

Υποφυσιακή ανεπάρκεια στον ενήλικα

*Αλεξάνδρα Χρυσουλίδου, Στυλιανός Μανδάνας,
Λεμονιά Μαθιοπούλου*

1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ως υποφυσιακή ανεπάρκεια (ΥΑ) ορίζεται η ανεπάρκεια μίας ή περισσότερων ορμονών της υπόφυσης (μεμονωμένη ή πολλαπλή ανεπάρκεια, αντίστοιχα) που αφορά στη λειτουργία της πρόσθιας υπόφυσης (αδενοϋπόφυσης) ή της οπίσθιας υπόφυσης (νευροϋπόφυσης) ή και των δύο. Η ΥΑ μπορεί να προκληθεί από ποικίλα αίτια που συνήθως εντοπίζονται στην υποφυσιακή και περι-υποφυσιακή περιοχή και λιγότερο συχνά από συστηματικά νοσήματα.

Η επίπτωση της ΥΑ είναι περίπου 40 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος¹. Η πολλαπλή ανεπάρκεια ορμονών (>3 τον αριθμό) αποτελεί τις μισές περιπτώσεις ΥΑ και δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα μεταξύ των φύλων.

2. ΑΙΤΙΑ ΥΑ

Συνολικά, τα αίτια ΥΑ φαίνονται στον Πίνακα 1.

2.1. Όγκοι υπόφυσης

Τα αδενώματα της υπόφυσης αποτελούν την πιο συχνή αιτία ανεπάρκειας μίας ή περισσότερων υποφυσιακών ορμονών, με τα μη λειτουργικά αδενώματα να αντιπροσωπεύουν το 50% περίπου των περιπτώσεων υποϋποφυσισμού². Τα μακροαδενώματα (μέγεθος >1 cm) σε ποσοστό περίπου 30% συνοδεύονται από ΥΑ, ενώ τα μικροαδενώματα σπάνια οδηγούν σε υποϋποφυσισμό. Παθογενετικοί μηχανισμοί αποτελούν η πίεση και η καταστροφή των παρακείμενων δομών της υπόφυσης καθώς και διαταραχές της αιμάτωσης³. Ο άξονας που επηρεάζεται πιο συχνά είναι ο άξονας της αυξητικής ορμόνης (GH), ακολουθούν οι γοναδοτροπίνες (LH-FSH) κι έπειτα η φλοιοτρόπος (ACTH) και η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH). Η προλακτίνη (PRL) μπορεί να βρίσκεται είτε αυξημένη είτε ελαττωμένη²⁻⁴. Μετά από τη χειρουργική εξαίρεση αδενώματος, η εμφάνιση ΥΑ εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου, από την επέκταση του όγκου στις παρακείμενες δομές, από την εμπειρία του νευροχειρουργού³

Πίνακας 1. Αίτια υποφυσιακής ανεπάρκειας στον ενήλικα.

1. Όγκοι υπόφυσης	Μη λειτουργικά αδενώματα Λειτουργικά αδενώματα Κύστεις, καλοήθεις όγκοι Χειρουργική αφαίρεση Ακτινοβολία
2. Ενδοκρανιακοί όγκοι	Κρανιοφαρυγγίωμα, μηνιγγίωμα Μεταστάσεις στην υπόφυση Χειρουργική αφαίρεση Ακτινοβολία
3. Φλεγμονές - Διηθητικά νοσήματα	Λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα Φυματίωση, μύκητες, παράσιτα Σαρκοείδωση Συστηματικά διηθητικά νοσήματα Απόστημα υπόφυσης
4. Σύνδρομο Sheehan	
5. Υποφυσιακή αποπληξία	
6. Κενό τουρκικό εφίππιο	
7. Κακώσεις κεφαλής	
8. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο- υπαραχνοειδής αιμορραγία	
9. Οπιοειδή - Δηλητήρια	

και από το είδος της επέμβασης, καθώς η διασφηνοειδική προσπέλαση συνοδεύεται από μικρότερο ποσοστό υποϋποφυσισμού σε σχέση με την κρανιοτομή⁵.

2.2. Κρανιοφαρυγγιώματα

Πρόκειται για όγκους με υπερεφφιπιακή ή πιο σπάνια ενδοεφφιπιακή επέκταση, που εμφανίζονται είτε συμπαγείς είτε κυστικοί είτε με συνδυασμό των δύο στοιχείων. Είναι όγκοι με ελάχιστες αναφορές κακοήθειας στη διεθνή βιβλιογραφία. Ωστόσο εμφανίζουν επιθετική συμπεριφορά με επέκταση στις παρακείμενες δομές του εγκεφάλου, οδηγώντας σε μεγάλο ποσοστό σε ΥΑ, κυρίως σε ανεπάρκεια της GH και των γοναδοτροπινών. Οι ήδη εγκατεστημένες ορμονικές ανεπάρκειες σπάνια ανατάσσονται μετά από χειρουργική επέμβαση, ενώ η χειρουργική εξαίρεση ενός κρανιοφαρυγγιώματος μπορεί να προκαλέσει υποϋποφυσισμό που δεν προϋπήρχε². Άλλοι σπάνιοι ενδοκρανιακοί όγκοι που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ΥΑ είναι το μηνιγγίωμα, το γερμίνωμα, το γλοίωμα και το χόρδωμα^{6,7}. Η υπόφυση αποτελεί πολύ σπάνια εντόπιση για την εμφάνιση μεταστάσεων με την εκδήλωση άποιου διαβήτη ή/και πανυποϋποφυσισμού (πρωτοπαθής εστία κυρίως στο μαστό, στον πνεύμονα ή στο έντερο)⁸.

2.3. Ακτινοθεραπεία

Ο υποϋποφυσισμός αποτελεί μία χρόνια και προοδευτικά εξελισσόμενη επιπλοκή της ακτινοθεραπείας για αδενώματα της υπόφυσης, για παραεπιπιακούς όγκους, για ρινοφαρυγγικά καρκινώματα ή για αιματολογικά νοσήματα. Η ακτινοθεραπεία οδηγεί σε βλάβη του κυτταρικού DNA των κυττάρων της υπόφυσης, σε εκφυλιστικές αλλοιώσεις των νευρογλοιακών κυττάρων (στερώνοντας έτσι το απαραίτητο τροφικό υπόστρωμα) και σε μικρο-αγγειακές διαταραχές. Η ακτινοβολία προκαλεί καταστροφή κυρίως των τριχοειδών αγγείων: οδηγεί σε αυξημένη κυτταρική διαπερατότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενδοκυττάριο οίδημα, αποκόλλησή τους από τη βασική μεμβράνη τους και τελικά σε ρήξη του τοιχώματος των τριχοειδών^{2,9,10}.

