόνια έχει ενσωματώσει τις νέες γνώσεις μας για τη γενετική των νεοπλασμάτων, δηλαδή τις σωματικές ή κληρονομούμενες μεταβολές του γονιδιώματος. Η ταξινόμηση είναι αναγκαία για λόγους συνεννόησης, θεραπευτικής αντιμετώπισης, πρόγνωσης και έρευνας. Κάθε σύστημα ταξινόμησης αντιπροσωπεύει τις γνώσεις μας για τη νεοπλασία τη δεδομένη χρονική συγκυρία. Κάθε νέα ταξινόμηση ενσωματώνει τις μεταβολές και τις νέες πληροφορίες στις γνώσεις μας για τη συγκεκριμένη κατηγορία νεοπλασμάτων στο διάστημα από την προηγούμενη ταξινόμηση. Ένα λειτουργικό σύστημα ταξινόμησης των νεοπλασμάτων θα πρέπει να είναι πλήρες (να περιλαμβάνει όλες τις γνωστές διαγνωστικές οντότητες)

και ευχερώς αναπαραγώγιμο (διαφορετικοί παθολογοανατόμοι να καταλήγουν στην ίδια διάγνωση εφαρμόζοντας τα ίδια κριτήρια).

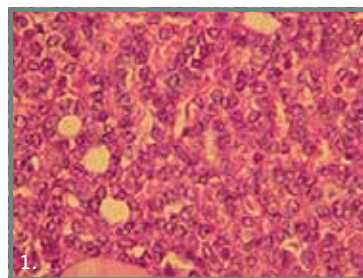
Η έρευνα τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει διαχωρίσει τα διαφοροποιημένα θυλακιοκυτταρικά νεοπλάσματα του θυρεοειδούς σε δύο μεγάλες κατηγορίες, ανάλογα με την επικράτηση αφενός RET μεταλλάξεων, αφετέρου BRAF μεταλλάξεων / RET-PTC αναδιατάξεων. Στα χαμηλής διαφοροποίησης και αδιαφοροποίητα καρκινώματα εμφανίζονται και άλλες μεταλλάξεις, όπως TERT και p53.

Η πιο σημαντική εξέλιξη στη νεότερη τέταρτη έκδοση (2017) ταξινόμησης από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) σε σχέση με την προηγούμενη (2004) αφορά στα καλά διαφοροποιημένα θυλακιοκυτταρικά νεοπλάσματα θυλακιδώδους αρχιτεκτονικής δομής, βασίζεται στα νεότερα μοριακά (γενετικά) και κλινικά δεδομένα και επιχειρεί μια ακριβέστερη συσχέτιση των διαγνωστικών κατηγοριών με την πρόγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Συγκεκριμένα, η κατηγορία της θυλακιδώδους ποικιλίας του θηλώδους καρκινώματος χωρίζεται σε δύο υποκατηγορίες: η μία αφορά σε περιγράψα, μη διηθητικά νεοπλάσματα με αμιγή θυλακιδώδη αρχιτεκτονική δομή (χωρίς θηλές), τα οποία θεωρούνται οριακής κακοήθειας και ονομάζονται «μη διηθητικά θυλακιδώδη νεοπλάσματα με θηλώδους τύπου πυρηνικούς χαρακτήρες» (Non Invasive Follicular Tumours With Papillary-Like Nuclear Features



Εικ. 1. NIFTP. Απουσία διηθητικής ανάπτυξης, μικροθυλακιδώδης αρχιτεκτονική (H&E X 100).



Εικ. 2. NIFTP. Μικροθυλακιδώδης αρχιτεκτονική, θηλώδους τύπου πυρηνικοί χαρακτήρες (H&E X 400).

Πίνακας 1			
Η σύγκληση στις ταξινομήσεις των θηλακιοκυτταρικών νεοπλασμάτων			
Κατηγορία	Ταξινόμηση Kekudo 2012	Ταξινόμηση WHO 2017	10ετής επιβίωση
Καλοήγη	Θυλακιώδες αδένωμα	Θυλακιώδες αδένωμα	100%
Οριακής κακοήθειας	WDt - UB	NIFTP, WDT-UMP, FT-UMP, HTT	99%-100%
Κακοήγη			
1. Χαμηλού κινδύνου	Καλά διαφ. αδενοCa	Θηλώδες Ca (ιδίως με κάψα)	97%-100%
		Ελάχιστα διηθητικό θυλακιώδες Ca	
2. Ενδιάμεσου κινδύνου	Μέσος διαφ. αδενοCa	Ποικιλίες θηλώδους Ca (υψηλά κύτταρα, hobnail)	81%-96%
		Αγγειοδιηθητικό, εκτεταμένα διηθητικό θυλακιώδες Ca)	
3. Υψηλού κινδύνου	Χαμηλής διαφορ. Ca	Χαμηλής διαφορ. Ca	50%-80%
4. Θανατηφόρα	Αδιαφοροποίητο Ca	Αδιαφοροποίητο Ca	-

-NIFTP). Η δεύτερη περιλαμβάνει τα υπόλοιπα διηθητικά νεοπλασμάτα της παλαιάς κατηγορίας της θυλακιώδους ποικιλίας του θηλώδους καρκινώματος. Άλλα κριτικά σημεία είναι:

1. Η προγνωστικά σημαντική διάκριση του θυλακιώδους καρκινώματος σε:
 - a. ελάχιστα διηθητικό,
 - b. αγγειοδιηθητικό με κάψα, και
 - c. ευρέως διηθητικό.
2. Η εισαγωγή τριών νέων κατηγοριών «οριακών» θηλακιοκυτταρικών νεοπλασμάτων, με βάση την απουσία, ατελή ή αβέβαιη (uncertain) διήθηση της νεοπλασματικής κάψας ή των περινεοπλασματικών αγγείων (το προαναφερθέν μη διηθητικό θυλακιώδες νεόπλασμα με θηλώδους τύπου πυρηνικούς χαρακτήρες/NIFTP, το καλά διαφοροποιημένο νεόπλασμα αβέβαιου κακοήθους δυναμικού/WDT-

UMP, το θυλακιώδες νεόπλασμα αβέβαιου κακοήθους δυναμικού/FT-UMP).

3. Η αποδοχή της αγγειακής διήθησης ως προγνωστικά σημαντικότερης από τη διήθηση της κάψας στα καλά διαφοροποιημένα θυλακιώδη καρκινώματα με κάψα.
4. Η ανάδειξη της προγνωστικής σημασίας της νέκρωσης και της μιτωτικής δραστηριότητας.
5. Η εισαγωγή νέων ποικιλιών/υποτύπων του θηλώδους καρκινώματος με καθορισμένη προγνωστική σημασία.
6. η επαναφορά των ογκοκυτταρικών νεοπλασμάτων ως ξεχωριστής διαγνωστικής κατηγορίας, χωρίς ωστόσο την αναγνώριση όγκων «οριακής» κακοήθειας με ογκοκυτταρική μορφολογία (πιθανό κενό/παράβλεψη στη νέα ταξινόμηση).
7. Η «μετατόπιση» του υαλοειδοποιούμενου δοκιδώδους όγκου (hyalinizing trabecular tumour) από τα αμιγώς κα-

Πίνακας 2	
Η διάδραση φαινότυπου - γονότυπου	
Τύπος νεοπλασματος	Μοριακές αλλαγές
Θυλακιώδες αδένωμα	RAS μεταλλάξεις (K, N, HRAS)
Θυλακιώδες καρκίνωμα	RAS μεταλλάξεις (50%)
	PAX/PPARγ αντιμετάθεση
	Απώλεια ετεροζυγωτίας (επιθετικότερο)
Θηλώδες καρκίνωμα (70%)	RET/PTC αντιμεταθέσεις - αναδιατάξεις
Θηλώδες Ca ποικιλία από υψηλά κύτταρα	BRAF V600E μετάλλαξη
	BRAF V600E μετάλλαξη
Θηλώδες Ca θηλακιδούς ποικιλία, NIFTP & WDT-UMP	RAS μεταλλάξεις
	PAX/PPARγ αντιμετάθεση

λοήθη νεοπλάσματα στα νεοπλάσματα με αδιευκρίνιστη, οριακή ή αβέβαιη βιολογική συμπεριφορά και η) η αποδοχή των συναινετικών κριτηρίων του Τορίνου (2006) για το χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνωμα.

Η ταξινόμηση της WHO (2017) επιχειρεί επιπλέον τον συναινετικό συγκερασμό επιμέρους ταξινομήσεων που είχαν προταθεί από διαφορετικές ερευνητικές ομάδες και κέντρα τα προηγούμενα χρόνια (ομάδα Chernobyl, AFIP, Kakudo).

Σχηματικά, η σύγκλιση στις ταξινομήσεις των θυλακιοκυτταρικών νεοπλασμάτων φαίνεται στον Πίνακα 1 και η διάδραση φαινότυπου-γονότυπου στον Πίνακα 2.

Στην πράξη, η συμβολή της νέας ταξινόμησης με την εισαγωγή της διαγνωστικής κατηγορίας των «οριακών» νεοπλασμάτων είναι:

1. Η αποφυγή της υπερδιάγνωσης του καρκίνου και του ψυχολογικού «βάρους» του χαρακτηρισμού του ασθενούς ως καρκινοπαθούς.
2. Η ηπιότερη αντιμετώπιση με ελάττωση των ολικών θυρεοειδεκτομών και του ραδιενεργού ιωδίου.
3. Η ελάττωση του οικονομικού κόστους.
4. Η αλλαγή του αλγόριθμου διαχείρισης των θυρεοειδικών όζων.

Τα κοινά χαρακτηριστικά των «οριακών» θυλακιοκυτταρικών νεοπλασμάτων είναι τα εξής:

1. Περιγράφα με ή χωρίς κάψα.
2. Αμιγώς θυλακιδώδης αρχιτεκτονική δομή.

3. Χωρίς/αμφίβολη/ατελής διήθηση κάψας ή αγγείων.
4. Συνήθως καλοήθης βιολογική συμπεριφορά, επομένως δεν σταδιοποιούνται.

Οι επιπτώσεις της νέας αυτής διαγνωστικής κατηγορίας των «οριακών» νεοπλασμάτων στην καθ' ημέραν πρακτική των παθολογοανατομικών εργαστηρίων είναι:

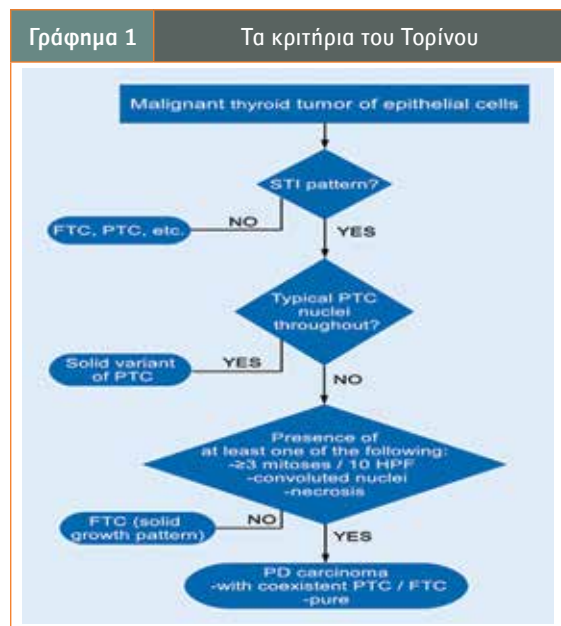
1. Η πλήρης έγκλειση της περιφέρειας των όζων με μικροθυλακιδώδη αρχιτεκτονική δομή για τον αποκλεισμό διηθητικής ανάπτυξης (κόστος - χρόνος για αγαθό σκοπό)
2. Η πιθανή διενέργεια ταχείων βιοψιών σε ύποπτους θυρεοειδικούς όζους με τα ερωτήματα ύπαρξης διηθητικής ανάπτυξης ή αληθών/νεοπλασματικών θηλών, προκειμένου να αποφευχθεί ολική θυρεοειδεκτομή (λιγότερο παρεμβατική ιατρική).
3. Η ανάγκη για ενημέρωση των κλινικών ιατρών για την ύπαρξη αυτών των «οριακών» κακοήθειας νεοπλασμάτων με τη δυνατότητα λιγότερο επιθετικού χειρισμού τους (ο βασικός λόγος για το παρόν κείμενο).

Όσον αφορά στην καθιέρωση νέων υποτύπων θηλώδους καρκινώματος αναφέρονται:

1. Η ποικιλία με κάψα (encapsulated variant), όπου η νεοπλασματική κάψα μπορεί να είναι άθικτη ή εστιακά διηθημένη από το νεόπλασμα. Η εν λόγω ποικιλία έχει εξαιρετικά καλή πρόγνωση.
2. Η ποικιλία από κύτταρα δίκην «κεφαλής καρφίδος» (hoobnail variant), η διάγνωση της οποίας προϋποθέτει τα νεοπλασματικά κύτταρα να εμφανίζουν την εν λόγω μορφολογία σε ποσοστό >30%. Παρουσιάζει συχνά μεταλλάξεις της BRAF V600E πρωτεΐνης και αποτελεί δυσμενή ιστολογικό προγνωστικό παράγοντα.

Η «πρόταση του Τορίνου», η οποία προτάθηκε το 2006 μετά από συναινετική συνάντηση ειδικών στο Τορίνο της Ιταλίας, περιλαμβάνει μια αλγοριθμική προσέγγιση για την ιστοπαθολογική διάγνωση του χαμηλής διαφοροποίησης θυρεοειδικού καρκινώματος (poorly differentiated thyroid carcinoma), ακολουθώντας τα εξής κριτήρια:

1. Διάγνωση θυλακιοκυτταρικού καρκινώματος με συνήθη κριτήρια.
2. Συμπαγές, δοκιδώδες ή νησιδοειδές (insular) πρότυπο ανάπτυξης.
3. Απουσία των συνήθων πυρηνικών χαρακτηριστικών του θηλώδους καρκινώματος.
4. Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα τρία ευρήματα: περιέλικτους πυρήνες (δηλαδή αποδιαφοροποιημένους πυρηνικούς χαρακτήρες θηλώδους καρκινώματος), ≥ 3



μιτώσεις ανά 10 ΜΟΠ, και νεοπλασματική νέκρωση.

Αυτός ο αλγόριθμος βρίσκει επίσης εφαρμογή στα καρκινώματα από κύτταρα Hürthle/ογκοκυτταρικά καρκινώματα, τα οποία, όταν είναι χαμηλής διαφοροποίησης, έχουν συχνά μικροκυτταρική συνιστώσα.

Όταν τα κριτήρια του Τορίνου αφορούν σε μέρος ενός θηλώδους, θυλακιώδους ή ογκοκυτταρικού νεοπλασματος θα πρέπει να αναφέρεται το σχετικό ποσοστό. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι η εστιακή παρουσία μορφολογίας χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματος (ακόμα και σε ποσοστό έως 10% ενός κατά τα άλλα καλά διαφοροποιημένου καρκινώματος) μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την πρόγνωση. Σχηματικά, τα προαναφερθέντα κριτήρια του Τορίνου παρουσιάζονται στο Γράφημα 1.

Ουσιώδεις αλλαγές έχουν επέλθει και στη σταδιοποίηση των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς σύμφωνα με την 8η έκδοση AJCC/TNM 2017, με μια τάση προς «νηπιότερη» προσέγγιση. Επιγραμματικά αναφέρονται ακολούθως:

- Για τα διαφοροποιημένα θυλακιοκυτταρικά καρκινώματα:
1. Η χρήση του κατώτερου ορίου ηλικίας στη διάγνωση ως επιβαρυντικού προγνωστικού παράγοντα ανέβηκε από τα 45 στα 55 έτη.
 2. Η εξωθυρεοειδική διηθητική επέκταση/διήθηση της θυρεοειδικής κάψας που διαπιστώνεται μόνο κατά την ιστολογική εξέταση χωρίς να γίνεται μακροσκοπικά /διεγχειρητικά/ απεικονιστικά αντιληπτή δεν περιλαμβάνεται στα κριτήρια σταδιοποίησης και ειδικότερα δεν σταδιοποιείται πλέον ως T3.
 3. Η N1 νόσος δεν ανεβάζει πλέον το προγνωστικό στάδιο του ασθενούς σε III (αν η ηλικία του ασθενούς στη διάγνωση είναι <55 είναι σταδίου I, και αν είναι ≥55 είναι σταδίου II).
 4. Υποκατηγοριοποίηση του T3 σε T3a (μέγεθος όγκου>4 εκ. και περιορισμένος στον θυρεοειδή) και T3b (όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με ορατή μακροσκοπικά/διεγχειρητικά/απεικονιστικά διήθηση γραμμωτού μυϊκού ιστού).
 5. Οι λεμφαδένες του επιπέδου VII οι οποίοι προηγουμένως ταξινομούσαν ως πλάγιοι τραχηλικοί (N1b) πλέον ταξινομούνται ως κεντρικοί τραχηλικοί λεμφαδένες (N1a).

