

Strokovni prispevek/Professional article

# SINDROM ŠOKA PRI BOLNICI S HIPOPITUITARIZMOM ZARADI TUMORJA HIPOFIZE

SHOCK SYNDROME IN A PATIENT WITH HYPOPITUITARISM DUE TO BRAIN TUMOR

*Andreja Sinkovič<sup>1</sup>, Martin Marinšek<sup>1</sup>, Matej Završnik<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Oddelek za interno intenzivno medicino, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

<sup>2</sup> Oddelek za endokrinologijo in diabetes, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2003-08-04, sprejeto 2004-03-12; ZDRAV VESTN 2004; 73: 197–200

**Ključne besede:** sindrom šoka; hipopituitarizem; možganski tumor

**Key words:** shock syndrome; hypopituitarism; brain tumor

**Izvleček** – Izhodišča. Sindrom šoka je akutna težka motnja prekrvitve tkiv. Potrebno je hitro prepoznavanje in ustrezno simptomatsko in vzročno ukrepanje. Čeprav so vzroki za šok različni (dehidracija, krvavitev, odpoved srca, sepsa), so klinični simptomi in znaki podobni (hipotenzija, tahikardija, pospešeno dihanje, bledica, hladna in vlažna koža, oligurija, metabolična acidoza). Med redkimi vzroki je tudi odpoved nadledvičnice, bodisi primarna ali sekundarna, v sklopu hipopituitarizma zaradi tumorja hipofize, kjer je zgodnje zdravljenje s hidrokortizonom nujno.

**Abstract** – Background. Shock syndrome is an acute tissue hypoperfusion. Early diagnosis and adequate symptomatic and causal treatment are mandatory. In spite of different etiologies (dehydration, bleeding, heart failure, sepsis), clinical signs and symptoms are similar (hypotension, tachicardia, tachypnoe, pallor, cold and wet skin, oliguria and metabolic acidosis). Rarely, the shock syndrome is the consequence of the adrenal insufficiency due to hypopituitarism caused by brain tumor where early treatment with hydrocortisone is urgent.

**Metode.** Opisan je primer bolnice s sindromom šoka in večorgansko odpovedjo, kjer je bil s hormonskim testiranjem in CT možganov dokazan hormonsko neaktiven tumor hipofize, ki je z vraščanjem v zdravo tkivo hipofize povzročil hipopituitarizem s sekundarno hipotirozo in odpovedjo nadledvičnice, znižanje gonadotropnih hormonov in ravnega hormona.

**Methods.** This article presents a patient with a shock syndrome and multiorgan failure. Endocrinological testing and brain CT demonstrated an endocrinologically inactive tumor of hypophysis. The tumor was growing into adjacent hypophyseal tissue and causing hypopituitarism with secondary hypothyroidism and adrenal insufficiency and deficit of both gonadotropins and growth hormone.

**Zaključki.** Redek možen vzrok za šok je tudi insuficienca nadledvičnice, bodisi primarna ali sekundarna. Ob vsakem sumu je potrebno določiti serumske vrednosti kortizola in ACTH in nato takoj pričeti zdravljenje s hidrokortizonom.

**Conclusions.** Primary or secondary adrenal insufficiency are among rare causes of shock syndrome. Whenever it is suspected, estimation of serum levels of cortisol and ACTH is necessary and immediate treatment with hydrocortisone should be instituted.

## Uvod

Sindrom šoka je akutna težka motnja prekrvitve tkiv, ki vodi brez hitrega prepoznavanja in ustreznega simptomatskega ter vzročnega ukrepanja do težke odpovedi življenjsko pomembnih organov (1, 2). Ne glede na osnovni vzrok so najznačilnejši klinični simptomi in znaki šoka: hipotenzija (srednji arterijski tlak < 60 mm Hg, oziroma sistolični < 90 mm Hg), tahikardija, pospešeno dihanje, bledica, hladna in vlažna koža, oligurija in metabolična acidoza (1, 2). Takojšnji ukrepi pri šoku so infuzija tekočin in infuzija kateholaminov (dobutamin, noradrenalin) v veno glede na vrednosti sistemskega arterijskega in polnitvenega tlaka ter srčnega indeksa ter vzročno zdravljenje (1, 2).

