

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Διαχείριση* ασθενών με δευτεροπαθή φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια

Ο όρος «δευτεροπαθής φλοιο-επινεφριδιακή ανεπάρκεια» (ΔΦΕΑ) αναφέρεται σε κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από τη μειωμένη παραγωγή των γλυκοκορτικοειδών, λόγω ανατομικής ή λειτουργικής βλάβης της υποθαλαμο-υποφυσιακής μονάδας. Η ΔΦΕΑ παρουσιάζει ολοένα αυξανόμενη επίπτωση, κυρίως λόγω της ευρείας θεραπευτικής χρήσης των γλυκοκορτικοειδών που καταστέλλουν τον υποθαλαμο-υποφυσεο-επινεφριδιακό (ΥΥΕ) άξονα. Η τεκμηρίωσή της πραγματοποιείται ως επί το πλείστον με τη βοήθεια δυναμικών δοκιμασιών ενώ είναι δυσχερής και συχνά αβέβαιη. Ως εκ τούτου, ανακύπτουν μείζονα διαγνωστικά προβλήματα και συνεπώς θεραπευτικά διλήμματα. Η παρούσα ανασκόπηση, αρχικά, αναφέρεται στο πρόβλημα της διαχείρισης των ασθενών με ενδεχόμενη ΔΦΕΑ λόγω χωροκατακτητικών εξεργασιών στην υποθαλαμοϋποφυσιακή περιοχή. Επισημαίνονται οι διαγνωστικές δυσχέρειες προεγχειρητικά, αλλά κυρίως μετεγχειρητικά, που επιτείνονται από τις συνθήκες της ελληνικής πραγματικότητας. Ιδιαίτερη βαρύτητα αποδίδεται στην προσπάθεια υπέρβασής τους και επισημαίνεται η ανάγκη για συστηματική και εποικοδομητική συνεργασία μεταξύ νευροχειρουργών και ενδοκρινολόγων. Γι' αυτό, διατυπώνεται η πρότασή μας για την υιοθέτηση συγκεκριμένου πρωτοκόλλου με σκοπό τη lege-artis διαχείριση των συγκεκριμένων ασθενών προεγχειρητικά, κατά την ημέρα της επέμβασης, αλλά κυρίως μετεγχειρητικά. Στη συνέχεια, το ενδιαφέρον εστιάζεται στην πρόληψη της εκδήλωσης ΔΦΕΑ στο πλαίσιο της απόσυρσης μακροχρόνιας θεραπείας με υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών. Για το σκοπό αυτόν περιγράφονται αναλυτικά δύο πρωτόκολλα απόσυρσης. Περαιτέρω γίνεται μνεία στο σπάνιο μάλλον σύνδρομο της απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών που συχνά συγχέεται με τη ΔΦΕΑ. Τέλος, επισημαίνεται ο τρόπος της διαχείρισης των ασθενών με τεκμηριωμένη ΔΦΕΑ σε περίπτωση παρεμπόπτουσα οξείας νόσου, προγραμματισμένης ή μη χειρουργικής επέμβασης και σε κύηση.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο γενικός όρος «φλοιο-επινεφριδιακή ανεπάρκεια» (ΦΕΑ) αποδίδεται στο κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από τη μειωμένη παραγωγή των επινεφριδιακών κορτικοστεροειδών, ενώ σπανιότατα οφείλεται σε ανεπαρκή δράση τους στην περιφέρεια.

Στη ΦΕΑ, που οφείλεται σε πρωτοπαθή βλάβη του φλοιοεπινεφριδιακού ιστού, εκτός από τη μειωμένη παραγωγή των γλυκοκορτικοειδών, παρατηρείται συνήθως και έλλειψη των αλατοκορτικοειδών.

Ο όρος ΦΕΑ χρησιμοποιείται όμως και για τις περιπτώσεις όπου η ανεπάρκεια των γλυκοκορτικοειδών οφείλεται σε

ανατομική ή λειτουργική βλάβη της υποθαλαμοϋποφυσιακής μονάδας, οπότε χαρακτηρίζεται ως «δευτεροπαθής φλοιο-επινεφριδιακή ανεπάρκεια» (ΔΦΕΑ). Στις περιπτώσεις αυτές, ενδεχομένως θα ήταν πλέον δόκιμο και επιστημονικά ακριβές να χρησιμοποιείται ο όρος υπογλυκοκορτικοειδισμός ή υποκορτιζολισμός.¹

2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Το 1855, ο Άγγλος χειρουργός Thomas Addison στο περίφημο έργο του "on the constitutional and local effects of disease of supra-renal capsules" (εικ. 1) περιέγραψε κλινικό σύνδρομο με κύρια χαρακτηριστικά την αναιμία, την εκσε-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(5):596-610
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(5):596-610

**B. Δημαράκης,
A. Αργυρόπουλος**

Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού
και Σακχαρώδους Διαβήτη,
Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά
«Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς

The management of patients with
secondary adrenal insufficiency

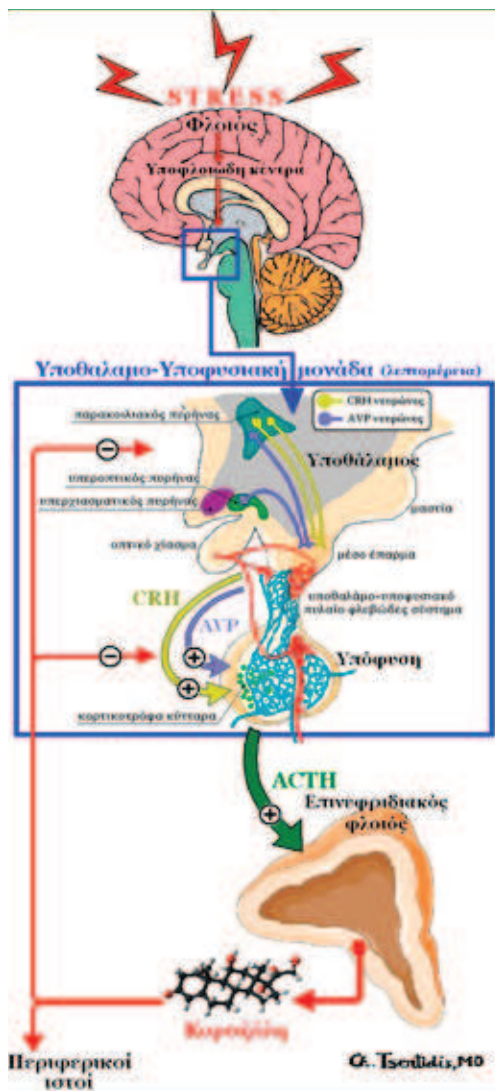
Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Απόσυρση
Δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδιακή
ανεπάρκεια
Χειρουργείο

Υποβλήθηκε 26.10.2010
Εγκρίθηκε 5.12.2010

* Αν και ο όρος διαχείριση αναφέρεται κυρίως σε προβλήματα οικονομίας και πληροφορικής, τα τελευταία χρόνια υπεσιήθη και στην ιατρική ορολογία, προφανώς για να αποδώσει τον αγγλοσαξονικό όρο "management".



Εικόνα 1. Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και δράση των γλυκοκορτικοειδών.

σημασμένη καταβολή των δυνάμεων, καθώς και τη διάχυτη μελανοδερμία και πιστοποίησε ότι οφείλεται σε καταστροφή των επινεφριδίων.² Εκτοτε, το εν λόγω σύνδρομο, δηλαδή η «πρωτοπαθής φλοιο-επινεφριδιακή ανεπάρκεια» (ΠΦΕΑ), είναι γνωστή διεθνώς ως νόσος του Addison.

Μετά από την πρώτη διακρανιακή υποφυσεκτομή, από τον Horsley το 1889, αναδύθηκε η υπόνοια ότι η λειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων ίσως τελεί υπό τον έλεγχο της υπόφυσης.

Το 1912, πέντε χρόνια μετά από την πρώτη υποφυσεκτομή με διασφηνοειδή προσπέλαση (Schloffer 1907), ο διάσημος Αμερικανός χειρουργός Cushing, με βάση τις μετεγχειρητικές κλινικές παρατηρήσεις σε υποφυσεκτομηθέντες, δημοσίευσε τη μονογραφία *"The pituitary body*

and its disorders: Clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri" και διατύπωσε την άποψη αναφορικά με τη λειτουργική συσχέτιση της υπόφυσης και των επινεφριδίων.

Το 1933, οι Collip, Evans και Houssay επιβεβαίωσαν αυτή τη λειτουργική συσχέτιση χορηγώντας υποφυσιακά εκχυλίσματα σε υποφυσεκτομηθέντες, οι οποίοι παρουσίασαν κλινική βελτίωση αμέσως μετά από την επέμβαση.

Το 1949, οι Kendall και Reichstein με τη συνθετική παραγωγή της κορτιζόνης, που χρησιμοποιήθηκε από τον Hench στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, συνέβαλαν στην αποκάλυψη της ισχυρής αντιφλεγμονώδους δράσης των γλυκοκορτικοειδών και κέρδισαν το βραβείο Nobel το 1950.

Το 1954, οι Hao Li et al απομόνωσαν και ταυτοποίησαν μια υποφυσιακή πρωτεΐνη με 39 αμινοξέα και τροφο-λειτουργική δράση επί του φλοιού των επινεφριδίων, την αδρενοκορτικοτροπίνη, γνωστή ως ACTH (adreno-corticotrophic hormone), η συνθετική παραγωγή της οποίας επιτεύχθηκε το 1963.

Τέλος, το 1981 ο Vale ταυτοποίησε την κορτικοεκλυτίνη (corticotropin releasing hormone, CRH), μια υποθαλαμική ορμόνη με 41 αμινοξέα που επάγει τη σύνθεση και την έκκριση της ACTH από τα κορτικοτρόφα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης (ΠΛΥ).

Χρειάστηκαν λοιπόν σχεδόν 70 χρόνια για να διαμορφωθεί η σύγχρονη αντίληψη της τριεπίπεδης ιεραρχικής δομής ενός νευροενδοκρινικού άξονα με αφετηρία τον υποθάλαμο, ενδιάμεσο σταθμό την υπόφυση και καταληκτικό όριο τα επινεφρίδια, που είναι γνωστός ως υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακός (ΥΥΕ) άξονας.*

3. Ο ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ-ΥΠΟΦΥΣΣΟ-ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ

Ο υποθάλαμος, η υπόφυση και τα επινεφρίδια, ιεραρχικά διατεταγμένα και λειτουργικά αλληλοδιαπλεκόμενα, συνιστούν αυτοτελές νευροενδοκρινικό σύστημα με καθοριστικό ρόλο για τη διατήρηση της ψυχοσωματικής ομοιόστασης του οργανισμού, που είναι γνωστός ως ΥΥΕ άξονας.³

Η λειτουργία του άξονα έχει αφετηριακό σημείο ειδικούς υποθαλαμικούς πυρήνες, στους οποίους συντίθενται η CRH και η AVP (arginine-vasopressin) που μεταφέρονται στο μέσο έπαρμα του υποθαλάμου και στη συνέχεια, μέσω του πυλαιού υποθαλαμού-υποφυσιακού συστήματος, στα κορτικοτρόφα κύτταρα του ΠΛΥ.

Η ACTH, που εκκρίνεται από τα εν λόγω κύτταρα,

*Ο ΥΥΕ άξονας στο εξής θα αναφέρεται απλά ως άξονας.

διεγείρει το φλοιοεπινεφριδιακό ιστό, όπου παράγονται τα γλυκοκορτικοειδή.

Τα γλυκοκορτικοειδή δρουν μέσω των υποδοχέων τους όχι μόνο περιφερικά αλλά και κεντρικά, στον εγκεφαλικό φλοιό, στον υποθάλαμο και στην υπόφυση, όπου με μηχανισμό παλίνδρομης αλληλορρύθμισης περιορίζουν πρώτα την έκκριση και στη συνέχεια τη σύνθεση της CRH και της ACTH (εικ. 1).

