

## Θεραπευτική αντιμετώπιση & μακροχρόνια παρακολούθηση

<sup>1</sup> Μάκρας Πολυζώνης, <sup>2</sup> Καλτσάς Γρηγόριος

<sup>1</sup> Επιμελητής Ενδοκρινολογικής Κλινικής 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας, <sup>2</sup> Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Παιθολογικής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Λαϊκό

### Εισαγωγή

Η θεραπευτική προσέγγιση της ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας αποτελεί μια πρόκληση για τον κλινικό ιατρό λόγω της, συχνά απαιτούμενης, εξατομίκευσης του θεραπευτικού σχήματος. Οι παράμετροι που επηρεάζουν την επιλογή της θεραπείας αφορούν τόσο την αιτιολογία της υπερκορτιζολαιμίας όσο και την κλινική κατάσταση του ασθενή. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν πριν την εφαρμογή αποτελεσματικών θεραπευτικών μεθόδων η πενταετής θνησιμότητα άγγιζε το 50%, με κύρια αιτία θανάτου τα καρδιοαγγειακά νοούματα<sup>(1)</sup>. Ακόμη και με τις σύγχρονες θεραπευτικές μεθόδους, ο αυξημένος κίνδυνος νοσηρότητας από τα καρδιοαγγειακά νοούματα παραμένει αυξημένος για αρκετά χρόνια μετά από την επίτευξη ίασης ή ύφεσης<sup>(1)</sup>. Περίπου το 70% των περιπτώσεων ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας οφείλεται σε νόσο Cushing (αδένωμα υποφύσης με υπερέκκριση ACTH). Η πρωτοπαθής, ανεξάρτητη από την ACTH, καλοήθης ή κακοήθης επινεφριδιακή υπερέκκριση κορτιζόλης είναι υπεύθυνη για το 15-20% των περιστατικών συνδρόμου Cushing, ενώ οι περιπτώσεις έκτοτης παραγωγής ACTH, ή εξαιρετικά σπανιότερα CRH, καλύπτουν το 10-13% των περιπτώσεων<sup>(1,2)</sup>. Η εκλεκτική αφαίρεση αδενώματος της υπόφυσης είναι η κύρια χρησιμοποιούμενη θεραπευτική παρέμβαση στο σύνολο των περιστατικών νόσου Cushing με ποσοστά ίασης που ποικίλουν ανάλογα με το μέγεθος και την επέκταση του όγκου, ενώ η ετερόπλευρη επινεφριδεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε περιπτώσεις επινεφριδιακών αδενωμάτων με ποσοστό ίασης έως και 100%<sup>(3)</sup>. Σε περιπτώσεις καρκινώματος των επινεφριδίων σταδίου I-II η επινεφριδεκτομή αποτελεί την κύρια θεραπευτική παρέμβαση, ενώ σε στάδια III-IV έχει συνήθως παρηγορητικό χαρακτήρα αλλά βοηθά στον έλεγχο τυχόν υπερκορτιζολαιμίας<sup>(1)</sup>. Η ακτινοθεραπεία της υπόφυσης αποτελεί μια θεραπευτική παρέμβαση που χρησιμοποιείται συχνότερα ως συμπληρωματική θεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση στην υπόφυση και ενδεχομένως για πρόληψη ανάπτυξης του συνδρόμου Nelson<sup>(3)</sup>. Παρά το γεγονός ότι έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα για την αντιμετώπιση της ενδο-

γενούς υπερκορτίζολαιμίας, καμία φαρμακευτική ουσία δεν επιτυγχάνει την οριστική αντιμετώπιση της υπερκορτίζολαιμίας. Η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη σε σημαντικό αριθμό ασθενών με σύνδρομο Cushing, κατά την διάρκεια της προ-ή/και μετεγχειρητικής αντιμετώπισής τους ή/και ως παρηγορητική θεραπεία<sup>(4)</sup>. Η κύρια θεραπευτική παρέμβαση στις περιπτώσεις έκτοπου συνδρόμου Cushing είναι η χειρουργική εξαίρεση της πηγής της έκτοπης παραγωγής ACTH ή CRH, ενώ η θεραπεία εξατομικεύεται ανάλογα με τη φύση του περιστατικού.

## Χειρουργική θεραπεία

### **A) Χειρουργική θεραπεία υποφυσιακών αδενώματων με υπερέκκριση ACTH (νόσος Cushing)**

Η διασφηνοειδική χειρουργική προσπέλαση αποτελεί πλέον την πρωταρχική θεραπεία της νόσου Cushing λόγω της δυνατότητας οριστικής ίασης ή επίτευξης μακροχρόνιας ύφεσης<sup>(5)</sup>. Η ανάγκη των ενδοκρινολογικών δοκιμασιών, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η υποφυσιακή αιτιολογία της υπερκορτίζολαιμίας, είναι μεγάλη μια και περίπου το 30-40% των αδενώματων δεν μπορεί να καταδειχθεί από την μαγνητική τομογραφία (MRI) υποφύσης, ενώ η παρουσία ‘τυχαιωμάτων’ (μη λειτουργικά μικροαδενώματα υποφύσεως που ανευρίσκονται έως και στο 10% του φυσιολογικού πληθυσμού) μπορεί να δημιουργήσει περαιτέρω διαγνωστικά προβλήματα<sup>(6)</sup>. Η πλειονότητα των αδενώματων της υπόφυσης στη νόσο Cushing είναι μικροαδενώματα, ενώ μακροαδενώματα ανευρίσκονται στο 10% των περιπτώσεων<sup>(1)</sup>. Οι περισσότεροι νευροχειρουργοί σήμερον χρησιμοποιούν δύο παραλλαγές της διαρρινικής (δια μέσω του ράθωνα) προσπέλασης του σφηνοειδούς κόλπου είτε με άμεση τομή στην ένωση του οπίσθιου ρινικού διαφράγματος με την πρόσθια επιφάνεια του σφηνοειδούς οστού είτε μέσω της δημιουργίας υποβλεννογόνιας στήραγγας κατά μήκος του ρινικού διαφράγματος (προκειμένου να προσπελασθεί η πρόσθια επιφάνεια του σφηνοειδούς οστού). Μετά την είσοδο στο σφηνοειδή κόλπο, την αφαίρεση του εδάφους του τουρκικού εφιππίου και τη διάνοιξη της σκληράς μήνιγγας διαφαίνεται ο αδένας της υπόφυσης. Εάν η προηγηθείσα MRI έχει καταδείξει ετερόπλευρο αδένωμα τότε αυτή η πλευρά της υπόφυσης διερευνάται πρώτη, ενώ σε απουσία απεικονιστικής ένδειξης η συστηματική διερεύνηση του αδένα πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις πληροφορίες προηγηθέντος καθετηριασμού των κάτω λιθοειδών κόλπων (Ipsilateral Petrosal Sinus Sampling, IPSS)<sup>(5,7)</sup>. Στις περιπτώσεις μη διεγχειρητικής ανεύρεσης αδενώματος οι περισσότεροι νευροχειρουργοί πραγματοποιούν εμπειρική ημι-υποφυσεκτομή σύμφωνα με τις πληροφορίες

της IPSS (στο 70% τέτοιων περιπτώσεων ανευρίσκεται όγκος στο αφαιρεθέν τμήμα της υπόφυσης)<sup>(8)</sup>. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται έτσι ώστε η παρουσία κάποιου 'μικροαδενώματος'-τυχαιώματος να μην εκληφθεί ως η αιτία της νόσου και οδηγήσει σε μη ενδεδειγμένη εκτομή και εμμονή της υπερκορτιζόλαιμίας. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της διασφηνοειδικής επέμβασης εξαρτάται από την εμπειρία του χειρουργού, ενώ περισσότερες περιπτώσεις ίασης ή ύφεσης επιτυγχάνονται στα μικροαδενώματα παρά στα μακροαδενώματα με ή χωρίς εξω-υποφυσιακή επέκταση<sup>(5)</sup>. Η περιεγχειρητική θνησιμότητα της διασφηνοειδικής υποφυσεκτομής κυμαίνεται από 0 έως 2% και οι κυριότερες άμεσες επιπλοκές της περιλαμβάνουν την ανάπτυξη άποιου διαβήτη (0-46%), συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), ανεπάρκειες ορμονών του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (ανεπάρκεια GH στο 53-93%, ανεπάρκεια γοναδοτροφινών στο 3-48% και ανεπάρκεια TSH στο 13-45% των επεμβάσεων), μηνιγγίτιδα και εκρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού (E.N.Y.)<sup>(5)</sup>.

