

INSUFICIENTA CSR PRIMARA
BOALA ADDISON

- Este consecinta deficitului primitiv, global, cronic si progresiv de hormoni corticosuprarenali, consecutiv distructiei organice a CSR

- **ETIOLOGIE**

1. Autoimuna – hipotrofia pana la atrofia adrenală, indusa de Ac anti CSR

- suprarenalita autoimuna se poate asocia cu alte boli cu patogenie autoimuna, in cadrul sd. poliglandulare autoimune:

tip 1 (candidoza cutaneomucoasa cronica, hipoPTH-ism, insuficienta gonadala primara , hipotirodism primar, alopecie, anemie pernicioasa, vitiligo);

tip 2 (hipotirodism primar, DZ tip1, insuficienta gonadala primara, miastenia gravis, vitiligo, anemie pernicioasa)

2. Iatrogena- postsuprarenalectomie bilaterala pentru boala Cushing; tratament indelungat cu agenti citotoxici sau inhibitori enzimatici (ketoconazol, fluconazol, aminoglutetimid)

3. Hemoragii si infarcte adrenale

4. Hemocromatoza, amiloidoza, sarcoidoza

5. Metastaze neoplazice bilaterale: san, pulmon, rinichi

6. Limfom

7. Infectii: suprarenalita tbc, fungi (histoplasmoza), infectii oportuniste in cadrul HIV (CMV, cryptococcus, mycobacterium)

8. Adrenoleucodistrofia :afectiune cu transmitere X-linkata (defect in metabolismul acizilor grasi); debut in copilărie; asociaza tulburari neurologice (demielinizare) cu agravare progresiva (tetrapareză, demență, epilepsie)

9. Hiperplazia adrenală congenitală – deficit de 21 hidroxilaza

TABLOU CLINIC

Devine manifest dupa distrugerea a peste 90% din tesutul adrenal.

Debutul este insidios si necaracteristic.

In perioada de stare se constata:

1. Hiperpigmentare cutaneo-mucoasa:
consecutiv ↑ secretiei de ACTH; initial pe zonele expuse la soare (fata, maini, picioare), pe zonele de frictiune (coate, genunchi, plici de flexie palmare, gat, abdomen).

Se pigmenteaza cicatricile si se accentueaza pigmentarea zonelor normal pigmentate(areole,mamelon,labii,scrot si penis).In final pigmentatia cutanata se generalizeaza: melanodermie.

Pigmentarea mucoasa se manifesta la nivelul mucoasei bucale: gingii, mucoasa jugala (in dreptul molarilor superiori), mucoasei conjunctivale, vulvovaginale, anorectale.

2. Astenie fizica si psihica, scaderea rezistentei la efort - initial vesperala, ulterior pe tot parcursul zilei, putand ajunge la adinamie. Este secundara deficitului de cortizol si androgeni anabolizanti.

3. Hipotensiunea arteriala - consecinta deficitului de aldosteron si cortizol.

Se accentueaza in ortostatism, ca urmare a ↓ sintezei de epinefrina in MSR (cortizolul stimuleaza enzima ce converteste NE la E - fenoletanol amin-N-metiltransferaza)

4. Tulburari de digestie: inapetenta, greata, varsaturi, diaree, dureri abdominale ce pot mima un abdomen acut. Sunt consecinta hiponatremiei, iar aparitia lor agraveaza ICSR.
5. Scaderea in greutate este rapida si importanta. Este consecinta scaderii aportului alimentar (foame redusa) si scaderii anabolismului proteic datorita deficitului de androgeni CSR.

6. Rarierea/disparitia pilozitatii axilare si pubiene, este rezultatul deficitului de androgeni CSR.

7. La copii pot apare tulburari de crestere si infantilism genital. Cresterea in inaltime este prelungita, datorita inchiderii tardive a cartilajelor de crestere in conditiile deficitului de androgeni.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

- electroliti: hipoNa si hiperK; uree crescuta
- anemie normocroma normocitara, neutropenie, eozinofilie, limfocitoza
- cortizol plasmatic scazut si ACTH crescut

→ Raspunsul la ACTH

Testul la Synacthen

*Testul clasic: **1 mg i.m**

raspuns N: cortizol , 17 OH CS, 17 CS > 2-3 ori val. bazale

cortizol > 36 µg /dl la 30', 60', 120', 4, 8,12, 24 h

* Testul la **250µg i.m:**

raspuns N: cortizol $\uparrow$ > 21 µg/dl la 60'=> se exclude ICSR

→ APR crescuta – una din modificarile aparute precoce in b. Addison,
consecutiv aldosteron $\downarrow$