Ο οργανισμός αντιδρά στις στρεσογόνες καταστάσεις με υπερδραστηριοποίηση του άξονα, που αποκαθίσταται μετά από την παρέλευση του stress. Εν τούτοις, σε μερικές περιπτώσεις παρατηρείται χρόνια υπερδραστηριότητα του άξονα, όπως στη μείζονα κατάθλιψη.⁴

4. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η ΦΕΑ διακρίνεται αιτιοπαθογενετικά σε πρωτοπαθή, δευτεροπαθή και τριτοπαθή, με κριτήριο το επίπεδο του άξονα στο οποίο εντοπίζεται η βλάβη. Έτσι, η εντόπισή της στα επινεφρίδια χαρακτηρίζεται ως ΠΦΕΑ, ενώ αν η βλάβη εντοπίζεται στην υπόφυση ή στον υποθάλαμο, η ΦΕΑ χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθής ή τριτοπαθής, αντίστοιχα. Τα αίτια της ΦΕΑ παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 1.

Οι περισσότεροι συγγραφείς υιοθετούν την κλασική άπο-

ψη, που διακρίνει τη ΦΕΑ σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή, εντάσσοντας και την υποθαλαμικής αιτιολογίας τριτοπαθή ΦΕΑ στο ενιαίο σύνολο της δευτεροπαθούς.

Εσχάτως, διαφαίνεται διάθεση διάκρισης της υποθαλαμικής αιτιολογίας τριτοπαθούς ΦΕΑ από την υποφυσιογενή δευτεροπαθή,^{5,6} η οποία όμως δεν διαφοροποιεί, με τα έως σήμερα δεδομένα, τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Για το λόγο αυτόν, στην παρούσα εργασία διατηρείται η κλασική ταξινόμηση της ΦΕΑ σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή.

5. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Στην εποχή του Addison, η συχνότερη αιτία της ΠΦΕΑ ήταν η φυματίωση. Μετά από το Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο, η φυματιώδης αιτιολογία της νόσου υποχώρησε θεαματικά, ενώ ο επιπολασμός της ΠΦΕΑ δεν υποχώρησε όπως θα αναμενόταν. Και αυτό γιατί κυριάρχησε πλέον ως αιτία καταστροφής του φλοιοεπινεφριδιακού ιστού αυτοάνοσος οργανοειδικός μηχανισμός. Έτσι, στις αναπτυγμένες χώρες σήμερα η νόσος είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας σε ποσοστό 80–90% και μάλιστα στο 60% εκδηλώνεται στο πλαίσιο του αυτοάνοσου πολυενδοκρινικού συνδρόμου (autoimmune polyendocrine syndrome, APS).

Ο επιπολασμός της ΠΦΕΑ στις πρώτες επιδημιολογικές μελέτες, περί τα τέλη της δεκαετίας του 1960 και τις αρχές του

Πίνακας 1. Αιτιοπαθογενετική ταξινόμηση της φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας.

Πρωτοπαθής	Δευτεροπαθής	Τριτοπαθής
Αυτοάνοση επινεφριδιακή βλάβη (μεμονωμένη ή στο πλαίσιο APS I ή II)	Πρωτοπαθείς όγκοι στην περιοχή της υπόφυσης (λειτουργικό ή μη αδένωμα, μηνιγγίωμα, κραιοφαρυγγίωμα κ.ά.)	Μακροχρόνια θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή
Λοιμώξεις επινεφριδίων (φυματίωση, HIV, CMV, σύφιλη, μυκητιάσεις)	Ιστορικό ακτινοβολίας της υπόφυσης	Μετά από χειρουργική θεραπεία του συνδρόμου Cushing
Μεταστάσεις επινεφριδίων σε καρκίνο του πνεύμονα, μαστού, γαστρεντερικού, νεφρού ή λέμφωμα	Κραιοεγκεφαλική κάκωση με ή χωρίς βλάβη του μίσχου της υπόφυσης	Χωροκατακτητικές εξεργασίες που καταλαμβάνουν τον υποθάλαμο
Επινεφριδιακή αιμορραγία ή θρόμβωση άμφω (μηνιγγιδοκοκκική σήψη, αντιπηκτικά)	Διηθητικά νοσήματα υπόφυσης (σαρκοείδωση, ιστιοκυττάρωση X)	Διηθητικά νοσήματα που επηρεάζουν τον υποθάλαμο
Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων	Λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα	Ιστορικό ακτινοβολίας του κρανίου
Μετά από αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή	Μεταστατικοί όγκοι της υπόφυσης	Μεμονωμένη έλλειψη της CRH
Διηθητικά νοσήματα των επινεφριδίων, όπως αιμοχρωμάτωση και αμυλοείδωση	Σύνδρομο Sheehan (αιμορραγική καταπληξία κατά τον τοκετό)	Φάρμακα: Βουσουλφάνη
Φάρμακα: Κετοконаζόλη, φαινοτοΐνη, μετυραπρόνη, κοκαΐνη, ριφαμπικίνη, μεγιστρόλη κ.ά.	Λοιμώξεις της υπόφυσης (φυματίωση, ιστοπλάσωση)	
Οικογενής έλλειψη γλυκοκορτικοειδών	Σύνδρομο κενού τουρκικού εφιπίου	
Αδρενολευκοδυστροφία, αδρενομυελονευροπάθεια	Γονιδιακά αίτια μεμονωμένης ή μη ανεπάρκειας της ACTH	
Οικογενής αντίσταση στα κορτικοειδή (λόγω υψηλής ACTH)	Οικογενής έλλειψη τρανσκορτίνης (CBG) (λόγω χαμηλής ACTH)	

APS: Αυτοάνοσο πολυενδοκρινικό σύνδρομο (autoimmune polyendocrine syndrome), CRH: Κορτικοεκλυτίνη (corticotropin releasing hormone), ACTH: Αδρενοκορτικοτροπίνη (adreno-cortico-tropic hormone)

1970, κυμαινόταν από 35–60 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού.^{7–9} Σε πρόσφατη όμως επιδημιολογική μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στη Νορβηγία,¹⁰ ο επιπολασμός της ΠΦΕΑ υπερδιπλασιάστηκε και υπολογίστηκε σε 140 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Το στοιχείο αυτό, ενδεικτικό της αυξανόμενης επίπτωσης της ΠΦΕΑ, αποδόθηκε στην αυξητική τάση του φαινομένου της οργανοειδικής αυτοανοσίας, αλλά και στη δυνατότητα πλέον ανίχνευσής της με τον προσδιορισμό των επινεφριδιακών αυτοαντισωμάτων.

Η ΠΦΕΑ, ως κατ' εξοχήν αυτοάνοση οντότητα, εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες περί την 4η δεκαετία της ζωής, γεγονός που ισχύει και για τη ΔΦΕΑ, η οποία συνήθως δεν είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας, αλλά εκδηλώνεται περί την 6η δεκαετία της ζωής.

Ο επιπολασμός της ΔΦΕΑ είναι υψηλότερος της ΠΦΕΑ, αν και είναι εξαιρετικά δύσκολο να προσδιοριστεί επακριβώς. Αυτό οφείλεται στις δυσχέρειες και την αβεβαιότητα που αναφύονται κατά τη διαγνωστική προσέγγιση της ΔΦΕΑ. Στη μοναδική βιβλιογραφική αναφορά που υπέπεσε στην αντίληψή μας για τον επιπολασμό της ΔΦΕΑ καταγράφεται ευρεία διακύμανση και μάλιστα από 150–280 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού.¹¹

Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι στο σαφώς υψηλότερο επιπολασμό της ΔΦΕΑ σε σχέση με την ΠΦΕΑ δεν συνυπολογίζεται η ευρεία θεραπευτική χρήση των γλυκοκορτικοειδών. Η επιπρόσθετη αυτή διαφορά δεν μπορεί να υπολογιστεί επακριβώς, μιας και ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί.

6. Η ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΩΣ ΜΕΙΖΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΚΛΗΣΗ

Η ΔΦΕΑ εμφανίζεται κατά συνέπεια ως κλινικό πρόβλημα συχνότερα από την ΠΦΕΑ και δεν απασχολεί μόνο τους ενδοκρινολόγους, ενώ συνιστά μείζονα διαγνωστική πρόκληση σε σύγκριση με την ΠΦΕΑ, που διαγιγνώσκεται ευκολότερα, αφού συνήθως εκδηλώνεται σε νεότερα άτομα με πλέον σαφή κλινική εικόνα. Αντίθετα, η κλινική υπόνοια της ΔΦΕΑ και κυρίως η τεκμηρίωσή της είναι περισσότερο δυσχερής λόγω της αβεβαιότητας που προκύπτει από την ευρεία διαβάθμιση στη λειτουργική έκπτωση του άξονα.

Η ΔΦΕΑ που οφείλεται σε μακροχρόνια θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή εγείρει επί πλέον δύο θεραπευτικά διλήμματα. Το πρώτο αναφέρεται στην επιλογή του σχήματος για την προοδευτική μείωση των γλυκοκορτικοειδών έως την οριστική διακοπή τους, διαδικασία γνωστή ως απόσυρση των

γλυκοκορτικοειδών (glucocorticoid withdrawal). Το δεύτερο σχετίζεται με το κατά πόσον είναι αναγκαία η διαγνωστική τεκμηρίωση της λειτουργικής αποκατάστασης του άξονα μετά από τη διακοπή των γλυκοκορτικοειδών.

7. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΛΥΨΗ ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η κλινική υπόνοια για ενδεχόμενη ΔΦΕΑ διερευνάται με την αξιολόγηση της πρωινής βασικής τιμής της κορτιζόλης του ορού, για την οποία γίνεται εκτεταμένη αναφορά στα επόμενα κεφάλαια, αλλά κυρίως με τη διενέργεια δυναμικών δοκιμασιών.

Οι δυναμικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται συνήθως στην κλινική πράξη είναι (α) η δοκιμασία της ινσουλινικής υπογλυκαιμίας (insulin-induced hypoglycemia), γνωστή με το διεθνές αρκτικόλεξο ΙΤΤ (insulin tolerance test), (β) η ταχεία δοκιμασία με Synacthen (short Synacthen test), γνωστή ως SST με την παραλλαγή της χαμηλής δόσης (low dose SST) και (γ) η ολονύκτια δοκιμασία μετυραπόνης (overnight metyrapone test, OMT).

7.1. Η δοκιμασία της ινσουλινικής υπογλυκαιμίας

Θεωρείται ως ο χρυσός κανόνας (gold standard)¹² για την αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης του άξονα, αφού το stress της προκλητικής υπογλυκαιμίας διεγείρει τον υποθάλαμο, όπου εδράζεται το αφετηριακό σημείο και πυροδοτείται η λειτουργία του άξονα.

Εν τούτοις, η διενέργεια του ΙΤΤ περιορίζεται σημαντικά από σειρά προϋποθέσεων και αντενδείξεων. Έτσι, το ΙΤΤ, εκτός από τη νοσηλεία του ασθενούς, προϋποθέτει την τεκμηρίωση φυσιολογικής θυρεοειδικής λειτουργίας προκειμένου να αποφευχθεί η μειωμένη ανταπόκριση του άξονα που παρατηρείται σε υποθυρεοειδισμό. Η διενέργειά του αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό επιληψίας, στεφανιαίας νόσου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και βέβαια στις εγκυμονούσες. Σχετική αντένδειξη θεωρείται η ηλικία >60 ετών, προφανώς λόγω του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Επισημαίνεται ακόμη ότι πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με σοβαρή υποφυσιακή ανεπάρκεια και με πρωινή βασική τιμή κορτιζόλης του ορού <6,5 μg/dL.¹³

Η δοκιμασία πραγματοποιείται μετά από ολονύκτια νηστεία με ενδοφλέβια χορήγηση διαλυτής ινσουλίνης και περιλαμβάνει μετρήσεις της κορτιζόλης του ορού στα 0, 15, 30, 45, 60, 90 και 120 min. Στους μη διαβητικούς ασθενείς χορηγείται δόση 0,1–0,15 IU ανά kg σωματικού βάρους, ενώ σε όσους έχουν σακχαρώδη διαβήτη απαιτείται

συνήθως δόση $\geq 0,25$ IU/kg. Αναγκαία προϋπόθεση για να θεωρηθούν αξιόπιστα τα αποτελέσματα της δοκιμασίας είναι η επίτευξη όχι μόνο βιοχημικής (σάκχαρο αίματος < 35 mg/dL) αλλά και έκδηλης κλινικής υπογλυκαιμίας με αδρενεργική και νευρογλυκοπενική συμπτωματολογία.