Η διακρανιακή (κρανιοτομή) χειρουργική προσέγγιση της υπόφυσης χρησιμοποιείται σήμερον πιο σπάνια κυρίως όταν υπάρχει: εκτεταμένη διήθηση των οπίσθιων κλινοειδών αποφύσεων, καλυπτόμενη από διάφραγμα υπερεφιππιακή επέκταση του αδενώματος (hour-glass configuration) και εξαιρετικά σπάνιες υπερεφιππιακές μάζες με επέκταση στο μετωπιαίο ή μέσο κρανιακό βόθρο και στα οπτικά νεύρα<sup>(9)</sup>.

## B) Επινεφριδεκτομή

Πριν την ανάπτυξη της λαπαροσκοπικής επινεφριδεκτομής (laparoscopic adrenalectomy, LAP) η ανοιχτή οπίσθια οπισθοπεριτοναϊκή προσπέλαση ήταν η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τεχνική<sup>(10)</sup>. Η εισαγωγή της λαπαροσκοπικής τεχνικής το 1992 αποτέλεσε μια επαναστατική χειρουργική μέθοδο επινεφριδεκτομής<sup>(11)</sup>. Παρά το γεγονός ότι αποτελεί μια προσπέλαση με υψηλότερες τεχνικές απαιτήσεις σε σύγκριση με την ανοιχτή οπίσθια επινεφριδεκτομή, επιφέρει σαφέστατα μικρότερο χρόνο νοσηλείας, λιγότερη νοσηρότητα και ταχεία επάνοδο του ασθενούς στην καθημερινή του δραστηριότητα<sup>(12,13)</sup>. Η συμβατική ανοιχτή, οπίσθια ή πρόσθια, επινεφριδεκτομή απαιτεί τη διενέργεια μεγάλης τομής, προκειμένου να προσπελασθεί ένας σχετικά μικρός αδένας όπως το επινεφρίδιο. Τα προβλήματα επούλωσης είναι ιδιαίτερα έντονα σε ασθενείς με οσιβαρό σύνδρομο Cushing, οι οποίοι εμφανίζουν υπολειμματικό μηχανισμό επούλωσης τραυμάτων, χαλαρά κοιλιακά τοιχώματα, παχυσαρκία, αλλά και μυοσκελετικές διαταραχές<sup>(14,15)</sup>. Η αμφοτερόπλευρη λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή χρησιμοποιείται επίσης σε περιπτώσεις ACTH εξαρτώμενου συνδρό-

μου Cushing όταν έχει αποτύχει η χειρουργική θεραπεία της υπόφυσης είτε δεν μπορεί να εντοπιστεί και να εξαιρεθεί η έκτοπη πηγή παραγωγής ACTH<sup>(11)</sup>. Επίσης η αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή ενδείκνυται σε περιπτώσεις μη ACTH-εξαρτώμενου συνδρόμου Cushing από πρωτοπαθή μελαγχρωστική οζώδη επινεφριδιακή νόσο (PPNAD) ή αμφοτερόπλευρης μακροοζώδους επινεφριδιακής υπερπλασίας<sup>(11,14)</sup>. Επιπρόσθeta, η αμφοτερόπλευρη λαπαροσκοπική υφολική επινεφριδεκτομή ενδείκνυται στις περιπτώσεις ασθενών με αμφοτερόπλευρα εκκριτικά αδενώματα<sup>(11)</sup>. Αξίζει να αναφερθεί ότι στο παρελθόν κάποιοι χειρουργοί υπήρξαν θιασώτες της τμηματικής εξαίρεσης τμήματος (αδένωματος) του πάσχοντος επινεφριδίου κι όχι όλου του αδένα<sup>(11)</sup>. Αυτές όμως οι επεμβάσεις δεν χρησιμοποιούνται πλέον.

Αντενδείξεις της λαπαροσκοπικής επινεφριδεκτομής είναι κυρίως το επινεφριδιακό καρκίνωμα που διηθεί παρακείμενους ιστούς και οφείλει να εξαιρεθεί en bloc με ανοιχτή προσπέλαση. Μεγάλου μεγέθους όγκοι (άνω των 10-12 εκ.) είναι επίσης δύνσκολο να εξαιρεθούν λαπαροσκοπικά καθότι αυξάνει και η πιθανότητα παρουσίας κακοήθειας όπως επίσης και η πιθανότητα της διάσπασης της κάψας του όγκου<sup>(11)</sup>. Ασθενείς που έχουν υποστεί αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή χωρίς να έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία υπόφυσης, αλλά και ενίστε ασθενείς που έχουν υποστεί ‘φαρμακευτική’ επινεφριδεκτομή, κυρίως με χορήγησης OPDD (μιτοτάνη), είναι δυνατόν να αναπτύξουν σύνδρομο Nelson<sup>(5)</sup>. Το σύνδρομο Nelson αναπτύσσεται στο 20-25% των ενηλίκων και σε άνω του 50% των παιδιών που έχουν υποστεί άμφωτερόπλευρη επινεφριδεκτομή δίχως προηγηθείσα ακτινοθεραπεία της υπόφυσης, και περιλαμβάνει την ανάπτυξη υποφυσιακού όγκου με ταυτόχρονη προοδευτική υπέρχρωση δέρματος λόγω των υψηλών τιμών ACTH ορού<sup>(4,11)</sup>. Η ακτινοβολία της υπόφυσης είναι το αποτελεσματικότερο μέσο αποτροπής του συνδρόμου Nelson αν και η προφύλαξη δεν είναι πλήρης διότι κάποιοι ασθενείς αναπτύσσουν το σύνδρομο παρά την προηγηθείσα ακτινοθεραπεία<sup>(1,4,5)</sup>.

### **Γ) Άμεση Μετεγχειρητική Παρακολούθηση – κριτήρια θεραπείας – αγωγή υποκατάστασης**

Στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο της υποφυσεκτομής ή της επινεφριδεκτομής είναι δυνατόν να προκύψει σοβαρή υποκορτιζόλαιμία (λόγω καταστολής των φυσιολογικών κορτικοτρόφων ή του φυσιολογικού επινεφριδίου αντίστοιχα) και απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς και υποκατάσταση τυχόν ελλειψμάτων. Μετά την υποφυσεκτομή ή επινεφριδεκτομή είτε χορηγούνται γλυκοκορτικοειδή άμεσα είτε κατόπιν κλινικής ή/και εργαστηριακής επιβεβαίω-