Η ακτινοθεραπεία οδηγεί κυρίως σε ανεπάρκεια της GH, ακολουθούν οι γοναδοτροπίνες, λιγότερο επηρεάζονται η TSH και η ACTH, ενώ η εμφάνιση άποιου διαβήτη είναι σπάνια^{9,10}. Σημαντικό ρόλο παίζουν ο τύπος και το μέγεθος της ακτινοβολίας, ενώ υποϋποφυσισμός μπορεί να εκδηλωθεί και 20 χρόνια αργότερα από την ακτινοθεραπεία².

2.4. Υποφυσίτιδα

Υπάρχουν δύο μορφές, η πρωτοπαθής και η δευτεροπαθής.

Η πρωτοπαθής μορφή ταξινομείται ανάλογα με τα ιστολογικά ευρήματα σε λεμφοκυτταρική, κοκκιωματώδη και ξανθωματώδη υποφυσίτιδα. Επιπλέον ανάλογα με τους ιστούς που προσβάλλει μπορεί να διακριθεί σε αδενοϋποφυσίτιδα, σε χοανοϋποφυσίτιδα και σε πανυποφυσίτιδα^{11,12}. Πιο συχνή είναι η λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από διάχυτη διήθηση της υπόφυσης κυρίως από λεμφοκύτταρα με λίγα πλασματοκύτταρα και μακροφάγα και μερικές φορές από ουδετερόφιλα και εωσινόφιλα πολυπύρρηνα κύτταρα με παρουσία ίνωσης¹². Παλιότερα θεωρούνταν σπάνια νόσος, ωστόσο τα τελευταία έτη έχουν αυξηθεί σημαντικά τα καταγεγραμμένα περιστατικά, συνεπεία της βελτίωσης των απεικονιστικών μεθόδων. Θεωρείται αυτοάνοσης αιτιολογίας και προσβάλλει κυρίως γυναίκες νεαρής ηλικίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αμέσως μετά τον τοκετό¹³. Εκδηλώνεται με νευρολογικές, οφθαλμολογικές διαταραχές ή/και με ανεπάρκεια των ορμονών της υπόφυσης, με πρωιμότερη και πιο συχνή την επίπτωση στην ACTH¹⁴. Οι υπόλοιπες μορφές υποφυσίτιδας είναι ιδιαίτερα σπάνιες, με μεμονωμένες αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία¹².

Η δευτεροπαθής μορφή αποτελεί αποτέλεσμα κάποιας άλλης συστηματικής φλεγμονώδους ή τοπικής νεοπλασματικής εξεργασίας ή συνέπεια θεραπείας με αντινεοπλασματικούς παράγοντες^{11,15}.

2.5. Διηθητικά νοσήματα

Ελάχιστες περιπτώσεις φυματίωσης με προσβολή της υπόφυσης και πανυποϋποφυσισμό αναφέρονται στη βιβλιογραφία¹⁶. Η προσβολή της υπόφυσης από μύκητες είναι επίσης σπάνια και περιλαμβάνει κυρίως τρεις παθογενετικούς μηχανισμούς, την αιματογενή διασπορά, την επέκταση από παρακείμενες δομές και την ιατρογε-

νή επιμόλυνση. Συνήθως προκαλείται ανεπάρκεια στις γοναδοτροπίνες και άποιος διαβήτης^{17,18}. Η νευροσαρκοείδωση εκδηλώνεται συνήθως με ανεπάρκεια ADH και με υπερπρολακτιναιμία με τις ορμονικές βλάβες να μην είναι αναστρέψιμες ακόμα και μετά τη θεραπεία¹⁹. Ανεπάρκεια μίας ή περισσότερων ορμονών της υπόφυσης μπορεί σπάνια να προκληθεί στην κοκκιωμάτωση Wegener, στη νόσο Takayasu, στην ιστιοκυττάρωση ή στη νόσο Crohn¹⁴. Τέλος το απόστημα υπόφυσης είναι εξαιρετικά σπάνιο, αλλά δυνητικά θανατηφόρο και οδηγεί συνήθως σε πανυποϋποφυσισμό¹⁴.

2.6. Σύνδρομο Sheehan

Πρόκειται για ισχαιμική νέκρωση της υπόφυσης αποτέλεσμα σοβαρής υπότασης ή shock κατόπιν αιμορραγίας κατά τη διάρκεια ή μετά από τοκετό. Στις αναπτυσσόμενες χώρες εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό αίτιο ΥΑ. Ως παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί η αύξηση του μεγέθους της υπόφυσης κατά τη διάρκεια της κύησης, ο αγγειόσπασμος των υποφυσιακών αρτηριών μετά από μαζική αιμορραγία κατά τον τοκετό και ο σχηματισμός θρόμβων²⁰. Επιπλέον η συμμετοχή κι ενός αυτοάνοσου υποστρώματος στην εκδήλωση της νόσου ενισχύεται από την ανεύρεση αντισωμάτων έναντι της υπόφυσης ή/και του υποθαλάμου στον ορό ορισμένων ασθενών κι από το γεγονός ότι μπορεί να εμφανιστεί αρκετά έτη μετά από τον τελευταίο τοκετό²¹. Εκδηλώνεται με αδυναμία θηλασμού, με αμηνόρροια και με ΥΑ όλων των ορμονών, κυρίως όμως της GH²⁰.

2.7. Αποπληξία ή αιμορραγία της υπόφυσης

Η αιφνίδια αιμορραγία εντός της υπόφυσης ονομάζεται υποφυσιακή αποπληξία κι αποτελεί μία εξαιρετικά επείγουσα κατάσταση, απειλητική για τη ζωή. Συνήθως εκδηλώνεται ως αιμορραγία εντός υποφυσιακού αδενώματος με συνυπάρχοντες προδιαθεσικούς παράγοντες το τραύμα κεφαλής, τις μεταβολές αρτηριακής πίεσης, την εγκυμοσύνη, την προηγηθείσα ακτινοβολία ή τη χρήση αντιπηκτικών. Οι ασθενείς εμφανίζονται με αιφνίδια κι έντονη κεφαλαλγία, με οφθαλμοπληγία και με ΥΑ ποικίλου βαθμού με κυριότερη και πιο επικίνδυνη την ανεπάρκεια ACTH²².