Η λειτουργική επάρκεια του άξονα διασφαλίζεται εφ' όσον επιτευχθεί τιμή κορτιζόλης του ορού ≥ 20 $\mu\text{g/dL}$ σε οποιονδήποτε χρόνο.¹⁴

7.2. Η ταχεία δοκιμασία με Synacthen®

Με τη σχετική δοκιμασία ελέγχεται η βραχεία ανταπόκριση του άξονα, δηλαδή στα 30 και στα 60 min, μετά από εφ' άπαξ ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση 250 μg των συνθετικών αναλόγων της ACTH 1-24 (cosyntropin ή τετρακοσακτίδη). Στην Ελλάδα, κυκλοφορεί μόνον ένα φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει 250 μg τετρακοσακτίδης, με την εμπορική ονομασία Synacthène® 0,25 mg/1 mL.

Η ανταπόκριση του άξονα αξιολογείται με αφετηρία τη βασική τιμή της κορτιζόλης του ορού που λαμβάνεται πριν από τη χορήγηση του αναλόγου. Πολλοί κλινικοί θεωρούν φυσιολογική την ανταπόκριση του άξονα όταν επιτευχθεί τιμή κορτιζόλης του ορού ≥ 18 $\mu\text{g/dL}$.¹¹ Άλλοι θέτουν το εν λόγω διαχωριστικό όριο (cut-off point) σε υψηλότερο επίπεδο που φθάνει ακόμη και τα 22 $\mu\text{g/dL}$,^{11,15} αυξάνοντας την ευαισθησία αλλά περιορίζοντας την ειδικότητα της δοκιμασίας.

Με βάση την κλινική μας εμπειρία, η επίτευξη τιμής κορτιζόλης ≥ 20 $\mu\text{g/dL}$ διασφαλίζει κατά πάσα πιθανότητα τη λειτουργική επάρκεια του άξονα, όριο που χρησιμοποιείται από τους περισσότερους κλινικούς.¹⁶

Παραλλαγή της ως άνω κλασικής δοκιμασίας αποτελεί η ταχεία δοκιμασία με χαμηλή δόση Synacthen (low dose SST), κατά την οποία χορηγείται ενδοφλεβίως 1 μg του αναλόγου της ACTH, ενώ βασίζεται στο σκεπτικό ότι η κατά πολύ μικρότερη δόση καθιστά τη δοκιμασία περισσότερο ευαίσθητη για την ανίχνευση ενδεχόμενης ΔΦΕΑ, αν και τα στοιχεία στη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα.¹⁷⁻¹⁹ Επί πλέον, η εκτέλεση του low dose SST παρουσιάζει τεχνικές δυσχέρειες που αναφέρονται κατά τη διαδικασία της αραίωσης.

7.3. Η ολονύκτια δοκιμασία μετραπώνης

Η ολονύκτια δοκιμασία μετραπώνης δεν έχει τύχει ευρείας κλινικής εφαρμογής, τουλάχιστον στην Ελλάδα, παρ' όλο που ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι έχει μεγαλύτερη ευαισθησία, ακόμη και από το ΙΤΤ.²⁰ Αυτό οφείλεται στη δυσχέρεια προμήθειας του φαρμακευτικού

προϊόντος, αφού διατίθεται μόνο κατόπιν παραγγελίας. Επί πλέον, η χρήση της συσχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κεφαλαλγία, ίλιγγο, καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), έμετο και αλλεργικό εξάνθημα, ενώ σπανιότερα μπορεί να εμφανιστούν λευκοπενία ή μυελοκαταστολή.

Η λογική στην οποία στηρίζεται η δοκιμασία είναι ότι η μετραπώνη, που εμπλέκεται στη βιοσυνθετική οδό της κορτιζόλης, αναστέλλει το ένζυμο 11-β-υδροξυλάση και συνεπώς τη μετατροπή της 11-δεοξυκορτιζόλης σε κορτιζόλη. Η μειωμένη παραγωγή της κορτιζόλης αναστέλλει στη συνέχεια το μηχανισμό της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορρύθμισης, με αποτέλεσμα την αύξηση της 11-δεοξυκορτιζόλης στα άτομα με λειτουργική ακεραιότητα του άξονα.

Η ολονύκτια δοκιμασία μετραπώνης διενεργείται συνήθως σε νοσηλεύομενους ασθενείς για λόγους ασφάλειας. Η μετραπώνη χορηγείται εφ' άπαξ τα μεσάνυκτα, σε δόση 30 mg/kg, που δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 3 g, ενώ συνοδεύεται από τη λήψη τροφής ώστε να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο γαστρεντερικών διαταραχών. Στις 8:00 π.μ. της επόμενης ημέρας προσδιορίζεται η κορτιζόλη και η 11-δεοξυκορτιζόλη του ορού και στη συνέχεια χορηγούνται εφ' άπαξ ενδοφλεβίως 50–100 mg υδροκορτιζόνης για να αποφευχθεί το ενδεχόμενο εκδήλωσης ΦΕΑ.

Τιμή 11-δεοξυκορτιζόλης > 7 $\mu\text{g/dL}$ τεκμηριώνει τη λειτουργική ακεραιότητα του άξονα και συνεπώς αποκλείει την πιθανότητα ΔΦΕΑ.²¹ Αν όμως η 11-δεοξυκορτιζόλη ανευρεθεί < 7 $\mu\text{g/dL}$ και η κορτιζόλη > 5 $\mu\text{g/dL}$, τότε δεν πρόκειται για ανεπάρκεια του άξονα, αλλά για ανεπαρκή αναστολή της βιοσυνθετικής οδού της κορτιζόλης που δεν επιτρέπει τη σκοπούμενη ενεργοποίηση του άξονα. Στην περίπτωση αυτή, η δοκιμασία θεωρείται ανεπιτυχής και επιβάλλεται η επανάληψή της.

8. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΛΟΓΩ ΧΩΡΟΚΑΤΑΚΤΗΤΙΚΩΝ ΕΞΕΡΓΑΣΙΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΪΠΟΦΥΣΙΑΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

Η έγκαιρη προεγχειρητική διάγνωση ενδεχόμενης ΔΦΕΑ σε ασθενείς με χωροκατακτητικές εξεργασίες στην υποθαλαμοϋποφυσιακή περιοχή έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, και αυτό επειδή η έναρξη θεραπείας υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή διασφαλίζει από το ενδεχόμενο ελλοχεύουσας επινεφριδιακής κρίσης. Πέραν αυτού προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής απαλλάσσοντας τον ασθενή από την ήπια έστω κλινική συμπτωματολογία μέχρις ότου οδηγηθεί στο χειρουργείο.

Κατά την ημέρα του χειρουργείου, η απόφαση για τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών επαφίεται σχεδόν αποκλειστικά στην ευθύνη του νευροχειρουργού.

Μετά από τη χειρουργική επέμβαση, όμως, η εγκατάσταση ΔΦΕΑ είναι πολύ πιο πιθανή λόγω των χειρουργικών χειρισμών που μπορεί να επηρεάσουν την ανατομική ή τη λειτουργική ακεραιότητα της υποθαλαμούποφυσιακής μονάδας.

Η τεκμηρίωση ενδεχόμενης ΔΦΕΑ αμέσως μετεγχειρητικά ή σε μεταγενέστερη φάση, αν και παρουσιάζει μεγαλύτερες δυσχέρειες απ' ό,τι προεγχειρητικά, είναι ζωτικής σημασίας και αυτό επειδή, αν η ΔΦΕΑ διαλάθει, η ζωή του ασθενούς εκτίθεται σε κίνδυνο, ενώ σε περίπτωση που τεθεί εσφαλμένα η διάγνωσή της, ο ασθενής υποχρεώνεται σε άνευ λόγου και ενδεχομένως διά βίου θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή.

8.1. Διαχείριση των ασθενών πριν από το χειρουργείο

Ο προεγχειρητικός έλεγχος της λειτουργικής κατάστασης του άξονα πραγματοποιείται κυρίως με τη βοήθεια των δυναμικών δοκιμασιών. Οι περισσότεροι κλινικοί επιλέγουν συνήθως το κλασικό SST, λαμβάνοντας υπ' όψη ότι είναι ασφαλέστερο, φθηνότερο και ευκολότερο στη διενέργειά του.²²

Η αξιοπιστία όμως του SST, και συνεπώς η διαγνωστική του αξία, αναιρείται όταν η πιθανολογούμενη προεγχειρητική εγκατάσταση της ΔΦΕΑ είναι σχετικά πρόσφατη, δηλαδή δεν υπερβαίνει τις 4–6 εβδομάδες πριν από την επέμβαση. Στην περίπτωση αυτή, αυξάνεται η πιθανότητα για ψευδώς φυσιολογική ανταπόκριση του άξονα, αφού απαιτείται η πάροδος ικανού χρονικού διαστήματος μέχρις ότου η ανεπαρκής έκκριση της ACTH οδηγήσει σε ατροφία του φλοιού των επινεφριδίων και έκπτωση της λειτουργίας του.²³

Επισημαίνεται όμως ότι, εκτός από τις σπάνιες περιπτώσεις της βαριάς κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης και της υποφυσιακής αποπληξίας, στις οποίες μπορεί να παρατηρηθεί οξεία εγκατάσταση ΔΦΕΑ, οι υπόλοιπες υποθαλαμούποφυσιακές χωροκατακτητικές εξεργασίες αναπτύσσονται ως επί το πλείστον βραδέως. Ως εκ τούτου, μεσολαβεί ικανός χρόνος μέχρι την επέμβαση, συνήθως >6 εβδομάδων, και έτσι ελαχιστοποιείται η πιθανότητα ψευδώς φυσιολογικής ανταπόκρισης του άξονα στο SST.²⁴

8.2. Διαχείριση των ασθενών κατά την επέμβαση

8.2.1. Διαχείριση των ασθενών με επάρκεια του ΥΓΕ άξονα κατά την επέμβαση. Η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών κατά την ημέρα της επέμβασης δεν θεωρείται αναγκαία στην

περίπτωση των υποφυσιακών μικροαδενωμάτων, αλλά και των μακροαδενωμάτων,²⁵ τα οποία δεν είναι ιδιαίτερα ευμεγέθη και συνεπώς αντιμετωπίζονται με lege-artis εκλεκτική διασφηνοειδή αδενωματεκτομή.²⁶

Η απόφαση για την προληπτική χορήγηση γλυκοκορτικοειδών στις ως άνω περιπτώσεις επαφίεται στην ευθύνη του νευροχειρουργού και συσχετίζεται με την προσπάθειά του να διαφυλάξει κατά την επέμβαση τη λειτουργική ακεραιότητα του ΠΛΥ και φυσικά του άξονα. Ο νευροχειρουργός αποφασίζει με βάση τις εξής δύο παραμέτρους: (α) Το εύρος της επέμβασης, που εν πολλοίς καθορίζεται από τα προεγχειρητικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά της εξεργασίας (μέγεθος και εντόπιση) και (β) το συνδυασμό της εμπειρίας και των χειρουργικών δεξιοτήτων του.

