

Adrenalna insuficijencija i stres – kako postupiti s djetetom na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji

Anita Špehar Uroić, Lana Njavro*

Adrenalna insuficijencija je često podcijenjen poremećaj koji, ako se ne prepozna, nosi rizik lošeg ishoda akutnih bolesti te dijagnostičkih i terapijskih zahvata. Rastuća incidencija kroničnih bolesti koje se često liječe glukokortikoidima čini jatrogeno uvjetovanu adrenalnu insuficijenciju značajnim problemom već u pedijatrijskoj populaciji.

Cilj ovog rada je naglasiti potrebu uvažavanja postojanja i pravovremenog prepoznavanja znakova adrenalne insuficijencije u djece, bilo da se radi o djeci koja su na kroničnoj supstitucijskoj terapiji hidrokortizonom zbog od ranije poznate adrenalne insuficijencije ili o djeci na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji, čija adrenalna insuficijencija može biti neprepoznata.

Sustavnim pregledom i analizom relevantnih znanstvenih radova, kliničkih smjernica i udžbenika nastojali smo dati pregled patofizioloških procesa koji vode razvoju adrenalne insuficijencije, njezinog prepoznavanja i liječenja, s posebnim osvrtom na adrenalnu insuficijenciju uzrokovanu kroničnom glukokortikoidnom terapijom. Sintezom brojnih preporuka i smjernica dali smo smjernice za prepoznavanje rizika za razvoj adrenalne insuficijencije te preporuke za postupanje u stanjima akutne bolesti i stresa, kao i preporuke za sigurno prekidanje kronične glukokortikoidne terapije.

Podizanje svijesti o riziku za razvoj jatrogene adrenalne insuficijencije u bolesnika na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji, uvažavanje činjenice da dijete s adrenalnom insuficijencijom ne može adekvatno odgovoriti na stres te edukacija liječnika i roditelja o pravodobnom reagiranju u hitnim situacijama, temelji su za smanjenje razvoja ozbiljnih komplikacija.

Ključne riječi: ADRENALNA INSUFICIJENCIJA; GLUKOKORTIKOIDI; HIDROKORTIZON;
FAKTORI RIZIKA

UVOD

Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda (AI, engl. *adrenal insufficiency*) relativno je čest, no uglavnom podcijenjen poremećaj koji, ako se ne prepozna, nosi rizik lošeg ishoda akutnih bolesti te dijagnostičkih i terapijskih zahvata (1, 2). Kao pri-

marna manifestacija endokrinog poremećaja AI je relativno rijetka u djece, no rastuća incidencija kroničnih bolesti u kojima je glukokortikoidna terapija još uvijek prva terapija izbora čini jatrogeno uvjetovanu AI značajnim problemom već u pedijatrijskoj populaciji (3, 4). Kako se AI javlja tijekom liječenja suprafiziološkim dozama glukokortikoi-

*Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

da, ali i mjesecima nakon što prestane potreba za tom terapijom i njihovo uzimanje se postupno prekida, rizik razvoja AI u tih je bolesnika često zanemaren te predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta (1, 2).

Ovim radom željeli bismo podsjetiti na najčešće uzroke AI te važnost prepoznavanja i uvažavanja postojanja AI u djece kao i podsjetiti na postupanje s djecom s AI tijekom distresa bilo kojeg uzroka: akutne bolesti, terapijskog ili dijagnostičkog postupka, sportskog natjecanja. Uvažavanjem takvih stanja, bilo da se radi o od ranije poznatoj, endokrinološki uvjetovanoj AI ili o mogućoj AI u djece na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji i prilagodбом glukokortikoidne terapije izazovnim situacijama, očuvat ćemo homeostazu i dobro opće stanje naših bolesnika te spriječiti razvoj po život opasne adrenalne krize.

