

Ενδογενής υπερκορτιζόλαιμία στα παιδιά

Μαρία Αλεξάνδρα Μαγιάκου

Επίκουρος Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ενδογενές σύνδρομο Cushing (συνώνυμο της ενδογενούς υπερκορτιζόλαιμίας) στα παιδιά είναι σπάνιο, αλλά συχνά καταστροφικό. Η γενική επίπτωση του συνδρόμου είναι 1-5 νέες περιπτώσεις/ εκατομμύριο πληθυσμού/ έτος, και περίπου 10% των περιπτώσεων αυτών εμφανίζονται κατά την παιδική και εφηβική ηλικία. Η κλινική συμπτωματολογία του συνδρόμου διαφέρει σημαντικά από την αντίστοιχη των ενηλίκων, και λόγω της σπανιότητος του είναι δυνατόν να διαλάθει επί μακρό χρονικό διάστημα μέχρι να τεθεί η διάγνωση. Η διαγνωστική του προσέγγιση, εξ άλλου, παραμένει ακόμη και σήμερα εξαιρετικά πολύπλοκη. Η σωστή διαφορική διάγνωση, η οποία επιτυγχάνεται με σύγχρονες βιοχημικές και απεικονιστικές μεθόδους, που θα αναφερθούν κατωτέρω, οδηγεί σχεδόν πάντοτε σε επιτυχή θεραπεία και ίαση.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Τα αίτια του ενδογενούς συνδρόμου Cushing και η συχνότητα τους φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Αιτιολογική ταξινόμηση και συχνότητα των ενδογενούς συνδρόμων Cushing*

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	% ΠΟΣΟΣΤΟ
Εξαρτώμενο από την ACTH	85
Αδενώματα υποφύσεως (νόσος Cushing)	80
Έκτοπη έκκριση ACTH	20
Έκτοπη έκκριση CRH	σπάνια
Μη εξαρτώμενο από την ACTH	15
Αδενώματα επινεφριδίων	30
Καρκινώματα επινεφριδίων	70
Μικροοζώδης υπερπλασία επινεφριδίων	σπάνια
Μακροοζώδης επινεφριδιακή νόσος	εξαιρετικά σπάνια
«Μεταβατικές περιπτώσεις»	σπάνια

* Για ηλικίες μεγαλύτερες των 7 ετών

Το σύνδρομο Cushing διακρίνεται σε δύο κατηγορίες:

α) Το εξαρτώμενο από την ACTH (85% των περιπτώσεων), στο οποίο απρόσφορα υψηλές συγκεντρώσεις ACTH στο πλάσμα διεγείρουν τον φλοιό των επινεφριδίων να παράγει μεγάλες ποσότητες κορτιζόλης. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα αδενώματα της υποφύσεως (80%), συνήθως μικροαδενώματα, η έκτοπη έκκριση ACTH (20%) και η έκτοπη έκκριση CRH, που είναι σπανιότατη στα παιδιά. Η έκκριση ACTH από την υπόφυση είναι γνωστή σαν νόσος Cushing. Οι έκτοποι όγκοι που παράγουν ACTH ευρίσκονται συνήθως στο θώρακα (65%) ή στην κοιλιά (25%).

β) Το μη εξαρτώμενο από την ACTH (15% των περιπτώσεων), στο οποίο μεγάλη παραγωγή κορτιζόλης από ανώμαλο φλοιοεπινεφριδιακό ιστό προκαλεί τη νόσο και καταστέλλει την έκκριση ACTH και CRH. Στην κατηγορία αυτή πιο συχνά είναι τα καρκινώματα των επινεφριδίων (70%) και τα αδενώματα των επινεφριδίων (30%), ενώ σπάνια αίτια στα παιδιά αποτελούν οι μικρο- και μακρο- οζώδης υπερπλασία των επινεφριδίων. Σπανιότατα, ασθενείς με νόσο Cushing αναπτύσσουν επινεφριδιακά μακροαδενώματα, που εκκρίνουν αυτόνομα κορτιζόλη. Αυτό ονομάζεται «μεταβατική περίπτωση»⁽¹⁻³⁾.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Cushing στους ενήλικες και τα παιδιά φαίνονται, αντίστοιχα, στους πίνακες 2 και 3. Παρατίθενται και οι δύο Πίνακες για λόγους συγκριτικούς. Η τυπική πλήρης συμπτωματολογία περιλαμβάνει παχυσαρκία κορμού, πανσεληνοειδές προσωπείο, πληθωρική εμφάνιση, μυϊκή αδυναμία και κόπωση, υπερτρίχωση, κοκκινόχροες ραβδώσεις στην κοιλιά, διαταραχές συναισθήματος και ύπνου. Πρέπει να έχομε υπόψη ότι η πλειονότητα των ασθενών δεν παρουσιάζει το σύνολο των προαναφερθέντων συμπτωμάτων κατά τη στιγμή της διάγνωσης, αλλά μόνο μερικά εξ αυτών. Τα προεξάρχοντα σημεία στην παιδική ηλικία είναι υπερβολική πρόσληψη βάρους (σε 90% των ασθενών) και αναστολή αύξησης (σε 83% των ασθενών). Ακολουθούν σε σειρά συχνότητος αμιγνόρροια, υπερτρίχωση, παχυσαρκία, αικμή και υπέρταση. Είναι αξιοσημείωτο ότι η οστική ηλικία των ασθενών σε ποσοστό 81% είναι συμβατή με τη χρονολογική.

Η σύγκριση του παιδιού με παλαιότερες φωτογραφίες του είναι πολλές φορές πολύ υποβοηθητική. Είναι σημαντικό να καθορισθεί με βάση το ιστορικό ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων (κυρίως της αυξημένης πρόσληψης βάρους και της αναστολής της αύξησης). Συνήθως, η γρήγορη επιδείνωση των συμπτωμάτων συνηγορεί υπέρ έκτοπης έκκρισης ACTH, και η γρήγορη και σοβαρή αρρε-

νοποίηση συχνά οφείλεται σε καρκίνωμα του φλοιού των επινεφριδίων (υπερέκκριση ανδρογόνων).

