

# Hitna stanja u pedijatrijskoj endokrinologiji

## Emergencies in Pediatric Endocrinology

Lucija Barešić<sup>1</sup>, Iva Bilić Čače<sup>2</sup>, Ivona Butorac Ahel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

<sup>2</sup> Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za pedijatriju, Rijeka, Hrvatska

**Sažetak.** Hitna su stanja u pedijatrijskoj endokrinologiji rijetka, životno opasna stanja koja često ostaju neprepoznata. Zakašnjela dijagnoza i odgoda liječenja dodatno pridonose smrtnosti koja je u ovim stanjima ionako visoka. Endokrinološka hitna stanja mogu biti akutna komplikacija podliježuće endokrinopatije, ali često i prva prezentacija nedijagnostičanog endokrinog poremećaja. U ovom preglednom članku prikazani su klinička slika, dijagnoza i liječenje dijabetičke ketoacidoze (DKA), adrenalne insuficijencije i tireotoksične krize. DKA je najčešće hitno stanje u pedijatrijskoj endokrinologiji. Bolest je obilježena hiperglikemijom, acidozom, ketozom i dehidracijom. Temeljni principi liječenja dijabetičke ketoacidoze uključuju nadoknadu tekućine, primjenu inzulina i korekciju elektrolitskog disbalansa. Nadoknada tekućine najvažnija je komponenta u liječenju dijabetičke ketoacidoze. Adrenalna kriza i tireotoksična kriza rijetka su stanja, a nepravovremeno prepoznavanje ovih hitnih stanja povezano je s visokom smrtnošću.

**Ključne riječi:** akutna adrenalna insuficijencija; dijabetička ketoacidoza; tireotoksična kriza

**Abstract.** Emergencies in paediatric endocrinology are rare, life-threatening conditions that often remain unrecognized. Delayed diagnosis and delayed treatment further contribute to mortality, which is already high in these conditions. Endocrine emergencies can be an acute complication of an underlying endocrinopathy, but often also the first presentation of an undiagnosed endocrine disorder. This review article presents the clinical picture, diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis (DKA), adrenal insufficiency and thyrotoxic crisis. DKA is the most common emergency in paediatric endocrinology. It is characterized by hyperglycemia, acidosis, ketosis and dehydration. The basic principles of DKA treatment include fluid replacement, insulin administration, and correction of electrolyte imbalance. Fluid replacement is the most important component in the treatment of DKA. Adrenal crisis and thyrotoxic crisis are rare conditions, and untimely recognition of these emergencies is associated with high mortality.

**Keywords:** adrenal insufficiency; diabetic ketoacidosis; thyrotoxic crisis

**\*Dopisni autor:**

Lucija Barešić

Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet

Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka,

Hrvatska

E-mail: lucija.baresic55@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Endokrinološka hitna stanja su rijetka, a njihovi su simptomi raznoliki i nespecifični pa zbog toga često ostaju neprepoznata ili se dijagnoza postavlja s odgodom. Zakašnjela dijagnoza i odgoda liječenja dodatno pridonose smrtnosti koja je u ovim stanjima ionako visoka. Ova hitna stanja razvijaju se uslijed hipofunkcije ili hiperfunkcije endokrinih žlijezda te zahtijevaju promptno prepoznavanje i zbrinjavanje sa svrhom smanjenja pobola i smrtnosti. Često se endokrinološka hitna stanja javljaju kao primarna prezentacija neke podliježuće, do tada neprepoznate, endokrinopatije ili su akutna komplikacija kod bolesnika s otprije poznatim endokrinim poremećajem. Niz je rizičnih, kao i precipitirajućih čimbenika koji pridonose njihovu razvoju, a na koje treba obratiti pozornost prilikom postavljanja dijagnoze. U nekim slučajevima izostanak specifičnih znakova i simptoma može rezultirati odgodom liječenja i kliničkim pogoršanjem. Zakašnjela dijagnoza i odgođen početak liječenja mogu dovesti do ozbiljnih posljedica za svakog bolesnika, osobito onog pedijatrijske populacije. Pristup djetetu ili adolescentu s hitnim endokrinološkim poremećajem uključuje prepoznavanje kliničke slike, početnu stabilizaciju odgovarajućom terapijom i premještanje bolesnika u ustanovu koja može pružiti odgovarajuću konačnu skrb. Dijabetička ketoacidoza (DKA) jedno je od češćih endokrinoloških hitnih stanja kod djece i adolescenata. Druga hitna endokrinološka stanja, kao što su tireotoksična i adrenalna kriza, mnogo se rjeđe susreću i često je kod ovih stanja postavljanje ispravne dijagnoze pravi izazov. Cilj je ovog preglednog rada prikazati kliničku sliku, način postavljanja dijagnoze i osnovne principe liječenja dijabetičke ketoacidoze, adrenalne i tireotoksične krize<sup>1</sup>.

## DIJABETIČKA KETOACIDOZA

DKA teška je akutna komplikacija šećerne bolesti praćena hiperglikemijom, ketozom i metaboličkom acidozom koja se pretežito, ali ne i isključivo, javlja kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1<sup>2</sup>. Međunarodno društvo za šećernu bolest djece i adolescenata (engl. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*; ISPAD), biokemijski definira dijabetičku ketoacidozu prisutnošću hipergli-

kemije (glukoza u krvi > 11 mmol/L), metaboličke acidoze (venski pH < 7,3 i/ili serumski bikarbonati < 18 mmol/L) i ketonemije ili ketonurije<sup>3,4</sup>.

