

Ρόλος των επινεφριδίων στην αναπαραγωγή

Παρασκευή Ξεκουκη, MD, PhD

Επικουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας

Πανεπιστημίου Κρήτης

Honorary Consultant in Endocrinology King's College Hospital/King's College London

Τα επινεφρίδια παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της ομοιόστασης, του στρες και της ανοσολογικής απάντησης μέσω της έκκρισης των επινεφριδιακών ορμονών (κορτιζόλη, αλδοστερόνη, ανδρογόνα και κατεχολαμίνες). Τα επίπεδα των επινεφριδιακών ορμονών ρυθμίζονται μέσω συστήματος αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης με άλλους αδένες (υποθάλαμος, υπόφυση), ηλεκτρολυτών όπως το κάλιο, του συστήματος ρενίνης, αγγειοτενσίνης, αλδοστερόνης, καθώς και ενεργοποίησης των αδρενεργικών υποδοχέων $\beta(2)$ - and $\beta(3)$ από διάφορα ερεθίσματα όπως άσκηση, υπογλυκαιμία, αιμορραγία κ.α. Διαταραχές στην έκκριση των επινεφριδιακών ορμονών λόγω ανεπάρκειας ή υπερέκκρισης έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία παθολογικών καταστάσεων όπως η νόσος Addison, η νόσος Cushing, η Συγγενής Υπερπλασία των επινεφριδίων, οι οποίες είτε μπορεί να είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή αν δεν αναγνωριστούν εγκαίρως ή να προκαλέσουν πολυσυστηματική νόσο με σοβαρές και μακροχρόνιες επιπτώσεις.

Η αναπαραγωγή είναι μια σύνθετη διαδικασία για την οποία απαιτείται η έκκριση και ο απόλυτος συγχρονισμός ορμονών του υποθαλάμου, υπόφυσης, γονάδων και επινεφριδίων. Διάφορες επινεφριδιακές καταστάσεις υπερ-ή υπολειτουργίας μπορεί να επηρεάσουν τη γονιμότητα.

Η Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων (ΣΥΕ) είναι η πιο συνήθης γενετική διαταραχή της στεροειδικής σύνθεσης η οποία επηρεάζει τη γονιμότητα. Η σοβαρότητα της νόσου (κλασσική και μη κλασσική μορφή) φαίνεται να αντιστοιχεί και στη σοβαρότητα της παρατηρούμενης υπογονιμότητας της οποίας κύριες αιτίες είναι τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων και προγεστερόνης, τα οποία φαίνεται να αναστέλουν την ωορρηξία και επηρεάζουν το ενδομήτριο περιβάλλον, αλλά και οι προηγηθείσες χειρουργικές επεμβάσεις για την αποκατάσταση αμφιβόλων έξω γεννητικών οργάνων. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια, λόγω σημαντικής βελτίωσης στη διάγνωση και θεραπεία των ασθενών με ΣΥΕ, τα ποσοστά γονιμότητας για τις περιπτώσεις ανεπάρκειας 21-υδροξυλάσης κυμαίνονται στο 80% για την απλή αρρενοποιητική μορφή, στο 60% για την βαρεία μορφή με απώλεια άλατος, ενώ για τη μη κλασσική μορφή της νόσου, διαταραχές γονιμότητας παρατηρούνται στο 13% των γυναικών. Για την επίτευξη εγκυμοσύνης, και ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, θα χρειαστεί αύξηση των γλυκοκορτικοειδών και αλλατοκορτικοειδών για τη μείωση των ανδρογόνων και της προγεστερόνης. Αν παρά ταύτα, δεν επιτυγχάνεται ωορρηξία, η χορήγηση κλομιφένης ή GnRH μπορεί να βοηθήσουν. Σε σπάνιες περιπτώσεις υπογονιμότητας λόγω επίμονων αυξημένων επιπέδων 17-OH-προγεστερόνης, αμφοτερόπλευρη αδρεναλεκτομή έχει οδηγήσει σε επίτευξη εγκυμοσύνης. Απαραίτητη είναι η ενημέρωση των ασθενών με ΣΥΕ σχετικά με τις πιθανότητες γέννησης παιδιού να φέρει τη συγκεκριμένη μετάλλαξη (γενετική συμβουλευτική) καθώς και η δυνατότητα της ενωρίς διάγνωσης μέσω λήψης χοριακής λάχνης την 10^η εβδομάδα κύησης η κατ' ευθείαν σε ελεύθερο εμβρυϊκό DNA από εμβρυϊκά κύτταρα που κυκλοφορούν στο μητρικό αίμα από τις πρώτες εβδομάδες της κύησης.