Πίνακας 2: Κλινικά χαρακτηριστικά των συνδρόμου Cushing σε ενήλικες ασθενείς

Συμπτώματα / Σημεία	% Ποσοστό
Παχυσαρκία ή αύξηση βάρους (>115% IBW*)	80
Λεπτό δέρμα	80
Πανσεληνοειδές προσωπείο	75
Υπέρταση	75
Ερυθρές ραβδώσεις δέρματος	65
Υπερτρίχωση	65
Διαταραχές του κύκλου (συνήθως αμηνόρροια)	60
Πληθωρική εμφάνιση	60
Διαταραχές στην ανοχή γλυκόζης	55
Ανικανότης	55
Μυϊκή αδυναμία	50
Παχυσαρκία κορμού	50
Ακμή	45
Εκχυμώσεις	45
Συναισθηματικές/ Ψυχικές διαταραχές	45
Οστεοπόρωση	40
Οίδημα κάτω άκρων	30
Υπέρχρωση δέρματος	20
Υποκαλιαιμική αλκάλωση	15
Διαβήτης	15

*IBW: *ideal body weight*, ιδανικό βάρος σώματος

Πίνακας 3: Κλινικά χαρακτηριστικά των συνδρόμου Cushing σε παιδιά και εφήβους.

Συμπτώματα / Σημεία	% Ποσοστό
Αυξημένη πρόσληψη βάρους	90
Αναστολή αύξησης	83
Διαταραχές κύκλου (πρωτ. & δευτεροπ. αμμηνόρροια)	81
Υπερτρίχωση	81
Παχυσαρκία (BMI>85 Ε.Θ)	73
Ραβδώσεις δέρματος	63
Ακμή	52

Υπέρταση	51
Κόπωση-Αδυναμία	45
Πρώιμη ήβη	41
Εκχυμώσεις	27
Συναισθηματικές/ Ψυχικές διαταραχές	18
«Καθυστέρηση» οστικής ηλικίας	11
Υπέρχρωση δέρματος	13
Μυική αδυναμία	13
Acanthosis nigricans	10
«Προχωρημένη» οστική ηλικία	8
Διαταραχές ύπνου	7
Καθυστέρηση ενήβωσης	7
Υπερασβεστιαιμία	6
Αλκάλωση	6
Υποκαλιαιμία	2
Επιφυσιολίθηση της κεφαλής του μηριαίου	2

BMI: body mass index, δείκτης σωματικής μάζας, E.Θ: εκατοστιαία θέση

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η επιτυχής θεραπεία του συνδρόμου Cushing στηρίζεται πάντοτε στη σωστή διάγνωση και αιτιολογική ταξινόμηση. Το πρώτο βήμα είναι η βιοχημική ανίχνευση της υπερκορτιζολαιμίας, και γίνεται σήμερα με τους ακόλουθους τρόπους:

1. **Συλλογή ούρων 24ώρου για προσδιορισμό ελεύθερης κορτιζόλης** (urinary free cortisol, UFC) και αναγωγή του αποτελέσματος ανά τ.μ. επιφανείας σώματος. Για να αποφευχθούν τα λάθη από πιθανή κακή τεχνική συλλογής των ούρων, καλό είναι να γίνουν τουλάχιστον τρεις μετρήσεις (τρεις συλλογές). Αυξημένη ημερήσια έκκριση UFC/ m² επιφάνειας σώματος [Φ.Τ. 37.5 ± 15.1 μg/ m²/ 24h (αγόρια), 31.9 ± 17.6 μg/ m²/ 24h (κορίτσια)] θέτει την διάγνωση (5). Παρατηρούνται πολύ λίγα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, ενώ ψευδώς θετικά είναι δυνατόν να παρατηρηθούν σε άλλες υπερκορτιζολαιμικές καταστάσεις (π.χ. stress ή κατάθλιψη).

2. **Η μέτρηση κορτιζόλης σιέλου στις 9 μ.μ. ή στις 12 μ.μ.** τελευταία έχει προταθεί σαν μιά πολύ απλή και αποτελεσματική μέθοδος ανίχνευσης της υπερκορτιζολαιμίας στα παιδιά. Τιμές κορτιζόλης σιέλου στις 9 μ.μ. >1 μg/dl ή στις 12 μ.μ. >0.27 μg/ dl θεωρούνται ότι θέτουν τη διάγνωση της υπερκορτιζολαιμίας^(6,7).

3. Η δοκιμασία καταστολής με 1 mg δεξαμεθαζόνης (στα παιδιά 15 µg/kg ΣΒ) αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την ανίχνευση της υπερκορτιζολαιμίας. Η δοκιμασία δίνει συχνά ψευδώς θετικά αποτελέσματα (15-20%), και δεν οδηγεί σε διάκριση μεταξύ συνδρόμου Cushing και άλλων υπερκορτιζολαιμικών καταστάσεων. Καταστολή της κορτιζόλης πλάσματος σε επίπεδο <1,8µg/dl αποκλείει τη διάγνωση του σ. Cushing⁽⁸⁾.

4. Μεμονωμένοι προσδιορισμοί κορτιζόλης ή ACTH πλάσματος είναι περιορισμένης αξίας. Συχνά σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing παρατηρούνται φυσιολογικές μεμονωμένες τιμές πλάσματος των ανωτέρω ορμονών. Αντίθετα, λόγω του ότι στο σύνολο σχεδόν των ασθενών με σύνδρομο Cushing ελλείπει ο φυσιολογικός νυχθημερήσιος ρυθμός έκκρισης της κορτιζόλης, έχει αξία ο προσδιορισμός κορτιζόλης πλάσματος πρωί (8π.μ.) και βράδυ (8μ.μ.) επί τουλάχιστον τρεις συνεχείς ημέρες. Η ανεύρεση σταθερά υψηλών τιμών κορτιζόλης (κατάργηση του φυσιολογικού νυχθημερήσιου ρυθμού) συνηγορεί υπέρ της διάγνωσης του συνδρόμου Cushing.