TRATAMENT

1. Tratament de substitutie pe toata durata vietii:

- Analogi ai GC:

Prednison 7,5-10mg 2/3 doza D + 1/3 doza P/zi

HC 10mg D + 5mg P + 5mg (6 p.m)

- Analogi ai MC:

Astonin (fludrocortizon) 0,5-1mg D

- Analogi ai androgenilor:

derivati de 19 nortestosteron: Decanofort

OBLIGATORIU: cresterea dozei substitutive de GC in caz de stress:

- boli febrile: se dubleaza doza pe durata febrei
- varsaturi, diaree: 100 – 300 mg HHC i.v
- EDS/angiografie: 100 mg HHC i.v inaintea procedurii
- interventii chirurgicale majore: 100 mg HHC i.v inaintea interventiei apoi 50-100 mg de 4 ori/zi in primele 3 zile

3. Sarcina

- in mod normal CBG creste; progesteronul creste si exercita efecte antimineralocorticoide; nivelul reninei ↑
- in b. Addison se va creste doza de GC cu 50% in trim III si se va ajusta doza de MC conform TA si K seric
- hiperemesis gravidarum in timpul trim I poate necesita terapie parenterala
- in timpul travaliului si pentru 24-48h: 100 mg HHC i.v/6h si SF 0,9% PEV

INSUFICIENTA
CORTICOSUPRARENALA
ACUTA

ETIOLOGIE

- Prin decompensarea unei boli Addison = criza Addisoniana, in conditiile:
 - Intreruperi trat. de substitutie hormonala
 - Lipsa ↑ dozelor de substitutie hormonala in stress
- Mai rar :
 - necroza hemoragica bilaterala in cazul unei septicopiemii cu meningococ
 - Intoxicatii cu ciuperci

TABLOUL CLINIC

Accentuarea semnelor si simptomelor ICSR cronice:

- melanodermie**
- adinamie**
- greata, varsaturi, anorexie, diaree, dureri abdominale**
- crampe musculare, dureri lombare**
- deshidratare, hTA → soc**

INVESTIGATII DE LABORATOR

- **Perturbarea echilibrului hidroelectrolitic:**
 - hemoconcentratie
 - hNa, HK
 - hipoglicemie
 - ↑ ureea, creatinina- normala
 - acidoza metabolica ($\text{pH} < 7,4$; bicarbonat 5-15 mEq/L; $\text{PCO}_2 \downarrow$)
- **Cortizol plasmatic mult scazut**

Diagnosticul pozitiv:

sugerat de anamneza + ex. clinic
confirmat de laborator

TRATAMENT

- **Aplicat imediat; pe baza dg clinic; nu se asteapta rezultatele de laborator**
- **Temporizarea poate favoriza evolutia spre coma si deces in cateva ore**
- **Obiective:**
 - **combaterea colapsului circulator**
 - **corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic**
 - **combaterea hipoglicemiei**
 - **substitutia corticosuprarenala**
 - **combaterea factorilor cauzali**

TRATAMENT

- **PEV cu glucoza 5-10 % si S.F:**
 - doze: 50 ml/kgc la adulti; 120 ml /kgc la copii
 - ~ 1/3 din cantitate se adm. in primele 2 ore
- **HHC:** 100 mg iv bolus, apoi 100 mg la 8 ore
 - doza totala: 300 – 400 mg (= secretia CSR in conditii de stress)
 - nu este necesara substitutia mineralocorticoida (40 mg HHC ~ 0.1 mg Fludrocortizon)
 - doza HHC se reduce zilnic cu 1/3 din doza zilei precedente
 - se va relua trat. cu Prednison p.o + Astonin – in conditiile unei tolerante digestive bune

HIPERTENSIUNEA ENDOCRINA

CAUZE ENDOCRINE DE HTA

A. SUPRARENAL (ADRENAL):

1. Feocromocitomul;
2. Hiperaldosteronismul primar;
3. Sd adrenal congenital – deficit de 11 β hidroxilaza
4. Sindromul Cushing

