

Εισαγωγή

Η επινεφριδική ανεπάρκεια μπορεί να είναι αποτέλεσμα βλάβης σε ένα ή περισσότερα επίπεδα του υποθαλαμο-υποφυσιακού-επινεφριδικού άξονα (HPA) και να οφείλεται σε διάφορα αίτια. Μπορεί επίσης να είναι μεμονωμένη εκδήλωση ή να συνυπάρχουν εκδηλώσεις και από άλλα όργανα ή συστήματα, ανάλογα με την αιτιολογία της βλάβης.

Το πρώτο βήμα στη διαγνωστική προσέγγιση της επινεφριδικής ανεπάρκειας είναι η εργαστηριακή επιβεβαίωση της διάγνωσης της νόσου. Το επόμενο βήμα είναι η εντόπιση του επιπέδου της βλάβης εάν δηλαδή πρόκειται για πρωτοπαθή (βλάβη στα επινεφρίδια), δευτεροπαθή (βλάβη στην υπόφυση) ή τριτοπαθή (βλάβη στον υποθάλαμο ή μίσχο της υπόφυσης) επινεφριδική ανεπάρκεια. Το τελευταίο βήμα είναι ο προσδιορισμός του αιτίου της βλάβης. Η αιτιολογική διάγνωση θα καθορίσει και την πιθανή αιτιολογική θεραπεία της νόσου.

Διάγνωση

Το ιστορικό, η κλινική εξέταση και οι εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας θέτουν την κλινική υποψία της φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας, η οποία πρέπει να επιβεβαιωθεί με ειδικές ενδοκρινικές δοκιμασίες και στη συνέχεια να ακολουθήσει η αιτιολογική διάγνωση για την οποία πιθανώς θα χρειασθεί και γενετικός έλεγχος.

Μέτρηση βασικών επιπέδων κορτιζόλης –ACTH

Βασική, πρωινή (8-9 πμ) συγκέντρωση κορτιζόλης <3 $\mu\text{g/dl}$ είναι σχεδόν διαγνωστική επινεφριδικής ανεπάρκειας, ενώ εάν η στάθμη είναι πάνω από 20 $\mu\text{g/dl}$ αποκλείει τη διάγνωση. Εάν οι τιμές είναι ενδιάμεσες, χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος με δυναμικές δοκιμασίες. Καταστάσεις που επηρεάζουν τα επίπεδα της κορτιζολο-δεομεντικής σφαιρίνης (CBG), όπως αγωγή με οιστρογόνα ή συγγενής έλλειψη της σφαιρίνης μπορεί να δώσουν ψευδή αποτελέσματα.

Η βασική συγκέντρωση της ACTH βοηθάει στη διάγνωση καθώς και τον προσδιορισμό του επιπέδου της βλάβης. Έτσι, εάν η ACTH πλάσματος είναι

πάνω από 100 pg/dl είναι διαγνωστική πρωτοπαθούς ανεπάρκειας ακόμη και εάν η στάθμη της κορτιζόλης είναι φυσιολογική ενώ χαμηλά επίπεδα παρουσία χαμηλής κορτιζόλης (<3μg/dl) είναι διαγνωστικά δευτεροπαθούς ή τριτοπαθούς επινεφριδικής ανεπάρκειας. Από το άλλο μέρος, φυσιολογική τιμή ACTH με φυσιολογική βασική τιμή κορτιζόλης δεν αποκλείει την περίπτωση δευτεροπαθούς ανεπάρκειας ή μειωμένης εφεδρείας της επινεφριδιακής λειτουργίας.

Δοκιμασίες διέγερσης με ACTH

Η δοκιμασία βραχείας διέγερσης με ACTH θα πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με υποψία φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας. Το test περιλαμβάνει τη χορήγηση συνθετικής ACTH (1-24) (synacthen ή cosyntropin) η οποία έχει τη βιολογική δραστηριότητα της φυσικής ACTH (1-39) και τη μέτρηση της κορτιζόλης ορού στα 0, 30 και 60 λεπτά.