Ωστόσο, η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών είναι απόλυτα επιβεβλημένη στην περίπτωση των ευμεγέθων υποθαλαμούποφυσιακών εξεργασιών, όπου επιχειρείται η κατά το δυνατόν ευρύτερη εκτομή. Και αυτό επειδή στις εν λόγω περιπτώσεις συχνά συνεξαιρείται σημαντικό τμήμα φυσιολογικού υποφυσιακού ιστού ή παραβλάπεται ο άξονας στο επίπεδο του υποθαλάμου.

8.2.2. Διαχείριση των ασθενών με ανεπάρκεια του ΥΓΕ άξονα κατά την επέμβαση. Στην περίπτωση που κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο έχει τεκμηριωθεί ανεπάρκεια του άξονα, ο ασθενής λαμβάνει τη συνήθη θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή έως την παραμονή της επέμβασης.

Με τον όρο «συνήθης θεραπεία υποκατάστασης» εννοείται η λήψη 15–20 mg υδροκορτιζόνης το πρωί και 5–10 mg το απόγευμα, που πρέπει να λαμβάνονται αρκετές ώρες πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση. Σε περίπτωση που αντί της υδροκορτιζόνης επιλεγεί πρεδνιζολόνη ή δεξαμεθαζόνη, η συνήθης δόση υποκατάστασης είναι 5–7,5 mg και 0,5–0,75 mg, αντίστοιχα σε εφ' άπαξ πρωινή χορήγηση.

Κατά την ημέρα του χειρουργείου, λόγω του stress της επέμβασης που θεωρείται μέσης βαρύτητας, αυξάνεται η δόση των γλυκοκορτικοειδών. Σύμφωνα με ένα από τα εν χρήσει επικρατούντα σχήματα,²⁷ προτείνεται η χορήγηση υδροκορτιζόνης ενδοφλεβίως σε δόση 50 mg κάθε 8 ώρες, που μειώνεται κατά το ήμισυ την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα οπότε ο ασθενής λαμβάνει 25 mg κάθε 8 ώρες. Τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα, εφ' όσον ο ασθενής σιτίζεται, η υδρο—κορτιζόνη χορηγείται από το στόμα σε εφ' άπαξ πρωινή δόση 25 mg. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθούν 4 mg δεξαμεθαζόνης ενδοφλεβίως κατά την έναρξη της αναισθησίας, που μειώνεται σε 2 mg την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και 0,5 mg τη δεύτερη σε εφ' άπαξ πρωινή δόση, λόγω του μεγαλύτερου χρόνου ημιζωής της δεξαμεθαζόνης.

Η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών κατά την ημέρα του χειρουργείου επιβάλλεται και στους ασθενείς όπου δεν κατέστη εφικτή η προεγχειρητική αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης του άξονα. Αυτό οφείλεται σε πρακτικά συνήθως προβλήματα, όπως η πλημμελής συνεργασία των νευροχειρουργών με τους ενδοκρινολόγους αλλά και η καθυστέρηση στην έκδοση των αποτελεσμάτων του SST.

8.3. Διαχείριση των ασθενών αμέσως μετά από την επέμβαση

Οι ασθενείς που δεν έλαβαν γλυκοκορτικοειδή κατά την επέμβαση πρέπει να υποβληθούν σε προσδιορισμό της πρωινής βασικής τιμής της κορτιζόλης του ορού εντός των τριών πρώτων μετεγχειρητικών ημερών.

Οι ασθενείς που έλαβαν γλυκοκορτικοειδή την 1η και τη 2η μετεγχειρητική ημέρα κατά το προαναφερθέν σχήμα, πρέπει να υποβληθούν σε μέτρηση της πρωινής βασικής τιμής της κορτιζόλης του ορού, μετά από 24ωρη διακοπή τους, σε οποιαδήποτε από τις τρεις επόμενες μετεγχειρητικές ημέρες.

Η πρωινή βασική τιμή της κορτιζόλης του ορού είναι το μοναδικό εργαστηριακό κριτήριο για την εκτίμηση ενδεχόμενης ΔΦΕΑ κατά τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες.

Ωστόσο, προβλήματα ανακύπτουν από την απουσία ομοφωνίας σχετικά με το όριο της τιμής της κορτιζόλης για τη διάγνωση ενδεχόμενης μετεγχειρητικής ΔΦΕΑ.^{27,28}

Με αφορμή τον παραπάνω προβληματισμό, αξίζει να γίνει μνεία στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση υποφυσεκτομηθέντων ασθενών αμέσως μετά από το χειρουργείο στο άρθρο των Inder και Hunt στο *JCEM* το 2002.²⁷ Η προσέγγιση των εν λόγω συγγραφέων στηρίζεται στην αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης του άξονα, με κριτήριο την πρωινή βασική τιμή της κορτιζόλης του ορού, ως εξής:

Τιμή κορτιζόλης του ορού $<3,6$ $\mu\text{g/dL}$ (100 nM) θεωρείται διαγνωστική για ΔΦΕΑ και επιβάλλεται η έναρξη θεραπείας υποκατάστασης. Σκόπιμη όμως κρίνεται η επανάληψη του ελέγχου του άξονα με δυναμικές δοκιμασίες σε απώτερη φάση, συνήθως την 4η–6η μετεγχειρητική εβδομάδα.

Τιμή κορτιζόλης του ορού 3,6–9 $\mu\text{g/dL}$ (100–250 nM) είναι συμβατή με πιθανή ΔΦΕΑ. Στην περίπτωση αυτή, οι ασθενείς επιβάλλεται να αρχίσουν θεραπεία υποκατάστασης με εφ'άπαξ πρωινή δόση 10–20 mg υδροκορτιζόνης. Και εδώ θεωρείται σκόπιμος ο επανέλεγχος του άξονα με δυναμικές δοκιμασίες σε απώτερη μετεγχειρητική φάση.

Τιμή κορτιζόλης του ορού >9 και έως 16,3 $\mu\text{g/dL}$ (250–450 nM) καθιστά το ενδεχόμενο ΔΦΕΑ λιγότερο

πιθανό. Εν τούτοις και στη συγκεκριμένη περίπτωση επιβάλλεται ο έλεγχος του άξονα με δυναμικές δοκιμασίες σε απώτερη μετεγχειρητική φάση, αλλά μέχρι τότε δεν θεωρείται αναγκαία η θεραπεία υποκατάστασης, παρά μόνο σε καταστάσεις stress.

Τιμή κορτιζόλης του ορού $>16,3$ $\mu\text{g/dL}$ (450 nM) υποδηλώνει λειτουργική επάρκεια του άξονα και συνεπώς η πιθανότητα ΔΦΕΑ είναι ελάχιστη. Ως εκ τούτου, δεν κρίνεται αναγκαία η διά βίου χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης και ο περαιτέρω έλεγχος του άξονα με δυναμικές δοκιμασίες δεν θεωρείται επιβεβλημένος.

Η παραπάνω προσπάθεια διαβάθμισης της λειτουργικής κατάστασης του άξονα καταδεικνύει ότι ο αποκλεισμός του ενδεχόμενου μετεγχειρητικής ΔΦΕΑ είναι εξαιρετικά δυσχερές, αφού χαρακτηρίζεται από μεγάλο βαθμό αβεβαιότητας που απορρέει από τις εξής επί μέρους μεταβλητές: (α) Το βαθμό της λειτουργικής έκπτωσης του άξονα, (β) την ιδιοσυστασία των ασθενών και (γ) το μεγάλο εύρος στη διακύμανση της πρωινής βασικής τιμής της κορτιζόλης του ορού, που διαφέρει όχι μόνο μεταξύ των διαφόρων εργαστηρίων αλλά ακόμη και στο ίδιο εργαστήριο.

Συνεπώς, για την τεκμηρίωση της ΔΦΕΑ κατά τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες καθίσταται επιτακτική η ανάγκη για την υιοθέτηση ιδίων κριτηρίων από κάθε εξειδικευμένο κέντρο.

Από τη δική μας εμπειρία, χωρίς να παραγνωρίζεται η σημασία της ανωτέρω προτεινόμενης διαβάθμισης, προκύπτει ότι βασική τιμή κορτιζόλης του ορού ≥ 20 $\mu\text{g/dL}$ διασφαλίζει κατά πάσα πιθανότητα την επάρκεια του άξονα. Το σαφώς υψηλότερο αυτό όριο για την τιμή της κορτιζόλης σε σύγκριση με το αντίστοιχο των 16,3 $\mu\text{g/dL}$, που προτείνουν οι Inder και Hunt, αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία για την ανίχνευση ενδεχόμενης μετεγχειρητικής ΔΦΕΑ, αλλά περιορίζει την ειδικότητα. Ωστόσο, θεωρείται ζωτικής σημασίας να μη διαλάθει ενδεχόμενη ανεπάρκεια του άξονα ακόμη και με το κόστος να χορηγηθεί θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς που δεν έχουν ΔΦΕΑ.

8.4. Μελλοντική διαχείριση των ασθενών στους οποίους διαπιστώθηκε ανεπάρκεια του υποθαλαμο-υποφυσαιο-επινεφριδιακού άξονα αμέσως μετά την επέμβαση

Με δεδομένο ότι το μοναδικό κριτήριο για την αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης του άξονα αμέσως μετά από την επέμβαση είναι η βασική πρωινή τιμή της κορτιζόλης του ορού, θεωρούμε ότι όλοι οι ασθενείς με τιμή <20 $\mu\text{g/dL}$ ενδεχομένως έχουν μετεγχειρητική ΔΦΕΑ μέχρις αποδείξεως του εναντίου. Πρόκειται δηλαδή για πι-

θανολογούμενη διάγνωση, η οποία πρέπει να επιβεβαιωθεί σε απώτερη μετεγχειρητική φάση με τη διενέργεια των δυναμικών δοκιμασιών. Μέχρι τότε, οι ασθενείς αυτοί τίθενται σε αγωγή με τη συνήθη θεραπεία υποκατάστασης.

Κατά την επανεκτίμηση του άξονα σε εγγύς μετεγχειρητική φάση, δηλαδή μεταξύ 1ης και 4ης εβδομάδας μετά από την επέμβαση, χρησιμοποιείται συνήθως το ΙΤΤ και όχι το SST,^{11,29,30} και αυτό επειδή η αξιοπιστία του SST προϋποθέτει την πάροδο ικανού χρόνου μετά από την επέμβαση για τους λόγους που αναφέρθηκαν στο υποκεφάλαιο 8.1.

Εν τούτοις, η πάροδος 6–8 εβδομάδων μετά από την επέμβαση θεωρείται ως ικανό χρονικό διάστημα, μετά το οποίο τα αποτελέσματα του SST και του ΙΤΤ είναι απολύτως συγκρίσιμα και εξίσου αξιόπιστα.³¹

Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι σε ορισμένες περιπτώσεις ο χρόνος που απαιτείται για την αποκατάσταση του άξονα μετά από την επέμβαση είναι πολύ μεγαλύτερος από τις 6–8 εβδομάδες. Αυτό προκύπτει από μια πρόσφατη μελέτη,³² στην οποία διαπιστώθηκε ότι το 11% των υποφυσεκτομηθέντων παρουσίασε όψιμη αποκατάσταση του άξονα, και μάλιστα ένα έτος μετά από την υποφυσεκτομή, παρά την τεκμηριωθείσα με ΙΤΤ ανεπάρκειά του, 3 μήνες μετά από την επέμβαση. Συνεπώς, θεωρείται ίσως επιβεβλημένος ο επανέλεγχος του άξονα και σε όψιμη μετεγχειρητική φάση, ακόμη και ένα έτος μετά από το χειρουργείο.

8.5. Διαχείριση των ασθενών με νόσο Cushing κατά την επέμβαση και μετεγχειρητικά

Στους ασθενείς με νόσο Cushing επιβάλλεται η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών κατά τη διάρκεια της επέμβασης, αφού ως γνωστόν έχει προηγηθεί φαρμακευτική αντιμετώπιση του υπερκορτιζολισμού τους στο πλαίσιο της προεγχειρητικής προετοιμασίας.