B. TIROIDIENE:

1. Hipertiroidia;
2. Hipotiroidia.

C. PARATIROIDIENE:

Hiperparatiroidismul

D. HIPOFIZARE:

1. Acromegalia;
2. Boala Cushing

HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR (SINDROM CONN)

FIZIOPATOLOGIA HIPERALDOSTERONISMULUI PRIMAR

- **ALDOSTERONUL IN EXCES INDUCE:**
 - ✓ Retentie de Na^+ → creșterea conținutului de Na^+ în organism;
 - ✓ Retentie de apă → creșterea volumului de lichid extracelular (conc. plasmatică a $\text{Na}^+=\text{N}$);
 - ✓ Creșterea eliminării urinare de K^+ → hipopotasemie;
 - ✓ Creșterea eliminării urinare de H^+ → alcaloză;
 - ✓ Creșterea sintezei de amoniac în rinichi;
 - ✓ Creșterea eliminării urinare de Mg;
 - ✓ Supresia sistemului renina-angiotensina.

TABLOUL CLINIC AL HIPERALDOSTERONISMULUI PRIMAR

- **HTA SISTOLO – DIASTOLICA** Hiperaldosteronismul primar- cauza a 0,3-1,5% din HTA secundara
- **SINDROMUL NEUROMUSCULAR** secundar tulburarilor electrolitice
- **Astenie musculara (hipopotasemie)**
- **Hiperexcitabilitate neuro-musculara (hipomagneziemie)**
- **SINDROMUL RENO – URINAR** ↓ capacitatii de concentrare renala secundar hipoK → poliurie 3-5 l/24 ore, fara raspuns la ADH.

DIAGNOSTICUL POZITIV AL HIPERALDOSTERONISMULUI PRIMAR

1. Aldosteronul plasmatic: crescut

2. Activitatea plasmatica a reninei (APR): scazuta

- Dozarea corecta necesita oprirea cu 6 saptamani inainte a IEC, antagonistilor de R aldosteronic (Spironolactona, Eplerenona) → APR fals crescuta

3. Ionograma serica (sub regim normosodat si fara diuretice):

- Potasemia scazuta, Na-emia – de regula normala

4. EKG: semne de hipokaliemie.

5. Investigatii imagistice: TC / RMN suprarenale

TRATAMENTUL HIPERALDOSTERONISMULUI PRIMAR

- **CHIRURGICAL:**

- ✓ Suprarenalectomie laparoscopica

- **MEDICAMENTOS:**

- ✓ Antagonisti ai R mineralocorticoizi:

- **Spirolactona 100 - 400 mg/zi**

- ✓ RA:

- Ginecomastie;
- TDS (actiune antagonista la nivelul R androgenic);
- tulburari ale ciclului menstrual (agonist la nivel de R progesteronic)

- **Eplerenona: 50-100 mg/zi – antagonist selectiv pentru R aldosteronic**

SINDROMUL CUSHING

SDR. CUSHING

CLASIFICARE ETIOPATOGENICA

ACTH DEPENDENT:

- ✓ Boala Cushing
- ✓ Sdr. de ACTH ectopic
- ✓ Sdr. de CRH ectopic
- ✓ Hiperplazie macronodulara adrenală

ACTH INDEPENDENT:

- ✓ Adenom sau sau carcinom adrenal
- ✓ Hiperplazie nodulară pigmentată primară și sdr. Carney
- ✓ Iatrogen

SINDROMUL PSEUDO-CUSHING:

- ✓ Alcoolism
- ✓ Depresie
- ✓ Obezitate

TABLOUL CLINIC AL HIPERCORTICISMULUI

- **Adipozitate facio-tronculara**
- **Semne de hipercatabolism proteic:**
 - ✓ tegumente: striuri rosii-violacei, cu pierdere de substanta; echimoze spontane sau la traumatisme minime;
 - ✓ musculatura: hipotrofii/atrofii musculare;
 - ✓ os: osteoporoza;
 - ✓ celulelor sanguine: limfocitopenie, eozinopenie
- **Semne de hiperandrogenism la femeie:**
 - ✓ hirsutism, acnee, seboree, alopecie de tip masculin
- **Tulburari cardiovasculare:**
 - ✓ HTA sistolo-diastolica;
 - ✓ Tromboze arteriale si venoase
- **Tulburari digestive:**
 - ✓ ulcer gastric, mai rar duodenal

