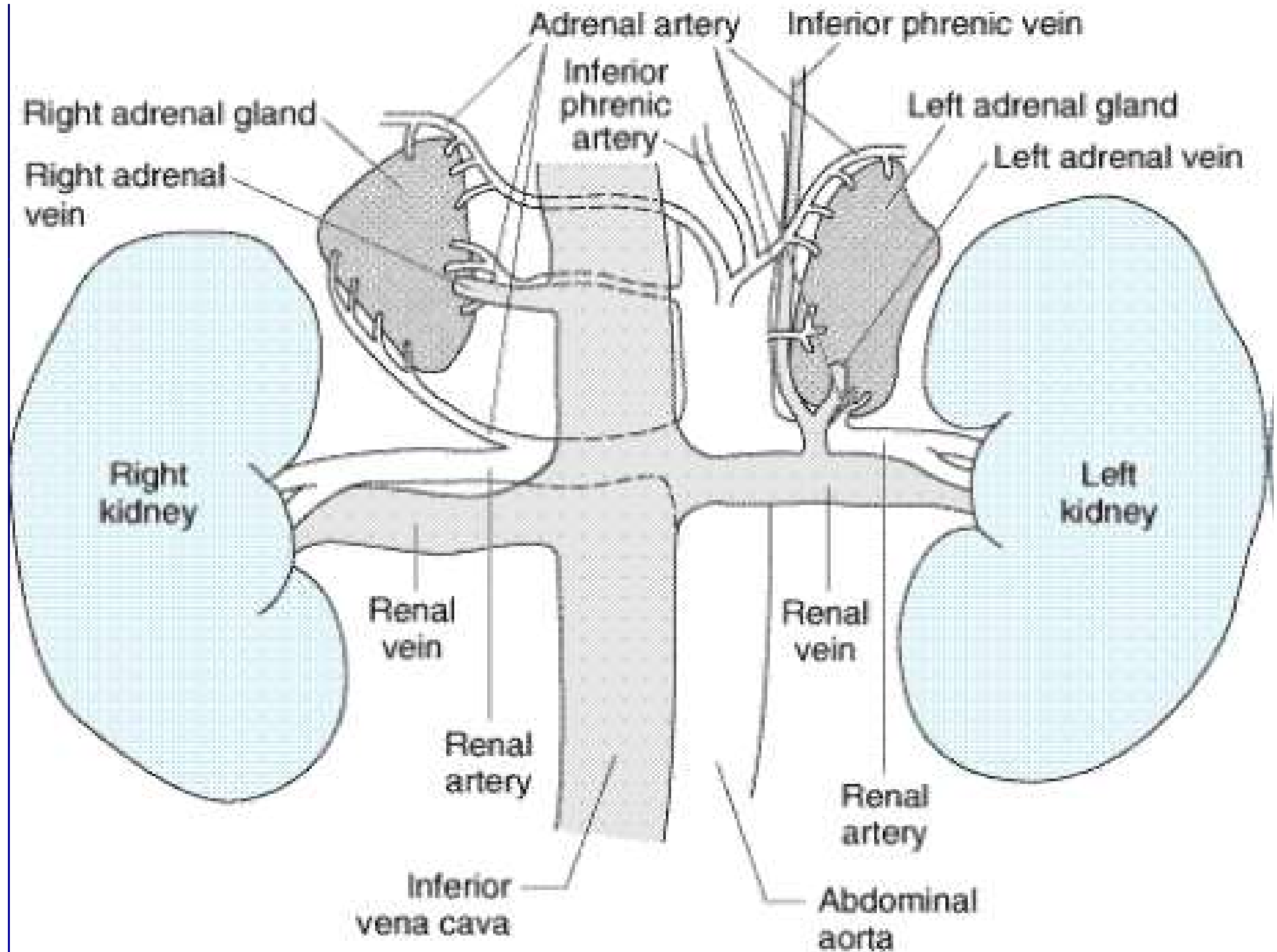


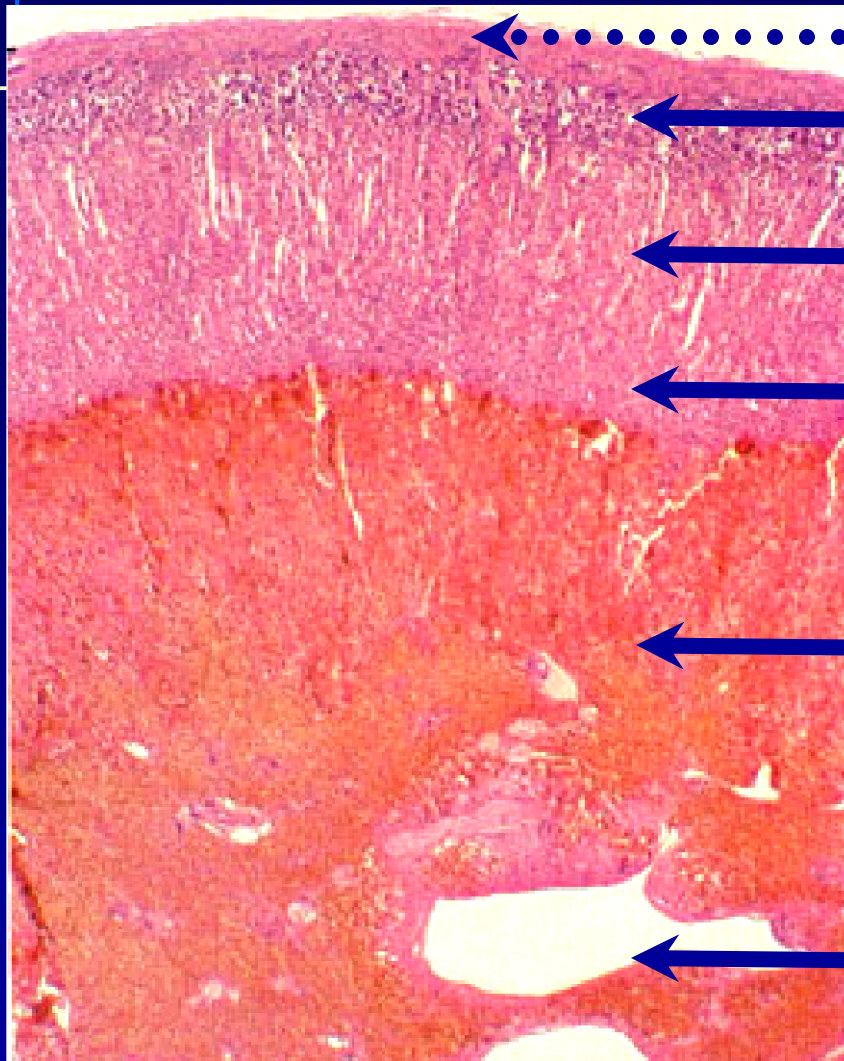
GLANDELE SUPRARENALE

ANATOMIE

- Sunt localizate retroperitoneal, la polul superior si median al rinichiului;
- Au 4 grame, dimensiuni de 4-6cm/2-3cm/1cm;
- SR dreapta are forma triunghiulara, SR stanga are forma semilunara;
- Sunt formate din 2 componente:
 - cortexul adrenal=CSR-9/10 din greutatea SR
 - medulara adrenală=MSR.



HISTOLOGIE



Capsula

Zona glomerulosa

Zona fasciculata

Zona reticularis

Medulosuprarenala

Vena centrală

EMBRIOLOGIE

- CSR – se formeaza si functioneaza la sfarsitul lunii a-2-a v.i.u
- MSR – se formeaza si functioneaza la sfarsitul lunii a 3-a

VASCULARIZATIE

- **ARTERIALA** – ramuri din artera aorta, frenica inferioara, renala, ovariana si spermatica interna stanga.
- **VENOASA** – vena SR dreapta → vena cava inferioara.
 - vena SR stanga → vena renala stanga.

INERVATIE

- Fibre simpatice preganglionare din plexul toracic inferior si lombar superior;
- Fibre parasimpatice din ramul celiac al trunchiului vagal posterior.