## Epidemiologija

Dijabetička ketoacidoza se češće javlja kod djece koja boluju od šećerne bolesti tipa 1, a u 15 – 70 % slučajeva primarna je manifestacija kod djece s još nedijagnosticiranom šećernom bolesti tipa 1<sup>5</sup>. Pojavnost dijabetičke ketoacidoze značajno je veća u zemljama s niskom prevalencijom šećerne bolesti<sup>2</sup>. Iako nije najčešća komplikacija šećerne bolesti, dijabetička ketoacidoza je najčešći uzrok hospitalizacije, smrtnosti i morbiditeta u dječjoj i adolescentskoj populaciji<sup>6</sup>.

Hitna stanja u pedijatrijskoj endokrinologiji predstavljaju dijagnostički i terapijski izazov. Mogu biti akutna komplikacija postojeće endokrinopatije, ali često i prva prezentacija nedijagnosticiranog endokrinog poremećaja. Osnovni preduvjet za uspješno liječenje ovih stanja jest klinička sumnja i neodgodiv početak liječenja, ponekad i prije laboratorijske potvrde dijagnoze.

## Etiologija

Apsolutni ili relativni manjak inzulina, odgovoran za razvoj dijabetičke ketoacidoze, mogu uzrokovati razni precipitirajući čimbenici i stanja. Kod neadekvatne primjene i/ili izostanka primjene inzulina, pogotovo dugodjelujuće komponente režima bazal-bolus, ili tijekom akutnih interkurentnih bolesti (npr. gastroenteritisa) dolazi do apsolutnog nedostatka inzulina. Relativni nedostatak inzulina svojstven je stanjima kao što su sepsa, febrilitet i trauma u kojima dolazi do povećanja razine kontraregulacijskih hormona čija aktivacija dovodi do metaboličke dekompenzacije unatoč primijenjenoj dozi inzulina. Primjena inzulinske pumpe također pridonosi razvoju dijabetičke ketoacidoze jer prekid isporuke brzodjelujućeg inzulina dovodi do brzog rasta razine glukoze u krvi, a time i do ketonemije<sup>4</sup>. U populaciji djece i adolescenata sve češća je pojava mentalnih poremećaja, kao što su poremećaji hranjenja, depresija te obiteljsko i vršnjačko zlostavljanje, što u takvih bolesnika ugrožava adekvatnu i redovitu primjenu preporučene doze inzulina<sup>7</sup>.

### Patofiziologija i patogeneza

Patofiziološki okidač odgovoran za nastanak dijabetičke ketoacidoze jest nedostatak inzulina uz istodobnu aktivaciju kontraregulacijskih hormona glukagona, kortizola, kateholamina i hormona rasta. Time se pokreće hiperglikemijska kaskada metaboličkih reakcija koja za posljedicu ima porast razine glukoze u krvi, kao i slobodnih masnih kiselina koje se u jetri metaboliziraju u ketonska tijela<sup>4</sup>. Ketonska tijela,  $\beta$ -hidroksibutirat ( $\beta$ -OHB), acetoacetat i aceton jake su organske kiseline čije nakupljanje u serumu dovodi do razvoja ketonemije i metaboličke acidoze<sup>8</sup>. Hiperglikemija i hiperketonemija uzrokuju glikozuriju s osmotskom diurezom, posljedičnim gubitkom tekućine i elektrolita dovodeći organizam u stanje dehidracije. Dehidracija smanjuje bubrežnu funkciju i istovremeno pogoršava hiperglikemiju i hiperosmolarnost dodatno stimulirajući time kontraregulacijske hormone<sup>4</sup>. U elektrolitskom disbalansu najvažnije je pratiti razinu kalija u serumu koja može biti smanjena, normalna ili povišena. Budući da je kalij pretežito unutarstanični elektrolit, njegova serumska koncentracija u dijabetičkoj ketoacidozi ovisit će ponajviše o tome koji patofiziološki mehanizam prevlada – glikozurija i gubitak elektrolita diurezom ili izlaz kalija iz stanica putem pumpe  $K^+/H^+$  kao odgovor na metaboličku acidozu<sup>9</sup>.

### Klinička slika

Dijabetička ketoacidoza je ozbiljan metabolički poremećaj sa širokim spektrom kliničkih manifestacija, a razvoj kliničke slike je postupan. Simptomi i znakovi dijabetičke ketoacidoze odražavaju kombinaciju teške hiperglikemije, ketoacidoze, dehidracije i elektrolitnog disbalansa, a duljina njihova trajanja direktno utječe na težinu kliničke slike i razvoj mogućih komplikacija<sup>2</sup>. Simptomi poput poliurije, polidipsije, umora i bolova u trbuhu mogu se javiti ranije, osobito u starije djece, a često prethode ozbiljnijim simptomima kao što su

dehidracija, Kussmaulovo disanje i promjene stanja svijesti<sup>10</sup>. Ketonska tijela djeluju na produljenu leđnu moždinu uzrokujući mučninu i povraćanje koji zajedno s bolovima u trbuhu mogu biti diferencijalno-dijagnostički krivo protumačeni kao akutni abdomen. Karakterističan zadah po trulom voću posljedica je pokušaja organizma da otplavi višak kiseline i ketonskih tijela izdišući aceton. Osim toga, povećana koncentracija acetona i drugih ketonskih tijela snižava pH stimulirajući tako periferne kemoreceptore, osobito one smještene u karotidnim tjelešcima, koji šalju signale respiratornom centru u mozgu da poveća frekvenciju i dubinu disanja. To ubrzano i duboko disanje poznatije je kao spomenuto Kussmaulovo disanje. Često prisutni znakovi i simptomi dehidracije variraju ovisno o stupnju dehidracije, a žeđ, podočnjaci, suha usta i jezik, oligurija i oslabljen turgor kože samo su neki od njih<sup>2</sup>.