OSOVINA HIPOTALAMUS-HIPOFIZA-NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE I STRES

Osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde (HHA, engl. *hypothalamo-hypophyseal adrenal (axis)*) ključni je dio neuroendokrinog sustava koji povezivanjem središnjeg živčanog s endokrinim sustavom, sudjeluje u održavanju homeostaze metabolizma te, u sinergiji s imunološkim i adrenergičkim sustavom, regulira odgovor organizma na stres (5-7).

Informacija o stresu, odnosno prijetnji homeostazi organizma, prenosi se putem limbičkog sustava i retikularne formacije do hipotalamusa i aktivira ga (8). Dolazi do pojačanog lučenja hormona koji oslobađa kortikotropin (CRH, engl. *corticotropin releasing hormone*) iz hipotalamusa koji se putem portalne cirkulacije prenosi do adenohipofize gdje potiče sintezu proopiomelanokortina (POMC, engl. *proopiomelanocortin*), prekursora od kojeg se cijepanjem odvaja hormon koji stimulira melanocyte (MSH, engl. *melanocyte-stimulating hormone*), β -endorfin i adrenokortikotropni hormon (ACTH, engl. *adrenocorticotropic hormone*), čija koncentracija potom značajno raste (9). Istovremeno djelovanjem na „locus coeruleus“ CRH aktivira i simpatički autonomni sustav, neizostavan dio odgovora na stres. ACTH potom potiče biosintezu i lučenje glukokortikoida (kortizola

i kortikosterona) iz zone fascikulate te u manjoj mjeri spolnih hormona (adrenalnih androgena) iz zone retikularis nadbubrežnih žlijezda (NŽ). Iako je lučenje mineralokortikoida (aldosterona) u zoni glomerulozi prvenstveno regulirano osovinom renin-angiotenzin-aldosteron, uočeno je da ACTH može imati složeni utjecaj i na lučenje aldosterona (9-11). ACTH svoj učinak ostvaruje putem melanokortinskog receptora - 2 (MC2R, engl. *Melanocortin 2 receptor*) uz pomoć akcesornog proteina (MRAP, engl. *Melanocortin 2 Receptor Accessory Protein*) neophodnog za funkciju receptora (12).

Konačni produkt HHA osovine, kortizol, u fiziološkim uvjetima u stanju homeostaze luči se u količini 5-8 mg/m²/dan), no u stanju stresa lučenje kortizola značajno je pojačano pa je u izraženom stresu 9 -10 puta veće (13).

HHA osovina funkcionira po principu negativne povratne sprege, pa tako kortizol, ali i sintetski spojevi koji aktiviraju glukokortikoidni receptor imaju inhibicijski učinak na hipotalamus i hipofizu te smanjuju lučenje CRH i ACTH, smanjujući endogenu stimulaciju kore NŽ i lučenje glukokortikoida i adrenalnih androgena (8). Istovremeno će smanjeno lučenje kortizola biti poticaj za pojačano lučenje CRH i ACTH te posljedično i MSH. Dugotrajan izostanak s ACTH uvjetovane stimulacije kore NŽ dovest će do atrofije prvenstveno zone fascikulate. Inhibicija centralnog dijela osovine te atrofija kore NŽ mehanizmi su razvoja sekundarne AI uzrokovane glukokortikoidnom terapijom (9, 14).

ENDOKRINOLOŠKI UVJETOVANA AI

Insuficijencija NŽ označava nemogućnost NŽ da luče potrebne količine glukokortikoida i/ili mineralokortikoida (1, 15). Uzrok tome mogu biti brojne prirodene ili stečene bolesti NŽ (primarna AI), hipofize ili hipotalamusa (sekundarna/tercijarna, odnosno centralna AI) (9, 15, 16). Uzroke primarne i sekundarne AI navodimo u tablici 1.