2.8. Κενό τουρκικό εφίππιο

Χαρακτηρίζεται από κοίλωση του υπαραχνοειδούς χώρου εντός του τουρκικού εφίππιου σε συνδυασμό με κάποιου βαθμού επιτέδωση της υπόφυσης. Ταξινομείται σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές. Στην περίπτωση του πρωτοπαθούς έχουν προταθεί διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί, όπως ατελής συγγενής σχηματισμός του υποφυσιακού διαφράγματος και αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Το δευτεροπαθές οφείλεται σε ποικίλα αίτια, όπως σε θεραπεία αδενώματος υπόφυσης, σε τραυματισμούς, σε φλεγμονές ή στο σύνδρομο Sheehan. Η πιο συχνή αιτία είναι βλάβη της υπόφυσης και σπανιότερα του υποθαλάμου. Στους περισσότερους ασθενείς η διάγνωση τίθεται τυχαία, ενώ το 20-50% των ασθενών έχουν ενδοκρινολογική διαταραχή²³.

2.9. Κακώσεις κεφαλής

Οι κακώσεις της κεφαλής ευθύνονται για αρκετές περιπτώσεις ΥΑ όχι μόνο λόγω της μηχανικής κάκωσης αλλά και λόγω δευτεροπαθών γεγονότων, όπως υποξία, υπόταση, αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης και αλλαγές στην εγκεφαλική αιματική ροή²⁴. Ο τύπος και η σοβαρότητα της κάκωσης καθώς και το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της ΥΑ, με κυριότερη επίδραση στις γοναδοτροπίνες, στην GH και στην ACTH^{25,26}.

2.10. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και υπαραχνοειδής αιμορραγία

Και οι δύο παθολογικές οντότητες (κυρίως η υπαραχνοειδής αιμορραγία) συνδέονται με ανεπάρκεια μίας υποφυσιακής ορμόνης στις περισσότερες περιπτώσεις, με κυριότερες τις ανεπάρκειες της GH και της ACTH^{27,28}.

2.11. Οπιοειδή και δηλητήρια

Η μακροχρόνια χρήση οπιοειδών έχει μελετηθεί στον άξονα υποθάλαμος- υπόφυση- γονάδες, καθώς έχει συνδεθεί με περιπτώσεις υπογοναδισμού. Τα οπιοειδή προκαλούν κυρίως μείωση της LH, καθώς δρουν ανασταλτικά αφενός στην έκκριση της GnRH, αφετέρου στην αρνητική αλληλορύθμιση των στεροειδών ορμονών στην LH²⁹. Επιπλέον οδηγούν σε αύξηση της TSH, ενώ αντικρουόμενα συμπεράσματα έχουν προκύψει για την δράση τους στις άλλες ορμόνες της υπόφυσης³⁰.

Έχουν αναφερθεί 49 περιπτώσεις οξείας και χρόνιας υποφυσιακής ανεπάρκειας μετά από τσίμπημα φιδιού (οχιά του Russell) το οποίο διαβίει σε 10 χώρες της Νότιας και Νοτιο-Ανατολικής Ασίας³¹.

3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΥΑ

Η κλινική εικόνα^{3,32} ποικίλει ανάλογα με την ή τις υποκείμενες ανεπάρκειες ορμονών, και παρουσιάζεται συνοπτικά στον Πίνακα 2. Η ΥΑ έχει πολλαπλές επιπτώσεις στη φυσική κατάσταση και στην ψυχική σφαίρα των ασθενών, οι οποίες μπορεί να μην αποκατασταθούν πλήρως με τη θεραπευτική αγωγή.

4. ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΑ

Η ΥΑ έχει ενοχοποιηθεί, ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, για την αυξημένη θνητότητα των ασθενών με ΥΑ, κυρίως από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια³³ και ιδιαίτερα στις γυναίκες ασθενείς. Κατά την πρώτη περιγραφή του φαινομένου αυτού το 1990, το SMR (standardized mortality ratio) βρέθηκε αυξημένο στο 1.81 στους ασθενείς με ΥΑ (1,47 στους άνδρες ασθενείς και 2,82 στις γυναίκες). Μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν την αρχική αυτή παρατήρηση^{34,35}. Ο θάνατος στους ασθενείς αυτούς οφείλονταν, εκτός από εγκεφαλικά και σε καρδιαγγειακά επεισόδια και σε αναπνευστικά νοσήματα. Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί δεν έχουν εξακριβωθεί πλήρως. Επιβαρυντικοί παράγοντες για την αύξηση των αγγειακών συμβαμάτων αποτελούν: α) η ανεπάρκεια GH, η οποία με τις μεταβολές στη σύσταση σώματος (αύξηση

Πίνακας 2. Σημεία και συμπτώματα υποφυσιακής ανεπάρκειας στον ενήλικα.

Ορμόνη που ανεπαρκεί	Κλινική εικόνα
ACTH	Κόπωση, αδυναμία, ανορεξία, ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, πυρετός, υπογλυκαιμία, υπόταση, αγγειακό collapsus, shock Μειωμένη τρίχωση μασχάλης κι εφηβαίου σε γυναίκες Απουσία αφυδάτωσης, απώλειας άλατος και μελάγχρωσης
GH	Κακή ποιότητα ζωής, μειωμένο αίσθημα ευεξίας, διαταραχές ύπνου Μειωμένη ενέργεια, μειωμένη μυϊκή μάζα, αυξημένη εναπόθεση λίπους, μειωμένη εφίδρωση, μειωμένη οστική πυκνότητα Αυξημένη συχνότητα αγγειακών συμβαμάτων
TSH	Κόπωση, αύξηση βάρους, δυσανεξία στο κρύο, ξηρό δέρμα, βραδυκαρδία, δυσκοιλιότητα, ψυχοκινητική επιβράδυνση Απουσία βρογχοκήλης
LH- FSH	Άνδρες: στυτική δυσλειτουργία, ελάττωση της libido, υπογονιμότητα, μαλακοί όρχεις, μειωμένη μυϊκή μάζα, , μειωμένη ενέργεια, μειωμένη οστική μάζα Γυναίκες: oligo/αμηνόρροια, δυσπαρεύνια, μειωμένη libido, υπογονιμότητα, μειωμένη οστική μάζα
ADH	Πολυουρία, νυκτουρία, πολυδιψία
PRL	Αδυναμία θηλασμού

ACTH: φλοιοτρόπος ορμόνη, GH: αυξητική ορμόνη, TSH: θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, LH: ωχρινοτρόπος ορμόνη, FSH: ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, ADH: αντιδιουρητική ορμόνη, PRL: προλακτίνη.