1. Διέγερση με υψηλή δόση ACTH. Στο test αυτό εκτιμάται η απάντηση της κορτιζόλης 30 και 60 λεπτά μετά από I.V ή I.M χορήγηση 250 μg ACTH (1-24). Η δόση αυτή είναι υψηλή και μπορεί να προκαλέσει ισχυρή διέγερση του φλοιού των επινεφριδίων και έτσι να διαλάβουν περιπτώσεις ήπιας επινεφριδικής ανεπάρκειας από χρόνια μερική ή ήπια υποφυσιακή ανεπάρκεια της ACTH. Επίσης, στα αρχικά στάδια δευτεροπαθούς ή τριτοπαθούς φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας, όπως το σύνδρομο Sheehan, το test δεν είναι αξιόπιστο, διότι χρειάζονται αρκετές ημέρες για να ατροφήσει ο φλοιός των επινεφριδίων. Επίτευξη επιπέδων κορτιζόλης στα 30 ή 60 λεπτά μετά την ένεση που υπερβαίνουν τα 18-20μg/dl (500-550 nmol/L) θεωρείται φυσιολογική απάντηση και αποκλείει την διάγνωση της πρωτοπαθούς επινεφριδικής ανεπάρκειας και σχεδόν όλες τις περιπτώσεις δευτεροπαθούς ανεπάρκειας. Όμως, εάν πρόκειται για πρόσφατης έναρξης δευτεροπαθή ανεπάρκεια, μπορεί να μην έχουν ατροφήσει ακόμη τα επινεφρίδια και να απαντήσουν φυσιολογικά στο test. Στις περιπτώσεις αυτές, χαμηλής δόσης ACTH test ή test υπογλυκαιμίας με ινσουλίνη μπορεί να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση.

2. Διέγερση με χαμηλή δόση ACTH. Το test αυτό θεωρητικά παρέχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην απαντητικότητα του φλοιού των επινεφριδίων διότι επιτυγχάνει σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα ACTH στην κυκλοφορία. Χορηγούνται 10 μg ανά 1.73m² επιφανείας σώματος ACTH (1-24) I.V και μετριέται η απάντηση της κορτιζόλης στα 30'. Τιμή κορτιζόλης >18 μg/dl θεωρείται ως φυσιολογική απάντηση. Το πλεονέκτημα της δοκιμασίας αυτής είναι ότι μπορεί να αποκαλύψει μερική επινεφριδική ανεπάρκεια που μπορεί να διαλάβει μετά από διέγερση με υψηλή δόση ACTH. Όμως το test αυτό έχει τεχνι-

κά προβλήματα και δεν έχει αποδειχθεί τόσο αξιόπιστο και ακριβές στην κλινική πράξη.

Διαφορική Διάγνωση *Εντόπιση της βλάβης*

Κλινικά χαρακτηριστικά. Στον πίνακα 1 αναφέρονται τα κλινικά γνωρίσματα που χαρακτηρίζουν την πρωτοπαθή και τη δευτεροπαθή επινεφριδική ανεπάρκεια και μπορούν να βοηθήσουν στην εντόπιση του επιπέδου της βλάβης. Όμως τα γνωρίσματα αυτά δεν είναι παθογνωμονικά. Η υπερμελάγχρωση του δέρματος π.χ. δεν συνοδεύει πάντα την πρωτοπαθή επινεφριδική ανεπάρκεια και επί πλέον μελάγχρωση του δέρματος μπορεί να προκαλέσουν και άλλες καταστάσεις, όπως αιμοχρωμάτωση και διάφορα φάρμακα.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς επινεφριδικής ανεπάρκειας.

Πρωτοπαθής επινεφριδική ανεπάρκεια και συνοδές διαταραχές.

Υπερμελάγχρωση δέρματος / βλεννογόνων
Υπερκαλιαιμία
Λεύκη
Αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος
Συμπτωματολογία ΚΝΣ σε αδρενολευκοδυστροφία
Δευτεροπαθής επινεφριδική ανεπάρκεια και συνοδές διαταραχές
Ωχρότητα δέρματος χωρίς σοβαρή αναιμία
Αμηνόρροια, μείωση libido, ανικανότητα
Αραίωση τριχώματος εφηβίου και μασχάλης
Μικροί όρχεις
Δευτεροπαθής υποθυρεοειδισμός
Καθυστέρηση αύξησης και ανάπτυξης
Κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης
Άποιος διαβήτης

Εργαστηριακά ευρήματα. Στον πίνακα 2 αναφέρονται οι ορμονικές δοκιμασίες που βοηθούν στην διαφορική διάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς, δευτεροπαθούς και τριτοπαθούς επινεφριδικής ανεπάρκειας.