Δεν πρέπει να μας διαφεύγει ότι 5-10% των ασθενών με σύνδρομο Cushing παρουσιάζουν κυκλική ή διαλείπουσα υπερκορτιζολαιμία. Έτσι, σε ασθενείς για τους οποίους έχομε ισχυρή υποψία, και οι οποίοι αποδεικνύνται ευκορτιζολαιμικοί κατά τη διερεύνηση (με φυσιολογικές τιμές UFC), θα πρέπει να επαναλαμβάνομε τον έλεγχο ανά 6-8 εβδομάδες.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση στοχεύει στην ανεύρεση και εντόπιση του αιτίου της υπερκορτιζολαιμίας και γίνεται με τρεις τρόπους: I) βιοχημικές λειτουργικές δοκιμασίες του άξονα υποθαλάμου-υποφύσεως-επινεφριδίων, II) απεικονιστικές μέθοδοι (Μαγνητική Τομογραφία υποθαλάμου-υποφύσεως, Αξονική ή Μαγνητική Τομογραφία επινεφριδίων, ακτινογραφία θώρακος για εντοπισμό έκτοπου όγκου) και III) τεχνική καθετηριασμού των κάτω λιθοειδών κόλπων για εντοπισμό όγκων που εκκρίνουν ACTH.

I. ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ - ΥΠΟΦΥΣΕΩΣ- ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

1. Ο ταυτόχρονος προσδιορισμός ACTH και κορτιζόλης πλάσματος είναι συχνά πολύ υποβοηθητικός στην διάκριση μεταξύ εξαρτώμενου και μή εξαρτώμενου από την ACTH συνδρόμου Cushing. Αυξημένη τιμή κορτιζόλης πλάσματος με ταυτόχρονα κατεσταλμένη ACTH συνηγορεί υπέρ πρωτοπαθούς επινε-

φριδιακής νόσου. Αντίθετα, οι τιμές της ACTH είναι φυσιολογικές ή αυξημένες στο υποφυσιακό Cushing και στις περιπτώσεις έκτοπης έκκρισης ACTH. Συνήθως ασθενείς με έκτοπους όγκους εκκρίνοντες ACTH έχουν υψηλότερες τιμές ACTH πλάσματος από τους ασθενείς με υποφυσιακό Cushing.

2. Η δοκιμασία καταστολής με υψηλή δόση δεξαμεθαζόνης (standard high-dose dexamethasone test, Liddle test) είναι πολύ υποβοηθητική στη διάκριση μεταξύ ασθενών με υποφυσιακό Cushing και εκείνων με έκτοπη έκκριση ACTH. Περίπου 85% των ασθενών με υποφυσιακό Cushing παρουσιάζουν κατά την 6η ημέρα της δοκιμασίας ελάττωση των επιπέδων των 17-υδροξυστεροειδών ή της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων σε τιμές, αντίστοιχα, μικρότερες του 64% και του 90% των βασικών τιμών, ενώ λιγότεροι από 10% των ασθενών με έκτοπη έκκριση ACTH παρουσιάζουν αντίστοιχη καταστολή.

3. Η δοκιμασία χορηγήσεως εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης προβάτου (ovine CRH test), η οποία σημειωτέον διαρκεί συνολικά μόνο 2.5 ώρες (τοποθέτηση ΕΦ καθετήρα 1 ώρα πριν την έναρξη της δοκιμασίας, ΕΦ έγχυση oCRH 1µg/kg, και προσδιορισμός ACTH και κορτιζόλης πλάσματος στα -15, -10, -5, -1, 5, 15, 30, 45 και 60 λεπτά), είναι η προτιμότερη από τις προαναφερθείσες μεθόδους για διάκριση μεταξύ υποφυσιακού και έκτοπου Cushing. Περίπου 85% των ασθενών με υποφυσιακό Cushing απαντούν στην δοκιμασία με αύξηση των επιπέδων ACTH και κορτιζόλης, ενώ περισσότεροι από 95% των ασθενών με έκτοπο Cushing δεν απαντούν με τον ίδιο τρόπο^(4,10,11).

II. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ-ΥΠΟΦΥΣΕΩΣ

Περισσότεροι από 95% των υποφυσιακών όγκων που εκκρίνουν ACTH είναι μικροαδενώματα διαμέτρου μικρότερης των 7 χιλιοστών. Η απεικονιστική μέθοδος εκλογής είναι η μαγνητική τομογραφία της περιοχής υποθαλάμου-υποφύσεως με γαδολίνιο, που, αποκαλύπτει τον όγκο σε ποσοστό περίπου 52%⁽¹²⁾. Δηλαδή, περίπου στις μισές περιπτώσεις, ο όγκος της υποφύσεως, παρότι υπάρχει, δεν απεικονίζεται.

2. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Η Αξονική Τομογραφία και η Μαγνητική Τομογραφία των επινεφριδίων (ίδιας απεικονιστικής αξίας για την συγκεκριμένη περιοχή) είναι 100% διαγνωστικές για τις περιπτώσεις καρκινωμάτων ή αδενωμάτων των επινεφριδίων (τα αδενώματα είναι μικρότερα από τα καρκινώματα συνήθως διαμέτρου μικρότερης των

5 εκατοστών). Επίσης, η Αξονική και η Μαγνητική Τομογραφία των επινεφριδίων, στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με υποφυσιακό Cushing, αποκαλύπτει αμφοτερόπλευρη διόγκωση των επινεφριδίων με υπερπλασία του φλοιού διάχυτη ή οξώδη.

Το υπερηχογράφημα των επινεφριδίων δεν προτιμάται σαν απεικονιστική μέθοδος. Το σπινθηρογράφημα ιωδοχοληστερόλης (iodocholesterol scan) είναι χρήσιμο μόνο στο να απεικονίσει έκτοπο επινεφριδιακό ιστό ή κάποιο υπόλειμμα επινεφριδιακού ιστού, που είναι δυνατόν να προκαλεί υποτροπιάζουσα υπερκορτίζολαιμία σε ασθενείς μετά από αμφοτερόπλευρη αφαίρεση των επινεφριδίων^(13,14).

3. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΕΚΤΟΠΩΝ ΟΓΚΩΝ ΠΟΥ ΕΚΚΡΙΝΟΥΝ ACTH

Δεδομένου ότι οι περισσότεροι έκτοποι όγκοι που εκκρίνουν ACTH βρίσκονται στον θώρακα ή στην κοιλιά, είναι ευνόητο ότι οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing θα πρέπει να υποβάλλονται σε ακτινογραφία θώρακος, και, στις περιπτώσεις όπου υπάρχει ισχυρή υποψία έκτοπου όγκου, σε Αξονική και Μαγνητική Τομογραφία περιοχής θώρακος και κοιλίας.

ΠΙ. ΚΑΘΕΤΗΡΙΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΛΙΘΟΕΙΔΩΝ ΚΟΛΠΩΝ (Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling, BIPSS)

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ υποφυσιακού Cushing και εκτόπων όγκων συχνά είναι πολύ δύσκολη, διότι και οι δύο οντότητες μπορεί να έχουν τα ίδια κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά. Ακόμη, τα περισσότερα (>50%) υποφυσιακά μικροαδενώματα και περίπου 30% των έκτοπων όγκων δεν είναι δυνατόν να εντοπισθούν με ακτινολογικές μεθόδους. Η μέθοδος του καθετηριασμού των κάτω λιθοειδών κόλπων, με ταυτόχρονη δειγματοληψία τόσο από τους δύο λιθοειδείς κόλπους όσο και από περιφερική φλέβα για προσδιορισμό της ACTH πριν και μετά διέγερση με oCRH, είναι η πλέον ειδική για να εντοπίσει την πηγή της παραγωγής ACTH^(4,15).

Ο καθετηριασμός των δύο κάτω λιθοειδών κόλπων γίνεται διαδερμικά αμφοτερόπλευρα μέσω της μηριαίας φλέβας. Μετά την είσοδο των καθετήρων στις μηριαίες χορηγείται συστηματική αντιπηκτική αγωγή με ΕΦ έγχυση 3500-4000 μονάδων ηπαρίνης. Με έγχυση μικρής ποσότητας σκιαγραφικού υλικού πιστοποιείται απεικονιστικά η σωστή θέση των καθετήρων. Ταυτόχρονες αιμοληψίες για προσδιορισμό της ACTH γίνονται μέσω των δύο καθετήρων και από μία περιφερική φλέβα. Μετά τις αρχικές αιμοληψίες, γίνεται έγχυση CRH, και η αιμοληψία επαναλαμβάνεται μετά 3, 5 και 10 λεπτά.

Η δοκιμασία αξιολογείται μέ βάση τον λόγο «Κέντρο: Περιφέρεια» των τιμών της ACTH του πλάσματος που υπολογίζεται πριν και μετά την χορήγηση της CRH και μας δίνει πληροφορίες για το άν το σύνδρομο Cushing είναι υποφυσιακής αιτιολογίας ή όχι. Στη συνέχεια προσδιορίζεται το πρανές των συγκεντρώσεων της ACTH μεταξύ των δύο λιθοειδών κόλπων πριν και μετά την χορήγηση της CRH για την εντόπιση της θέσεως του υποφυσιακού αδενώματος.

Ο καθετηριασμός των λιθοειδών κόλπων με ταυτόχρονη χορήγηση CRH οδηγεί σε σωστή διαφοροδιάγνωση μεταξύ υποφυσιακού Cushing και έκτοπου όγκου σε ποσοστό που εγγίζει το 100%, και σε σωστή εντόπιση του υποφυσιακού όγκου σε ποσοστό περίπου 70-80%^(16,17).

Πρέπει να σημειωθεί ότι τόσο ο καθετηριασμός των λιθοειδών κόλπων, όσο και οι άλλες δοκιμασίες του άξονα υποθαλάμου-υποφύσεως-επινεφριδίων, έχουν διαγνωστική αξία μόνον όταν ο ασθενής κατά την στιγμή της δοκιμασίας είναι υπερκορτιζόλαιμικός.

ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΒΗΜΑΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ

I. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

1. Απόδειξη της υπερκορτιζόλαιμίας με ανεύρεση αυξημένων τιμών ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου (επανειλημμένες συλλογές προς αποφυγή λαθών).
2. Ταυτόχρονοι προσδιορισμοί κορτιζόλης και ACTH πλάσματος. Εάν ευρεθούν υψηλές τιμές κορτιζόλης και κατεσταλμένη ACTH, έχομε την απόδειξη ότι πρόκειται για πρωτοπαθή επινεφριδιακή νόσο.
3. Επί θετικών 1 & 2, ο απεικονιστικός έλεγχος των επινεφριδίων θα θέσει την διάγνωση και θα οδηγήσει σε επιτυχές θεραπευτικό αποτέλεσμα.

II. ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ ΑΠΟ ΤΗΝ ACTH ΣΥΝΔΡΟΜΟ CUSHING (ΑΛΕΝΩΜΑΤΑ ΥΠΟΦΥΣΕΩΣ-ΕΚΤΟΠΟΙ ΟΓΚΟΙ)

1. Βήματα 1 και 2 ως ανωτέρω.
2. Δοκιμασία oCRH.
3. Μαγνητική Τομογραφία υποθαλάμου-υποφύσεως (θετική μόνο στο 50% των περιπτώσεων με υποφυσιακά αδενώματα).
4. Αν η δοκιμασία oCRH είναι ενδεικτική υποφυσιακού αδενώματος, και η Μαγνητική Τομογραφία είναι διαγνωστική για την ύπαρξη αδενώματος, προχωρού-

με σε διασφηνοειδική χειρουργική εξαίρεση, διότι η διάγνωση θεωρείται βεβαία.

