

Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina  
Ano lectivo 2009/2010

## **Insuficiência adrenal secundária – dificuldades de diagnóstico**

Autora: Helena Cristina Rufo Felgueiras

Orientadora: Doutora Maria Helena Cardoso

Afiliação: Instituto de Ciências Abel Salazar / Centro Hospitalar do Porto

Universidade do Porto

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto

Porto, Junho 2010

**Agradecimentos:**

Gostaria de expressar os meus agradecimentos à minha orientadora, a Doutora Helena Cardoso, pela sua disponibilidade, exigência e crítica, pois foram fundamentais para o rumo deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, irmão, avós, restante família e amigos pelo apoio incondicional e por sempre acreditarem em mim.

Agradeço aos meus colegas pelo seu interesse e apoio.

**Resumo:**

Introdução: A insuficiência adrenal secundária não sendo uma patologia frequente e dada a sua evolução insidiosa e com sintomatologia inespecífica, pode ser difícil de reconhecer.

Objectivo: O principal objectivo desta revisão bibliográfica é permitir um melhor reconhecimento da patologia de forma a ser obtido o melhor tratamento e evitar as suas complicações.

Desenvolvimento: Trata-se de uma doença que afecta o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, com origem na hipófise. Pode decorrer de insuficiência isolada de ACTH ou de panhipopituitarismo. A diminuição da secreção de ACTH contribui para a descida dos níveis plasmáticos de cortisol. A sua evolução é crónica com consequente atrofia do córtex supra-renal. O sistema renina-angiotensina-aldosterona encontra-se preservado, logo a secreção de mineralocorticóides mantém-se inalterada. Estes são responsáveis pela sintomatologia aguda da insuficiência adrenal primária, nomeadamente a hipotensão, sintoma mais proeminente da crise aguda. Na insuficiência adrenal secundária, a crise aguda é rara. O diagnóstico é essencialmente laboratorial. Estão disponíveis os testes de estimulação com alta e baixa doses de ACTH, o teste da metirapona, da hipoglicemia insulínica e o teste com CRH, que apresentam sensibilidades e indicações diferentes. O tratamento consiste na reposição dos esteróides em défice, nomeadamente glicocorticóides.

Conclusão: Se correctamente diagnosticada e tratada tem um prognóstico favorável com diminuição da morbilidade e mortalidade e com um incremento importante na qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Insuficiência adrenal, hipófise, ACTH, cortisol, panhipopituitarismo

## **Introdução:**

Em 1855, Thomas Addison descreveu uma síndrome clínica caracterizada por hiperpigmentação, fadiga, anorexia, dor abdominal e perda de peso, com hipotensão ortostática, que associou à destruição das glândulas supra-renais. Ficou conhecida por doença de Addison ou insuficiência adrenal primária, cuja causa dos sintomas está directamente relacionada com a destruição ou disfunção do córtex supra-renal (Greenpan et al. 2004). Se a causa for central, envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise, designa-se por secundária ou terciária, se afecta a hipófise ou o hipotálamo, respectivamente (Arlt et al. 2003; Bornstein 2009).

## **Fisiologia:**

A hormona adrenocorticotrópica (ACTH) é produzida na hipófise anterior pelos corticotrofos, células pequenas, com grânulos basófilos com forte positividade ao PAS, traduzindo a presença de glicoproteínas. A sua libertação é estimulada directamente pela hormona hipotalâmica de libertação de corticotropinas (CRH) e indirectamente pela hormona anti-diurética (ADH) (Greenpan et al. 2004).

A CRH estimula de forma pulsátil a secreção de ACTH, sendo os seus níveis máximos pela manhã, diminuindo ao longo do dia. Este ritmo diurno é reflexo de um controle neural e também provoca uma secreção concordante de cortisol no córtex da supra-renal, na zona fasciculada e em menor quantidade na zona reticulada (Greenpan et al. 2004).

A ACTH estimula a secreção de glicocorticóides, mineralocorticóides e de androgénios no córtex da supra-renal. Promove a síntese de RNA, DNA e proteínas. Assim a diminuição da produção de ACTH causa diminuição da esteroidogénese, atrofia adrenocortical com diminuição do peso das glândulas supra-renais e redução do conteúdo de proteínas e ácidos nucleicos (Greenpan et al. 2004).

A produção de androgénios é regulada também pela ACTH. Após a administração de ACTH os níveis plasmáticos de androstenediona e acetato de dihidroepiandrosterona aumentam de forma rápida e diminuem com a administração de glicocorticóides (Greenpan et al. 2004).

A produção de ACTH pode ser aumentada em resposta à alimentação, em resposta ao stress (físico, emocional e químico), seja dor, traumatismo, hipoxia, hipoglicemia

aguda, exposição ao frio, cirurgias, depressão e administração de interleucina I ou ADH (Greenpan et al. 2004).

A administração de ACTH promove a síntese e secreção de esteróides, com elevação das suas concentrações plasmáticas em poucos minutos (Greenpan et al. 2004).

Os esteróides entram na célula e ligam-se a receptores citosólicos específicos (GR $\alpha$  e GR $\beta$ ), presentes na maior parte dos tecidos. Após a ligação sofrem alteração conformacional e migram para o núcleo, onde se ligam ao DNA, induzindo a transcrição de genes específicos (Kronenberg et al. 2008).

Os corticóides permitem a manutenção dos níveis glicémicos no plasma em jejum, por aumento da gliconeogénese, produção hepática de glicose aumentada, estimulação da lipólise no tecido adiposo e diminuição da captação e metabolismo da glicose a nível do músculo esquelético (Greenpan et al. 2004).

No rim, os corticóides diminuem a reabsorção de cálcio (Greenpan et al. 2004).

A nível imunológico o cortisol induz a proliferação de monócitos no sangue periférico e diminui a produção de IL-1, IL-6 e TNF $\alpha$ . Promove a desmarginação dos neutrófilos pois suprime a expressão de moléculas de adesão. Os efeitos sobre os eritrócitos são menos significativos (Greenpan et al. 2004).

Tanto os glicocorticóides endógenos como os exógenos promovem um *feedback* negativo sobre a produção de ACTH, quer por acção a nível do hipotálamo, quer a nível da hipófise (Greenpan et al. 2004).

### **Epidemiologia:**

A prevalência da insuficiência adrenal secundária é estimada em cerca de 150-280 por milhão. O sexo feminino é geralmente mais afectado. A idade de diagnóstico tem como pico a sexta década de vida (Arlt et al. 2003).

Apesar de rara, é mais frequente que a insuficiência adrenal primária cuja prevalência é cerca de 93-140 por milhão (Arlt et al. 2003).

### **Fisiopatologia:**

A insuficiência adrenocortical secundária é definida pela inadequada libertação de ACTH pela hipófise. Pode ocorrer isoladamente ou associada a deficiência de outras linhas hormonais nos casos de panhipopituitarismo. (Munver et al. 2006; Nieman, 2008-

1) Como consequência há descida dos níveis de ACTH, contribuindo para a atrofia das supra-renais (Munver et al. 2006).

Nos casos de panhipopituitarismo causados por lesões compressivas ou traumáticas há com frequência uma ordem pela qual a reserva das diferentes hormonas hipofisárias diminui, sendo a hormona de crescimento (GH) a primeira a ser afectada, seguida da hormona folicestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), hormona estimulante da tiróide (TSH) e por fim ACTH. As células corticotróficas parecem ser mais resistentes, sendo com frequência as últimas a serem afectadas (Gotyo et al. 2007; Kronenberg et al. 2008).