Η διαφορική διάγνωση τριτοπαθούς από δευτεροπαθή επινεφριδική ανεπάρκεια διευκολύνεται με το CRH test, αν και από θεραπευτικής πλευράς η διάκρι-

ση αυτή δεν είναι απαραίτητη. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι διέγερση με μικρή δόση ACTH μπορεί να αποκαλύψει ήπια επινεφριδική ανεπάρκεια π.χ. μετά λήψη εισπνεομένων κορτικοειδών, η οποία μπορεί να διαφύγει με τη συμβατική δόση ACTH (250μg).

Αιτιολογική διάγνωση

Είναι σημαντικό να καθοριστεί η αιτιολογία της επινεφριδικής ανεπάρκειας διότι μπορεί να οφείλεται σε νόσο που έχει και άλλες κλινικές επιπτώσεις, όπως π.χ. φυματίωση σε πρωτοπαθή επινεφριδική ανεπάρκεια ή υποφυσιακοί όγκοι στη δευτεροπαθή ανεπάρκεια.

Στην πρωτοπαθή επινεφριδική ανεπάρκεια, η ηλικία του ασθενούς, η κλινική κατάσταση (π.χ. αντιπηκτική αγωγή) και η ύπαρξη άλλων αυτοάνοσων καταστάσεων είναι σημαντικοί παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπ' όψη. Η διάγνωση της αυτοάνοσης επινεφριδίτιδας έχει διευκολυνθεί κατά πολύ τελευταία με την ανακάλυψη της 21-υδροξυλάσης ως του κυρίου αυτοαντιγόνου. Αυτό έχει επιτρέψει την ανάπτυξη ευαίσθητων μεθόδων μέτρησης αντισωμάτων κατά της 21-υδροξυλάσης οι οποίες έχουν υψηλή διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα για αυτοάνοση επινεφριδική ανεπάρκεια. Ασθενείς με θετικά αντισώματα κατά της 21-υδροξυλάσης θα πρέπει να ελεγχθούν για την παρουσία και άλλων οργανοειδικών αυτοαντισωμάτων. Από το άλλο μέρος σε ασθενείς με ιδιοπαθή επινεφριδική ανεπάρκεια και αρνητικά αντισώματα θα πρέπει να αποκλεισθεί η περίπτωση της αδρενολευκοδυστροφίας (ALD), μίας φυλοσύνδετης κληρονομικής διαταραχής, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική απομυελίνωση του ΚΝΣ και επινεφριδική ανεπάρκεια και η οποία μπορεί να εμφανιστεί με το φαινότυπο της ALD σε νεαρή ηλικία ή το φαινότυπο της αδρενομυελονευροπάθειας (AMN) κατά την ενήλικη ζωή. Στην περίπτωση αυτή ανευρίσκονται υψηλά επίπεδα πολύ μακράς αλύσου λιπαρών οξέων (VLCFA), ιδιαίτερα του εξακοσανοϊκού οξέος (C 26:0). Εάν τα επίπεδα των VLCFA είναι αυξημένα θα πρέπει να ακολουθήσει απεικονιστικός έλεγχος του ΚΝΣ με MRI και νευροφυσιολογικός έλεγχος. Επειδή η επινεφριδική ανεπάρκεια μπορεί να προηγηθεί των νευρολογικών συμπτωμάτων, η ALD θα πρέπει να μπαίνει στην διαφορική διάγνωση σε κάθε νέο άνδρα με επινεφριδική ανεπάρκεια. Μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν αντιρροπούμενη (υποκλινική) επινεφριδική υπολειτουργία η οποία δεν ανιχνεύεται με το κλασικό ACTH test, αλλά αποκαλύπτεται με τη ανεύρεση υψηλών βασικών επιπέδων της ACTH. Τελευταία έχει ταυτοποιηθεί το γονίδιο της ALD, το οποίο κωδικοποιεί μία υπεροξειδοσωματική πρωτεΐνη (ALDP), η οποία συμμετέχει στη μεταφορά των VLCFA μέσα στα υπεροξειδοσώματα προς

οξειδωση. Εάν γίνει διάγνωση της ALD σε ένα άρρεν μέλος μιας οικογένειας θα πρέπει να γίνει αναζήτηση των θηλέων φορέων μελών της οικογένειας με τη μέτρηση στο πλάσμα VLCFA και μοριακές μεθόδους (ανάλυση για μετάλλαξη του γονιδίου ή μελέτη της ALD πρωτεΐνης).