5. Αν η δοκιμασία oCRH είναι ενδεικτική υποφυσιακού αδενώματος, και η Μαγνητική Τομογραφία είναι φυσιολογική ή αμφίβολη, πρέπει να προβούμε σε BIPSS με χορήγηση CRH, ώστε αφενός να επιβεβαιώσουμε ότι πρόκειται για αδένωμα υποφύσεως (Λόγος Κέντρου: Περιφέρεια τιμών ACTH>2.5), και αφετέρου να εντοπισθεί η θέση του μικροαδενώματος (ώστε να βοηθηθεί από τα αποτελέσματα ο Νευροχειρουργός και να θεραπεύσει τον ασθενή με ημιυποφυσεκτομή βασιζόμενος στα αποτελέσματα του BIPSS).

6. Αν η δοκιμασία oCRH είναι ενδεικτική έκτοπου όγκου, πρέπει επίσης να προβούμε σε BIPSS με χορήγηση CRH, ώστε να επιβεβαιώσουμε ότι πρόκειται για έκτοπο όγκο (Λόγος Κέντρου: Περιφέρεια τιμών ACTH <2.5), και να προχωρήσουμε σε Αξονική και Μαγνητική Τομογραφία Θώρακος-Κοιλίας ώστε να εντοπισθεί ο όγκος.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

I. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΩΝ ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΝ

Η διασφηνοειδική χειρουργική αφαίρεση είναι η θεραπεία εκλογής στους ασθενείς με υποφυσιακά μικροαδενώματα^(4,18-20). Εάν το μικροαδένωμα έχει εντοπισθεί προεγχειρητικά με την Μαγνητική Τομογραφία ή με το BIPSS, η επιτυχία της διασφηνοειδικής εξαίρεσης σε εξειδικευμένο κέντρο υπερβαίνει το 80%. Εάν με το BIPSS έχει εντοπισθεί η πλευρά της υποφύσεως η φέρουσα το αδένωμα και ο Νευροχειρουργός δεν μπορεί να το εντοπίσει κατά την στιγμή της εγχειρήσεως, περίπου 80% των ασθενών αντιμετωπίζονται με επιτυχία με ετερόπλευρη ημιυποφυσεκτομή. Αναφέρεται ποσοστό υποτροπής περίπου 5-10%, που φθάνει σε ορισμένες μελέτες και το 25% μετά 10ετή παρακολούθηση. Η περιεγχειρητική θνησιμότητα είναι λιγότερη από 1%, κατά πολύ χαμηλότερη από την αντίστοιχη της αμφοτερόπλευρης επινεφριδεκτομής (περίπου 4%). Τις πρώτες εβδομάδες μετά την εγχείρηση δυνατόν να παρατηρηθεί παροδικός άποιος διαβήτης ή απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης. Μόνιμες επιπλοκές που μπορεί να παρατηρηθούν είναι υποθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, υπογοναδισμός ή μόνιμη υποκορτζολαιμία.

Τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (Gamma Knife and Linear Accelerator-mediated radiosurgery) για τη θεραπεία των υποφυσιακών αδενωμάτων με πολύ καλά αναφερόμενα αποτελέσματα^(21,22). Το ποσοστό επιτυχίας της μεθόδου καθώς και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα δεν είναι ακόμη γνωστά σε παιδιά και εφήβους.

Εναλλακτική λύση στις περιπτώσεις που είτε έχει αποτύχει η διασφηνοειδική

αφαίρεση, είτε οι ασθενείς κρίθηκαν ακατάλληλοι για χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί η ακτινοβολία της υποφύσεως σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή με mitotane⁽²³⁻²⁵⁾. Η ακτινοβολία έχει σαν αποτέλεσμα βελτίωση των συμπτωμάτων περίπου στο 80% των ασθενών ηλικίας μικρότερης των 18 ετών, και τα αποτελέσματα είναι καλύτερα όταν συνδυάζεται με την φαρμακευτική αγωγή. Υποφυσιακή ανεπάρκεια (ανεπάρκεια αυξητικής, υποθυρεοειδισμός, υπογοναδισμός) εμφανίζεται περίπου σε 30-40% των ασθενών, και είναι δυνατόν να παρουσιασθεί αρκετά χρόνια μετά την ακτινοβολία.

Η φαρμακοθεραπεία (mitotane, αμινογλουτεθιμίδη, μετυραπόνη, τριλοστάνη, κετοκοναζόλη, ή συνδυασμός των ανωτέρω) μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο παροδικά ώστε να αναστείλει την υπερκορτιζολαιμία, μέχρις ότου επιτευχθεί η οριστική θεραπεία.

Η αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή, που σήμερα γίνεται αρκετά σπάνια, έχει θέση σε παιδιά ή ενήλικες, στους οποίους απέτυχε η διασφηνοειδική αφαίρεση του αδενώματος ή η εκλεκτική ημιυποφυσεκτομή. Όταν γίνεται σωστά, η αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή οδηγεί σε θεραπεία της υπερκορτιζολαιμίας. Η περιεγχειρητική θνησιμότητα είναι περίπου 4%. Τα μείζονα μειονεκτήματα είναι ότι το άτομο θα πρέπει να λαμβάνει δια βίου υποκατάσταση με γλυκοκορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή, ότι στην ουσία δεν έχει αντιμετωπισθεί το αίτιο της υπερέκκρισης ACTH, και ότι είναι δυνατόν να υπάρξουν υποτροπές σε περίπτωση υπάρξεως υπολείμματος επινεφριδιακού ιστού. Άλλη επιπλοκή, που συμβαίνει σε περίπου 10-15% των επινεφριδεκτομηθέντων είναι το σύνδρομο Nelson (ανάπτυξη μεγάλων υποφυσιακών μακροαδενωμάτων που εκκρίνουν ACTH και β-λιποτροπίνη)⁽¹⁹⁾.

II. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ Ή ΕΚΤΟΠΟΥ ΟΓΚΟΥ

Και στις δύο περιπτώσεις η θεραπεία είναι χειρουργική. Οι εντοπισμένοι όγκοι των επινεφριδίων (καρκινώματα, αδενώματα) αφαιρούνται χειρουργικά, και η μικροοζώδης υπερπλασία επινεφριδίων αντιμετωπίζεται με αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή. Οι έκτοποι όγκοι, εφόσον έχουν εντοπισθεί, επίσης αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Η πρόγνωση, φυσικά, εξαρτάται απόλυτα από το είδος και την έκταση του όγκου⁽¹⁹⁾.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

I. Πότε θεωρούμε ότι η θεραπεία έχει επιτευχθεί;

Αμέσως μετά επιτυχή χειρουργική θεραπεία τα επίπεδα της κορτιζόλης (πλάσματος ή ούρων) γίνονται μή ανιχνεύσιμα. Τιμές ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου <10 μg ή κορτιζόλης πλάσματος <1 μg/dl κατά την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα θεωρούνται αποδεικτικές επιτυχούς θεραπείας και ίσος^(4,27).

II. Μετεγχειρητική υποκατάσταση με γλυκοκορτικοειδή

Μετά την επιτυχή χειρουργική αφαίρεση των υποφυσιακών αδενωμάτων ακολουθεί περίοδος δευτεροπαθούς επινεφριδιακής ανεπάρκειας, κατά την οποία χρειάζεται να δοθεί θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή. Η επινεφριδιακή αυτή ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 1 χρόνο μετά τη χειρουργική θεραπεία⁽²⁸⁾. Κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και των 2 πρώτων μετεγχειρητικών ημερών χορηγείται ενδοφλεβίως υδροκορτιζόνη σε δόση 100 mg/m2/24h. Στη συνέχεια χορηγείται υδροκορτιζόνη σε δόση υποκατάστασης από το στόμα (20-30 mg/ ημέρα ή 12-15 mg/m2/ημέρα). Οι ασθενείς συχνά παραπονούνται για αδυναμία, έλλειψη ενέργειας και ευερεθιστότητα, και αυτά τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά επιτυχούς χειρουργικής θεραπείας. Η υδροκορτιζόνη συνεχίζεται στις ίδιες δόσεις επί 3 μήνες και, στη συνέχεια ελέγχομε την επινεφριδιακή λειτουργία με την δοκιμασία ACTH (χορηγείται ACTH 1-24 ενδοφλεβίως και μετράται κορτιζόλη στο πλάσμα στα 30 και 60 λεπτά). Αν η τιμή της κορτιζόλης πλάσματος στα 20 λεπτά >18 μg/dl και στα 30 λεπτά >20 μg/dl, θεωρείται ότι τα επινεφρίδια πλέον λειτουργούν κανονικά και διακόπτονται τα γλυκοκορτικοειδή. Αν η απόκριση στη δοκιμασία δεν είναι φυσιολογική, η ίδια δοκιμασία επαναλαμβάνεται ανά τρίμηνο μέχρις ότου πιστοποιηθεί φυσιολογική επινεφριδιακή λειτουργία. Έξι μήνες μετά την χειρουργική θεραπεία περίπου 70-80% των ασθενών έχουν φυσιολογική επινεφριδιακή λειτουργία. Φυσικά, οι ασθενείς με δευτεροπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να λαμβάνουν αυξημένες δόσεις γλυκοκορτικοειδών σε περιόδους stress.

III. Μετεγχειρητική παρακολούθηση για επιπλοκές

Θα πρέπει να ελέγχονται:

- Ο άξονας υποθαλάμου-υποφύσεως-επινεφριδίων για πιθανότητα υποτροπής (μετρήσεις ελεύθερης κορτιζόλης ούρων ανά τρίμηνο κατά τον πρώτο χρόνο, και ανά εξάμηνο κατά τον δεύτερο χρόνο). Μετά το τέλος του δεύτερου χρόνου ο ιατρός θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση για εντόπιση κλινικών συμπτωμάτων

και σημείων υποτροπής.

β) Η θυρεοειδική λειτουργία ανά βμηνο.

γ) Η κατά μήκος αύξηση των παιδιών και εφήβων ανά βμηνο.

IV. Εκβαση μετά επιτυχή χειρουργική θεραπεία

α) Αύξηση. Οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing παρουσιάζουν καταστολή της έκκρισης αυξητικής ορμόνης κατά την διάρκεια της υπερκορτιζολαιμίας, και η ελαττωμένη έκκριση της αυξητικής ορμόνης συνεχίζεται επί τουλάχιστον ένα χρόνο μετά τη χειρουργική θεραπεία, παρότι ο ρυθμός αύξησης επιταχύνεται⁽²⁹⁻³¹⁾. Συνήθως το τελικό ανάστημα των παιδιών με σύνδρομο Cushing είναι χαμηλότερο από το αναμενόμενο, ακόμη και μετά από επιτυχή θεραπεία νωρίς στην παιδική ή εφηβική ηλικία⁽³²⁾. Αυτό συμβαίνει διότι τα παιδιά αυτά, παρά τον αυξημένο ετήσιο ρυθμό αύξησης μετά την διόρθωση της υπερκορτιζολαιμίας, δεν καταφέρνουν να διορθώσουν τις επί μακρόν ζημιογόνες επιπτώσεις της υπερκορτιζολαιμίας στην αύξηση (δεν επιτυγχάνουν «catch-up growth»). Είναι προφανής, λοιπόν, η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας.

β) Αρτηριακή πίεση. Περίπου 50% των παιδιών και εφήβων με σύνδρομο Cushing παρουσιάζουν υπέρταση που συσχετίζεται θετικά με τη διάρκεια της υπερκορτιζολαιμίας. Η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα ένα χρόνο μετά τη διόρθωση της υπερκορτιζολαιμίας⁽³³⁾.

γ) Θυρεοειδική λειτουργία. Ήπια καταστολή της θυρεοειδικής λειτουργίας (μέσα στα όρια του ευθυρεοειδισμού) παρατηρείται στους περισσότερους ασθενείς με υποφυσιακό Cushing πριν τη χειρουργική θεραπεία και για τους πρώτους μήνες μετά τη διασφηνοειδική αφαίρεση του αδενώματος, και αποκαθίσταται πλήρως 6 μήνες μετά τη χειρουργική θεραπεία⁽³⁴⁾. Άλλητης υποθυρεοειδισμός (παροδικός ή μόνιμος) παρατηρείται περίπου σε 17% των ασθενών μετά το χειρουργείο.