TABLOUL CLINIC AL HIPERCORTICISMULUI

- **Tulburari renale:**
 - ✓ litiaza renala
- **Tulburari neurologice si psihice:**
 - ✓ compresiune medulara datorita tasarii vertebrale;
 - ✓ labilitate emotionala, anxietate, depresie, tendinta la suicid
- **Infectii cutanate: (candidoza, pitiriazis)**
- **Tulburari endocrine asociate:**
 - ✓ Insuficienta gonadica /tiroidiana secundare;
 - ✓ La copil:
 - tulburari de crestere
 - initial accelerare (androgeni);
 - ulterior reducere (supresia GH, inchiderea cartilajelor de crestere)
 - tulburari de sexualizare: pseudopubertate precoce izosexuala (baiat) si heterosexuala (fata);
 - ✓ Diabet zaharat tip 2 – diabet zaharat insulinonecesitant



PARTICULARITATI

BOALA CUSHING

- a doua cauza de hipercorticism ca frecventa (hipercorticismul iatrogen reprezinta prima cauza),
 - ✓ evolutie mai lenta;
 - ✓ intensitate mai redusa a sindromului de virilizare;
 - ✓ cresteri mai modeste ale TA;
 - ✓ posibil hiperpigmentare cutanata;
 - ✓ sindrom tumoral hipofizar absent sau redus

PARTICULARITATI

ACTH-UL ECTOPIC

➤ Mai frecvent la barbati

- **TUMORI SECRETANTE DE ACTH ECTOPIC:**

- ✓ Carcinom pulmonar cu celule mici (oat cells) - 50%;
- ✓ Tumori carcinoide: pulmonare, pancreatice, intestinale, timice;
- ✓ Carcinom medular tiroidian;
- ✓ Feocromocitom, paragangliom;
- ✓ Rar: carcinom de prostata, san, ovar, vezica biliara, colon, melanom malign

- **CLINIC:**

- ✓ Debut rapid al semnelor de hipercorticism;
- ✓ Semne evidente ale excesului de mineralocorticiozi: HTA, hipokaliemie, alcaloza;
- ✓ Scadere in greutate;
- ✓ Frecvent: hiperpigmentare cutanata

PARTICULARITATI

CRH ECTOPIC

- **TUMORI SECRETANTE DE CRH ECTOPIC:**
 - ✓ Carcinoid bronsic;
 - ✓ Carcinom medular tiroidian;
 - ✓ Carcinom de prostata

HIPERPLAZIE ADRENALA MACRONODULARA:

- Intalnita la 10-40% din pacientii cu boala Cushing
- **ETIOPATOGENIE:** probabil stimulare prelungita a ACTH → hiperplazie cu transformare adenomatoasa si autonomizarea adenoamelor

PARTICULARITATI

SINDROMUL CUSHING

- **Adenom SR 10-15% din cazuri**
- **Carcinom SR <5% din cazuri (mai frecvent la copii)**
- ✓ **Evolutie mai rapida comparativ cu boala Cushing;**
- ❖ **NB: unele incidentaloame adrenale sunt de fapt sdr. Cushing subclinice**

DIAGNOSTICUL HIPERCORTICISMULUI

- **Diagnosticul pozitiv**
- **Diagnosticul diferential al formelor etiopatogenice**

DIAGNOSTICUL POZITIV AL HIPERCORTICISMULUI

- Cortizolul plasmatic: ritmul circadian
- Cortizolul salivar: ora 24.00
- Cortizolul liber urinar /24 ore
- 17-hidroxicorticocorticoesteroizi (17 OH corticosteroizi) urinari/24 ore
- DHEAS plasmatic, androstendion plasmatic
- 17-cetosteroizi (17CS) urinari/24 ore

DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL AL FORMELOR DE HIPERCORTICISM

➤ ACTH plasmatic - ora 9.00

- ✓ moderat crescut sau normal (50% din pacienti) in boala Cushing;
- ✓ mult crescut in ACTH ectopic;
- ✓ scazut in sdr. Cushing ACTH independent

➤ Teste dinamice de supresie cu DXM:

- ✓ Testul de supresie “over night” cu DXM 1 mg , ora 23.00 → cortizol plasmatic ora 08.00 → raspuns negativ in boala Cushing;
- ✓ Testul de supresie cu DXM 2 mg x 2 → raspuns negativ in sdr. si boala Cushing;
- ✓ Testul de supresie cu DXM 8 mg x 2:
 - raspuns pozitiv in boala Cushing;
 - raspunsul negativ in sdr. Cushing si boala Cushing, cu hiperplazie adenomatoasa adrenală