Como a origem da patologia é central, o eixo renina-angiotensina-aldosterona funciona correctamente, permitindo que a produção de aldosterona seja preservada, ou seja a linha mineralocorticóide não está afectada (Munver et al. 2006).

Nesta patologia o organismo não é capaz de responder de forma adequada ao stress, quando as necessidades de glicocorticóides aumentam, tendo uma produção de ACTH deficiente (Kubo et al. 2006; Gotyo et al. 2007).

### **Etiologia/factores de risco:**

A causa mais frequente de secreção insuficiente de ACTH é a administração exógena de corticóides. Os principais fármacos envolvidos são a cortisona e a prednisolona. A sua acção leva a uma supressão do eixo hipotálamo-hipofisário (Munver et al. 2006). Os corticóides orais são os mais envolvidos, no entanto, em casos mais raros, os corticóides inalados podem associar-se a insuficiência adrenal secundária. Sabe-se que embora para a maior parte das crianças tratadas seja uma via de administração segura, algumas por razões ainda desconhecidas, apresentam maior sensibilidade aos efeitos sistémicos dos fármacos. Os efeitos relacionam-se principalmente com o tipo e dose do fármaco administrado, e duração do tratamento. Há maior risco de efeitos sistémicos reconhecidos com o uso de budesonido e beclometasona  $\geq 400\mu\text{g}/\text{dia}$  e de fluticasona  $\geq 200\mu\text{g}$  (Crowley, 2003).

Silva et al. (2006), chamam a atenção para o risco da redução rápida do tratamento com glicocorticóides utilizados na redução do edema vasogénico em doentes com tumores cerebrais. Este procedimento pode evidenciar uma insuficiência adrenal secundária, cujos sintomas são nessas circunstâncias muitas vezes atribuídos ao aumento da pressão intracraniana ou a efeitos laterais da radioterapia ou da quimioterapia.

A hipófise pode ser destruída e a secreção de hormonas reduzida pela presença de tumores hipofisários de grande volume, craniofaringiomas (podendo a insuficiência de ACTH resultar do efeito de massa do tumor), de doenças infiltrativas como a tuberculose e histoplasmose, uma hipofisite linfocítica, traumatismos cranioencefálicos ou aneurismas intracranianos, podendo ser atingidas uma ou mais linhas hipofisárias. Na síndrome de Sheehan há um enfarte hipofisário na altura do parto por perda hemorrágica e hipotensão. Pode ocorrer hemorragia num tumor causando uma apoplexia hipofisária. Pode ainda haver hipopituitarismo causado por metástases hipofisárias (Nieman, 2008-1).

O hipopituitarismo pode ser secundário ao tratamento cirúrgico dos tumores hipofisários. No caso particular da doença de Cushing, a remoção do tumor pode provocar insuficiência de ACTH, uma vez que os níveis elevados de cortisol, próprios da doença suprimem as células corticotróficas (Chanson et al. 2004; Kubo et al. 2006).

O hipopituitarismo ocorre segundo Bernard et al. (2006) em cerca de 35-80% dos doentes em reabilitação de traumatismo craniano e destes, cerca de 30-50% desenvolvem insuficiência adrenal. Esta é causada por disrupção da hipófise (Bernard et al. 2006).

As infecções do sistema nervoso central estão entre as causas de insuficiência hipofisária segundo Shaefer et al. (2008), sendo que no seu estudo os doentes tinham história progressiva de neuroborreliose, encefalite ou meningite. O principal objectivo do estudo consistiu na determinação da incidência de insuficiência hipotálamo-hipofisária em doentes com uma infecção prévia do sistema nervoso central. O teste da hipoglicemia insulínica foi utilizado para avaliar a função hipofisária. Foram estudados 19 doentes de ambos os géneros, com idades compreendidas entre os 20 e 70 anos. Quatro (21%) dos doentes apresentavam um pico de cortisol insuficiente após o teste. Estes doentes com insuficiência adrenal secundária não apresentavam insuficiência nas outras linhas hipofisárias. Os quatro doentes tinham sofrido de meningite, três dos quais causadas por vírus. As insuficiências das linhas hormonais podem ser transitórias ou permanentes e a incidência varia com o agente infeccioso, localização da lesão e gravidade da infecção.

A deficiência isolada de ACTH é rara. A maioria dos casos parece ser causada por distúrbios auto-imunes, uma vez que há associação frequente a outras doenças endócrinas auto-imunes. Foram descritos auto-anticorpos séricos em alguns doentes. Foi

relatado uma síndrome nomeada “Triplo H”, em que há deficiência isolada de ACTH associado a alopecia *areata*, vitiligo, amnésia anterógrada com atrofia hipocampal. Em biopsias de pele identificaram-se infiltrados linfocíticos envolvendo os folículos pilosos (Nieman, 2008-1).

A administração crónica de opióides (hidromorfina e fentanil) tem potencial para causar deficiência de ACTH. As suas acções parecem estar relacionadas com secreção vespertina diminuída de cortisol. O acetato de megestrol (utilizado para tratamento do cancro da mama) pode causar insuficiência adrenal secundária pois apresenta actividade glicocorticóide (Nieman, 2008-1). Bulchandani et al. (2008) relataram um caso de uma idosa de 80 anos que iniciou o tratamento com acetato de megestrol para estimulação do apetite e um mês depois inicia um quadro de insuficiência adrenal secundária. Após a suspensão do fármaco e início de reposição de glicocorticóides houve melhoria do quadro clínico.

Mutações genéticas como causa de insuficiência adrenal são raras (Nieman, 2008-1). Cada vez mais se reconhece o papel crítico dos factores hereditários na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal. Muitas das patologias hereditárias que afectam a hipófise causam sintomas em idades jovens embora também possam surgir mais tardiamente (Bornstein, 2009).

Defeitos genéticos associados a insuficiência hipofisária		
Factores de transcrição	Nº do gene	Patologia
HESX homeobox 1 (HESX1)	8820	Panhipopituitarismo
Orthodenticle homeobox 2 (OTX2)	5015	Panhipopituitarismo
LIM homeobox 4 (LHX4)	89884	Panhipopituitarismo
SRY (Sex determining region Y)-box3 (SOX3)	6658	Panhipopituitarismo
PROP paired-like homeobox1 (PROP1)	5626	Panhipopituitarismo
T-box19 (TBX19)	9095	Deficiência adrenocorticotrófica congénita isolada
Corticotropin synthesis – proopiomelanocortin (POMC)	5443	Síndrome de deficiência POMC
Imprinting center – imprinted in Prader-Willi syndrome (nonprotein coding) (IPW)	3653	Síndrome de Prader-Willi

Quadro 1- defeitos genéticos associados a insuficiência hipofisária (adaptado de Bornstein, 2009)

No caso, por exemplo, de mutações no gene PROP1, há uma deterioração progressiva da função da hipófise anterior, com insuficiência adrenal, embora o gene

não seja expresso nos corticotropos (Bornstein, 2009; Nieman, 2008-1). Relativamente à síndrome de Prader-Willi, no estudo de Wijngaarden et al. (2008) em cerca de 60% dos doentes ( $p < 0,001$ ) foi diagnosticada insuficiência adrenal de causa central. (Wijngaarden et al. 2008) Mutações que envolvam outros factores de transcrição que estejam relacionados com o desenvolvimento precoce da hipófise (HESX1 e LHX4) causam graus variáveis de hipopituitarismo, incluindo a deficiência de ACTH (Nieman, 2008-1).