δ) Σύνθεση σώματος και οστική πυκνότητα. Μετά την επιτυχή θεραπεία οι ασθενείς με υποφυσιακά αδενώματα χάνουν βάρος, βελτιώνουν το δείκτη σωματικής μάζας (BMI), και αυξάνουν την οστική τους πυκνότητα. Παρόλα αυτά, υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες οι ασθενείς αυτοί να εξακολουθούν να έχουν μειωμένη μυϊκή μάζα και αυξημένο ολικό σωματικό ή κοιλιακό λίπος, που, ως γνωστόν, συνδυάζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολικό σύνδρομο. Οι ασθενείς αυτοί, λοιπόν, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και προς αυτή την κατεύθυνση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 332: 791, 1995
2. Magiakou MA and Chrousos GP. Diagnosis and Treatment of Cushing Disease. In: Imura H (Ed), *The Pituitary Gland*. 2nd edition, Raven Press, NY, p 491-508, 1994.
3. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 357: 783, 2001.
4. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, et al: Cushing syndrome in children and adolescents: presentation, diagnosis and therapy. *N Engl J Med* 331, 10: 629-636, 1994.
5. Gomez MT, Malozowski S, Winterer J, Vamvakopoulos NC, Chrousos GP: Urinary free cortisol values in normal children and adolescents. *J Pediatr*, 118: 256-258, 1991.
6. Gafni RI, Papanicolaou DA, Nieman LK: Nighttime salivary cortisol measurement as a simple, noninvasive, outpatient screening test for Cushing's syndrome in children and adolescents. *J Pediatr*, 137: 30-35, 2000.
7. Murphy BE. Urinary free cortisol determinations: what they measure. *The endocrinologist* 12: 143, 2002.
8. Magiakou MA, Chrousos GP. Cushing's syndrome in children and adolescents: current diagnostic and therapeutic strategies. *J Endocrinol Invest* 25: 181, 2002.
9. Flack MR, Oldfield EH, Cutler GB Jr, et al: Urine-free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome. *An Intern Med*, 116: 211-217, 1992.
10. Chrousos GP, Schulte HM, Oldfield EH, Gold PW, Cutler GB Jr, Loriaux DL: The corticotropin-releasing factor stimulation test: an aid in the evaluation of patients with Cushing syndrome. *N Engl J Med*, 310: 622-626, 1984.
11. Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, et al. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58: 718, 2003.
12. Doppman JL, Frank JA, Dwyer AJ, et al: Gadolinium DTPA enhanced MR imaging of ACTH-secreting microadenomas of the pituitary gland. *J Comp Assist Tomogr*, 12: 728-735, 1988.
13. Rockall AG, Babar SA, Sohaib SA, et al. CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent Cushing syndrome. *Radiographics* 24: 435, 2004.
14. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, et al. Usefulness of CT scan, MRI and radiocholesterol scintigraphy for adrenal imaging in Cushing's syndrome. *Nucl Med Commun* 23: 469, 2002.
15. Oldfield EH, Doppmann JL, Nieman LK, et al: Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing syndrome. *N Engl J Med*, 325: 897-905, 1991.
16. Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM et al. Preoperative lateralization of ACTH secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal sinus sampling. *N Engl J Med* 312: 100, 1985.
17. Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, et al. Accuracy of bilateral inferior petrosal or cavernous sinuses sampling in predicting the lateralization of Cushing's disease pituitary microadenoma: influence of catheter position and anatomy of venous drainage. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 196, 2003.

18. Tyrrell JB, Brooks RM, Fitzgerald PA, Cofoid PB, Forsham PH, Wilson CB: Cushing's disease: selective transsphenoidal resection of pituitary microadenomas. *N Engl J Med*, 298: 753-758, 1978.
19. Nieman LK. Medical therapy of Cushing's disease. *Pituitary* 5:77, 2002.
20. Hoybye C, Grenback E, Thoren M et al. Transsphenoidal surgery in Cushing's disease: 10 years of experience in 34 consecutive cases. *J Neurosurg*. 100: 634, 2004.
21. Hayashi M, Izawa M, Hiyama H, et al: Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg*, 72 (Supp1. 1): 111-118, 1999.
22. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *J Neurosurg* 97: 422, 2002.
23. Jennings M, Liddle GW, Orth DN: Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. *N Engl J Med*, 297: 957-962, 1977.
24. Mahmoud – Ahmed AS, Suh JH. Radiation therapy for Cushing's disease: a review. *Pituitary* 5: 175, 2002.
25. Storr HL, Plowman PN, Carroll PV et al. Clinical and endocrine responses to pituitary radiotherapy in pediatric Cushing's disease: an effective second-line treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 31, 2003.
26. Moore TJ, Dluhy RG, Williams GH et al. Nelson's syndrome: frequency, prognosis, and effect of prior pituitary irradiation. *Ann Intern Med* 85: 731, 1976.
27. Rollin GA, Ferreira NP, Junges M et al. Dynamics of serum cortisol levels after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1131, 2004.
28. Gomez MT, Magiakou MA, Mastorakos G and Chrousos GP: The pituitary corticotroph is not the rate limiting step in the postoperative recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*,77: 173-177, 1993.
29. Magiakou MA, Mastorakos G, Gomez MT, Rose SR and Chrousos GP: Suppressed spontaneous and stimulated GH secretion in patients with Cushing disease before and after surgical cure. *J Clin Endocrinol Metab*,78: 131-137, 1994.
30. Hughes NR, Lissett CA, Shalet SM. Growth hormone status following treatment for Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Oxf* 51: 61, 1999.
31. Savage MO, Storr HL, Grossman AB et al. Growth and growth hormone secretion in paediatric Cushing's disease. *Hormones* 2: 93, 2004.
32. Magiakou MA, Mastorakos G, Chrousos GP: Final stature in patients with endogenous Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 79: 1082-1085, 1994.
33. Magiakou MA, Mastorakos G, Zachman K, Chrousos GP: Blood pressure in children and adolescents with Cushing syndrome before and after surgical cure. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (6): 1734-1738, 1997.
34. Stratakis CA, Mastorakos G, Magiakou MA, Papavassiliou E, Chrousos GP: Thyroid function in children with Cushing disease before and after transsphenoidal surgery. *J Ped*, 131 (6): 905-909, 1997.