Glede na vzrok je šok lahko: hipovolemični zaradi dehidracije ali krvavitve, kardiogeni pri odpovedi srca zaradi različnih srčnih bolezni, obstruktivni zaradi motene polnitve srca (masivna pljučna embolija, tamponada srca), distributivni pa zaradi znižanja sistemskega žilnega upora pri sepsi, zastrupitvah, anafilaksiji. Šok pa je lahko celo posledica kombinacije več vzrokov. Med redkimi vzroki so endokrinološke motnje, kot je zmanjšana aktivnost ščitnice in/ali odpoved nadledvičnice, bodisi primarna ali sekundarna v sklopu hipopituitarizma zaradi tumorja hipofize (1–4).

Tumorjev hipofize je 10–15% vseh možganskih tumorjev. Prevladujejo adenomi, okoli 3% je kraniofaringeomov, manj kot 1% pa je meningeomov, hamartomov, ependimomov, teratomov, lipomov in gliomov. Večina tumorjev hipofize (65–70%)

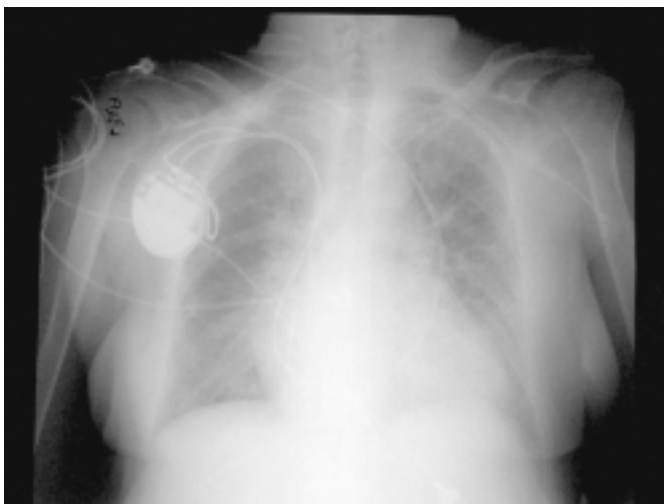
je hormonsko aktivnih, 25–30% tumorjev je hormonsko neaktivnih in se odkrijejo v srednjem ali starejšem življenjskem obdobju zaradi počasne rasti in pritiska na bližnje strukture. So pogostejši pri moških kot pri ženskah (1,5:1). Ob odkritju so večina makroadenomi s premerom > 10 mm in so že razširjeni zunaj samega turškega sedla. Najpogostejši simptomi in znaki so glavobol, oftalmoplegija in izpad vidnega polja. Zaradi pritiska tumorja na tkivo hipofize lahko pride tudi do hipopituitarizma, ki je pomanjkanje enega ali več hormonov hipofize, bodisi ravnega hormona (STH), luteinizirajočega hormona (LH), folikel stimulirajočega hormona (FSH), tirotropina (TSH) ali ACTH s posledično sekundarno odpovedjo nadledvičnice. Nujno je zgodnje zdravljenje s hidrokortizonom (3–8).

## Prikaz primera

Devetinšestdesetletna bolnica s kronično ledvično odpovedjo, kronično zastojno srčno odpovedjo, arterijsko hipertenzijo, s trajnim spodbujevalcem za srce in neopredeljeno hipotirozo, zdravljeno z levotiroksinom, je bila sprejeta na Oddelek za intenzivno interno medicino (OIIM) zaradi nenadno nastalega šokovnega stanja z zoženo zavestjo. Dva meseca poprej je bila že hospitalizirana v OIIM zaradi zastoja srca in večorganske odpovedi. Takrat je bila odpuščena z diuretikom zaradi kronične zastojne srčne odpovedi in s 50 µg tableto levotiroksina dnevno zaradi nekaj let trajajoče prej omenjene neopredeljene hipotiroze. Kljub zdravljenju je bila po odpustu iz bolnišnice oslabela, utrujena in dispnoična že ob manjšem fizičnem naporu, kar so pripisovali napredovali zastojni srčni odpovedi. Zaradi suma na napredovanje kronične srčne bolezni je prejela nekaj dni pred prihodom v bolnišnico še 6,25 mg karvedilola in 25 mg spiroinolaktone v tabletah dnevno. Vrednost TSH, določena nekaj dni pred sprejemom, je bila 1,25 mIU/L (normalno 0,27–4,2 mIU/L), zato vrednosti T3 in T4 niso bile določene. Ultrazvočni pregled ščitnice je pokazal normalno velikost ščitnice z nehomogeno strukturo. Prej določena ščitnična protitelesa so bila normalna. Nekaj ur pred sprejemom je postala dremotna, neodzivna, nepokretna in dispnoična že v mirovanju. Svoji so ji izmerili nizek krvni tlak.

