

Efterår
2010

Sygdomme i binyrer

Af Asma Bashir, stud med

www.asmabashir.com

Københavns Universitet



Indholdsfortegnelse

Binyrebarken, anatomi og fysiologi

Binyrebarkinsufficiens

Addisons krise

Sekundær binyrebarkinsufficiens

Cushings syndrom

Primær hyperaldosteronisme

Sekundær hyperaldosteronisme

Fækromocytom

Incidentalomer

Basisbog i Medicin & Kirurgi Kapitel 13: Endokrine sygdomme
Medicinsk kompendium kapitel 50: Binyrebarkens sygdomme
Medicinsk Kompendium Kapitel 51: Fæomromocytom
SLIDES fra holdtimer og forelæsnings timer
Gamle eksamensopgaver

Binyrebarken, anatomi og fysiologi

Binyrer er parrede organer og er lokaliseret i relation til øvre nyrepoler. Binyrebarken udvikles fra endodermen og marven fra neuroektodermen.

Binyrebarken deles i 3 zoner

- + Zona glomerulosa
- + Zona fasciculata
- + Zona reticularis

Den producerer 3 typer steroidhormoner:

- + Zona glomerulosa → Mineralokortikoider (aldosteron)
- + Zona fasciculate → Glukortikoider (kortisol)
- + Zona reticularis → Androgenforstadiet (dehydroepiandrosteron (DHEA) og androstendion)

Binyrebarken er et led i et integreret system af hypothalamus – hypofyseforlap – binyrebark (HPA-aksen). Signalerne mellem disse er:

- + CRH = Corticotropin Releasing Hormone fra hypothalamus til hypofyseforlap
- + ACTH fra hypofyseforlap til binyrebark. ACTH dannes ud fra polypeptidforstadiet proopiomelanokortin (pomc) efter stimulation fra CRH vha. convertase 1. Vasopressin kan også stimulere ACTH-sekretion.
- + ACTH stimulerer syntesen af glukokortikoider og androgener. Fysisk stress og hypoglykæmi stimulerer kortisolsekretion via ACTH. Kortisol feedback hæmmer sekretion af såvel ACTH som CRH.

Kortisol har mange effekter på organismen:

- + At modvirke insulinets effekt ved at ↑ glukoneogenesisen i leveren og hæmme den perifere glukoseoptagelse.
- + ↓ Muskelproteinsyntesen i ekstrahepatisk væv, nedbrydningen ↑
- + Ved overskud af kortisol ses ↓ syntese af kollagen og knoglematrix
- + Kortisol ↑ lipolysen og har en virkning på fedtfordelingen således at fedtet omlægges og akkumuleres i abdominalregionen, i nakke-regionen og i ansigtet, samtidigt med at fedtet forsvinder fra ekstremiteterne.
- + At inducere insulinresistens. 11-β-hydroxysteroiddehydrogenase 1 omdanner kortison til kortisol i fedtvævet og ↑ insulinresistens. Frie fede syrer (FFA) ↑ også insulinresistens.
- + Den har en antiinflammatorisk virkning, dvs. en hæmning af den inflammatoriske reaktion og immunsystemet. Den medfører lymfopeni (pga. redistribution af cellerne i blodbanen til det lymfatiske væv) og aktivering af neutrofile granulocytter. Kortisolen hæmmer ødemet, fibrindeponeringen, migration af leukocytter ind i det inflammatoriske område samt fagocytosen.

Kortikosteroider hæmmer produktion af en række signalsubstanser, der er nødvendige for immunsystemets funktion: prostaglandiner, TNF, interferon, plasminogen-aktivatorer og interleukiner.

- ✚ Kortikosteroider har virkning på kredsløbet. Ved glukokortikoidmangel kommer der ↑ kapillærpermeabilitet, kardilatation og ↓ pumpefunktion af hjertet. Ukendt årsag, men ↓ følsomhed for vasokonstriktorer bl.a. katekolaminer spiller en rolle.
- ✚ Kortisol har mineralokortikoidvirkning med ↑ reabsorption af natrium og ↑ udskillelse af kalium og brintioner i de distale nyretubuli. Dette fører til natriumretention, ↑ ekstracellulærrum og hypokalæmisk baseose. Binding til mineralokortikoidreceptoren nedbrydes hurtigt af et enzym 11-β-hydroxysteroiddehydrogenase 2 og forhindres herved i at blokere for aldosteron. Manglende nedbrydning af kortisol ses ved arvelige tilstande og ved lakridsforgiftning.
- ✚ Enhver belastningssituation medfører ↑ aktivitet i hypothalamus-hypofyse-binyreaksen, idet kortisolproduktionen ↑ med en faktor 6 ved svære stress-tilstande f.eks. sepsis, forbrænding og større operationer. Enhver større belastningssituation vil hos et individ uden binyrebarkfunktion medføre udvikling af en shocktilstand præget af hypovolæmi, der ikke kan behandles alene med væsketerapi. Tilstanden kaldes *Addison-krise* og fører ubehandlet til død.
- ✚ Både glukokortikoider og mineralokortikoider påvirker hjernens funktion. Hos patienter med depression findes ofte ↑ P-Kortisol. I hjernen dannes forskellige kortisolmetabolitter (neurosteroider), der påvirker GABA-receptorfunktionen.