Se formeaza un plex nervos medial de SR, ce patrunde in fiecare glanda odata cu arteriolele, traverseaza cortexul si se termina in medulara.

HORMONOLOGIE

Zona glomerulara = zona externa

- cea mai subtire: $\approx 15\%$ G
- penetrata de prelungiri ale zonei fasciculate
- secreta mineralocorticoizi: **aldosteron**

Zona fasciculata = zona mijlocie

- cea mai groasa: $\approx 75\%$ G
- secreta glucocorticoizi: **cortizol**
- androgeni: **DHEAS, androstendion**

Zona reticulata = zona interna

- secreta androgeni: DHEAS,
androstendion

HORMONOLOGIE

Glucocorticoizi: cortizol

Mineralocorticoizi: aldosteron

Androgeni (androgeni slabi) : DHEAS, DHEA
Androstendion

Cantitati mici : E2, E1

Testosteron

Progesteron

Nucleul ciclopentanperhidrofenantrenic

= structura de baza a hormonilor steroizi

Glucocorticoizii, mineralocorticoizii, progesteronul: nucleu cu
21 atomi de C = pregnan

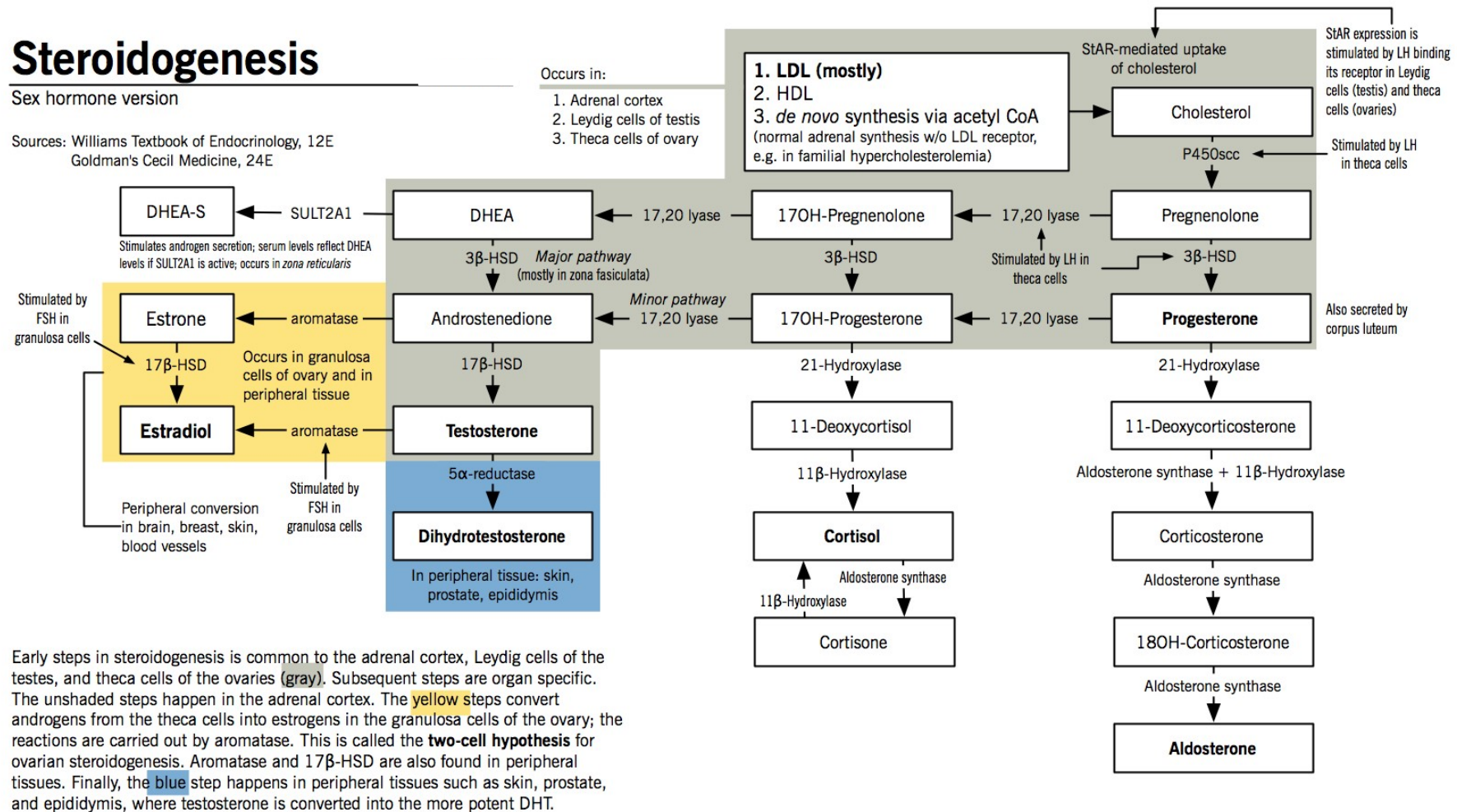
Androgenii: nucleu cu 19 atomi de carbon = androstan