### Dijagnoza

Dijagnozu dijabetičke ketoacidoze prema najnovijim ISPAD-ovim smjernicama postavljamo uz prisustvo ovih triju biokemijskih kriterija:

- hiperglikemija (glukoza u krvi > 11 mmol/L [200 mg/dl])
- venski pH < 7,3 ili serumski bikarbonati < 18 mmol/L
- ketonemija ili ketonurija<sup>4</sup>.

Dijabetičku ketoacidozu prema težini i ozbiljnosti kliničke slike klasificiramo prema stupnju acidoze na blagu, umjerenu i tešku (Tablica 1).

### Liječenje

Liječenje dijabetičke ketoacidoze podrazumijeva intravensku nadoknadu tekućine, korekciju hiperglikemije primjenom inzulina i korekciju elektrolitskog disbalansa, prvenstveno misleći na nadoknadu kalija<sup>4</sup>.

### Nadoknada tekućine

Prvi korak u liječenju dijabetičke ketoacidoze jest nadoknada tekućine, prvenstveno zbog manjka

**Tablica 1.** Težina dijabetičke ketoacidoze<sup>2</sup>

	Blagi DKA	Umjereni DKA	Teški DKA
Venski pH	7,2 – 7,3	7,1 – 7,2	< 7,1
Serumski bikarbonati (mmol/L)	10 – 18	5 – 9	< 5

tekućine u intersticijskom i međustaničnom prostoru. Procjena stupnja dehidracije temeljena na znakovima i simptomima (poput produljenog kapilarnog punjenja, suhoće sluznica, odsustva suza tijekom plača, palpatorno oslabljenog pulsa ili hladnih ekstremiteta) prilikom kliničkog pregleda subjektivno je i nepouzdan mjerilo gubitka tekućine. Kod djece koja boluju od dijabetičke ketoacidoze, procjenjuje se da manjak izvanstaničnog volumena iznosi oko 7 % ukupne tjelesne mase djeteta. Za lakšu orijentaciju pri izračunu deficita tekućine posljednje ISPAD-ove smjernice povezuju težinu kliničke slike s udjelom nedostatka tekućine – kod blage dijabetičke ketoacidoze iznosi 5 %, kod umjerene 7 %, a kod teške 10 %. Najvažnija pitanja na koja svaki kliničar prije započinjanja rehidracije treba znati odgovore, jesu koju vrstu tekućine odabrati, koliko tekućine treba dati i u kojem vremenskom okviru<sup>4</sup>. U tekućinu koju treba nadoknaditi ubrajamo primjenu bolusa tekućine, dnevne potrebe tekućine i procijenjeni gubitak tekućine. Tekućina kojom započinjemo intravensku rehidraciju djeteta koje ne pokazuje znakove šoka, jest 0,9-postotna fiziološka otopina u dozi od 10 mL/kg tjelesne mase tijekom 20 do 30 minuta kako bi se oporavio intravaskularni volumen, odnosno poboljšala perfuzija tkiva kako bi daljnje liječenje i odgovor na terapiju bili što uspješniji. Kod djeteta u kojeg su prisutni znakovi šoka, što je u pravilu rijetko kod dijabetičke ketoacidoze, primjenjuju se bolusi izotonične otopine u što kraćem vremenu onako kako nalažu smjernice APLS-a (engl. *Advanced Paediatric Life Support*)<sup>4</sup>. Za izračun dnevnih potreba za tekućinom kod djece koristi se Holliday-Segarova formula bazirana na tjelesnoj masi djeteta (Tablica 2)<sup>11</sup>. Nadoknadom tekućine korigiraju se hiperglikemija i osmolarnost zbog čega je razumno rehidraciju

provoditi jednakomjerno tijekom dužeg perioda, otprilike od 24 do 48 sati. Brzina nadoknade veća od navedene može ugroziti samog bolesnika jer prevelikom padom osmolarnosti raste opasnost od razvoja rijetke, ali teške komplikacije dijabetičke ketoacidoze, a to je edem mozga. Naime, početna 0,9-postotna fiziološka otopina zapravo je hipotonična s obzirom na početnu hiperosmolarnost tjelesnih tekućina, što osigurava intravaskularnu ekspanziju volumena. Međutim, rapidnim padom osmolarnosti rehidracijska tekućina bila bi hipertonična u usporedbi s intravaskularnom, što bi uzrokovalo pomak tekućine u unutarstanični prostor rezultirajući bubrenjem stanica, odnosno edemom zahvaćenog tkiva. Stoga, pomno prateći pad osmolarnosti seruma, serumsku i korigiranu vrijednost natrija, 0,9-postotnu otopinu NaCl treba nakon 4 do 6 sati zamijeniti 0,45-postotnom otopinom NaCl<sup>4</sup>. Rehidracijom se direktno smanjuje koncentracija glukoze u krvi za otprilike 2-4 mmol/L na sat, a kada razina glukoze u krvi dosegne manje od 17 mmol/L ili je brzina smanjenja glukoze u krvi veća od 5 mmol/L/h dodaje se i 5-postotna otopina glukoze. Primjena te otopine osigurava daljnji nastavak primjene inzulina bez obzira na postupnu normalizaciju glukoze u krvi, a s ciljem otklanjanja ostatne ketoacidoze<sup>12</sup>. Učinkovitost nadoknade tekućine pratimo kliničkim znakovima poboljšanja i laboratorijskim pokazateljima, a hemodinamska stabilnost uspostavi se unutar 24 sata od započete terapije<sup>4</sup>.