Relativamente à síndrome de Prader-Willi, os dados são ainda muito recentes, com um dos estudos realizado por Wijngaarden et al. em 2008, em que foi proposta uma investigação para averiguar uma possível ligação, relacionando a morte nestes doentes com uma eventual insuficiência adrenal de causa central. Neste caso a hipótese colocada relacionava-se com o facto destes doentes morrerem no decurso de infecções, sendo estas passíveis de provocar stress orgânico, descompensando uma insuficiência adrenal secundária. Foi efectuado um teste com metirapona, que mimetiza condições de stress bloqueando a síntese de cortisol com aumento súbito da necessidade de produção de ACTH. Se a resposta de ACTH for insuficiente durante o teste, considera-se que os doentes têm insuficiência adrenal central. Os níveis de cortisol matinais eram normais em todos os doentes com síndrome de Prader-Willi, com um ritmo diurno também normal, sugerindo que a insuficiência adrenal central ocorre unicamente sob condições de stress. Doentes com resposta insuficiente de ACTH, durante o teste com metirapona, apresentavam níveis de cortisol mais baixos ao acordar. Uma das dificuldades para a identificação destes casos prende-se com o facto de apresentarem poucos sinais ou sintomas de doença, como é próprio da insuficiência adrenal secundária, nomeadamente ausência de vómitos e febre, o que dificulta o diagnóstico (Wijngaarden et al. 2008).

### **Manifestações clínicas:**

A duração dos sintomas, grau de atrofia do córtex adrenal, ausência de insuficiência na linha mineralocorticóide e grau de stress, influenciam a forma de apresentação clínica. Geralmente os sintomas têm uma evolução crónica e insidiosa, por vezes sem sintomas de alarme (Munver et al. 2006).

A astenia é um dos sintomas cardinais mais proeminentes. Podem advir sintomas gastrointestinais como forma de apresentação e são de gravidade variável, desde anorexia a dor difusa grave que mimetiza um abdómen agudo (Munver et al. 2006).

A deficiência de glicocorticóides também é responsável pelo aparecimento de hipotensão arterial, embora pouco significativa. A depleção de volume é infrequente pois está associada à deficiência de mineralocorticóides, desta forma a desidratação não é característica da insuficiência adrenal secundária (Munver et al. 2006; Nieman, 2007).

A hiperpigmentação, sintoma proeminente na insuficiência adrenal primária, causada por uma maior estimulação dos receptores cutâneos MC1 e pelo excesso de peptídeos derivados da pro-opiomelanocortina, não se encontra presente nos doentes com insuficiência secundária, uma vez que na última, os níveis do peptídeo relacionado com ACTH são baixos (Arlt et al. 2003; Munver et al. 2006).

A hipoglicemia é um importante sinal de alerta e também pode ocorrer hipernatrémia. A hipercalémia não costuma estar presente, uma vez que a linha mineralocorticóide não é afectada (Munver et al. 2006; Kronenberg et al. 2008; Nieman, 2007). A hiponatrémia não é rara podendo ser a forma de apresentação da doença. Resulta da diminuição de efeito de feedback negativo dos glicocorticóides sobre a ADH ou pela diminuição da filtração glomerular pelo hipocortisolismo (Greenpan et al. 2004).

A nível hematológico pode observar-se anemia normocítica normocrómica, neutropenia, linfocitose e eosinofilia (Greenpan et al. 2004).

A crise adrenal característica da insuficiência aguda, não ocorre habitualmente, pois a sintomatologia associada (náuseas, vómitos, anorexia, dor abdominal, fadiga, letargia, confusão e coma), está relacionada com a deficiência em mineralocorticóides. Este facto dificulta a detecção precoce da doença. No entanto pode manifestar-se em alguns casos de apoplexia hipofisária, e em casos de suspensão súbita de um tratamento com glicocorticóides, que podem não ser só orais, mas também inalados (Nieman, 2007).

Na crise adrenal o principal problema é a hipotensão (que precede o choque). Na insuficiência adrenal secundária, pode haver hipotensão por diminuição da resposta vascular à angiotensina II e norepinefrina, com diminuição da síntese de renina e aumento da produção de prostaciclina (Nieman, 2007).

### **Diagnóstico:**

Uma vez que a apresentação clínica é habitualmente insidiosa e inespecífica é necessário um grande índice de suspeição clínica. Por exemplo, num doente com uma hipoglicemia grave inexplicada deve-se suspeitar de uma deficiência isolada de ACTH.

Para o diagnóstico é necessário recorrer a testes laboratoriais para avaliar a função do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal. Torna-se também importante inquirir os doentes no que respeita à terapêutica com corticóides (Nieman, 2008-2).

Têm sido desenvolvidos vários testes diferentes, no entanto a maioria ainda não foi adequadamente estudada (Dorin et al. 2003).

Para a confirmação do diagnóstico de insuficiência adrenal deve ser demonstrado um nível inapropriadamente baixo de secreção de cortisol, determinar se a deficiência de cortisol depende ou não de uma deficiência de ACTH, a avaliação da secreção de mineralocorticóides em doentes sem deficiência de ACTH e a procura de uma causa de insuficiência secundária como por exemplo um adenoma hipofisário que compromete a função normal da hipófise (Nieman, 2008-2).

O doseamento do cortisol plasmático é efectuado às 8 horas da manhã. Níveis  $\leq 3\mu\text{g/dL}$  são compatíveis com o diagnóstico de insuficiência adrenal. Por outro lado quando  $\geq 19\mu\text{g/dL}$  o diagnóstico de insuficiência adrenal é excluído. Como a maior parte dos doentes apresenta valores intermédio, são necessários testes adicionais (Arlt et al. 2003).

O doseamento de ACTH é efectuado de manhã, nos doentes com níveis de cortisol entre 3 e 19  $\mu\text{g/dL}$ , bem como nos doentes com níveis  $\leq 3\mu\text{g/dL}$ . Se os níveis de ACTH ultrapassarem os 100 pg/mL, nos doentes com cortisol  $\leq 3\mu\text{g/dL}$  é diagnosticada insuficiência adrenal primária. Nos doentes com níveis de cortisol entre 3 e 19  $\mu\text{g/dL}$ , se os níveis de ACTH ultrapassarem os 100 pg/mL, também é diagnosticada insuficiência adrenal primária. Valores de ACTH normais ou diminuídos são encontrados na insuficiência adrenal secundária parcial ou em indivíduos normais (Arlt et al. 2003). A determinação dos níveis basais de ACTH plasmáticos não é por norma um bom indicador para a avaliação da função hipofisária pois tem uma semi-vida plasmática curta e devido à sua secreção cíclica há flutuações dos seus níveis séricos (Greenpan et al. 2004).