Aldosteron-sekretionen reguleres af renin-angiotensin systemet (indirekte virkning via en ↑ dannelse af angiotensin II), P-Kalium (direkte virkning på zona glomerulosa) og beskedent omfang ACTH, hvoraf førstnævnte er langt den vigtigste. Atrial natriuretisk peptid hæmmer aldosteron.

Renin er et enzym, der i plasmaet spalter angiotensinogen til angiotensin I, som bl.a. i lungerne af angiotensin converting enzym omdannes til angiotensin II. Angiotensin II virker dels vasokonstriktorisk og dels stimulerende på aldosteronsekretion. Sekretionen af renin kontrolleres af:

- ✚ Forholdene i nyrerne, salttilbudet til macula densa og renale baroreceptorer, dvs. det transmurale tryk i den afferente nyrearterioler
- ✚ Aktiviteten i det sympatoadrenomedullære nervesystem.

Aldosteron binder sig til mineralokortikoidreceptoren. En ↑ aldosteronsekretion fører til:

- ✚ Væskeretention pga. ↑ tilbageresorption af natrium i den kortikale del af samlerørene i nyrerne
- ✚ ↓ P-Kalium pga. ↑ udskillelse af kalium
- ✚ Baseose pga. ↑ udskillelse af hydrogenioner

Ved aldosteronmangel ses:

- ✚ ↑ P-Kalium
- ✚ Acidose
- ✚ Tendens til salttab evt. hyponatriæmi

Aldosteron har også virkninger uden for nyren og kan f.eks. ↑ dannelse af kollagen i hjertet og i karvæggen.

I binyrebarken dannes de svage androgener som DHEA og androstendion, der i fedtvæv og lever omdannes til testosteron og østrogener. En patologisk ↑ dannelse af androgener i binyrebarken kan inducere virilisering

hos børn og voksne kvinder. Ses hos patienter med kongenit binyrebarkhyperplasi og ved androgenproducerende tumorer.

Binyremarven producerer adrenalin og noradrenalin. Cellerne er udviklet fra crista neuralis, som danner det sympatiske nervesystem. Sekretionen af noradrenalin og adrenalin stimuleres via sympatiske nervefibre.

✚ Binyrebarkinsufficiens

Binyrebarkinsufficiens kan inddeles i:

- *Primær binyrebarkinsufficiens* – destruktion af binyrebarken med ↓ glukokortikoider (kortisol) og mineralokortikosteroider (aldosteron). Prævalens: 60 tilfælde/mio.
Årsager: tuberkulose (blandt indvandrere), idiopatisk (autoimmun) og adrenoleukodystrofi (betinget af en abnormitet i fedtstofskift), medfødt, infektion, infiltration (amyloid, hæmokromatose), infarkter, blødning, iatrogene, medicin (ketokonazol, phenytoin, rifampicin, langvarig prednisolon), enzymdefekt α -1-hydroxylase, AIDS eller metastaser.
- *Sekundær binyrebarkinsufficiens* – beskadigelse af hypothalamus/hypofyse. Suppression af den hypothalamo-pituitære akse. Aldosteron er kun i beskeden omfang styret af ACTH, og hovedsageligt af RAAS, derfor ingen mangel af aldosteron.

Familær glukokortikoidmangel er betinget af isoleret mangel på glukokortikoider. Binyrebarken er atrofisk undtagen zona glomerulosa og der er ↑ P-ACTH. Sygdommen ses blandt børn med recidiverende tilfælde af hypoglykæmi, kramper pga. hypoglykæmi og ↑ pigmentering.

