

# Η οξεία φλοιο-επινεφριδική ανεπάρκεια στην καθημερινή ιατρική πράξη

ΦΩΤΗΣ Χ. ΠΑΥΛΑΤΟΣ

Ενδοκρινολόγος

Ομ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών

*Η οξεία φλοιο-επινεφριδική ανεπάρκεια (ΦΕΑ) (επινεφριδική ή αδδισωνική κρίση) στην καθημερινή ιατρική πράξη είναι μια επείγουσα και πάρα πολύ σοβαρή κατάσταση, όπου η ζωή του ασθενούς εξαρτάται από την ταχεία διάγνωση και την άμεση και ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση.*

## Αιτιολογία

Η οξεία ΦΕΑ μπορεί να συμβεί σε κάθε περίπτωση αρρώστου με λανθάνουσα ή κλινικά έκδηλη πρωτογενή ΦΕΑ (νόσος του Addison) ή δευτερογενή (υποφυσιακής αιτιολογίας) ΦΕΑ ή μετά από μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών για θεραπευτικούς σκοπούς, κάτω από συνθήκες έντονης καταπόνησης (stress) (κυρίως βαριά λοίμωξη, τραυματισμός, χειρουργική επέμβαση, νοσηρές καταστάσεις που συνοδεύονται με αφυδάτωση, εμέτους ή διάρροιας) όπου οι απαιτήσεις για τις φλοιοεπινεφριδικές ορμόνες αυξάνουν εντυπωσιακά. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η οξεία ΦΕΑ μπορεί να εγκατασταθεί μετά από οξεία καταστροφή των επινεφριδίων (επινεφριδική αιμορραγία ή οξεία νέκρωση του επινεφριδικού φλοιού) ή της υπόφυσης (αποπληξία της υπόφυσης). Χαρακτηριστικό παράδειγμα οξείας καταστροφής των επινεφριδίων είναι το σύνδρομο Waterhouse-Friderichsen (κεραυνοβόλος σπηλαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο), όπου η οξεία ΦΕΑ είναι αποτέλεσμα εκτεταμένης αμφοτερόπλευρης αιμορραγίας των επινεφριδίων.

Η οξεία ΦΕΑ είναι περισσότερο συνήθης σε νοσήματα του επινεφριδικού φλοιού (πρωτογενής ΦΕΑ), με εντυπωσιακή μάλιστα συμπτωματολογία. Όταν η οξεία ΦΕΑ οφείλεται σε διαταραχές της λειτουργίας της υπόφυσης (δευτερογενής ΦΕΑ) οι κλινικές εκδηλώσεις εί-

ναι σχετικά ηπιότερες. Τούτο οφείλεται στο γεγονός ότι η αλδοστερόνη (το κύριο αλατοκορτικοστεροειδές του οργανισμού) εξακολουθεί να εκκρίνεται, καθόσον η παραγωγή και η έκκρισή της εξαρτάται, κατά κύριο λόγο, από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης.

Ειδικότερα η οξεία ΦΕΑ παρατηρείται σε ασθενείς με τις ακόλουθες νοσηρές καταστάσεις (πίνακας 1):

1. Λανθάνουσα ΦΕΑ σε καταστά-

σεις stress (εκτός από τις καταστάσεις stress, η παρατεταμένη νηστεία αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόκλησης της οξείας ΦΕΑ).

2. Νόσος του Addison (ανεξάρτητα από το αιτιολογικό υπόστρωμα της νόσου) που βρίσκεται ήδη σε θεραπεία υποκατάστασης με γλυκο- και αλατοκορτικοειδή, σε καταστάσεις αυξημένων απαιτήσεων για τις ορμόνες αυτές. Η προσαρμογή (αύξηση) των χορηγούμενων δόσεων των στεροειδών

**Πίνακας 1. Αιτιολογικοί παράγοντες οξείας φλοιο-επινεφριδικής ανεπάρκειας (ΦΕΑ)**

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Λανθάνουσα ΦΕΑ σε καταστάσεις stress</li> <li>• Νόσος του Addison (πρωτογενής - δευτερογενής - τριτογενής)</li> <li>• Τραυματική καταστροφή ή αιμορραγία και των δύο επινεφριδίων</li> <li>• Σύνδρομο Waterhouse-Friderichsen</li> <li>• Καταστολή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια</li> <li>• Καταστροφή της αδενοϋπόφυσης</li> <li>• Σύνδρομο Cushing μετά από αμφοτερόπλευρη ολική επινεφριδεκτομή ή μετά από εξαίρεση ορμονοεκκριτικού επινεφριδικού όγκου</li> <li>• Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων</li> <li>• Σαρκοείδωση, αιμοχρωμάτωση ή μεταστάσεις κακοηθών νεοπλασμάτων άλλων οργάνων</li> <li>• Φαρμακευτική αγωγή που προκαλεί ανα-</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>στολή της βιοσύνθεσης των φλοιο-επινεφριδικών ορμονών</li> <li>• Φαρμακευτική αγωγή με επινεφριδιολυτικά φάρμακα</li> <li>• Φαρμακευτική αγωγή με ριφαμικίνη και φαβιντοϊνή</li> <li>• Σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS)</li> <li>• Παρατεταμένη φάση βαριάς νοσηρής κατάστασης</li> <li>• Οξεία ηπατική δυσλειτουργία</li> <li>• Τραυματική εγκεφαλική βλάβη</li> <li>• Αδρενολευκοδυστροφία και αδρενομυελονευροπάθεια</li> <li>• Οικογενής έλλειψη ανταπόκρισης στην ACTH</li> <li>• Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο</li> </ul> |
|--|--|