Najčešći uzrok primarne AI u djece je kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) (9, 16). KAH je autosomno recesivno nasljedni enzimski poremećaj steroidogeneze, najčešće manjak enzima 21-hidroksilaze, koji dovodi do smanjenog stvaranja kortizola, a u najtežim oblicima i aldosterona (16). Posljedica je pojačano lučenje ACTH te nagomila-

Tablica 1. Uzroci primarne i sekundarne AI (prema 9,15,16)

Uzroci primarne AI	Uzroci sekundarne AI
<i>Kongenitalni</i>	<i>Kongenitalni</i>
Kongenitalna adrenalna hiperplazija (poremećaj steroidogeneze)	Genetski uzroci hipopituitarizma (mutacije <i>PROT1, POU1F1</i>)
Mitohondrijske bolesti	Genetski uzorkovan izolirani manjak ACTH (mutacije <i>TBX19, PCSK1, POMC</i> gena)
Peroksisomske bolesti (adrenoleukodistrofija, Zellwegerov sindrom)	Kongenitalni poremećaj razvoja hipofize (aplazija, septooptička displazija)
Obiteljska rezistencija na glukokortikoide	Stečeni
Obiteljska deficiencija glukokortikoida	<i>Dugotrajna primjena glukokortikoida i naglo ukidanje glukokortikoidne terapije</i>
AAA sindrom (neosjetljivost na ACTH, alakrimija, ahalazija)	<i>Tumori hipotalamusa ili hipofize</i>
Stečeni	<i>Kirurško uklanjanje ili zračenje hipotalamo-hipofiznog područja</i>
Autoimune bolesti – Addisonova bolest ili u sklopu APS	<i>Infekcije ili infiltrativne bolesti (histiocitoza Langerhansovih stanica, hemokromatoza)</i>
Infekcije – tuberkuloza, infekcija citomegalovirusom, infekcija virusom humane imunodeficijencije, gljivične infekcije, sifilis	Autoimune bolesti (limfocitni hipofizitis)
Krvarenje u NŽ (perinatalno, Waterhouse-Friedrichsonov sindrom)	<i>Ishemijska ili hemoragijska ozljeda hipofize</i>
Lijekovima inducirana – ketokonazol, etomidat, fenitoin, rifampin	Trauma glave

vanje steroida koji se stvaraju prije enzimskog bloka što uvjetuje razvoj hiperandrogenizma i virilizacije. U klasičnom obliku bolesti s gubitkom soli smanjena je sinteza kortizola i aldosterona te se vrlo rano, u drugom tjednu života prezentira s kliničkom slikom dehidracije, hipotenzije, povraćanja i anoreksije. Zbog izražene virilizacije pri rođenju, u ženske se djece najčešće traga za znakovima AI pa se ona prepoznaje prije razvoja komplikacija. U muške djece, u kojih klinička slika virilizacije nije tako očita, nespecifični znakovi AI mogu promaknuti te muška novorođenčad s klasičnim oblikom KAH-a ima povećani rizik razvoja po život opasne adrenalne krize (17).

Najčešći stečeni uzrok primarne AI je Addisonova bolest, autoimuna bolest u kojoj dolazi do propadanja stanica kore NŽ i posljedično smanjenog izlučivanja aldosterona, kortizola i adrenalnih androgena (16). Ta se bolest rijetko javlja prije pubertetske dobi. Može biti izolirana ili je dio autoimunog poliglandularnog sindroma (APS, engl. *autoimmune polyglandular syndrome*) kada je udružena s drugim autoimunim bolestima i stanjima kao što su: hipoparatiroidizam, mukokutana kandidijaza i ektodermalna displazija u APS 1, te s autoimunim tireoiditisom, šećernom bolešću tipa 1, vitiligom, celijakijom i pernicioznom anemijom u APS 2 (9, 17). U djece između dojenačke i pubertetske dobi, pojava primarne AI treba pobuditi sumnju na AAA sindrom koji uključuje neosjetljivost na ACTH, ahalaziju i alakrimiju, a u muške djece bez jasnog uzroka AI treba posumnjati i na adrenoleukodistrofiju.