Εικόνα 1. Δεκαπεντάχρονο κορίτσι με σύνδρομο Cushing. Σημειώστε το πανσεληνοειδές προσωπίσμα, την υπερτρίχωση των προσώπου, και τις «πλήρεις λίπους» υπερκλειδίες περιοχές.



Εικόνα 2. Χαρακτηριστική αναστολή της κατά μήκος αύξησης και παχυσαρκία σε 15χρονο κορίτσι με σύνδρομο Cushing σε σχέση με την νυιή μονοωογενή δίδυμη αδερφή.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

- 1. Ένα παιδί με ενδογενές σύνδρομο Cushing παρουσιάζει τις εξής εκδηλώσεις:**
 - α) αυξημένη πρόσληψη βάρους
 - β) αναστολή της αύξησης
 - γ) χαρακτηριστικό προσωπείο
 - δ) κεντρικού τύπου παχυσαρκία
 - ε) "προχωρημένη" οστική ηλικία

- 2. Ποια από τα παρακάτω είναι σωστά:**
 - α) η διάγνωση του σ. Cushing στα παιδιά αργεί να τεθεί
 - β) το πιο συχνό αίτιο σ. Cushing στα παιδιά είναι η εξωγενής χορήγηση κορτικοειδών
 - γ) η οστική ηλικία των ασθενών είναι συνήθως καθυστερημένη
 - δ) περίπου 5-10% ασθενών με σ. Cushing παρουσιάζουν κυκλική υπερκορτιζολαιμία
 - ε) τα υποφυσιακά αδενώματα είναι συνήθως μακροαδενώματα

- 3. Η διάγνωση των αιτίων των συνδρόμων Cushing μπορεί να τεθεί με τους ακόλουθους τρόπους:**
 - α) αυξημένη ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου
 - β) δοκιμασία CRH
 - γ) δοκιμασία αναστολής με υψηλή δόση δεξαμεθαζόνης
 - δ) αυξημένα επίπεδα 17-OHS ούρων 24ώρου
 - ε) διαπίστωση κατάργησης του νυχθημερήσιου ρυθμού έκκρισης της κορτιζόλης

- 4. Η αξονική τομογραφία επινεφριδίων:**
 - α) αποκαλύπτει πάντοτε τα καρκινώματα
 - β) αποκαλύπτει πάντοτε τα αδενώματα
 - γ) είναι προτιμότερη από το υπερηχογράφημα
 - δ) είναι προτιμότερη από το σπινθηρογράφημα ιωδοχοληστερόλης
 - ε) στην περίπτωση ύπαρξης υποφυσιακού αδενώματος δείχνει μικρά επινεφρίδια

5. Στην δοκιμασία καθετηριασμού των λιθοειδών κόλπων θα πρέπει να προβούμε όταν:

- α) υποπτευόμαστε αδένωμα υποφύσεως και η MRI είναι διαγνωστική
- β) υποπτευόμαστε αδένωμα υποφύσεως και η MRI δεν είναι διαγνωστική
- γ) υποπτευόμαστε έκτοπο όγκο
- δ) υποπτευόμαστε πρωτοπαθή επινεφριδική νόσο

6. Ασθενής με αδένωμα υποφύσεως, στον οποίο έχει αποτύχει η διασφηνοειδική εξαίρεση των αδενώματος, είναι προτιμότερο να αντιμετωπισθεί με:

- α) δεύτερη διασφηνοειδική προσέγγιση
- β) ακτινοβολία υποφύσεως
- γ) φαρμακοθεραπεία
- δ) αμφοτερόπλευρη επινεφριδιεκτομή

7. Η δοκιμασία καθετηριασμού των λιθοειδών κόλπων:

- α) προσφέρει 100% σωστή διαφοροδιάγνωση μεταξύ αδενώματος υποφύσεως και εκτοπου ογκου
- β) εντοπίζει σωστά το αδένωμα υποφύσεως στο 70-80% των περιπτώσεων
- γ) δεν έχει αξιόλογες παρενέργειες
- δ) έχει αξία μόνον όταν ο ασθενής είναι ευκορτιζόλαιμικός

8. Ποιά από τα παρακάτω είναι σωστά:

- α) το σύνδρομο Nelson είναι επιπλοκή της ετερόπλευρης επινεφριδεκτομής
- β) το σύνδρομο Nelson εμφανίζεται σε ποσοστό 10-15% μετά αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή
- γ) Περίπου 10% των ασθενών που υπέστησαν επιτυχή διασφηνοειδική εξαίρεση αδενώματος υποτροπιάζει
- δ) Η επιτυχία δεύτερης διασφηνοειδικής χειρουργικής προσέγγισης δεν υπερβαίνει το 60%.

9. Ασθενής με πρωτοπαθή επινεφριδιακή νόσο:

- α) Πρέπει να υποστεί BIPSS, ώστε να διαφοροδιαγνωσθεί από τις περιπτώσεις αδενώματος υποφύσεως η έκτοπου όγκου
- β) έχει αυξημένα επίπεδα ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου
- γ) έχει αυξημένη κορτιζόλη πλάσματος
- δ) έχει αυξημένη ACTH πλάσματος
- ε) έχει διαγνωστική αξονική τομογραφία

10. Κνοιότερο διαφορικό διαγνωστικό σημείο μεταξύ απλής παχυσαρκίας και συννόδου Cushing στα παιδιά και στον εφήβον.

- α) Ραβδώσεις
- β) Κατανομή του λίπους
- γ) Βαρειά παχυσαρκία
- δ) Αναστολή της ανάπτυξης σε ύψος

*Σωστές απαντήσεις κατά σειρά
αβγδ, αβδ, βγ, αβγδ, βγ, αβ, αβγ, βγδ, βγε, δ*