► ορμονών είναι υποχρεωτική στις καταστάσεις αυτές, διαφορετικά ο Αδδισωνικός οδηγείται σε οξεία ΦΕΑ. Όσον αφορά στο αιτιολογικό υπόστρωμα της νόσου Addison, την πρώτη θέση είχε στο παρελθόν η φυματίωση (ως επιπλοκή της συστηματικής φυματιώδους λοίμωξης), σήμερα όμως, τουλάχιστον στις αναπτυγμένες χώρες, όπου η φυματίωση βρίσκεται υπό έλεγχο, το συνθέστερο αίτιο (80%) είναι η αυτοάνοση (ιδιοπαθής νόσος του Addison, αυτοάνοση φλοιο-επινεφριδική ατροφία, λεμφοκυτταρική φλοιο-επινεφριδίτιδα). Στην περίπτωση αυτοανοσίας, η νόσος Addison χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση του επινεφριδικού φλοιού, ενώ ο μυελός των επινεφριδίων διατηρείται ανέπαφος. Στις περιπτώσεις φυματιώδους αιτιολογίας της νόσου, οι καταστροφικές αλλοιώσεις αφορούν τόσο στο φλοιό όσο και στο μυελό των επινεφριδίων. Η αυτοάνοση νόσος του Addison συνδυάζεται αρκετά συχνά και με άλλα οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα στα «σύνδρομα πολυαδενικής αυτοάνοσης ενδοκρινικής ανεπάρκειας τύπου I και II» (συνδυασμός με θυρεοειδική νόσο - κυρίως υποθυρεοειδισμό 50%, αλλά και θυρεοτοξίκωση 8%, με ανεπάρκεια γονάδων, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, με υποπαρathyρεοειδισμό).

3. Τραυματική καταστροφή ή αιμορραγία και των δύο επινεφριδίων (επιπλοκή αντιπηκτικής αγωγής, θρόμβωση επινεφριδικών αγγείων).

4. Σύνδρομο Waterhouse-Friderichsen (βαριά αμφοτερόπλευρη αιμορραγία των επινεφριδίων από κεραυνοβόλο λοίμωξη-σηψαιμία κυρίως από μηνιγγιτιδόκοκκο).

5. Καταστολή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια μετά από παρατεταμένη χορήγηση (τουλάχιστον για 1 μήνα) φαρμακολογικών δόσεων γλυκοκορτικοειδών για θεραπευτικούς σκοπούς και όταν σε καταστάσεις stress δεν γίνεται η αναγκαία αύξηση των χορηγούμενων δόσεων των γλυκοκορτικοειδών ή η επαναχορήγησή τους σε περιπτώσεις που είχε ήδη γίνει η διακοπή τους (ο υψηλός κίνδυνος για την εγκατάσταση της

οξείας ΦΕΑ διατηρείται για διάστημα περίπου 1 χρόνου από τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

6. Καταστροφή της αδενούποφουσης («αποπληξία» της υπόφυσης) είτε μετά από υποφυσεκτομή είτε μετά από χορήγηση θυρεοειδικών σκευασμάτων σε αρρώστους με ολική υποφυσιακή ανεπάρκεια, χωρίς να προηγηθεί η εγκατάσταση θεραπείας υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή. Επίσης όγκοι της υπόφυσης ή του υποθαλάμου μπορεί να προκαλέσουν έκπτωση της λειτουργίας των ορμονών της υποφύσεως, μεταξύ των οποίων και της ACTH, με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια της φλοιο-επινεφριδικής λειτουργίας όσον αφορά στην έκκριση της κορτιζόλης και των επινεφριδικών ανδρογόνων, ενώ η έκκριση της αλδοστερόνης διατηρείται φυσιολογική (δευτερογενής ή τριτογενής ΦΕΑ)

7. Σύνδρομο Cushing μετά από αμφοτερόπλευρη ολική επινεφριδεκτομή ή μετά από εξαίρεση ορμονοεκκριτικού επινεφριδικού όγκου (λειτουργική καταστολή με ή χωρίς ατροφία του άλλου επινεφριδίου) σε περιπτώσεις με ανεπαρκή θεραπεία υποκατάστασης.

8. Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων (έλλειψη ενζύμων τα οποία είναι απαραίτητα για τη βιοσύνθεση της κορτιζόλης και των άλλων φλοιο-επινεφριδικών ορμονών) ιδιαίτερα στον τύπο με απώλεια νατρίου από την έλλειψη της αλδοστερόνης.

9. Σαρκοείδωση, αιμοχρωμάτωση ή μεταστάσεις κακοηθών νεοπλασμάτων άλλων οργάνων. Τα επινεφρίδια είναι συνήθεις θέσεις για τις μεταστάσεις του καρκίνου του πνεύμονος, του μαστού, του νεφρού και του γαστρεντερικού σωλήνα. Επίσης στα επινεφρίδια μπορεί να παρατηρηθεί πρωταγενής εντόπιση λεμφωμάτων (Hodgkin και μη-Hodgkin λεμφώματα). Στις περιπτώσεις αυτές η επινεφριδική κρίση παρουσιάζεται κάτω από συνθήκες αυξημένων απαιτήσεων για τις φλοιο-επινεφριδικές ορμόνες (τραυματισμός, χειρουργική επέμβαση, βαριά λοίμωξη).

10. Φαρμακευτική αγωγή που προκαλεί αναστολή της βιοσύνθεσης των

φλοιο-επινεφριδικών ορμονών. Συνήθη φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι η μετοπυρόνη, η αμινογλουθεθιμίδη, η κετοκοναζόλη, η ετομιδάτη (εισαγωγή στη γενική αναισθησία), η τριλοσάνη και το αντιπαρασιτικό σουραμίνη (Suramine Sodium).