Centralna AI (sekundarna /tercijarna AI) posljedica je prirođenih anomalija ili genetskog poremećaja koji onemogućuje lučenje ACTH iz hipofize, a može biti i stečena kada je posljedica oštećenja hipofize i/ ili hipotalamusa tumorom ili onkološkim liječenjem te rjeđe upalom, traumom, ili djelovanjem lijekova (9, 15). U osoba u kojih se posumnja na sekundarnu AI potrebno je provjeriti funkciju i ostalih žlijezda reguliranih djelovanjem hipofize. Ipak, najčešći uzrok centralne AI je kronična glukokortikoidna terapija.

KLINIČKA SLIKA AI

Klinička slika AI može varirati od nespecifičnih, sporo progresivnih tegoba do životno ugrožavajućeg stanja s teškom hipoglikemijom, tvrdokornom hipotenzijom, poremećajem prometa tekućina i elektrolitskog disbalansa (1, 9). Najčešći simptomi AI su umor, slabost, gubitak na tjelesnoj težini, mučnina, anoreksija, glavobolja. U slučaju primarne AI gdje isto oštećenje obično zahvaća i zonu fascikulatu i glomerulozu pa je kompromitirano i lučenje mineralokortikoida, aldosterona, izražena je i ortostatska hipotenzija, te potreba za dosoljavanjem hrane uz pojavu tamne pigmentacije kože, posebno nabora i brazdi te sluznica zbog pojačanog otpuštanja MSH (16, 17). Za razliku od hiperpigmentacije u djece s primarnom AI, centralna AI uzorkovana mutacijama gena koji sudjeluju u sintezi i cijepanju POMC (*POMC, PCSK1*)

uvjetovat će i smanjeno otpuštanje MSH pa su ta djeca blijede puti i riđe kose (18). Ipak, s obzirom na to da su simptomi bolesti uglavnom nespecifični, često ostaju neprepoznati dok akutna bolest, teži psihološki stres ili kirurški zahvat ne precipitiraju razvoj adrenalne krize (16). Biokemijski nalazi koji mogu skrenuti pažnju na razvoj AI su hipoglikemija i hiponatrijemija s ili bez hiperkalemije. U slučaju intaktne mineralokortikoidne funkcije kod centralne AI, hiponatrijemija može biti posljedica sindroma neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH, engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) koji nastaje zbog izostanka inhibirajućeg učinka kortizola na lučenje vazopresina (antidiuretskog hormona) (19).