σης της υποκορτιζόλαιμίας που αποτελεί ένδειξη επιτυχούς αντιμετώπισης της υπερκορτιζόλαιμίας<sup>(5)</sup>. Όσον αφορά τα κριτήρια της επίτευξης ίασης της νόσου Cushing μετά τη χειρουργική αφαίρεση αδενώματος της υπόφυσης δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία<sup>(15,16)</sup>. Ασθενείς με εμμένουσες υψηλές τιμές κορτιζόλης ορού ή ούρων 24ωρου κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο θεωρούνται ότι δεν έχουν θεραπευθεί<sup>(5)</sup>. Όταν το αποτέλεσμα της θεραπείας βασιστεί σε ασθενείς που έχουν παραμείνει ευκορτιζόλαιμικοί σε μακροχρόνια παρακολούθηση φαίνεται ότι ασθενείς με μετεγχειρητικές τιμές κορτιζόλης ορού μικρότερες των 50 nmol/L (1.8 µg/dL) επιτυγχάνουν τα υψηλότερα ποσοστά ίασης, 85-100%<sup>(5,16)</sup>. Ποσοστά ίασης έως 80-90% έχουν επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με συγκεντρώσεις κορτιζόλης ορού ολιγότερον από 138 nmol/L (5 Bg/dL) στην περίοδο των πρώτων 14 ημερών μετά από τη διασφηνοειδική αφαίρεση μικροαδενωμάτων χωρίς ούμως να υπάρχουν ακριβή δεδομένα για τη μακροχρόνια διατήρηση ευκορτιζόλαιμίας<sup>(17)</sup>. Μετά τη χειρουργική εξαίρεση ενός ετερόπλευρου επινεφριδιακού αδενώματος με αυτονομία στην έκκριση κορτιζόλης μπορεί να απαιτηθούν μήνες ή ακόμη και έτη προκειμένου να ανακάμψει το κατεσταλμένο εναπομείναν επινεφρίδιο<sup>(1)</sup>. Για το λόγο αυτό προτείνεται η πρωϊνή χορήγηση αγωγής υποκατάστασης σε επίπεδα χαμηλότερα από αυτά της συνήθους υποκατάστασης και τακτικές μετρήσεις επιπέδων πρωϊνής κορτιζόλης ορού προ της λήψης της αγωγής υποκατάστασης<sup>(1)</sup>. Στην περίπτωση που η πρωϊνή κορτιζόλη ορού, μετά από παράλειψη της προηγούμενης απογευματινής δόσης, είναι υψηλότερη των 160nmol/L (6g/µdL) [ή για άλλους ?100nmol/L (3,75g/µdL)] η υποκατάσταση δύναται να διακοπεί, ενώ η δοκιμασία χορήγησης κονσυτροπίνης (Synachten test) χρησιμοποιείται για να διαπιστωθεί εάν έχει αποκατασταθεί η απάντηση στο stress<sup>(1)</sup>. Μέχρι την πλήρη αποκατάσταση της λειτουργίας του εναπομείναντος φυσιολογικού επινεφριδίου, ο ασθενής οφείλει να αυξάνει τη δόση υποκατάστασης σε περιπτώσεις φυσικού stress και να φέρει πάντα πάνω του (πχ σε μεταλλική ταυτότητα) την ένδειξη χορήγησης υποκατάστασης υδροκορτιζόνης στις περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης<sup>(1)</sup>.

### Ακτινοθεραπεία υπόφυσης

Η ακτινοθεραπεία της υπόφυσης χρησιμοποιείται κυρίως ως συμπληρωματική θεραπεία μετά από ένα ανεπιτυχές χειρουργείο της υπόφυσης. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της ακτινοθεραπείας πρέπει να περιλαμβάνει τη δράση της στο μέγεθος του όγκου, στην έκκριση της ACTH, στην ανάπτυξη ορμονικών ανεπαρκειών, στην όραση και την πνευματική λειτουργία, στην ανάπτυξη δευτεροπαθών όγκων και στη συνολική θνησιμότητα των ασθενών<sup>(18)</sup>. Η πιο συχνή

μέθοδος ακτινοθεραπείας είναι η χορήγηση συμβατικής τμηματικής ακτινοβολίας της υπόφυσης με χορήγηση 4000-4500 rad από τρείς πύλες εισόδου (άμφω κροταφικά ή άμφω κροταφικά και μετωπιαία) σε ημερήσιες δόσεις των 180-200 rad μέσα σε διάστημα 4 ή 5 εβδομάδων. Η αποτελεσματικότητα, και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ακτινοθεραπείας, φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενες. Το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν το θεραπευτικό στόχο ποικίλει στις διάφορες μελέτες και κυμαίνεται από 53%-100% (μέσος όρος περίπου 50%). Ο συνήθης χρόνος εμφάνισης των ευνοϊκών αποτελεσμάτων της ακτινοθεραπείας κυμαίνεται από 4 έως 26 μήνες και το ποσοστό ασθενών που εμφανίζουν νέες υποφυσιακές ορμονικές ανεπάρκειες κυμαίνεται από 14-56%<sup>(4,18)</sup>. Μία σχετικά νεότερη μέθοδος ακτινοθεραπείας είναι η στερεοτακτικά επικεντρούμενη χορήγηση ακτινοβολίας της υπόφυσης η οποία συμπεριλαμβάνει το σύστημα γραμμικού επιταχυντή (LINAC), τη μέθοδο Gamma knife, τη μέθοδο X knife, τη μέθοδο Cyber knife («ρομποτικός» βραχίονας προσκολλημένος σε γραμμικό επιταχυντή), την τμηματική στερεοτακτική ακτινοθεραπεία, και τη χρήση βαρέων φορτισμένων σωματιδίων (πρωτόνια ή ακτινοθεραπεία με δέσμη ηλίου)<sup>(1,18)</sup>. Οι στερεοτακτικές αυτές μέθοδοι τις περισσότερες φορές αφορούν τη μονήρη, εφάπιαξ, χορήγηση μιας υψηλής δόσης ακτινοβολίας (φάσμα δόσης που ξεκινά από τα 1100 rad έως 2000) σε ένα μικρό πεδίο, έτσι ώστε να ελαττωθεί η παράπλευρη χορήγηση ακτινοβολίας στους παρακείμενους ιστούς και ιδιαίτερα στον κροταφικό και μετωπιαίο λοβό<sup>(18)</sup>. Η χρήση των μεθόδων αυτών έχει περιορισμούς που αφορούν το μέγεθος του υποφυσιακού όγκου (συνήθης χρήση σε μικροαδενώματα) και την απόσταση από το οπτικό χίασμα ή το οπτικό νεύρο (στη μέθοδο Gamma knife συνιστάται απόσταση τουλάχιστον 5 mm μεταξύ των ορίων του όγκου και του οπτικού νεύρου ή χιάσματος). Το ποσοστό των ασθενών που επέτυχαν το θεραπευτικό στόχο μετά από Gamma knife σε δύο μελέτες που συμπεριέλαβαν συνολικά 72 ασθενείς με νόσο Cushing ήταν 63% και 76% αντίστοιχα. Ο συνήθης χρόνος εμφάνισης των ευνοϊκών αποτελεσμάτων της ακτινοθεραπείας κυμάνθηκε από 3 έως 48 μήνες (μέσος όρος περίπου 12 μήνες) και το ποσοστό ασθενών που ανέπτυξε νέες ανεπάρκειες υποφυσιακών ορμονών ήταν μεταξύ 16-41%<sup>(18)</sup>. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές για μικρότερα ποσοστά μεταθεραπευτικών υποφυσιακών ανεπαρκειών με τη μέθοδο Gamma knife σε σχέση με τη συμβατική ακτινοθεραπεία. Παρόλα αυτά, στην παρούσα φάση δεν υπάρχουν άμεσες συγκρίσεις μεταξύ των μεθόδων ακτινοθεραπείας, αν και δεν διαφαίνεται διαφοροποίησή τους σχετικά με την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων ή της εμφάνισης υποφυσιακών ανεπαρκειών<sup>(18)</sup>. Σίγουρα όμως διαφέρουν στην παράπλευρη ακτινοβόληση του κροταφικού

και μετωπιαίου λοβού, όπου με τη συμβατική ακτινοβολία χορηγείται μεγαλύτερη ποσότητα ακτινοβολίας<sup>(4,18)</sup>. Όλες οι μορφές της ακτινοθεραπείας μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές της όρασης και των οφθαλμοκινητικών νεύρων (κυρίως της III και VI εγκεφαλικής συζυγίας), ενώ πολύ σπανιότερα και κυρίως μετά χορήγηση συμβατικής ακτινοθεραπείας, μπορεί να προκληθεί νέκρωση του κροταφικού λοβού και κροταφική επιληψία. Διαταραχές της αντίληψης και της πνευματικής λειτουργίας έχουν επίσης αναφερθεί. Ανάπτυξη οστεοσαρκώματος, ινοσαρκώματος, αστροκυττώματος και μηνιγγιώματος έχουν αναφερθεί σε ελάχιστα μεμονωμένα περιστατικά<sup>(4)</sup>. Η ανάπτυξη νέων υποφυσιακών ανεπαρκειών είναι δύσκολο να προβλεφθεί και γι' αυτό προτείνεται συχνός, ανά βμηνο, ενδοκρινολογικός έλεγχος.