11. Φαρμακευτική αγωγή με επινεφριδιολυτικά φάρμακα όπως η μιτοτάνη ή με ανταγωνιστές των γλυκοκορτικοειδών.

12. Φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση διάχυτης φυματίωσης σε συνδυασμό με νόσο του Addison φυματιώδους αιτιολογίας (επιπλοκή της συστηματικής φυματιώδους λοίμωξης). Η χρησιμοποιούμενη στην αντιφυματική αγωγή ριφαμπικίνη αυξάνει την μεταβολική κάθαρση της κορτιζόλης και στις περιπτώσεις αυτές είναι αναγκαία η αύξηση της ημερήσιας δόσολογίας της κορτιζόλης (που χορηγείται στη θεραπεία υποκατάστασης της ΦΕΑ) για την αποφυγή οξείας ΦΕΑ. Σημειώνεται ότι η κατά τα πρώιμα στάδια της νόσου εγκατάσταση αντιφυματικής αγωγής ενδέχεται να αναστρέψει τη ΦΕΑ.

13. Φαρμακευτική αγωγή με το αντιεπιληπτικό φαινυτοϊνή. Το φάρμακο αυτό, όπως και η ριφαμπικίνη, επιταχύνει την ηπατική κάθαρση των κορτικοειδών και μπορεί να καταστήσει κλινικά έκδηλη λανθάνουσα ΦΕΑ ή να απορρυθμίσει ασθενείς με νόσο του Addison που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης με κορτιζόλη.

14. Σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS). Ο ιός της ανοσοανεπάρκειας (HIV) και οι λοιμογόνοι παράγοντες που τον συνοδεύουν, παρουσιάζουν εκλεκτικότητα για τον επινεφριδικό ιστό με προσβολή τόσο του φλοιού, όσο και του μυελού, κυρίως όμως του τελευταίου. Στους ασθενείς με AIDS, η ΦΕΑ εξελίσσεται στα τελευταία στάδια της ασθένειάς τους και συνήθως προκαλείται από τους λοιμώδεις παράγοντες των ευκαιριακών λοιμώξεων (όπως ο κυτταρομεγαλοϊός και το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης) που αναπτύσσονται κατά την εξέλιξη του συνδρόμου. Σημειώνεται ότι στους ασθενείς με AIDS έχει επίσης παρατηρηθεί (σε ποσοστό πε-

► ρίπου 17%) δευτερογενής (επίκτητη) αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή, με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια στη δράση τους στους ιστούς-στόχους.

15. Παρατεταμένη φάση βαριάς νοσηρής κατάστασης (π.χ. σηψαιμία) σε ασθενείς που βρίσκονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και στους οποίους παρατηρείται σχετική ή λειτουργική ΦΕΑ, παρά τα φυσιολογικά επίπεδα της κορτιζόλης του ορού αίματος. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η παραδοσιακή δοκιμασία διέγερσης του επινεφριδικού φλοιού με κορτικοτροπίνη (ΑCTH) δεν είναι αξιόπιστη για τον έλεγχο της φλοιο-επινεφριδικής παρακαταθήκης στους ασθενείς αυτούς. Παρά το γεγονός ότι αυστηρά βιοχημικά κριτήρια για τον καθορισμό των «φυσιολογικών» επιπέδων της κορτιζόλης αίματος και της σχετικής ή λειτουργικής επινεφριδικής ανεπάρκειας, στους παραπάνω ασθενείς, δεν έχουν μέχρι σήμερα καθοριστεί, η χορήγηση με βάση την κλινική εκτίμηση αυξημένων δόσεων κορτικοστεροειδών (stress doses) οδηγεί σε αξιολογημένη κλινική βελτίωση.

16. Οξεία ηπατική δυσλειτουργία: στους ασθενείς αυτούς η φλοιο-επινεφριδική δυσλειτουργία είναι συνήθης, πιθανόν να σχετίζεται με τη βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας και της πολλαπλής ανεπάρκειας και άλλων ζωτικών οργάνων και ενδέχεται να συμμετέχει, στις περιπτώσεις αυτές, στην αιμοδυναμική αστάθεια και στη μοιραία εξέλιξη του πάσχοντος. Οποσδήποτε, επί του παρόντος, είναι άγνωστο το αν η θεραπεία με κορτικοειδή μειώνει τη συχνότητα της καρδιοαγγειακής αστάθειας ή βελτιώνει την εξέλιξη της νοσηρής αυτής κατάστασης.

17. Τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Στις περιπτώσεις αυτές έχει παρατηρηθεί ότι 50% των ασθενών με μέτρια ή βαριά τραυματική εγκεφαλική βλάβη παρουσιάζουν ΦΕΑ. Το νεαρό της ηλικίας, το μέγεθος της βαρύτητας της βλάβης, πρώιμα ισχαιμικά επεισόδια, η χορήγηση ετομιδάτης (Etomidate) και μεταβολικών κατασταλτικών παραγόντων, όλα αυτά συνδυάζονται με ΦΕΑ λόγω βλάβης του προσθίου λοβού της υπόφυσης (δευτερογενής ΦΕΑ). Η ΦΕΑ