σπλαχνικού λίπους, κεντρική παχυσαρκία) και τις διαταραχές λιπιδίων που προκαλεί, έχει ενοχοποιηθεί ως η κύρια ανεπάρκεια που αυξάνει τα αγγειακά επεισόδια³⁶, β) η ακτινοθεραπεία, που μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο αγγειακό τοίχωμα³⁷ και γ) η θεραπεία υποκατάστασης των ασθενών με γλυκοκορτικοειδή, η οποία στο ημερήσιο σχήμα των 30 mg υδροκορτιζόνης, αποτελεί υπερ-δοσολογία.

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΥΑ

Η διάγνωση της ανεπάρκειας μίας ή περισσότερων ορμονών της υπόφυσης, θα τεθεί με προσδιορισμό των επιπέδων τους στο αίμα. Για ορισμένες ορμόνες (LH-FSH, PRL και TSH) ο προσδιορισμός τους με μια πρωινή αιμοληψία θεωρείται αντιπροσωπευτικός και διαγνωστικός της επάρκειας τους. Λόγω όμως της περιοδικότητας και της κατά ώσεις έκκρισης άλλων ορμονών (ACTH, GH) απαιτούνται δυναμικές διεγερτικές δοκιμασίες που θα προσδιορίσουν την τυχόν ανεπάρκειά τους. Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η ανεπάρκεια ορμονών όπως η ACTH³⁸, η TSH³⁹ αλλά και η ADH⁴⁰ δυνατόν να αποβούν μοιραίες για τη ζωή του ασθενούς, αντιλαμβάνεται κανείς ότι είναι σημαντικό να τεθεί έγκαιρα η διάγνωση ώστε να λάβει ο ασθενής την αντίστοιχη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης το συντομότερο.

Ο γενικός κανόνας είναι ότι η ανεύρεση χαμηλών επιπέδων μιας υποφυσιακής ορμόνης σε συνδυασμό πάντα με χαμηλά επίπεδα της ορμόνης του αδένα- στόχου

θεωρείται ενδεικτική υποφυσιακής ανεπάρκειας⁴¹. Χαμηλά επίπεδα της ορμόνης του αδένος στόχου με φυσιολογική την αντίστοιχη υποφυσιακή ορμόνη είναι επίσης ενδεικτικά υποϋποφυσισμού⁴².

5.1. Ανεπάρκεια ACTH

Πρωινή τιμή κορτιζόλης <100 nmol/l είναι ενδεικτική επινεφριδιακής ανεπάρκειας ενώ τιμές βασικής κορτιζόλης >500 nmol/l αποκλείουν τη ανεπάρκεια. Για τις ενδιάμεσες τιμές, δυναμικές δοκιμασίες απαιτούνται όταν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις. Η δοκιμασία υπογλυκαιμίας (insulin tolerance test, ITT) θεωρείται ως η πλέον αξιόπιστη για να τεθεί η διάγνωση της ανεπάρκειας ACTH³⁸. Η υπογλυκαιμία (γλυκόζη πλάσματος <40 mg/dl μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης κατά το ITT σε δόση 0,05-0,2 U/kg ΒΣ) αποτελεί το πλέον ισχυρό ερέθισμα για την ενεργοποίηση του υποθάλαμο-υπόφυση-επινεφριδιακού άξονα (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis) και μπορεί παράλληλα να ελεγχθεί και η ανεπάρκεια GH. Η πρόκληση υπογλυκαιμίας είναι εξαιρετικά δυσάρεστη για τον ασθενή και αντενδείκνυται σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, επιληπτικών κρίσεων, υποθυρεοειδισμού και κορτιζόλης <100 nmol/l. Η δοκιμασία αυτή ευλόγως απαιτεί συνεχώς την παρουσία γιατρού. Επίπεδα κορτιζόλης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας >500 nmol/l (ή 550 nmol/l κατά άλλους) είναι ενδεικτικά φυσιολογικής λειτουργίας του HPA άξονα.

Η δοκιμασία με 250 μ g ACTH (1-24, Synacthen test) αποτελεί το τεστ εκλογής, εξαιτίας της μικρής διάρκειάς του (1 ώρα), της καλής ανεκτικότητας από τους ασθενείς και των συγκρίσιμων αποτελεσμάτων του με το ITT. Παραμένει υπό συζήτηση και από πολλούς αμφισβητείται το κατά πόσον το μικρό Synacthen test (1 μ g) υπερτερεί σε ευαισθησία για τη διάγνωση της δευτεροπαθούς επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Οι τεχνικές δυσκολίες στη χορήγηση του 1 μ g (εμπορικά κυκλοφορεί μόνο το 250 μ g) καθιστούν το 250 μ g test πιο πρακτικό. Ωστόσο, η δοκιμασία Synacthen με 250 μ g έχει ένα σαφή περιορισμό: σε ασθενείς με επινεφριδιακή ανεπάρκεια πρόσφατης έναρξης, μπορεί η απάντηση στη δοκιμασία να βρεθεί φυσιολογική, γιατί δεν έχει εγκατασταθεί η επινεφριδιακή ατροφία και η δόση των 250 μ g είναι υψηλή. Για το λόγο αυτό, μετά από υποφυσεκτομή, η δοκιμασία διενεργείται μετά από περίπου 1,5-2 μήνες.