Μετά από την επέμβαση, η χορήγηση των γλυκοκορτικοειδών διακόπτεται για ένα τουλάχιστον 24ωρο προκειμένου να ελεγχθεί η έκβαση της συνήθως επιχειρούμενης εκλεκτικής αδενωματεκτομής. Αν και δεν υφίσταται ομοφωνία για τον ενδεδειγμένο άμεσο μετεγχειρητικό έλεγχο και τα κριτήρια αξιολόγησής του, οι περισσότεροι συνιστούν τη μέτρηση της πρωινής βασικής τιμής της κορτιζόλης του ορού την 1η ή τη 2η μετεγχειρητική ημέρα. Η ανεύρεση τιμής >5 μg/dL ή κατ' άλλους ακόμη και >1,8 μg/dL, υποδηλώνει την παρουσία υπολειμματικής νόσου και σε ορισμένα εξειδικευμένα κέντρα αποφασίζεται επανεπέμβαση και μάλιστα αμέσως.^{33,34} Η ανεύρεση τιμής κάτω από τα ως άνω όρια θεωρείται συμβατή με την επιθυμητή εγκατάσταση μετεγχειρητικής ΔΦΕΑ και συσχετίζεται συνήθως με υψηλό ποσοστό μακροχρόνιας ύφεσης της νόσου.

Μετά από επιτυχή εκλεκτική αδενωματεκτομή, η μετεγχειρητική ΔΦΕΑ αντιμετωπίζεται με τη συνήθη θεραπεία υποκατάστασης μέχρις ότου αποκατασταθεί η λειτουργία του άξονα. Η αποκατάστασή του προϋποθέτει την παρέλευση ικανού χρονικού διαστήματος, που κυμαίνεται από 9–24 μήνες. Κατά το διάστημα αυτό, ο άξονας ελέγχεται περιοδικά με τον προσδιορισμό της πρωινής βασικής τιμής της κορτιζόλης ή τη διενέργεια του SST.

Στο πλαίσιο της μακροχρόνιας παρακολούθησης των συγκεκριμένων ασθενών, και μέχρις ότου αποκατασταθεί η λειτουργία του άξονα, δεν αποκλείεται να εμφανιστεί συμπτωματολογία που ομοιάζει με ΔΦΕΑ στο πλαίσιο εκδήλωσης του συνδρόμου απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών (βλέπε κεφάλαιο 11).

9. ΔΥΣΧΕΡΕΙΕΣ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΩΡΟΚΑΤΑΚΤΗΤΙΚΕΣ ΕΞΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΪΠΟΦΥΣΙΑΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΗ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ – ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Στην Ελλάδα, πολλοί νευροχειρουργοί επιδίδονται σε επεμβάσεις για την αντιμετώπιση χωροκατακτητικών εξεργασιών στην υποθαλαμούποφυσιακή περιοχή. Ελάχιστοι όμως διαθέτουν την αναγκαία εξειδίκευση και την ανάλογη εμπειρία, που αποκτάται σε λίγα μόνο κέντρα του εξωτερικού, διεθνώς αναγνωρισμένα για τις συγκεκριμένες επεμβάσεις. Η απουσία ενός τέτοιου κέντρου στην Ελλάδα παραμένει αισθητή, ενώ η δημιουργία του θα συνέβαλε τα μέγιστα στη lege-artis διαχείριση των ασθενών προεγχειρητικά, κατά την επέμβαση και κυρίως μετεγχειρητικά.

Εκτός αυτού, οι γνωστές εγγενείς ανεπάρκειες του συστήματος περιθαλψής στην Ελλάδα επηρεάζουν δυσμενώς τη διαχείριση των εν λόγω ασθενών. Συγκεκριμένα, η έλλειψη ηλεκτρονικού ιατρικού φακέλου, η συχνά πλημμελής προεγχειρητική διερεύνηση του ΠΛΥ και κυρίως του ΥΥΕ άξονα, η απουσία ελέγχου για ενδεχόμενη ΔΦΕΑ αμέσως μετά από το χειρουργείο και η μη επίδοση στον ασθενή του πρακτικού της χειρουργικής επέμβασης είναι δυστυχώς συχνά φαινόμενα. Συνεπώς, καθίσταται δυσεπίτευκτη η συνεννόηση και η συνεργασία νευροχειρουργών και ενδοκρινολόγων, με σημαντικές επιπτώσεις στη μετεγχειρητική παρακολούθηση των εν λόγω ασθενών.

Αξίζει να σημειωθεί ότι αρκετοί ασθενείς με χωροκατακτητικές εξεργασίες της υποθαλαμούποφυσιακής περιοχής προσέρχονται για πρώτη φορά στους ενδοκρινολόγους μετά από τη χειρουργική επέμβαση. Μερικοί μάλιστα λαμβάνουν ήδη θεραπεία υποκατάστασης, ακόμη και όταν δεν τη χρειάζονται, ενίοτε δε σε δόση μεγαλύτερη της συνήθους.

Αυτό συμβαίνει γιατί πολλοί νευροχειρουργοί παρατείνουν τη χορήγηση σχετικά υψηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών μετά από την επέμβαση, χωρίς μάλιστα να έχει προηγηθεί ο άμεσος μετεγχειρητικός έλεγχος του άξονα. Η πρακτική αυτή αποσκοπεί, κατά την άποψή τους, στην αντιμετώπιση πιθανού οιδήματος στην περιοχή της επέμβασης λόγω των χειρουργικών χειρισμών. Αυτό, αν και πιθανόν ευσταθεί για τις διακρανιακές επεμβάσεις στην υποθαλαμοϋποφυσιακή περιοχή,³⁵ δεν φαίνεται να ισχύει για τις περιπτώσεις της διασφηνοειδούς προσπέλασης, που αποτελούν και την πλειονότητα.

Με βάση τα παραπάνω, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη για συστηματική και επικοδομητική συνεργασία μεταξύ νευροχειρουργών και ενδοκρινολόγων. Για την ευόδωση της εν λόγω συνεργασίας προτείνεται η υιοθέτηση συγκεκριμένου πρωτοκόλλου με σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες, ως εξής (πίν. 2):

Προεγχειρητικά: Η διερεύνηση των ασθενών περιλαμβάνει τον έλεγχο του ΠΛΥ, με τις βασικές τιμές των ορμονών του, και κυρίως τον έλεγχο της λειτουργικής κατάστασης του ΥΥΕ άξονα με τη διενέργεια του SST (βλέπε υποκεφάλαιο 8.1).

Κατά την ημέρα της επέμβασης: Η απόφαση για τη χορήγηση ή μη γλυκοκορτικοειδών επαφίεται στην ευθύνη του νευροχειρουργού. Επισημαίνεται πάντως ότι, ακόμη και στην περίπτωση κατά την οποία η χορήγηση των γλυκοκορτικοειδών είναι επιβεβλημένη, απαιτείται σχετικά χαμηλή δόση και συγκεκριμένα 50 mg υδροκορτιζόνης κάθε 8 ώρες ενδοφλεβίως, δηλαδή συνολικά 150 mg την ημέρα του χειρουργείου.

Αμέσως μετά από την επέμβαση: Την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα η ως άνω δόση μειώνεται κατά το ήμισυ, δηλαδή σε 25 mg κάθε 8 ώρες, ενώ τη δεύτερη ημέρα χορηγείται εφ' άπαξ πρωινή δόση 25 mg από το στόμα, εφ' όσον ο ασθενής σιτίζεται. Στη συνέχεια, μετά από 24ωρη διακοπή των γλυκοκορτικοειδών, εφαρμόζεται μέτρηση της πρωινής βασικής τιμής της κορτιζόλης του ορού σε μία από τις τρεις επόμενες μετεγχειρητικές ημέρες για την εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης του άξονα. Από την κλινική εμπειρία που έχει αποκτηθεί, θεωρείται ότι βασική τιμή κορτιζόλης του ορού ≥ 20 mg/dL διασφαλίζει κατά πάσα πιθανότητα την επάρκεια του άξονα και συνεπώς δεν είναι αναγκαία η θεραπεία υποκατάστασης.

Σε όλους τους ασθενείς με πρωινή βασική τιμή κορτιζόλης του ορού < 20 mg/dL επιβάλλεται η χορήγηση της συνήθους θεραπείας υποκατάστασης έως την επανεκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης του άξονα, που διενεργείται 6–8 εβδομάδες μετά από την επέμβαση.

Πίνακας 2. Προτεινόμενο πρωτόκολλο για τη διαχείριση των ασθενών με υποθαλαμοϋποφυσιακές εξεργασίες πριν από το χειρουργείο, κατά τη διάρκειά του και μετεγχειρητικά.

<i>Προεγχειρητικά</i>	Έλεγχος του ΠΛΥ και των αντίστοιχων περιφερικών ορμονών (ACTH, PRL, IGF-1, TSH, FSH, LH, FT ₄ , κορτιζόλη, Testo/E ₂) Διενέργεια SST, και εάν η κορτιζόλη του ορού < 20 mg/dL επιβάλλεται θεραπεία υποκατάστασης με υδροκορτιζόνη (HC)
<i>Την ημέρα της επέμβασης</i>	Χορήγηση 50 mg HC κάθε 8 ώρες ενδοφλεβίως
<i>Αμέσως μετά από την επέμβαση</i>	1η μετεγχειρητική ημέρα: 25 mg HC κάθε 8 ώρες 2η μετεγχειρητική ημέρα: 25 mg HC μόνο το πρωί 3η–5η μετεγχειρητική ημέρα: Αν η πρωινή βασική τιμή της κορτιζόλης ορού, μετά από 24ωρη διακοπή της HC, < 20 mg/dL επιβάλλεται έναρξη θεραπείας υποκατάστασης
<i>Απώτερος μετεγχειρητικός έλεγχος</i>	SST την 6η–8η μετεγχειρητική εβδομάδα, μετά από 24ωρη διακοπή γλυκοκορτικοειδών
<i>Οψίμιος μετεγχειρητικός έλεγχος</i>	Σε ασθενείς με τεκμηριωμένη ΔΦΕΑ στον απώτερο μετεγχειρητικό έλεγχο συνιστάται επανάληψη του SST ένα έτος μετά από την επέμβαση

ΠΛΥ: Πρόσθιος λοβός της υπόφυσης, ΔΦΕΑ: Δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, SST: Ταχεία δοκιμασία με Synacthen (short Synacthen test), ACTH: Αδρενοκορτικοτροπίνη (adreno-cortico-tropic hormone)

Αν όμως για οποιονδήποτε λόγο δεν πραγματοποιηθεί ο άμεσος μετεγχειρητικός έλεγχος, επιβάλλεται η χορήγηση της συνήθους θεραπείας υποκατάστασης.

Σε απώτερη μετεγχειρητική φάση: Μεταξύ 6ης και 8ης εβδομάδας μετά από την επέμβαση διενεργείται επανέλεγχος του άξονα, χρησιμοποιώντας μία από τις δυναμικές δοκιμασίες, αφού βέβαια προηγηθεί 24ωρη διακοπή της θεραπείας υποκατάστασης. Εμείς προτείνουμε το SST ως ασφαλέστερο, ευκολότερο και οικονομικότερο, υιοθετώντας την άποψη ότι η πάροδος 6–8 εβδομάδων μετά από την επέμβαση το καθιστά εξίσου αξιόπιστο με το ΙΤΤ.