Ob sprejemu na OIIM je bila bolnica neorientirana, odzivala se je le na bolečinske dražljaje, Glasgowska lestvica kome (GLK) je bila 7–9. Bolnica je bila dispnoična in tahipnoična, krvni tlak je bil 70/55 mm Hg, pulz 80/minuto in filiformen, koža in sluznice so bile blede. V EKG je bil elektrosistolni ritem s frekvenco 80/min. Pri avskultatornem pregledu srca so bili slišni tihi srčni toni s frekvenco 80/minuto in holosistolni šum na vseh avskultatornih mestih s širjenjem v levo pazduho. Nad pljuči je bilo dihanje ostrejšo s slišnimi posameznimi inspiratornimi in ekspiratornimi poki nad pljučnima bazama.

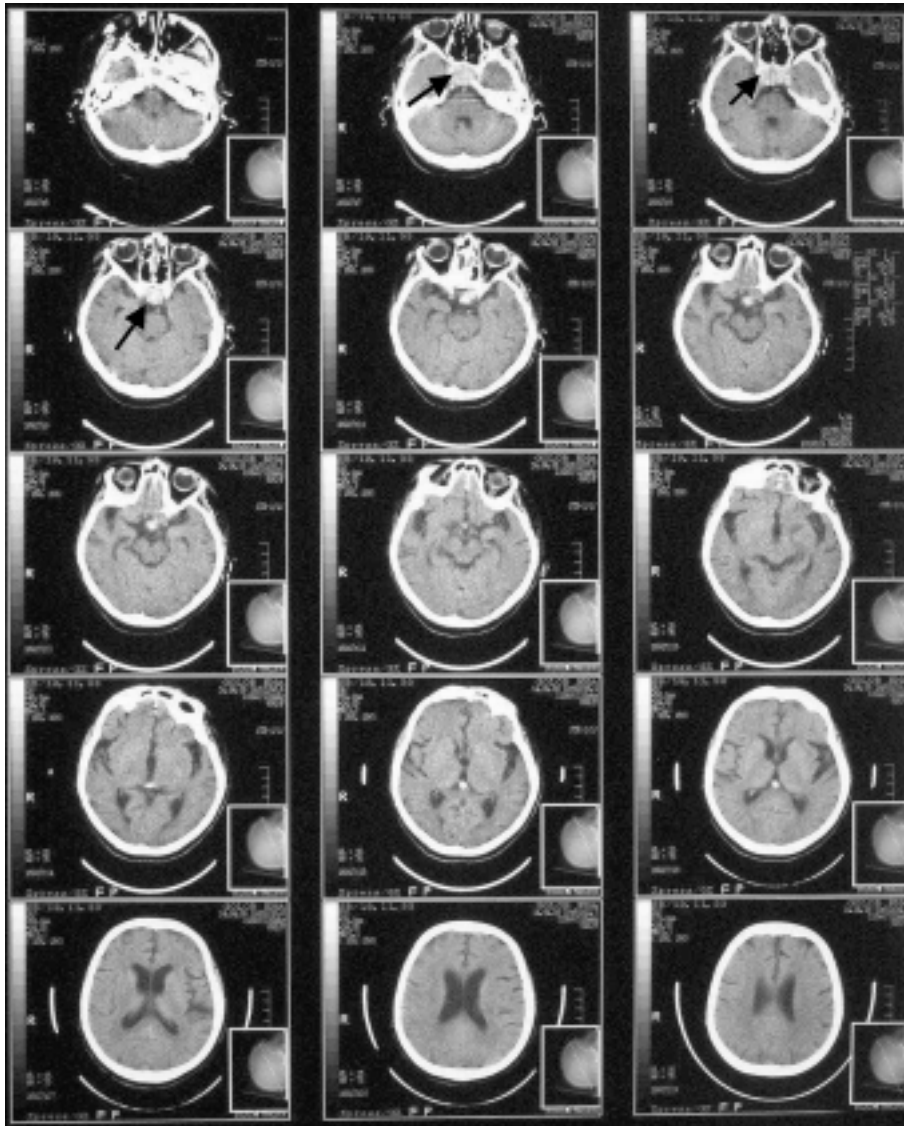
V OIIM je bila bolnica elektrokardiografsko nadzorovana, vstavljen je bil centralni venski kateter v levo veno subklavijo. Centralni venski tlak (CVP) ob nastavitvi je bil 32 cm H<sub>2</sub>O. Vstavljen je bil tudi intraarterijski kateter zaradi nenenehno invazivnega merjenja arterijskega tlaka. Bolnica je prejela infuzijo tekočin, noradrenalin (8–33 µg/minuto) in dobutamin (5 µg/kg/minuto) v infuziji. Ob sprejemu opravljena krvna slika je bila v mejah normale, krvni sladkor 6,6 mmol/L (normalno 3,6–6,1 mmol/L), serumska vrednost natrija 136 mmol/L (normalno 135–145 mmol/L), kalija 5,11 mmol/L (normalno 2,8–5,5 mmol/L), kalcija 2,52 mmol/L (normalno 2,1–2,6 mmol/L), magnezija 1,18 mmol/L (normalno 0,6–1,1 mmol/L), kloridov 