Η δοκιμασία χορήγησης μετυραπόνης από το στόμα (30 mg/Kg ΒΣ) σε μια δόση τα μεσάνυχτα, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της ανεπάρκειας ACTH. Η μετυραπόνη ως αναστολέας της 11- β υδροξυλάσης, του ενζύμου που καταλύει τη μετατροπή της 11-δεοξυκορτιζόλης (11-DOC) σε κορτιζόλη, αναμένεται να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της 11-DOC σε φυσιολογικά άτομα το επόμενο πρωί (σε επίπεδα υψηλότερα από 7 μ g/dl). Η δοκιμασία αυτή δεν χρησιμοποιείται ευρέως.

5.2. Ανεπάρκεια GH

Η ανεπάρκεια GH συμβαίνει νωρίς στην εξέλιξη του υποϋποφυσισμού. Σαν αποτέλεσμα, σε ασθενείς με ανεπάρκεια των λοιπών υποφυσιακών ορμονών συνδυαζόμενη με χαμηλό IGF-1 (insulin growth factor-1), η ανεπάρκεια GH θεωρείται βέβαιη σε

ποσοστό 99%^{43,44} και δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος. Φυσιολογικά επίπεδα IGF-1 δεν αποκλείουν την ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Μάλιστα τα 2/3 των ασθενών με ανεπάρκεια GH έχουν φυσιολογικό IGF-1.

Η δοκιμασία ITT θεωρείται ως η πιο αξιόπιστη για τον έλεγχο της ανεπάρκειας GH^{45,46}. Επίπεδα GH $\leq 3 \mu\text{g/l}$ κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας θεωρούνται διαγνωστικά ανεπάρκειας. Μία και μόνο δοκιμασία διέγερσης αρκεί να θέσει τη διάγνωση της ανεπάρκειας GH στους ενήλικες⁴⁶. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία διέγερσης με γλυκαγόνη (με διαγνωστικά τα επίπεδα GH $\leq 3 \mu\text{g/L}$). Η γλυκαγόνη χορηγείται σε δόση 1mg ενδομυϊκά και προκαλεί αρχικά υπεργλυκαιμία. Κατά την πτώση της γλυκόζης μετά το δίωρο, διεγείρεται φυσιολογικά η έκκριση GH. Κατά τη δοκιμασία ελέγχεται η GH ανά 30 λεπτά έως και 4 ώρες.

Την τελευταία δεκαετία, χρησιμοποιούνται και οι συνδυασμένες δοκιμασίες με GHRH-αργινίνη και GHRH-GHRP-6. Η GHRH χορηγείται σε δόση 1 $\mu\text{g/kg}$ ενδοφλέβια και η αργινίνη ως διάλυμα με 30 gr ουσίας ενδοφλέβια σε 30 λεπτά. Οι διαγνωστικές τιμές για τη δοκιμασία GHRH-αργινίνη κυμαίνονται σημαντικά ανάλογα με το BMI του ασθενούς (για BMI 25 kg/m^2 ανεπάρκεια ορίζεται όταν η GH $< 11,5 \mu\text{g/l}$, για BMI 25-30 όταν η GH $< 8 \mu\text{g/l}$ και για BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ όταν η GH $< 4,2 \mu\text{g/l}$). Στη δοκιμασία GHRH-GHRP-6 ανεπάρκεια ορίζεται όταν η GH είναι μικρότερη από 10 $\mu\text{g/l}$ ⁴⁵. Οι δοκιμασίες διέγερσης με κλονιδίνη, L-dopa και αργινίνη δε φαίνεται να έχουν θέση στη διάγνωση της ανεπάρκειας GH στους ενήλικες, αν και παλαιότερα χρησιμοποιούνταν⁴⁶. Όσον αφορά τη χορήγηση αργινίνης στη συνδυασμένη δοκιμασία, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή μιας και η εξαγγείωσή της προκαλεί εκτεταμένη νέκρωση δέρματος⁴⁷.

5.3. Ανεπάρκεια TSH

Βασικά επίπεδα TSH κάτω του φυσιολογικού αλλά και εντός φυσιολογικών ορίων με επίπεδα όμως ελεύθερης θυροξίνης ελαττωμένα, θεωρούνται διαγνωστικά κεντρικού υποθυρεοειδισμού. Δυναμική δοκιμασία με TRH (thyrotropin releasing hormone) δεν ενδείκνυται³. Στην πλειοψηφία των ασθενών η T_3 παραμένει φυσιολογική⁴⁸.

5.4. Ανεπάρκεια LH-FSH

Ο προσδιορισμός των επιπέδων των γοναδοτροπινών θα πρέπει να γίνεται πάντοτε με ταυτόχρονο προσδιορισμό της προλακτίνης, δεδομένου ότι η υπερπρολακτιναιμία καταστέλλει τα επίπεδα FSH-LH. Με φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα προλακτίνης αξιολογούνται τα κατεσταλμένα επίπεδα γοναδοτροπινών ως εξής:

Στους άντρες χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα FSH/LH δηλώνουν δευτεροπαθή υπογοναδισμό. Στις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ο υποϋποφυσισμός οδηγεί πάντα σε διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Εργαστηριακή επιβεβαίωση τίθεται με ανεύρεση χαμηλών επιπέδων FSH/LH και οιστραδιόλης. Μετεμμηνοπαυσιακά, ενώ αναμένονται φυσιολογικά αυξημένες τιμές FSH/LH λόγω μειωμένης έκκρισης οιστραδιόλης από τις ωοθήκες, στις γυναίκες αυτές βρίσκονται επίσης χαμηλά επίπεδα FSH/LH⁴⁵. Διεγερτική δοκιμασία με GnRH δεν ενδείκνυται^{3,42}.

5.5. Ανεπάρκεια αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH)

Ο σακχαρώδης διαβήτης ως το πλέον τυπικό αίτιο πολυουρίας θα πρέπει να αποκλειστεί πριν τον έλεγχο για κεντρικό άποιο διαβήτη. Ο συνδυασμός πολυουρίας ($>40\text{ml/kg BΣ}$ το 24ωρο), υπερνατριαιμίας και χαμηλής ωσμωτικότητας ούρων ($<300\text{mOsm/kg}$) δηλώνουν άποιο διαβήτη. Σε περιπτώσεις φυσιολογικών τιμών Na ορού είναι απαραίτητη η δοκιμασία στέρησης ύδατος προκειμένου να τεθεί η διάγνωση. Πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι η θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή φυσιολογικά καταστέλλει την έκκριση ADH⁴⁵.