Estrogenii: nucleu cu 18 atomi de carbon = estran

Steroidogenesis

Sex hormone version

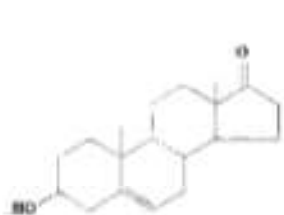
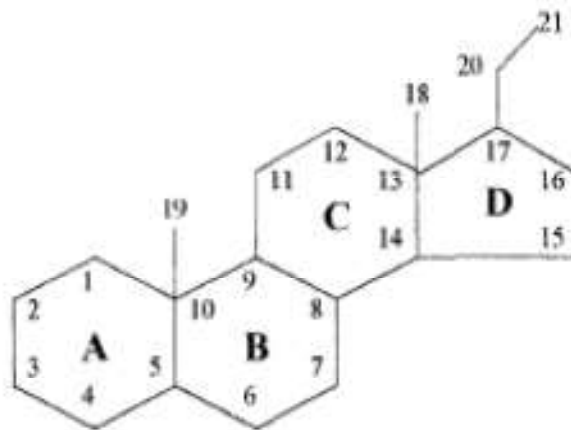
Sources: Williams Textbook of Endocrinology, 12E
Goldman's Cecil Medicine, 24E



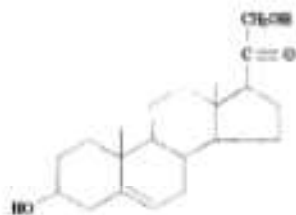
"Sex"
Androgen
Zona reticularis

"Sugar"
Glucocorticoid
Zona fasciculata
Regulation: HPA-axis

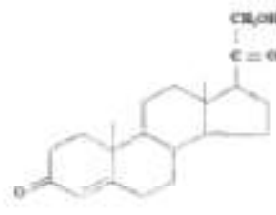
"Salt"
Mineralocorticoid
Zona glomerulosa
Regulation: RAAS



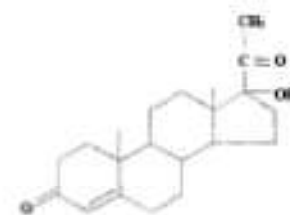
Dehydroepiandrosterone
5-Androsten-3 β -ol-17-one



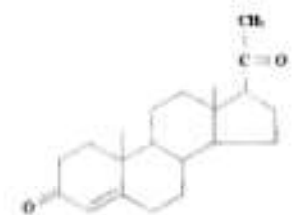
Pregnenolone
5-Pregnen-3 β -ol-20-one



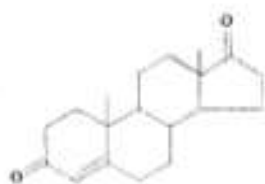
Deoxycorticosterone
4-Pregnen-21-ol-3,20-dione



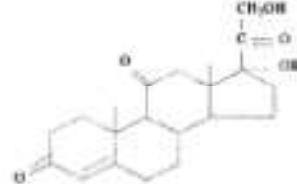
17-OH-Pregesterone
4-Pregnen-17 α -ol-3,20-dione



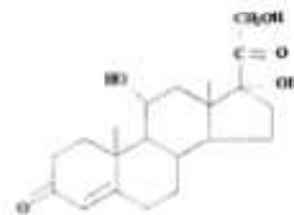
Progesterone
4-Pregnen-3,20-dione



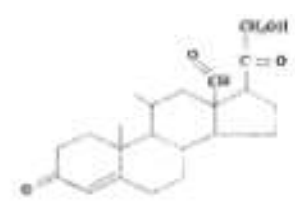
Androstenedione
4-Androsten-3,17-dione



Cortisone
4-Pregnen-17 α ,21-diol-3,11,20-trione



Cortisol
4-Pregnen-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dione



Aldosterone
4-Pregnen-11 β ,21-diol-3,18,20-trione

SINTEZA HORMONILOR STEROIZI

- ❖ LDL- colesterol > HDL-colesterol: captat de R specifici ai celulelor adrenale corticale
- ❖ Captarea LDL- colesterolului: supreseaza sinteza intracelulara de colesterol:
 - ↓ activitatea HMG-CoA (3hidroxi-3metilglutaril coenzima A)
 - ↑ esterificarea colesterolului => down-regulation al R LDL-Col membranari
- ❖ ACTH : ↑ numarul de R LDL-Col membranari
 - ↑ activitatea colesterol-esterazei => eliberarea colesterolului din esteri => ↑ colesterolul liber intracelular

N.B: Exista un pool de colesterol liber intracelular pentru sinteza rapida a steroizilor in caz de stress

SINTEZA HORMONILOR STEROIZI

Colesterolul liber → transportat la nivelul membranei mitocondriale interne sub acțiunea StAR (steroidogenic acute regulatory protein)

- Proces enzimatic: enzimele CYP (expresia genelor CYP stimulată de AF1)
 - 20-22 desmolaza (CYP11A1)- gena cz 15
 - 3 β -hidroxisteroiddehidrogenaza (3 β HSD)
 - Δ 5- Δ 4 izomeraza
 - 17 α -hidroxilaza (CYP 17)
 - 21-hidroxilaza (CYP21A2)- gena cz 6
 - 11 β - hidroxilaza (CYP11B1)- gena cz 8