INVESTIGATII IMAGISTICE

- **TC, RMN hipofiza**
- **TC, RMN adrenal**
- **Scintigrama cu 111- Indiu- octeotrid
(tumori secretante de ACTH ectopice)**

TRATAMENTUL SINDROMULUI CUSHING

TRATAMENT CHIRURGICAL:

- ✓ Adenomectomie selectiva hipofizara transsfenoidala
- ✓ Iradiere externa hipofizara √ Knife la copii
- ✓ Suprarenalectomie

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS:

- INDICATII:
 - ✓ Preoperator;
 - ✓ Formele etiopatogenice nu au indicatie chirurgicala
- EFECTE: tranzitoriu, pe perioada tratamentul

a) INHIBITORI AI STERIDOGENEZEI:

- ✓ Aminoglutetimid: inhibitor al 20-22 desmolazei (CYP 11 A)
Doza: 750-2000 mg/zi
- ✓ Ketoconazol: inhibitor al mai multor enzime cit. P450.
Doza 400-800 mg/zi
- ✓ Metopiron: inhibitor al 18βhidroxilazei (CYP 11B)

TRATAMENTUL SINDROMULUI CUSHING

b) ADERNOLITICE: O' p- DDD (Mitotan, Lizoden) - citotoxice adenom. Doza: 4-12 g/zi.

c) TERAPIE INHIBITOARE A ADENOMULUI HIPOFIZAR SECRETANT DE ACTH:

- ✓ Antagonisti serotoninergici: ciproheptadina 16-32 mg/zi;
- ✓ Antagonisti dopaminergici: bromocriptina 10-20 mg/zi, Cabergolina 2-4 mg/sapt
- ✓ Agonisti GABA: valproat de sodiu;
- ✓ Analogi de somatostatin – octeotrid, pasireotid

d) BLOCANTI AI R GLUCOCORTICOID (SI PROGESTERONE):

Mifepristone

MEDULOSUPRARENALA

- **LOCALIZARE:** zona centro-medulara a glandei SR; aproximativ 10% din SR.
- **GREUTATE:** 0,5-1g
- **STRUCTURA:** feocromocite, numite si celule cromafine, ca urmare a formarii unui pigment brun in prezenta dicromatului de potasiu (oxidarea E si NE in melanina).
- **VASCULARIZATIA:**
 - ✓ Aport arterial din: aa. subfrenice, aa. renale; sistemul capilar din CSR (sistem port cortico-medular
 - ✓ Drenajul venos realizat prin venele SR:
 - Dreapta → vena cava inferioara;
 - Stanga – vena renala stanga → vena cava inferioara.
- **INERVATIA:**
 - ✓ Nervii splanhnici;
 - ✓ Fibre postganglionare din lantul simpatic paravertebral sau ganglionii suprarenali.

MEDULOSUPRARENALA

- **HORMONOLOGIA:**

- 1. **Hormoni catecolaminici:**

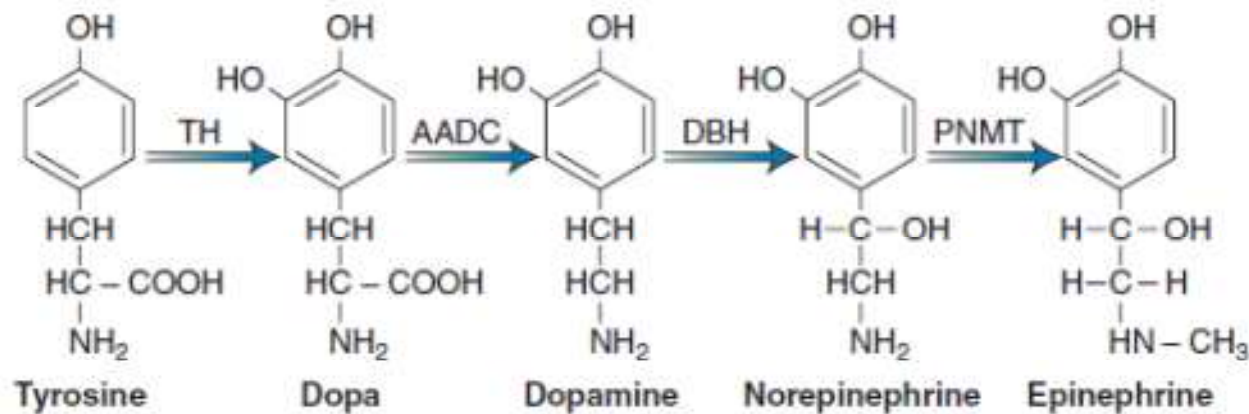
- epinefrina (E) sau adrenalina (A);
 - norepinefrina (NE) sau noradrenalina (NA);
 - dopamina (DA).