6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΑ

Η θεραπεία της ΥΑ περιλαμβάνει υποκατάσταση (πολλαπλή ή μεμονωμένη) των υποφυσιακών ορμονών που δεν παράγονται εξαιτίας των νόσων που αναφέρθηκαν ή της θεραπείας που ακολούθησε (χειρουργική θεραπεία, ακτινοθεραπεία, φαρμακευτική αγωγή). Σε ανεπάρκεια ACTH και TSH, πρέπει να χορηγείται πρώτα η υδροκορτιζόνη και σε δεύτερο χρόνο η θυροξίνη, γιατί η έναρξη θυροξίνης σε υποκορτιζολαιμικούς ασθενείς μπορεί να προκαλέσει αδδισονική κρίση λόγω αύξησης της κάθαρσης κορτιζόλης.

6.1. Ανεπάρκεια ACTH

Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή συνήθως περιλαμβάνει τη χορήγηση από του στόματος περίπου 20-30 mg υδροκορτιζόνης (ή σε μερικές χώρες cortisone acetate) σε διαιρεμένες δόσεις (2 ή 3 δόσεις την ημέρα). Η πρώτη δόση λαμβάνεται με την έγερση του ασθενούς (και αποτελεί το 50% της συνολικής δόσης), η δεύτερη περί τις 12 το μεσημέρι και η τρίτη δόση γύρω στις 4-5 το απόγευμα. Λόγω της βραχείας ημίσειας ζωής της υδροκορτιζόνης, οι ασθενείς είναι υποκορτιζολαιμικοί νωρίς το πρωί (όταν φυσιολογικά αρχίζει η ενδογενής έκκριση)⁴² και υπερκορτιζολαιμικοί περί τις 1-2 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου. Ωστόσο, η χρήση άλλων γλυκοκορτικοειδών με μεγαλύτερο χρόνο δράσης όπως η πρεδνιζολόνη ή δεξαμεθαζόνη δε συστήνεται για θεραπεία της ΥΑ. Είναι πεποίθηση πλέον ότι δόσεις περί τα 30 mg υδροκορτιζόνης συνιστούν υπερ-δοσολογία (η ημερήσια παραγωγή κορτιζόλης στο σώμα μας έχει υπολογισθεί στα 5-10 mg/m²)⁴⁹ και η τρέχουσα πρακτική είναι να διατηρούμε τη δόση γύρω στα 20 mg ημερησίως (10-5-5 mg). Σε μερική ανεπάρκεια μικρότερες δόσεις χρησιμοποιούνται.

Θεραπεία με αλατοκορτικοειδή δεν είναι απαραίτητη σε ανεπάρκεια ACTH, όπως συνήθως απαιτείται σε πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με πρωτοπαθή και δευτεροπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια έχει δοκιμασθεί η θεραπεία με DHEA's. Χορηγούνται σε δόσεις 25-50 mg ημερησίως βοηθώντας στην καλή διάθεση και στο αίσθημα ευεξίας των ασθενών⁵⁰. Ωστόσο, επί του παρόντος η χρήση τους δεν έχει γενικευθεί.

Σε καταστάσεις εμπύρετων νοσημάτων, τραυματισμών, χειρουργείων και γενικότερα καταστάσεων που θέτουν τον ασθενή σε κατάσταση stress, η δόση της υδροκορτιζόνης θα πρέπει να αυξάνεται (διπλασιασμός της δόσης για ήπιες καταστάσεις

stress και έως 100-150 mg ημερησίως ενδοφλέβιας υδροκορτιζόνης για επεμβάσεις).

6.2. Ανεπάρκεια GH

Η θεραπεία με GH στους ενήλικες εφαρμόζεται τα τελευταία 20 έτη, μετά τη θεραπευτική χορήγηση της ανθρώπινης ανασυνδυασμένης GH, που ξεκίνησε στα τέλη του 1980. Κατά την πρώτη δεκαετία της διάθεσής της, η χορηγούμενη δόση ήταν υψηλότερη και οι ανεπιθύμητες ενέργειες (κυρίως αρθραλγίες και οίδημα) συχνότερες. Τα τελευταία χρόνια η ημερήσια αρχική δόση της GH έχει μειωθεί σε 0,15-0,3 mg, χορηγούμενη ως υποδόρια ένεση κάθε απόγευμα. Βάσει της κλινικής εικόνας και του IGF-1, η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω ανά 4-6 εβδομάδες³.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με GH θα γίνει εμφανής περίπου μετά τους 6 μήνες θεραπείας. Οι ισχυρότερες ευνοϊκές επιδράσεις της θεραπείας αυτής αφορούν στη σύσταση του σώματος (μείωση του λιπώδους και αύξηση του μυϊκού ιστού) και στην ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ οι επιδράσεις στα λιπίδια (αν και πολύ συχνά ευνοϊκές) και στην οστική πυκνότητα είναι περισσότερο ποικίλες⁵¹. Οι άνδρες απαντούν πιο γρήγορα από τις γυναίκες ασθενείς όσον αφορά στην αύξηση του IGF-1.

Αντενδείξεις για τη θεραπεία με GH αποτελούν η παρουσία κακοήθειας, η ενδοκράνια υπέρταση και η παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Η χορήγηση GH αποτελεί μια ακριβή θεραπεία και παρά την εκτενή βιβλιογραφία η εφαρμογή της δεν υιοθετήθηκε από όλες τις χώρες. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς με ανεπάρκεια GH δεν ανταποκρίνονται στον ίδιο βαθμό. Ωστόσο, εκείνοι που θα ανταποκριθούν, παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση στις παραπάνω παραμέτρους και σαφή βελτίωση στην ποιότητα της ζωής τους. Η θεραπεία με GH μπορεί να είναι μακροχρόνια, όταν αποδίδει, και παρά τους αρχικούς φόβους για εμφάνιση κακοηθειών στους ασθενείς, θεωρείται πλέον ασφαλής⁵².

6.3. Ανεπάρκεια TSH

Όταν διαπιστώνεται ανεπάρκεια της TSH, δίνεται θεραπεία με θυροξίνη. Η δόση της θυροξίνης τιτλοποιείται προς τα πάνω, μέχρι τα επίπεδα της FT₄ να βρεθούν εντός των φυσιολογικών ορίων. Σε ηλικιωμένους ασθενείς η αρχική δόση είναι μικρή (περί τα 25 μg ημερησίως) και η τιτλοποίηση της δόσης γίνεται πιο αργά.