RATA SECRETIEI CSR

- ❖ In conditii bazale:
 - cortizol: 25-40 mg/24h
 - DHEAS: 20-25 mg/24h
 - aldosteron: 100 µg/24h
- ❖ In conditii de stress
cortizol: creste de pana la 10 ori

INHIBITORI AI STEROIDOGENEZEI:

Adrenolitice: o,p' DDD (Mitotan, Lizodren)

Inhibitori enzimatici: Aminoglutetimid: 20-22 desmolaza

Metyrapone (Metopyrone): 11β-hidroxilaza

Ketoconazol: 11β-hidroxilaza, 20-22 desmolaza,
17HSD

Blocanti ai R cortizolici si progesteronici: Mifepriston

TRANSPORTUL PLASMATIC AL HORMONILOR STEROIZI CSR

- majoritar: legati de proteine plasmatice – CBG, SHBG, albumine
- fractia libera

Cortizolul: 90-97% CBG (majoritar), albumine
3-10% - liber

DHEAS, Androstendionul: 90% - albumine
3% - SHBG
7% - liber

Aldosteronul: 40% - albumine
20% - CBG
40% - liber

TRANSPORTUL PLASMATIC AL HORMONILOR STEROIZI CSR

- ❖ Proteinele plasmatice de legare:
 - rol de transportor
 - rezervor
 - distributie uniforma la nivelul tesuturilor

CBG

- sinteza hepatica: + estrogeni (sarcina, CO)
 - hormoni tiroidieni
- valori ↓ in ciroza hepatica, sindrom nefrotic

SHBG

- sinteza hepatica: + hormoni tiroidieni
 - insulina, androgeni

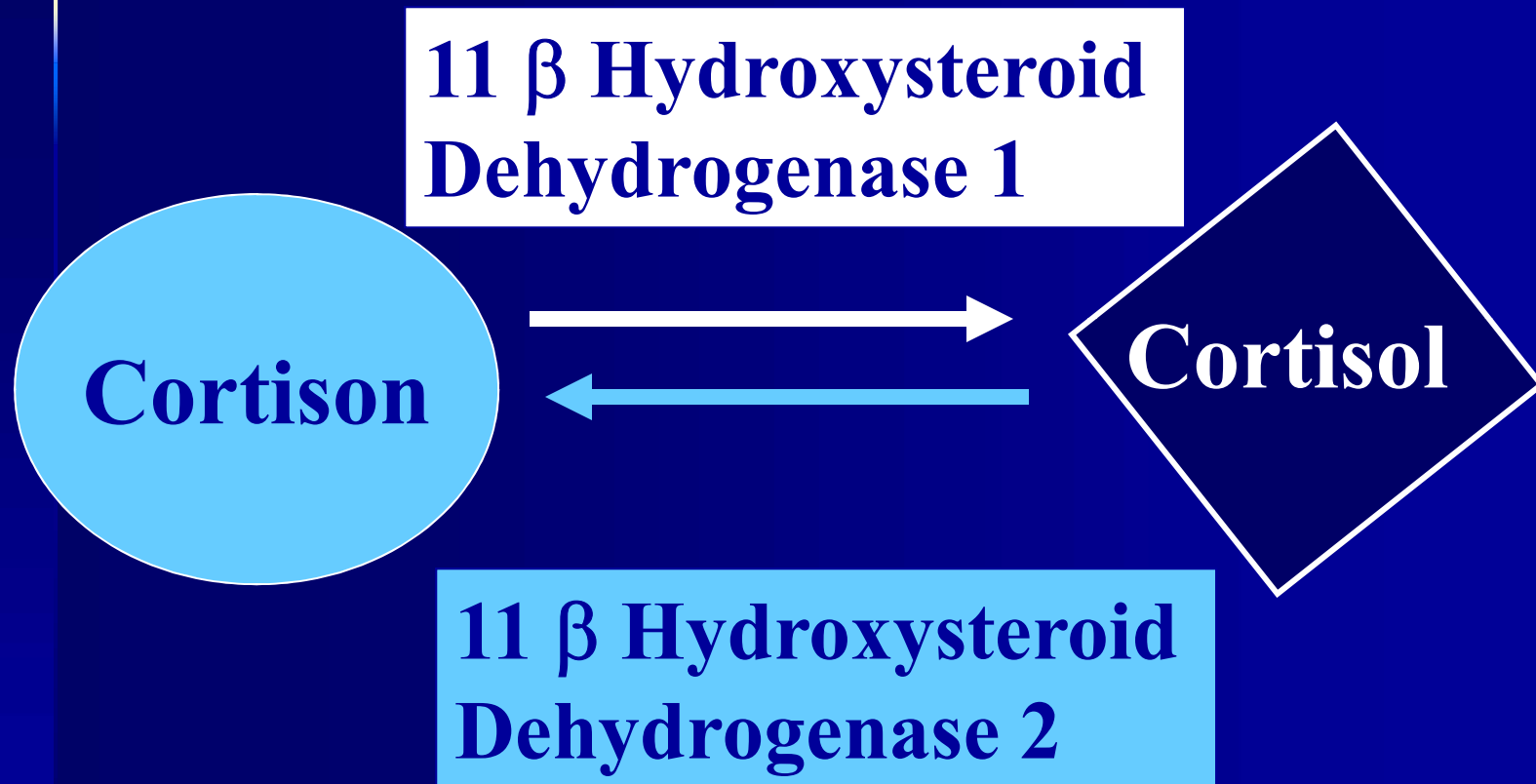
METABOLISMUL HORMONILOR STEROIZI CSR

CORTIZOLUL :

- metabolizare hepatica, eliminare urinara: **17HO corticosteroizi** (17HOCS)
- metabolizare renala 1β HSD cortizon (inactiv pe R aldosteronici)
- 1% nemetabolizat = **cortizol liber urinar** (CLU)

ALDOSTERONUL: metabolizare hepatica, eliminare urinara

ANDROGENII: metabolizare hepatica, eliminare urinara –
17cetosteroizi(17CS)