Σημαντικό πρόβλημα αποτελεί το γεγονός ότι ορισμένοι ασθενείς, κατά την έξοδό τους από τις νευροχειρουργικές κλινικές, λαμβάνουν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε υψηλότερη δόση από τη συνήθη θεραπεία υποκατάστασης, με αποτέλεσμα ενδεχόμενη καταστολή του άξονα. Η πιθανότητα καταστολής του άξονα είναι λίαν αυξημένη σε ασθενείς που έχουν λάβει αγωγή με γλυκοκορτικοειδή σε δόση ισοδύναμη με 20 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως για χρονικό διάστημα > 3 εβδομάδες ή σχήμα με μικρότερη δόση, που περιλαμβάνει όμως και βραδινή. Στην περίπτωση αυτή, ο έλεγχος για την επάρκεια του άξονα διενεργείται,

αφού προηγηθεί απόσυρση των γλυκοκορτικοειδών, με το κλασικό πρωτόκολλο (βλέπε υποκεφάλαιο 10.1). Στην περίπτωση όμως που η διά γλυκοκορτικοειδών θεραπεία με δόση ≥ 20 mg πρεδνιζολόνης δεν υπερβαίνει τις 3 εβδομάδες και δεν περιλαμβάνει βραδινή δόση, ο ασθενής μπορεί να την αντικαταστήσει με τη συνήθη θεραπεία υποκατάστασης και στη συνέχεια να υποβληθεί στον έλεγχο του άξονα με το SST 6–8 εβδομάδες μετά από την επέμβαση.

Σε όψιμη μετεγχειρητική φάση: Στους ασθενείς με τεκμηριωμένη ανεπάρκεια του άξονα στις 6–8 εβδομάδες μετά από την επέμβαση, ο έλεγχος της λειτουργικής κατάστασης του άξονα με το SST πρέπει να επαναλαμβάνεται σε όψιμη μετεγχειρητική φάση και μάλιστα ένα έτος μετά από την επέμβαση με σκοπό να αποκαλυφθεί το μικρό ποσοστό των ασθενών με καθυστερημένη αποκατάσταση του άξονα μετεγχειρητικά.

10. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΠΟΣΥΡΣΗΣ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

Τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη από ιατρούς όλων σχεδόν των ειδικοτήτων ενώ συχνά αποτελούν το κύριο ή το αναπόσπαστο σκέλος της θεραπείας σε αλλεργικές ή αυτοάνοσες παθήσεις αλλά και σε κακοήθεις νεοπλασίες, κυρίως του αιμοποιητικού. Επί πλέον, χορηγούνται, σε υψηλές μάλιστα δόσεις, στους νοσηλεύμενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας, καθώς και στους μεταμοσχευθέντες.

Η παρατεταμένη θεραπευτική χρήση των γλυκοκορτικοειδών, ακόμη και σε σχετικά χαμηλή δόση, συνδέεται με την εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως το ιατρογενές σύνδρομο Cushing, η επιδείνωση προϋπάρχοντος σακχαρώδους διαβήτη ή υπέρτασης, η αναζωπύρωση λοιμώξεων, η εγκατάσταση ή η επιδείνωση προϋπάρχουσας οστεοπόρωσης, αλλά και οι διαταραχές από την ψυχική σφαίρα. Σημαντικότερη όμως από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αναπόφευκτη καταστολή του άξονα που μπορεί να εκδηλωθεί ως ΔΦΕΑ και μάλιστα υπό τη μορφή επινεφριδιακής κρίσης, αν δεν αποτραπεί με τους κατάλληλους θεραπευτικούς χειρισμούς.

Υποψήφιοι να εκδηλώσουν ΔΦΕΑ, μετά από απότομη διακοπή μακροχρόνιας θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, είναι όσοι (α) εμφανίζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας κλινική εικόνα συμβατή με ιατρογενές σύνδρομο Cushing, (β) λαμβάνουν αγωγή ≥ 20 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως ή ισοδύναμης δόσης άλλου γλυκοκορτικοειδούς για χρονικό

διάστημα >3 εβδομάδες, (γ) ακολουθούν θεραπευτικό σχήμα για λίγες έστω εβδομάδες, με βραδινή όμως δόση γλυκοκορτικοειδούς, γνωστού όντος ότι η βραδινή δόση ασκεί εντονότερη κατασταλτική επίδραση στον άξονα.

Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι η διάρκεια θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή που προκαλεί καταστολή του άξονα παρουσιάζει ευρύτατο φάσμα εξατομίκευσης. Σε μία μάλιστα βιβλιογραφική αναφορά, υπόνοια για εκδήλωση ΔΦΕΑ τίθεται, ίσως καθ' υπερβολή, ακόμη και σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία ισοδύναμη με 20 mg πρεδνιζολόνης για 5 μόνον ημέρες ή τη συνήθη θεραπεία υποκατάστασης έστω και για 1 μόνο μήνα κατά το τελευταίο έτος!⁶ Εξυπακούεται ότι η διάγνωση της ΔΦΕΑ στις περιπτώσεις αυτές τίθεται μόνο εφ' όσον αποκλειστούν άλλες παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να εκδηλωθούν με παρόμοια κλινική εικόνα.

Για την πρόληψη της εκδήλωσης ΔΦΕΑ επιβάλλεται η σταδιακή διακοπή των γλυκοκορτικοειδών βάσει συγκεκριμένων πρωτοκόλλων, όπου επίσης ελαχιστοποιείται η πιθανότητα αναζωπύρωσης της βασικής νόσου.

Εξαίρεση αποτελούν δύο σχετικά σπάνιες περιπτώσεις, στις οποίες επιβάλλεται η κατά το δυνατόν ταχύτερη μείωση των γλυκοκορτικοειδών στη δόση της συνήθους θεραπείας υποκατάστασης. Η πρώτη αφορά στην εκδήλωση οξείας ψύχωσης που δεν ανταποκρίνεται στα αντιψυχωσικά και η δεύτερη στην ερπητική κερατίτιδα που μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση.

Η απόφαση για τον προσήκοντα χρόνο απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών λαμβάνεται με βάση τις εξής ενδείξεις: (α) Όταν έχει επιτευχθεί το επιδιωκόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα από τη χορήγησή τους, (β) όταν, παρά την ενδεδειγμένη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, δεν επιτυγχάνεται το προσδοκώμενο όφελος και (γ) όταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των γλυκοκορτικοειδών δεν μπορούν να περιοριστούν με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.

10.1. Κλασικό πρωτόκολλο απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών

Το κλασικό πρωτόκολλο^{36,37} απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών περιλαμβάνει τρία στάδια:

Στο πρώτο στάδιο εφαρμόζεται μείωση της χορηγούμενης δόσης κατά 2,5–5 mg πρεδνιζολόνης ή ισοδύναμης δόσης άλλου γλυκοκορτικοειδούς (πίν. 3) ανά 3–7 ημέρες. Κατά τη διαδικασία της απόσυρσης, ο ασθενής ελέγχεται για ενδεχόμενη υποτροπή της βασικής του νόσου. Σε αυτή την περίπτωση αυξάνεται προσωρινά η δόση του γλυκοκορτικοειδούς, ενώ μετά από σταθεροποίηση επιχειρείται βραδύτερη μείωσή της. Συνιστάται δε, όπου

Πίνακας 3. Η βιοϊσοδυναμία των γλυκοκορτικοειδών που κυκλοφορούν στην Ελλάδα και η εμπορική ονομασία των *per os* και των ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων τους.

Γλυκοκορτικοειδή	Ισοδύναμη δοσολογία	Εμπορική ονομασία <i>per os</i>	Εμπορική ονομασία ενέσιμων
Υδροκορτιζόνη	20 mg	Hydrocortisone	Solu-cortef, Rolac, Lyo-cortin
Πρεδνιζολόνη και πρεδνιζόνη*	5 mg	Prezolon, Adelcort, Delta-Cortril	Prezolon
Μεθυλπρεδνιζολόνη	4 mg	Medrol	Solu-Medrol, Depo-medrol, Depo-Moderin, Lyo-Drol
Δεξαμεθαζόνη	0,75 mg	Dexamethasone, Decadron	Dexamethasone, Dexaton, Oradexon, Soldesanol
Βηταμεθαζόνη	0,75 mg	Celestone, Celestene	Celestone-Chronodose, Propiochrone
Τριαμσινολόνη	4 mg	–	Kenacort

* Η πρεδνιζόνη δεν κυκλοφορεί στην ελληνική αγορά.

αυτό είναι εφικτό, η προσθήκη επικουρικής θεραπείας, π.χ. ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Η σταδιακή μείωση της δόσης συνεχίζεται έως ότου φθάσει στο ισοδύναμο των 5 mg πρεδνιζολόνης, που στη συνέχεια αντικαθίσταται από εφ' άπαξ πρωινή δόση 20 mg υδροκορτιζόνης. Στη φάση αυτή, ο ασθενής εκπαιδεύεται να αυξάνει τη δόση της υδροκορτιζόνης σε στρεσογόνες καταστάσεις. Ιδανικό μάλιστα θα ήταν να εφοδιαστεί με πλαστικοποιημένη καρτέλα ή να φέρει ειδικό βραχιόλι με τα στοιχεία της ταυτότητάς του, πληροφορίες για τη νόσο του και την απαιτούμενη δόση γλυκοκορτικοειδούς στην περίπτωση απώλειας των αισθήσεών του. Επίσης, ενημερώνεται ότι πρέπει να έχει πάντοτε μαζί του μία φύσιγγα δεξαμεθαζόνης 4 mg και την ανάλογη σύριγγα για ενδομυϊκή χορήγηση.

Στο δεύτερο στάδιο του πρωτοκόλλου, η εφάπαξ πρωινή δόση των 20 mg υδροκορτιζόνης μειώνεται περαιτέρω κατά 2,5 mg την εβδομάδα μέχρι τα 10 mg. Η μείωση αυτή πραγματοποιείται σε έναν περίπου μήνα και στη συνέχεια ο ασθενής λαμβάνει τα 10 mg για ακόμη 2–3 μήνες. Στη συνέχεια, ακολουθεί μέτρηση της πρωινής βασικής τιμής της κορτιζόλης του ορού, αφού διακοπεί η θεραπεία για 24 ώρες. Στην περίπτωση που διαπιστωθεί τιμή <10 μg/dL διατηρείται η ίδια δόση υποκατάστασης για άλλους 2–3 μήνες, οπότε διενεργείται νέα μέτρηση κορτιζόλης. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται μέχρις ότου η τιμή της κορτιζόλης φθάσει ή υπερβεί τα 10 μg/dL.

Η επίτευξη του στόχου των 10 μg/dL οριοθετεί το τρίτο και τελευταίο στάδιο του πρωτοκόλλου της απόσυρσης, στο οποίο πραγματοποιείται ο έλεγχος για την τεκμηρίωση της προσδοκώμενης ανάκαμψης του άξονα με τις γνωστές δυναμικές δοκιμασίες, μετά από 24ωρη διακοπή της υδροκορτιζόνης. Οι περισσότεροι κλινικοί επιλέγουν το SST για τους κατ' επανάληψη αναφερθέντες λόγους. Σε περίπτωση που η τιμή της κορτιζόλης ανευρεθεί ≥ 20 μg/dL, θεωρείται ότι ο άξονας έχει αναλάβει πλήρως και ο ασθενής μπορεί να διακόψει με ασφάλεια τη θεραπεία υποκατάστασης. Αν όμως δεν επιτευχθεί ο παραπάνω στόχος, το SST επανα-

λαμβάνεται 2–3 μήνες αργότερα και μέχρι τότε ο ασθενής συνεχίζει τη θεραπεία υποκατάστασης με εφ' άπαξ πρωινή δόση 10 mg υδροκορτιζόνης, που πρέπει να αυξάνεται σε στρεσογόνες καταστάσεις.

10.2. Εναλλακτικό πρωτόκολλο απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών

Οι μη ενδοκρινολόγοι συνάδελφοι, που συχνά χρησιμοποιούν μακροχρόνια θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή και αναλαμβάνουν την ευθύνη για την απόσυρσή τους, δεν είναι εξοικειωμένοι με το κλασικό πρωτόκολλο απόσυρσης. Έτσι, προέκυψε η ανάγκη διαμόρφωσης ενός εναλλακτικού και απλοποιημένου πρωτοκόλλου με το οποίο αποφεύγεται η αντικατάσταση του εν χρήσει γλυκοκορτικοειδούς με υδροκορτιζόνη, καθώς και ο εργαστηριακός έλεγχος για την τεκμηρίωση της λειτουργικής αποκατάστασης του άξονα.