- 2. **Peptide biologic active: metencefaline, leukencefaline, neuropeptid Y, galanina, CGRP, vasopresina, oxitocina.**

- ❖ **In caz de transformare tumorală: VIP, SS, ACTH, CRH, calcitonina, substanta P, GHRH, dinorfina, PTH-related proteine, etc.**

- **EPINEFRINA:**
 - ✓ 80-85 % din productia de catecolamine a MSR;
 - ✓ Neurotransmitator in SNC.
- **NOREPINEFRINA:**
 - ✓ Cantitati mici: MSR, tesutul cromafin extraMSR;
 - ✓ Neurotransmitator adrenergic periferic si in SNC.
- **DOPAMINA:**
 - ✓ MSR;
 - ✓ SNC (ganglionii bazali, eminenta mediana);
 - ✓ Ganglionii simpatici (interneuroni specializati);
 - ✓ Glomusul carotidian;
 - ✓ Celulele enterocromafine.

SINTEZA CATECOLAMINELOR



- **TH: tirozin-hidroxilaza, enzima cheie limitanta de rata**
- **AADC: Dopa decarboxilaza**
- **DBH: Dopamin beta-hidroxilaza**
- **PNMT: feniletanolamina-N metiltransferaza, stimulata de cortizol**

- **DEPOZITAREA CATECOLAMINELOR:** granule (vezicule) cu NE sau E (majoritatea in MSR):

- ✓ locul de sinteza a NE (contin dopamin β -hidroxilaza);
- ✓ locul de recaptare a catecolaminelor;
- ✓ locul de depozitare a catecolaminelor;
- ✓ asigura protectie impotriva degradarii enzimatice a NE si E, prin legarea acestora de o proteina = *cromogranina*.

- **ELIBERAREA CATECOLAMINELOR:**

sub actiunea influxului nervos, cu mediatia AC si calciului (Re nicotinici colinergici → depolarizarea celulelor cromafine → activarea canalelor de calciu → exocitoza continutului granulelor).

- **TIMPUL DE INJUMATATIRE:** scurt 10'' - 100''

METABOLIZAREA CATECOLAMINELOR

- Recaptare la nivelul terminatiilor nervoase simpatice – 90%
- Metabolizare enzimatica – 2 cai majore (COMT: catecol-O-metiltransferaza si MOA: monoamin-oxidaza) ce metabolizeaza adrenalina si noradrenalina in:
 - metanefrine, respectiv normetanefrine
 - acid vanilmandelic

FIZIOLOGIA CATECOLAMINELOR

- **SISTEMUL CATECOLAMINERGIC** – sistem neuroendocrin ce asigura adaptarea organismului la stress;
- **SISTEMUL CATECOLAMINERGIC CENTRAL:**
 - ✓ Provoaca o reactie psiho-comportamentala la stress de tip “furie-lupta”sau “frica-fuga”;
 - ✓ Declanseaza rapid si adesea cu anticipatie sistemul catecolaminergic *periferic* si MSR → asigura adaptarea sistemului cardio-vascular si reactiilor metabolice la consumul energetic caracteristic stress-ului.

RECEPTORII CATECOLAMINERGICI

- RECEPTORI α 1 (E>NE):

1. Musculatura neteda a:

- vaselor sanguine mari, subcutanate, renale, hepatice, vene → vasoconstrictie;
- intestinului → relaxare;
- uterului, ureterului, capsulei splenice → contractie;
- irisului → midriaza;
- muschilor pilomotori → piloerectie.

