

ANTINKSČIŲ KRIZĖ: PATOLOGIJOS APŽVALGA IR GYDymo BEI PREVENCIJOS GALIMYBĖS

Martynas Judickas

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė, Kauno klinikos, Vaikų ligų klinika

Raktažodžiai: antinksčių krizė, antinksčių nepakankamumas, hidrokortizonas.

Santrauka

Antinksčių krizė – tai ūmi gyvybei pavojinga būklė, lemianti pacientų, kuriems patvirtintas antinksčių nepakankamumas, didesnį mirštamumą. Nepaisant didelės antinksčių nepakankamumo gydymo pažangos, antinksčių krizė vis dar išlieka viena iš pagrindinių šios grupės pacientų mirties priežasčių, nes jai būdingas sisteminis organizmo pažeidimas, nesant specifinių simptomų, todėl sunku diagnozuoti ir neretai pavėluojama gydyti. Šiuo Straipsniuje plačiau bus aptartas antinksčių krizės aktualumas, ligai būdingą kliniką, gydymo bei prevencijos gairės.

Tyrimo tikslas – apžvelgti ir aptarti retos, tačiau gyvybei itin pavojingos būklės – antinksčių krizės epidemiologijos, diagnostikos bei gydymo naujoves. Atlikta naujausių prevencinių programų bei gydymo gairių, kuriuos leisti sumažinti šios klinikinės būklės atvejų skaičių ateityje, paieška mokslinėje literatūroje. Literatūros šaltinių paieška vykdyta anglų kalba PubMed, UpToDate, Medscape ir Cochrane medicinos duomenų bazėse. Naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai: adrenal crisis, adrenal insufficiency, hydrocortisone, treatment guidelines for adrenal crisis, prevention of adrenal crisis syndrome. Atrinkti 24 viso teksto moksliniai straipsniai, atitikę tyrimo tikslą ir atlikta jų analizė. Tyrimo rezultatai parodė, kad pagrindinis šią patologiją išprovokuojantis veiksnys yra infekcija, tačiau antinksčių krizės priežastis gali būti operacija, trauma, gliukokortikoidų terapijos plano nesilaikymas ar itin sunkus fizinis stresas. Pirmoji pagalba, nustačius antinksčių krizę, apima: parenterinį hidrokortizono skyrimą, rehidrataciją ir elektrolitų homeostazės atkūrimą. Pagrindinė prevencijos priemonė – pacientų edukacija. Išvados: 1) pirmo pasirinkimo vaistas gydyti antinksčių krizę yra hidrokortizonas; 2) pirmos kartos

ir ilgo veikimo gliukokortikoidai prednizolonas ir deksametazonas nerekomenduojami, išskyrus atvejus, kai hidrokortizonu nepasiekiamas efektyvus gydymas; 3) laiku pradėtas adekvatus gretutinių ligų, tokių kaip vėžys, autoimuniniai susirgimai, antinksčių nepakankamumas bei infekcijos, gydymas gali sumažinti antinksčių krizės atvejų skaičių; 4) sergantieji Adisono liga, reguliariai naudojantys specialius klausimynus savo būklei įvertinti, gali reikšmingai sumažinti antinksčių krizės riziką.

Ivadas

Steroidinių hormonų sintezės ir sekrecijos trūkumas sietinas su ženkliai didesniu sergamumu ir mirštamumu. Antinksčių žievėje sekretuojami trijų klasių hormonai, panaudojant jų prekursorių cholesterolį: mineralokortikoidai, gliukokortikoidai (GKK) ir lytiniai hormonai. GKK (kortizolis ir kortikosteronas) sekretuojami pluoštinės srities, kaip atsakas veikiant adrenokortikotropiniam hormonui (AKTH) ir yra plataus veikimo spektro per gliukokortikoidų receptorių. Pirminis antinksčių nepakankamumas (PAN) pasireiškia dėl pažeidimo antinksčių žievėje. Dažniausios to priežastys: autoimuninis pažeidimas, infekcija ar įgimta antinksčių patologija [1]. Antrinis antinksčių nepakankamumas (AAN) sukeliamas esant pažeidimui pogumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) ašyje, kai antinksčiai nepakankamai stimuliuojami dėl neadekvačios AKTH sintezės ar sekrecijos. Dažniausia priežastis – hipofizės ligos, navikai ar chirurginis gydymas [2]. Ilgalaikis egzogeninių GKK vartojimas gali sukelti tretinį antinksčių nepakankamumą [3]. Tradicinis antinksčių nepakankamumo gydymas – visą gyvenimą tęsiama pakaitinė GKK terapija. Gydymui itin svarbi gera diferencinė PAN ir AAN diagnostika, nes PAN atveju yra visų antinksčių žievės sekretuojamų hormonų trūkumas, o AAN atveju – pakaitinė aldosterono terapija nebūtina.