#### Primjena inzulina

Iako rehidracija potpomaže smanjenju koncentracije glukoze u krvi, primjena inzulina ključna je za postizanje ciljane vrijednosti glukoze u krvi, pomaže u održavanju unutarstaničnog metabolizma te suprimira daljnju lipolizu i ketogenezu. Inzulin se primjenjuje s odmakom od jednog sata od početka parenteralne rehidracije. Inzulin izbora je brzodjelujući inzulin u dozi od 0,05 do 0,1 i. j. / kg/h. Kod djece s blagom dijabetičkom ketoacidozom, s izmjerenom pH-vrijednošću iznad 7,15, primjenjuje se doza od 0,05 i. j. / kg/h, a kod djece mlađe od pet godina doza inzulina iznosi 0,03 i. j. / kg/h. Terapija inzulinom iziskuje kontinuiran nadzor i mjerenje glukoze u krvi te praćenje brzine pada glukoze u krvi po satu, koja otprilike iznosi 2 do 5 mmol/L. Ako se primjenom inzulina ne po-

**Tablica 2.** Holliday-Segarova formula za izračun dnevnih potreba za tekućinom<sup>10</sup>

Tjelesna masa	Bazalne potrebe djeteta
< 10 kg	100 mL/kg/dan
10 – 20 kg	1000 mL/dan + 50 mL/kg za svaki kg iznad 10
> 20 kg	1500 mL/dan + 20 mL/kg za svaki kg iznad 20

stižu očekivani laboratorijski nalazi (pH > 7,30, koncentracija serumskih bikarbonata > 18 mmol/L, vrijednost anionskog zjapa < 12 mmol/L), potrebno je povećati dozu inzulina i reevalvirati moguće uzroke nezadovoljavajućeg terapijskog odgovora, poput neispravnosti inzulinskog sustava i venskog puta<sup>4</sup>. Kada su vrijednosti prethodno nabrojanih laboratorijskih nalaza postignute, tada se prelazi na supkutanu primjenu inzulina uz nastavak intravenske primjene prvih 15 do 30 minuta<sup>1</sup>.

Osnovni principi liječenja dijabetičke ketoacidoze jesu nadoknada tekućine, primjena brzodjelujućeg inzulina i korekcija elektrolitskog disbalansa. Nadoknada tekućine ključna je komponenta u liječenju dijabetičke ketoacidoze.

#### **Nadoknada kalija**

Vrijednosti kalija u serumu normalne su ili povišene zbog transcelularne migracije kalija kako bi se nadomjestio prvotni nedostatak nastao kao posljedica osmotske diureze i/ili povraćanja, što je dodatno potaknuto manjkom inzulina, acidozom i hiperosmolarnošću plazme. Time dolazi do gubitka kalija u unutarstaničnom odjeljku, što uzrokuje deficit kalija koji se kod djece u dijabetičkoj ketoacidozi kreće od 3 do 6 mmol/kg. Kod djeteta u hipokalijemiji odgađa se početak primjene inzulina koji bi pogoršao hipokalijemiju, pa je nadoknada kalija prvi terapijski korak uz započetu rehidraciju. U normokalemičnog bolesnika kalij se nadoknađuje istovremeno s primjenom inzulina. Kod hiperkalijemije kalij se primjenjuje nakon što se inzulinskom terapijom postigne normalna vrijednost kalija u serumu, uz uvjet da je dijete počelo mokriti. Kalij se nadoknađuje na način da se u svakih 500 mL tekućine stavi 20 mmol kalija, i to kombinacija kalijeva klorida i kalijeva fosfata, odnosno acetata. Takva se kombinacija koristi kako bi se izbjegle komplikacije kao što su hiperkloremijska metabolička acidoza i hipokalcemija. Maksimalna preporučena brzina nadoknade kalija iznosi 0,5 mmol/kg/h. Ta se brzina ne bi smjela prelaziti niti kod perzistirajuće hipokalijemije, nego se smanjuje brzina primjene inzulina<sup>4</sup>.