Με βάση την μέτρηση των αυτοαντισωμάτων κατά της 21-υδροξυλάσης και των επιπέδων των VLCFA στο πλάσμα, οι Laureti και συνεργάτες έχουν προτείνει ένα διαγνωστικό αλγόριθμο για τη αιτιολογική διάγνωση πρωτοπαθούς επινεφριδικής ανεπάρκειας, όπως φαίνεται στο σχήμα 1. Απεικονιστικός έλεγχος των επινεφριδίων με CT scan παρέχει χρήσιμες πληροφορίες, διότι διόγκωση των επινεφριδίων ή παρουσία αποτιτανώσεων υποδηλώνει λοιμώδη, αιμορραγική ή μεταστατική αιτία. Όμως μη διόγκωση των επινεφριδίων δεν αποκλείει την περίπτωση φυματιώσεως ως αιτίας. Ασθενείς που παρουσιάζονται με φυματιώδη επινεφριδική ανεπάρκεια συνήθως έχουν ενεργό φυματίωση σε άλλα όργανα. Έτσι εάν υπάρχει υποψία για τη διάγνωση αυτή θα πρέπει να γίνεται ακτινογραφία θώρακος, καλλιέργεια ούρων για μυκοβακτηρίδιο φυματιώσεως και test mantoux.

Σε ασθενείς με οξεία επινεφριδική ανεπάρκεια, διόγκωση των επινεφριδίων και υποψία αμφοτερόπλευρης αιμορραγίας, η μέτρηση αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης ή και αντι-β2 γλυκοπρωτεΐνης I συμβάλλει στη διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Στην περίπτωση οξείας επινεφριδικής ανεπάρκειας, η διαφορική διάγνωση από σηπτικό shock μπορεί να διευκολυνθεί με τη μέτρηση της προκαλιτονίνης στον ορό η οποία είναι αυξημένη σε σηπτικές καταστάσεις, αλλά όχι σε επινεφριδική ανεπάρκεια.

Κατά τη νεογνική ηλικία εκτός από τη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων, η οποία συζητείται σε άλλο κεφάλαιο, η διαφορική διάγνωση βαριάς πρωτοπαθούς επινεφριδικής ανεπάρκειας περιλαμβάνει και άλλες δύο συγγενείς καταστάσεις στη διάγνωση των οποίων συνδράμει η μοριακή βιολογία.

Ασθενείς με συγγενή λιποειδική επινεφριδική υπερπλασία έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο της οξείας ρυθμιστικής πρωτεΐνης της στεροειδογένεσης (StAR). Η πρωτεΐνη αυτή προάγει την μετακίνηση της χοληστερόλης από την εξωτερική στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και ρυθμίζει τη στεροειδογένεση. Η συγγενής λιποειδική επινεφριδική υπερπλασία είναι σπάνια αυτόσωμη υπολειπόμενη διαταραχή και χαρακτηρίζεται από βαριά επινεφριδική ανεπάρκεια κατά τη νεογνική περίοδο. Άρρενα (XY) γεννιούνται με εξωτερικά γεννητικά όργανα θήλεως λόγω αδυναμίας παραγωγής τεστοστερόνης.

Η συγγενής επινεφριδική υποπλασία (AHC) είναι μία περισσότερο συχνή φυλοσύνδετη διαταραχή η οποία εμφανίζεται ως πρωτοπαθής επινεφριδική ανε-

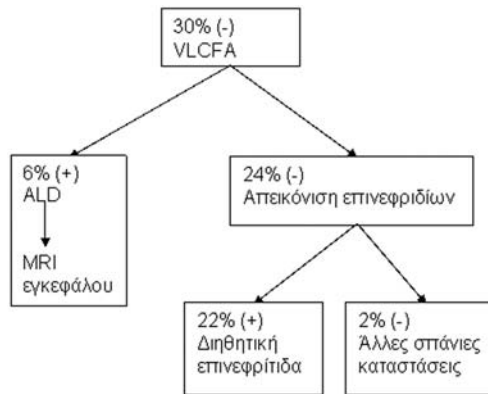
πάρκεια πριν την ηλικία των 10 χρόνων με χαμηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών, αλατοκορτικοειδών και ανδρογόνων. Συχνά συνυπάρχει υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός. Το 1994 ταυτοποιήθηκε το γονίδιο της AHC το οποίο κωδικοποιεί ένα νέο μέλος της οικογένειας των πυρηνικών ορμονικών υποδοχέων. Η κωδικοποιημένη πρωτεΐνη ονομάζεται DAX-1 και συνεκφράζεται με τον παράγοντα στεροειδογένεσης (SF-1) στα πρώτα στάδια διαφοροποίησης των επινεφριδίων και των γονάδων καθώς και του υποθαλάμου.