DIJAGNOZA AI

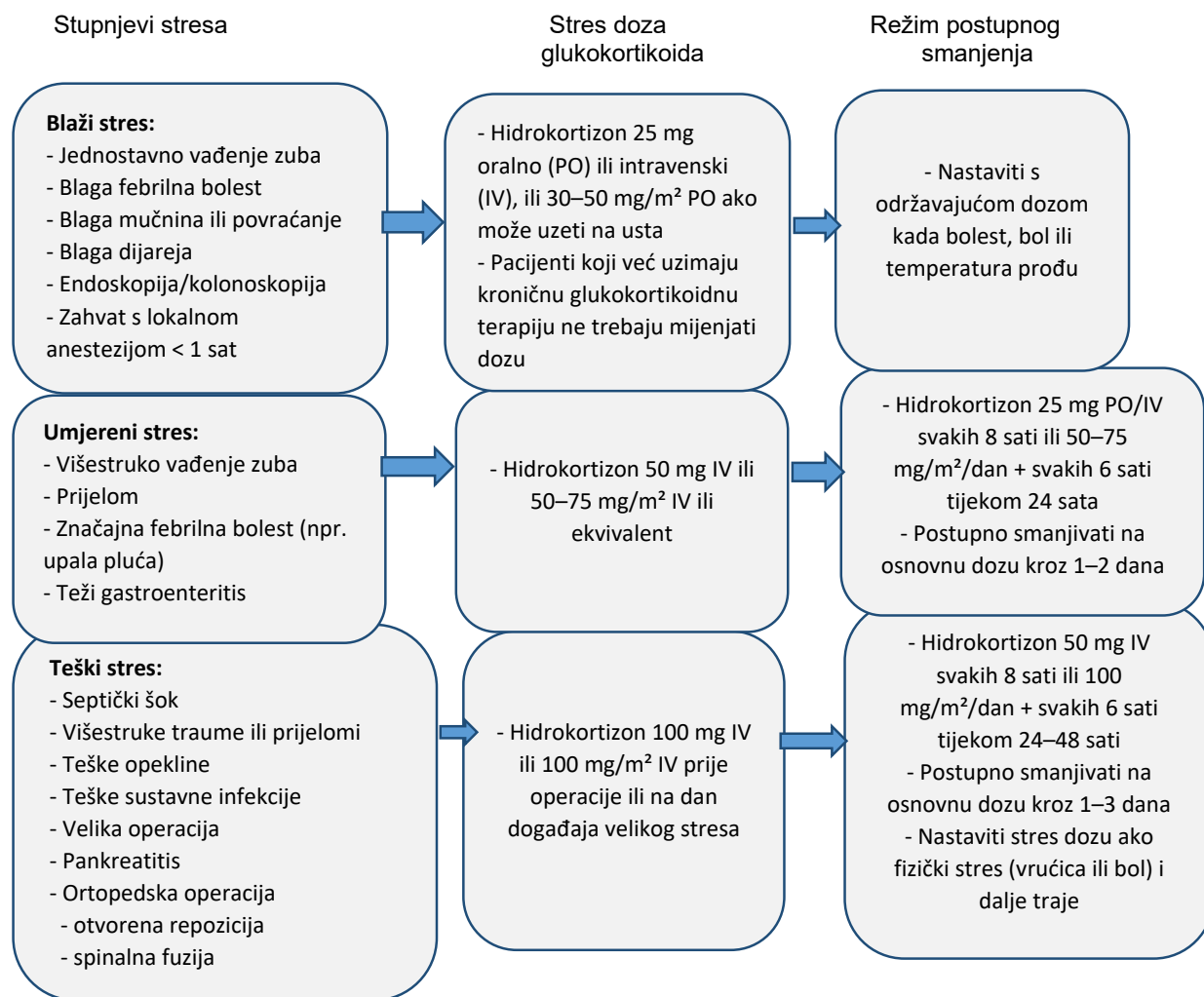
Dijagnoza AI se postavlja na temelju koncentracija jutarnjeg kortizola i ACTH (9). Koncentracija jutarnjeg kortizola iznad 350 nmol/L u pravilu govori u prilog urednoj funkciji HHA osi, dok koncentracija jutarnjeg kortizola niža od 110 nmol/L može ukazivati na AI (9, 20). Važno je imati na umu da je normalna koncentracija kortizola u dojenčadi i manje djece prije uspostavljanja ritma sna i budnosti, niža te da će se vrijednost razlikovati ako postoji disproteinemija (poremećena koncentracija albumina i vezujućih globulina) pa je nalaze bitno interpretirati u kontekstu dobi, kliničke slike i laboratorijske metode (21). Ako je pritom koncentracija ACTH barem dva puta iznad gornje granice normale, to ukazuje na primarnu AI. Niska koncentracija jutarnjeg kortizola (< 90 nmol/L) uz neprimjereno nisku koncentraciju ACTH govori u prilog centralne AI (9). U nejasnim slučajevima, kada je koncentracija kortizola ujutro granična, za postavljanje konačne dijagnoze potrebno je učiniti stimulacijski test. Najčešće se koristi ACTH test koji uključuje intramuskularnu ili intravensku primjenu sintetskog ACTH uz mjerenje koncentracije kortizola prije te 30 i 60 minuta nakon primjene ACTH (9, 16, 20). Uredan odgovor je koncentracija kortizola viša od 500 nmol/L. Primjenom standardne doze ACTH (15 µg/kg u dojenčadi, 125 µg u djece do 2 godine te 250 µg u starije djece) obično se potvrđuje primarna AI, dok niskodozažni ACTH test (1 µg) ima veću osjetljivost u dijagnostici sekundarne AI (9). U ranoj novorođenačkoj dobi provođenje niskodozažnog ACTH u svrhu utvrđi-

vanja centralne AI može dati lažno negativan nalaz jer „in utero“ postoji normalno fetalno sazrijevanje i steroidogeneza pod utjecajem placentalnog CRH. Test u slučaju kliničke sumnje treba ponoviti nakon 3–4 tjedna (16, 22). U slučaju primarne AI hiperkalijemija i povišena koncentracija renina uputit će na nedostatnu mineralokortikoidnu funkciju.