### Φαρμακευτική θεραπεία

Παρά το γεγονός της μη ύπαρξης προοπτικών μελετών, η προεγχειρητική φαρμακευτική θεραπεία και ελάττωση των επιπέδων κορτιζόλης προσφέρει τα πλεονεκτήματα της βελτίωσης της υπεργλυκαιμίας, της υποκαλαιαιμίας, της μυοπάθειας, των νευροψυχιατρικών διαταραχών και της ιστικής ευθραυστότητας, πριν τη διενέργεια μιας πολύπλοκης χειρουργικής παρέμβασης<sup>(4)</sup>. Παρόμοια πλεονεκτήματα μπορούν να επιτευχθούν και στην παρηγορητική θεραπεία των επινεφριδιακών καρκινωμάτων αλλά και των μεταστατικών όγκων με έκτοπη έκκριση ACTH<sup>(1,4)</sup>. Στο 20-30% περίπου των περιπτώσεων νόσου Cushing, όπου δεν ανευρίσκεται διεγχειρητικά υποφυσιακό αδένωμα ή παρατηρείται υποτροπή μετά την πρώτη χειρουργική επέμβαση στην υπόφυση μπορεί να χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή για επίτευξη ευκορτιζολαιμίας μέχρις της επιλογής της επόμενης θεραπευτικής παρέμβασης<sup>(4)</sup>. Η φαρμακευτική θεραπεία της ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας διακρίνεται περαιτέρω ανάλογα με τον τρόπο δράσης της κάθε ουσίας ως αναστολείς στεροειδογένεσης, αποκλειστές υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών και νευρορρυθμιστές της έκκρισης ACTH<sup>(4,5)</sup>.

#### A) Αναστολείς στεροειδογένεσης

##### i) Αδρενολυτικοί παράγοντες

**Μιτοτάνη:** Η Μιτοτάνη (OPDD) αποτελεί φαρμακευτική ουσία που χρησιμοποιείται για την επίτευξη φαρμακευτικής επινεφριδεκτομής. Η μιτοτάνη δρα στα μιτοχόνδρια των κυττάρων του φλοιού των επινεφριδίων αναστέλλοντας την δράση της 11-β υδροξυλάσης (P450c11) και το ένζυμο διάσπασης της πλάγιας αλύσου της χοληστερόλης (P450scc)<sup>(4)</sup>. Μεταβολίζεται περαιτέρω σε ακε-

τυλο-χλωρίδιο το οποίο συνδέεται με βασικά μιτοχονδριακά μακρομόρια, προκαλώντας καταστροφή των μιτοχονδρίων και νέκρωση των κυττάρων του φλοιού των επινεφριδίων<sup>(19)</sup>. Η θεραπεία με μιτοτάνη πρέπει να ξεκινά με δόσεις 0.5 g που χορηγούνται προ της βραδυνής κατάκλισης, με σταδιακή προσθήκη μίας δόσης των 0.5 g στα γεύματα. Ο στόχος προσδιορίζεται σε μία τελική δόση της τάξης των 2-3 g ημερησίως, προκειμένου να επιτευχθούν θεραπευτικά αποτελεσματικές και σχετικά ασφαλείς συγκεντρώσεις μιτοτάνης ορού (14-20 µg/mL)<sup>(4)</sup>. Η μιτοτάνη έχει κυρίως χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία επινεφριδιακών, λειτουργικών ή μη, καρκινωμάτων<sup>(5)</sup>. Παρά το γεγονός ότι έχουν αναφερθεί ελάχιστα μεμονωμένα περιστατικά θεραπείας μεταστατικών επινεφριδιακών καρκινωμάτων με μιτοτάνη, μια αναδρομική μελέτη 105 παρόμοιων περιστατικών δεν ανέδειξε αναλογικό όφελος στη συνολική επιβίωση των ασθενών<sup>(4)</sup>. Σήμερα υπάρχει σε εξέλιξη πολυκεντρική διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη όπου ασθενείς με επινεφριδιακό καρκίνωμα λαμβάνουν μιτοτάνη ή μιτοτάνη και χημειοθεραπεία<sup>(20)</sup>. Η μιτοτάνη προκαλεί ποικίλες δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες δράσεις, ενώ πολλές από τις ανεπιθύμητες δράσεις μπορεί να οφείλονται σε επακόλουθη ανεπάρκεια των γλυκοκορτικοειδών<sup>(4)</sup>. Οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος, ανορεξία, διάρροια) είναι οι πιο συχνές και απαντώνται σε ποσοστό 72%, ενώ νευρολογικές διαταραχές όπως ζάλη και της θόλωσης της διανοίας παρατηρούνται σε ποσοστό 45%<sup>(4,5)</sup>. Επίσης, είναι δυνατόν να προκαλέσει ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσα υπερλιπιδαιμία, με επίπεδα χοληστερόλης έως και 560 mg/dL, πιθανότατα μέσω της αναστολής της οξειδάσης της χοληστερόλης<sup>(21)</sup>. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρούνται είναι η γυναικομαστία, το παροδικό δερματικό εξάνθημα, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και των τρανσαμινασών, η παράταση του χρόνου πήξης, η υπερουριχαιμία, οι αρθραλγίες, και η λευκοπενία. Η μιτοτάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε συνδυασμό με άλλα αδρενολυτικά για επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος με χαμηλότερες δόσεις και κατά συνέπεια με λιγότερες παρενέργειες.

## ii) Αναστολείς επινεφριδιακών ενζύμων

**Κετοκοναζόλη:** Η κετοκοναζόλη χρησιμοποιήθηκε αρχικά ως θεραπεία του συνδρόμου Cushing το 1983<sup>(22)</sup>. Έκτοτε έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική κυρίως στη νόσο Cushing όπου επιτυγχάνει φυσιολογικά επίπεδα κορτιζόλης ορού και ούρων στην πλειονότητα των ασθενών<sup>(4)</sup>. Η κετοκοναζόλη αναστέλλει κυρίως το πρώτο βήμα της σύνθεσης κορτιζόλης (διάσπαση της πλάγιας αλύσου της χοληστερόλης) και σε μικρότερο βαθμό τη μετατροπή της 11-δεοξυκορτιζό-

λης σε κορτιζόλη<sup>(5)</sup>. Επιπρόσθετα, μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη στη νόσο Cushing, γιατί αναστέλλει και την έκκριση ACTH σε θεραπευτικές δόσεις (200 έως 400 mg δις ή τρις ημερησίως) παρεμποδίζοντας της ενεργοποίηση της αδενυλκυκλάσης στα κορτικοτρόφα κύτταρα<sup>(23)</sup>. Η αποτελεσματική δοσολογία κυμαίνεται από 200-1200 mg ημερησίως, με τις περισσότερες μελέτες να αναφέρουν βιοχημική θεραπευτική απάντηση δόσεις των 600-800 mg ημερησίως χορηγούμενη δυάκις<sup>(4)</sup>. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της κετοκοναζόλης δεν έχουν συστηματικά καταγραφεί στις διάφορες μελέτες ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δεν είναι δοσοεξαρτώμενες<sup>(24)</sup>. Διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας συνήθως εμφανίζεται τις πρώτες 60 ημέρες της αγωγής και σχεδόν πάντα αποκαθίσταται περίπου σε 3 μήνες από τη διακοπή της (σοβαρή ηπατική βλάβη παρατηρείται σε 1/15.000 περιπτώσεις)<sup>(25)</sup>. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, καταστολή, ναυτία, έμετο, οίδημα, δερματικό εξάνθημα, γυναικομαστία, ελαττωμένη libido και ανικανότητα<sup>(4)</sup>. Η κετοκοναζόλη προκαλεί τερατογένεση και είναι εμβρυοτοξική σε μελέτες με ζώα και ως εκ τούτου αντενδείκνυται σε κύηση.