### Πίνακας 2. Κλινικά σημεία και συμπτώματα οξείας φλοιο-επινεφριδικής ανεπάρκειας (ΦΕΑ)

- Ανορεξία, ναυτία, έμετοι, διάρροιες, έντονα επιγαστρικά άλγη, υπερχυρεξία (μέχρι και 40°C που μπορεί να οφείλεται σε λοίμωξη ή στην ίδια τη ΦΕΑ), σημεία και συμπτώματα υπογλυκαιμίας
- Μεγάλη καταβολή δυνάμεων, συγχυτική κατάσταση ή και κώμα
- Μελανοδερμία
- Κοιλιακή ευαισθησία, κοιλιακή διάταση ή και σύσπασση, οσφυαλγία
- Αφυδάτωση, υπόταση, κυκλοφορική ανεπάρκεια (collapsus)

### Πίνακας 3. Κυριότερα εργαστηριακά ευρήματα στην οξεία φλοιο-επινεφριδική ανεπάρκεια (ΦΕΑ)

- Υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία, υπογλυκαιμία και ουραιμία
- Αυξημένος απόλυτος αριθμός των ηωσινοφίλων του αίματος
- Πολύ χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης
- Πολύ αυξημένα επίπεδα ACTH πλάσματος (συνήθως άνω των 200pg/ml)
- Μη απάντηση στην ταχεία δοκιμασία διέγερσης του επινεφριδικού φλοιού με ACTH

ενδέχεται να είναι οξεία και παροδική ή χρόνια (μετατραυματική ολική υποφυσιακή ανεπάρκεια).

18. Αδρενολευκοδυστροφία και αδρενομελονευροπάθεια. Τα νοσήματα αυτά μεταβιβάζονται με το φυλοσύνδετο τύπο κληρονομικότητας και επομένως προσβάλλουν τα άρρενα μέλη της οικογένειας. Από βιοχημική άποψη, η νόσος χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα πλάσματος λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλυσού (Very Long-Chain Fatty Acids - VLCFAs), τα οποία, λόγω διαταραχής στη β-οξειδωσή τους εντός των υπεροξειδοσωμάτων, συγκεντρώνονται σε διάφορους ιστούς (εγκέφα-

λος, νωτιαίος μυελός, φλοιός επινεφριδίων, όρχεις, ήπαρ), με αποτέλεσμα την πρόκληση κλινικών εκδηλώσεων, μεταξύ των οποίων και οι συμβατές με την κλινική εικόνα της επινεφριδικής ανεπάρκειας.

19. Οικογενής μεμονωμένη ανεπάρκεια των γλυκοκορτικοειδών (οικογενής έλλειψη ανταπόκρισης στην ACTH). Η διαταραχή αυτή μεταβιβάζεται με τον υπολειπόμενο σωματικό τύπο κληρονομικότητας και χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών και επινεφριδικών ανδρογόνων παρουσία αυξημένων επιπέδων ACTH. Κατά κανόνα η έκκριση της αλδοστερόνης διατηρείται εντός των φυσιολογικών ορίων. Η γενετική αυτή ανωμαλία έχει αποδοθεί σε διαταραχή του υποδοχέα της ACTH στα κύτταρα του επινεφριδικού φλοιού ή σε διαταραχή «μετά τον υποδοχέα» (post receptor).

20. Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από πολλαπλές αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις κατά τη διαδρομή ρευματολογικών νοσημάτων και το οποίο μπορεί να προσβάλει τα επινεφρίδια, θεωρείται πρόσφατα ως συνήθης αιτία αιμορραγίας των επινεφριδίων.

### Κλινική εικόνα

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της οξείας ΦΕΑ είναι αποτέλεσμα των χαμηλών επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών και των αλατοκορτικοειδών (τα τελευταία μόνο στις περιπτώσεις της πρωτογενούς ΦΕΑ) και βεβαίως των νοσηρών παραγόντων οι οποίοι προκάλεσαν την οξεία ΦΕΑ (πίνακας 2):

(α) Ανορεξία, ναυτία, έμετοι, διάρροιες, έντονα επιγαστρικά άλγη, υπερχυρεξία μέχρι και 40°C, που μπορεί να οφείλεται σε λοίμωξη ή στην ίδια τη ΦΕΑ (ιδιαίτερα σε ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με αντιπηκτικά), σημεία και συμπτώματα υπογλυκαιμίας.

(β) Μεγάλη καταβολή δυνάμεων, μυϊκή αδυναμία, απάθεια, συγχυτική κατάσταση ή ακόμη και κώμα.

(γ) Μελανοδερμία (εκτός σε περιπτώσεις με ραγδαία εξέλιξη της νόσου), κυάνωση, εκτεταμένη πορφύρα (ιδιαίτερα στις περιπτώσεις σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο). Η μελανοδερ-

μία που παρατηρείται στους ασθενείς με χρόνια πρωτογενή ΦΕΑ, είναι γενικευμένη και ιδιαίτερα έντονη στις πτυχές του σώματος, γύρω από τις θηλές των μαστών, στα σημεία του δέρματος όπου ασκείται αυξημένη πίεση (ζώνη παντελονιού, στηθόδεσμος κ.λπ.), στα χείλη, στο βλεννογόνο του στόματος και στις πρόσφατες ουλές.

(δ) Κοιλιακή ευαισθησία, κοιλιακή διόταση ή ακόμη και σύσπαση (εκδηλώσεις που μιμούνται την οξεία κοιλία), οσφυαλγία. Τα κλινικά αυτά στοιχεία συνοδεύουν την αιμορραγία των επινεφριδίων.

(ε) Αφυδάτωση, υπόταση που ταχύτατα εξελίσσεται σε κυκλοφορική ανεπάρκεια (collapsus) και στο θάνατο, εκτός αν γίνει έγκαιρη αντιμετώπιση. Σημειώνεται ότι στη δευτερογενή οξεία ΦΕΑ η διατήρηση της έκκρισης της αλδοστερόνης μειώνει την ένταση των εκδηλώσεων από το κυκλοφορικό, εκτός από το τελικό στάδιο.