Τέλος, η μεμονωμένη γλυκοκορτικοειδική ανεπάρκεια είναι μία σπάνια αυτόσωμη υπολειπόμενη διαταραχή κατά την οποία δεν υπάρχει απάντηση των επινεφριδίων στη διέγερση με ACTH. Ασθενείς με τη διαταραχή αυτή παρουσιάζονται κατά την πρώτη παιδική ηλικία με υπερμελάγχρωση, υπογλυκαιμία και συχνές λοιμώξεις. Συνοδά ευρήματα περιλαμβάνουν το υψηλό ανάστημα και προχωρημένη οστική ηλικία. Ενίοτε συνυπάρχει απλασία δακρυικών αδένων και αχλασία του οισοφάγου (Triple A syndrome). Σε μερικούς ασθενείς η αντίσταση στην ACTH οφείλεται σε μεταλλάξεις του υποδοχέα της.

Πίνακας 2. Διαφορική διάγνωση επινεφριδικής ανεπάρκειας με βάση τις ορμονικές μετρήσεις.

Διαφορική διάγνωση	Δυναμική δοκιμασία	Ερμηνεία αποτελέσματος	Φυσιολογική απάντηση
Πρωτοπαθής επινεφριδική ανεπάρκεια	Διέγερση με ACTH	Μη αύξηση κορτιζόλης πλάσματος	Βασική ή μετά ACTH Κορτιζόλη $\geq 20 \mu\text{g/dl}$
	Βασική μέτρηση κορτιζόλης και ACTH	Χαμηλή ή φυσιολογική κορτιζόλη και ACTH $> 100 \text{pg/ml}$	Κορτιζόλη: $6-24 \mu\text{g/dl}$ ACTH: $5-45 \text{pg/ml}$
Δευτεροπαθής επινεφριδική ανεπάρκεια	Test υπογλυκαιμίας με ινσουλίνη	Μικρή ή καθόλου αύξηση κορτιζόλης	Γλυκόζη $< 40 \text{mg/dl}$ Κορτιζόλη $\geq 20 \mu\text{g/dl}$
	CRH- test	Ανεπαρκής αύξηση ACTH και κορτιζόλης	Παροδική αύξηση ACTH και κορτιζόλης
Τριτοπαθής επινεφριδική ανεπάρκεια	Test υπογλυκαιμίας με ινσουλίνη	Μικρή ή καθόλου αύξηση κορτιζόλης	Γλυκόζη $< 40 \text{mg/dl}$ Κορτιζόλη $\geq 20 \mu\text{g/dl}$
	CRH- test	Καθυστερημένη υπεραπαντητικότητα της ACTH. Μικρή αύξηση της κορτιζόλης	Παροδική αύξηση ACTH και κορτιζόλης
Λανθάνουσα επινεφριδική ανεπάρκεια	Διέγερση με μικρή δόση ACTH	Ανεπαρκής απάντηση κορτιζόλης	Κορτιζόλη $\geq 18 \mu\text{g/dl}$

Σχήμα 1: Αιτιολογική διάγνωση πρωτοπαθούς επινεφριδικής ανεπάρκειας



Βιβλιογραφία

- Oelkers W, Adrenal insufficiency N Engl J Med 1996, 335: 1206-12
- Laureti S, Aubourg P, Calcinaro F, et al. Etiological diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flowchart of immune and biochemical markers. J Clin Endocrinol Metab. 1998, 83:3163-68
- Carey RM. The changing clinical spectrum of adrenal insufficiency. Ann Int Med., 1997, 127:1103-1105.
- Bose H.S, Sugawara T, Strauss J.F, Miller W.L. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. N Engl J Med 1996, 25:1870-78.
- Peter M, Viemann M, Partsch C-J, Sippel W G. Congenital adrenal hypoplasia: clinical spectrum, experience with hormonal diagnosis and report on new point mutations of the DAX-1 gene. J Clin Endocrinol Metab. 1998, 83: 2666-2674.
- Tsigos C, Arai K, Latronico A C, et al, A novel mutation of the adrenocorticotropin receptor (ACTH-R) gene in a family with the syndrome of isolated glucocorticoid deficiency but no ACTH-R abnormalities in two families with the Triple A syndrome.(παραπομπή)?
- Grinspoon S K, Biller B M K, Laboratory assessment of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1994, 79:923-31.
- Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Autoimmune polyglandular syndrome type1. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 1049-55.