6. Η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων σε ασθενείς >55 ετών ταξινομείται ως σταδίου IVB νόσος αντί για σταδίου IVC νόσος.

Για τα αναπλαστικά καρκινώματα:

1. Ενώ στις παλαιότερες εκδόσεις όλα σταδιοποιούνταν ως T4 νόσος, πλέον σταδιοποιούνται ως προς το T με τα ίδια κριτήρια όπως στα διαφοροποιημένα καρκινώματα.
2. Η ενδοθυρεοειδική νόσος είναι σταδίου IVA, η μακροσκοπική/διεγχειρητική/απεικονιστική εξωθυρεοειδική διηθητική επέκταση ή η τραχηλική μεταστατική διήθηση είναι σταδίου IVB και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις είναι σταδίου IVC.

Όλες οι ταξινομήσεις, ακόμη και οι καλύτερες, είναι καταδικασμένες να αλλάζουν. Ήδη, σύντομα μετά από τη δημοσίευση της ταξινόμησης WHO (2017), προτάθηκαν οι πρώτες τροποποιήσεις, και μάλιστα από τους ίδιους συγγραφείς της WHO (2017). Οι τροποποιήσεις βασίστηκαν στη δημοσιευμένη εμπειρία πολλών κέντρων για την εφαρμογή της νέας ταξινόμησης στην πράξη. Στα τροποποιημένα κριτήρια για το «μη διηθητικό θυλακίωδες νεόπλασμα με θηλώδους τύπου πυρηνικούς χαρακτήρες/NIFTP» περιλαμβάνεται η πλήρης απουσία καλά σχηματισμένων θηλών, ενώ στην αρχική ταξινόμηση του 2017 ήταν αποδεκτό ποσοστό έως 1%. Επιπλέον συνιστάται η ανοσοϊστοχημική ή μοριακή εξέταση BRAF V600E ογκογονιδίου ή ογκοπρωτεΐνης όχι μόνο για προγνωστικούς λόγους, αλλά και για τη διάγνωση του NIFTP (εξ ορισμού BRAF αρνητικό). Προβληματισμός έχει διατυπωθεί και για την ταξινόμηση νεοπλασμάτων τύπου NIFTP <1 εκ. ως θηλωδών μικροκαρκινωμάτων (μια πιο επιβαρυντική διάγνωση) και όχι ως NIFTP.

Παρ' όλες τις τρέχουσες ελλείψεις ή αναγκαίες αλλαγές στο μέλλον, η ταξινόμηση WHO (2017) και η Σταδιοποίηση AJCC/TNM (2017) για τα νεοπλασμάτα του θυρεοειδούς ανταποκρίνονται καλύτερα στη σύγχρονη κατανόηση της νεοπλασίας του θυρεοειδούς αδένα, στην αποφυγή υπερδιαγνώσεων και στην προσπάθεια για περισσότερο εξατομικευμένη και χωρίς υπερβολές (overtreatment) θεραπευτική προσέγγιση της νόσου.

Abstract

Themeli I, Papaioannou D. Thyroid neoplasms: new data in classification of WHO (2017) and staging system (AJCC 2017). *Iatrika Analekta*, 2021; 20: 985-989

Thyroid neoplasms are very common and pathologic diagnosis is crucial for prognosis and further treatment. In the most recent fourth edition of WHO classification (2017) the most significant changes concern neoplasms with follicular architectural pattern with the incorporation of molecular and clinical data. Among the most critical points are the emergence of new entities of borderline/uncertain malignant behavior (NIFTP, WDT-UMP, FT-UMP), the prognostic subdivision of follicular carcinoma based on capsular and/or vascular invasion, the recognition of new, prognostically significant, variants of papillary carcinoma, the reinstatement of oncocyctic neoplasms as a separate category and the acceptance of Turin consensus criteria for the poorly differentiated carcinoma. These new "borderline" neoplasms have altered the clinical management (avoidance of cancer hyperdiagnosis, reduction of total thyroidectomies and radioactive iodine) as well as the daily pathologic practice (submission of the entire periphery of nodules with follicular growth pattern, frozen sections for the detection of invasion or true neoplastic papillae). In the 8th (2017) edition of AJCC/TNM staging system changes towards a "milder" approach have been made. Although all classification and staging systems are doomed to change, these current alterations reflect an effort towards a more precise and personalized, less aggressive therapeutic approach to patients.

Βιβλιογραφία

1. WHO. *Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th edition 2017.
2. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. Wolters Kluwer 2020.
3. AJCC/UICC TNM classification. 8th edition, 2017
4. College of American Pathologists (CAP). *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland*. 2019
5. Nikiforov YE, et al. *Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillarylike Nuclear Features*. *JAMA Oncol*. 2018; 4: 1.125-1.126.

Μια νέα μοριακή διαγνωστική ταυτότητα για τον θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα

Ευθύμιος Πούλιος

Γενικός Χειρουργός Phd, Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΕΚΠΑ, Χειρουργική Κλινική Ομίλου ΥΓΕΙΑ
efthimis.poulios@gmail.com

Δημήτρης Λινός

Χειρουργός, Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής Ομίλου ΥΓΕΙΑ
dlinos@hms.harvard.edu

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι μια κακοήθεια που προέρχεται από τους ιστούς του θυρεοειδούς αδένα. Αποτελεί μια νόσο στην οποία τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα και έχουν δυνατότητα εξάπλωσης σε άλλα μέρη του σώματος. Τα συμπτώματα του καρκίνου του θυρεοειδούς περιλαμβάνουν την εμφάνιση διόγκωσης ή όζου στην περιοχή του τραχήλου. Καρκίνος μπορεί να προκύψει στον θυρεοειδή και δευτερογενώς, μετά από επέκταση από άλλα όργανα του σώματος. Παρόλα αυτά, αυτές οι περιπτώσεις δεν λογίζονται ως θυρεοειδικός καρκίνος. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την έκθεση σε ακτινοβολία σε νεαρή ηλικία, τη διόγκωση του θυρεοειδούς και την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού. Υπάρχουν τέσσερις κύριοι τύποι καρκίνου θυρεοειδούς: ο θηλώδης, ο θυλακιώδης, ο μυελοειδής και ο αναπλαστικός θυρεοειδικός καρκίνος. Η διάγνωση βασίζεται στα ευρήματα του υπερηχογραφήματος και της παρακέντησης με λεπτή βελόνη. Ο προληπτικός έλεγχος ασυμπτωματικών ατόμων, καθώς και εκείνων με φυσιολογικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς δεν συνιστάται. Οι θεραπευτικές επιλογές συνήθως περιλαμβάνουν τη χειρουργική επέμβαση,

την ακτινοθεραπεία συμπεριλαμβανομένου και του ραδιενεργού ιωδίου, τη χημειοθεραπεία, τη χρήση ορμονών του θυρεοειδούς, τη στοχευμένη θεραπεία και την ενεργό παρακολούθηση. Τα γενικά επίπεδα πενταετούς επιβίωσης στις χώρες του δυτικού κόσμου αγγίζουν το 98%.

Τα microRNAs (miRNAs) είναι μονόκλινα, μικρά μη κωδικοποιητικά μόρια RNA, που ελέγχουν την έκφραση γονιδίων επιγενετικά, κυρίως μέσω της πρόσδεσης στην 3'-μη μεταφραζόμενη περιοχή των μορίων mRNA που αποτελούν τους στόχους τους. Τα miRNAs συμμετέχουν στην αναστολή της διαδικασίας της μετάφρασης, συνήθως με συνακόλουθη αποδόμηση του mRNA. Υπολογίζεται ότι το ανθρώπινο γονιδίωμα είναι ικανό να παράγει 2.000 διαφορετικά miRNAs, τα οποία ρυθμίζουν την έκφραση περίπου του 95% των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, ελέγχοντας έτσι τη δραστηριότητα και τη λειτουργία σημαντικών σηματοδοτικών μονοπατιών και κυτταρικών διαδικασιών, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της απόπτωσης, της κυτταρικής διαφοροποίησης και της απόκρισης στην υποξία. Τα miRNAs μπορούν να λειτουργήσουν είτε ως ογκογονίδια είτε ως ογκοκατασταλ-

Πίνακας 1	Τα δέκα miRNAs με τις σημαντικότερες διαφοροποιήσεις στην έκφρασή τους σε 4 ζεύγη καρκινικού και φυσιολογικού θυρεοειδούς αδένα. Η ανάλυση έκφρασης έγινε με NGS.			
1	miR-125a-5p	MIMAT0000443	Χαμηλότερη έκφραση	-2.75
2	miR-144-3p	MIMAT0000436	Υψηλότερη έκφραση	2.39
3	miR-622	MIMAT0003291	Χαμηλότερη έκφραση	-3.27
4	miR-361-5p	MIMAT0000703	Χαμηλότερη έκφραση	-2.08
5	miR-146a-3p	MIMAT0004608	Υψηλότερη έκφραση	2.50
6	miR-340-5p	MIMAT0004692	Υψηλότερη έκφραση	3.10
7	miR-199a-5p	MIMAT0000231	Χαμηλότερη έκφραση	-3.47
8	miR-205-5p	MIMAT0000266	Χαμηλότερη έκφραση	-1.75
9	miR-335-5p	MIMAT0000765	Χαμηλότερη έκφραση	-1.84
10	miR-129-5p	MIMAT0000242	Χαμηλότερη έκφραση	-3.45

τικά γονίδια, και κάποια από αυτά παίζουν συγκεκριμένο ρόλο στον θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς.

Από κλινικές πλευράς, συγκεκριμένα miRNAs μπορούν να αξιοποιηθούν ως διαγνωστικοί ή και προγνωστικοί βιοδείκτες στον θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς. Τα τελευταία 10 χρόνια, οι επιστήμονες έχουν κάνει εντατικές προσπάθειες για την αποκωδικοποίηση της μοριακής επίδρασης της έκφρασης των miRNAs στον θυρεοειδικό καρκίνο. Ένας σημαντικός αριθμός miRNAs ρυθμίζουν την έκφραση σημαντικών γονιδίων, βοηθώντας έτσι στην αποσαφήνιση των μοριακών παραμέτρων της έναρξης και της εξέλιξης του καρκίνου του θυρεοειδούς.

Στην παρούσα μελέτη ταυτοποιήσαμε μια υπογραφική miRNA που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για διαγνωστικούς λόγους στον θηλώδη θυρεοειδικό καρκίνο, καθώς μπορεί να διακρίνει τους ασθενείς με θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς από τον συνολικό πληθυσμό. Επιπλέον, αναδείξαμε ότι αλλαγές στα επίπεδα έκφρασης 5 miRNAs σχετίζονται με κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με θηλώδη καρκίνο θυρεοειδούς.

Μέθοδοι

Ασθενείς

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήσαμε 34 δείγματα θυρεοειδικού καρκινικού ιστού μονιμοποιημένα με φορμαλδεΰδη και εμποτισμένα σε παραφίνη (Formalin Fixed Paraffin Embedded, FFPE) και τα αντίστοιχα δείγματα φυσιολογικού γειτονικού θυρεοειδικού ιστού. Στους 16 από τους 35 ασθενείς συλλέξαμε ορό αίματος πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, συλλέξαμε ορό αίματος από 48 ασθενείς με θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς, καθώς και από 72 ασθενείς με άλλες θυρεοειδικές παθήσεις (π.χ. καλοήθεις όγκους, υπερπαραθυρεοειδισμό κ.ά.).

Η ηλικία των ασθενών κυμάνθηκε μεταξύ 19 και 68 ετών, με μέσο όρο \pm τυπικό σφάλμα $45 \pm 2,2$ έτη. Κλινικοπαθολογικά δεδομένα, που περιλάμβαναν το μέγεθος του όγκου, τη λεμφαδενική διήθηση, την εξωθυρεοειδική επέκταση και την ύπαρξη πολυεστιακών όγκων, καταγράφηκαν σε μια βάση. Η πρωτότυπη ερευνητική μελέτη πραγματοποιήθηκε με σεβασμό στις αρχές ηθικής της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Κάθε ασθενής ήταν ενημερωμένος για το περιεχόμενο της μελέτης και συναίνεσε να προσφέρει δείγμα για ερευνητικούς σκοπούς.

Απομόνωση ολικού RNA από θυρεοειδικούς ιστούς

FFPE και ορούς αίματος

Η ποσότητα του ιστολογικού δείγματος θυρεοειδούς αδένα ήταν ελάχιστη κάθε φορά. Έτσι, χρησιμοποιήσαμε 1 mL TRIzol για να εξάγουμε ολικό RNA από ομογενοποιημένους ιστούς. Όσον αφορά τα δείγματα ορού αίματος, χρησιμοποιήσαμε 1 mL TRIzol BD, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Προσδιορισμός της συγκέντρωσης και έλεγχος της ακεραιότητας του ολικού RNA

Η συγκέντρωση του ολικού RNA προσδιορίστηκε φασματοφωτομετρικά, χρησιμοποιώντας 1 L ολικού RNA σε ένα νανοφασματοφωτόμετρο. Για να καθοριστεί η καθαρότητα του απομονωμένου ολικού RNA, υπολογίστηκε ο λόγος απορροφήσεων στα 260 και 280 nm. Για να αξιολογηθεί η ακεραιότητα του ολικού RNA, 1 g ολικού RNA από κάθε εκκύλισμα ηλεκτροφορήθηκε σε πήκτωμα αгарόζης (1,5%, w/w).

Αλληλούχηση miRNA χρησιμοποιώντας αλληλούχηση επόμενης γενιάς (next-generation sequencing, NGS)

Οκτώ βιβλιοθήκες μικρού RNA κατασκευάστηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, ξεκινώντας από δείγματα ολικού RNA. Τέσσερα από τα οκτώ δείγματα ήταν δείγματα θηλώδους θυρεοειδικού καρκίνου και τα υπόλοιπα τέσσερα δείγματα ήταν γειτονικοί, μη καρκινικοί θυρεοειδικοί ιστοί. Μετά την προετοιμασία του προτύπου και την αλληλούχηση του miRNA χρησιμοποιώντας αλληλούχηση επόμενης γενιάς (next-generation sequencing, NGS) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, πραγματοποιήθηκε βιοπληροφορική ανάλυση. Η στοίχιση των αναγνωσμάτων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό Partek Genomics Suite και τη βάση δεδομένων miRbase v.21. Επομένως, πραγματοποιήσαμε ποσοτικοποίηση όλων των αλληλουχιών miRNA που ανιχνεύθηκαν. Για να ανιχνεύσουμε miRNAs, τα επίπεδα των οποίων διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ζευγών δειγμάτων θυρεοειδικού ιστού, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία προσημασμένης διάταξης Wilcoxon (Wilcoxon signed-rank test).

Πολυαδενυλίωση ολικού RNA και ανάστροφη μεταγραφή του σε συμπληρωματικό DNA (cDNA) μονής αλύσου
Πραγματοποιήσαμε in vitro πολυαδενυλίωση ολικού RNA και σύνθεση συμπληρωματικό DNA (cDNA) μονής αλύσου, χρησιμοποιώντας εκκινητή oligo-dT-adaptor. Πιο αναλυτι-

κά, έγινε πολυαδενυλίωση και στη συνέχεια αντίστροφη μεταγραφή 1 µg ολικού RNA χρησιμοποιώντας MMLV, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Ποσοτική PCR πραγματικού χρόνου (real-time PCR)

Πραγματοποιήσαμε PCR πραγματικού χρόνου για να επιβεβαιώσουμε τα επίπεδα έκφρασης του miRNA των πέντε πιο μεταβλητών mRNAs, με βάση τα δεδομένα της αλληλούχησης miRNA. Πρόσθιοι εκκινητές ειδικοί για τα συγκεκριμένα miRNAs και ένας οικουμενικός εκκινητής χρησιμοποιήθηκαν για την ποσοτικοποίηση της έκφρασης miRNA σε κάθε δείγμα, όπως παρουσιάζεται στον συμπλη-

ρωματικό Πίνακα 1.