As determinações da reserva hipofisária e supra-renal permitem avaliar a capacidade do doente responder a situações de stress (Greenpan et al. 2004). O teste que determina a resposta à estimulação aguda com ACTH permite distinguir, na maior parte dos casos, insuficiência adrenal primária e secundária. Na primária são característicos níveis séricos de cortisol inapropriadamente baixos ao mesmo tempo que os níveis de ACTH se encontram elevados. No caso da insuficiência adrenal secundária tanto os

níveis de cortisol como os de ACTH séricos se encontram geralmente inapropriadamente reduzidos (Nieman, 2008-2). Um dos métodos mais importantes para estabelecer um diagnóstico é a determinação da resposta adrenal após a sua estimulação com 250µg de cosintropina (ACTH (1-24), peptídeo sintético com actividade adrenocorticotrópica) endovenosa ou intramuscular e determinação dos níveis plasmáticos de cortisol antes e 30 ou 60 minutos após a administração. Em condições normais os níveis de cortisol ultrapassam os 500nmol/L (18µg/dL). Se este valor de *cut-off* não for atingido é diagnosticada insuficiência adrenal. Muitos doentes têm valores inferiores a 100nmol (Arlt et al. 2003; Munver et al. 2006; Bornstein, 2009). Igualmente pode ser efectuado o teste com baixa dose, isto é, com 1µg de cosintropina. Este tem uma sensibilidade intermédia entre o teste da hipoglicemia insulínica e o teste de estimulação com altas doses de ACTH. Os níveis de cortisol são determinados antes e 30 minutos após administração por via endovenosa da cosintropina. Em indivíduos normais a resposta pela produção de cortisol é maior de manhã, no entanto nos doentes com insuficiência adrenal a resposta é semelhante de manhã e de tarde (Nieman, 2008-3). É um teste útil para avaliar doentes submetidos a terapêuticas de longo prazo com corticóides, que têm uma resposta normal no teste com alta dose (Greenpan et al. 2004).

Dorin et al. (2003) propuseram-se a estudar a utilidade do teste de estimulação com alta (250µg) e baixa (1µg) doses de cosintropina, utilizando a base de dados da MEDLINE entre 1996 e 2002, através de uma meta-análise. No que respeita à insuficiência adrenal secundária, ambos os testes se mostraram úteis e com resultados semelhantes. Quando utilizado o teste com alta dose foi observado que para os doentes com uma longa evolução da doença ou com uma forma grave, os resultados eram maioritariamente positivos. Ambos os testes tiveram resultados falsos negativos nos doentes com início recente da doença ou com formas moderadas, significando que um teste negativo não exclui insuficiência adrenal secundária. Neste estudo foi proposto um algoritmo para o diagnóstico laboratorial de insuficiência adrenal (figura 1):

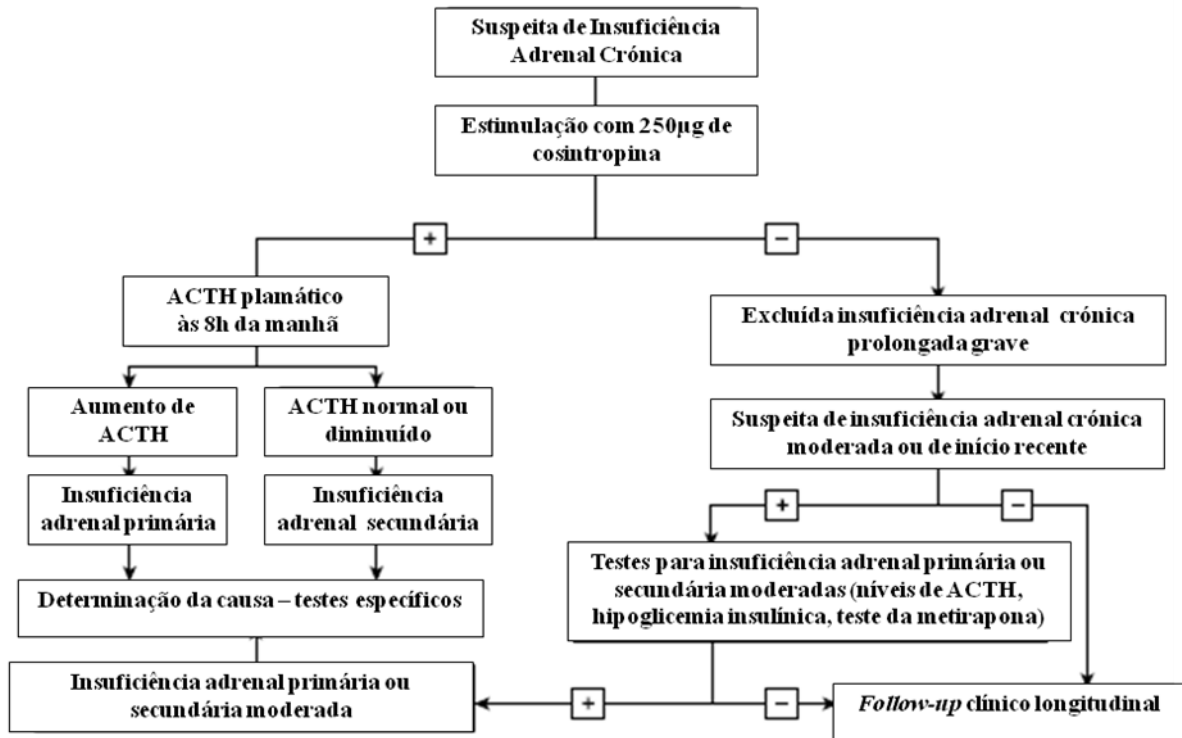


Figura 1 – algoritmo para diagnóstico de insuficiência adrenal adaptado de Dorin et al. (2003).

Como a administração de 250µg representa uma dose suprafisiológica, em alguns estudos o teste com 1µg tem sido proposto como sendo mais sensível (Arlt et al. 2003).

Da mesma forma Katzlauskaitė et al. (2008), propuseram-se comparar os testes com alta e baixa doses de cosintropina, através de uma meta-análise. A base de dados foi a da PubMed referente aos estudos realizados entre 1966 e 2006. Fizeram as avaliações dos níveis de cortisol aos 30 minutos e concluíram que o teste com baixas doses é melhor para o diagnóstico de insuficiência adrenal, resultados que diferem do estudo de Dorin et al. (2003).

Magnotti et al. (2008) obtiveram resultados semelhantes, através de uma meta-análise, utilizando publicações da base de dados da MEDLINE entre 1965 e 2007 onde foram comparados os testes com alta e baixa doses de cosintropina utilizados para diagnóstico de insuficiência adrenal primária e secundária. Observaram que o teste com baixa dose de cosintropina é mais sensível para os doentes com insuficiência adrenal secundária que não estejam sob influência de factores de stress.

O teste com baixa dose de cosintropina tem sido utilizado com sucesso para monitorizar a recuperação de doentes com insuficiência adrenal causada pelo uso de corticóides ou para detectar alterações na reserva adrenal durante o tratamento com

corticóides inalados (Arlt et al. 2003). No entanto, segundo Mayenknecht et al. (1998), que compararam alta e baixa doses de tetracosactideo (análogo da corticotropina), a dose de 1µg ainda contribui para uma concentração de ACTH superior à necessária para a libertação de cortisol.