Symptomer ved primær binyrebarkinsufficiens udvikles langsommere, men kan også være akut:

- Træthed
- Anorexi og væggtab (> 90 %)
- Muskelsvaghed
- Gastrointestinale symptomer – kvalme, opkastning, diare, i akut tilfælde → abdominalsmerter
- Hyperpigmentering – ↑ pigment i bøjefurer, hånden, mundslimhinder, genitalier, areola mammae og arvæv – pga. ↑ sekretion af ACTH → stimulerer melanocyter
- ↓ Systolisk tryk sjældent > 100 mmHg – tilfælde med ortostatisk blodtryksfald med svimmelhed og evt. besvimelse
- Hypoglykæmi ved faste
- Hårtab og amenore – hos kvinder
- Mindsket aksil og pubesbehåring
- Athralgia og myalgia
- Vitiligo

Paraklinisk:

- ↓ S-Kortisol
- ↓ B-Glukose

- Hyponatriæmi, hyperkaliæmi og let acidose – som følge af aldosteronmangel
- Let ↑ P-Kreatinin
- Antistoffer mod binyrebark – autoimmun

Diagnosen stilles:

- Klinisk
- Synacthen-test – inj. af 250 µg Synacthen® iv (syntetisk ATCH). Efter 30 min tages P-Kortisol. Hvis værdien < 550 nmol/l, har patienten binyrebarkinsufficiens. Normal stimulerer ATCH sekretion af P-Kortisol.
- Adskillelsen af primær og sekundær insufficiens bestemmes ved måling af P-ACTH

Behandling:

- Dgl. vedligeholdelsesdosis tbl. hydrokortison 15 mg om morgenen og 10 mg mellem kl. 15 og 18 for at imitere den normale døgnrytme i den ustressede tilstand.
- I akutte belastningssituationer som febrilia, operative indgreb og større traumer døgndosis ↑ med faktor 2-4, evt. op til 6. Ved operationer: 25 mg Solucortef iv præoperativt og efter 25 mg hver 6 time
- Supplerende indgift af mineralokortikoid fludrokortison (Florinef®) 0,05-0,2 mg dgl. (for hypoaldosteronisme) med justering ud fra P-Natrium, P-Kalium og P-Renin, hydreringsgrad og blodtryk samt ødemtendens. Ved sekundær insufficiens er Florinef ikke nødvendigt.

Ved kronisk primær binyrebarkinsufficiens:

- Hydrocortison 10-30 mg dgl. (f.eks. 10+5+5)
- Fludrocortison (Flurinef) 0,1 mg dgl.

Addisons krise

Addisons krise er en livstruende tilstand, der udvikler sig over timer til dage, udløst af manglende indtagelse af substitutionsterapi eller interkurrent sygdom (akutte infektioner) eller svær fysisk stress uden ekstra substitutionsterapi.

Symptomer, ej specifikke for krisen:

- Kvalme, opkastninger
- Hypotension
- Dehydrering, hypovolæmi, ↓ P-Natrium
- Kollaps
- Hypertermi

Behandlingen består i at etablere iv. drop, og der gives 100 mg kortisol iv. og fortsættes med 100 mg opløst i 1000 ml 5 % glukose eller isoton saltvand. Det første døgn gives 2-4 liter isotonisk saltvand og 300 mg kortisol. Der korrigeres ligeledes væske- og elektrolytforstyrrelser.

Der er ikke behov for indgift af pressorstoffer, ej heller antibiotika som profylakse.

I det andet døgn gives 100-150 mg kortisol p.o. og ½-delen af dette på 3. døgn. Derefter vedligeholdelsesdosis. Når behandlingen kommer under 100 mg kortisol dgl. startes behandling med tbl. Florinef®.

✚ Sekundær binyrebarkinsufficiens

Sekundær binyrebarkinsufficiens skyldes en ↓ eller ophævet sekretion af ACTH.

Den hyppigste årsag er den suppression af hypothalamus-hypofyse-binyrebarken som følge af glukokortikoidbehandling. Så længe tilførsel af glukokortikoider er tilstrækkeligt, er der ingen symptomer på binyrebarkinsufficiens.

Symptomer:

- Træthed
- Minus hyperpigmentering

Paraklinisk:

- ↑ P-Kalium
- ↓ P-Natrium

Synacthen-test er normal. En insulin-hypoglykæmi test kan udføres hos de yngre, men den er lidt risikabelt hos ældre. Insulin-testen stimulerer binyrerne via hypothalamus og hypofysen. En akut insufficiens kan udvikle ved manglende indtagelse af glukokortikoider.

Behandling: som ved akut og kronisk binyrebarkinsufficiens.

✚ Cushings syndrom

Tilstanden opstår, når organismen gennem længere tid udsættes for en ufysiologisk ↑ frit kortisol eller andre glukokortikoider.