6.4. Ανεπάρκεια FSH-LH

Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η θεραπεία υποκατάστασης περιλαμβάνει συνδυασμένη θεραπεία με οιστρογόνα και προγεστερόνη ή μόνο οιστρογόνα σε ασθενείς με υστερεκτομή. Η συνδυασμένη θεραπεία μπορεί να δοθεί με τη μορφή αντισυλληπτικού δισκίου (με 20-35 μg αιθινυλ-οιστραδιόλης), ή συζευγμένων οιστρογόνων με κυκλική ή συνεχή χορήγηση προγεστερόνης (αν η γυναίκα επιθυμεί έμμηνο ρύση ή όχι, αντίστοιχα). Η θεραπεία με επιθέματα οιστρογόνων αντί δισκίων πλεονεκτεί γιατί το φάρμακο δε διέρχεται από το ήπαρ, και ο συγκεκριμένος τρόπος χορήγησης προτιμάται σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με GH, γιατί έτσι δεν απαιτείται αυξημένη δόση GH.

Στους άνδρες με δευτεροπαθή υπογοναδισμό, η θεραπεία γίνεται με ενέσεις, δισκία ή επιθέματα τεστοστερόνης. Τα δισκία τεστοστερόνης δε χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως, γιατί τα επίπεδα τεστοστερόνης ορού που επιτυγχάνουν δεν είναι ικανοποιητικά. Τα επιθέματα ή η γέλη τεστοστερόνης έχουν κάποιους περιορισμούς ως προς την εφαρμογή τους, ωστόσο αποδίδουν πιο σταθερά επίπεδα ορμόνης στον ορό. Τα ενέσιμα σκευάσματα μπορεί να χορηγηθούν ανά μήνα ή (τα νεότερα) ανά 3 μήνες με ενδομυϊκή ένεση και έχουν ευρεία χρήση. Οι τιμές τεστοστερόνης ορού παρουσιάζουν διακυμάνσεις, ανάλογα με τη χρονική στιγμή της μέτρησης.

Αν υπάρχει επιθυμία για τεκνοποίηση, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν ειδική θεραπεία⁵³.

6.5. Ανεπάρκεια ADH

Σε ασθενείς με κεντρικό άποιο διαβήτη χορηγείται δεσμοπρεσσίνη παρεντερικά ή ρινικά ή ως δισκίο. Η υπονατριαιμία δηλώνει υπερ-δοσολογία και τα επίπεδα Na θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά.

7. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΑ

Η παρακολούθηση των ασθενών με ΥΑ οφείλει να είναι μακροχρόνια. Οι ορμόνες που υποκαθιστούμε στους ασθενείς με ΥΑ δεν μπορούν σε καμία περίπτωση να ομοιάσουν τη φυσιολογική ενδογενή έκκριση των ορμονών. Έτσι η ορμονική υποκατάσταση «κινδυνεύει» να βρίσκεται συχνά εκτός θεραπευτικών ορίων. Καθώς οι ασθενείς αυτοί μεγαλώνουν σε ηλικία, οι ανάγκες αλλάζουν: για παράδειγμα, η χορήγηση οιστρογόνων σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες θα διακοπεί εκεί κοντά στην ηλικία της αναμενόμενης εμμηνόπαυσής τους, ενώ οι ανάγκες σε θυροξίνη και υδροκορτιζόνη μπορεί να τροποποιηθούν προς τα κάτω.

Η βιοχημική παρακολούθηση περιλαμβάνει τη μέτρηση των περιφερικών ορμονών στο αίμα, καθώς οι υποφυσιακές ορμόνες ανεπαρκούν και δε θα μεταβληθούν με τη θεραπεία. Στη θεραπεία με οιστρογόνα ή τεστοστερόνη, τα όργανα «στόχοι» πρέπει περιοδικά να ελέγχονται (μαστός, προστάτης). Για τον έλεγχο της θεραπείας με υδροκορτιζόνη, χρήσιμες πληροφορίες δίνει η καμπύλη κορτιζόλης (cortisol day curve), δηλαδή επαναλαμβανόμενες (μέχρι 8 ώρες) μετρήσεις των επιπέδων κορτιζόλης μετά τη λήψη των δισκίων υδροκορτιζόνης. Με τον τρόπο αυτό, μπορεί να μοιραστεί καλύτερα η δόση ή να μειωθεί η συνολική χορηγούμενη ποσότητα.

Η ακτινολογική παρακολούθηση γίνεται με μαγνητική τομογραφία και η συχνότητά της εξαρτάται από την αρχική νόσο που οδήγησε στον υποϋποφυσισμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Regal M, Páramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clin Endocrinol (Oxf) 2001, 55:735-740.
2. Sherlock M, Avuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC et al. Mortality in patients with pituitary disease. Endocr Rev. 2010, 31:301-342.
3. Prabhakar VK, Shalet SM. Aetiology, diagnosis and management of hypopituitarism in adult