A determinação da produção de cortisol também pode ser avaliada após uma estimulação prolongada pela ACTH. Permite diferenciar uma insuficiência adrenal primária de uma secundária ou terciária. Nas insuficiências de causa central é possível haver recuperação da secreção de cortisol com a exposição crónica à ACTH, ao contrário da insuficiência primária, em que a destruição das supra-renais faz com que a estimulação pela ACTH endógena seja máxima, não ocorrendo resposta adicional com a administração de ACTH exógena (Nieman, 2008-2). É efectuado através da administração de cosintropina (250µg) em infusão contínua ou durante 8 horas em cada dia, durante dois dias. Ao mesmo tempo são determinados os níveis de 17-hidroxycorticosteróide urinário ou a excreção de cortisol e os níveis séricos de cortisol. Durante o teste é efectuada reposição de corticóides através da dexametasona, 0,5mg/dia pelo menos 24 horas antes ou durante o teste. Esta dose não interfere com a resposta adrenal à ACTH, nem com determinações dos níveis séricos ou urinários de esteróides. Uma das principais dificuldades do uso deste teste, ocorre em doentes com patologia hipofisária ou hipotalâmica com insuficiência parcial de ACTH (Nieman, 2008-2). A secreção basal de ACTH pode ser suficiente para impedir a ocorrência de atrofia do córtex supra-renal (Greenpan et al. 2004). As concentrações de ACTH e cortisol séricas podem ter valores intermediários. Neste caso a resposta à estimulação com ACTH pode não diferenciar doentes com insuficiência adrenal secundária de doentes com função normal do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal. Torna-se necessária a utilização de outros testes, nomeadamente estimulação com metirapona e o teste da hipoglicemia insulínica (testes dinâmicos) (Greenpan et al. 2004).

Os testes de referência para testar a integridade do eixo hipotálamo-hipófise, avaliam a resposta a uma estimulação forte do eixo (hipoglicemia induzida pela insulina) ou uma interrupção do *feedback* negativo do cortisol (teste da metirapona) (Kazlauskaite et al. 2008).

O teste da metirapona pode ser utilizado em casos de suspeita de insuficiência parcial de ACTH, em especial no pós-operatório de doentes submetidos a cirurgias hipofisárias. A metirapona bloqueia o passo final da biossíntese de cortisol, através da inibição da 11β-hidroxilase adrenal, ou seja, inibe a conversão do 11-desoxicortisol em cortisol. Consequentemente os níveis de cortisol decrescem e em resposta, a secreção de ACTH aumenta, no caso de integridade do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal. São

administrados habitualmente 30mg/kg (máximo de 3g) à meia-noite. É um teste rápido e aparentemente seguro. Em indivíduos saudáveis a activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal conduz a um aumento de 11-desoxicortisol superior a 230nmol/L, no entanto no caso da insuficiência adrenal secundária esses valores não excedem os 200nmol/L oito horas após administração da metirapona. É necessário ter em conta que este teste pode provocar uma crise adrenal em casos graves de deficiência de cortisol (Arlt et al. 2003; Nieman, 2008-2).

Pode ser utilizado o teste da hipoglicemia insulínica, uma vez que a hipoglicemia é um estado de stress bastante poderoso, causando uma activação rápida do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (Arlt et al. 2003). Não é um teste muito utilizado, embora considerado o *gold standard*, sendo usado em alguns casos de suspeita de insuficiência de ACTH de aparecimento recente. Este deve ser realizado em centros de referência na presença de especialistas e não deve ser aplicado em doentes idosos ou com patologia cardiovascular ou cerebral (Kronenberg et al. 2008). A dose de insulina administrada é de 0,15U/kg, com redução para 0,1U/kg nos doentes com níveis baixos de cortisol basal, com o objectivo de reduzir a glicemia para  $\leq 35\text{mg/dL}$  (1,9 mmol/L). Os níveis de cortisol e glicemia são determinados aos 30, 60, 90 e 120 minutos (Nieman, 2008-2) Quando o eixo está preservado os valores de cortisol ascendem para níveis superiores a 500nmol/L (18 $\mu\text{g/dL}$ ). Este teste por vezes não detecta insuficiência adrenal mesmo quando os doentes têm sintomas e respondem ao tratamento de substituição com hidrocortisona (Arlt et al. 2003). Relativamente à sua sensibilidade e especificidade, se os níveis de hipoglicemia foram os adequados e se não houver hipotiroidismo, trata-se de um bom teste para avaliar as reservas de ACTH. No entanto 5 a 15% dos indivíduos sem doença apresentarão uma resposta subóptima (Hammersmith 2005).

Para diferenciar uma insuficiência secundária de uma terciária pode recorrer-se ao teste de estimulação com a CRH. No caso de uma insuficiência secundária pode haver uma resposta subtil (ou nenhuma resposta), enquanto que na terciária frequentemente existe uma resposta prolongada e exagerada de ACTH. Trata-se de um estudo dispendioso e que necessita de várias amostras sanguíneas (Nieman, 2008-2). Por outro lado este teste pode não produzir resultados úteis pois existe uma grande variabilidade de respostas á administração de CRH e os valores de *cutt-off* ainda não estão bem definidos (Arlt et al. 2003).

Doentes que se apresentem com uma insuficiência adrenal não tratada podem ter os níveis de TSH diurnos moderadamente elevados, uma vez que o cortisol desempenha um papel importante na regulação circadiana de TSH (Nieman, 2008-2).

Na figura 2 é representado um algoritmo com a utilização de vários testes de forma sequencial para o diagnóstico de insuficiência adrenal.

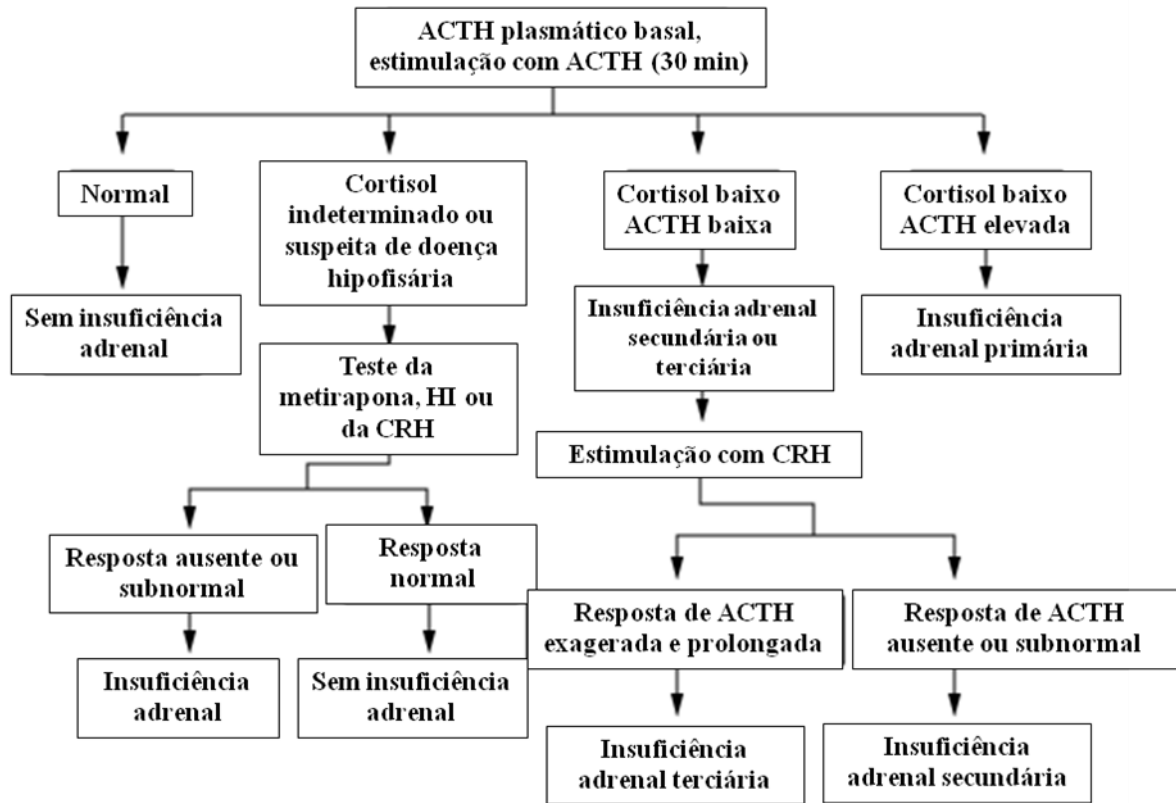


Figura 2 – esquema de diagnóstico da insuficiência adrenal. HI – hipoglicemia insulínica (adaptado de Nieman, 2008-2)