ACTIUNILE CORTIZOLULUI

= asupra tuturor sistemelor organismului: crestere, dezvoltare, functionare

Cortizolul: esential pentru supravietuirea organismului

- R citoplasmatici specifici
- Actiuni: * metabolice – metabolismul
 - glucidic
 - lipidic
 - proteic
 - fosfo-calcic
- * imunosupresoare si antiinflamatoare
- * asupra
 - sistemului cardiovascular
 - SNC
 - tractului gastrointestinal
 - MSR
 - altor hormoni

❖ Metabolismul glucidic – efect hiperglicemiant

- ↑ sinteza hepatica de glicogen
- ↑ gluconeogeneza hepatica:
 - direct: stimulare enzimatica
 - indirect: ↑ disponibilul de substrat
(aa – proteinoliza in tesuturile periferice, lactat-
glicogenoliza musculara, glicerol- lipoliza in tesutul adipos)
- ↑ absorbtia intestinala a glucozei
- ↓ utilizarea periferica a glucozei (↓ captarea celulara a glucozei)
- ↑ secretia pancreatica de insulina, dar ↑ rezistenta R la insulina

❖ Metabolismul lipidic = efect lipolitic

- ↑ lipoliza:

{	direct
	indirect: actiune permisiva pentru catecolamine, glucagon, GH

- tendinta la cetoza: ↑ eliberarea de AGL, cu ↑ conversiei in cetone

Excesul cronic de Gc: redistributia tesutului adipos

(numarul si sensibilitate ↑ a R insulinici la nivel faciotroncular)

❖ Metabolismul proteic

- ↑ sinteza hepatica de proteine → activitatea enzimatica
- ↓ sinteza de proteine si ↑ catabolismul proteic la nivel
 - muscular → miopatia cortizonica
 - cutanat → striuri, fragilitate capilara
 - osos → osteoporoza
 - limfoid → limfopenie
 - adipos
 - fibroblastic → regenerare deficitara a plagilor

❖ Metabolismul osos

Efecte directe:

- ↓ diferentierea si functia osteoblastelor
- ↑ apoptoza osteoblastelor
- ↑ functia osteoclastica

Excesul cronic Gc: osteopenie, osteoporoza

Efecte indirecte:

- ↓ absorbtia intestinala a calciului
- ↓ reabsorbtia renala a calciului

Excesul cronic de Gc: hipocalcemie => HPTH secundar

- stimuleaza direct PT

❖ **Efecte asupra raspunsurilor imune si inflamatorii**

- = actiuni imunosupresoare
- = actiuni antiinflamatoare, antiproliferative, anticicatrizante, antisclerogene
- = actiune antialergica

❖ **Efecte asupra sistemului nervos central**

- Gc traverseaza bariera sange-creier
- Regleaza actiunea factorilor de crestere: NGF, EGF
 - mielinizarea fibrelor nervoase
 - activitatea enzimatica
 - activitatea electrica
- Influentaaza comportamentul si dispozitia psihica:
 - doza mica: stare de bine, euforie
 - doza mare: depresie, tulburari de somn, cresterea foamei

❖ Efecte asupra sistemului cardiovascular

* Gc : importanti in mentinerea TA – hTA din insuficienta CSR severa nu se coreleaza numai prin corectia deficitului volemic, sodic si administrarea de DOC

* Excesul de Gc => HTA

- efecte mineralocorticoid-like: actioneaza pe R renali ai Ald
- efecte mineralocorticoid- independente:
 - ↓ productia de PGI₂ si kalikreina, compusi cu actiune vasodilatatoare
 - ↑ retentia de Ca in mitocondriile celulelor musculare netede
 - ↑ raspunsul presor la angiotensina si NE
 - ↑ sinteza de prorenina

❖ Efecte asupra tractului gastro-intestinal

Administrarea cronică de Gc în doze farmacologice → ↑ riscul de ulcer, mai ales gastric

Consecutiv: - ↑ secreția de acid clorhidric

- ↓ sinteza proteică la nivelul mucoasei gastrice =>
↓ vindecarea ulceratiilor produse de alți

factori

❖ Efecte asupra creșterii și dezvoltării

- ✓ Stimulează
 - sinteza de estrogeni placentari
 - maturarea glandei mamare
 - diferențierea celulelor din creasta neurală, migrate în adrenală, în celule cromafine (v.iu)
 - sinteza de surfactant pulmonar (v.iu)
- ✓ Inducție enzimatică la nivel

{	hepatic
	intestinal
	MSR (PNMT)
- ✓ Inhibă creșterea și proliferarea celulară la nivelul țesutului: limfoid, fibroblastic, epitelial, osos

❖ Efecte asupra eritropoiezei

Excesul cronic de Gc → policitemie moderata

❖ Interrelatii cu alti hormoni

- feedback negativ specific: ↓ secretia de ACTH, CRH
- feedback negativ nespecific: ↓ secretia GH, TSH, LH, FSH
 - ↓ eliberarea de ADH
 - ↑ eliberarea de insulina
 - ↑ sinteza de E
 - ↑ sinteza de PTH consecutiv hipocalcemiei
 - ↑ activitatea renala a 1α hidroxilazei
 - ↓ productia de polipeptid pancreatic, gastrina
 - actiune permisiva pentru angiotensina II si NE la nivel muscular