2. Pancreas → ↓ secreției de insulină, SS, PP;

3. Ficat → glicogenoliza, neogluconeza;

4. Glande sudoripare → ↑ secreției sudoripare.

RECEPTORII CATECOLAMINERGICI

- RECEPTORII α_2 (E=NE):

1. Receptorii presinaptici localizati la nivelul terminatiilor nervoase sinaptice → rol inhibitor: stimularea lor inhiba eliberarea de NE, cu scaderea TA;

- RECEPTORII β_1 (E=NE):

1. Miocard → efect inotrop, cronotrop, batmotrop, dromotrop pozitiv;
2. Adipocit → lipoliza;
3. Ficat → glicogeneza;
4. Rinichi → creste secretia de renina.

RECEPTORII CATECOLAMINERGICI

- RECEPTORII $\beta 2$ (E>>NE):

1. Musculatura neteda a:

- vaselor muschilor striati, coronare, cerebrale → vasodilatatie;
- Bronhiilor, intestinului, uterului → relaxare;

2. Musculatura striata → contractie

- Tiroida → $\uparrow$ secretia de T4, T3;
- Paratiroida → $\uparrow$ secretia de calcitonina;
- Ovar → $\uparrow$ secretia de progesteron si testosteron.

RECEPTORII CATECOLAMINERGICI

- RECEPTORII β_3 : tesut adipos brun:
 - ↑ lipoliza
 - ↑ termogeneza
- RECEPTORII DOPAMINERGICI:
 - ✓ R D1: musculatura neteda vasculara, cerebrala, renala, mezenterica, coronara → vasodilatatie;
 - ✓ R D2: ↓ eliberarea de prolactina.

REGLAREA FUNCTIEI MSR

- **LA NIVELUL PRODUCTIEI:**
 - ✓ Intensitatea stimulului nervos (activitatea sistemului catecolaminergic din SNC);
 - ✓ Autoreglarea biosintezei: feed-back-ul negativ intre NE,E plasmatic si tirozinhidroxilaza;
 - ✓ Actiunea directa a unor hormoni:
 - Cortizolul – activeaza PNMT, TH, DA β -hidroxilaza;
 - PGE – inhiba eliberarea catecolaminelor.
- **LA NIVELUL RECEPTORULUI:** fenomenul de up si down regulation

TUMORILE CROMAFINE

- **FEOCROMOCITOM** – celule cromafine din MSR;
- **PARAGANGLIOM** (feocromocitom extraadrenal) – celule cromafine extra MSR:
 - paraaortic, bifurcatia aortei – mezenterica inferioara (organul Zucker Kandel), regiunea hilului renal, pancreas, tract gastrointestinal, mediastin, orbita, saua turceasca, glomusul carotidian.

TUMORILE CROMAFINE

- **INCIDENTA**: 2-8 cazuri/1 milion indivizi; ♀=♂
- **Cauza a 0,1-0,6 % HTA secundare:**
 - 90% benigne; 10% maligne;
 - 90% unilaterale; 10% bilaterale;
 - 90% localizate MSR; 10% extra MSR;
 - 90% adulti (30-50 ani); 10% copii;
 - 90% (80%) sporadice; 10% (20%) familiale

PARTICULARITATILE PRODUCTIEI TUMORALE DE CATECOLAMINE

1. Excesiva – dispare feed-back-ul negativ dintre catecolaminele plasmaticice si tirozinhidroxilaza;
2. E nu necesita prezenta cortizolului → si paraganglioamele produc E;
3. Tendinta de producere a precursorului:
 - ✓ NE>E in feocromocitoame, paraganglioame;
 - ✓ DA>>NE, E in formele benigne.
4. Recaptarea catecolaminelor eliberate din tumora in granulele de depozit din terminatiile nervoase adrenergice:
 - ✓ Stimulii nervosi pot declansa crize de HTA paroxistica;
 - ✓ Nu exista corelatie absoluta intre concentratia NE, E plasmaticice si nivelul HTA (TA depinde de NE, E eliberate direct in tesuturi).

PARTICULARITATILE PRODUCTIEI TUMORALE DE CATECOLAMINE

5. NE, E pot fi eliberate si de:

- ✓ Stimuli mecanici - palpare, mictiune, defecatie, nastere;
- ✓ Stimuli vasculari;
- ✓ Stimuli chimici – tiramina;
- ✓ Inductia anestezica cu fentanol.

6. Fenomenul de down regulation al receptorilor adrenergici:

- ✓ TA poate fi normala intre crize;
- ✓ Poate apare hipoTA pana la criza.