100 mmol/L (normalno 97–110 mmol/L), uree 13,9 mmol/L (normalno 2,8–7,5 mmol/L), kreatinina 295 µmol/L (normalno 44–97 µmol/L). V arterijski krvi je bil pH 7,326 (normalno 7,36–7,42), BE – 9,4 mmol/L (normalno –2,3 do + 2,3 mmol/L), bikarbonat 14,6 mmol/L (norm. 22–26 mmol/L), pCO<sub>2</sub> 3,86 kPa (normalno 4,9–5,9 kPa), pO<sub>2</sub> 14,27 kPa (normalno 10,6–13,3 kPa), HbO<sub>2</sub> 97,4% (normalno 96–100%). V prvi uri zdravljenja je bolnica še spontano dihala, nato pa je postala vedno bolj dispnoična. Prišlo je do zastoja dihanja. Zato je bila intubirana, nato mehanično predihana (Asist/CMV) s 45% O<sub>2</sub> v vdihnem zraku. Prejela je še furosemid v infuziji (100 mg/8 ur). Že po dveh urah se je normaliziral krvni tlak, po 5–8-urni oliguriji (okoli 20 ml urnega urina) se je vzpostavila zadovoljiva diureza (100–150 ml/uro). Že v prvi uri hospitalizacije je bil opravljen ultrazvočni pregled srca, ki je pokazal povečane votline srca, difuzno zmanjšano krčljivost, iztisni delež 15–20% in mitralno puščanje (1–2/3) brez perikardialnega izliva. Na rentgenogramu pljuč in srca je bilo povečano



Sl. 1. Rentgenska slika pljuč in srca s povečanim srcem in pljučnim edemom ter normalno lego elektrod srčnega spodbujevalca.

Figure 1. Chest roentgenograph demonstrating enlargement of the heart, pulmonary edema and normal position of the pace-maker electrodes.