ACTIUNILE ALDOSTERONULUI

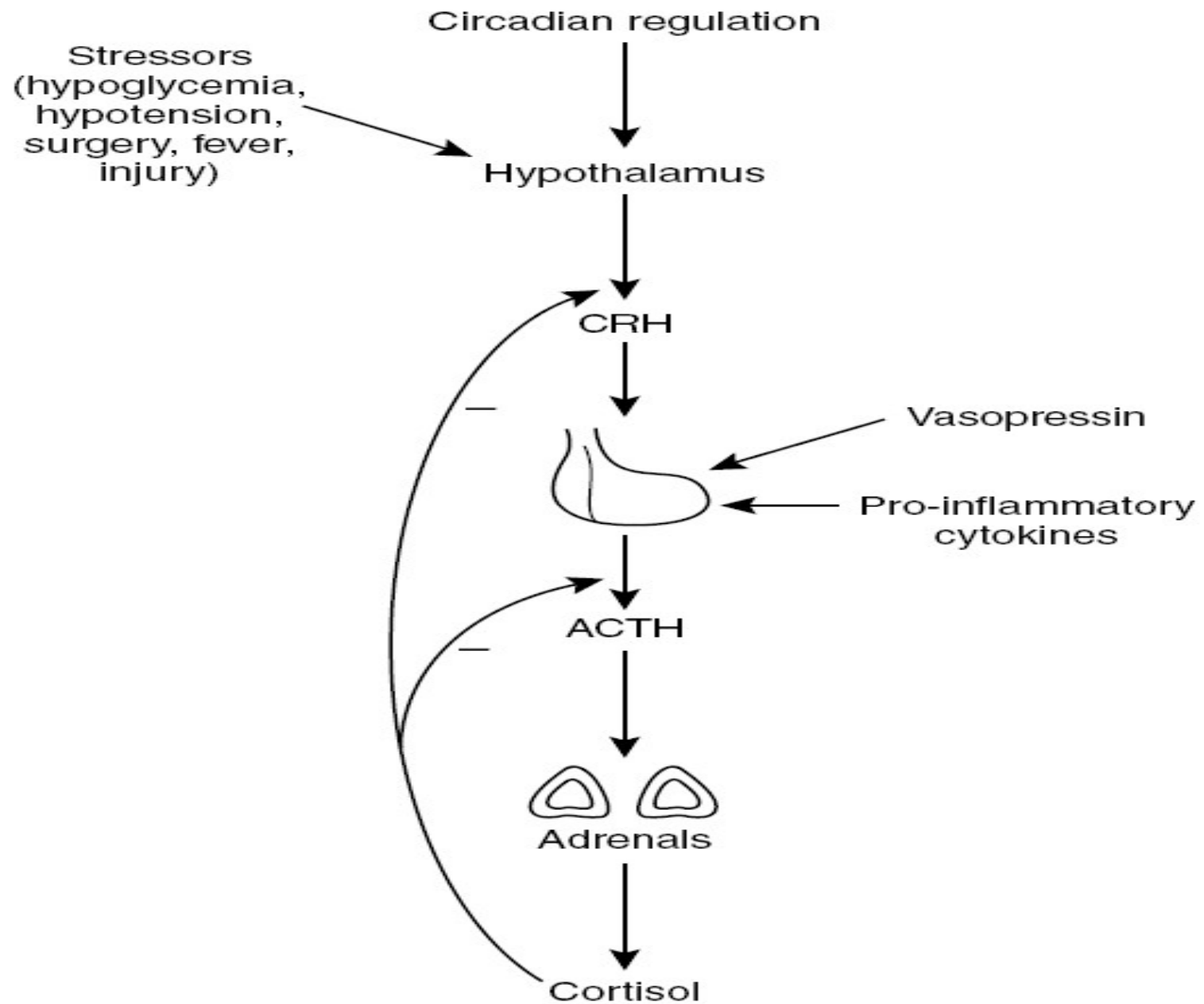
- ↑ reabsorbția Na și excreția K la nivelul: rinichiului, colonului, glandelor salivare, glandei sudoripare, endoteliului vascular, creierului
- ❖ La nivelul rinichiului (tubi colector, TCD)
 - ↑ reabsorbția Na din filtratul glomerular consecutiv cu reabsorbția Cl și apei
 - ↑ eliminarea urinară de K și H
 - ↑ eliminarea urinară a Mg

ACTIUNILE ANDROGENILOR CSR

- acțiune anabolizantă proteică
- apariția și menținerea pilozității pubiene și axilare