Βιοστατιστική ανάλυση

Μετά την ανάλυση έκφρασης των πέντε επιλεγμένων miRNAs σε όλα τα δείγματα, ακολούθησε βιοστατιστική ανάλυση. Πραγματοποιήσαμε περιγραφική βιοστατιστική ανάλυση και χρησιμοποιήσαμε μη παραμετρικές δοκιμασίες. Ελέγξαμε για συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης κάθε miRNA με κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά του θυρεοειδικού όγκου. Επιπλέον, χρησιμοποιήσαμε ανάλυση ROC για να ελέγξουμε τη διαγνωστική και προγνωστική χρησιμότητα καθενός από αυτά τα πέντε miRNAs, που

Πίνακας 2	Ανάλυση έκφρασης των δέκα επιλεγμένων miRNAs σε 35 ζεύγη καρκινικού και φυσιολογικού θυρεοειδούς αδένος, Η ανάλυση έκφρασης έγινε με ποσοτικό real-time PCR,					
	Έκφραση miRNA (RQU)	Μέση τιμή ± SE	Εύρος	Εκατοστημόρια		
				25ο	50ό (Διάμεσος)	75ο
miR-125a-5p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	0,2 ± 0,01 0,4 ± 0,02	0,03 - 0,5 0,09 - 1,1	0,09 0,2	0,1 0,3	0,2 0,5	
miR-144-3p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	27,2 ± 2,5 5,8 ± 0,7	0,5 - 99,7 0,7 - 25,3	7,9 2,0	16,8 4,2	40,2 7,5	
miR-622 Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	18,7 ± 1,7 50,0 ± 4,5	2,3 - 70,7 0,03 - 217,2	9,6 16,7	14,8 32,0	25,9 67,9	
miR-361-5p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	15,8 ± 1,2 47,3 ± 4,0	2,1 - 63,2 1,8 - 187,7	6,1 16,1	11,3 34,2	21,2 64,3	
miR-146a-3p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	25,4 ± 12,5 2,1 ± 0,8	0,1 - 91,7 0,01 - 43,8	0,8 0,09	2,4 0,04	60,0 0,3	
miR-340-5p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	6,7 ± 0,5 0,5 ± 0,1	0,2 - 19,4 0,06 - 2,1	2,4 0,2	6,5 0,3	10,6 0,8	
miR-199a-5p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	0,8 ± 0,1 19,3 ± 2,3	0,03 - 5,0 0,4 - 96,1	0,3 4,1	0,5 14,9	0,8 25,9	
miR-205-5p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	25,8 ± 2,3 29,2 ± 2,1	1,5 - 85,2 1,8 - 105,2	11,0 12,8	19,6 23,5	36,8 38,3	
miR-335-5p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	10,0 ± 1,4 108,9 ± 39,6	0,2 - 82,6 5,9 - 256,0	0,6 15,6	6,35 90,1	13,5 126,4	
miR-129-5p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	1,6 ± 0,2 4,2 ± 0,5	0,08 - 4,3 0,08 - 16,4	0,7 0,5	1,5 1,5	2,2 5,9	

συνθέτουν μια «υπογραφή miRNA».

Αποτελέσματα

Μαζική ποσοτική ανάλυση έκφρασης των miRNAs σε καρκινικούς και φυσιολογικούς ιστούς θυρεοειδούς αδένα και επιβεβαίωση (validation) των αποτελεσμάτων αναφορικά με τα δέκα miRNAs με τις πιο αξιοσημείωτες μεταβολές

Με βάση την ανάλυση των δεδομένων αλληλούχησης του miRNA αναφορικά με τέσσερις επιλεγμένους ιστούς θηλώδους θυρεοειδικού καρκίνου και τους αντίστοιχους φυσιολογικούς ιστούς, βρέθηκε ότι τα δέκα πιο συχνά μεταβαλλόμενα ως προς την έκφρασή τους miRNAs είναι τα εξής: miR-125a-5p, miR-144-3p, miR-622, miR-361-5p, miR-146a-3p, miR-340-5p, miR-199a-5p, miR-205-5p, miR-335-5p, και miR-129-5p. Τα επίπεδα αυτών των miRNAs διέφεραν σημαντικά ($p < 0,05$) ανάμεσα στους καρκινικούς ιστούς και τους αντίστοιχους φυσιολογικούς, όπως παρουσιάζεται χρησιμοποιώντας την προσημασμένη διάταξη Wilcoxon (Πίνακας 1). Παρατηρήθηκαν κι άλλες σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα miRNA, όμως η στατιστική σημαντικότητα ήταν οριακή σε αυτές τις περιπτώσεις.

Πριν από την εφαρμογή της PCR πραγματικού χρόνου για την ποσοτικοποίηση των επιπέδων έκφρασης καθενός

από τα 10 επιλεγμένα miRNAs, αναπτύχθηκαν οι αντίστοιχες δοκιμασίες μοριακής ποσοτικής PCR, συμπεριλαμβανομένης της βελτιστοποίησης του εκκινητή για την ενίσχυση κάθε miRNA (cDNA) και του ποιοτικού ελέγχου κάθε δοκιμασίας, και δημιουργήθηκε ένα αντιπροσωπευτικό διάγραμμα ενίσχυσης και μια καμπύλη τήξης του προϊόντος της PCR πραγματικού χρόνου σε αντιστοιχία με το miR-144-3p.

Χρησιμοποιώντας PCR πραγματικού χρόνου, αυτά τα 10 miRNAs ποσοτικοποιήθηκαν σε κάθε ένα από τα οκτώ επιλεγμένα δείγματα ιστού (τέσσερα ζεύγη ιστού) και ακολούθως σε κάθε ένα από τα άλλα 31 ζεύγη ιστού. Οκτώ από τα 10 miRNAs (όλα εκτός από miR-125a-5p και miR-205-5p) διέφεραν σημαντικά ($p < 0,05$) μεταξύ καρκινικών και φυσιολογικών δειγμάτων (Πίνακας 2).

Στη συνέχεια, οι συνεχείς μεταβλητές που αντιπροσωπεύουν την έκφραση καθενός από τα 8 επιλεγμένα miRNAs μετατράπηκαν στις αντίστοιχες διχοτομικές μεταβλητές χρησιμοποιώντας τις διάμεσες τιμές ως όρια. Επομένως, οι τιμές έκφρασης όλων των miRNAs σε κάθε δείγμα κατηγοριοποιήθηκαν σε αρνητικά ή/και θετικά δείγματα. Υψηλά επίπεδα έκφρασης των miR-144-3p, miR-146a-3p και miR-340-5p, καθώς και χαμηλά επίπεδα έκφρασης miR-622, miR-361-5p, miR-199a-5p, miR-335-

Πίνακας 3	Συσχέτιση της έκφρασης (υπερ- ή υποέκφρασης) καθενός εκ των δέκα επιλεγμένων miRNAs με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των 35 καρκινικών όγκων θυρεοειδούς αδένα. Παρουσιάζονται οι τιμές p για κάθε συσχέτιση.			
miRNA	Λεμφαδενικές μεταστάσεις	Εξωκαψική διήθηση	Πολύ-εστιακότητα	Μέγεθος όγκου
miR-144-3p (υπερέκφραση)	0,022	0,054	0,10	0,32
miR-622 (υποέκφραση)	0,067	0,013	0,096	0,26
miR-361-5p (υποέκφραση)	0,052	0,018	0,13	0,40
miR-146a-3p (υπερέκφραση)	0,037	0,094	0,089	0,30
miR-340-5p (υπερέκφραση)	0,20	0,080	0,044	0,57
miR-199a-5p (υποέκφραση)	0,054	0,004	0,077	0,22
miR-335-5p (υποέκφραση)	0,10	0,16	0,040	0,62
miR-129-5p (υποέκφραση)	0,003	0,040	0,21	0,66

5p, και miR-129-5p σχετίζονται σημαντικά ($p < 0,05$) με συγκεκριμένα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά, όπως η λεμφαδενική διήθηση, η εξωθυρεοειδική επέκταση, και η ύπαρξη πολυεστιακών όγκων (Πίνακας 3).

Ποσοτική ανάλυση έκφρασης 8 επιλεγμένων miRNAs στον ορό ασθενών με θηλώδη καρκίνο θυρεοειδούς και ασθενών με μη κακοήθεις παθήσεις θυρεοειδούς

Χρησιμοποιώντας PCR πραγματικού χρόνου, ταυτοποιήσαμε και ποσοτικοποιήσαμε τα οκτώ επιλεγμένα miRNAs (miR-144-3p, miR-622, miR-361-5p, miR-146a-3p, miR-340-5p, miR-199a-5p, miR-335-5p, και miR-129-5p) στους ορούς και των δύο ομάδων ασθενών. Τα επίπεδα έκφρασης των οκτώ miRNAs διέφεραν σημαντικά ($p < 0,05$) μεταξύ ασθενών με θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς και ασθενών με μη κακοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς (Πίνακας 4). Σε αυτά τα miRNAs περιλαμβάνονται: miR-

144-3p, miR-146a-3p, miR-340-5p, miR-199a-5p, και miR-335-5p.

Επιπρόσθετα, η ανάλυση της καμπύλης ROC και η μονομεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση (univariate logistic regression) αποκάλυψαν τις διαγνωστικές δυνατότητες αυτών των miRNAs. Η πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση (multivariate logistic regression) έδειξε ότι αυτά τα miRNAs μπορούν να συνδυαστούν ώστε να διαγνωστεί αποτελεσματικά ο θηλώδης καρκίνος του θυρεοειδούς (Πίνακας 5). Τα επίπεδα ορού των πέντε επιλεγμένων miRNAs (miR-144-3p, miR-146a-3p, miR-340-5p, miR-199a-5p, και miR-335-5p) σχετίζονται σημαντικά ($p < 0,05$) με συγκεκριμένα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών (Πίνακας 6).

Συζήτηση

Τα miRNAs είναι τα πιο εκτενώς μελετημένα μη κωδικοποι-

Πίνακας 4	Ανάλυση έκφρασης των οκτώ επιλεγμένων miRNAs σε ορό αίματος ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα και με μη καρκινικό θυρεοειδή αδένα (controls). Η ανάλυση έκφρασης έγινε με ποσοτικό real-time PCR.					
	Έκφραση miRNA (RQU)	Μέση τιμή ± SE	Εύρος	Εκατοστημόρια		
				25ο	50ό (Διάμεσος)	75ο
miR-144-3p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	57,2 ± 4,5 15,8 ± 1,9	2,5 - 149,1 1,7 - 75,3	17,9 6,0	36,8 14,2	120,2 47,5	
miR-622 Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	7,7 ± 1,0 10,0 ± 2,5	0,3 - 100,7 0,1 - 155,0	4,6 6,2	24,8 23,0	78,1 100,9	
miR-361-5p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	132,8 ± 5,0 147,3 ± 4,1	11,1 - 343,0 10,8 - 387,7	46,1 56,0	98,3 104,2	287,2 244,3	
miR-146a-3p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	50,1 ± 16,5 12,1 ± 1,8	5,1 - 101,1 0,1 - 53,5	8,8 3,3	40,4 10,4	90,0 48,3	
miR-340-5p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	12,7 ± 1,5 4,5 ± 0,9	1,2 - 29,2 0,6 - 12,1	2,1 1,2	7,5 3,3	20,6 8,9	
miR-199a-5p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	1,2 ± 0,1 12,3 ± 1,3	0,08 - 6,1 2,4 - 56,0	0,4 8,2	1,2 18,0	3,8 45,1	
miR-335-5p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	23,1 ± 3,9 128,9 ± 21,6	2,2 - 62,6 13,9 - 211,0	0,4 25,6	16,3 101,2	33,5 166,8	
miR-129-5p Σε κακοήθεις όγκους (n=35) Σε μη καρκινικά δείγματα (n=35)	0,6 ± 0,1 1,0 ± 0,06	0,01 - 2,3 0,09 - 10,4	0,03 0,5	0,15 1,5	1,2 5,9	

πτικά μόρια RNA, αφού εμπλέκονται στη μεταγραφική και μετα-μεταγραφική ρύθμιση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες.

Το 5' άκρο (μεταξύ των νουκλεοτιδίων 2-7) των miRNAs προσδέεται εντός της 3' αμετάφραστης περιοχής των μορίων mRNA, προκαλώντας αποδόμηση ή καταστολή των mRNAs-στόχων, ανάλογα με την ύπαρξη ή μη μιας τέλει συμπληρωματικότητας miRNA/mRNA. Επιπλέον, in silico εκτιμήσεις υπολογίζουν ότι πάνω από το 90% των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες είναι πιθανοί στόχοι miRNAs. Επομένως, απαραίτητες κυτταρικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, της μετανάστευσης, της αγγειογένεσης ή/και της απόπτωσης ρυθμίζονται από ένα εκτενές, πολύπλοκο δίκτυο miRNAs.

Συνεπώς, οποιαδήποτε απορρύθμιση του μονοπατιού βιογένεσης του miRNA είναι ισχυρά συνδεδεμένη με την

κακοήθη εξαλλαγή και επομένως τις καθιστά ιδιαίτερα σημαντικές στην έναρξη του καρκίνου του θυρεοειδούς, στην προαγωγή μεταστάσεων και στην εξέλιξη της νόσου.

Τα miRNAs παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της καρκινογένεσης. Επιπρόσθετα, εξαιτίας του μικρού τους μεγέθους και της αντίστασης τους στην διατομή από RNάσες, αυτά τα μικροσκοπικά μόρια RNA είναι σταθερά στο αίμα και τα ούρα, καθώς δεν αποδομούνται. Ενδοκυττάριας διαφοράς στα επίπεδα miRNA συχνά εκδηλώνονται και στο αίμα. Συνεπώς, έχει προταθεί ότι αυτές οι «μοριακές υπογραφές» που αποτελούνται από miRNAs θα μπορούσαν να είναι υποσχόμενοι διαγνωστικοί ή και προγνωστικοί βιοδείκτες για διάφορες κακοήθειες, μεταξύ των οποίων είναι ο καρκίνος θυρεοειδούς.

Η μελέτη μας δείχνει, για πρώτη φορά, ότι μια μοριακή υπογραφή αποτελούμενη από miR-144-3p, miR-146a-3p,

Πίνακας 5	Αποτελέσματα μονομεταβλητής και πολυμεταβλητής λογιστικής ανάλυσης παλινδρόμησης για τα οκτώ επιλεγμένα miRNAs που ποσοτικοποιήθηκαν σε ορούς αίματος.						
	Μεταβλητή	Μονομεταβλητή ανάλυση			Πολυμεταβλητή ανάλυση		
		HR	95% CI	Τιμή P	HR	95% CI	Τιμή P
Έκφραση miR-144-3p Αρνητική Θετική	1,00 2,56	1,22 - 5,39	0,013	1,00 1,79	1,21 - 2,94	0,025	
Έκφραση miR-622 Αρνητική Θετική	1,00 0,85	0,45-1,64	0,24	1,00 0,52	0,23-1,15	0,21	
Έκφραση miR-361-5p Αρνητική Θετική	1,00 0,93	0,43-2,00	0,35	1,00 0,87	0,37-2,04	0,37	
Έκφραση miR-146a-3p Αρνητική Θετική	1,00 2,00	1,31 · 3,06	0,001	1,00 1,76	1,11 · 2,80	0,016	
Έκφραση miR-340-5p Αρνητική Θετική	1,00 8,40	4,17 · 16,94	<0,001	1,00 6,63	2,41 · 18,24	<0,001	
Έκφραση miR-199a-5p Αρνητική Θετική	1,00 0,54	0,36-0,79	0,002	1,00 0,69	0,42-0,84	0,040	
Έκφραση miR-335-5p Αρνητική Θετική	1,00 0,48	0,28-0,81	0,006	1,00 0,62	0,54-0,84	0,032	
Έκφραση miR-129-5p Αρνητική Θετική	1,00 0,59	0,32-1,11	0,10	1,00 0,83	0,42-1,61	0,57	

miR-340-5p, miR-199a-5p και miR-335-5p είναι ικανή να διαγνώσει θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς στον ορό ασθενών, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Αυτά τα πέντε miRNAs είναι γνωστά για την ρύθμιση έκφρασης πρωτεϊνών με κεντρικό ρόλο σε αυτόν τον τύπο καρκίνου. Για παράδειγμα, το miR-144-3p προάγει την ανάπτυξη και την μετάσταση κυττάρων του θηλώδους καρκίνου θυρεοειδούς στοχεύοντας την έκφραση των PAX8 και WWTR1. Ένας γενετικός πολυμορφισμός στην ακολουθία του miR-146a-3p σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση ασθενών με θηλώδη καρκίνο θυρεοειδούς.