Årsagen skyldes et ACTH-secernerende adenom (< 10 mm i diameter) i hypofyseforlappen (65 %), ektopiske ACTH-producerende tumorer (15 %) (forårsages af en karcinoid tumor i bronchier, thymus, pancreas; småcellet lungekarcinom) eller binyrebarkadenomer og -karcinomer (20 %) samt primær bilateral hyperplasi (1 %).

Symptomer:

- Adipositas lokaliseret til ansigt (moonface), nakke (buffalo hump) og abdomen
- Tomatansigt
- Slanke ekstremiteter pga. muskelatrofi, dels pga. omløjringen af fedtvævet
- ↓ Muskelkraft i glutealmusklerne – svært at gå op af trapper
- Ekkymoser i huden
- Tynd hud med atrofiske striae med purpurfarvet bund
- Dårlig sårheling

- Hirsutisme
- Glukosuri og diabetes
- Hos kvinder oligo- eller amenore og hos mænd impotens
- Psykiske forstyrrelser i form af depression og manifesteret psykose
- Osteoporose
- Væksthæmning hos børn
- Ved ektopiske ACTH-syndrom forårsaget af et lungekarinom → mineralokortikoid-forstyrrelser med hypertension, svær hypokaliæmi og baseose
- Infektioner

Paraklinisk:

- ↑ S-Kortisol
- ↑ B-Glukose
- ↑ S-LDH + triglycerider
- ↓ S-HDL

Diagnosen stilles ved kliniske fund og suppressionstest med dexametason (syntetisk cortisol). Her gives dexametason 1 mg p.o. mellem kl. 22 og 24, og næste dag kl. 8 bestemmes P-Kortisol. Ved koncentration < 50 nmol/l udelukkes Cushings syndrom. Ved lange suppressionstest måles kortisol i døgnurin i 6 døgn, opdelt 3 døgn til vurdering af spontanudskillelsen og i 3 døgn under indgift af 0,5 mg dexametason p.o. hver 6. time. Hos personer med normal hypothalamus-hypofyse-binyrebarkfunktion falder sekretion af kortisol under indgift af dexametason til lavt i normalområdet (< 55 nmol/døgn) pga. hæmning af ACTH og CRH og dermed mindre produktion af kortisol. Ved Cushings sygdom ses fortsat ↑ kortisolsekretion og supprimeres ikke på normal vis efter indgift af dexametason.

↑ dU-cortisol ses også ved:

- Fedme, alkoholisme, diabetes mellitus, akromegali, graviditet, østrogen behandling, akut somatisk sygdom (feber), operation m.m..

Behandling er:

- Hypofysetumor → transsphenoidal adenomektomi. Herefter substitutionsterapi med hydrokortison indtil binyrebarkens reaktion på ACTH er normal.
- Bilateral adrenalectomi → præoperativ steroidbehandling, efter operation vedligeholdelsesdosis
Nelsons syndrom: i gamle dage når man fjernede binyrerne → ↑ sekretion af ACTH → hyperpigmentering.
- Binyrebarkadenomer → fjernelse af tumor. Pga. suppression af HPA-aksen vedligeholdelsesdoser med hydrokortison i 2-3 år efter operationen og i nogle tilfælde permanent.
- Binyrebarkcarinomer → medikamentel behandling. Dårlig prognose
- Primær makronodulær hyperplasi → relevant receptorblokade forsøges
- Medikamentel behandling til at hæmme produktion af kortisol:

- Ketokonazol – hæmmer en række enzymer i binyrebarken. Dosis 600-1200 mg/dgl fordelt på 2-3 doser. Bivirkninger: leverskader og binyrebarkinsufficiens.
Alternativ metyrapon 1-3 g dgl.
- Mitotan ved binyrebarkkarcinom – medfører destruktion af zona reticularis og fasciculata
- Etomidat, aminolutetimid, trilostan og somatostatin – hæmmer kortisolproduktion
- RU486 – medfører receptorblokade

✚ Primær hyperaldosteronisme

Symptomgivende overproduktion af aldosteron, som ikke kan forklares ved ↑ renin-produktion.
Tilstanden ses hyppigt hos kvinder mellem 20-60 år.

Årsager:

- Solitære adenomer, der udgår fra zona glomerulosa i binyrebarken (mb. Conn) Prævalens: 1/mio./år
- Sjældent bilateral hyperplasi
- Yderst sjældent binyrebarkkarcinom.

Adenomer er < 2 cm, og snitfladen gul. Produktion af aldosteron medfører ↑ reabsorption af natrium og ↑ udskillelse af kalium og brintioner i nyrenes distale tubuli (hypokalæmisk metabolisk baseose).