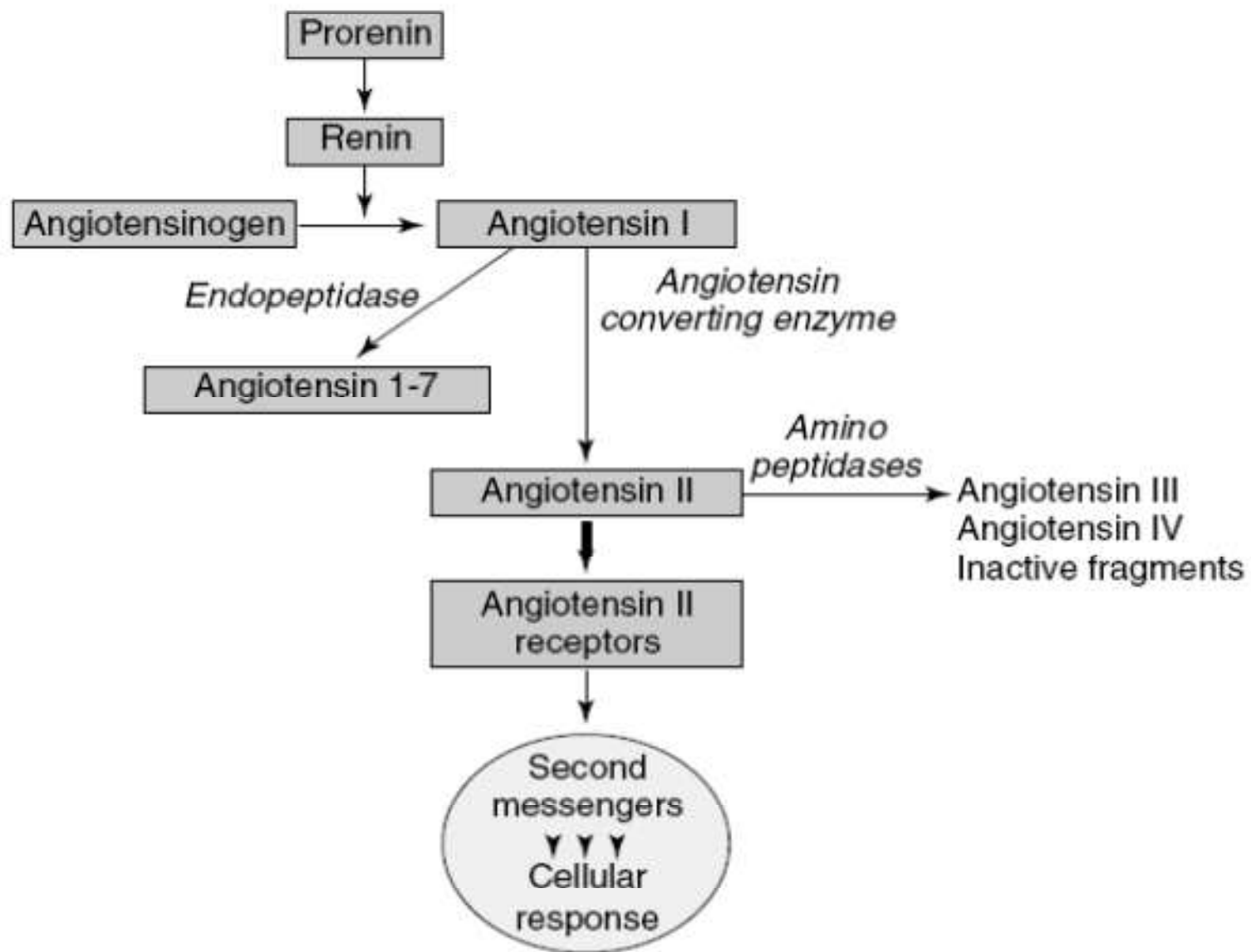
REGLAREA SECRETIEI DE GLUCOCORTICOIZI

- Axa hipotalamo-hipofizara : CRH-AVP-ACTH;
- Feed-back-ul negativ exercitat de cortizol la nivel hipotalamo-hipofizar;
- Ritmul circadian;
- Stress-ul.



REGLAREA SECRETIEI DE MINERALOCORTICOIZI

- Sistemul renina – angiotensina.
- Ionul de K.



REGLAREA SECRETIEI DE ANDROGENI ADRENALI

- ACTH – stimuleaza secretia de androgeni adrenali.
- DHEA si androstendionul au acelasi ritm circadian ca si cortizolul, iar DHEAS datorita timpului de injumatatire mai lung nu are ritm de secretie.

INVESTIGATII CSR

INVESTIGATII BAZALE

1.CORTIZOLUL PLASMATIC

- Valori normale – 5-25µg/dl dimineata;
 - 3-10µg/dl la ora 16.
- Ritmul circadian- 2/3 se secreta dimineata
 - 1/3 dupa amiaza.
- Valori patologice – ICSR – valori scazute
 - sdr. adreno-genital-valori scazute sau normale in functie de deficit.
 - sdr./boala Cushing- valori crescute.

INVESTIGATII BAZALE

2. CORTIZOLUL SALIVAR

- Este util in evaluarea secretiei de cortizol la pacientii ambulatori.

3. CORTIZOLUL LIBER URINAR

- Reprezinta 1% din secretia zilnica de cortizol.
- Este un index util in aprecierea secretiei/24 ore.
- Este indicator sensibil al hipercortizolismului endogen, creste dupa depasirea capacitatii de legare a CBG($>25\mu\text{g/dl}$).

INVESTIGATII BAZALE

4. 17HIDROXICORTICOSTEROIZII(17OHCS)

= produse de metabolisme urinari ai glucocorticoizilor.

- Valori normale: 3,5-5,5mg/24ore- la femeie;
5,5-7 mg/24ore- la barbat.
- se exprima pe gram de creatinina urinara.

INVESTIGATII BAZALE

5. PRECURSORII CORTIZOLULUI

- 11-DEOXYCORTIZOL – valori $< 1 \mu\text{g/dl}$ la ora 8.
- 17OH-PROGESTERON – util in diagnosticul deficitului de 21-hidroxilaza, inainte si dupa ACTH.

6. DEHIDROEPIANDROSTERON (DHEAS)

- Este principalul androgen CSR.
- Valori crescute - boala/sdr. Cushing , carcinom adrenal, sdr. adreno-genital congenital.
- Valori scazute – insuficienta CSR, deficit de 17hidroxilaza

INVESTIGATII BAZALE

7. 17 CETOSTEROIZII URINARI (17CS)

- Valori normale : 8-10mg/24ore la femeie;
10-15mg/24ore la barbat.

8. ALDOSTERONUL PLASMATIC

- Valorile cresc spre limita superioara in ortostatism , restrictie de sare , diureza sodica.
- Valori scazute – in insuficienta CSR primara, deficit de 21 hidroxilaza, 11 β hidroxilaza.
- Valori crescute – hiperaldosteronism primar.

INVESTIGATII BAZALE

10. ACTIVITATEA PLASMATICA A RENINEI

- Valori scazute – sdr.Cushing, exces de mineralocorticoizi
- Valori crescute – ICSR primara

INVESTIGATII BAZALE

12. ACTH-ul PLASMATIC

- Valori normale : 10-60pg/ml la ora 8
<20pg/ml la ora 16.
- Interpretarea ACTH se face in asociere cu nivelul plasmatic al cortizolului.

TESTE DINAMICE

1. TESTUL DE STIMULARE CU ACTH

- Util in diagnosticul diferential al ICSR primare si secundare.
- 1 mg i.m. Synacten (ACTH 1-24=Cosyntropin)
- Raspuns normal-cresterea de 2-3 ori a valorilor bazale de cortizol, 17OHCS si 17 CS.
- Raspuns negativ – ICSR primara.
- Raspuns pozitiv – ICSR secundara.

TESTE DINAMICE

2. TESTUL HIPOGLICEMIEI INSULIN INDUSE

- Testeaza integritatea axului H-H-CSR si capacitatea de a raspunde la stress.
- 0,15 UI/Kgcorp Insulina.
- raspuns normal – glicemie < 35mg/dl;
 - ACTH > 100pg/ml
 - cortizol > 20µg/dl.
- Raspuns anormal – hipopituitarism, ICSR primara, tratament cu glucocorticoizi.

TESTE DINAMICE

3. TESTUL DE SUPRESIE CU DEXAMETAZONA

DXM over-night - 1mg la ora 23-24.

-raspuns normal-cortizol $< 5 \mu\text{g/dl}$, ACTH $< 10 \text{pg/ml}$.

DXM 2mg $\times$ 2 zile

-raspuns normal – reducerea cortizolului, 17OHCS, 17CS cu 50% fata de valoarea bazala.