srce z zastojem in pljučnim edemom ter normalno lego obeh elektrod srčnega spodbujevalnika v desnem srcu (Sl. 1). Z normalnimi vrednostmi Troponina T (normalno do 0,1µg/L) je bila izključena akutna ishemična nekroza srčne mišice. Glede na opravljene preiskave je bila postavljena diagnoza: kardiogeni šok z večorgansko odpovedjo (odpoved dihanja, ledvic) zaradi poslabšanja osnovne srčne bolezni in dodatnega zdravljenja z beta blokatorjem. Kri za določitev TSH, FT3 in FT4 je bila odvzeta šele 15 ur po sprejemu po uspešnem zvišanju tlaka z infuzijo noradrenalina in dobutamina. Vrednost TSH je bila 0,219 (normalno 0,27–4,2 mIU/L), FT4 23,85 (normalno 12,0–22,0 pmol/L) in FT3 1,15 (normalno 2,8–7,1 pmol/L). Po dveh dneh zdravljenja je bilo ponovno uvedeno zdravljenje z levotiroksinom (50 µg/dan). Že tretji dan zdravljenja je bolnica spontano zadihala, v naslednjih urah je bil odstranjen orotrahealni tubus in potrebovala je le še 5 L O<sub>2</sub> po nosnem katetru. V naslednjih sedmih dneh se je vrednost kreatinina skoraj normalizirala (130 µmol/L), bolnica pa je bila še vedno neorientirana z GLK 10–12. Po dvanajstih dneh zdravljenja je bolnica še vedno potrebovala infuzije tekočin in noradrenalina (do 30 µg/min) za vzdrževanje normalnega sistemskega arterijskega tlaka. Glede na klinično sliko, potek zdravljenja, potrebo po iv. infuziji noradrenalina za vzdrževanje normalnega arterijskega tlaka in glede na slabo okrevanje je bil postavljen sum na možno spremljajočo odpoved nadledvičnice. Odvzeta je bila kri za določitev kortizola v serumu ob 8.00 uri zjutraj. Obenem je zaradi neorientiranosti bolnico pregledal nevrolog, ki je ugotovil senzorno afazijo, zastajanje levega ustnega kota, tetraparezo z večjo prizadetostjo levih udov ter pozitivni reflexs po Babinskem. Postavljen je bil sum na supratentorialni proces v možganih. Še isti dan opravljena računalniška tomografija (CT) možganov je pokazala obsežen tumor hipofize z možgansko atrofijo in znaki nezadostnega možganskega obtoka (Sl. 2). Serumska vrednost kortizola je bila 354 (normalno za zjutraj 250 do 720 nmol/L). Glede na vrednosti kortizola in dokazani tumor hipofize je bil nadalje postavljen sum na hipopituitarizem s sekundarno odpovedjo nadledvičnice in hipotirozo. Takoj smo uvedli zdravljenje s 50 mg hidrokortizona/6 ur iv. Že po dveh dneh je postala pogovornjiva, orientirana in gibljiva, za vzdrževanje normalnega arterijskega tlaka ni več potrebovala noradrenalina niti dobutamina v infuziji. Bolnico je pregledal nevrokirurg, ki je priporočal odložitve operativnega posega po zaključnem endokrinološkem testiranju. Po skupno štirinajstih dneh zdravljenja v OIIM je bila bolnica premeščena na Oddelek za endokrinologijo, kjer je v naslednjih dneh opravila številna hormonska testiranja. Opravila je test ACTH v jutranjih urah. Pred dajanjem 250 mg ACTH je bila serumska vrednost kortizola 71 nmol/L, po 30 minutah 150 nmol/L in po 60 minutah 174 nmol/L (normalno 260 do 720 nmol/L). Serumska vrednost prolaktina je bila 34,8 µg/L po 1 tednu



Sl. 2. CT možganov – puščica označuje možganski tumor.

Figure 2. Brain CT – an arrow marks the brain tumor.

zdravljenja, po 4 tednih 63,9  $\mu\text{g/L}$  (normalno 1,4–24,2  $\mu\text{g/L}$ ), FSH 1,8 mIE/ml (normalno 20–138 mIE/ml), LH < 0,07 mIE/ml (normalno 15–62 mIE/ml) in 17- $\beta$ -estradiola 0,1 nmol/L (normalno 0,1–0,15 nmol/L). Kontrola ščitničnih hormonov po 3-tedenskem zdravljenju s hidrokortizonom in levotiroksinom je pokazala serumsko vrednost TSH 8,79 mIE/L (normalno 0,27–4,2 mIU/L), FT4 20,12 pmol/L (normalno 12,0–22,0 pmol/L) in FT3 1,67 pmol/L (normalno 2,8–7,1 pmol/L). Vrednost serumske osmolalnosti je bila 292 mosm/kg (normalno 277–293 mosm/kg). Dokazan je bil hormonsko neaktiven tumor hipofize, ki je z vrašcanjem v zdravo tkivo hipofize povzročil panhipopituitarizem s sekundarno hipotirozo in odpovedjo nadledvičnice ter znižanje gonadotropnih hormonov. MR ni bila opravljena, ker ima bolnica spodbujevalec za srce, kontrolni CT možganov s kontrastom je potrdil obsežen ekspanzivni proces v turškem sedlu premera 3 cm (Sl. 3). Z Goldmanovo perimetrijo je bil izključen večji izpad vidnega polja. Ob kontrolnem ultrazvočnem pregledu srca je bila ugotovljena izboljšana krčljivost levega prekata z iztisnim deležem 50% (Sl. 4). Bolnica je bila ponovno predstavljena nevrokirurgu, nato odpuščena domov, kjer je čakala na predvideni operativni poseg. Odpuščena je bila z navodilom: 20 mg tableto hidrokortizona zjutraj in z 10 mg popoldan ter s 50  $\mu\text{g}$  levotiroksina dnevno. Ob odpustu in ob ambulantni kontroli čez nekaj tednov se je samostojno gibala, bila evpnoična v mirovanju in ob manjših telesnih naporih, orientirana, brez glavobola ali težav z vidom. Prejema še zaviralec konvertaze in diuretik za zdravljenje kronične srčne bolezni, ki je