Tyrimo tikslas – apžvelgti ir aptarti retos, itin pavojingos gyvybei būklės – antinksčių krizės epidemiologijos, diagnostikos bei gydymo naujoves.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros šaltinių paieška vykdyta anglų kalba PubMed, UpToDate, Medscape ir Cochrane medicinos duomenų bazėse. Ieškota klinikinių tyrimų ar jų apžvalgų, naujausių prevencinių programų bei gydymo gairių, kurių taikymas padėtų sumažinti nagrinėjamos klinikinės būklės atvejų skaičių. Naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai: adrenal crisis, adrenal insufficiency, hydrocortisone, treatment guidelines for adrenal crisis, prevention of adrenal crisis syndrome. Atrinkti ir išanalizuoti 24 viso teksto moksliniai straipsniai, atitinkę tyrimo tikslą.

Rezultatai ir jų aptarimas

Antinksčių krizės epidemiologija. Remiantis klinikiniais tyrimais, manoma, jog antinksčių krizės dažnis didėja su pacientų amžiumi. Vienoje klinikinėje studijoje nustatyta, kad hospitalizacijos dėl šios patologijos skaičius gali siekti 24,3/1000000 sergančiųjų inkstų nepakankamumu per metus, 60–69 metų amžiaus grupėje [4]. Antinksčių krizė dažnesnė pacientams, turintiems gretutinių ligų, tokių kaip I ir II tipo cukrinis diabetas (CD), astma ir kiaušidžių nepakankamumas [4].

Etiologija ir rizikos veiksniai. Antinksčių krizė gali išsivystyti įvairiose klinikinėse situacijose. Tai gali būti pirmasis simptomas pacientams, kuriems prieš tai nebuvo nustatyta AN, arba pasireikšti kartu su infekcija ar kita ūmia patologija ilgą laiką vartojantiems pakaitinę GKK terapiją [5]. Sergančiųjų pirminiu antinksčių nepakankamumu rizika patirti antinksčių krizę yra kur kas didesnė, nei sergant antriniu AN [6-7]. Viena priežasčių, lemiančių dažnesnę sergančiųjų PAN antinksčių krizę yra ta, jog sergantieji AAN vis dar turi išlikusią menką kortizolio sekreciją [8]. Sergantiems AAN ši patologija dažnai pasireiškia, staiga nutraukus GKK vartojimą, įskaitant ir inhaliuojamus GKK [9]. Remiantis retrospektyvinėmis ir prospektyvinėmis studijomis, pačiomis dažniausiomis antinksčių krizės priežastimis laikomos gastroenteritas (35–45%) ir karščiavimas (17–24%) [9-10]. Infekcijos, ypač gastrointestinalinės, laikomos vienu iš dažniausiai antinksčių krizę predisponuojančių veiksnių (N). Pacientų, anksčiau patyrusių antinksčių krizę, šios patologijos recidyvo rizika padidėja tris kartus.