Βασική αρχή του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου αποτελεί η λίαν σταδιακή και συνεπώς η πλέον παρατεταμένη μείωση του εν χρήσει γλυκοκορτικοειδούς με την οποία προλαμβάνεται η εκδήλωση ΔΦΕΑ, ενώ, παράλληλα, ελαχιστοποιείται η πιθανότητα υποτροπής της βασικής νόσου.

Το εναλλακτικό πρωτόκολλο³⁸ περιλαμβάνει τα εξής πέντε στάδια:

- *Πρώτο στάδιο:* Στους ασθενείς που λαμβάνουν δόση >60 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως ή ισοδύναμη δόση άλλου γλυκοκορτικοειδούς επιχειρείται η μείωσή της κατά 10 mg την ημέρα ανά 1–2 εβδομάδες μέχρι τα 60 mg ημερησίως.
- *Δεύτερο στάδιο:* Σε αυτούς που λαμβάνουν δόση >20–60 mg πρεδνιζολόνης την ημέρα, η δόση μειώνεται κατά 5 mg ημερησίως ανά 1–2 εβδομάδες μέχρι τα 20 mg την ημέρα.
- *Τρίτο στάδιο:* Σε όσους λαμβάνουν δόση >10–20 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως, η δόση ελαττώνεται κατά 2,5 mg την ημέρα, ανά 1–2 εβδομάδες μέχρι τα 10 mg ημερησίως.

- *Τέταρτο στάδιο:* Σε εκείνους που λαμβάνουν δόση >5–10 mg πρεδνιζολόνης την ημέρα, η δόση μειώνεται κατά 1 mg ημερησίως, με τον ίδιο τρόπο, έως τα 5 mg την ημέρα.
- *Πέμπτο στάδιο:* Όταν η δόση φθάσει στα 5 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως συνεχίζεται η μείωση κατά 0,5 mg την ημέρα ανά 1–2 εβδομάδες μέχρι την οριστική διακοπή του γλυκοκορτικοειδούς.

Μετά το πέρας της όλης διαδικασίας, η πιθανότητα εκδήλωσης ΔΦΕΑ είναι πολύ μικρή. Ωστόσο, η τεκμηρίωση της λειτουργικής αποκατάστασης του άξονα επιτυγχάνεται μόνο με τη διενέργεια του SST.

11. ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΣΥΡΣΗΣ ΤΩΝ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ

Παρά τη χρονικά παρατεταμένη διαδικασία της απόσυρσης με τα προαναφερθέντα πρωτόκολλα, ορισμένοι ασθενείς εκδηλώνουν συμπτωματολογία που ομοιάζει με ΔΦΕΑ, αλλά δεν είναι. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται ως σύνδρομο απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών (glucocorticoid withdrawal syndrome). Το εν λόγω σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της απόσυρσης ή μετά από επιτυχή θεραπεία του συνδρόμου Cushing και παρά τη λήψη της συνήθους θεραπείας υποκατάστασης. Αν και η επίπτωση του συνδρόμου παραμένει αμφιλεγόμενη, πρόκειται μάλλον για σπάνια κλινική οντότητα.

Το σύνδρομο της απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών εκδηλώνεται με συμπτωματολογία που μπορεί να περιλαμβάνει ναυτία, ανορεξία, έμετο, απώλεια βάρους, κεφαλαλγία, λήθαργο, διάχυτα μυϊκά άλγη, αρθραλγίες, καθώς και διαταραχές από την ψυχική σφαίρα, συνήθως με τη μορφή άτυπου καταθλιπτικού συνδρόμου. Λιγότερο συχνά παρατηρείται δεκατική πυρετική κίνηση και απολέπιση του δέρματος, ενώ σπανιότερα εμφανίζονται ηλεκτρολυτικές διαταραχές του τύπου της υπερασβεστιαϊμίας και της υπερφωσφοραιμίας, χωρίς όμως υπονατρία και υπερκαλιαιμία που χαρακτηρίζουν τη ΦΕΑ. Παρά την ως άνω συμπτωματολογία, που συχνά θορυβεί το θεράποντα ιατρό, δεν απειλείται η ζωή του ασθενούς.

Ιδιαίτερη προσοχή όμως απαιτείται όταν οι ασθενείς που έχουν διακόψει ακόμη και τη συνήθη θεραπεία υποκατάστασης παρουσιάζουν την παραπάνω συμπτωματολογία. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει οπωσδήποτε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ΔΦΕΑ, που μπορεί να εξελιχθεί σε φλοιοεπινεφριδιακή κρίση, και αυτό επιτυγχάνεται με τον προσδιορισμό της κορτιζόλης του ορού και τη διενέργεια του SST.

Η αιτιολογία του συνδρόμου παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστη, ενώ ποικίλοι παράγοντες ενοχοποιούνται για την εκδήλωσή του. Η ανάπτυξη αντίστασης στη δράση των γλυκοκορτικοειδών, η μείωση των επιπέδων της CRH σε αντιδιαστολή με την αύξηση της AVP, η μειωμένη παραγωγή της POMC και των κλασμάτων της (κυρίως της β-ενδορφίνης), η άνοδος των επιπέδων της ιντερλευκίνης-6 αλλά και η αντιδραστική αύξηση των προσταγλανδινών PGE₂ και PGI₂ περιλαμβάνονται στους ποικίλους παράγοντες που ενδεχομένως συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου. Επί πλέον, σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι διαδραματίζει η καταστολή ορισμένων νοραδρενεργικών και ντοπαμινεργικών νευρωνικών κυκλωμάτων του ΚΝΣ.^{39–41}

Οι ασθενείς με το σύνδρομο της απόσυρσης αντιμετωπίζονται με μικρή και προσωρινή χορήγηση γλυκοκορτικοειδούς ή αύξηση της δόσης του, εφ' όσον η συμπτωματολογία τους είναι έντονη και ενοχλητική.

12. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΕ ΠΑΡΕΜΠΙΠΤΟΥΣΑ ΝΟΣΟ, ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ Ή ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Ασθενείς με τεκμηριωμένη ΔΦΕΑ, που λαμβάνουν τη συνήθη θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή, είναι πολύ πιθανό κατά τη διάρκεια της ζωής τους να νοσήσουν, να υποβληθούν σε προγραμματισμένη ή μη χειρουργική επέμβαση και βέβαια, εάν πρόκειται για γυναίκες, να κυοφορήσουν. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται η τροποποίηση της θεραπείας υποκατάστασης, ώστε να αντεπεξέλθουν στις στρεσογόνες συνθήκες.

Στην περίπτωση ήπιας παρεμπίπτουσας νόσου, για την οποία δεν απαιτείται νοσηλεία, όπως για παράδειγμα η εμπύρετη λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, επαρκεί ο διπλασιασμός ή ο τριπλασιασμός της ήδη λαμβανόμενης θεραπείας υποκατάστασης για 3 μόνον ημέρες. Στη συνέχεια, και εφ' όσον παρέλθει η οξεία φάση της νόσου, οι ασθενείς λαμβάνουν και πάλι τη συνήθη θεραπεία υποκατάστασης. Στην περίπτωση που δεν είναι δυνατή η *per os* λήψη των γλυκοκορτικοειδών, όπως για παράδειγμα σε οξεία γαστρεντερίτιδα, επιβάλλεται η παρεντερική χορήγησή τους. Συγκεκριμένα, χορηγούνται 50 mg υδροκορτιζόνης ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια δύο φορές την ημέρα μέχρι την αποδρομή της νόσου και στη συνέχεια ο ασθενής επανέρχεται στη συνήθη *per os* θεραπεία υποκατάστασης.

Η αντιμετώπιση ασθενών με τεκμηριωμένη ΔΦΕΑ, όταν προκύψει ανάγκη προγραμματισμένης ή μη χειρουργικής επέμβασης, αναθεωρήθηκε κατά τα τελευταία χρόνια και τροποποιήθηκε ως προς την απαιτούμενη δοσολογία και

τη διάρκεια χορήγησης των γλυκοκορτικοειδών. Από τη μετεγχειρητική έκβαση των ασθενών που έλαβαν μεγάλες δόσεις γλυκοκορτικοειδών περιεγχειρητικά, προέκυψε αυξημένη επίπτωση κεκαλυμμένων λοιμώξεων, οιδήματος και ηλεκτρολυτικών διαταραχών του τύπου της υποκαλιαιμίας. Συνεπώς, κατέστη αναγκαίος ο περιορισμός των γλυκοκορτικοειδών, αν και το ακριβές δοσολογικό σχήμα παραμένει μέχρι σήμερα αμφιλεγόμενο.^{42,43}

Με βάση το εν λόγω σκεπτικό, για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΔΦΕΑ σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης προτείνεται το εξής πρωτόκολλο:⁴²

Σε επεμβάσεις ήσσονος βαρύτητας, όπως π.χ. η αποκατάσταση κήλης, η χορήγηση 25 mg υδροκορτιζόνης επί πλέον της συνήθους θεραπείας υποκατάστασης μόνο την ημέρα της επέμβασης.

Σε μέτριας βαρύτητας επεμβάσεις, όπως π.χ. η χολοκυστεκτομή ή η ολική αρθροπλαστική, η ενδοφλέβια χορήγηση 50–75 mg υδροκορτιζόνης ημερησίως σε 2–3 διαιρεμένες δόσεις, τόσο κατά την ημέρα του χειρουργείου όσο και την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα. Τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα, εφ' όσον δεν υπάρξουν επιπλοκές από το χειρουργείο, χορηγείται εκ νέου η συνήθης θεραπεία υποκατάστασης, και μάλιστα *per os*, εφ' όσον ο ασθενής σιτίζεται.

Σε επεμβάσεις μείζονος βαρύτητας, όπως π.χ. η αορτοστεφανιαία παράκαμψη, η χορήγηση 100–150 mg υδροκορτιζόνης ενδοφλεβίως, σε 2–3 διαιρεμένες δόσεις κατά την ημέρα του χειρουργείου. Το ίδιο σχήμα ακολουθείται και κατά τις 2–3 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες, ενώ στη συνέχεια ο ασθενής επανέρχεται στη συνήθη θεραπεία υποκατάστασης.

Άλλοι όμως συγγραφείς,¹³ εναλλακτικά, προτείνουν για την ημέρα του χειρουργείου τη χορήγηση 100 mg υδροκορτιζόνης ενδοφλεβίως κατά την έναρξη της αναισθησίας και στη συνέχεια τη χορήγηση της ίδιας δόσης κάθε 8 ώρες. Η εν λόγω δοσολογία μειώνεται κατά το ήμισυ για κάθε μετεγχειρητική ημέρα και έτσι ο ασθενής επανέρχεται στη συνήθη θεραπεία υποκατάστασης την 3η–4η μετεγχειρητική ημέρα.

Οι γυναίκες με τεκμηριωμένη ΔΦΕΑ, που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, δεν αντιμετωπίζουν αξιοσημείωτα προβλήματα από τη σύλληψη έως και τον τοκετό, εφ' όσον λαμβάνουν

συστηματικά τη συνήθη θεραπεία υποκατάστασης. Κατά τη διάρκεια της κύησης δεν απαιτείται τροποποίηση της εν λόγω θεραπείας, αν και κατά το τελευταίο τρίμηνο ίσως απαιτηθεί μικρή αύξησή της.