#### **Primjena bikarbonata**

Kod primjene svakog lijeka potrebno je racionalno promisliti o omjeru potencijalne koristi i rizika za pojedinog pacijenta. Djelovanje bikarbonata zasniva se na njihovu alkalizirajućem svojstvu što brzo ispravlja acidozu. Međutim, rapidna korekcija vrijednosti pH za posljedicu može uzrokovati životno opasnu hipokalijemiju i hipoventilaciju s posljedičnim porastom parcijalnog tlaka ugljikova dioksida koji prelazeći krvno-moždanu barijeru uzrokuje paradoksalnu acidozu središnjeg živčanog sustava te pogoršava cerebralni edem. Iz ovih se razloga u liječenju dijabetičke ketoacidoze ne pronalazi potreba za rutinskom primjenom. No, postoje određene, u pedijatrijskoj populaciji rijetke situacije u kojima razmatramo primjenu bikarbonata, a to su životno ugrožavajuća hipokalijemija i teška acidoza (pH < 6,9)<sup>13</sup>.

#### **TIREOTOKSIČNA KRIZA**

Tireotoksična kriza (tireoidna oluja) rijetko je, ali akutno i životno ugrožavajuće stanje obilježeno visokim razinama cirkulirajućih hormona štitnjače čija aktivnost dovodi do disregulacije niza organskih sustava u tijelu. U svrhu smanjenja mortaliteta, koji za ovo stanje iznosi između 8 i 25 %, važno je rano prepoznavanje i pravodobno liječenje<sup>14</sup>.

#### **Etiologija**

Iako je ovo hitno stanje često akutna komplikacija hipertireoze, tireotoksična kriza može se javiti i kao primarna prezentacija nedijagnosticirane bolesti štitnjače. Djeca oboljela od Gravesove bolesti sklonija su pojavi tireotoksične krize, i to osobito djevojčice kod kojih je rizik šest puta veći nego kod dječaka<sup>15</sup>. Različiti čimbenici – poput infekcije, naglog prekida uzimanja antitireoidnih lijekova, traume, primjene jodnih pripravaka ili nuspojave lijekova, dodatno pridonose razvoju kliničke slike tireotoksične krize<sup>16</sup>.

#### **Klinička slika**

U bolesnika s tireotoksičnom krizom prisutni su simptomi i znakovi karakteristični za hipertireozu, ali su izraženiji. Klinička slika razvija se postupno, a kod djece najčešći simptomi i znakovi većinom su nespecifični i uključuju vrućicu praćenu pojačanim

znojenjem, učestalije proljevaste stolice, tahikardiju s palpacijama te povišen arterijski tlak. Uz ovo, bitno je napomenuti individualne promjene djetetova ponašanja, kao što su umor, slabost, uznemirenost, hiperaktivnost, nervoza i konfuzija<sup>15-19</sup>. Glavni znak koji razlikuje tireotoksičnu krizu od hipertireoze jest povišena tjelesna temperatura<sup>1</sup>.

### Dijagnoza

Kod djece s dijagnosticiranom hipertireozom, razvoj akutne bolesti, naglo pogoršanje vitalnih parametara, poremećaj stanja svijesti bilo kojeg stupnja, prisustvo novonastale aritmije i/ili sumnja na sepsu nepoznate etiologije trebali bi pobuditi pažnju svakog kliničara i usmjeriti je na dijagnostičke alate koji će potvrditi dijagnozu tireotoksične krize. U takvoj situaciji, čekanje na rezultate dijagnostičkih metoda ne bi smjelo odgoditi početak terapijskih mjera jer se radi o stanju koje povezuje s visokom stopom mortaliteta<sup>16</sup>. Prva laboratorijska pretraga za kojom posežemo jest određivanje razine hormona štitnjače. TSH je u pravilu uvijek snižen i gotovo nemjerljiv, a povišene razine fT3 i fT4 diferencijalno-dijagnostički isključuju supkliničku hipertireozu<sup>17</sup>. Ostali laboratorijski nalazi mogu ukazivati na leukocitozu, smanjenu bubrežnu funkciju, patološki hepatogram, blagu hiperkalcemiju te blagu hiperglikemiju. Trenutno ne postoje službene smjernice za dijagnozu tireotoksične krize u pedijatrijskoj populaciji, stoga anamneza i fizikalni status djeteta koji ukazuje na dekompenzaciju više organskih sustava, uz prije navedene laboratorijske pretrage, predstavlja temelj dijagnoze<sup>16</sup>.

### Liječenje

Liječenje tireotoksične krize podrazumijeva specifično liječenje, suportivne mjere te prepoznavanje i liječenje precipitirajućeg okidača. Suportivne mjere potrebne su kako bi se zbrinuli sustavni simptomi i znakovi poput vrućice, dehidracije i distribucijskog šoka. Prepoznavanje i liječenje precipitirajućeg okidača sprječava daljnje pogoršanje kliničkog stanja djeteta te omogućuje bolji klinički odgovor na ostalu primijenjenu terapiju<sup>16</sup>. Specifično liječenje zahtijeva primjenu antitiroidnih lijekova, beta-blokatora, otopine kalijevog jodida ili Lugolove otopine te glukokortikoida<sup>20</sup>. Metimazol je primarni tireostatik kojeg koristimo

u liječenju, a doziranje se kreće od 0,5 do 1 mg/kg tjelesne težine dnevno, podijeljeno u tri doze do maksimalno 30 mg/dan. Primjenjuje se oralno, ali ponekad hitno stanje poput ovoga zahtijeva primjenu putem nazogastrične sonde<sup>21</sup>. Jodni pripravci primjenjuju se sat vremena nakon primjene tireostatika, najčešće intravenski ili peroralno u obliku natrijeva jodida u dozi od 125 do 250 mg podijeljenoj u 3-4 doze<sup>18</sup>. Od beta-blokatora lijek izbora je propranolol u početnoj dozi od 10 µg/kg intravenski tijekom 10-15 minuta, koju kasnije zamijeni doza održavanja od 2 mg/kg/dan peroralno podijeljena u tri doze. Glukokortikoidi blokiraju oslobađanje T4 i perifernu pretvorbu u T3, a lijekovi izbora su hidrokortizon 5 mg/kg, također 3-4 puta dnevno ili deksametazon 0,2 mg/kg/dan intravenski podijeljen u 3-4 doze<sup>1,16</sup>.