Ακόμα, υπερέκφραση του miR-340-5p προάγει την εξέλιξη του θυρεοειδικού καρκίνου στοχεύοντας και καταστέλλοντας το BMP4. Από την άλλη μεριά, το miR-199a-5p αναστέλλει την εξέλιξη του καρκίνου του θυρεοειδούς

στοχεύοντας το ογκογονίδιο SNAIL1. Το miR-335-5p υποεκφράζεται στον θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς και καταστέλλει την ανάπτυξη του όγκου και των πολλαπλασιασμό, τη διήθηση και τη μετάσταση καρκινικών κυττάρων μέσω άμεσης αναστολής της έκφρασης του ZEB2.

Σε αυτή τη μελέτη καθορίσαμε το όριο επιπέδων έκφρασης καθενός από τα πέντε miRNAs στον ορό αίματος, ώστε να κατηγοριοποιηθεί η έκφραση κάθε miRNA σε θετική ή αρνητική. Αυτή η υπογραφή miRNA θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για διαγνωστικούς σκοπούς, αφού μπορεί να διακρίνει ασθενείς με θηλώδη θυρεοειδικό καρκίνο από τον συνολικό πληθυσμό. Επιπλέον, μεταβολές στα επίπεδα έκφρασης αυτών των πέντε miRNAs σχετίζονται με κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς.

Πίνακας 6	Συσχέτιση των επιπέδων των 5 επιλεγμένων miRNAs σε ορό αίματος με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των καρκινικών όγκων θυρεοειδούς αδένος. Παρουσιάζονται οι τιμές p για κάθε συσχέτιση.			
	miRNA	Λεμφαδενικές μεταστάσεις	Εξωκαψική διήθηση	Πολύ-εστιακότητα
miR-144-3p (υψηλά επίπεδα)	0,016	0,15	0,27	0,62
miR-146a-3p (υψηλά επίπεδα)	0,047	0,19	0,099	0,44
miR-340-5p (υψηλά επίπεδα)	0,31	0,070	0,034	0,30
miR-199a-5p (χαμηλά επίπεδα)	0,094	0,002	0,10	0,29
miR-335-5p (χαμηλά επίπεδα)	0,13	0,20	0,029	0,52

Abstract

Poulios E, Linos D. A novel molecular non-invasive diagnostic tool in papillary thyroid cancer. *Iatrika Analekta*, 2021; 20: 990-997

The pathologies of the thyroid gland constitute a common health issue, demanding accurate diagnosis and treatment. The elucidation of molecular mechanisms of diseases is important for the identification of useful prognostic markers in patients, especially in those being at high risk. To date, there is no way to diagnose non-invasively thyroid cancer and to monitor the progression of this disease. MicroRNAs (miRNAs) are small, endogenous, single-stranded, non-coding RNA molecules of approximately 22 nucleotides. They act post-transcriptionally and regulate negatively their targets, depending on the complementarity with their mRNA targets. The aim of the study was to contribute to the development of new tools for the accurate and non-invasive diagnosis of thyroid cancer.

Βιβλιογραφία

1. Carling T, Udelsman R. Thyroid cancer. *Annu Rev Med* 2014; 65: 125-137.
2. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. *Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA* 2017; 317: 1.882-1.887.
3. Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. *The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. JAMA* 2018; 319: 914-924.

4. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. *Oncomirs - microRNAs with a role in cancer*. Nat Rev Cancer 2006; 6: 259-269.
5. Balatti V, Pekarky Y, Croce CM. *Role of microRNA in chronic lymphocytic leukemia onset and progression*. J Hematol Oncol 2015; 8: 12.
6. Mirzaei H, Fathollahzadeh S, Khanmohammadi R, et al. *State of the art in microRNA as diagnostic and therapeutic biomarkers in chronic lymphocytic leukemia*. J Cell Physiol 2018; 233: 888-900.
7. Rapti SM, Kontos CK, Christodoulou S, et al. *miR-34a overexpression predicts poor prognostic outcome in colorectal adenocarcinoma, independently of clinicopathological factors with established prognostic value*. Clin Biochem 2017; 50: 918-924.
8. Adamopoulos PG, Kontos CK, Rapti SM, et al. *miR-224 overexpression is a strong and independent prognosticator of short-term relapse and poor overall survival in colorectal adenocarcinoma*. Int J Oncol 2015; 46: 849-859.
9. Bartel DP. *MicroRNAs: target recognition and regulatory functions*. Cell 2009; 136: 215-233.
10. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. *Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs*. Genome Res 2009; 19: 92-105.
11. Volinia S, Calin GA, Liu CG, et al. *A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets*. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 2.257-2.261.
12. Zhang B, Pan X, Cobb GP, et al. *Microm as oncogenes and tumor suppressors*. Dev Biol 2007; 302: 1-12.
13. Tang J, Kong D, Cui Q, et al. *Bioinformatic analysis and identification of potential prognostic microRNAs and mRNAs in thyroid cancer*. PeerJ 2018; 6: e4674.
14. Perdas E, Stawski R, Nowak D, et al. *Potential of liquid biopsy in Papillary Thyroid Carcinoma in context of miRNA, BRAF and p53 mutation*. Curr Drug Targets 2018; 19: 1.721-1.729.
15. Sun W, Lan X, Wang Z, et al. *MicroRNA-144 inhibits proliferation by targeting WW domain-containing transcription regulator protein 1 in papillary thyroid cancer*. Oncol Lett 2018; 15: 1.007-1.013.
16. Liu C, Su C, Chen Y, et al. *MIR-144-3p promotes the tumor growth and metastasis of papillary thyroid carcinoma by targeting paired box gene 8*. Cancer Cell Int 2018; 18: 54.
17. Kotlarek M, Kubiak A, Czetwertynska M, et al. *The rs2910164 Genetic Variant of miR-146a-3p Is Associated with Increased Overall Mortality in Patients with Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma*. Int J Mol Sci 2018; 19: 655.
18. Zhao P, Ma W, Hu Z, et al. *Up-regulation of miR-340-5p promotes progression of thyroid cancer by inhibiting BMP4*. J Endocrinol Invest 2018; 41: 1.165-1.172.
19. Ma S, Jia W, Ni S. *Mir-199a-5p inhibits the progression of papillary thyroid carcinoma by targeting SNAIL1*. Biochem Biophys Res Commun 2018; 497: 181-186.
20. Kan Q, Su Y, Yang H. *MicroRNA-335 is downregulated in papillary thyroid cancer and suppresses cancer cell growth, migration and invasion by directly targeting ZEB2*. Oncol Lett 2017; 14: 7.622-7.628.

Οι διαταραχές του θυρεοειδούς αδένος και νευρολογικές εκδηλώσεις στα παιδιά

Ιωάννα Κουρή

Νευρολόγος Παιδών, Τμήμα Μελέτης Διαταραχών Ύψνου ΜΗΤΕΡΑ

ikouri@pedoneurology.gr

Οι διαταραχές του θυρεοειδούς αδένος είναι από τις πιο συχνές διαταραχές των ενδοκρινών αδένων της παιδικής ηλικίας. Ο στόχος αυτού του άρθρου είναι η ανασκόπηση του ρόλου του θυρεοειδούς αδένος στη φυσιολογική λειτουργία του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος και η περιγραφή των νευρολογικών φαινοτύπων σε παιδιά με θυρεοειδικές διαταραχές.

Φυσιολογία

Η κύρια λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος είναι η παραγωγή επαρκούς θυρεοειδικής ορμόνης για χρήση σε περιφερικούς ιστούς. Ο αντίστοιχος υποδοχέας συνδέεται με στοιχεία απόκρισης των θυρεοειδικών ορμονών για να τροποποιήσει τη μεταγραφή γονιδίων ώστε να ασκήσει επιδράσεις σε ένα ευρύ φάσμα οδών και λειτουργιών, όπως η γλυκονογένεση, η λιπογένεση, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων και η απόπτωση. Παραδείγματα γονιδίων που ρυθμίζονται από τις θυρεοειδικές ορμόνες περιλαμβάνουν συνθετάση λιπαρών οξέων, αυξητική ορμόνη, βασική πρωτεΐνη μυελίνης, και βαριές αλυσίδες μυοσίνης.

Το πρωταρχικό βήμα στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών είναι η ενεργός πρόσληψη ιωδίου ακολουθούμενη από οργανοποίησή του. Το ιώδιο λαμβάνεται κυρίως από τη διατροφή. Αν και η ανεπάρκεια ιωδίου είναι η πιο κοινή παγκόσμια αιτία της δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς, τα περισσότερα άτομα στις ανεπτυγμένες χώρες προσλαμβάνουν επαρκή ιώδιο μέσω της διατροφής, κυρίως με την ιωδίωση των περισσότερων εμπορικά διαθέσιμων αλάτων. Η σύνθεση της θυρεοειδικής ορμόνης αρχίζει όταν τα μόρια ιωδίου εισέρχονται στο θυλακικό κύτταρο του θυρεοειδούς αδένος και στη συνέχεια μεταφέρονται στο κολλοειδές. Ακολουθώντας το ιώδιο οξειδώνεται και συνδέεται με θυροσφαιρίνη. Η οργανοποίηση του ιωδίου έχει ως αποτέλεσμα την ανενεργό ιωδοτυροσίνη, τη μονοιωδοτυροσίνη και τη διιωδοτυροσίνη. Στη συνέχεια, αυτά τα μόρια τυροσίνης συνδέονται στις δύο δραστικές θυρεοειδικές ορμόνες: θυροξίνη (T4) και τριιωδοθυρονίνη (T3). Η οργανοποίηση και η σύζευξη γίνονται στη μήτρα της

θυροσφαιρίνης. Αυτή η σύνθετη θυροσφαιρίνη, η οποία βρίσκεται στο κολλοειδές του θυρεοειδούς αδένος, χρησιμεύει ως η δεξαμενή για την παραγωγή των T3 και T4. Οι θυρεοειδικές ορμόνες στη συνέχεια μετακινούνται μέσω ενδοκυττάρωσης στο θυλακικό κύτταρο. Αυτά τα κυστίδια συντήκονται με λυσοσώματα και τελικά οι T4 και T3 αποσυνδέονται από τη θυροσφαιρίνη και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος.

Το κύριο προϊόν του θυρεοειδούς αδένος είναι η θυροξίνη (T4). Η T4 μετατρέπεται σε T3 ώστε να ασκήσει τη δράση της ορμόνης στην περιφέρεια, καθώς η T3 έχει μια πολύ υψηλότερη συγγένεια με τον πυρηνικό υποδοχέα της ορμόνης του θυρεοειδούς. Αυτό επιτυγχάνεται με αποϊωδινοποίηση της T4 από δύο αποϊωδινάσες, τύπου 1 και τύπου 2 (D2). Αυτές οι αποϊωδινάσες, μαζί με αποϊωδινάση τύπου 3, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση του θυρεοειδούς (4). Η T3 στον εγκέφαλο παράγεται με τοπική μετατροπή της T4 σε T3 από την D2, ένα βήμα απαραίτητο για τη ρύθμιση ανάδρασης του άξονα του θυρεοειδούς από τον υποθάλαμο και την πρόσθια υπόφυση. Η T3 διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εισέρχεται σε άλλα κύτταρα-στόχους.

Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης του εγκεφάλου, οι θυρεοειδικές ορμόνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ορθή νευρωνική μετανάστευση, διαφοροποίηση και μυελίνωση, ενώ η ανεπάρκειά τους σχετίζεται με μη φυσιολογική δένδρινωση και συναπτογένεση.

Οι ισομορφές υποδοχών θυρεοειδικής ορμόνης (TR: Thyroid receptor), κωδικοποιημένες από τα γονίδια TRa και TRb, εκφράζονται στον εγκέφαλο. Στα τρωκτικά, οι πρωτεΐνες TR είναι παρούσες στον εμβρυϊκό εγκέφαλο πριν από την έναρξη της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος. Ο εμβρυϊκός εγκέφαλος προσλαμβάνει θυρεοειδικές ορμόνες από τον μητρικό και εμβρυϊκό θυρεοειδή αδένος.

Ο εμβρυϊκός άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς είναι ικανός να συνθέσει θυρεοειδικές ορμόνες από περίπου τις 12 εβδομάδες κύησης, ενώ οι T4 και T3 στον εμβρυϊκό εγκέφαλο είναι ανιχνεύσιμες από τις 10 εβδο-

μάδες μετά την αντίληψη. Η πρωτεΐνη του υποδοχέα του θυρεοειδούς είναι τότε ανικνεύσιμη, και από τη 10η έως τη 18η εβδομάδα κύησης (μια περίοδο έντονης ανάπτυξης του εγκεφάλου), η συγκέντρωση TR αυξάνεται σημαντικά. Αργότερα κατά την εγκυμοσύνη, τοπική αποϊώδινωση στον εγκέφαλο του T4 από D2 παράγει την πλειοψηφία της T3 εντός του εμβρυϊκού εγκεφάλου. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, τα επίπεδα T3 αυξάνονται στον εγκεφαλικό φλοιό περισσότερο σε σχέση με την παρεγκεφαλίδα όπου οι συγκεντρώσεις T3, καθώς και των υποδοχέων του θυρεοειδούς είναι χαμηλότερες κατά τη διάρκεια αυτού του εμβρυϊκού σταδίου.

Έτσι, οι θυρεοειδικές ορμόνες, τόσο μητρικές όσο και εμβρυϊκής προέλευσης, είναι σημαντικές για τη φυσιολογική νευροανάπτυξη των βρεφών και αργότερα σε νευροενδοκρινικές λειτουργίες όπως η ανάπτυξη, η ήβη και οι γνωστικές λειτουργίες. Διαταραχές στη λειτουργία του θυρεοειδούς μπορούν επομένως να οδηγήσουν σε κλινικές εκδηλώσεις, που αφορούν τα νευρολογικά και νευρομυϊκά συστήματα. Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να τονίσει αυτές τις νευρολογικές εκδηλώσεις δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς σε παιδιά και εφήβους.

Συγγενής υποθυρεοειδισμός

Δεδομένης της κρίσιμης σημασίας της θυρεοειδικής ορμόνης για τη νευροανάπτυξη, ειδικά κατά τα πρώτα 2-3 χρόνια της ζωής, η ανασκόπηση των νευρολογικών διαταραχών που σχετίζονται με μειωμένη λειτουργία του θυρεοειδούς, πρέπει να περιλαμβάνει το φάσμα και την πρόγνωση των νευρολογικών εκδηλώσεων που σχετίζονται με συγγενείς ανωμαλίες στη σύνθεση ή τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών.

Ο συγγενής υποθυρεοειδισμός είναι μια συχνή και θεραπεύσιμη αιτία διανοητικής αναπηρίας.

Έχει διαπιστωθεί μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της ηλικίας κατά την έναρξη της θεραπείας και του ηλικίου νοημοσύνης (Intelligence Quotient - IQ) αργότερα στη ζωή, έτσι ώστε όσο περισσότερο η κατάσταση παραμένει αδιάγνωστη και χωρίς θεραπεία, τόσο χαμηλότερο είναι το IQ.

Τα περισσότερα νεογνώντα μωρά με συγγενή υποθυρεοειδισμό έχουν λίγες ή καθόλου κλινικές εκδηλώσεις ανεπάρκειας θυρεοειδικών ορμονών. Επιπλέον, η πλειονότητα των περιπτώσεων είναι σποραδικές, επομένως δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί ποια βρέφη είναι πιθανό να επηρεαστούν. Για τους λόγους αυτούς, τα προγράμματα καθολικού ελέγχου νεογνώντων αναπτύχθηκαν για να ανιχνεύσουν αυτή την κατάσταση όσο το δυνατόν νωρίτερα με τη μέτρηση είτε θυροξίνης (T4) είτε θυρεοτροπίνης (Thyroid Stimulating Hormone - TSH) στα δείγματα αίματος που λαμβάνεται από την πτέρνα. Αυτά τα προγράμματα

ξεκίνησαν στα μέσα της δεκαετίας του 1970 και ήταν σε μεγάλο βαθμό επιτυχή, αν και τα βαριά επηρεαζόμενα βρέφη μπορούν ακόμα να έχουν ένα ελαφρώς χαμηλότερο IQ και άλλα νευρολογικά ελλείμματα παρά την άμεση διάγνωση και την έναρξη της θεραπείας.

Η επίπτωση του συγγενούς υποθυρεοειδισμού είναι περίπου 1 στα 2.000 έως 1 στα 4.000 νεογνά, με υπεροχή στα θήλα βρέφη με αναλογία που πλησιάζει 2:1.