Όσον αφορά στον τοκετό, κατά τη διάρκεια της πρώτης φάσης του, όπου εμφανίζονται οι ωδίνες, απαιτείται η επαρκής ενυδάτωση της επιτόκου και η ενδοφλέβια χορήγηση 25 mg υδροκορτιζόνης ανά 6ωρο. Σε περίπτωση όμως όπου παρατείνονται οι ωδίνες και επιτείνεται το stress της επιτόκου, επιβάλλεται η bolus χορήγηση 100 mg υδροκορτιζόνης κάθε 6 ώρες ή η ίδια δόση σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση. Το ίδιο σχήμα ακολουθείται και κατά τη δεύτερη φάση του τοκετού, δηλαδή της εξώθησης, λόγω του επιτεινόμενου stress. Η επάνοδος στη συνήθη θεραπεία υποκατάστασης γίνεται προοδευτικά εντός τριών ημερών μετά το πέρας του τοκετού. Στην περίπτωση της καισαρικής τομής ισχύει ό,τι και για τις επεμβάσεις μέτριας βαρύτητας.

13. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Από την παρούσα ανασκόπηση καθίσταται εμφανές ότι η ΔΦΕΑ συνιστά μείζονα διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση σε όλες τις εκφάνσεις της, καθώς προϋποθέτει τη διαχείριση ποικίλων αβεβαιοτήτων.

Στους ασθενείς με ενδεχόμενη ΔΦΕΑ λόγω υποθαλαμού-ποφυσιακών χωροκατακτητικών εξεργασιών επισημάνθηκαν οι δυσκολίες, που πολλαπλασιάζονται από την έλλειψη συνεργασίας μεταξύ νευροχειρουργών και ενδοκρινολόγων και από τις εγγενείς αδυναμίες του συστήματος υγείας στην Ελλάδα. Το πρωτόκολλο που διαμορφώσαμε και προτείνουμε, ευελπιστούμε να λειτουργήσει ως κώδικας επικοινωνίας και εποικοδομητικής συνεργασίας για τη *lege-artis* διαχείριση των συγκεκριμένων ασθενών προεγχειρητικά, κατά τη διάρκεια της επέμβασης, αλλά κυρίως για τη μετεγχειρητική τους παρακολούθηση.

Τέλος, με στόχο η παρούσα ανασκόπηση να αποβεί χρήσιμη και χρηστική, κυρίως για τους μη ειδικούς συναδέλφους, παρατέθηκαν τα σύγχρονα και τα επικρατούντα θεραπευτικά πρωτόκολλα για την απόσυρση των γλυκοκορτικοειδών και τη διαχείριση των ασθενών με ΔΦΕΑ στην περίπτωση παρεμπίπτουσας νόσου, προγραμματισμένης ή μη χειρουργικής επέμβασης, καθώς και στην κύηση.

ABSTRACT

The management of patients with secondary adrenal insufficiency

V. DIMARAKIS, A. ARGYROPOULOS

Department of Endocrinology, Metabolism and Diabetes Mellitus, "Agios Panteleimon" General Hospital of Nikaia-Pireus, Pireus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(5):596–610

The term secondary adrenal insufficiency (SAI) refers to the clinical syndrome of glucocorticoid deficiency due to anatomical or functional disorders of the upper level of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis. An increasing incidence of SAI is being observed, mainly because of the widespread therapeutic use of glucocorticoids which suppress the HPA axis. Diagnosis of SAI is achieved mainly by dynamic tests, but is difficult and often uncertain, due to the broad escalation observed in HPA axis dysfunction, which results in major diagnostic problems and therapeutic dilemmas. This is a review of the management of patients suspected of having SAI due to space occupying lesions of the hypothalamus-pituitary region. Special attention is given to the diagnostic difficulties before, but mainly after, surgical intervention, and the need for constructive cooperation between neurosurgeons and endocrinologists is emphasized. For this purpose a diagnostic approach is proposed based on a specific protocol aimed at the lege-artis management of these patients before, during and particularly after surgery. The review also deals with the prevention of possible SAI manifestations caused by glucocorticoid withdrawal, with a description of two specific withdrawal protocols, and refers to the glucocorticoid withdrawal syndrome, which is often confused with SAI. It focuses finally on the appropriate management of patients with SAI in the event of acute illness or surgery or during pregnancy.

Key words: Secondary adrenal insufficiency, Surgery, Withdrawal

Βιβλιογραφία

- ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ Σ. *Επινεφριδιακή ανεπάρκεια: Κλινική εικόνα-αιτιολογία-διάγνωση*. Εντατική εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία, 2ος κύκλος. Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία, Αθήνα, 1999:113–123
- ADDISON T. *On the constitutional and local effects of the disease of suprarenal capsules*. Samuel Highley, London, 1855:1–43
- ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΣ ΑΒ. *Η φυσιολογία του υποθαλαμο-υποφυσαιο-επινεφριδιακού άξονα (Υ-Υ-Ε)*. Εντατική εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία, 2ος κύκλος. Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία, Αθήνα, 1999:17–34
- PARKER KJ, SCHATZBERG AF, LYONS DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav* 2003, 43:60–66
- NIEMAN LK, LACROIX A, MARTIN KA. Causes of secondary and tertiary adrenal insufficiency in adults. In: Wolters Kluwer (ed) *UpToDate*. v.18.2, Massachusetts, 2010
- WANG CL, GROTZKE M, JONES R. Adrenal insufficiency. In: McDermott MT (ed) *Endocrine secrets*. 5th ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2009:261–269
- MAY ME, VAUGHN ED, CAREY RM. Adrenocortical insufficiency – clinical aspects. In: Vaughan ED Jr, Carey RM (eds) *Adrenal disorders*. Thieme Medical, New York, 1989:171–189
- MASON AS, MEADETW, LEE JA, MORRIS JN. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet* 1968, ii:744–747
- NERUP J. Addison's disease – clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1974, 76:127–141
- LØVÅS K, HUSEBYE S. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002, 56:787–791
- ARLT W, ALLOLIO B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003, 361:1881–1893
- FISH HR, CHERNOW B, O'BRIAN JT. Endocrine and neurophysiologic responses of the pituitary to insulin-induced hypoglycaemia: A review. *Metabolism* 1986, 35:763–780
- STEWART PM. The adrenal cortex. In: Kronenberg HM (ed) *Williams textbook of endocrinology*. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008:445–503
- NYE EJ, GRICE JE, HOCKINGS GI, STRAKOSCH CR, CROSBIE GV, WALTERS MM ET AL. The insulin hypoglycemia test: Hypoglycemic criteria and reproducibility. *J Neuroendocrinol* 2001, 13:524–530
- BANGAR V, CLAYTON RN. How reliable is the short Synacthen test for the investigation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Eur J Endocrinol* 1998, 139:580–583
- CHUNGTT, GROSSMAN A, CLARK A. Adrenal insufficiency. In: Jameson JL, De Groot LJ (eds) *Endocrinology*. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2010:1853–1863
- DICKSTEIN G, SHECHNER C. Low dose ACTH test – A word of caution to the word of caution: When and how to use it. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:322
- OELKERS W. Comment on comparison of the low dose short Synacthen test (1 microg), the conventional dose short Synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999,

- 84:2973–2974
19. DICKSTEIN G. High-dose and low-dose cosyntropin stimulation tests for diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2004, 140:312–313
 20. COURTNEY CH, McALLISTER AS, McCANCE DR, HADDEN DR, LESLIE H, SHERIDAN B ET AL. The insulin hypoglycaemia and overnight metyrapone tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis following pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, 53:309–312
 21. LACROIX A, LYNNETTE K, MARTIN KA. Metyrapone stimulation tests. In: Wolters Kluwer (ed) *UpToDate*. v.18.2, Massachusetts, 2010
 22. STEWART PM, CORRIE J, SECKL JR, EDWARDS CR, PADFIELD PL. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Lancet* 1988, i:1208–1210
 23. KLOSE M, LANGE M, KOSTELJANETZ M, POULSGAARD L, FELDT-RASMUSSEN U. Adrenocortical insufficiency after pituitary surgery: An audit of the reliability of the conventional short Synacthen test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63:499–505
 24. LINDHOLM J, KEHLET H. Re-evaluation of the clinical value of the 30 min ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987, 26:53–59
 25. BHANSALI A, DUTTA P, BHAT MH, MUKHERJEE KK, RAJPUT R, BHADADA S. Rational use of glucocorticoid during pituitary surgery – a pilot study. *Indian J Med Res* 2008, 128:294–299
 26. HOUT WM, ARAFAH BM, SALAAZAR R, SELMAN W. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary adenomectomy: Is perioperative steroid therapy necessary? *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 66:1208–1212
 27. INDERWJ, HUNT PJ. Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: Guidelines for perioperative assessment and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:2745–2750
 28. JAYASENA CN, GADHVI KA, GOHEL B, MARTIN NM, MENDOZA N, MEERAN K ET AL. Day 5 morning serum cortisol predicts hypothalamic-pituitary-adrenal function after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Clin Chem* 2009, 55:972–977
 29. MUKHERJEE J, DE CASTRO JJ, KALTSAS G, AFSHAR F, GROSSMAN AB, WASS JA ET AL. A comparison of the insulin tolerance/glucagon test with the short ACTH stimulation test in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the early post-operative period after hypophysectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997, 47:51–60
 30. COURTNEY CH, McALLISTER AS, McCANCE DR, BELL PM, HADDEN DR, LESLIE H ET AL. Comparison of one week 0900 h serum cortisol, low and standard dose Synacthen tests with a 4 to 6 week insulin hypoglycaemia test after pituitary surgery in assessing HPA axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, 53:431–436
 31. GLEESON HK, WALKER BR, SECKL JR, PADFIELD PL. Ten years on: Safety of short Synacthen tests in assessing adrenocorticotropin deficiency in clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:2106–2111
 32. BERG C, MEINEL T, LAHNER H, MANN K, PETERSENN S. Recovery of pituitary function in the late-postoperative phase after pituitary surgery: Results of dynamic testing in patients with pituitary disease by insulin tolerance test 3 and 12 months after surgery. *Eur J Endocrinol* 2010, 162:853–859
 33. ESPOSITO F, DUSICK JR, COHAN P, MOFTAKHAR P, McARTHUR D, WANG C ET AL. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:7–13
 34. LYNNETTE K, LACROIX A, MARTIN KA. Primary therapy of Cushing's disease: Transsphenoidal surgery and pituitary irradiation. In: Wolters Kluwer (ed) *UpToDate*. v.18.2, Massachusetts, 2010
 35. VANCE ML. Perioperative management of patients undergoing pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003, 32:355–365
 36. ΠΑΤΕΡΑΚΗΣ Θ, ΔΙΑΜΑΝΤΗ-ΚΑΝΔΑΡΑΚΗ Ε. Θεραπευτική χρήση συνθετικών γλυκοκορτικοειδών – απόσυρση. Εντατική εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία, 10ος Κύκλος. Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία, Αθήνα, 2007:325–333
 37. BYNNY RL. Withdrawal from glucocorticoid therapy. *N Engl J Med* 1976, 295:30–32
 38. FURST DE, SAAG KG, MATTESON EL, ROMAIN PL. Glucocorticoid withdrawal. In: Wolters Kluwer (ed) *UpToDate*. v.18.2, Massachusetts, 2010
 39. BHATTACHARYYA A, KAUSHAL K, TYMMS DJ, DAVIS JR. Steroid withdrawal syndrome after successful treatment of Cushing's syndrome: A reminder. *Eur J Endocrinol* 2005, 153:207–210
 40. HOICHEBERG Z, PACAK K, CHROUSOS GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev* 2003, 24:523–538
 41. ΧΑΡΣΟΥΛΗΣ Φ. Σύνδρομο απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών. Στο: *Κλινική Ενδοκρινολογία*. 1η έκδοση. Εκδόσεις University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1998:649–662
 42. LYNNETTE K, LACROIX A, MARTIN KA. Treatment of adrenal insufficiency in adults. In: Wolters Kluwer (ed) *UpToDate*. v.18.2, Massachusetts, 2010
 43. SALEM M, TAINSH RE Jr, BROMBERG J, LORIAUX DL, CHERNOW B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 1994, 219:416–425
- Corresponding author:*
- V. Dimarakis, 3 Patriarhou Ioakim street, GR-184 54 Nikaia, Greece
e-mail: bil_dim@otenet.gr