Klinika ir laboratoriniai tyrimai. Pagrindiniai antinksčių krizės simptomai yra hipotenzija ir hipovolemija. Dažnai ši patologija gali pasireikšti tik tokiais nespecifiniais simptomais kaip anoreksija, pykinimas, dispepsija, pilvo skausmai, silpnumas, letargija, karščiavimas ar sutrikusi sąmonė [11-13]. Dėl klasingos antinksčių krizės pradžios, ji neretai diagnozuojama pavėluotai. Viename tyrime nustatyta, jog 66,9 proc. pacientų 90 dienų laikotarpiu lankėsi ligoninėje, prieš pasireiškiant antinksčių krizei [14, 20].

Esant PAN, stebimas elektrolitų disbalansas: hiponatremija ir hiperkalemija, dėl mineralokortikoidų trūkumo [3].

Gydymas. Visose antinksčių krizės gydymo gairėse pabrėžiama ankstyvos gydymo pradžios svarba, nes, įtariant šią patologiją, pagrindinis galimos klinikinės baigties veiksnys yra laikas [15-17]. Dėl diagnostinių tyrimų neturėtų būti pavėlinta gydymo pradžia. Kraujo tyrimai kortizolio ir AKTH koncentracijoms nustatyti turėtų būti paimti kuo anksčiau. Gydymas pradedamas, nelaukiant tyrimų atsakymų. Tiek vaikams, tiek suaugusiesiems, remiantis prancūzų endokrinologų konsensuso 2018 m. rekomendacijomis, pirmo pasirinkimo vaistas turi būti hidrokortizonas [22]. Pirmoji pagalba antinksčių krizės metu – parenterinis hidrokortizono 100 mg boliusas intravenine (i/v) injekcija arba intramuskuliariai (i/m). Po boliuso, dar 200 mg hidrokortizono per 24 val., paskiriant nuolatinę i/v infuziją ar skiriant hormono kas 6 val. po 50 mg i/v arba i/m [18-19]. Nuolatine hidrokortizono infuzija padeda palaikyti pastovią kortizolio koncentraciją kraujo serume [19]. Kai kurie autoriai siūlo naudoti ir didesnes (100 mg/6 val) hidrokortizono koncentracijas [3]. Ne viena studija patvirtina, jog 50 mg/6val. ar 200 mg/24val. yra pakankama dozuotė palaikyti adekvačią kortizolio koncentraciją [3]. Suaugusiems pacientams pirmos kartos ilgo veikimo GKK (prednizolonas, deksametazonas) neturėtų būti skiriami, išskyrus atvejus, kai nepasiekiamas norimo efekto hidrokortizonu dėl farmakokinetinių priežasčių [22]. Vaikams prednizolonas ar deksametazonas gali būti skiriamas tik su specialisto rekomendacijomis [22]. Skubią rehidrataciją patariama pradėti izotoniniu tirpalu, skiriant 1 litrą NaCl 0,9% dideliu greičiu per pirmąją valandą, vėliau palaikant pastovią infuziją, priklausomai nuo paciento būklės. Įprastai skiriama apie 4-6 l per 24 val., vykdant gyvybinių rodiklių stebėseną, siekiant išvengti širdies perkrovos ar antinksčių nepakankamumo [23]. Įtarus antinksčių krizę, pacientus patariama gydyti intensyviosios terapijos skyriuje, kur galima užtikrinti tinkamą jų būklės stebėseną, reguliariai vertinti kraujo elektrolitų balansą, taip išvengiant per greitos hiponatremijos korekcijos [3]. Išleidus pacientą iš stacionaro, gydymas tęsiamas visą likusį gyvenimą, išskyrus tokias išimtis, kaip pastovaus gydymo GKK nutraukimas ar pacientų atsigavimas po operacijų dėl hiperkortizolizmo [22].

Suaugusiems pacientams pirmos kartos ilgo veikimo GKK (prednizolonas, deksametazonas) neturėtų būti skiriami, išskyrus atvejus, kai hidrokortizonu nepasiekiamas norimo efekto dėl farmakokinetinių priežasčių. Vaikams prednizolonas ar deksametazonas gali būti skiriamas tik su specialisto rekomendacijomis.