## ADRENALNA KRIZA

Adrenalna kriza, poznata i kao akutna adrenalna insuficijencija ili Addisonova kriza, potencijalno je letalno stanje uzrokovano manjkom hormona kore nadbubrežne žlijezde, u prvom redu glukokortikoida i mineralokortikoida. Može se razviti kao akutna komplikacija otprije poznate adrenalne insuficijencije ili kao njezina inicijalna prezentacija<sup>19</sup>. U podlozi adrenalne krize je primarna ili centralna adrenalna insuficijencija. Primarna adrenalna insuficijencija posljedica je poremećene funkcije kore nadbubrežne žlijezde. Centralna adrenalna insuficijencija posljedica je poremećene funkcije hipofize ili hipotalamusa što dovodi do nedovoljnog lučenja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) ili egzogene primjene kortikosteroida. Svake godine 6 do 8 % bolesnika s adrenalnom insuficijencijom manifestira epizodu adrenalne krize. U centralnoj adrenalnoj insuficijenciji očuvano je lučenje aldosterona pa je zbog toga adrenalna kriza u ovih bolesnika rjeđa. Glavni rizični čimbenici koji mogu provocirati adrenalnu krizu, jesu akutni gastroenterokolitis i druge akutne infektivne bolesti, trauma, operativni zahvat, teški fizički ili psihički stres te nagli prekid dugotrajnog liječenja glukokortikoidima<sup>22</sup>.

### Etiologija i epidemiologija

Adrenalna kriza posljedica je poremećaja nadbubrežne žlijezde koji može biti endogene prirode zbog gubitka homeostatske ravnoteže osi nadbu-

brežna žlijezda-hipofiza-hipotalamus ili egzogenog uzroka kao što je terapijska primjena glukokortikoida<sup>23</sup>. U osoba s oslabljenom funkcijom nadbubrežnih žlijezda stresni čimbenici koji potiču povećano lučenje kortizola i time precipitiraju razvoj adrenalne krize, uključuju akutne infekcije (npr. gastroenteritis), traumatu, ozljede, kirurške zahvate i nagli prekid kronične terapije glukokortikoidima<sup>1</sup>. Postoji spolno-dobna razlika u učestalosti pojave adrenalne krize – kod djevojčica se češće javlja između 1. i 4. godine, a kod dječaka između 5. i 14. godine<sup>24</sup>. No, adolescencija je izazovno razdoblje za svako dijete te ponekad djeca žudeći za samostalnošću, izbjegavaju roditeljski nadzor, a time ugrožavaju terapijski plan liječenja otprije dijagnosticirane adrenalne insuficijencije<sup>25</sup>.

### Klinička slika

Bolesnici s adrenalnom krizom obično se prezentiraju ozbiljnom hipotenzijom i kliničkim znakovima hipovolemije. Često imaju gastrointestinalne simptome poput bolova u trbuhu, mučnine, povraćanja i proljeva što dovodi do pogrešne dijagnoze gastroenteritisa ili akutnog abdomena. Ako se simptomi ne prepoznaju i promptno ne liječe, može nastati poremećaj svijesti, konvulzije i smrtni ishod. Simptomi adrenalne krize obično se razvijaju tijekom nekoliko sati<sup>26</sup>. U bolesnika s prethodno nedijagnosticiranim adrenalnom insuficijencijom uzimanjem anamnestičkih podataka može se saznati da su tijekom prethodnih mjeseci zamijetili gubitak snage, izraženiji umor i gubitak na tjelesnoj masi<sup>27</sup>. Tipičan klinički znak u bolesnika s primarnom adrenalnom insuficijencijom jest hiperpigmentacija kože<sup>1</sup>. Prolongirana kolestatska žutica, nenapredovanje na tjelesnoj masi i ponavljajuće hipoglikemije mogu biti znakovi adrenalne insuficijencije u novorođenčadi i mlade dojenčadi.

Najtipičniji biokemijski nalaz za adrenalnu krizu jest hiponatrijemija. Od ostalih biokemijskih odstupanja mogu se naći hiperkalemija koja je tipična za primarnu adrenalnu insuficijenciju, hipoglikemija, hiperkalcemija i metabolička acidoza<sup>22</sup>.