**Μετυραπόνη:** Η μετυραπόνη είναι αναστολέας της 11-β-υδροξυλάσης με αποτέλεσμα να εμποδίζει το τελικό βήμα στη σύνθεση της κορτιζόλης, αν και επίσης έχει αναφερθεί ότι αναστέλλει άμεσα και την έκκριση ACTH σε μεγάλες δόσεις<sup>(26)</sup>. Όπως συμβαίνει και με τους άλλους ενζυμικούς επινεφριδιακούς αναστολείς, η μετυραπόνη είναι περισσότερο χρήσιμη ως συμπληρωματική θεραπεία, όπου μία δόση των 500 έως 750 mg τρεις ή τέσσερις φορές ημερησίως είναι συνήθως αρκετή<sup>(4,27)</sup>. Χαρακτηριστικό της δράσης της μετυραπόνης είναι η ταχεία αναστολή της στεροειδογένεσης και ως εκ τούτου η, σχετικά, σύντομη επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος. Η μετυραπόνη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί και στην εγκυμοσύνη<sup>(28)</sup>. Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενέργειών της μετυραπόνης είναι δοσοεξαρτώμενη. Οι συνήθεις παρενέργειες περιλαμβάνουν λήθαργο, αταξία, ζάλη, γαστρεντερικές διαταραχές όπως έμετοι και ναυτία που μπορεί να αποφευχθεί με την ταυτόχρονη λήψη γάλακτος<sup>(1)</sup>, δερματικό εξάνθημα ενίστε παροδικό, οίδημα και επιδείνωση της αικμής και υπερτρίχωσης στο 70% των γυναικών που έχουν λάβει αγωγή για 6 ή περισσότερους μήνες<sup>(4)</sup>.

**Αμινογλουτεθιμίδη:** Η αμινογλουτεθιμίδη εμποδίζει το πρώτο βήμα της παραγωγής κορτιζόλης, τη διάσπαση της πλάγια αλύσου της χοληστερόλης, προκειμένου να παραχθεί πρεγνενελόνη<sup>(4)</sup>. Η δοσολογία της αμινογλουτεθιμίδης είναι 250 mg δύο ή τρεις φορές ημερησίως. Σε γενικές γραμμές είναι αρκετά φθηνό-

τερη, αλλά χαμηλότερης αποτελεσματικότητας σε σχέση με τις προηγούμενες ουσίες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αμινογλουτεθιμίδης είναι δοσοεξαρτώμενες και, εκτός από την υπνηλία και καταστολή περιλαμβάνουν την εμφάνιση ναυτίας ή ανορεξίας, και παροδικό γενικευμένο κνησμώδες εξάνθημα<sup>(4)</sup>.

**Ετομιδάτη:** Η ετομιδάτη είναι ένα υποκατάστατο ιμιδαζόλης και αποτελεί αναισθητικό φάρμακο χορηγούμενο αποκλειστικά ενδοφλεβίως. Παρεμποδίζει την 11-β-υδροξυλίωση της δεοξυκορτιζόλης προκειμένου να παραχθεί κορτιζόλη. Μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη σε νοσηλευόμενους ασθενείς, χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε μικρές, δόσεις των 0.3 mg/kg/h όπου μπορεί να ελαττώσει την κορτιζόλη ορού σε φυσιολογικά επίπεδα (πχ, 10 Bg/dL [280 nmol/L]) σε διάστημα 10 ωρών<sup>(28)</sup>. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η καταστολή.

**Τριλοστάνη:** Η τριλοστάνη είναι αναστολέας της 3-β-υδροξυστεροειδοδεϋδρογενάσης (3β-HSD) και μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στα επινεφριδιακά αδενώματα με αυτόνομη παραγωγή κορτιζόλης, ενώ στη νόσο Cushing η αναστολή της στεροειδογένεσης παρακάμπτεται με την αντισταθμιστική αύξηση της ACTH<sup>(1)</sup>.

### B) Αποκλειστές των υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών

**Μιφεπριστόνη:** Η μιφεπριστόνη (RU 486) είναι ένας δραστικός ανταγωνιστής του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών και της προγεστερόνης και ως εκ τούτου είναι αποτελεσματικό αντισυλληπτικό και παράγοντας άμβλωσης, ενώ μπορεί να έχει δραστικά αποτελέσματα στη θεραπεία του συνδρόμου Cushing<sup>(29)</sup>. Η δοσολογία στην οποία έχει αναφερθεί βελτίωση της κλινικής συμπτωματολογίας είναι 5-20mg/kg ημερησίως<sup>(4)</sup>, ενώ η μεγαλύτερη δοσολογία που έχει αναφερθεί για τη θεραπεία συνδρόμου Cushing's είναι έως 25mg/kg ημερησίως<sup>(29)</sup>. Η κύρια δυσκολία στη θεραπεία με μιφεπριστόνη είναι η μη ύπαρξη βιοχημικών δεικτών που να προσδιορίζουν την ενεργότητα του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών. Παράλληλα, επειδή η μιφεπριστόνη ανταγωνίζεται τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών τόσο κεντρικά όσο και περιφερικά, η χορήγησή της μπορεί να εμφανίσει το παράδοξο φαινόμενο της αντισταθμιστικής αύξησης της ACTH και κορτιζόλης ορού σε έναν ασθενή που εμφανίζει παροδικά επεισόδια φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας που είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν<sup>(29)</sup>.

### *Γ) Νενδρορρυθμιστές της έκκρισης ACTH*

**Βρωμοκρυπτίνη:** Η επιτυχία της χρήσης αυτού του ντοπαμινεργικού αγωνιστή στη θεραπεία των υποφυσιακών αδενωμάτων με παραγωγή PRL και GH οδήγησε στη μελέτη της αγωγής αυτής και στη νόσο Cushing. Περισσότερες από 17 αναδρομικές μελέτες, με περιορισμένο όμως αριθμό ασθενών, έχουν αξιολογήσει την χορήγηση βρωμοκρυπτίνης σε ασθενείς με νόσο Cushing. Στις μελέτες αυτές η διάρκεια χορήγησης βρωμοκρυπτίνης ήταν τουλάχιστον 3 εβδομάδες, σε δόσεις 3,75-30mg ημερησίως. Φυσιολογικές τιμές κορτιζόλης πλάσματος και ούρων παρουσίασε το 42% των ασθενών, ενώ ελάττωση κατά 50% των τιμών ACTH παρουσίασε το 27% των ασθενών<sup>(4)</sup>. Παρόλα αυτά, το ποσοστό της απάντησης των ασθενών με νόσο Cushing στη συνεχή χορήγηση βρωμοκρυπτίνης κυμαίνεται από 4-23%<sup>(4)</sup>. Οι τυπικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν ναυτία, ξηροστομία, ρινική συμφόρηση, ορθοστατική υπόταση. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και με τον έτερο ντοπαμινεργικό αγωνιστή την καμπεργολίνη, αλλά σε μικρότερο αριθμό περιστατικών. Πρόσφατα έχει αναφερθεί η *invitro* έκφραση υποδοχέων ντοπαμίνης (κυρίως D2) τόσο στο φυσιολογικό επινεφρίδιο και στους, εκκρίνοντες κορτιζόλη, επινεφριδιακούς όγκους όσο και σε όγκους με έκτοτη παραγωγή ACTH<sup>(30,31)</sup>. Η ανεύρεση των υποδοχέων αυτών θέτει εκ νέου το ενδεχόμενο πιθανής χρήσης των ντοπαμινεργικών αγωνιστών στη θεραπεία των επινεφριδιακών αδενωμάτων/καρκινωμάτων αλλά και της έκτοτης έκκρισης ACTH<sup>(30,31)</sup>. Τέλος, η μακροχρόνια χορήγηση καμπεργολίνης έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στην αντιμετώπιση μεμονωμένων περιστατικών με σύνδρομο Nelson και ως εκ τούτου ενδεχομένως μελλοντικά να αποτελεί μια ακόμη αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή<sup>(32)</sup>.