Οι αιτίες του συγγενούς υποθυρεοειδισμού περιλαμβάνουν τη δυσγένεση του θυρεοειδούς (συμπεριλαμβανομένων των μορφών της θυρεοειδικής αγενεσίας και του έκτοπου θυρεοειδικού ιστού, όπως γλωσσικός θυρεοειδής αδένας), της αυτοσωμικά υπολειπόμενης δυσορμονογένεσης του θυρεοειδούς από μία από τις πολλές περιγραφόμενες μεταλλάξεις στη συνθετική οδό της θυρεοειδικής ορμόνης, και άλλες σπανιότερες μορφές, όπως αυτές που σχετίζονται με τη μεταφορά θυρεοειδικών ορμονών ή τη λειτουργία των υποδοχέων. Αξίζει να σημειωθεί ότι μια μορφή συγγενούς υποθυρεοειδισμού σχετίζεται με νευροαισθητηριακή κώφωση (σύνδρομο Pendred). Επιπλέον, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ότι ορισμένες μορφές συγγενούς υποθυρεοειδισμού φαίνεται να είναι παροδικές παρά μόνιμες.

Ο κεντρικός υποθυρεοειδισμός αναφέρεται σε μειωμένη παραγωγή TSH λόγω δυσλειτουργίας του υποθαλάμου ή της υπόφυσης. Τα προγράμματα ελέγχου νεογνών που χρησιμοποιούν την αρχική προσέγγιση T4/follow-up TSH ανιχνεύουν συχνά τον κεντρικό υποθυρεοειδισμό, αλλά δεν είναι αξιόπιστα για τον σκοπό αυτό. Προγράμματα που βασίζονται μόνο στον έλεγχο TSH δεν θα ανιχνεύσουν αυτά τα βρέφη. Η επίπτωση του κεντρικού υποθυρεοειδισμού είναι 1:16.404 έως 1:29.000 νεογνά. Μπορεί να σχετίζεται με άλλα συγγενή σύνδρομα, όπως ελλείμματα μέσης γραμμής, για παράδειγμα χειλοσοχιστία, υπερωσοχιστία, ή υποπλασία οπτικών νεύρων στο πλαίσιο του συνδρόμου septo optic dysplasia και μπορεί να ακολουθήσει περιγεννητική ασφυξία.

Η διανοητική αναπηρία που προκύπτει από συγγενή υποθυρεοειδισμό ήταν κάποτε συχνή και συχνά σοβαρού βαθμού. Με έγκαιρη ανίχνευση και επιθετική θεραπεία, οι βαθμολογίες IQ είναι παρόμοιες με εκείνες των φυσιολογικών παιδιών. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές αναφέρουν μειώσεις του IQ κατά 15 μονάδες.

Ειδικότερα, παιδιά με συγγενή υποθυρεοειδισμό μπορεί να παρουσιάζουν ελλείμματα σε τομείς προσοχής, μνήμης, αριθμητικής και συμπεριφοράς. Εκτός από τις γνωστικές αδυναμίες, ο συγγενής υποθυρεοειδισμός μπορεί επίσης να προκαλέσει μια σειρά από άλλες νευρολογικές συνέπειες, όπως μη φυσιολογικός μυϊκός τόνος, αταξία, στραβισμός και έλλειψη κινητικού συντονισμού. Επομένως

έχει προταθεί ότι θα πρέπει να γίνεται παιδονευρολογική αξιολόγηση σε παιδιά προσχολικής ηλικίας για τη έγκαιρη ανίχνευση των προβλημάτων αυτών. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η νευροαισθητηριακή κώφωση σε ποσοστά σημαντικά υψηλότερα απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό, ακόμη και σε εκείνα τα βρέφη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία νωρίς και σε εκείνα χωρίς σύνδρομο Pendred (το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί κώφωση).

Συνιστάται ότι όλα τα παιδιά που ανιχνεύονται με συγγενή υποθυρεοειδισμό στο πρόγραμμα ελέγχου νεογνών θα πρέπει να παραπέμπονται για νευροαναπτυξιακή αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένων λεκτικών, μη λεκτικών και κινητικών δεξιοτήτων, ακολουθούμενη από αξιολόγηση στην ηλικία των 6-12 μηνών και επανεκτίμηση στην ηλικία των 2-3 και 4-5 ετών. Οι γενικοί παιδίατροι και οι παιδονευρολόγοι θα πρέπει να ελέγχουν την λειτουργία του θυρεοειδούς με μέτρηση της TSH και T4 σε οποιοδήποτε βρέφος ή παιδί με γενικευμένη ψυχοκινητική καθυστέρηση.

Νευρολογικές επιπτώσεις επίκτητου υποθυρεοειδισμού

Γνωσιακές λειτουργίες

Ο επίκτητος υποθυρεοειδισμός συνδέεται με έκπτωση διανοητικών λειτουργιών και ειδικότερα με γνωστικά ελλείμματα στους τομείς μνήμης, νοημοσύνης, προσοχής, συγκέντρωσης, γλώσσας, οπτικοκινητικές και στις εκτελεστικές λειτουργίες. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε αντίθεση με τον συγγενή υποθυρεοειδισμό, η θεραπεία του επίκτητου υποθυρεοειδισμού δεν αποκαθιστά συχνά τα γνωστικά ελλείμματα. Έχει αναφερθεί ότι περίπου 25% των παιδιών με επίκτητο υποθυρεοειδισμό έχουν κακή σχολική επίδοση και προβλήματα συμπεριφοράς.

Νευροπάθεια

Ο υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με περιφερική απομυελίνωση νευρών και μειωμένη ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας. Είναι γνωστό ότι ενήλικες με νεοδιαγνωσθέντα υποθυρεοειδισμό παρουσιάζουν νευροπάθεια, κυρίως αισθητική, η οποία αφορά τόσο μεγάλης όσο και μικρής διαμέτρου νευρικές ίνες. Στην κλινική εξέταση διαπιστώνεται έκπτωση αισθητικότητας κυρίως με περιφερική κατανομή και καθυστέρηση έκλυσης τενόντιων αντανάκλαστικών. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον επιπολασμό της νευροπάθειας στα παιδιά με υποθυρεοειδισμό. Επίσης, δεν είναι σαφές αν η ομαλοποίηση των θυρεοειδικών ορμονών

αναχαιτίζει την εμφάνιση νευροπάθειας ή οδηγεί στη βελτίωσή της. Προτείνεται να γίνεται μέτρηση των επιπέδων TSH και T4 σε όλα τα παιδιά που παρουσιάζουν συμπτώματα που συνάδουν με σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, καθώς όταν το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα οφείλεται στον υποθυρεοειδισμό, η θεραπεία με θυροξίνη οδηγεί στην βελτίωση των συμπτωμάτων και των ηλεκτροφυσιολογικών ευρημάτων. Επίσης, παιδιά που έχουν υποθυρεοειδισμό και νευροπάθεια θα πρέπει να εξετάζονται για συνυπάρχοντα νοσήματα όπως διαβήτης τύπου 1, μυασθένεια gravis και κοιλιοκάκη.

Παρεγκεφαλικές λειτουργίες - κινητικός συντονισμός

Πέρα από τα ελλείμματα σε γνωστικές λειτουργίες και ευρήματα νευροπάθειας, παιδιά με υποθυρεοειδισμό παρουσιάζουν διαταραχές στο πυραμιδικό και εξωπυραμιδικό σύστημα. Επίσης, η δυσλειτουργία της παρεγκεφαλίδας είναι ιδιαίτερα συχνή, αν και ήπια. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε τρόμο, δυσκολία στη λεπτή κινητικότητα και διαταραχές βάδισης. Η καθυστερημένη ή η ανεπαρκής θεραπεία υποκατάστασης με θυρεοειδική ορμόνη οδηγεί σε προβλήματα στην κινητικότητα των παιδιών. Σε αυτό το πλαίσιο, αν και σπάνια, μπορεί να σημειωθεί παρεγκεφαλική αταξία στην κλινική εξέταση.

Μυοπάθεια

Ο επίκτητος υποθυρεοειδισμός μπορεί να παρουσιαστεί με συμπτώματα μυοπάθειας. Βρέφος 23 μηνών με πτωχή αύξηση και καθυστέρηση στην κατάκτηση οροσίων αδρής κινητικότητας είχε πολύ αυξημένη κίνηση κρεατινίνης ενδεικτική ραβδομύλωσης, η οποία τελικά αποδόθηκε σε σοβαρό αυτοάνοσο επίκτητο υποθυρεοειδισμό. Τα ευρήματα ανεστράφησαν γρήγορα με χορήγηση θυρεοειδικής ορμόνης. Εικόνα μυοπάθειας με πόνο και μυϊκή αδυναμία αναφέρονται επίσης και σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους με υποθυρεοειδισμό.

Νευρολογικές εκδηλώσεις υπερθυρεοειδισμού

Η θυρεοτοξικότητα στην παιδική ηλικία εκδηλώνεται με τρόπο πρόθεσης ή ηρεμίας. Ο τρόμος φαίνεται να οφείλεται σε διέγερση β-υποδοχέων και ως εκ τούτου οι β-αναστολείς οδηγούν σε συμπτωματική βελτίωση. Είναι λιγότερο συχνός σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας συγκριτικά με τα παιδιά εφηβικής και μετεφηβικής ηλικίας.

Η θυρεοτοξίκωση μπορεί να συνοδεύεται από χορείαμορ-

φες κινήσεις σε παιδιά και εφήβους. Πρόκειται για κινήσεις ακούσιες, γρήγορες, σύνθετες, φαινομενικά καλά συντονισμένες, οι οποίες αφορούν πολλές αρθρώσεις. Και σε αυτή την περίπτωση οι κινήσεις βελτιώνονται με χορήγηση αναστολέων των β-υποδοχέων και τελικά εξομαλύνονται με την κατάλληλη αντιθυρεοειδική φαρμακευτική αγωγή ή οριστική θεραπεία, όπως ραδιενεργό ιώδιο ή χειρουργική θυρεοειδεκτομή.

Εγκεφαλοπάθεια

Η θυρεοτοξίκωση μπορεί να συνοδεύεται από εγκεφαλοπάθεια με επιληπτικές κρίσεις, χωρίς προηγούμενο ιστορικό επιληψίας. Οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να είναι γενικευμένες ή εστιακές. Είναι πολύ σημαντικές τόσο η έγκαιρη αναγνώριση όσο και στοχευμένη αντιμετώπιση καθότι οδηγούν σε βελτίωση της νοσηρότητας και θνητότητας. Ασθενείς με θυρεοτοξίκωση μπορεί επίσης να παρουσιάσουν εναλλαγές ψυχικής κατάστασης, συμπεριλαμβανομένης της σύγχυσης, του άγχους και της διέγερσης.

Θυρεοτοξική μυοπάθεια

Οι θυρεοειδικές ορμόνες επιδρούν στους σκελετικούς μύες. Έτσι δεν αποτελεί έκπληξη ότι θυρεοτοξικοί ασθενείς παρουσιάζουν μυϊκή αδυναμία κυρίως στις εγγύς μυϊκές ομάδες, όπως της πυέλου, της ωμικής ζώνης, και σε ορισμένες περιπτώσεις μιμικών και αναπνευστικών μυών. Συχνά διαπιστώνεται στον εργαστηριακό έλεγχο αύξηση κρεατινινοκινάσης, ενδεικτική ραβδομυόλυσης. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να προηγούνται των πιο τυπικών συμπτωμάτων της περίσσειας θυρεοειδικής ορμόνης, όπως η δυσανεξία στη θερμότητα, η υπερδυναμική κυκλοφορία, οι αλλαγές στην όρεξη και η απώλεια βάρους. Παθολογικά θεωρείται ότι η περίσσεια θυρεοειδικής ορμόνης οδηγεί σε ανισορροπία μεταξύ της σύνθεσης και αποδόμησης μυϊκών ινών και τελικά δρα καθολικά στη μυϊκή μάζα.

Συνύπαρξη με άλλα νευρολογικά νοσήματα

► Μυασθένεια gravis: Ο υπερθυρεοειδισμός συνυπάρχει με μυασθένεια gravis σε ποσοστό περίπου 8%, πιθανόν στο πλαίσιο αυτοανοσίας. Τα οφθαλμικά ευρήματα στις δύο αυτές περιπτώσεις είναι δύσκολο να διαχωριστούν. Διαταραχές οφθαλμοκινητικότητας παρατηρούνται και στις δύο. Διαλείπουσα πτώση βλεφάρων και διπλωπία παρατηρούνται στη μυασθένεια, ενώ πρόπτωση και εξόφθαλμος παρατηρούνται στη νόσο Graves. Συμπτώματα υπερθυρεο-

ειδισμού αναπτύσσονται πριν ή ταυτόχρονα με μυασθένεια. Τα θυρεοειδικά αυτοαντισώματα είναι συχνότερα σε άτομα με ηπιότερες μορφές μυασθένειας, όπως ο οφθαλμικός τύπος.

► Νόσος Μογατογα: Υπάρχουν αναφορές νεαρών ατόμων με νόσο Μογατογα και νόσο Graves. Ένα 10χρονο κορίτσι παρουσίασε αμφοτερόπλευρα ισχαιμικά εγκεφαλικά έμφρακτα. Η αγγειογραφία έδειξε μέτρια έως σοβαρή στένωση του απώτερου μέρους των έσω καρωτίδων και του εγγύτερου τμήματος πρόσθιας και μέσης εγκεφαλικών αρτηριών, ενδεικτική νόσου Μογατογα. Ο θυρεοειδικός έλεγχος έδειξε χαμηλά επίπεδα TSH και αυξημένα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών. Η ασθενής είχε επίσης ήπια αύξηση τίτλων της αντικαρδιολιπίνης IgG. Έχει προταθεί ότι τόσο η αρτηριοπάθεια Μογατογα όσο και η νόσος Graves συνδέονται με δυσλειτουργία των T λεμφοκυττάρων. Εξάλλου, ο υπερθυρεοειδισμός συσχετίζεται με υπερδυναμική κυκλοφορία και αυξημένο όγκο παλμού και ως συνακόλουθα επηρεάζει την διαπερατότητα των αγγείων.

► Θυρεοτοξική περιοδική παράλυση: Η θυρεοτοξική περιοδική παράλυση χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα παροδικά επεισόδια ανώδυνης μυϊκής αδυναμίας που παρατηρούνται σε έναν ασθενή σε κατάσταση υπερθυρεοειδισμού. Αυτό το φαινόμενο παρατηρείται συχνότερα στους ασιατικούς πληθυσμούς, και φαίνεται να είναι πιο συχνό στους άνδρες ηλικιών 20-40 ετών. Η παράλυση χαρακτηρίζεται από ξαφνική εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας σε μυϊκές ομάδες πλησίον του κορμού και συμμετρικά. Οι ασθενείς έχουν μειωμένο μυϊκό τόνο με μειωμένα τενόντια αντανακλαστικά. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αδυναμίας αναπνευστικών μυών και διαταραχές καρδιακού ρυθμού. Χαρακτηριστικό εύρημα στον εργαστηριακό έλεγχο είναι ποικίλος βαθμός υποκαλιαιμίας. Εκλυτικοί παράγοντες είναι το κρύο, το στρες, λοιμώξεις, και γεύματα πλούσια σε υδατάνθρακες. Τα επεισόδια διαρκούν από λεπτά έως ημέρες. Τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των επεισοδίων είναι από εβδομάδες έως μήνες, αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με πολλαπλά επεισόδια κατά την διάρκεια μιας εβδομάδας. Η περιοδική θυρεοτοξική παράλυση είναι αρκετά σπάνια στον παιδιατρικό πληθυσμό, χωρίς αναφορές σε πολύ μικρά παιδιά, αλλά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εφήβων, όπως σ' ένα αγόρι 13 ετών που παρουσίασε αδυναμία βάδισης και σημαντική υποκαλιαιμία. Ο εργαστηρι-

ακός έλεγχος έδειξε υπερθυρεοειδισμό. Όταν διορθώθηκε η υπερκαλιαιμία, η αδυναμία αναστράφηκε. Η θυρεοειδική ορμόνη αυξάνει την ανταπόκριση των ιστών στη β-αδρενεργική διέγερση, η οποία, μαζί με τη θυρεοειδική ορμόνη, αυξάνει τη δραστηριότητα αντλίας νατρίου-καλίου στη μεμβράνη των σκελετικών μυών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να οδηγείται κάλιο μέσα στα κύτταρα και ενδεχομένως στην αυξημένη πολικότητα της μυϊκής μεμβράνης και σχετική μείωση της ευερεθιστότητας των μυϊκών ινών. Οι θυρεοτοξικοί ασθενείς με περιοδική παράλυση έχουν βρεθεί να έχουν υψηλότερη δραστηριότητα αντλίας νατρίου από εκείνους που δεν είχαν παραλυτικά επεισόδια. Με τον τρόπο αυτό, η περίσσεια θυρεοειδικής ορμόνης μπορεί να προδιαθέτει σε παραλυτικά επεισόδια αυξάνοντας την ευαισθησία στην υποκαλιαιμική δράση της επινεφρίνης ή της ινσουλίνης. Επίσης, έχουν περιγραφεί γενετικοί επίτοποι που καθιστούν άτομα επιρρεπή σε θυρεοτοξική περιοδική παράλυση, οι οποίοι είναι διαφορετικοί από τους επίτοπους που περιγράφονται στην οικογενή περιοδική παράλυση.