Prevencijos ir prognozės strategijos. Terapinių pacientų edukacija laikoma nemedikamentinio gydymo dalimi, kuri

yra itin efektyvi pacientams, sergantiems antinksčių nepakankamumu [21]. Švietimo programų tikslas – kelti pacientų kompetenciją, kuri juos įgalintų savarankiškai ir efektyviai apsaugoti nuo gyvybei pavojingų rizikos veiksnių, išprovokuojančių antinksčių krizę. Tyrime, kuriame buvo surinkti duomenys apie 504 pacientus, kuriems patvirtinta antinksčių krizė, 68,5 proc. šių pacientų turėjo gretutinių ligų (piktybiniai navikai, autoimuniniai susirgimai bei antinksčių nepakankamumas), kurios ir išprovokavo AAN [14]. Antinksčių krizės atvejų skaičių būtų galima sumažinti, jei žmonės naudotųsi prevencinėmis programomis ir laiku kreiptųsi į gydytojus. Gerai kontroliuojamų ligų fone būtų išvengta tokios komplikacijos, kaip antinksčių krizė. Klinikiniais tyrimais įrodyta, jog pacientai, kurie naudoja pakaitinę GKK terapiją ir lanko edukacines programas, geriau žino kaip elgtis tam tikrose ligos paūmėjimo situacijose [24]. Adisono ligai specifinis gyvenimo kokybės klausimynas (AddiQoL) buvo sukurtas norint išsiaiškinti, ar jo rezultatai padėtų identifikuoti pacientus, didėjant antinksčių krizės rizikai [23]. Prospektyvinio tyrimo duomenimis, kuriame dalyvavo 110 pacientų su patvirtinta Adisono liga, pastebėta, kad pacientų, kuriems išsivystė antinksčių krizė, AddiQoL klausimyno rezultatai 10 mėn. laikotarpyje buvo labiau svyruojantys [24]. Antinksčių krizės pasireiškimas tyrimo metu siekė 10,9/100 pacientų. Statistiškai reikšmingai labiau svyruojantys AddiQoL klausimyno rezultatai toje pacientų grupėje, kuriems ši komplikacija išsivystė, siejami su tuo, jog prieškrizinės stadijos metu ligo-niams reikėjo padidinti hidrokortizono dozuotę, dėl kurios ir pablogėjo gyvenimo kokybė [23-24]. Tokie tyrimai kaip šis įrodo, jog pacientai, galėdami reguliariai įvertinti savo sveikatos ar gyvenimo kokybę specialiais klausimynais, turėtų veiksmingą priemonę, kurios naudojimas padėtų laiku kreiptis į gydytojus ir išvengti sunkių komplikacijų.

Išvados

1. Pirmo pasirinkimo vaistas gydyti antinksčių krizę visų amžiaus grupių pacientams yra hidrokortizonas.
2. Pirmos kartos ir ilgo veikimo gliukokortikoidai prednizolonas ir deksametazonas nerekomenduojami, išskyrus atvejus, kai hidrokortizonu nepasiekama efektyvaus gydymo.
3. Laiku pradėtas adekvatus gretutinių ligų, tokių kaip vėžys, autoimuniniai susirgimai, antinksčių nepakankamumas bei infekcijos, gydymas, gali sumažinti tokios klinikinės komplikacijos kaip antinksčių krizė atvejų skaičių.
4. Pacientai, sergantys Adisono liga, reguliariai naudodami specialius klausimynus savo būklei įvertinti, gali reikšmingai sumažinti antinksčių krizės riziką.