7. In cazul activarii ambelor tipuri de receptori, predomina efectele α .

MANIFESTARILE CLINICE ALE TUMORILOR CROMAFINE

- **CRIZA (15-20')**:

- ✓ HTA paroxistica;
- ✓ Tahicardie, posibil TPSV, FA, FIA (Re $\beta 1$);
- ✓ Transpiratii (Re $\alpha 1$);
- ✓ Tremor (Re $\beta 1$);
- ✓ Paloare (Re $\alpha 1$);
- ✓ Piloerectie (Re $\alpha 1$);
- ✓ Midriaza (Re $\alpha 1$);
- ✓ Cefalee, fosfene, amauroze tranzitorii;
- ✓ Dureri anginoase, IC;
- ✓ Greață, varsături diaree;
- ✓ Dureri abdominale, lombare, musculare;
- ✓ Anxietate.

➤ **SFARSITUL CRIZEI**: poliurie, defecatie, congestie tegumentara, bradicardie, hipoTA.

MANIFESTARILE CLINICE ALE TUMORILOR CROMAFINE

- **STIGMATE ADRENERGICE (in afara crizei):**
 - ✓ Anxietate, nervozitate;
 - ✓ Tremuraturi;
 - ✓ Extremitati reci (vasoconstrictie);
 - ✓ Transpiratii;
 - ✓ Scadere in greutate;
 - ✓ Ochi luciosi, retractie palpebrala;
 - ✓ Miocardiopatia adrenergica, IC congestiva;
 - ✓ Diabet zaharat (inhibitia eliberarii de insulina – Re α_1 , α_2);
 - ✓ Policitemie , HT $\uparrow$ ($\uparrow$ secretia de eritropoetina si $\downarrow$ V plasmatic).

DIAGNOSTICUL POZITIV

- **DOZAREA METABOLITILOR CATECOLAMINELOR:**
 - ✓ ME si NME plasmatice
 - ✓ ME si NME urinare/24 ore
 - ✓ ME si NME urinare/1ora - in criza
- **CROMOGRANINA A -**
 - ↑ la 80% in feocromocitom;
 - ↑ si in alte tumori neuroendocrine.

INVESTIGATII IMAGISTICE

- Ecografie suprarenala;
- TC, RMN abdominal;
- Scintigrama cu ^{131}I -MIBG
 - ❖ NB: antidepressivele triciclice, labetalolul, blocantii de calciu: ↓ captarea ^{131}I -MIBG
- PET

TRATAMENTUL TUMORILOR CROMAFINE

A. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS PREOPERATOR:

1. Blocanti α adrenergici:

- ✓ Normalizarea TA si cresterea Vol. plasmatic;
- ✓ Fenoxibenzamina (α blocant), Prazosin, Terazosin, Doxazosin (α_1 blocanti)
- ✓ Fentolamina iv (α blocant) in criza.

2. Blocanti β adrenergici:

- ✓ Numai dupa α blocare eficienta (risc HTA);.

3. Blocanti α_1 si β adrenergici:

Carvedilol (Coryol, Dilatrend)

TRATAMENTUL TUMORILOR CROMAFINE

4. Blocanti ai canalelor de calciu:

Amlodipina (Norvasc), Lercanidipina (Leridip)

5. Inhibitori ai sintezei de catecolamine:

- ✓ Contraindicatii/ineficienta a blocantilor α si β adrenergici;
- ✓ Cazuri inoperabile;

α -metil-paratirozina (Metirozina):

➤ CRIZA HTA pre/intraoperator:

Tratament iv:

- Nitroprusiat de sodiu: 0,5-5 $\mu\text{g}/\text{kcorp}/\text{min}$;

TRATAMENTUL TUMORILOR CROMAFINE

B. TRATAMENTUL CHIRURGICAL:

1. Echipa experimentata chirurg-anestezist;

➤ Suprarenalectomie laparoscopica:

- Unilaterală;
- Bilaterală cu substitutie CSR.

➤ Abord si interventie chirurgicala specifica in paraganglioame

2. MONITORIZARE:

- ✓ TA, PVC, AV:
 - ↑ TA, AV la manipularea tumorii;
 - ↓ TA dupa rezectia tumorii (Dopamina, Dobutamina).
- ✓ Glicemie – imediat postoperator (Dextroza 5%)