Εγκεφαλοπάθεια Hashimoto

Η συσχέτιση μιας αυτοάνοσης εγκεφαλοπάθειας με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα οδήγησε στην πρώτη περιγραφή της λεγόμενης εγκεφαλοπάθειας Hashimoto το 1966. Ο όρος παραμένει κάπως αμφιλεγόμενος και μερικοί συγγραφείς προτείνουν ότι χαρακτηρίζεται καλύτερα ως εγκεφαλοπάθεια που ανταποκρίνεται σε στεροειδή, η οποία συνδέεται με αυτοάνοσο σύνδρομο θυρεοειδίτιδας που μπορεί να χαρακτηρίσει καλύτερα το σχετικό, ενδεχομένως αυτοάνοσο, κλινικό σύνδρομο της εγκεφαλοπάθειας, χωρίς να συνεπάγεται έναν αιτιολογικό ρόλο για τη θυρεοειδίτιδα ή την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων του θυρεοειδούς που ανιχνεύονται σε αυτούς τους ασθενείς.

Σχετικά λίγες περιπτώσεις εγκεφαλοπάθειας Hashimoto έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Περίπου το ένα πέμπτο όλων των ασθενών αφορούν παιδιά (λιγότερες από 40 περιπτώσεις). Ωστόσο, αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει μειωμένη αναγνώριση περιπτώσεων. Η νόσος έχει περιγραφεί πρόσφατα σε παιδιά ηλικίας 8 ετών, και σε ένα παιδί 2 ετών, αλλά η τυπική ηλικία έναρξης γενικά είναι στη μέση ενήλικη ζωή. Στα παιδιά, η διάμεση ηλικία έναρξης φαίνεται να είναι περίπου η ηλικία των 14 ετών.

Έχουν προταθεί διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί. Ο υψηλότερος επιπολασμός στις γυναίκες, η παρουσία αυτοαντισωμάτων, η πορεία με εξάρσεις και υφέσεις και

η ανταπόκριση στην ανοσοτροποποιητική θεραπεία υποδεικνύουν την αυτοάνοση φύση της νόσου. Ένας κοινός αντιγονικός επίτοπος στόχος σε θυρεοειδή αδένος και το κεντρικό νευρικό σύστημα, οι νευροτοξικές επιδράσεις των θυρεοειδικών ορμονών και ο ρόλος των αντισωμάτων στην διάδοση της νευρικής ώσης συγκαταλέγονται στους προτεινόμενους μηχανισμούς. Εντούτοις, τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα βρίσκονται επίσης στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς, καθώς και τον υγιή πληθυσμό. Αγγειακοί παράγοντες και απομυελίνωση έχουν προταθεί ως παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Επίσης, οι ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια Hashimoto μπορεί να έχουν κάποιο δεύτερο αυτοάνοσο νόσημα, όπως εγκεφαλίτιδα με αντι-MOG αντισώματα (MOG: Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein).

Η κατάσταση του θυρεοειδούς σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια Hashimoto ποικίλλει. Σε μια μελέτη περίπου το 17% των παιδιών βρέθηκαν να έχουν προϋπάρχοντα υποθυρεοειδισμό. Κατά τη διάγνωση, το 47% των παιδιών είναι ευθυρεοειδικά, το 50% είναι υποθυρεοειδικά και το 3% υπερθυρεοειδικά. Τα αντισώματα κατά της TPO (Antithyroid Peroxidase Antibodies) είναι αυξημένα σε 97% των ασθενών και τα αντισώματα κατά της θυρεοσφαιρίνης είναι αυξημένα σε 81% των ασθενών. Οι τίτλοι αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων δεν συσχετίζονται με τη σοβαρότητα και την παρουσίαση της νόσου και μπορούν ακόμη και να μην είναι ανιχνεύσιμοι κατά την έναρξη της νόσου.

Η κλινική παρουσίαση σε παιδιά μπορεί να είναι οξεία ή υποξεία και είναι συνήθως επιληπτικές κρίσεις νέας έναρξης (οι οποίες μπορεί να γενικευθούν ή, λιγότερο συχνά, μερικές), και αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης, ενώ λιγότερο κοινά ευρήματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, αταξία, ψύχωση, τρόμο, και μυόκλωνο.

Η ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) είναι φυσιολογική σχεδόν στους μισούς ασθενείς. Αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης στο ENY βρίσκονται σε περίπου 48% και λεμφοκυτταρική πλειοκυττάρωση στο 4%, με ήπια αύξηση κυττάρων.

Τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα μετρώνται σπάνια στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Σε μελέτες σε ενήλικες έχουν αναφερθεί υψηλοί τίτλοι θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές δεν βρήκαν αντιθυρεοειδικά αντισώματα στο ENY ασθενών με εγκεφαλοπάθεια Hashimoto. Η ευαισθησία και ειδικότητα των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στο ENY είναι ασαφείς. Ορισμένοι ασθενείς έχουν

θετικές ολιγοκλονικές μπάντες.

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) είναι παθολογικό σε περίπου 86% των ασθενών. Η πιο συχνή ανωμαλία είναι γενικευμένη επιβράδυνση της δραστηριότητας υποβάθρου που παρατηρείται περίπου στους μισούς ασθενείς. Άλλες ανωμαλίες περιλαμβάνουν εστιακή επιβράδυνση, εστιακή ή γενικευμένη επιληπτική δραστηριότητα και σπάνια electrical status epilepticus ή εικόνα burst suppression. Το HEΓ χρησιμεύει ως δείκτης εγκεφαλοπάθειας.

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι πιο συχνά φυσιολογική σε παιδιά (67%) σε σύγκριση με τους ενήλικες. Η πιο συχνή ανωμαλία είναι οι μη ειδικές αλλαγές λευκής ουσίας.

Η διάγνωση της εγκεφαλοπάθειας Hashimoto βασίζεται σε κλινικές εκδηλώσεις, αυξημένα αντιθυρεοειδικά αντισώματα και αποκλεισμό άλλων πιθανών αιτιών εγκεφαλοπάθειας.

Οι ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια Hashimoto ανταποκρίνονται στην ανοσοθεραπεία. Έχουν περιγραφεί πρωτόκολλα με στεροειδή ή συνδυασμό στεροειδών και λεβοθυροξίνης. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενες δοκιμές, η βέλτιστη διάρκεια και η δόση της θεραπείας με στεροειδή είναι ασαφείς. Πολλές μελέτες αναφέρουν χορήγηση υψηλής δόσης IV μεθυλπρεδνιζολόνη ακολουθούμενη από πρεδνιζολόνη.

Υπάρχει ελλιπής ανταπόκριση σε στεροειδή σε περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών που δικαιολογούν τη χορήγηση ανοσοκαταστολής δεύτερης γραμμής. Η ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη, η πλασμαφαίρεση και το rituximab έχουν αναφερθεί με θετικά αποτελέσματα. Η μεθοτρεξάτη, η κυκλοφωσφαμίδη και η αζαθειοπρίνη έχουν δοκιμαστεί σε διάφορους συνδυασμούς και διάρκεια.

Ωστόσο, δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στα παιδιά και έτσι οι συστάσεις θεραπείας προέρχονται από μικρές σειρές παιδιατρικών περιπτώσεων και από δεδομένα που προκύπτουν από μελέτες σε ενήλικες.

Οι ασθενείς αναρρώνουν μετά από 4 έως 6 εβδομάδες θεραπείας, αν και η διάρκεια της θεραπείας κυμαίνεται από 4 μήνες έως 10 έτη. Επειδή ο πρόωρος τερματισμός μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή, ορισμένοι ασθενείς χρειάζονται παρατεταμένη θεραπεία.

Σε μια ανασκόπηση των παιδιατρικών περιπτώσεων εγκεφαλοπάθειας Hashimoto, το 55% των ασθενών αναρρώνουν πλήρως, ενώ έχουν περιγραφεί τόσο η αυτόματη

ανάρρωση όσο και μια υποτροπιάζουσα πορεία με επίμονα γνωστικά ελλείμματα.

Συνοπτικά, οι νευρολόγοι, παιδίατροι και ενδοκρινολόγοι θα πρέπει να υποψιάζονται εγκεφαλοπάθεια Hashimoto σε πρωτοεμφανιζόμενες επιληπτικές κρίσεις και αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης εάν υπάρχει ιστορικό νόσου του θυρεοειδικής νόσου στο παιδί ή την οικογένεια, εάν υπάρχει ιστορικό από άλλο αυτοάνοσο νόσημα ή εάν υπάρχουν κλινικά στοιχεία θυρεοειδικής νόσου κατά την εξέταση. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν βρογχοκήλη, μικρό ανόστημα, ή καθυστερημένη εφηβεία. Εάν δεν βρεθεί άλλη αιτία εγκεφαλοπάθειας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της διάγνωσης αυτής ακόμη και ελλείψει αυτών των παραγόντων κινδύνου. Η μέτρηση των αυτοαντισωμάτων του θυρεοειδούς (αντιθυρεοειδική υπεροξειδάση και αντισώματα αντιθροσφαιρίνης) στο αίμα είναι πιθανόν πιο χρήσιμη από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η θεραπεία θα πρέπει να κατευθύνεται προς την υποτιθέμενη αυτοάνοση διαδικασία, με συστηματικά γλυκοκορτικοειδή που συνήθως συνδέονται με τη βελτίωση. Η θεραπεία υποκατάστασης της θυρεοειδικής ορμόνης είναι πιθανό να είναι χρήσιμη μόνο όταν υπάρχουν βιοχημικές ενδείξεις υποθυρεοειδισμού (π.χ. αυξημένα TSH).

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη και την ορθή λειτουργία του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος.

Η καθιέρωση γενικευμένων προγραμμάτων ελέγχου νεογνών για συγγενή υποθυρεοειδισμό αποσκοπεί στην άμβλυση ή ακόμα και την πρόληψη της μη αναστρέψιμης νευρολογικής βλάβης από ανεπάρκεια θυρεοειδικών ορμονών. Ο επίκτητος υποθυρεοειδισμός μπορεί να συνδέεται με εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα, έτσι ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να έχει υψηλό βαθμό υποψίας για την έγκαιρη αναγνώριση των νοσημάτων αυτών και τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας. Αντίστοιχα, ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό μπορεί να παρουσιάσουν σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις και μυοπάθεια. Τέλος, η εγκεφαλοπάθεια Hashimoto αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες στα παιδιά για τον καθορισμό των μηχανισμών της νευρολογικής νόσου που σχετίζεται με τον θυρεοειδή.

Abstract

Kouri I. Thyroid dysfunction and its neurological phenotype in the pediatric population. *Iatrika Analekta*, 2021; 20: 998-1006

Thyroid hormones exert a critical role in the normal development, maturation and function of the central and peripheral nervous system. Congenital hypothyroidism is a common yet treatable cause of intellectual disability, readily recognized through newborn screening programs established in most of the developed world and treatment is initiated in the neonate period. Acquired hypothyroidism is associated with cognitive deficits, poor academic performance, neuropathy, myopathy and cerebellar dysfunction. Hyperthyroidism can be manifested with encephalopathy and myopathy. The clinician should be alert to identify thyrotoxic periodic paralysis in patients with recurrent episodes of painless muscle weakness in a concordant state of hyperthyroidism. Lastly, Hashimoto encephalopathy is a steroid-responsive autoimmune encephalopathy associated with elevated titers of antithyroid antibodies. It presents with altered level of consciousness, new onset seizures and myoclonus, psychosis, hallucinations, involuntary movements, cerebellar signs, coma. In conclusion, the clinician should have a high index of suspicion in order to promptly recognize and diagnose the neurologic phenotype of thyroid disease in the pediatric population.

Βιβλιογραφία

1. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. *Molecular aspects of thyroid hormone actions*. *Endocr Rev*. 2010; 31: 139-170.
2. Carvalho DP, Dupuy C. *Thyroid hormone biosynthesis and release*. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 458: 6-15.
3. Iodine deficiency-way to go yet. *Lancet*. 2008; 372: 88.
4. Marsili A, Zavacki AM, Harney JW, et al. *Physiological role and regulation of iodothyronine deiodinases: a 2011 update*. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34: 395-407.
5. Mohacsik P, Zeold A, Bianco AC, et al. *Thyroid hormone and the neuroglia: both source and target*. *J Thyroid Res*. 2011; 2011: 215718.
6. Bernal J. *Thyroid hormone receptors in brain development and function*. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3: 249-259.
7. Bernal J, Pekonen F. *Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain*. *Endocrinology*. 1984; 114: 677-679.
8. Luo M, Faure R, Dussault JH. *Ontogenesis of nuclear T3 receptors in primary cultured astrocytes and neurons*. *Brain Res*. 1986; 381: 275-280.
9. Peeters RP, Hernandez A, Ng L, et al. *Cerebellar abnormalities in mice lacking type 3 deiodinase and partial reversal of phenotype by deletion of thyroid hormone receptor alpha1*. *Endocrinology*. 2013; 154: 550-561.
10. American Academy of P, Rose SR, Section on E, Committee on Genetics ATA, Brown RS, Public Health Committee LWPES, et al. *Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism*. *Pediatrics*. 2006; 117: 2.290-2.303.
11. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. *Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months*. *J Pediatr*. 1972; 81: 912-915.
12. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, et al. *Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism*. *J Pediatr*. 1975; 86: 670-674.
13. Wassner AJ, Brown RS. *Hypothyroidism in the newborn period*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013; 20: 449-454.
14. Eugene D, Djemli A, Van Vliet G. *Sexual dimorphism of thyroid function in newborns with congenital hypothyroidism*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2.696-2.700.
15. Kuhnert P, Turan S, Frohler S, et al. *Identification of PENDRIN (SLC26A4) mutations in patients with congenital hypothyroidism and "apparent" thyroid dysgenesis*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: E169-76.
16. Kemper AR, Ouyang L, Grosse SD. *Discontinuation of thyroid hormone treatment among children in the United States with congenital hypothyroidism: findings from health insurance claims data*. *BMC Pediatr*. 2010; 10: 9.
17. Olivieri A, Corbetta C, Weber G, et al. *Congenital hypothyroidism due to defects of thyroid development and mild increase of TSH at screening: data from the Italian National Registry of infants with congenital hypothyroidism*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 1.403-1.408.
18. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, et al. *Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program*. *J Pediatr*. 1986; 109: 959-964.
19. van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr., et al. *Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 3.350-3.359.
20. Rovet JF. *Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ?* *Pediatrics*. 2005; 115: e52-7.
21. *New England Congenital Hypothyroidism Collaborative*. *Neonatal hypothyroidism screening: status of patients at 6 years of age*. *J*