**Κυπροεπταδίνη:** Η κυπροεπταδίνη, ένας παράγοντας με αντισεροτονεργική, αντιϊσταμινική και αντιχολινεργική δράση, που έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της νόσου Cushing από 30 έτη<sup>(4)</sup>. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία αναφορικά που να δικαιολογούν τη χορήγηση κυπροεπταδίνης αν και έχει προταθεί ότι είναι αναγκαία η χορήγηση 24 mg ημερησίως για τουλάχιστον 3 εβδομάδες, προκειμένου να εκτιμηθούν ενδεχόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα<sup>(4)</sup>. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν υπνηλία, υπερφαγία, και αύξηση σωματικού βάρους.

**Βαλπροϊκό οξύ:** Το αντιεπιληπτικό αυτό φάρμακο αναστέλλει την επαναπρόσληψη του GABA και η χρήση του στη νόσο Cushing βασίζεται στην ενδεχόμενη επαγωγή της ανασταλτικής επίδρασης του GABA στην υποθαλαμική απελευθέρωση CRF (Corticotropin releasing factor). Παρά το γεγονός ότι έχουν αναφερ-

θεί μεμονωμένα περιστατικά με νόσο Cushing και απάντηση στη χορήγηση βαλπροϊκού οξέος, συγκριτικές, με χορήγηση placebo, μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν ευεργετικά αποτελέσματα με την ενδοφλέβια χορήγηση τόσο οξέως όσο και μετά από μακροχρόνια χορήγηση 3 έως 12 εβδομάδων<sup>(4)</sup>. Το βαλπροϊκό οξύ έχει επίσης χρησιμοποιηθεί και στη θεραπεία του συνδρόμου Nelson με μέτρια αποτελέσματα αναφορικά στην ελάττωση των επιπέδων ACTH<sup>(33)</sup>.

**Οκρεοτίδη:** Η οκρεοτίδη είναι ένα οκταπεπτίδιο, ανάλογο του αναστολέα απελευθέρωσης σωματοστατίνης (SRIF: Somatotropin Release-Inhibiting Factor) το οποίο συνδέεται κυρίως στους υποτύπους 2 και 5 των υποδοχέων του SRIF (SSTR2 και SSTR5). Η κύρια δράση, τόσο αυτής όσο και των βραδείας αποδέσμευσης αναλόγων της, είναι η αναστολή της έκκρισης GH και TSH αλλά και διαφόρων άλλων ορμονών όπως η ινσουλίνη, το γλουκαγόνο, η γαστρίνη και άλλα πεπτίδια του γαστρεντερικού συστήματος<sup>(9)</sup>. Παρά το γεγονός ότι έχει αναφερθεί ελάττωση των επιπέδων ACTH και κορτιζόλης ορού μετά από υποδόρια χορήγηση 400-1200mg οκρεοτίδης δεν υπάρχει συγκριτική, με χορήγηση placebo, μελέτη που να καταδεικνύει θεραπευτικά αποτελέσματα μετά από μακροχρόνια χορήγηση οκρεοτίδης στη νόσο Cushing<sup>(4)</sup>. Επιπρόσθετα, ακόμη και σε περιστατικά καρκινοειδούς όγκου με έκκριση ACTH και συνοδό σύνδρομο Cushing η θεραπεία με οκρεοτίδη δεν φαίνεται να αποδίδει, ενώ στη βιβλιογραφία είναι μονοψήφιος ο αριθμός των αντίστοιχων περιστατικών στα οποία η οκρεοτίδη απέδωσε<sup>(4)</sup>. Τέλος, η άφθονη έκφραση των υποδοχέων SSTR5 στα κορτικοτρόφα κύτταρα καθώς και η *in vitro* αναστολή της έκκρισης τους από το ανάλογο σωματοστατίνης SOM230, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι τα υποφυσιακά κορτικοτρόφα αδενώματα εκφράζουν αφθονότερους SSTR5 παρά SSTR2 υποδοχείς παραπέμπουν σε πιθανή μελλοντική χρήση του αναλόγου αυτού στη θεραπεία των ασθενών με νόσο Cushing<sup>(5,34,35)</sup>. Ενδεχόμενη μακροχρόνια, αποτελεσματική, συγχορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης και ντοπιαμινεργικού αγωνιστή (καμπεργολίνη) έχει προσφάτως προταθεί σε περιπτώσεις ασθενών με EAS όπου η αυτοτελής χορήγηση του ενός ή του άλλου παράγοντα δεν επιφέρει πλέον απάντηση<sup>(36)</sup>.

**Άλλες θεραπείες:** Ο αγωνιστής των PPAR-γ υποδοχέων ροσιγλιταζόνη έχει αναφερθεί ότι ελαττώνει την έκκριση ACTH και η δράση του στη νόσο Cushing είναι υπό διερεύνηση<sup>(37)</sup>. Επίσης, το ρετινοϊκό οξύ έχει προσφάτως αποδειχθεί αποτελεσματικό στον έλεγχο της υπερέκκρισης ACTH, στο μέγεθος του υποφυσιακού όγκου, αλλά και στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου Cushing σε μελέτη με σκύλους και συνεπώς η ενδεχόμενη αποτελεσματική χρήση του σε ανθρώ-

πους απομένει να αποδειχθεί μελλοντικά<sup>(38)</sup>.

Η ταυτοποίηση της άφθονης έκφρασης επινεφριδιακών υποδοχέων σε περιπτώσεις συνδρόμου Cushing, εξαιτίας ACTH-ανεξάρτητης μακροζώδους επινεφριδιακής υπερπλασίας, ανέδειξε νέες φαρμακευτικές επιλογές αντιμετώπισης εκτός της κλασσικής επινεφριδεκτομής. Η φαρμακευτική αναστολή της μεταγευματικής έκκρισης GIP (Gastric Inhibitory Peptide) από την οκρεοτίδη οδήγησε σε κλινική και βιοχημική βελτίωση περιστατικών «τροφοεξαρτώμενου» (food induced) συνδρόμου Cushing παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα δεν διατηρήθηκαν μακροχρόνια<sup>(39)</sup>. Οι β-αναστολείς (β-blockers) έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στη μακροχρόνια αντιμετώπιση περιπτώσεων κατεχολαμινοεξαρτώμενου συνδρόμου Cushing, ενώ η αναστολή της έκκρισης LH από τη, βραδείας δράσης, λευπρολίδη (leuprolide acetate) οδήγησε σε έλεγχο των επιπέδων κορτιζόλης σε LH/hCG-εξαρτώμενο σύνδρομο Cushing<sup>(39)</sup>. Κατόπιν των ανωτέρω, στις περιπτώσεις συνδρόμου Cushing εξαιτίας ACTH-ανεξάρτητης μακροζώδους επινεφριδιακής υπερπλασίας προτείνεται ο έλεγχος έκφρασης επινεφριδιακών υποδοχέων μια και ενδεχόμενη ανεύρεσή τους πιθανόν να αλλάξει τη θεραπευτική στρατηγική<sup>(39)</sup>.