Literatūra

1. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol*

- 2015; 3: 216-226.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70142-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70142-1)
2. Grossman AB. Clinical Review#: the diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4855-4863.
<https://doi.org/10.1210/jc.2010-0982>
3. Soiza RL, Donaldson AIC, Myint PK. Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Ther Adv Vaccines* 2018;9(6):259-61.
4. Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J. SFE/SFEDP adrenalinsufficiency consensus. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann Endocrinol* 2017;78:490-4.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.010>
5. Rushworth RL and Torpy DJ. A descriptive study of adrenal crises in adults with adrenal insufficiency: increased risk with age and in those with bacterial infections. *BMC Endocr Disord* 2014; 14: 79.
<https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-79>
6. Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Samara-Boustani D, Rey-naud R, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency consensus. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol* 2017;78:495-511.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.005>
7. Prete A, Yan Q, Al-Tarrah K, et al. The cortisol stress response induced by surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89:554-567.
<https://doi.org/10.1111/cen.13820>
8. Burger-Stritt S, Kardonski P, Pulzer A, et al. Management of adrenal emergencies in educated patients with adrenal insufficiency-A prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89: 22-29.
<https://doi.org/10.1111/cen.13608>
9. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002; 87: 457-461.
<https://doi.org/10.1136/adc.87.6.457>
10. Iqbal MS, Hardman J. Addisonian crisis secondary to bilateral adrenal metastases in rectal carcinoma: report of a rare case and literature review. *J Gastrointest Cancer* 2013;44: 225-227.
<https://doi.org/10.1007/s12029-012-9426-x>
11. Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y. SFE/SFEDP adrenal insufficiency consensus. Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol* 2017;78:525-34.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.007>
12. Proust-Lemoine E, Reynaud R, Delemer B, Tabarin A, Samara-Boustani D. SFE/SFEDP adrenal insufficiency consensus. Group 3: Strategies for identifying the cause of adrenal insufficiency: diagnostic algorithms. *Ann Endocrinol* 2017;78:512-24.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.006>

13. Trainer H, Hulse P, Higham CE, et al. Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016;2016:16-0108. <https://doi.org/10.1530/EDM-16-0108>
14. Iwasaku M, Shinzawa M, Tanaka S, et al. Clinical characteristics of adrenal crisis in adult population with and without predisposing chronic adrenal insufficiency: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord* 2017;17:58. <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0208-0>
15. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364-389. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>
16. Arlt W, Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocr Connect* 2016; 5: G1-G3. <https://doi.org/10.1530/EC-16-0054>
17. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, et al. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect* 2018; 7: G1-G7. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0068>
18. Gagliardi L, Nenke MA, Thynne TR, et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in Addison's disease: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4149-4157. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2433>
19. Lager G, Pataky Z and Golay A. Efficacy of therapeutic patient education in chronic diseases and obesity. *Patient Educ Couns* 2010; 79: 283-286. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2010.03.015>
20. Cortet C, Barat P, Zenaty D, Guignat L, Chanson P. SFE/SFEDP adrenalinsufficiency consensus. Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Ann Endocrinol* 2017;78:535-43. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.008>
21. Vidmar AP, Weber JF, Monzavi R, et al. Improved medical-alert ID ownership and utilization in youth with congenital adrenal hyperplasia following a parent educational intervention. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31: 213-219. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0435>
22. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79(1):1-22. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.12.001>
23. Oksnes M, Bensing S, Hulting AL, et al. Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 568-576. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1901>
24. Meyer G, Koch M, Herrmann E, et al. Longitudinal AddiQoL scores may identify higher risk for adrenal crises in Addison's disease. *Endocrine* 2018;60:355-361. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1513-0>

ADRENAL CRISIS: REVIEW ON TREATMENT AND PREVENTION POSSIBILITIES

M. Judickas

Keywords: adrenal crisis, adrenal insufficiency, hydrocortisone. Summary

Adrenal crisis a life-threatening emergency that causes increased mortality in patients with adrenal insufficiency. During adrenal crisis patients present systemically unwell and have nonspecific symptoms that often leads to misdiagnosis or delayed treatment. The major precipitating factor is infection. However operation, trauma, discontinuing glucocorticoid therapy and extreme physical stress may also cause adrenal crisis. First aid includes prompt administration of parenteral glucocorticoids, restoration of electrolyte homeostasis and rehydration. The main tool for prevention is patient education. Every patient should be trained on how to dose and administer parenteral glucocorticoids. Despite great progress in dealing with adrenal insufficiency, adrenal crisis remains to be one of the main mortality causes. In this article we will overview adrenal crisis relevance, typical clinical presentation, treatment and prevention guidelines.

Correspondence to: martynas.judickas@gmail.com

Gauta 2021-05-18