- Pediatr. 1985; 107: 915-919.
22. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. *Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data.* *Pediatr Res.* 1996; 39: 561-566.
 23. Grant DB, Fuggle P, Tokar S, et al. *Psychomotor development in infants with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening.* *Acta Med Austriaca.* 1992; 19: 54-56.
 24. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. *Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome.* *J Pediatr Psychol.* 1992; 17: 187-213.
 25. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, et al. *Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults.* *Pediatrics.* 2003; 112: 923-930.
 26. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, et al. *Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention, and behaviour.* *Arch Dis Child.* 2005; 90: 132-137.
 27. Bargagna S, Canepa G, Costagli C, et al. *Neuropsychological follow-up in early-treated congenital hypothyroidism: a problem-oriented approach.* *Thyroid.* 2000; 10: 243-249.
 28. Bellman SC, Davies A, Fuggle PW, et al. *Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism.* *Arch Dis Child.* 1996; 74: 215-218.
 29. Lichtenberger-Geslin L, Dos Santos S, Hassani Y, et al. *Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 3.644-3.652.
 30. Dugbartey AT. *Neurocognitive aspects of hypothyroidism.* *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1.413-1.418.
 31. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, et al. *Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism.* *Eur J Endocrinol.* 2005; 153: 747-753.
 32. Rovet JF, Daneman D, Bailey JD. *Psychologic and psychoeducational consequences of thyroxine therapy for juvenile acquired hypothyroidism.* *J Pediatr.* 1993; 122: 543-549.
 33. Pollard JD, McLeod JG, Honnibal TG, et al. *Hypothyroid polyneuropathy. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings in two cases.* *J Neurol Sci.* 1982; 53: 461-471.
 34. Dyck PJ, Lambert EH. *Polyneuropathy associated with hypothyroidism.* *J Neuropathol Exp Neurol.* 1970; 29: 631-658.
 35. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, et al. *Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68: 750-755.
 36. Beghi E, Delodovici ML, Bogliun G, et al. *Hypothyroidism and polyneuropathy.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989; 52: 1.420-1.403.
 37. Nebuchennykh M, Loseth S, Mellgren SI. *Aspects of peripheral nerve involvement in patients with treated hypothyroidism.* *Eur J Neurol.* 2010; 17: 67-72.
 38. Kececi H, Degirmenci Y. *Hormone replacement therapy in hypothyroidism and nerve conduction study.* *Neurophysiol Clin.* 2006; 36: 79-83.
 39. Chisholm JC Jr. *Hypothyroidism: a rare cause of the bilateral carpal tunnel syndrome--a case report and a review of the literature.* *J Natl Med Assoc.* 1981; 73: 1.082-1.085.
 40. Kotwal SK, Kotwal S, Gupta R, et al. *Cerebellar Ataxia as a Presenting Feature of Hypothyroidism.* *Acta Endocrinol (Buchar).* 2016; 12: 77-79.
 41. Ercoli T, Defazio G, Muroli A. *Cerebellar Syndrome Associated with Thyroid Disorders.* *Cerebellum.* 2019; 18 :932-940.
 42. Gunther DF, Chiu HK, Numrych TE, et al. *Onset of acquired autoimmune hypothyroidism in infancy: a presentation of delayed gross-motor development and rhabdomyolysis.* *Eur J Pediatr.* 2006; 165: 320-322.
 43. Comak E, Koyun M, Kilicarslan-Akkaya B, et al. *Severe rhabdomyolysis and acute renal failure in an adolescent with hypothyroidism.* *Turk J Pediatr.* 2011; 53: 586-589.
 44. Kung AW. *Neuromuscular complications of thyrotoxicosis.* *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67: 645-650.
 45. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, et al. *Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3.678-3.682.
 46. Seeherunvong T, Diamantopoulos S, Berkovitz GD. *A nine year old girl with thyrotoxicosis, ataxia, and chorea.* *Brain Dev.* 2007; 29: 660-661.
 47. Pozzan GB, Battistella PA, Rigon F, et al. *Hyperthyroid-induced chorea in an adolescent girl.* *Brain Dev.* 1992; 14: 126-127.
 48. Lee HS, Hwang JS. *Seizure and encephalopathy associated with thyroid storm in children.* *J Child Neurol.* 2011; 26: 526-528.
 49. Dias Da Silva MR, Cerutti JM, Arnaldi LA, et al. *A mutation in the KCNE3 potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4.881-4.884.
 50. Lindner A, Schälke B, Toyka KV. *Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients.* *J Neurol.* 1997; 244: 515-520.
 51. Marino M, Ricciardi R, Pinchera A, et al. *Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases.* *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 438-443.
 52. Golomb MR, Biller J, Smith JL, et al. *A 10-year-old girl with coexistent moyamoya disease and Graves' disease.* *J Child Neurol.* 2005; 20: 620-624.
 53. Tandler BE, Shoukri K, Malchoff C, et al. *Concurrence of Graves' disease and dysplastic cerebral blood vessels of the moyamoya variety.* *Thyroid.* 1997; 7: 625-629.
 54. Lee R, Sung K, Park YM, et al. *A case of Moyamoya disease in a girl with thyrotoxicosis.* *Yonsei Med J.* 2009; 50: 594-598.
 55. Hsieh MJ, Lyu RK, Chang WN, et al. *Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis: clinical characteristics and predictors of recurrent paralytic attacks.* *Eur J Neurol.* 2008; 15: 559-564.
 56. Jones P 3rd, Papadimitropoulos L, Tessaro MO. *Thyrotoxic periodic paralysis in a pediatric patient.* *Pediatr Emerg Care.* 2014; 30: 35-37.

57. Rhee EP, Scott JA, Dighe AS. *Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 4-2012. A 37-year-old man with muscle pain, weakness, and weight loss.* N Engl J Med. 2012; 366: 553-560.
58. Chan A, Shinde R, Chow CC, et al. *In vivo and in vitro sodium pump activity in subjects with thyrotoxic periodic paralysis.* BMJ. 1991; 303: 1.096-1.099.
59. Ober KP. *Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature.* Medicine (Baltimore). 1992; 71: 109-120.
60. Brain L, Jellinek EH, Ball K. *Hashimoto's disease and encephalopathy.* Lancet. 1966; 2.512-2.514.
61. Gul Mert G, Horoz OO, Herguner MO, et al. *Hashimoto's encephalopathy: four cases and review of literature.* Int J Neurosci. 2014; 124: 302-306.
62. Castro-Gago M, Gomez-Lado C, Maneiro-Freire M, et al. *Hashimoto encephalopathy in a preschool girl.* Pediatr Neurol. 2010; 42: 143-146.
63. Alink J, de Vries TW. *Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy.* Acta Paediatr. 2008; 97: 451-453.
64. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. *Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations.* J Neurol Sci. 2004; 217: 165-168.
65. Lopez-Giovanelli J, Moreaud O, Faure P, et al. *Cortico-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): about two case reports characterized by a gap between the diagnosis of autoimmune thyroiditis and neurological disorders.* Ann Endocrinol (Paris), 2007; 68: 173-176.
66. Nolte KW, Unbehaun A, Sieker H, et al. *Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis?* Neurology. 2000; 54: 769-770.
67. Chen KA, Brilot F, Dale RC, et al. *Hashimoto's encephalopathy and anti-MOG antibody encephalitis: 50 years after Lord Brain's description.* Eur J Paediatr Neurol. 2017; 21: 898-901.
68. Lee J, Yu HJ, Lee J. *Hashimoto encephalopathy in pediatric patients: Homogeneity in clinical presentation and heterogeneity in antibody titers.* Brain Dev. 2018; 40: 42-48.
69. Yu HJ, Lee J, Seo DW, Lee M. *Clinical manifestations and treatment response of steroid in pediatric Hashimoto encephalopathy.* J Child Neurol. 2014; 29: 938-942.
70. Garg M, Sharma SD, Hajela A, et al. *Hashimoto Encephalopathy in Children.* Ann Indian Acad Neurol. 2019; 22: 357-359.
71. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al. *Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers-report of 5 cases.* Neurology. 1991; 41: 228-233.
72. Bektas O, Yilmaz A, Kendirli T, et al. *Hashimoto encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis.* Pediatr Neurol. 2012; 46: 132-135.
73. de Holanda NC, de Lima DD, Cavalcanti TB, et al. *Hashimoto's encephalopathy: systematic review of the literature and an additional case.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011; 23: 384-390.
74. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. *Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis.* Arch Neurol. 2006; 63: 197-202.
75. Graham BR, Shiff N, Nour M, Hasal S, et al. *Hashimoto Encephalopathy Presenting With Stroke-Like Episodes in an Adolescent Female: A Case Report and Literature Review.* Pediatr Neurol. 2016; 59: 62-70.
76. Olmez I, Moses H, Sriram S, et al. *Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy.* J Neurol Sci. 2013; 331: 67-71.
77. Mamoudjy N, Korff C, Maurey H, et al. *Hashimoto's encephalopathy: identification and long-term outcome in children.* Eur J Paediatr Neurol. 2013; 17: 280-287.
78. Vasconcellos E, Pina-Garza JE, Fakhoury T, et al. *Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy.* Pediatr Neurol. 1999; 20: 394-398.

Φαρμακευτικές ενδοκρινοπάθειες

Δρ Ελένη Α Κανδαράκη

MD, PhD, MRCP (UK), Ενδοκρινολόγος- Διαβητολόγος, Συνεργάτης Τμήματος Ενδοκρινολογίας & Διαβήτη Ομίλου ΥΓΕΙΑ
elenkand@gmail.com

Ευανθία Διαμάντη

Ενδοκρινολόγος-Διαβητολόγος, Ομότιμη Καθηγήτρια ΕΚΠΑ, Δ/ντρια Τμήματος Ενδοκρινολογίας & Διαβήτη Ομίλου ΥΓΕΙΑ
EDiamanti@hygeia.gr

Βασίλειος Λυγίζος

MD, Συνεργάτης Τμήματος Ενδοκρινολογίας & Διαβήτη Ομίλου ΥΓΕΙΑ
vlygizos@yahoo.com

Το ενδοκρινικό σύστημα με τις ακριβείς αλληλεπιδράσεις του μέσω πολλαπλών μηχανισμών διατηρεί την ομοιόσταση σε κάθε σύστημα και όργανο. Υπολογίζεται ότι το 10% του πληθυσμού και το 30% των ηλικιωμένων ενηλίκων στις Ηνωμένες Πολιτείες λαμβάνουν πέντε ή περισσότερα φάρμακα συστηματικά.

Ός αποτέλεσμα, η φαρμακοεπαγόμενη νοσηρότητα έχει επισημανθεί ως σημαντική επιβάρυνση του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης, καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων ευθύνονται για 4/1.000 ανθρώπων κατ' έτος με εκτιμώμενο ετήσιο κόστος 30 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ. Στην εποχή της πολυφαρμακίας, η ισορροπία του δυναμικού ενδοκρινικού συστήματος μπορεί να διαταραχθεί από πολλούς παράγοντες, όπως ναρκωτικά και φάρμακα, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές. Η ανασκόπηση που ακολουθεί θα εστιάσει στις ενδοκρινοπάθειες που οφείλονται σε σύγχρονες ή και κλασικές φαρμακευτικές παρεμβάσεις (εικόνα 1).

Δυσλειτουργία της υπόφυσης προκαλούμενη από φάρμακα

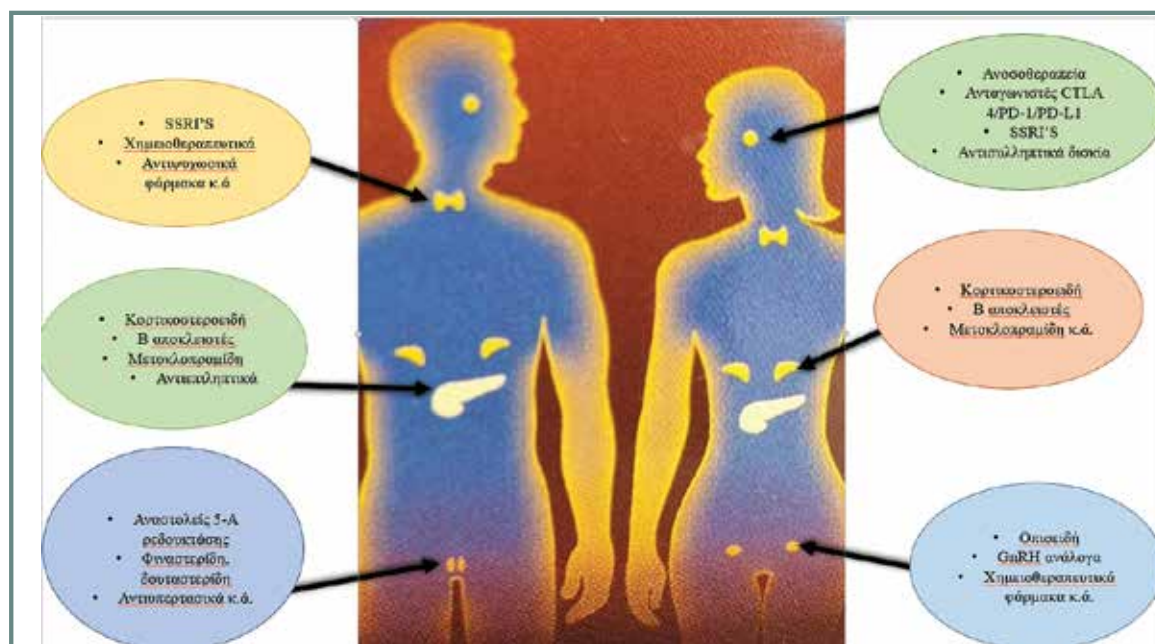
Η ορμονική θεραπεία με στόχευση συγκεκριμένων υποδοχέων έχει δώσει ελπίδα σε ασθενείς και ιατρούς. Ταυτόχρονα με τα θετικά αποτελέσματα, η ορμονική ανοσοθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μια σειρά από ανοσολογικά σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (IRAEs) που επηρεάζουν σχεδόν όλα τα συστήματα, όπως το δέρμα, το γαστρεντερικό σύστημα, τους πνεύμονες, το μυοσκελετικό, το ουροποιητικό και το νευρικό σύστημα, καθώς και του ίδιου του ενδοκρινικού συστήματος. Τα πιο κοινά από αυτά περιλαμβάνουν υποφυσιτίδα και δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Σπάνιες περιπτώσεις είναι ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, ο υποπαραθυρεοειδισμός και η πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια.

Αυτοάνοση υποφυσιτίδα

Δύο από τα ανοσολογικά μονοπάτια των αναστολέων που προκαλούν την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων και την ανοσολογική ανοχή φαίνεται να διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο, ειδικότερα στο μονοπάτι των CTLA4 υποδοχέων, καθώς και αυτό των PD-1/PD-L1 υποδοχέων. Πιο συχνά συνδέεται με την υποφυσιτίδα η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του CTLA4 (11%-12%) και πιο σπάνια με αντισώματα έναντι των PD-1 και PD-L1 υποδοχέων. Η υποφυσιτίδα της πρόσθιας υπόφυσης εμφανίζεται με ήπια συμπτώματα, κυρίως αδυναμία και κεφαλαλγία, καθώς και μικρή έως μέτρια διόγκωση του αδένα. Συνήθως οι ασθενείς οδηγούνται στον ενδοκρινολόγο λόγω χαμηλών τιμών T4 και TSH. Σπανίως εμφανίζεται με οξεία συμπτώματα, όπως έντονη κεφαλαλγία, εμέτους και διαταραχή της όρασης. Συχνά συνοδεύεται και από υποφυσιακή ανεπάρκεια. Έτσι παρατηρείται, όχι τόσο σπάνια, μεμονωμένη ανεπάρκεια ACTH ή διαταραχή στη σύνθεση και έκκριση της TSH. Ακόμα και μετά την άρση του αιτίου (ανοσοθεραπευτικά φάρμακα), η ανεπάρκεια της ACTH παραμένει σ' ένα ποσοστό άνω του 86% και η διαταραχή στην έκκριση της TSH σε ποσοστό 13%-36%. Η οξεία ανεπάρκεια κορτικοστεροειδών μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή, γι' αυτό και συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικούς αναστολείς να μετρώνται επίπεδα κορτιζόλης στο αίμα το πρωί. Συμπερασματικά, η ανοσοθεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόλις ολοκληρωθεί η επιμελής ρύθμιση των ενδοκρινικών διαταραχών.

Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης και φάρμακα

Τα πιο συχνά σχετιζόμενα φάρμακα που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη SIADH είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς υποδοχέων σεροτονίνης (SSRI), καθώς και οι καρβαμαζε-



πίνες. Άλλες κατηγορίες φαρμάκων είναι τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιθρομβωτικά, τα αντιψυχωσικά, οι κυτταροτοξικοί παράγοντες, ορισμένα αναλγητικά και η έκσταση. Ο μηχανισμός πρόκλησης του συνδρόμου εμπλέκει είτε τα απροσδόκτα υψηλά επίπεδα βασοπρεσίνης με υποσωμτικότητα είτε αυξημένη έκφραση των υδατοπορινών στη νεφρική πύελο. Οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες είναι η ηλικία του ασθενούς και η συγκέντρωση στο πλάσμα του φαρμάκου. Η υπονατρίαμια σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζεται με μειωμένη πρόσληψη ύδατος ή με χρήση ανταγωνιστών υποδοχών βασοπρεσίνης.