-raspuns pozitiv : hipercorticismul reactiv.

DXM 8mg $\times$ 2 zile

-raspuns pozitiv : boala Cushing.

-raspuns negativ : sdr. Cushing, ACTH ectopic.

INVESTIGATII IMAGISTICE

- ECOGRAFIE SUPRARENALA
- CT HIPOTALAMO-HIPOFIZAR
- CT SUPRARENAL
- SCINTIGRAMA CU OCTREOTID – pentru tumori ectopice secretante de ACTH

SINDROMUL ADRENOGENITAL

- SDR. ADRENOGENITAL CONGENITAL – exces de androgeni adrenali in viata intrauterina.
- SDR. ADRENOGENITAL DOBANDIT - postpartum

SDR. ADRENOGENITAL CONGENITAL

- ETIOPATOGENIE = deficit enzymatic in steroidogeneza :
 - 21-hidroxilaza
 - 11 β -hidroxilaza
 - 17 α -hidroxilaza
 - 3 β hidroxisteroid-DH-aza
 - StAR(steroid acute regulatory protein)

SDR. ADRENOGENITAL CONGENITAL

- deficitul enzimatic → productie deficitara de cortizol → creste ACTH-ul
→ hiperplazie CSR bilaterala
- excesul de androgeni → manifestari clinice in functie de momentul aparitiei

EXCESUL DE ANDROGENI

■ IN VIATA INTRAUTERINA

- La baiat → macrogenitosomia precoce : OGE mari, scrot pigmentat si plicaturat.
- La fetita → pseudohermafroditism feminin : intersexualizarea OGE

Clasificarea Prader a intersexualitatii OGE

- Std.1 – clitoromegalie;
- Std.2 – clitoromegalie;orificiul uretral si vaginal sunt separate, dar se deschid intr-un vestibul unic, stramtorat;
- Std.3 – clitoris peniform,persistenta sinusului urogenital, posibil dezvoltarea prostatei;
- Std.4 – hipospadias,labii mari partial fuzionate;
- Std.5 – OGE masculine,penis cu preput decalotabil,burse scrotale fara testiculi.

EXCESUL DE ANDROGENI

- In perioada copilariei :
 - accelerarea cresterii , cu oprirea prematura a cresterii prin inchiderea cartilajelor de crestere = nanism hiperandrogenic;
 - pseudopubertate precoce – isosexuala la baiat
 - heterosexuala la fata.

Deficitul de 21 hidroxilaza

- Cel mai frecvent deficit enzimatic – 90%
- Incidenta – 1/5000-1/15000 nou-nascuti
- Se transmite autozomal recesiv
- In 2/3 din cazuri este partial – debut pubertar cu manifestari de virilizare
- 1/3 este deficit total – debut in primele 2 sapt. de la nastere cu semne de insuficienta CSR: greata, deshidratare, colaps = forma cu pierdere de sare.

Deficitul de 21 hidroxilaza

- Progesteron plasmatic si 17OHprogesteron crescute
- Cortizol plasmatic scazut
- Androgenii plasmatici CSR crescuti,
- 17 KS urinari crescuti
- ACTH crescut

Deficit de 11 β -hidroxilaza

- Reprezinta 5-8% din cazurile de sdr.adrenogenital;
- Incidenta – 1/100.000 de nou-nascuti;
- Determina deficit de cortizol, exces de androgeni si DOC → sdr. de virilizare cu HTA

Deficit de 3β – hidroxisteroidDH-aza

- Incidenta 1/100.000;
- La fetita → grad moderat de virilizare a OGE.
- La baiat → pseudohermafroditism masculin.

Deficitul de StAR

- Este secundar unei mutatii genice pe cz. 8.
- Induce cresterea continutului de intracelular de ester de colesterol → hiperplazie adrenală congenitală lipoidă.
- Se manifesta precoce in perioada neonatala cu insuficienta CSR severa.
- OGE feminine si la baieti datorita deficitului de androgeni.

TRATAMENT

■ OBIECTIVE :

- substitutia CSR – dexametazona 0.5-2mg/24h
- supresia ACTH-ului
- reducerea semnelor de virilizare la fete – se utilizeaza - cyproteron acetat
 - estro-progestative – Diane35
 - corectia OGE la nevoie
- Incetinirea maturarii osoase si un ritm de crestere normal.

SINDROM ADRENOGENITAL DOBANDIT = TUMORA DE ZONA RETICULATA

- **SINDROM PREPUBERTAR** → pseudopubertate precoce – heterosexuala la fata:
 - # are elemente de sexualizare masculina-
virilizarea scheletului si a
musculaturii, hirsutism, acnee, ingrosarea
vocii, clitoromegalie, menarha si telarha absente
 - isosexuala la baiat :
 - # sexualizare masculina, dar cu testicule mici, nefunctionale si de volum prepubertar.

SINDROM ADRENOGENITAL DOBANDIT

- SINDROM POSTPUBERTAR(Apert-Gallais)
 - LA FEMEIE – 1 -sdr. de defeminizare
 - dereglaire de CM-bradi/spaniomenoree,amenoree
 - involutia glandei mamare,decolorarea areolei
 - reducerea adipozitatii pelviene si fesiere
 - involutia OGI si labiilor mici
 - infertilitate
 - 2 –sdr. de masculinizare
 - hirsutism,acnee,ingrosareavocii,clitoromegalie,dezvoltarea musculaturii
 - agresivitate,tendinta de dominare,izolare,depresie

SINDROM ADRENOGENITAL DOBANDIT

- SINDROM POSTPUBERTAR(Apert-Gallais)
 - LA BARBAT – scaderea virilitatii,impotentia
 - Manifestarile sunt consecinta hipogonadismului hipogonadotrop si a faptului ca androgenii adrenali au o capacitate virilizanta mai scazuta decat cei testiculari.

SINDROM ADRENOGENITAL DOBANDIT

- **PARACLINIC** – DHEAS, androstendion crescuti
 - 17KS urinari mult crescuti
 - test de supresie cu DXM negativ
 - ecografie, CT de SR
- **TRATAMENT** – chirurgical
 - medical – Cyproteron acetat, Flutamida, Ketokonazol, Spironolactona.