(στ) Ένα χαρακτηριστικό κλινικό σημείο το οποίο διαφεύγει στην κλινική παρατήρηση, σε ασθενείς στους οποίους δεν έχει διαγνωστεί ΦΕΑ, είναι η ασβέστωση των λοβών των αυτιών. Επίσης χαρακτηριστικό κλινικό σημείο, μόνο για τις γυναίκες με ΦΕΑ, είναι η απώλεια του τριχώματος των μασχαλών και του εφηβαίου λόγω της μη έκκρισης των επινεφριδικών ανδρογόνων.

Στην κλινική πράξη, η παρουσία, σε ασθενή που προσκομίζεται στο Νοσοκομείο με συγχυτική κατάσταση, ανεργμηνευτων κοιλιακών αλγών ή οξείας οσφυαλγίας, υπερπυρεξίας ή συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας και αγγειακού collapsus, θα πρέπει να στρέψει τη σκέψη στη διάγνωση της οξείας αιμορραγίας των επινεφριδίων και να εφαρμόζεται αμέσως εντατική θεραπευτική αγωγή.

### Κύρια εργαστηριακά ευρήματα

Παρατηρούνται υπονατρία, υπερχλωρίαια, υπογλυκαιμία και ουραιμία (η τελευταία από την αφυδάτωση και την ελάττωση του όγκου αίματος). Συνήθη επίσης ευρήματα είναι η λεμφοκυττάρωση, η αύξηση του αιματοκρίτη και ο αυξημένος απόλυτος αριθμός των ηωσινοφίλων του αίματος (χρήσι-

μο διαφορικό στοιχείο δεδομένου ότι σε άλλες επείγουσες καταστάσεις αυξημένης καταπόνησης του οργανισμού τα ηωσινόφιλα εξαφανίζονται). Διαγνωστικά της πρωτογενούς ΦΕΑ ευρήματα είναι τα πολύ χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης και τα πολύ αυξημένα επίπεδα ACTH πλάσματος (συνήθως άνω των 200pg/ml) και η μη απάντηση στην ταχεία δοκιμασία διέγερσης του επινεφριδικού φλοιού με κορτικοτροπίνη (ACTH) (πίνακας 3).

Η ταχεία δοκιμασία διέγερσης του επινεφριδικού φλοιού με συνθετική κορτικοτροπίνη ACTH<sub>1-24</sub> (τετρακοσακτρίνη, Synacthen, Cortrosyn) 250μg ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς (δείγματα αίματος σε χρόνους (0', 30', 60') αποτελεί τη δοκιμασία εκλογής για τη διάγνωση της ΦΕΑ (εφόσον βεβαίως το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς και δεν έχει χορηγηθεί ακόμα υδροκορτιζόνη ως αρχική θεραπεία, οπότε δεν μπορούν να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα της δοκιμασίας). Επίπεδα κορτιζόλης ορού άνω των 20μg/dL, σε οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, αποκλείουν σχεδόν με βεβαιότητα την ΦΕΑ. Βασικές τιμές κορτιζόλης ορού  $\leq 5\mu\text{g/dL}$  και 30' μετά την ένεση της ACTH μικρή ή μέτρια αύξηση και οπωσδήποτε τιμή κορτιζόλης  $< 18\mu\text{g/dL}$ , ενισχύει σημαντικά τη διάγνωση της ΦΕΑ. Οριακές αυξήσεις της κορτιζόλης αίματος στη δοκιμασία διέγερσης με ACTH δεν αποκλείουν τη διάγνωση της ΦΕΑ, καθόσον ενδέχεται ο ασθενής να πάσχει από μερική ΦΕΑ (βλ. διαγνωστικό διάγραμμα ΦΕΑ)

Στην οξεία ΦΕΑ ο απεικονιστικός έλεγχος των επινεφριδίων με υπολογιστική ή μαγνητική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην αιτιολογική διάγνωση της ΦΕΑ. Η απώρευση αποπιτανώσεων στα επινεφρίδια είναι ενδεικτική της φυματιώδους αιτιολογίας της ΦΕΑ (νόσος Addison). Η ατροφία των επινεφριδίων είναι συμβατή με την αυτοάνοσο φύση της ΦΕΑ. Η αύξηση των διαστάσεων των επινεφριδίων είναι χαρακτηριστική της φυματίωσης (στην υποξεία φάση της νόσου), των μυκητιασικών λοιμώξεων, της μεταστατικής νόσου και της επινεφριδικής αιμορραγίας και του AIDS.

Στην οξεία ΦΕΑ η διάγνωση θα πρέπει να βασισθεί στην κλινική και μόνο εικόνα του ασθενούς.

Βεβαίως, γίνεται άμεση λήψη αίματος για την επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης, η θεραπευτική όμως αγωγή αρχίζει αμέσως και χωρίς να αναμένονται τα αποτελέσματα των αιματολογικών, βιοχημικών και ορμονολογικών εξετάσεων (βλ. διαγνωστικό διάγραμμα).

### Θεραπευτική αγωγή

**1ος κανόνας:** Η θεραπεία αρχίζει αμέσως με την κλινική και μόνο εντύπωση της παρουσίας της οξείας ΦΕΑ και είναι εντατική.