kompenzirana. V naslednjih šestih mesecih je bolnica začasno odklonila operativno zdravljenje, saj je njeno počutje z uvedenimi zdravili odlično.

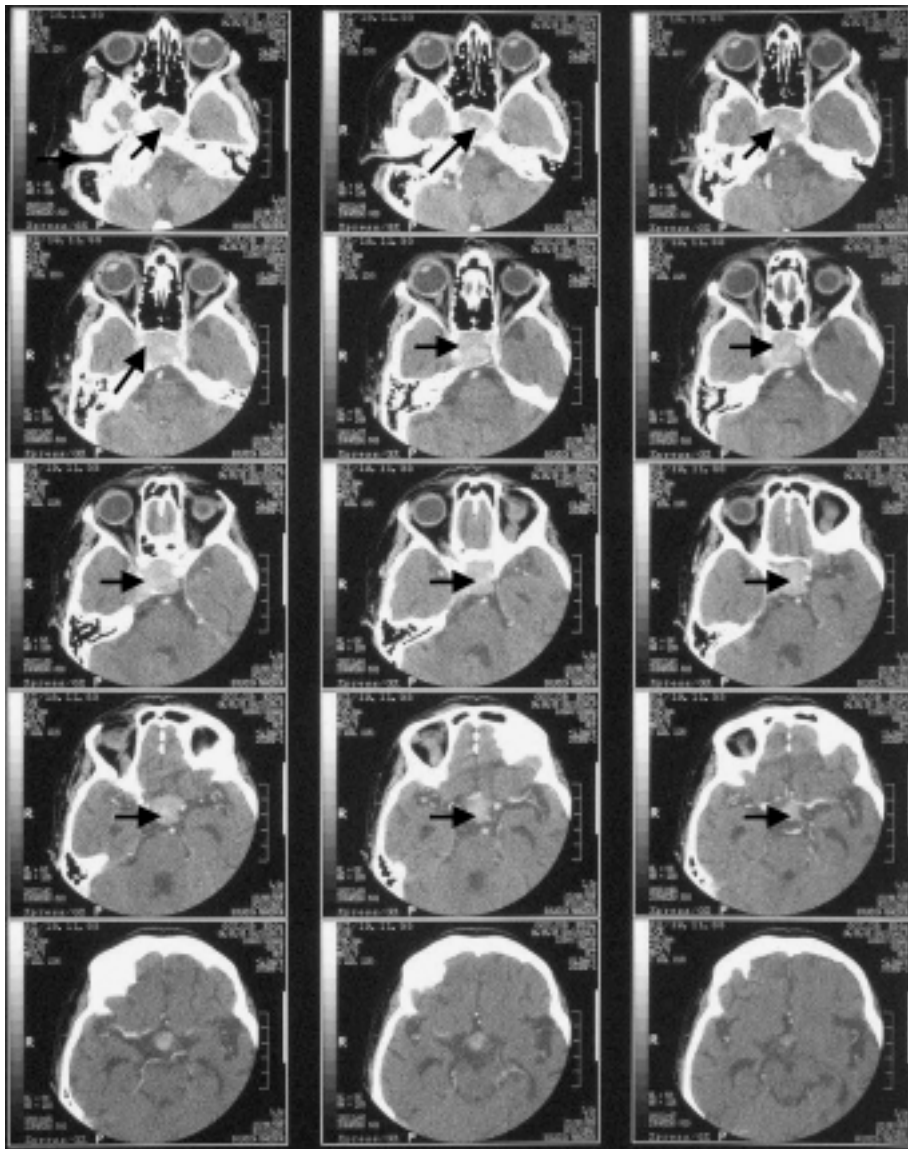
## Razpravljanje

Vzroki za sindrom šoka so številni. Med najpogostejšimi so bolezni srca in ožilja, vključno z akutnim infarktom srca, ki je vodilni vzrok obolevnosti in razvitem svetu in tudi pri nas (1, 2). Pogosti vzroki šoka so še dehidracija ali krvavitve ali sepsa ali celo kombinacija več vzrokov. Pri šoku se prepoznavanje in zdravljenje prepletata. Vzporedno z infuzijami tekočin in dajanjem kateholaminov v veno se opravljajo tudi številni posegi in preiskave za pojasnitev osnovnega vzroka (1, 2). Pri naši bolnici je bil merilo polnitvenega tlaka le CVP zaradi prisotnih dveh elektrod stalnega spodbujevalca za srce v desnem srcu. Tako balonski pljučni arterijski kateter ni bil vstavljen, zato nismo izmerili niti pljučnega arterijskega, niti zagoditvenega tlaka, niti srčnega indeksa, niti systemskega žilnega upora. Akutni infarkt srca je bil izključen z normalno vrednostjo Troponina T. Krvavitve je bila izključena z normalno krvno sliko. Tudi sepsa je bila izključena, saj je bila bolnica afebrilna, število belih krvničk in vnetni testi so bili normalni, mesta morebitne okužbe nismo našli. Izključena je bila motnja delovanja srčnega spodbujevalca, masivna pljučna embolija, tamponada, aritmije in poslabšanje mitralnega puščanja. Ultrazvočni pregled srca je pokazal le močno zmanjšano krčljivost srca, povečane srčne votline in iztisni delež 15–20%. Glede na klinično sliko, anamnestične podatke in ultrazvočni izvid je bil najverjetnejši kardiogeni šok zaradi napredovanja kronične srčne bolezni, zlasti po uvedbi