Το στρες και τα αυξημένα επίπεδα των κορτικοειδών ως συνύπεια αυτού, μπορεί να επηρεάσουν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων κυρίως μέσω αναστολής της συχνότητας και του εύρους της GnRH και LH και της μεσοκυκλικής αιχμής της LH, με αποτέλεσμα την αναστολή της ωορρηξίας αλλά και την μείωση της ικανότητας γονιμοποίησης και εμφύτευσης των ωαρίων. Καταστάσεις όπως η αγχώδης συνδρομή και η κατάθλιψη που συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα κορτικοστεροειδών και κατεχολαμινών, έχει βρεθεί ότι μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση στις θεραπείες υποβοηθούμενης

αναπαραγωγής, γεγονός που οδήγησε πολλά κέντρα αναπαραγωγής να παρέχουν συνεδρίες για την εκμάθηση τεχνικών χαλάρωσης και ψυχολογικής υποστήριξης. Τα τελευταία χρόνια έχει αναδειχθεί και ο ιδιαίτερος ρόλος της γκρελίνης, ενός γαστρεντερικού πεπτιδίου, στο στρες και την αναπαραγωγή, καθώς αυξημένα επίπεδα γκρελίνης έχουν βρεθεί στην αγχώδη συνδρομή και στην κατάθλιψη, ενώ η γκρελίνη φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα ACTH και κορτιζόλης και να αναστέλλει την έκκριση GnRH/LH.

Διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και της γονιμότητας είναι πολύ συχνά στο σύνδρομο Cushing (αναφέρονται ποσοστέ δευτεροπαθούς αμηνόρροιας και ολιγομηνόρροιας στο 75% των ασθενών) και πολλές φορές, είναι και οι λόγοι που οι ασθενείς θα ζητήσουν ιατρική βοήθεια. Η υπερκορτιζολαιμία και η συνυπάρχουσα υπερανδρογοναιμία και παχυσαρκία έχουν ως αποτέλεσμα την αναστολή ωορηξίας λόγω αναστολής έκκρισης GnRH και εκκριντικής αιχμής LH. Συνήθως η επιτυχής αντιμετώπιση του συνδρόμου αποκαθιστά την έμμηνο ρύση και τη δυνατότητα εγκυμοσύνης.

Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι πρωτοπαθής λόγω αυτοανοσίας, λοιμώξεων, αιμοραγίας ή μεταστάσεων ή δευτεροπαθής λόγω υποφυσιακής ανεπάρκειας. Υπογονιμότητα, χαμηλά ποσοστά γεννήσεων καθώς και αυξημένος κίνδυνος προωρότητας, και χαμηλού βάρους γέννησης έχουν αναφερθεί στις περιπτώσεις που δεν χορηγείται η ανάλογη θεραπεία. Ωστόσο στις ασθενείς που λαμβάνουν τη σωστή θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή ή και άλλες ορμόνες (σε περίπτωση δευτεροπαθούς ανεπάρκειας) τα ποσοστά γονιμότητας είναι ανάλογα των φυσιολογικών γυναικών. Εξαιρέση αποτελεί η πολυενδοκρινική αυτοανοσία τύπου 2 (APS-2), όπου η αυτοάνοση πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια συνυπάρχει με αυτοανοσία του θυρεοειδούς και ωοθηκών που οδηγεί σε πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Είναι απαραίτητο να τονιστεί η σημασία της επαρκούς ορμονικής υποκατάστασης πριν την προσπάθεια σύλληψης καθώς και της ανάγκης προσαρμογής των δόσεων υποκατάστασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και δόσεων στρες των γλυκοκορτικοειδών στις περιπτώσεις λοίμωξης, υπερέμεσης, και κατά τον τοκετό.