**2ος κανόνας:** Προτιμότερο να είσαι υπερβολικός, παρά συντηρητικός, στη θεραπευτική αγωγή της οξείας ΦΕΑ.

Στην θεραπεία της οξείας ΦΕΑ περιλαμβάνονται:

(α) Η άμεση χορήγηση γλυκοκορτικοειδών. Χρησιμοποιείται η κορτιζόλη και όχι η κορτιζόνη η οποία χορηγείται ενδομυϊκώς, έχει βραδεία απορρόφηση και για να δράσει πρέπει να μετατραπεί στο ήπαρ σε κορτιζόλη.

(β) Η επανυδάτωση, η διόρθωση του χαμηλού όγκου αίματος και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

(γ) Η αντιμετώπιση του εκλυτικού παράγοντα της οξείας ΦΕΑ (π.χ. λοίμωξη).

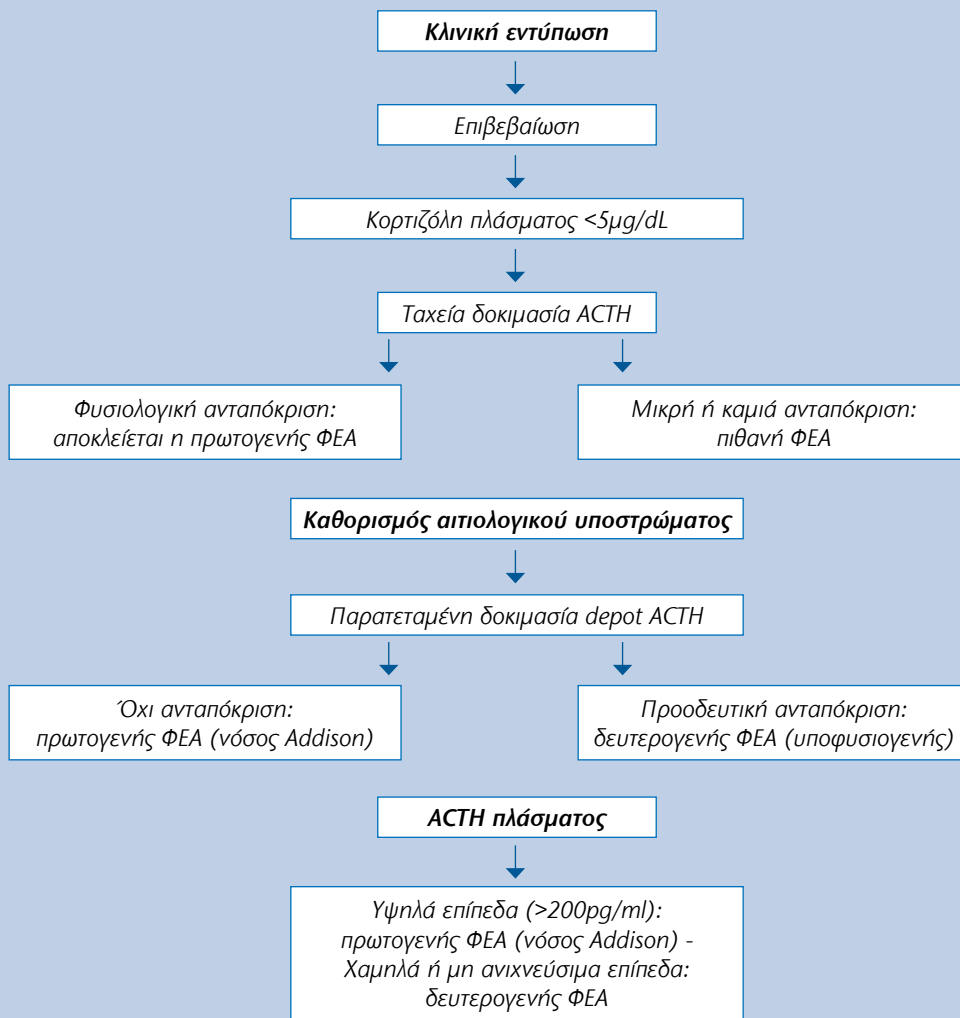
(δ) Γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

Η θεραπεία αρχίζει με τη χορήγηση ενδοφλεβίως φυσιολογικού ορού και γλυκόζης (5%) και κορτιζόλης (υδροκορτιζόνης) σε υδατοδιαλυτή μορφή (σουξινική νατριούχος υδροκορτιζόνη, solu-cortef), σε μεγάλες δόσεις. Η υδροκορτιζόνη σε μεγάλες δόσεις έχει επαρκή αλατοκορτικοειδική ενέργεια και καλύπτει τις ανάγκες του οργανισμού σε αλατοκορτικοειδή. Τα τελευταία χορηγούνται όταν η δοσολογία κορτιζόνης μειωθεί στις ανάγκες της θεραπείας υποκατάστασης.

Η θεραπεία αρχίζει με την άμεση και ταχεία ενδοφλέβια έγχυση 100mg υδροκορτιζόνης που ακολουθείται από τη συνεχή έγχυση 100mg υδροκορτιζόνης ανά 6ωρο (ή 8ωρο, ανάλογα με τη βαρύτητα της κατάστασης του ασθενούς) στα υγρά που χορηγούνται ενδο-