### Dijagnoza adrenalne insuficijencije

U bolesnika s kliničkim znakovima adrenalne krize i od ranije poznatom dijagnozom adrenalne in-

suficijencije liječenje treba započeti odmah i bez odlaganja. U bolesnika koji nemaju dijagnozu adrenalne insuficijencije, a postoji klinička sumnja na adrenalnu krizu, liječenje treba započeti odmah, bez izvođenja dijagnostičkih testova s ciljem potvrde dijagnoze<sup>28</sup>. Dovoljno je neposredno prije primjene hidrokortizona uzorkovati kortizol, ACTH, aldosteron i renin<sup>1</sup>. Razina kortizola > 500 nmol/L isključuje adrenalnu insuficijenciju. Niska razina kortizola rano ujutro ili u stanjima stresa (< 80 nmol/L) govori u prilog adrenalne insuficijencije. Značajno povišena razina ACTH (> 2 puta iznad gornje granice normale ili > 66 pmol/L) i povišena reninska aktivnost plazme uz nisku razinu kortizola potvrđuje dijagnozu primarne adrenalne insuficijencije. Niska razina kortizola uz nisku ili neprimjereno normalnu razinu ACTH govori u prilog centralne adrenalne insuficijencije<sup>29</sup>.

### Liječenje

Klinička sumnja na adrenalnu krizu zahtijeva neodgodivo liječenje. Liječenje adrenalne krize podrazumijeva parenteralnu nadoknadu tekućine, primjenu stresnih doza glukokortikoida i korekciju elektrolitskog disbalansa. Kortikosteroid izbora je hidrokortizon koji se primjenjuje intravenski u dozi 50 – 100 mg/m<sup>2</sup> u bolusu, a potom u dozi 50 – 100 mg/m<sup>2</sup>/dan raspodijeljenoj u četiri doze ili kontinuirano u infuziji. U situacijama kada je tjelesna masa djeteta nepoznata, doza hidrokortizona može se odrediti na manje precizan način ovisno o dobi djeteta – dijete mlađe od tri godine treba 25 mg hidrokortizona, dijete između 3. i 12. godine 50 mg hidrokortizona, a dijete starije od 12 godina 100 mg hidrokortizona intravenski<sup>1</sup>. Odmah nakon postizanja dobrog kliničkog odgovora i poboljšanja statusa i nalaza, tijekom sljedećih dana liječenja dozu hidrokortizona trebalo bi smanjivati i zamijeniti peroralnom primjenom doze održavanja<sup>30</sup>. Ostale terapijske odrednice usmjerene su prema parenteralnoj nadoknadi tekućine i elektrolita. Nadoknada tekućine započinje se bolusom fiziološke otopine u dozi od 20 mL/kg tjelesne mase djeteta do maksimalnih 60 mL/kg unutar prvih sat vremena liječenja<sup>31</sup>. Ovisno o elektrolitskom statusu, za daljnju nadoknadu volumena koristi se fiziološka otopina s 5-postotnom glukozom ili u slučaju hipoglikemije

10-postotna otopina glukoze. Treba izbjegavati otopine koje sadrže kalij, a u slučaju elektrokardiografski izražene hiperkalijemije treba planirati primjenu inzulina i glukoze zajedno s enteralnom smolom<sup>32</sup>.

## ZAKLJUČAK

Hitna stanja u pedijatrijskoj endokrinologiji predstavljaju dijagnostički i terapijski izazov. Osnovni preduvjet za uspješno liječenje ovih stanja jest klinička sumnja i neodgovod početak liječenja, ponekad i prije laboratorijske potvrde dijagnoze. U bolesnika koji boluju od neke od endokrinoloških bolesti koje mogu dovesti do stanja opasnih po život, važna je edukacija roditelja kako bi se izbjegla situacija koja može ugroziti djetetov život.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