A imagiologia é utilizada para investigar a etiologia. Na insuficiência adrenal secundária de origem desconhecida a ressonância magnética nuclear permite estudar a região do hipotálamo e hipófise, procurando lesões ocupantes de espaço. Apenas adenomas hipofisários com diâmetro superior a 1cm costumam causar insuficiência hipofisária. Como a hipofisite linfocítica, numa fase inicial se pode apresentar com aumento do volume hipofisário, com frequência é confundida com um tumor. Posteriormente causa atrofia da hipófise, podendo evoluir para uma imagem radiológica com uma sela turca vazia (Arlt et al. 2003).

### **Tratamento:**

Dada a deficiência de produção hormonal pela hipófise, geralmente crónica, também o tratamento da insuficiência adrenal secundária é crónico. Assim torna-se importante a educação do doente. Este deve saber que pode fazer as suas actividades de vida diária normais e pode realizar actividades mais vigorosas desde que cumpra a terapêutica de substituição. O doente e a sua família devem compreender a natureza da deficiência hormonal e a razão do tratamento, deve cumprir a medicação e ajustar as doses durante as fases de stress, saber quando consultar um médico e saber utilizar a medicação em casos de emergência, nomeadamente injeção intramuscular de dexametasona (Nieman, 2008-4).

Os glicocorticóides são amplamente utilizados como terapêutica de reposição crónica. São administradas duas a três doses diárias, com metade a dois terços da dose total diária administrada pela manhã de forma a mimetizar o pico de secreção fisiológico de cortisol (Arlt et al. 2003; Munver et al. 2006).

Os corticóides utilizados podem ser de curta ou longa acção. Os esquemas de curta acção mimetizam embora de forma imperfeita o ritmo diurno normal. O principal fármaco utilizado é a hidrocortisona (Nieman, 2008-4).

A dose *standard* de hidrocortisona diária varia entre os 20 a 30 mg. Como tem uma semi-vida curta a dose diária total é dividida em 2 a 3 doses (Munver et al. 2006; Nieman 2008-4). A sua administração provoca um pico na concentração de cortisol sérico dentro de 30 minutos, variando muito entre os diferentes indivíduos, seguido de um rápido declínio para 100nmol/L, 5 a 7 horas após a ingestão (Arlt et al. 2003). Tem surgido alguma preocupação na utilização deste fármaco pois a sua biodisponibilidade não parece ser adequada (Munver et al. 2006). A prednisolona também é administrada por alguns centros numa dose única de 5mg de manhã. Tem a vantagem de possuir uma acção mais sustentada em comparação com a hidrocortisona, e ainda sendo mais prática e conveniente a utilização de uma única dose. Por outro lado os efeitos laterais da prednisolona permanecem desconhecidos (Hahner et al. 2009).

A prednisolona e a dexametasona têm uma semi-vida mais longa que a hidrocortisona e o acetato de cortisona, podendo resultar numa concentração de cortisol demasiado alta durante a noite (Arlt et al. 2003). Por outro lado proporcionam um efeito fisiológico mais suave e evitam as oscilações marcadas dos níveis séricos dos glicocorticóides que ocorrem com os fármacos de acção curta. No entanto ainda é se

desconhece se este facto é clinicamente importante. As doses habitualmente administradas por via oral são de 0,5mg para a dexametasona e 5mg para a prednisona. Estes esquemas podem ser úteis para doentes que não se adaptam a várias tomas diárias de fármacos, ou para doentes com sintomas vespertinos ou matinais graves e não obtêm alívio com as três doses diárias de hidrocortisona. A dexametasona apresenta um metabolismo com grande variabilidade interindividual. Este facto dificulta a determinação da dose correcta a ser utilizada. Como consequência alguns doentes podem ser sobretratados (Nieman, 2008-4).

Doentes a fazer tratamento com corticóides devem ser monitorizados quanto à ocorrência de hiperglicemias e hipertensão, bem como de alterações do humor. A dose pode ser excessivamente elevada se o doente apresentar sintomas *cushing-like* (pletora facial, ganho ponderal). A densidade mineral óssea deve ser avaliada para despiste de osteoporose (Munver et al. 2006; Nieman, 2008-4).

Durante as fases em que o doente apresenta concomitantemente outra doença, de baixa gravidade, como infecção do trato respiratório superior, as doses utilizadas de glicocorticóides devem ser aumentadas para 2 a 3 vezes o habitual durante três dias, sem que haja comprometimento da função imune. Em casos em que os doentes que vão ser submetidos a uma cirurgia programada, as doses administrar variam de acordo com a dimensão da cirurgia. Para cirurgias *minor* basta repor 25mg de hidrocortisona no próprio dia. Nas cirurgias *major* a dose diária total pode atingir 100 a 150 mg por dia e administrada durante dois a três dias (Nieman, 2008-4).

A terapêutica ideal à base de corticóides deveria mimetizar o ritmo de secreção do cortisol endógeno, ter pouca variabilidade interindividual no que refere ao seu metabolismo para poder ser prevista a dose correcta, ser mais fácil de titular a dose, ser fácil de monitorizar e ter poucos efeitos laterais (Nieman, 2008-4).

Para os doentes com síndrome de Prader-Willi foi proposto no estudo de Wijngaarden et al. (2008) o uso de hidrocortisona em condições de stress nomeadamente em infecções das vias aéreas superiores.

Uma vez que a ACTH também contribui para regular os níveis de androgénios, nos casos de insuficiência adrenal secundária os seus níveis podem encontrar-se diminuídos, sendo necessária a sua reposição. Na mulher o córtex supra-renal, mais especificamente a região reticular, é o principal local de produção de androgénios sob a forma de dihidroepiandrosterona e sulfato de dihidroepiandrosterona (embora o seu papel tanto na

mulher como no homem não esteja totalmente esclarecido). Ao nascimento os níveis de dihidroepiandrosterona são elevados mas diminuem de forma rápida até começarem a aumentar novamente por volta dos 6 a 10 anos de idade. Na idade adulta os níveis são decrescentes. Em mulheres com insuficiência adrenal secundária a utilização destas hormonas parece ter um efeito positivo, embora modesto, sobre o humor e libido, com redução dos sintomas depressivos e da ansiedade. Dada a escassez de estudos este tratamento deve ser reservado para mulheres com variações de humor marcadas. A dose empregada é de 25 a 50 mg/dia, em toma única pela manhã, durante três a seis meses e ajustada conforme a sintomatologia (incremento da libido, sensação de bem-estar e efeitos laterais dos androgénios – acne, hirsutismo, alopecia). Os efeitos começam a ser observados algumas semanas após o início da toma. Os níveis de dihidroepiandrosterona devem ser monitorizados, bem como os níveis de testosterona livre e total. No homem a escassez de investigação faz com que este tratamento não seja recomendado (Arlt et al. 2003; Hahner et al. 2009; Nieman, 2008-4).