Symptomer:

- Træthed
- Muskelsvækkelse
- Svær hypertension med diastolisk på 100-120 mmHg
- Polyuri og polydipsi
- Paræstesier

Paraklinisk:

- ↑ P-Aldosteron
- ↓ P-Renin
- ↓ P-Kalium og Hydrogenioner

Diagnosen kan stilles ved at lave en suppressionstest, hvor man måler urinudskillelsen af aldosteron før og efter indgift af fludrokortison. Samt biokemi og tumorlokalisering vha. venekateterisering.

Differentialdiagnoser:

- Essentiel hypertension – der er hypokaliæmi
- Diuretikabehandling – giver hypokaliæmi
- ↑ Lakrids-indtagelse – hæmmer glukokortikoidnedbrydning, som stimulerer mineralokortikoidreceptoren

Behandling er laparoskopisk adrenalektomi, hvilket altid fører til normokaliæmi og til normalisering af blodtryk hos 70 %.

Patienterne skal forbehandles med spironolakton i en dosis på 50 til 400 mg dgl. fordelt på 2 doser. Formålet med behandlingen er at bringe patienten i bedst mulige præoperative tilstand.

Behandlingen anvendes også i de tilfælde hvor kirurgi ikke er mulig (50-400 mg spironolakton dgl.). Store doser af spironolakton kan give ubehag i form af dyspepsi og ved længere tids behandling gynækomasti og impotens. I så tilfælde kan man forsøge med amilorid, men det er ofte nødvendigt at give kaliumtilskud. Hvis fortsat ej effekt, forsøges med ACE-hæmmer.

✚ Sekundær hyperaldosteronisme

Denne tilstand er forårsaget af ↑ reninsekretion grundet ↑ P-Angiotensin II.

Årsager:

- Nyresygdom – aktivering af RAAS
- Leversygdom – aktivering af RAAS
- Hjerteinsufficiens – aktivering af RAAS

Behandlingen er spironolacton

✚ Fækromocytom

Fækromocytomer er en sjælden tumor bestående af kromaffine celler i binyremarven og producerer katekolaminer.

De vigtigste katekolaminer er noradnalin, dopamin og adrenalin. Noradrenalin er neurotransmitter i det sympatiske nervesystem, og adrenalin er et hormon, der secerneret fra binyremarven. Alle 3 katekolaminer er neurotransmittere i hjernen.

Tilstanden optræder oftest sporadisk men er i 10 % af tilfældene associeret med familiære autosomt dominant arvelige former f.eks. Neurofibromatose type 1, von Hippel-Lindaus sygdom, Multipel endokrin neoplasi type 1 (sjældent), 2A og 2B.

Tumoren er omgivet af en kapsel med rigelig karforsyning og vejer mellem 5 og 200 g. 10-20 % af tilfældene er tumor malign og metastasere.

Symptomer (det kliniske billede er varierende):

- Anfald af hovedpine
- Hjertebanken
- ↑ Svedtendens
- Angstanfald
- Rysten på hænder
- Svaghedsfølelse

- Smerter i maven
- Obstipation
- Vægttab

Paraklinisk:

- Let ↑ B-Glukose
- ↑ Basalstofskifte
- ↑ Hæmoglobin og hæmatokrit
- ↑ Neuropeptid Y og en række andre peptider
- ↑ Udskillelse af katekolaminer i urin
- Diastolisk hypertension

Diagnosen stilles ved at undersøge U-Noradrenalin og U-Adrenalin. Derefter vil man søge at lokalisere tumor vha. CT- og MR-scanning, ¹²³I-MIBG-scintigrafi eller PET-scanning med [¹⁸F] Fluorodeoxyglukose (FDG), [¹⁸F] Dopa eller andre tracere.

Ubehandlet er sygdommen dødeligt forløbende pga. komplikationer: hjerteinsufficiens, koronarokklusion, hæmorrhagia cerebri og kredsløbsshock.

Behandlingen er laparoskopisk kirurgi efter oral medicinsk forbehandling med α-adrenoreceptor blokade, fenoxylbenzamin (Dibenyline®) 20-40 mg x 2 dgl, da ellers risiko for kredsløbsskollaps med ↑ blodtryk og puls. Efter påbegyndt α-adrenoreceptor blokade kan suppleres med β-adrenoreceptor blokade f.eks. propranolol 10-20 mg x 2 ved tilstedeværende af moderat til svær takykardi og hos patienter med arytmier.

Incidentalomer

Tilfældigt fund af tumor i binyren.

Tumor burde fjernes hvis:

- ↑ Hormonproduktion
- Irregularitet og varierende densitet
- ↓ Fedtindhold
- Størrelse > 4 cm

.....