### Μακροχρόνια Παρακολούθηση

Το σύνδρομο Cushing και ιδιαίτερα αυτό που οφείλεται στη νόσο Cushing είναι δυνατόν να υποτροπιάσει μετά από αρκετά χρόνια από την αρχική ύφεση. Ενδεικτικά, αναφέρονται υποτροπές μετά από 20 χρόνια από τη χειρουργική επέμβαση υπόφυσης<sup>(5)</sup>. Το γενικό ποσοστό υποτροπής της νόσου υπολογίζεται σε 10-15% και οι μεθόδοι που κυρίως χρησιμοποιούνται για την ανάδειξη της υποτροπής είναι η συλλογή ούρων 24ωρου και η μικρή αναστολή με δεξαμεθαζόνη<sup>(1,5)</sup>. Όταν οι υποτροπές υπολογιστούν με βάση το μέγεθος του χειρουργηθέντος αδενώματος της υπόφυσης τότε ο δεκαετής κίνδυνος υποτροπής είναι 7% για τα μικροαδενώματα και 45% για τα μακροαδενώματα<sup>(40)</sup>. Άλλες δοκιμασίες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανάδειξη της υποτροπής είναι: η πρωνύ μέτρηση κορτιζόλης, η πρωνή μέτρηση ACTH, ο ημερήσιος ρυθμός έκκρισης κορτιζόλης ορού, το CRH test, η διέγερση με μετυραπόνη και η μέτρηση 11-δεοξυκορτιζόλης ορού, η δοκιμασία διέγερσης της κορτιζόλης και ACTH με δεσμοτρεσόνη, η απάντηση της κορτιζόλης στη δοκιμασία υπογλυκαιμίας και η καταστολή της έκκρισης κορτιζόλης και ACTH με λοπεραμίδη<sup>(5)</sup>. Η μέτρηση της πρωινής κορτιζόλης ορού στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο μετά την αφαίρεση υποφυσιακού αδενώματος χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη υποτροπής και έχει καταδειχθεί ότι οι μη μετρήσιμες ή κάτω του φυσιολογικού

μετρήσεις (βλέπε παραπάνω, Άμεση Μετεγχειρητική Παρακολούθηση – κριτήρια θεραπείας – αγωγή υποκατάστασης) συσχετίζονται με παρατεταμένη ύφεση. Επιπρόσθετα, η διάρκεια της μετεγχειρητικής χορήγησης αγωγής υποκατάστασης συσχετίζεται αντίστροφα με τον 5ετή κίνδυνο υποτροπής. Ο κίνδυνος υποτροπής έχει υπολογισθεί ως 3% σε χορήγηση υποκατάστασης για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους, 24% σε χορήγηση υποκατάστασης για διάστημα μικρότερο του ενός έτους και 47% στα περιστατικά που δεν χορηγήθηκε καθόλου υποκατάσταση<sup>(5)</sup>. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι και η μετεγχειρητική επινεφριδιακή ανεπάρκεια δεν προβλέπει απόλυτα την πλήρη θεραπεία, μια και υποτροπές έχουν αναφερθεί έως και στο 10% των ασθενών με προηγηθείσα μετεγχειρητική υπερκορτιζολαιμία<sup>(5)</sup>.

Συνοψίζοντας, η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών με σύνδρομο Cushing που βρίσκονται σε ύφεση είναι αναγκαία τόσο για την ανάδειξη τυχόν υποτροπών όσο και για το γεγονός ότι τα υψηλά ποσοστά νοσηρότητας (π.χ. από καρδιοαγγειακά προβλήματα) παραμένουν για αρκετά χρόνια μετά από την επίτευξη ευκορτιζολαιμίας. Τέλος και πιο συγκεκριμένα, η στενή και τακτική παρακολούθηση των ασθενών με νόσο Cushing σε ύφεση, που έχουν υποστεί υποφυσεκτομή με ή χωρίς ακτινοθεραπεία, είναι δυνατόν να αναδείξει και όψιμες μεταθεραπευτικές ορμονικές ανεπάρκειες της υπόφυσης.

## Συμπεράσματα

Η θεραπεία του συνδρόμου Cushing απαιτεί συχνά πολύπλοκους θεραπευτικούς χειρισμούς που εξατομικεύονται ανάλογα με τις ανάγκες του περιστατικού. Η διασφηνοειδή υποφυσεκτομή αποτελεί την πρωταρχική θεραπεία στις περιπτώσεις της νόσου Cushing και πρέπει να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε αισθενείς με μικροαδενώματα αφού σε εξειδικευμένα κέντρα συνοδεύεται με ποσοστά ίσος έως και 80%. Είναι επίσης πιθανόν σε περιπτώσεις μακροαδενώματων να καθιστά ευκολότερο τον άμεσο έλεγχο της υπερκορτιζολαιμίας με φαρμακευτική αγωγή σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο. Η λαπαροσκοπική ετερόπλευρη επινεφριδεκτομή αποτελεί την θεραπεία εκλογής σε περιπτώσεις επινεφριδιακών αδενωμάτων Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να καταδεικνύουν κατά πόσο η προεγχειρητική επίτευξη ευκορτιζολαιμίας, με τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής, συνοδεύεται από ελάττωση της περι/μετεγχειρητικής νοσηρότητας αισθενών με σύνδρομο Cushing. Στις περιπτώσεις όμως που η κλινική κατάσταση του αισθενούς είναι βαριά ένας τέτοιος χειρισμός είναι επιβεβλημένος. Αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή διενεργείται σε περιπτώσεις αδυναμίας ελέγχου της υπερκορτιζολαιμίας με άλλους τρόπους και σε σε περι-

πτώσεις έκτοτης υπερέκκρισης ACTH χωρίς εντόπιση της εστίας παραγωγής της. Η ακτινοβολία της υπόφυσης χρησιμοποιείται κυρίως ως συμπληρωματική θεραπεία μετά από ανεπιτυχή χειρουργική επέμβαση της υπόφυσης και σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου Cushing. Αν και η χρήση γ-knife ενδεχομένως επιφέρει ταχύτερη ελάττωση των επιπέδων ACTH δεν υπάρχουν ακόμη σαφή δεδομένα που να υποστηρίζουν την ευρεία χρήση της και υποκατάσταση της συμβατικής ακτινοθεραπείας. Η φαρμακευτική θεραπεία με σκευάσματα που αναστέλλουν την στεροειδογένεση χρησιμοποιείται για την ελάττωση των επιπέδων κορτιζόλης προ μιας οριστικότερης θεραπευτικής παρέμβασης όπως το χειρουργείο ή η ακτινοθεραπεία, όσο και στην επίτευξη ευκορτιζολαιμίας στις περιπτώσεις που δεν έχει επιτευχθεί ευκορτιζολαιμία με άλλες θεραπείες. Πρόσφατα, ύπαρχουν πολλές ενδείξεις που συνηγορούν ότι ο συνδυασμός σκευασμάτων που δρούν σε υποδοχείς που εκφράζονται σε κυρίως σε όγκους που υπερεκκρίνουν ACTH ίσως αποτελέσει μια νέα φαρμακευτική προσέγγιση τέτοιων όγκων. Τέλος, η μακροχρόνια παρακολούθηση είναι αναγκαία προκειμένου να αναδειχθούν τυχόν υποτροπές ιδιαίτερα σε ασθενείς με νόσο Gushing οι οποίες είναι δυνατόν να παρατηρηθούν έως και στο 15% του συνόλου των περιπτώσεων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stewart PM, 2003 The Adrenal Cortex In: Larsen R, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K (eds) Williams Textbook of Endocrinology, 10th edition, SAUNDERS, USA; pp, 491-551.
2. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A, 1998 The Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome and Pseudo-Cushing's States. Endocr Rev 19: 647-672.
3. Valimaki M, Pelkonen R, Porkka L, Sivula A, Kahri A, 1984 Long-term results of adrenal surgery in patients with Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma. Clin Endocrinol (Oxf) 20(2):229-36.
4. Miller JW, Crapo L, 1993 The medical treatment of Cushing's syndrome. Endocr Rev 14(4):443-58.
5. Utz AL, Swearingen B, Biller BM, 2005 Pituitary surgery and postoperative management in Cushing's disease. Endocrinol Metab Clin North Am 34(2):459-78.
6. Booth GL, Redelman DA, Grossman H, Kovacs K, Smyth HS, Ezzat S, 1998 Improved diagnostic accuracy of inferior petrosal sinus sampling over imaging for localizing pituitary pathology in patients with Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 83(7):2291-5.
7. Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, et al, 1999 A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. J Clin Endocrinol Metab 84(2):487-92.
8. Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, et al, 1985 Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. N Engl J Med 312(2):100-3.