- life. *Postgrad Med J* 2006, 82:259-266.
4. Cury ML, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro M. Non- functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009, 53:31-39.
 5. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non- functioning pituitary adenomas- a study on 721 patients. *Acta Neurochir(Wien)* 2004, 146:27-35.
 6. Okuno S, Hisanaga M, Tsunoda S, Sakaki T. Diaphragma sellae meningioma associated only with signs of hypopituitarism—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1992, 32:765-768.
 7. Dziurzynski K, Delashaw JB, Gultekin SH, Yedinak CG, Fleseriu M. Diabetes insipidus, panhypopituitarism, and severe mental status deterioration in a patient with chordoid glioma: case report and literature review. *Endocr Pract.* 2009, 15:240-245.
 8. Hermet M, Delevaux I, Trouillier S, Andre M, Chazal J, Aumaitre O. Pituitary metastasis presenting as diabetes insipidus: a report of four cases and literature review. *Rev Med Interne* 2009, 30:425-429.
 9. Fernandez A, Brada M, Zabulienė L, Karavitaki N, Wass JA. Radiation-induced hypopituitarism. *Endocr Relat Cancer* 2009, 16:733-772.
 10. Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, Neelis KJ, Biermasz NR, Romijn JA et al. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:2330-40.
 11. Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I, Sano T. Pituitary and stalk lesions (infundibulo- hypophysitis) associated with immunoglobulin G4- related systemic disease: an emerging clinical entity. *Endocr J* 2009, 56:1033-1041.
 12. Su SB, Zhang DJ, Yue SY, Zhang JN. Primary granulomatous hypophysitis: a case report and literature review. *Endocr J* 2011, 58:467-473.
 13. Landek-Salgado MA, Gutenberg A, Lupil I, Kimura H, Mariotti S, Rose NR et al. Pregnancy, postpartum autoimmune thyroiditis, and autoimmune hypophysitis: intimate relationships. *Autoimmun Rev* 2010, 9:153-157.
 14. Carpinteri R, Patelli I, Casanueva FF, Giustina A. Pituitary tumours: inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, 23:639-650.
 15. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M. Anti- CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary* 2010, 13:29-38.
 16. Furtado SV, Venkatesh PK, Ghosal N, Hegde AS. Isolated sellar tuberculoma presenting with panhypopituitarism: clinical, diagnostic considerations and literature review. *Neurol Sci* 2011, 32:301-304.
 17. Lionakis MS, Samonis G, Kontoyiannis DP. Endocrine and metabolic manifestations of invasive fungal infections and systemic antifungal treatment. *Mayo Clin Proc* 2008, 83:1046-1060.
 18. Kelesidis T, Tsiodras S. Hypopituitarism caused by neurocysticercosis. *Am J Med Sci* 2011, 341:414-416.
 19. Bihan H, Christozova V, Dumas JL, Jomaa R, Valeyre D, Tazi A et al. Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007, 86:259-268.
 20. Shivaprasad C. Sheehan's syndrome: Newer advances. *Indian J Endocrinol Metab* 2011, 15 Suppl 3:S203-207.
 21. De Bellis A, Kelestimur F, Sinisi AA, Ruocco G, Tirelli G, Battaglia M. Anti-hypothalamus and anti-pituitary antibodies may contribute to perpetuate the hypopituitarism in patients with Sheehan's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2008, 158:147-152.

22. Murad-Kejbou S, Eggenberger E. Pituitary apoplexy: evaluation, management, and prognosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2009, 20:456-461.
23. Komada H, Yamamoto M, Okubo S, Nagai K, Iida K, Nakamura T. A case of hypothalamic pan-hypopituitarism with empty sella syndrome: case report and review of the literature. *Endocr J* 2009, 56:585-589.
24. Dusick JR, Wang C, Cohan P, Swerdloff R, Kelly DF. Chapter 1: Pathophysiology of hypopituitarism in the setting of brain injury. *Pituitary* 2008 in press.
25. Schneider HJ, Schneider M, Kreitschmann-Andermahr I, Tuschy U, Wallaschofski H, Fleck S et al. Structured assessment of hypopituitarism after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 1242 patients: the German interdisciplinary database. *J Neurotrauma* 2011, 28:1693-1698.
26. Kokshoorn NE, Wassenaar MJ, Biermasz NR, Roelfsema F, Smit JW, Romijn JA et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values. *Eur J Endocrinol* 2010, 162:11-18.
27. Valdes-Socin H, Vroonen L, Robe P, Martin D, Beckers A. Traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage as a cause of hypopituitarism: a review. *Rev Med Liege* 2009, 64:457-463.
28. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC, Basaglia N, Degli Uberti EC. Prevalence of hypopituitarism in patients with cerebrovascular diseases. *J Endocrinol Invest* 2008, 31 Suppl 9:16-20.
29. Colameco S, Coren JS. Opioid-induced endocrinopathy. *J Am Osteopath Assoc* 2009, 109:20-25.
30. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine. *Endocr Rev* 2010, 31:98-132.
31. Antonypillai CN, Wass JA, Warrell DA, Rajaratnam HN. Hypopituitarism following envenoming by Russell's vipers (*Daboia siamensis* and *D. russelii*) resembling Sheehan's syndrome: first case report from Sri Lanka, a review of the literature and recommendations for endocrine management. *QJM* 2011, 104:97-108.
32. Copinschi G, Nedeltcheva A, Leproult R, Morselli LL, Spiegel K, Martino E et al. Sleep disturbances, daytime sleepiness, and quality of life in adults with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:2195-2202.
33. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990, 336: 285-288.
34. Nillson B, Gustavasson -Kadaka E, Bengtsson BA, Jonsson B. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:1420-1425.
35. Svensson J, Bengtsson BA, Rosén T, Odén A, Johannsson G. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:3306-3312.
36. Rosén T, Edén S, Larson G, Wilhelmsen L, Bengtsson BA. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993, 129:195-200.
37. Gittoes NJ. Pituitary radiotherapy: current controversies. *Trends Endocrinol Metab* 2005, 16:407-413.
38. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003, 361:1881-1893.
39. Murase T, Mukoyama A, Osawa N, Nagataki S, Yamaji T. A survival case of myxedema coma of pituitary origin. *Endocrinol Jpn* 1973, 20:331-334.
40. Moore K, Thompson C, Trainer P. Disorders of water balance. *Clin Med* 2003, 3:28-33.
41. Melmed S, Jameson JL. Disorders of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, 2005:2076-2097.
42. Van Aken MO, Lamberts SW. Diagnosis and treatment of hypopituitarism: an update. *Pituitary* 2005, 8:183-191.

43. Toogood AA, Taylor NF, Shalet SM, Monson JP. Modulation of cortisol metabolism by low-dose growth hormone replacement in elderly hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:1727-1730.
44. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemmons DR, Chipman JJ et al. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:477-485.
45. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet* 2007 369:1461-1470.
46. Ho KK, 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007, 157:695-700.
47. Salameh Y, Shoufani A. Full-thickness skin necrosis after arginine extravasation-a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2004, 39:9-11.
48. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:924-929.
49. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72:39-45.
50. Johannsson G, Burman P, Wirén L, Engström BE, Nilsson AG, Ottosson M et al. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:2046-2052.
51. Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O, Spinks TJ, Mayet J, Kyd P et al. Effects of 7 years of GH replacement therapy in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:3762-3769.
52. Svensson J, Bengtsson BA. Safety aspects of GH replacement. *Eur J Endocrinol* 2009, 161 Suppl 1:S65-74.
53. Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 2000, 161:73-88.