blokatorja beta – karvedilola, ki deluje negativno inotropno. Ker pa je bolnica po izboljšanju respiracijske in ledvične odpovedi še vedno potrebovala infuzijo noradrenalina za vzdrževanje normalnega systemskega arterijskega tlaka, je bil postavljen sum na redkejši vzrok šoka, in sicer možnost odpovedi nadledvičnice, bodisi primarne ali sekundarne (3–8).

Pri počasnem napredovanju so si klinični simptomi in znaki primarne in sekundarne odpovedi nadledvičnice do neke mere zelo podobni, saj je pri obeh značilna utrujenost, hujšanje, navzeja, slabost, bruhanje, driske, hiponatriemija, hipoglikemija (4). Pri primarni insuficienci nadledvičnice pa je za razliko še pomemben znak hiperkaliemija, hiperpigmentacije in avtoimuna bolezen ščitnice, pri sekundarni pa bledica, amenoreja, hipogonadizem, glavobol, motnje vida in sekundarni hipotiroidizem (4, 5). Utrujenost, slabost, dremotnost, dispneja so bili vodilni simptomi in znaki pri naši bolnici, a so prisotni tudi pri drugih kroničnih boleznih, posebno pri kroničnem srčnem popuščanju.

Potek bolezni pa je bolj dramatičen pri bolnikih z akutno odpovedjo nadledvičnice, saj so ti bolniki običajno kritično bolni in imajo hipotenzijo, neodzivno na kateholamine (4–6, 8). Hitra postavitve diagnoze s pomočjo določitve serumske ravni kortizola in ACTH ter takojšnje zdravljenje s hidrokortizo-



Sl. 3. CT možganov s kontrastom – puščica označuje možganski tumor.