Como na insuficiência adrenal secundária não há défice de mineralocorticóides, a sua utilização não está recomendada (Nieman, 2008-4).

Embora rara na insuficiência secundária, a crise adrenal pode ocorrer. Neste caso o objectivo é reverter o desequilíbrio hidroelectrolítico e a deficiência de cortisol. As principais medidas gerais e de suporte consistem em corrigir a depleção de volume, a desidratação e a hipoglicemia, através de soro glicosado por via endovenosa. Segue-se a avaliação e correcção dos factores precipitantes. Para a reposição de glicocorticóides utiliza-se succinato sódico de hidrocortisona, 100mg IV a cada 6 horas em 24 horas. A dose é reduzida para 50mg a cada 6 horas quando o doente estiver estabilizado. Posteriormente as doses são progressivamente reduzidas até cerca de 10mg, três vezes por dia, entre o quarto e quinto dias (Greenpan et al. 2004).

### **Crianças:**

A insuficiência adrenal secundária é uma causa importante de morbilidade em crianças. Pode ser dividida em congénita (aplasia/hipoplasia hipofisária, deficiência isolada de ACTH, deficiências múltiplas de hormonas da hipófise anterior) e adquirida (paragem da administração de corticóides após longo período de administração, traumatismo, craniofaringioma, radioterapia, hipofisite linfocítica). A causa mais prevalente é a descontinuação abrupta do tratamento com glicocorticóides. Tratamentos

de apenas 2 semanas com corticóides administrados por via oral, intranasal, inalatória, intramuscular, transdérmica, ou intraocular, são suficientes para causar supressão transitória da produção endógena de cortisol (Shulman et al. 2007).

Nestas circunstâncias é importante saber como actuar para evitar a ocorrência de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal. Para isso são utilizadas normas de orientação clínica para a cessação da terapêutica com glicocorticóides. Se a dose administrada for inferior à necessária para uma terapia de manutenção fisiológica então praticamente não há risco de ocorrer supressão do eixo. Se a dose é maior que a fisiológica e a duração do tratamento inferior a 4 semanas a recuperação após a paragem do tratamento é imediata. No tratamento superior a 4 semanas com dose suprafisiológica a probabilidade de supressão do eixo é maior. A recuperação ocorre em cerca de 6 semanas em 50% dos doentes e nos restantes pode ocorrer até aos 6 meses. Neste último caso é importante a administração de corticóides nos eventos causadores de stress (Donohouse, 2006).

Na gravidez torna-se importante a escolha do corticóide a administrar, tendo em conta a sua metabolização pela placenta, pois se o fármaco utilizado não for metabolizado, como é o caso da dexametasona, há maior risco de passar para a circulação fetal. A hidrocortisona, o acetato de cortisona, a prednisona e a metilprednisona são inactivados pela 11b-hidroxisteróide desidrogénase tipo II, pelo que como normalmente apenas pequenas porções de cortisol atravessam a placenta, não há supressão do eixo em recém-nascidos cujas mães fizeram tratamento com estes corticóides. No entanto no caso de terapia com dexametasona em altas doses, as doses que passam para circulação fetal são maiores, pois esta não é metabolizada pela placenta, podendo provocar supressão do eixo. Nestas circunstâncias os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados com pesquisa de hipoglicemias. Igualmente pode haver recusa alimentar, vômitos, letargia e irritabilidade (Donohouse, 2006).

Nas crianças a insuficiência isolada de ACTH como causa de insuficiência adrenal secundária é rara. Não há secreção de ACTH em resposta à produção de CRH. Como causas estão descritas mutações nas vias que levam à formação de ACTH. Mutações na pró-opiomelanocortina (POMC), que é um precursor da ACTH causam obesidade em idade precoce, cabelo ruivo e insuficiência adrenal secundária. Mutações no factor de transcrição TPIT, responsável pela diferenciação dos corticotropos e pela produção de POMC provoca hipoglicemia neonatal (Donohouse, 2006). Mutações na *proprotein*

*convertase 1* originam hipoglicemia, problemas de malabsorção e deficiência de gonadotropinas (Shulman et al. 2007).

As manifestações clínicas observadas são semelhantes às encontradas em adultos nomeadamente, fadiga, mialgias, artralrias e hipoglicemia (também são semelhantes às encontradas numa insuficiência primária). Não é frequente a desenvolvimento de uma crise adrenal (ausência de envolvimento da linha mineralocorticóide), assim como não se observa desidratação, hipotensão, hiponatremia ou hipercaliémia (Donohouse, 2006).

O tratamento de manutenção com reposição de corticóides é baseado na taxa de secreção de cortisol. Uma criança com uma superfície corporal de  $1\text{m}^2$  necessita de 5 a 16 mg/dia de cortisol parentérico. No caso de ser utilizada a via oral, a biodisponibilidade do cortisol é reduzida pelo ácido gástrico e pelo efeito de primeira passagem pelo fígado, por isso a dose de manutenção necessita de ser ajustada acima da taxa de secreção estimada (Donohouse, 2008). Shulman et al. (2007), numa revisão sobre insuficiência adrenal em crianças refere que crianças com insuficiência adrenal secundária parcial, respondem a doses iniciais inferiores a 9 a  $12\text{ mg/m}^2$ .

O fármaco de escolha é a hidrocortisona, uma vez que tem uma duração de acção curta e fraca potência, permitindo uma melhor titulação da dose ideal, e também por não interferir com o crescimento quando usado em doses adequadas, ao contrário da prednisolona que em doses elevadas pode prejudicar o crescimento. Deve ser titulada a cada oito horas, uma vez que a dose total diária deve ser dividida em três e administrada a cada oito horas (Punthakee et al. 2003; Shulman et al. 2007; Donohouse, 2008). Durante os períodos de stress, como a taxa de secreção de cortisol aumenta, as doses necessitam de ajuste, e os doentes devem ser educados para aumentar a dose e prevenir uma crise adrenal. Muitas vezes nas crianças as situações de stress não são claras e a sua definição é controversa. Situações de stress moderado como, imunizações, patologias virais não complicadas, infecções do trato respiratório superior com orofaringe ruborizada, rinorreia e/ou otite média com febre baixa podem não necessitar de ajustar a dose. Diferentemente afecções com febre superior a  $38^{\circ}\text{C}$ , vômitos, diarreia, ingestão oral inadequada, letargia, necessidade de cirurgia, traumatismos, queimaduras, devem ser abordadas com aumento da dose podendo chegar a ser três ou quatro vezes superior para prevenir hipoglicemias, hipotensão e colapso cardiovascular. No caso de exercício físico extremo a dose de cortisona pode ser incrementada em cerca de 30%, 60 minutos antes de iniciar o exercício (controverso). Nas situações de maior stress como cirurgias

*major* ou sépsis, o tratamento é frequentemente mais agressivo, com doses acima dos 100 mg/m<sup>2</sup> por dia. Em muitas das situações de stress as crianças são incapazes de tolerar medicação por via oral, tornando útil a administrar por via intramuscular aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> de succinato sódico de hidrocortisona (Shulman et al. 2007; Nieman, 2008-4; Donohouse, 2008).