9. Melmed S, Kleinberg D, 2003 Anterior Pituitary. In: Larsen R, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K (eds) Williams Textbook of Endocrinology, 10th edition, SAUNDERS, USA; pp, 177-279.
10. Proye CA, Huart JY, Cuvillier XD, Assez NM, Gambardella B, Carnaille BM, 1993 Safety of the posterior approach in adrenal surgery: experience in 105 cases. *Surgery* 114(6):1126-31.
11. Young WF Jr, Thompson GB, 2005 Laparoscopic adrenalectomy for patients who have Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34(2):489-99.
12. Zografos GN, Markou A, Ageli C, et al, 2006 Laparoscopic surgery for adrenal tumors. A retrospective analysis. *Hormones (Athens)* 5(1):52-6.
13. Horgan S, Sinanan M, Helton WS, Pellegrini CA, 1997 Use of laparoscopic techniques improves outcome from adrenalectomy. *Am J Surg* 173(5):371-4.
14. Buell JF, Alexander HR, Norton JA, Yu KC, Fraker DL, 1997 Bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. Anterior versus posterior surgical approach. *Ann Surg* 225(1):63-8.
15. van Heerden JA, Young WF Jr, Grant CS, Carpenter PC, 1995 Adrenal surgery for hypercortisolism--surgical aspects. *Surgery* 117(4):466-72.
16. Newell-Price J, 2002 Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: defining cure and following outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56:19-21.
17. Esposito F, Dusick JR, Cohan P, et al, 2006 Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 91:7-13.
18. Vance ML, 2005 Pituitary radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34(2):479-87.
19. Cueto C, Brown JH, 1958 Biological studies on an adrenocorticolytic agent and the isolation of the active components. *Endocrinology* 62:334-339.
20. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, et al, 2005 Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* (3):657-66
21. Yeung SC, Chiu AC, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF, 1998 The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy. *Endocr Rev* 19:144-72.
22. Engelhardt D, Mann K, Hormann R, Braun S, Karl H, 1983 Ketoconazole inhibits cortisol secretion of an adrenal adenoma in vivo and in vitro. *Klin Wochenschr* 61:373-375.
23. Stalla GK, Stalla J, Huber M, et al, 1988 Ketoconazole inhibits corticotropin cell function in vitro. *Endocrinology* 122:618-623.
24. Sugar AM, Alsip GA, Craven PC, Stevens DA, 1987 Pharmacology and toxicity of high-dose ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 31:1874-1878.
25. Lake-Bakaar G, Scheuer PJ, Sherlock S, 1987 Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom. *Br J Med* 294:419-422.
26. Schönenhöfer M, Fenner A, Claus M, 1983 Suppressive effect of metyrapone on plasma corticotrophin immunoreactivity in normal man. *Clin Endocrinol* 18:363-70.
27. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, et al, 1991 Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 35:169-178.

28. Schulte HM, Benker G, Reinwein D, et al, 1990 Infusion of low dose etomidate: correction of hypercortisolemia in patients with Cushing's syndrome and dose-response relationship in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1426-30.
29. Chu JW, Matthias DF, Belanoff J, et al, 2001 Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab* 86:3568-73.
30. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, et al, 2004 Dopamine receptor expression and function in human normal adrenal gland and adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 89(9):4493-502.
31. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, et al, 2006 Dopamine receptor expression and function in corticotroph ectopic tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. Oct 10 [Epub ahead of print]
32. Shraga-Slutzky I, Shimon I, Weinshtein R, 2006 Clinical and biochemical stabilization of Nelson's syndrome with long-term low-dose cabergoline treatment. *Pituitary* 9(2):151-4.
33. Kasperlik-Zaluska AA, Zgliczynski W, Jeske W, Zdunowski P, 2005 ACTH responses to somatostatin, valproic acid and dexamethasone in Nelson's syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 2005 26(6):709-12.
34. Arnaldi G, Polenta B, Cardinaletti M, Boscaro M, 2005 Potential indications for somatostatin analogs in Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 28(11 Suppl):106-110.
35. Schmid HA, Silva AP, 2005 Short- and long-term effects of octreotide and SOM230 on GH, IGF-I, ACTH, corticosterone and ghrelin in rats. *J Endocrinol Invest* 28(11 Suppl):28-35.
36. Pivonello R, Ferone DL, Lamberts SW, Colao A. 2005 Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 352(23):2457-8.
37. Giraldi FP, Scaroni C, Arvat E, et al, 2006 Effect of protracted treatment with rosiglitazone, a PPARgamma agonist, in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64(2):219-24.
38. Castillo V, Giacomini D, Paez-Pereda M, et al, 2006 Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs. *Endocrinology* 147(9):4438-44.
39. Lacroix A, Bourdeau I, 2005 Bilateral adrenal Cushing's syndrome: macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34: 441-458.
40. Swearingen B, Biller BM, Barker FG 2nd, et al, 1999 Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med* 130(10):821-4.

## ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

- 1. Ποιά είναι η συνήθης πρακτική όταν δεν ανενοίσκεται στην MRI, αλλά και διεγχειρητικά, κορτικοτρόφο αδένωμα υπόφυσης;**
  - α) ολική υποφυσεκτομή
  - β) ημιυποφυσεκτομή ανάλογα με IPSS
  - γ) ακτινοθεραπεία
  - δ) Μιτοτάνη
- 2. Ποιές από τις παρακάτω ονσίες αναστέλλουν τη στερεοειδογένεση;**
  - α) Μιτοτάνη
  - β) Μετυραπόνη
  - γ) Οκρεοτίδη
  - δ) Μιφεπριστόνη
- 3. Σε ποια κατηγορία ανήκει η κετοκοναζόλη;**
  - α) Αδρενολυτικοί παράγοντες
  - β) Αναστολείς επινεφριδιακών ενζύμων
  - γ) Νευρορρυθμιστής έκκρισης ACTH
  - δ) Αποκλειστής υποδοχέα γλυκοκρτικοειδών
- 4. Ποιές από τις παρακάτω μεθόδους χρησιμοποιούνται συχνότερα για την ανάδειξη υποτροπής ν. Cushing's;**
  - α) Ούρα 24ώρου
  - β) CRH test
  - γ) Μεγάλη αναστολή με δεξαμεθαζόνη
  - δ) Μικρή αναστολή με δεξαμεθαζόνη
- 5. Σε αγωγή με μιφεπριστόνη η ACTH:**
  - α) αυξάνεται
  - β) ελαττώνεται
  - γ) παραμένει ανεπηρέαστη
  - δ) αυξομειώνεται

- 6. Ποιο από τα παρακάτω αποτελούν αντένδειξη λαπαροσκοπικής επινεφριδεκτομής;**
- α) Καρκίνωμα επινεφριδίου
  - β) PPNAD
  - γ) Αδένωμα επινεφριδίου
  - δ) EAS
- 7. Τι ισχύει για το σύνδρομο Nelson's;**
- α) Είναι συχνότερο σε ηλικίες 20-40 ετών
  - β) Είναι συχνότερο σε ηλικίες >40 ετών
  - γ) Είναι συχνότερο στα παιδιά
  - δ) Είναι συχνότερο σε ηλικίες >60 ετών
- 8. Ποιό είναι το ποσοστό 5ετούς θνησιμότητας σε περιστατικά που δεν έχουν λάβει καμία θεραπεία;**
- α) 50%
  - β) 60%
  - γ) 40%
  - δ) 30%
- 9. Ποια διάρκεια αγωγής υποκατάστασης, μετά από υποφυσεκτομή, σχετίζεται με 5ετή κίνδυνο υποτροπής της τάξης των 24%;**
- α) Μηδενική διάρκεια υποκατάστασης
  - β) Πάνω από έτος
  - γ) Λιγότερο από έτος
  - δ) Πάνω από 2 έτη
- 10. Ποιά είναι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της κετοκοναζόλης;**
- α) Εξάνθημα
  - β) Γαστρεντερικές διαταραχές
  - γ) Αύξηση τρανσαμινασών

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά  
β, αβ, β, αδ, α, α, γ, α, γ, γ