### Διαγνωστικό διάγραμμα φλοιο-επινεφριδικής ανεπάρκειας



φλεβίως (διάλυμα γλυκόζης 5% σε φυσιολογικό ορό). Η ενδοφλέβια χορήγηση υδροκορτιζόνης συνεχίζεται με τις ίδιες ή μειωμένες δόσεις (50mg ανά 6ωρο ή 8ωρο) ανάλογα με την πρόοδο βελτίωσης του ασθενούς για τις επόμενες 48 ώρες. Στις περιπτώσεις ασθενών με βαριά λοίμωξη (σηψαιμία) η χορήγηση των μεγάλων δόσεων υδροκορτιζόνης (100mg/6-8 ώρες) διατηρείται μέχρι σταθεροποίησης της κατάστασής τους. Στη συνέχεια η υδροκορτιζόνη μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα σε δόσεις 50mg/8ωρο για τις επόμενες δύο μέρες. Τελικά, η χορηγούμενη δοσολογία της υδροκορτιζόνης μειώνεται κατά 25mg/

24ωρο, μέχρις ότου η ημερήσια δόση της ορμόνης ταυτιστεί με τη συνήθη δόση υποκατάστασης (30mg/ημερησίως: 20mg το πρωί και 10mg τις εσπερινές ώρες), σε συνδυασμό με αλατοκορτικοειδές (9α-φθόριο-κορτιζόνη, fludrocortisone Acetate, Florinef, συνήθως 0,1mg ημερησίως).

Το θεραπευτικό σχήμα της υδροκορτιζόνης μιμείται τη φυσιολογική «ημερήσια διακύμανση» (circadian rhythm), της έκκρισης της κορτιζόλης. Μερικοί θεωρούν ότι η χορήγηση της υδροκορτιζόνης σε τρεις δόσεις ημερησίως (10mg + 10mg + 10mg, πρωί-μεσημέρι-βράδυ, αντίστοιχα) βελτιώνει περισσότε-

ρο την ποιότητα της ζωής των ατόμων με ΦΕΑ (αίσθημα ευεξίας και αποκατάσταση της ενεργητικότητάς τους στο φυσιολογικό).

Η αλήθεια είναι ότι το θεραπευτικό σχήμα μπορεί να εξατομικεύεται ανάλογα με την υπό θεραπεία κλινική εικόνα του ασθενούς. Έτσι, σε Αδδισωνικούς που παραπονούνται για κόπωση, ναυτία και εμμονή της μελανοδερμίας (σημείο που υποδηλώνει ανεπαρκή καταστολή της ACTH) το θεραπευτικό σχήμα των τριών δόσεων της υδροκορτιζόνης ημερησίως εξαφανίζει τα παραπάνω συμπτώματα και μειώνει σημαντικά το βαθμό της μελανοδερ-

μίας. Σε άλλους ασθενείς που δεν ανέχονται τη βραδινή δόση υδροκορτιζόνης (τους προκαλεί αιπνία), θα πρέπει η τελευταία δόση του φαρμάκου να χορηγείται στις απογευματινές ώρες (4.00-5.00μ.μ.).

Στις γυναίκες με νόσο του Addison, συνιστάται η επιπλέον χορήγηση της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA), σε δόση 50mg ημερησίως από το στόμα, ως θεραπεία υποκατάστασης των επινεφριδικών ανδρογόνων. Η χορήγησή της βελτιώνει σημαντικά το αίσθημα ευεξίας, τη σεξουαλικότητα και γενικά την ψυχολογική τους διάθεση.

Επιπλοκές της εντατικής θεραπείας μπορεί να προκύψουν από την υπερυδάτωση (υπέρταση, εγκεφαλικό οίδημα, πνευμονικό οίδημα) και την υποκαλιαιμία (χαλαρή παράλυση).

Στη θεραπεία υποκατάστασης παρακολουθούνται κατά τακτά χρονικά διαστήματα το βάρος του σώματος, η αρτηριακή πίεση, οι ηλεκτρολύτες του αίματος και η δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος. Με τον προσδιορισμό της τελευταίας ελέγχεται η δόσολογία του αλατοκορτικοειδούς (επαρκής θεραπεία υποκατάστασης θεωρείται όταν τα επίπεδα της ρενίνης σε όρθια θέση είναι <5ng/ml/ώρα). Σε καταστάσεις stress γίνεται προσαρμογή της δόσολογίας της υδροκορτιζόνης με αύξηση των χορηγούμενων δόσεων ανάλογα με το μέγεθος του στρεσογόνου παράγοντα (2πλασιασμός - 10πλασιασμός της δόσολογίας της θεραπείας υποκατάστασης).

### Πρόληψη της οξείας ΦΕΑ

Αποτρεπτικά μέσα εξέλιξης της οξείας ΦΕΑ σε ασθενείς με νόσο του Addison είναι, κατά κύριο λόγο, η καλή εκπαίδευση του πάσχοντος από τη νόσο. Ο ασθενής θα πρέπει να κατανοήσει την αναγκαιότητα της διαβίου θεραπείας και της προσαρμογής (αύξηση) των δόσεων των κορτικοστεροειδών σε καταστάσεις stress (π.χ. λοίμωξη,

χειρουργικές επεμβάσεις, κ.λπ.). Επίσης, θα πρέπει να έχει πάντα μαζί του μια «Ταυτότητα Κορτικοστεροειδών», στην οποία να αναγράφονται εκτός από το ονοματεπώνυμό του, το όνομα και το τηλέφωνο του γιατρού του, η νόσος από την οποία πάσχει και η δόσολογία του κορτικοστεροειδούς που παίρνει. Ακόμη πολύ χρήσιμο είναι ένα βραχιόλι στο οποίο να αναγράφεται η νόσος του και το οποίο δεν πρέπει να το αποχωρίζεται ποτέ (σωτήριο σε περίπτωση απώλειας συνείδησης από ατύχημα ή άλλους νοσηρούς ή τραυματικούς παράγοντες).