### **Prognóstico/qualidade de vida:**

Thomsen et al. (2006) propuseram-se a investigar o risco de distúrbios da afectividade em doentes com insuficiência adrenal hospitalizados entre 1977 e 1999. Foi realizado um estudo de Cohort tendo como grupo de controlo, doentes com osteoartrite. Observaram que os doentes com insuficiência adrenal parecem ter um risco 2,68 vezes maior de distúrbios afectivos e 2,12 vezes maior de sofrerem distúrbios depressivos, quando comparados com o grupo de controlo. O risco é maior para as mulheres e para os doentes mais velhos, especialmente a partir dos 60 anos.

Neste mesmo estudo concluíram que estão sob maior risco os doentes com desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, insuficiência de dihidroepiandrosterona, co-morbilidades crónicas ou com efeitos laterais do tratamento com corticóides e que o tratamento convencional de reposição não é suficiente para assegurar o bem estar psicológico dos doentes (Thomsen et al. 2006).

Antes da introdução da terapêutica com corticóides o prognóstico era reservado com mais de 80% dos doentes a falecer num período de dois anos após o diagnóstico (Nieman, 2008-4).

A qualidade de vida está continuamente comprometida apesar da terapêutica de reposição. Os doentes queixam-se de fadiga, falta de energia, depressão e ansiedade. Algumas mulheres têm alterações na libido. As taxas de incapacidade para o trabalho estão aumentadas em doentes com insuficiência adrenal (Arlt et al. 2003; Nieman, 2008-4).

Os efeitos adversos da insuficiência adrenal crónica na qualidade de vida são comparáveis aos da insuficiência cardíaca congestiva. Alguns estudos parecem apontar para uma mortalidade elevada em doentes com hipopituitarismo incluindo insuficiência adrenal secundária, especialmente causada por patologia vascular e respiratória (Arlt et al. 2003).

A utilização da dihidroepiandrosterona parece melhorar alguns aspectos, nomeadamente o humor e a libido, tornando melhor a qualidade de vida em alguns dos doentes (Arlt et al. 2003).

Em estudos realizados em crianças com insuficiência adrenal secundária a fazer tratamento com hormona de crescimento, a taxa de mortalidade em alguns dos estudos chegou a ser três a quatro vezes maior que na população em geral (Shulman et al. 2007).

### **Conclusão:**

A insuficiência adrenal secundária pode ser difícil de diagnosticar, uma vez que se trata de uma doença pouco frequente e não existem sintomas patognomónicos. Assim sendo, um dos factores mais importantes para o diagnóstico é o grau de suspeição clínica que pode ser baseado numa história pregressa de tratamento prolongado com corticóides, infecções ou traumatismos do sistemas nervoso central ou tumores hipofisários. Os teste utilizados para diagnóstico têm sido cada vez mais estudados com o objectivo de determinar qual o mais sensível, havendo ainda alguma divergência de resultados neste campo. No entanto o teste de estimulação com baixas doses de cosintropina parece ser cada vez mais aceite para o diagnóstico.

Apesar de raramente ocorrer sintomatologia aguda e exuberante, a doença pode ser grave afectando a qualidade de vida, podendo até ser fatal. No entanto se correctamente diagnosticada e tratada tem um prognóstico excelente.

**Referências bibliográficas:**

“Arlt W, Allollo B (2003) Adrenal insufficiency. *Lancet* 361: 1881-93.”

“Bernard F, Outtrim J, Menon DK, Matta BF (2006) Incidence of adrenal insufficiency after severe traumatic brain injury varies according to definition used: clinical implications. *Br J Anaesth* 96: 72-6.”

“Bornstein SR (2009) Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 360: 2328-39.”

“Bulchandani D, Nachnani J, Amin A, May J (2008) Megestrol Acetate – Associated adrenal insufficiency. *Am J Geriatr Pharmacother* 6:167-172.”

“Chanson P, Salenave S (2004) Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol* 29(4):241-75.”

“Crowley S (2003) Inhaled glucocorticoids and adrenal function: an update. *Paediatr Respir Rev* 4: 153-161.”

“Donohouse PA (2006) Causes and clinical manifestations of secondary (pituitary) and tertiary (hypothalamic) adrenal insufficiency in children. In *UpToDate*®”

“Donohouse PA (2008) Treatment of adrenal insufficiency in children. In *UpToDate*®”

“Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM (2003) Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 139: 194-204.”

“Gotyo N, Doi M, Izumiyama H, Hirata Y (2007) Secondary adrenal insufficiency caused by adult development of pituitary stalk transaction. *Intern Med* 46(20): 1711-15.”

“Greenpan FS, Gardner DG (2004) *Basic & Clinical Endocrinology*. Lange Medical Books/Mc Graw-Hill.”

“Hammersmith protocols (2005) *Endocrinology handbook*.”

“Hahner S, Allolio B (2009) Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23: 167-17.”

“Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TAM, Ambrosi B, Atkinson AB, Choi CH, Clayton RN, Courtney CH, Gonc EN, Maghnie M, Rose SR, Soule SG,

Tordjman K (2008) Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93(11): 4245-4253.”

“Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (2008) *Williams textbook of Endocrinology*. Saunders Elsevier. 11Ed.”

“Kubo S, Ishigami A, Gotohda T, Tokunaga I, Kitamura O (2006) An autopsy case of adrenal insufficiency 20 years after hypophysectomy: relation between stress and cause of death. *J Med Invest* 53: 183-187.”

“Magnotti M, Shimshi M (2008) Diagnosing Adrenal Insufficiency: Which Test is Best—The 1- $\mu$ g or the 250- $\mu$ g Cosyntropin Stimulation Test? *Endocr Pract* 14(2): 233-8.”

“Mayenknecht J, Diederich S, Bähr V, Plöckinger U, Oelkers W (1998) Comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1558-62.”

“Munver R, Ibya A, Volfson (2006) Adrenal insufficiency: diagnosis and management. *Curr Urol Rep* 7: 80-85.”

“Nieman LK (2007) Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults. In *UpToDate*<sup>®</sup>”

“Nieman LK (2008-1) Causes of secondary and tertiary adrenal insufficiency in adults. In *UpToDate*<sup>®</sup>”

“Nieman LK (2008-2) Diagnosis of adrenal insufficiency in adults. In *UpToDate*<sup>®</sup>”

“Nieman LK (2008-3) Evaluation of the response to ACTH in adrenal insufficiency. In *UpToDate*<sup>®</sup>”

“Nieman LK (2008-4) Treatment of adrenal insufficiency in adults. In *UpToDate*<sup>®</sup>”

“Punthankee Z, Legault L, Polychronakos C (2003) Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. *J Pediatr* 143: 402-5”

“Schaefer S, Boegershausen N, Meyer S, Ivan D, Schepelmann K, Kann PH (2008) Hypothalamic-pituitary insufficiency following infectious diseases of the central nervous system. *Eur J Endocrinol* 158: 3-9.”

“Silva NA, Schiff D (2006) Adrenal insufficiency secondary to glucocorticoid withdrawal in patients with brain tumor. *Surg Neurol* 67: 508-510”

“Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF (2007) Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics* 119: 484-494.”

“Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV (2006) The risk of affective disorders in patients with adrenocortical insufficiency. *Psychoneuroendocrinology* 31: 614-622.”

“Wijngaarden RFA, Otten BJ, Festen DAM, Joosten KFM, Jong FH, Sweep FCGJ, Hokken-Koalega ACS (2008) High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93(5): 1649-54.”