- Kim SY. Endocrine and metabolic emergencies in children: hypocalcemia, hypoglycemia, adrenal insufficiency, and metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20(4):179-86. [citirano 31.7.2024] Dostupno na: <https://doi.org/10.6065/apem.2015.20.4.179>
- Meštrović J i sur. Hitna stanja u pedijatriji. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2022
- EL-Mohandes N, Yee G, Bhutta BS, Huecker MR. Pediatric Diabetic Ketoacidosis. 2023 Aug 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29262031 Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470282>
- Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2022 Nov;23(7):835-856. doi: 10.1111/pedi.13406. PMID: 36250645.
- Virdi N, Poon Y, Abaniel R, Bergenstal RM. Prevalence, Cost, and Burden of Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Technol Ther.* 2023 Jun;25(S3):S75-S84. doi: 10.1089/dia.2023.0149. PMID: 37306442. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37306442>
- Butorac Ahel I, Severinski S, Paravić M, Lah Tomulić K. Liječenje dijabetičke ketoacidoze u djece i adolescenata. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2022 [pristupljeno 23.7.2024.];58(3):249-257. Dostupno na: [https://doi.org/10.21860/medflum2022\\_28099](https://doi.org/10.21860/medflum2022_28099)
- Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA.* 2002 May 15;287(19):2511-8. doi: 10.1001/jama.287.19.2511. PMID: 12020331. [citirano 21.7.2024] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12020331/>
- Diabetic ketoacidosis (DKA). [Internet] U: MSD Manual Professional Edition. [ažurirano listopad 2023; citirano 27.7.2024]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/diabetes-mellitus-and-disorders-of-carbohydrate-metabolism/diabetic-ketoacidosis-dka>
- Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. Patofiziologija. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011
- Glaser N, Wolfsdorf IJ, Kremen J. Diabetic ketoacidosis in children: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 19.7.2024] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-in-children-clinical-features-and-diagnosis>
- Holliday-Segar Formula for Maintenance Fluid Requirements by Weight. In: MSD Manual Professional Version. Holliday-Segar formula table. Rahway (NJ): Merck & Co., Inc.; 2025 [citirano 20.7.2024]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/multimedia/table/holliday-segar-formula-for-maintenance-fluid-requirements-by-weight>
- Wolfsdorf IJ, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. Diabetic ketoacidosis in children: treatment and complications. In: UpToDate, Post TW, ed. Waltham, MA: UpToDate; Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-in-children-treatment-and-complications>
- Gosmanov AR, Gosmanova EO, Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014 Jun 30;7:255-64. doi: 10.2147/DMSO.S50516. PMID: 25061324; PMCID: PMC4085289. [citirano 6.8.2024] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4085289/>
- Bonfield A, Shenoy S. Thyrotoxic crisis as an acute clinical presentation in a child. *BMJ Case Rep.* 2018 Mar 23;2018:bcr2017222850. doi: 10.1136/bcr-2017-222850. PMID: 29574428; PMCID: PMC5878342. [citirano 4.8.2024] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5878342/>
- Abisad D, Aguilar G, Lecea EM, Ballesteros AM, Montano A, Alarcon G et al. Thyroid storm in pediatrics: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2023;36(3):225-33. doi: 10.1515/jpem-2022-0309. [citirano 2.8.2024] Dostupno na: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2022-0309/html#Vancouver>
- Carroll R, Matfin G. Review: endocrine and metabolic emergencies: thyroid storm. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2010;1(3):139-45. doi:10.1177/2042018810382481 [citirano 4.8.2024] Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042018810382481>
- Ross Douglas S. Thyroid Storm. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 8.8.2024] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/thyroid-storm>
- Mihčić D., Mirat J., Včev A. *Interna medicina.* 1.izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021.
- Ladd JM, Sabsabi B, von Oettingen JE. Thyroid storm in a toddler presenting as a febrile seizure. *Pediatrics.* 2020 Feb;145(2):e20191920. doi:10.1542/peds.2019-1920 [citirano 5.8.2024] Dostupno na: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/145/2/e20191920/68249/Thyroid-Storm-in-a-Toddler-Presenting-as-a-Febrile?autologincheck=redirected>
- Farooqi S, Raj S, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: thyroid storm. *Am J Emerg Med.* 2023;69:127-135. doi:10.1016/j.ajem.2023.03.035 [citirano 6.8.2024] Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073567572300150X>

21. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;2010(1):CD003420. doi: 10.1002/14651858.CD003420.pub4. PMID: 20091544; PMCID: PMC6599817. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091544/>
22. Bizzarri C, Capalbo D, Wasniewska MG, Baronio F, Grandone A, Cappa M. Adrenal crisis in infants and young children with adrenal insufficiency: management and prevention. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1133376. doi:10.3389/fendo.2023.1133376 Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1133376/full>
23. Rushworth RL, Crisp GL, Dean B, Falhammar H, Torpy DJ. Hospitalisation in children with adrenal insufficiency and hypopituitarism: is there a differential burden between boys and girls and between age groups? *Horm Res Paediatr*. 2017;88(5):339–346. doi:10.1159/000479370 Dostupno na: <https://karger.com/hrp/article-abstract/88/5/339/162638/Hospitalisation-in-Children-with-Adrenal?redirectedFrom=fulltext>
24. Leblicq C, Rottembourg D, Deladoëy J, Van Vliet G, Deal C. Are guidelines for glucocorticoid coverage in adrenal insufficiency currently followed? *J Pediatr*. 2011 Mar;158(3):492-498.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.08.021. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21035819. [citirano 15.8.2024] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21035819/>
25. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology: adrenal crisis. *Eur J Endocrinol*. 2015 Mar;172(3):R115–24. doi:10.1530/EJE-14-0824 [citirano 17.8.2024] Dostupno na: <https://academic.oup.com/ejendo/article-abstract/172/3/R115/6660905?redirectedFrom=fulltext&login=false>
26. Rushworth RL, Torpy DJ, Stratakis CA, Falhammar H. Adrenal crises in children: perspectives and research directions. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(5):341–351. doi:10.1159/000481660 Dostupno na: <https://karger.com/hrp/article/89/5/341/162908/Adrenal-Crises-in-Children-Perspectives-and>
27. Dharmesti NW, Saraswati MR, Suastika K, Gotera W, Dwi-payana IMP. Challenging diagnosis of Addison's disease presenting with adrenal crisis. *Case Rep Endocrinol*. 2021;2021:7137950. doi:10.1155/2021/7137950 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34671493/>
28. Elshimy G, Chippa V, Kaur J, Jeong JM. Adrenal Crisis. 2025 Feb 15. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29763143. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499968/>
29. K Nieman L., Raff H., DeSantis A. Diagnosis of adrenal insufficiency in adults. In: *UpToDate*, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 17.8.2024] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-adrenal-insufficiency-in-adults>
30. Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, Harris AG, Chrousos GP. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12(5):255-69. doi: 10.1159/000087104. PMID: 16166805. [citirano 26.8.2024]
31. Chourpiliadis C, Aeddula NR. Physiology, Glucocorticoids. 2023 Jul 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. [citirano 9.9.2024] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560897/>
32. Kim Mimi S. Treatment of adrenal insufficiency in children. In: *UpToDate*, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 9.9.2024] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-adrenal-insufficiency-inchildren/print>