Υπερπρολακτιναιμία και φάρμακα

Κατά τη διερεύνηση συμπτωμάτων (αμνόρροια, γαλακτόρροια, υποανδρογοναιμία κ.λπ.) υπερπρολακτιναιμίας, πριν προβούμε σε έλεγχο της υπόφυσης πρέπει να αποκλειστεί η λήψη φαρμάκων που επάγουν την αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης. Όλα τα φάρμακα με δράση ανταγωνιστή στους D2 υποδοχείς ντοπαμίνης μπορεί να οδηγήσουν σε υπερπρολακτιναιμία. Η πιο συχνή κατηγορία είναι τα αντισυλληπτικά χάπια που περιέχουν οιστρογόνα (αιθυνολοιστραδιόλη) και προκαλούν μέτρια, έως 100 µg/L, αύξηση των επιπέδων προλακτίνης στον ορό. Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που λειτουργεί με ανταγωνιστική δράση στους υποδοχείς ντοπαμίνης και προκαλούν εξεσημασμένη αύξηση των επιπέδων προλακτίνης ακόμα και πάνω από 200 µg/L, είναι τα αντιψυχωσικά φάρμακα, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι SSRI's και τα οπιοειδή. Συνιστάται σε όλες τις περιπτώσεις η αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής όπου αυτό είναι δυνατό, και ακολούθως επανέλεγχος της προλακτίνης μετά από τουλάχιστον 3 ημέρες. Εάν παραμένει η υπερπρολακτιναιμία, πρέπει να γίνεται έλεγχος της

υπόφυσης για προλακτίνωμα.

Οπιοειδή και ενδοκρινοπάθειες

Η λήψη οπιοειδών επηρεάζει τον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - γονάδες και προκαλεί ορμονικές διαταραχές. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός εμπλέκει τη μειωμένη έκκριση ή τη διαταραχή του ρυθμού έκκρισης της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών GnRH από τον υποθάλαμο, καθώς και τη μειωμένη έκκριση γοναδοτροφινών (LH, FSH) από την υπόφυση και οιστρογόνων και τεστοστερόνης από τις γονάδες. Η δράση τους είναι δόσοεξαρτώμενη και ξεκινάει άμεσα μετά τη λήψη των ουσιών. Βασικές κλινικές εκδηλώσεις είναι για τους άνδρες η στυτική δυσλειτουργία, η υπογονιμότητα, η μειωμένη libido, η κόπωση, η κατάθλιψη, το flushing προσώπου, οι νυκτερινοί ιδρώτες και για τις γυναίκες η αμνόρροια-ολιγομνόρροια με ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς και μειωμένη libido.

Τα οπιοειδή δρουν επίσης καταστέλλοντας και τον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια, καθώς αναστέλλουν την έκκριση της κορτικοτροπίνης CRH και της βασοπρεσίνης, με αποτέλεσμα τη μείωση στην έκκριση της ACTH και της κορτιζόλης ακολούθως. Και εδώ τα συμπτώματα ξεκινούν με την έναρξη της χορήγησης οπιοειδών και είναι δόσοεξαρτώμενα.

Θυρεοειδοπάθειες οφειλόμενες σε φάρμακα

Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς μπορεί να οφείλεται είτε στη δυσλειτουργία της υπόφυσης (δευτεροπαθής) είτε στη δυσλειτουργία του ίδιου του αδένου (πρωτοπαθής) προκαλούμενη από τη χορήγηση των υπεύθυνων φαρμάκων. Κατά την πρωτοπαθή δυσλειτουργία έχουμε θυρεοειδίτιδα χωρίς

πόνο, που ακολουθείται από υπερθυρεοειδισμό λόγω απελευθέρωσης θυρεοειδικών ορμονών ως αποτέλεσμα της φλεγμονής του αδένος και ακολούθως έχουμε τη μεταβατική φάση του υποθυρεοειδισμού. Έτσι, θα ανευρίσκονται υψηλά επίπεδα TSH με χαμηλή ή φυσιολογική FT4, σε αντίθεση με τη δευτεροπαθή θυρεοειδοπάθεια, όπου θα συναντήσουμε χαμηλή ή φυσιολογική TSH και χαμηλή τιμή FT4. Ο συνδυασμός χρήσης φαρμάκων που στοχεύουν στους υποδοχείς CTLA4, PD-1/PD-L1 ταυτόχρονα, αυξάνει αθροιστικά την εμφάνιση θυρεοειδοπάθειας. Γι' αυτό τον λόγο συνιστάται η τακτική (ανά 4 έως 6 εβδομάδες) παρακολούθηση των θυρεοειδικών ορμονών.

Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης είναι άλλη μια κατηγορία φαρμάκων που προκαλούν θυρεοειδοπάθειες και αυτό μάλιστα είναι προγνωστικός δείκτης της απόδοσης της θεραπείας. Μια άλλη κατηγορία ουσιών είναι τα αντιεπιληπτικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα (SSRI'S, SNRI'S, λίθιο, καρβαμαζεπίνη, τοπιραμάτη κ.ά.), που προκαλούν μειωμένη έκκριση θυρεοειδικών ορμονών και αύξηση της τιμής της TSH. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στον αδιάγνωστο υποθυρεοειδισμό, καθώς εάν συνδυαστεί με SSRI'S μπορεί να προκληθεί σεροτονινεργικό σύνδρομο ή κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο. Τέλος, η αμιωδαρόνη είναι μια ουσία που σχετίζεται και αυτή με θυρεοειδική δυσλειτουργία, που μπορεί να καλύψει όλο το φάσμα της θυρεοειδικής λειτουργίας.

Φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των οστών και το ασβέστιο

Οι ουσίες αυτές, στοχεύοντας πυρηνικούς υποδοχείς των κυττάρων-στόχων με μεγάλη ομολογία προς τη βιταμίνη D, διαταράσσουν τον μεταβολισμό της βιταμίνης D και του ασβεστίου και συνάμα τον οστικό μεταβολισμό. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν τα κορτικοστεροειδή, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη κ.ά.), τα αντιρετροϊκά (εφαβιρένζη), τα καλσιομιμικά, τα αντιοστεοπορωτικά (κυρίως τα μονοκλωνικά αντισώματα), τα αντινεοπλασματικά, κάποια αντιυπερτασικά και σαφώς τα αντιβιοτικά. Κοινό σημείο δράσης όλων των ανωτέρω αποτελούν ειδικοί πυρηνικοί υποδοχείς (PXR). Η μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σταδιακά είτε ταχύτερα στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης. Ακόμη

ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο σκεύασμα, οι αναστολείς αρωματάσης για τον καρκίνο του μαστού, προκαλεί οστική απώλεια και τελικά οστεοπόρωση, όπως και τα GnRH ανάλογα που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο του προστάτη.

Σακχαρώδης διαβήτης και μεταβολικές διαταραχές οφειλόμενες σε φάρμακα

Αρκετά είναι και τα φάρμακα που προκαλούν διαταραχές του μεταβολισμού (υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία) με επακόλουθο τον σακχαρώδη διαβήτη ή και την παχυσαρκία. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν τα αντιδιαβητικά δισκία (σουλφονουλουρίες, μεγλιτιδίνες, θειαζολιδινεδιόνες), η ινσουλίνη, αντιψυχωσικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα (SSRI'S, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά κ.ά.), τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, καθώς φυσικά και τα πολυχρησιμοποιούμενα κορτικοστεροειδή (διπλασιάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη σε ασθενείς χωρίς προηγούμενα επεισόδια υπεργλυκαιμίας). Άλλες κατηγορίες φαρμάκων που σχετίζονται, αλλά σπανιότερα, με την εκδήλωση μεταβολικών διαταραχών είναι οι β αποκλειστές, τα θειαζιδικά διουρητικά και οι στατίνες, όλα με ευρεία χρήση στον γενικό πληθυσμό.

Λοιπές ενδοκρινικές διαταραχές οφειλόμενες σε φάρμακα

Σαφώς υπάρχει πληθώρα παθήσεων στο πολυδύναμο φάσμα της ενδοκρινολογίας που οφείλεται στη λήψη φαρμάκων. Μπορεί να εμφανιστεί επίσης δυσλειτουργία των επινεφριδίων είτε ως φαρμακο-επαγόμενο σ. Cushing σε υπερδοσολογία κορτικοστεροειδών, είτε ως κρίση φαιοχρωμοκυτώματος (από λήψη β αποκλειστών, μετοκλοπραμίδης ή ακόμα και γλυκοκορτικοειδών). Επίσης, συχνά παρατηρείται η διαταραχή των ορμονών του φύλου με εκδηλώσεις όπως αμηνόρροια, υπερπρολακτιναιμία, υπερανδρογοναιμία, υποφυσίτιδα, ακόμα και προσβολή με παροδικές ή και μόνιμες βλάβες στους γεννητικούς αδένες (φαρμακοεπαγόμενο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, αζωοσπερμία).

Εύλογα λοιπόν κρίνεται απαραίτητο στη χρήση οποιουδήποτε φαρμακευτικού σκευάσματος να προηγείται πάντα συμβουλευτική προσέγγιση από ιατρικό προσωπικό με επικαιροποιημένες γνώσεις και, όπου προκύπτει η ανάγκη, να γίνεται έγκαιρη και έγκυρη αντιμετώπιση από ενδοκρινολόγο.

Abstract

Kandaraki EA, Lygizos V, Diamanti E. Drug-induced endocrinopathies. *Iatrika Analekta*, 2021; 20; 1007-1010

In the currently overwhelming era of polypharmacy, the balance of the dynamic and delicate endocrine system can easily be disturbed by interfering pharmaceutical agents like medications. Drugs can cause endocrine abnormalities via different mechanisms, including direct alteration of hormone production, changes in the regulation of the feedback axis, on hormonal transport, binding and signaling, as well as similar changes to counter-regulatory hormone systems. Furthermore, drugs can interfere with the hormonal assays, leading to erroneous laboratory results that disorientate clinicians from the right diagnosis. The purpose of this review is to cover a contemporary topic, the drug-induced endocrinopathies, which was presented in the monothematic annual Combo Endo Course 2018. This challenging part of endocrinology is constantly expanding particularly during the last decade, with the new oncological therapeutic agents, targeting novel molecular pathways in the process of malignancies. In this new context of drug-induced endocrine disease, clinicians should be aware that drugs can cause endocrine abnormalities via different mechanisms and mimic a variety of clinical scenarios. Therefore, it is extremely important for clinicians not only to promptly recognize drug-induced hormonal and metabolic abnormalities, but also to address the therapeutic issues for timely intervention.

Βιβλιογραφία

1. Diamanti-Kandarakis E, Duntas L, Kanakis GA, et al. *Diagnosis of endocrine disease: Drug-induced endocrinopathies and diabetes: a combo-endocrinology overview*. *Eur J Endocrinol*. 2019; 181: R73-R105. doi: 10.1530/EJE-19-0154. PMID: 31242462.
2. Gu Q, Dillon CF, Burt VL. *Prescription drug use continues to increase: U.S. prescription drug data for 2007-2008*. *NCHS Data Brief* 2010; 1-8.
3. Sutherland JJ, Daly TM, Liu X, et al. *Co-prescription trends in a large cohort of subjects predict substantial drug-drug interactions*. *PLoS ONE* 2015 10 e0118991.
4. Ben Salem C, Slim R, Elouni B, et al. *Drug-induced endocrine and metabolic disorders*. *Drug Safety* 2007; 30: 727-728; author reply 728-729.
5. Stewart TJ, Smyth MJ. *Improving cancer immunotherapy by targeting tumor-induced immune suppression*. *Cancer Metastasis Reviews* 2011; 30: 125-140.
6. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM et al. *Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies*. *Nature Reviews: Endocrinology* 2017; 13: 195-207.
7. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. *Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA Oncology* 2018; 4: 173-182.
8. Juszcak A, Gupta A, Karavitaki N, et al. *Ipilimumab: a novel immunomodulating therapy causing autoimmune hypophysitis: a case report and review*. *European Journal of Endocrinology* 2012; 167: 1-5.
9. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. *Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99: 4.078-4.085.
10. Dornelles Severo M, Sturmer Andrade T, Correa Junior V, et al. *Metformin effect on TSH in subclinical hypothyroidism: randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. *Endocrine* 2018; 59: 66-71.
11. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, et al. *Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy*. *Endocrine Connections* 2018; 7: G1-G7.
12. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. *Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody*. *Science Translational Medicine* 2014; 6: 230ra45.
13. Trajanovska AS, Vujovic V, Ignjatova L, et al. *Sexual dysfunction as a side effect of hyperprolactinemia in methadone maintenance therapy*. *Medical Archives* 2013; 67: 48-50.
14. Finch PM, Roberts LJ, Price L, et al. *Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine*. *Clinical Journal of Pain* 2000; 16: 251-254.
15. Mussig K, Knaus-Dittmann D, Schmidt H, et al. *Secondary adrenal failure and secondary amenorrhoea following hydromorphone treatment*. *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 604-605.
16. Min L, Vaidya A & Becker C. *Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy*. *European Journal of Endocrinology* 2011; 164: 303-307.
17. Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. *Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors*. *Thyroid* 2018; 28: 1.243-1.251.
18. Ahmadiéh H, Salti I. *Tyrosine kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: a review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment*. *BioMed Research International* 2013; 2013: 725410.



«Αντίο» σε έναν ευπατρίδη της Ιατρικής και του ΥΓΕΙΑ

Το καλοκαίρι του 2021 έκρυβε μια μεγάλη απώλεια που πλημμύρισε με θλίψη τους ανθρώπους του ΥΓΕΙΑ: «έφυγε» ο Ιωάννης Αποστολάκης, ένας πραγματικός ευπατρίδης της Ιατρικής και του ΥΓΕΙΑ.

Ο Ιωάννης Αποστολάκης ξεκίνησε τη συνεργασία του με το ΥΓΕΙΑ τον Οκτώβριο του 2004. Από τότε, μέχρι τη συνταξιοδότησή του το 2020, αναδείχθηκε σε μια από τις πιο γνωστές μορφές του Νοσοκομείου μας και του Ομίλου. Παρά τη διακριτική του παρουσία, η δραστηριότητά του ήταν συνεχής και η συμβολή του πολυεπίπεδη: διετέλεσε Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας του ΥΓΕΙΑ, Διευθυντής της Α' Παθολογικής Κλινικής, αλλά και Διευθυντής Σύνταξης των περιοδικών «Ιατρικά Ανάλεκτα», «Eis Υγείαν» και «Art of Life and Health».

Οι άνθρωποι του ΥΓΕΙΑ θέλουμε να εκφράσουμε τα θερμά μας συλλυπητήρια στους οικείους του, αποπίνοντας αυτόν τον μικρό φόρο τιμής από τις σελίδες ενός περιοδικού για το οποίο εργάστηκε πολύ.

.....

Τη γνώση σου στον πόνο ύψωνες φραγμό.
Τα χέρια σου φτερούγες απαλές,
το σώμα προστατευτικά μη φύγει κρατούσαν.
Κι οι λύπες π' απόχτησες τροφαίες,
να γνωρίζεις να δίνεις τα δώρα σε μάθανε
της φθαρτής σου στιγμής.
Εσύ, την αλήθεια του τέλους με δέος αντίκρυζες,
σαν πουλί της ερήμου την πνοή του θανάτου θρηνούσες.
Κι οι ιδέες σου, ανάσες γεμάτες με το κάλλος του κόσμου,
ένα βλέμμα δικό σου στην αντάρα του κάβου,
την ανήσυχη ώρα σου να γλυκάνουν ζπούσες,
στη ζωή των ηρώων του χρέους, μίαν άλλη ζωή.
Σε σένα,
η σένη νότα της άνοιξης
με τα κρίνα ν' ανθίζουν στον τόπο σου,
στα θερινά παλάτια της Κνωσού.

Λυγία Σουρή
Καθηγήτρια - Συγγραφέας

Στη μνήμη του αγαπημένου μου φίλου, του Γιάννη Αποστολάκη, που έφυγε απ' τη ζωή τον περασμένο Ιούλιο, αλλά θα παραμείνει πάντα στην καρδιά μας μέσα από το έργο του

Νέα εφαρμογή **my-Υγεία**



Ο προσωπικός φάκελος
υγείας στο κινητό σου.
Όλο το ιατρικό σου
ιστορικό από τα
νοσοκομεία του Ομίλου
HHG online.

Σκανάρετε εδώ



Σκανάρετε εδώ



HHG

Hellenic Healthcare Group