Figure 3. Brain CT with contrast – an arrow marks the brain tumor.

nom je življenjsko pomembno, odziv na zdravljenje pa je takojšen (4, 5, 8). Pri naši bolnici so bili podatki o utrujenosti in hujšanje prisotni že nekaj mesecev. Izrazito poslabšanje splošnega stanja in zastojne srčne odpovedi pa se je pričelo zadnjih nekaj dni pred prihodom v bolnišnico po pričetku zdravljenja z blokatorjem  $\beta$  (karvedilolom) in antagonistom aldosterona (spironolaktonom).

Prva določena serumska vrednost kortizola v OIIM je bila še v normalnih mejah, vendar pa so te vrednosti kortizola za bolnico z večorgansko odpovedjo prenizke, kajti pri kritično bolnih so vrednosti kortizola zelo povečane zaradi znižane odzivnosti celic na kortizol. To se dokaže s testom ACTH, kjer je vrednost serumskega kortizola po ACTH, posebno po 60 minutah, < 250 nmol/L, vrednosti kortizola pred ACTH pa v normalnih mejah (6, 9).

Kortizol iz skorje nadledvičnice je nujno potreben za življenje. Vzdržuje delovanje celic in tkiv v normalnih razmerah in v stresu oziroma v bolezni. Uravnava tkivno specifično sintezo beljakovin v celicah. Vpliva na metabolizem glukoze in ma-

ščob ter posredno poveča izločanje inzulina. Kortizol je pomemben za normalno delovanje  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev v srcu in ožilju, saj poveča sintezo in zmanjša disfunkcijo  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev. V nadledvičnici pospešuje pretvorbo noradrenalina v adrenalin. Na ravni gladkih mišičnih celic v žilni steni poveča odziv na vazokonstrikcijo. Pomanjkanje kortizola lahko tako privede do zmanjšane krčljivosti srčne mišice in do vazodilatacije s posledično hipotenzijo. Ugodno vpliva na vnetje, ker zmanjša sintezo citokinov in prostaglandinov (3–6).

Povečano splavljanje kortizola je ugotovljeno pri hipertirozi ali nadomeščanju ščitničnih hormonov. S tem se lahko celo izzove akutna odpoved nadledvičnice pri latentnem hipopituitarizmu (3–6). Naša bolnica je bila že nekaj let zdravljena z levotiroksinom zaradi neopredeljene hipotiroze. Tudi na našem oddelku smo že od drugega dne nadaljevali to zdravljenje. Zdravljenje z levotiroksinom ob neprepoznanim hipopituitarizmu lahko prispeva k težki obliki odpovedi nadledvičnice.

Pri naši bolnici je bil s hormonskim testiranjem potrjen sum na hipopituitarizem z odpovedjo nadledvičnice in hipotirozo, obenem tudi ugotovljeno znižanje gonadotropinov. Znižanje gonadotropinov je bilo dokaj značilno za hipopituitarizem, saj so pri ženskah po menopavzi višje normalne vrednosti gonadotropinov (3).

## Zaključki

Po izključitvi najpogostejših vzrokov za sindrom šoka je možni vzrok tudi akutna odpoved nadledvičnice. Ob vsakem sumu je potrebno odvzeti kri za določitev serumske vrednosti kortizola in ACTH in nato takoj pričeti zdravljenje s hidrokortizonom.

## Literatura

- Hollenberg SM, Parrillo JE. Shock. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Fauci AS eds. Harrison's principles of internal medicine. 14<sup>th</sup> edition on CD-ROM. New York: McGraw Hill, 1998.
- Marino JP. The ICU book. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998: 228–59.
- Biller BMK, Daniels GH. Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Fauci AS eds. Harrison's principles of internal medicine. 14<sup>th</sup> edition on CD-ROM. New York: McGraw Hill, 1998.
- Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996; 335: 1206–12.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. The Lancet 2003; 361: 1881–93.
- Bennett N, Gabrielli A. Hypotension and adrenal insufficiency. J Clin Anesth 1999; 11: 425–30.
- Kaufmann P, Lax SF, Radner H, Eber B, Leuger A, Smolle KH. Severe hypotension and coma secondary to unrecognized chronic anterior hypophysitis. Intensive Care Med 1995; 10: 847–9.
- Hazouard E, Piquemal R, Dequin PF, Tayoro J, Valat C, Legras A. Severe non-infectious circulatory shock related to hypopituitarism. Intensive Care Med 1999; 25: 865–8.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 2003; 348: 727–34.