### Βιβλιογραφία

- Amador E. Adrenal hemorrhage during anticoagulant therapy. *Ann Intern Med* 1965; 63:559.
- Arlt W et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341(14):1013-9.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361:1881-93.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal Insufficiency (Seminar). *Lancet* 2003; 361:1881-93.
- Betterle C, Dal Pra D, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23:327-64.
- Carrwright KAV. Early management of meningococcal disease. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13(3):661.
- Chrousos GP, Detera-Wadleigh SD, Karl M. Syndromes of glyccorticoid resistance. *Ann Intern Med* 1993; 119:1113.
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332:1351-62.
- Cohan P et al. Acute secondary adrenal Insufficiency after traumatic brain injury: A prospective study. *Crit Care Med* 2005; 33(10):2358-66.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348:727-34.
- Davis J and Sheppard M. Acute adrenal crisis precipitated by thyroxine. *BMJ (Clin Res Ed)* 1986; 292:1595.
- Διαμάντη-Κανδαράκη Ε, Ντάβος Π. Ενδοκρινικές διαταραχές στο σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας. *Ιατρική* 1997; 71(5):433-41.
- Hahner S, Arlt W, Allolio B. Die Nebennieren-krise. Diagnostisches und therapeutisches Management der akuten Nebennieren-rindeninsuffizienz. *Der Internist* 2003; 44:1243-52.
- Hany R, Auzingen G, Wendon J. The clinical importance of adrenal Insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002; 36:395-402.
- Howlett TA. Endocrine Disease – The Glucocorticoid Axis: Addison's disease – Hypoadrenalism. In: *Clinical Medicine, Sixth Edition*, Kumar P & Clark M. (Editors), Elsevier Saunders, 2005. Chapter 18, p. 1082-1085.

- Κούτρας ΔΑ. Εισαγωγή στην Ενδοκρινολογία. Κεφ. 8, Φλοιός Επινεφριδίων. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασσαλίδης, Αθήνα, 1983.
- Lead Article. Adrenal haemorrhage, apoplexy and infarction. *Lancet* 1976; 2:295.
- Linos D, Van Heerden J. Adrenal Glands, Diagnostic Aspects and Surgical Therapy. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2005.
- Μαστοράκος Γ, Χρούσος Γ. Φυσιολογία του φλοιού των επινεφριδίων. Στο: Βασική Ενδοκρινολογία. ΔΑ Κούτρας, ΔΑ Αδαμόπουλος, ΣΑ Ράπτης, ΑΜ Σουβατζόγλου. Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνου, Μαρία Γ. Παρισιάνου, Αθήνα 1994, σελ. 384-93.
- Μαστοράκος Γ, Χρούσος Γ, Καμηλάρης Θ, Αλεβιζάκη Μ, Σουβατζόγλου Α. Τα φλοιοεπινεφριδικά Νοσήματα. Στο: Βασική Ενδοκρινολογία. ΔΑ Κούτρας, ΔΑ Αδαμόπουλος, ΣΑ Ράπτης, ΑΜ Σουβατζόγλου. Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνου, Μαρία Γ. Παρισιάνου, Αθήνα 1994; 394-407.
- Migeon CJ et al. Study of adrenal function in children with meningitis. *Pediatrics* 1967; 40:163.
- Μπατρίνος Μ. Σύγχρονη Ενδοκρινολογία – Κεφάλαιο 6ο: Φλοιός επινεφριδίων. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασσαλίδης, Αθήνα 1999, σελ. 263-338.
- Oelkers W. Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335:1206.
- Pavlatos F, Kelaidis E, Benos S. Adrenal function tested with Tetracosactin Depot. *Lancet* 1971; 1:807-8 (Letter to the Editor).
- Παυλάτος Χ. Φώτιος. Φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια (ιδία από απόψεως μεθόδων διερευνησεως). *Ιατρική* 1968; 14:155-169.
- Παυλάτος Χ. Φώτιος. Νοσήματα των επινεφριδίων. *Νοσολογία Γ. Δαίκου*, 1971; 642-62.
- Παυλάτος Χ. Φώτιος. Επείγοντα διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα παθήσεων των επινεφριδίων. *Ιατρική* 1971; 20:215-31.
- Παυλάτος ΦΧ. Ενδοκρινείς Αδένες – Επινεφρίδια. Στο: Αξιολόγηση Εργαστηριακών Εξετάσεων. Κεφάλαιο 6β. σελ. 202-251. Α΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών (Υπεύθυνος Έκδοσης: Καθηγ. Δ. Λουκόπουλος). Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασσαλίδης, Αθήνα 1998.
- Provansale JM, Ortel TL, Nelson RC. Adrenal hemorrhage in patients with primary antiphospholipid syndrome: Imaging findings. *AJR Am J Rontgenol* 1995; 165:361.
- Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass JA. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol* 1999; 51:181-8.
- Schroeder S, Wichers M, Klingmuller D, et al. The hypothalamic – pituitary – adrenal axis of patients with severe sepsis: altered response to corticotrophin-releasing hormone. *Crit Care Med* 2001; 29:310-6.
- Schulte H, Chrousos GP, Avgerinos P, et al. The corticotropin-releasing hormone stimulation test: A possible aid in the evaluation of patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:1064.
- Soni A et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: Incidence, outcome and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995; 98:266.
- Vella A, Nippoldt TB, Morris III, JC. Adrenal Hemorrhage: A 25-Year Experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proceedings*, Feb. 2001; 76, 2; Health & Medical Complete, p. 161-168.
- Zaloga GP. Sepsis-induced adrenal deficiency syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29:688-90.
- Zaloga GP, Marik P. Hypothalamic – pituitary – adrenal insufficiency. *Crit Care Clin* 2001; 17:25.