NADOMJESNO LIJEČENJE AI

Ovisno o uzorku AI, potrebno je nadomjesno liječenje hormonima NŽ; glukokortikoidima i mineralokortikoidima kod primarne AI, dok sekundarna AI zahtijeva samo nadomještanje kortizola (2, 16). Ciljevi liječenja su kontrola simptoma AI s najmanjom mogućom dozom bez negativnog utjecaja na rast i razvoj djece, te oponašanje fiziološkog izlučivanja kortizola i prevencija dugoročnih komplikacija primjene terapije (1,16, 23). Zbog navedenog su u dječjoj dobi potrebne redovite kontrole i adekvatno titriranje doze lijeka, a prilikom odluke o promjeni doze potrebno je u obzir uzeti ne samo laboratorijske nego i kliničke pokazatelje, prvenstveno opće stanje, rast, razvoj i vrijednosti krvnog tlaka (1).

Lijek izbora u liječenju AI je hidrokortizon jer zbog visoke oralne bioraspodivnosti i kratkog poluvijeka trajanja omogućuje nešto bolji, iako još uvijek neprimjeren, supstitucijski obrazac zbog čega ima manji negativni utjecaj na rast i metabolizam nego drugi glukokortikoidi. Daje se u dozi 8–10 mg/m²/dan podijeljen u 3 doze od kojih prvu, najveću, treba dati što ranije ujutro. U djece s KAH-om daju se malo više doze u svrhu supresije lučenja androgena, obično 10–15 mg/m²/dan (9, 16). U upotrebi su i noviji preparati hidrokortizona s modificiranim djelovanjem, prvenstveno hidrokortizon s odgođenim otpuštanjem koji omogućuje postizanje boljeg oponašanja fiziološkog lučenja kortizola te bolju supresiju androgena u osoba s KAH-om (1, 24). Dostupan nam je takav pripravak, chronocort (Efmody), registriran za djecu s KAH-om u dobi iznad 12 godina. U svrhu preciznijeg doziranja hidrokortizona u dojenčadi i male djece razvijena je brzo otpuštajuća formulacija hidrokortizona u granulama od 0,5, 1, 2 i 5 mg (Infacort, Alkindi) (16).



LIJEČENJE ADRENALNE KRIZE
HIDROKORTIZON IV/IM 100 mg/m²

ILI EMPIRIJSKI u djece <3 godine 25 mg, 3-12 godina 50 mg, >12 godina 100 mg
 + bolus 10 ml/kg 0,9%NaCl + 2 ml/kg 10% glukozne otopine za šećer u krvi <3 mmol/L

↓

STRES DOZA HIDROKORTIZONA (kontinuirana infuzija /24 h ili bolus podijeljen u 4 doze – svakih 6 sati) + infuzija 0,9% NaCl i glukoze

*** Adrenalna insuficijencija može se očekivati u djece koja primaju >12 mg/m²/dan hidrokortizona ili ekvivalenta (0,75 mg/kg/dan prednizon ili 0,9 mg/kg/dan deflazacort) kroz 2 tjedna ili dulje
 Korištene kratice: PO - oralno, IV - intravenski, IM - intramuskularno

Slika 1. Preporuke za zbrinjavanje stresnih situacija u djece na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji (prema 28)

Ako u djece s primarnom AI postoji i manjak aldosterona potrebno je dati i fludrokortizon 0,05 - 0,2 mg/dan u jednoj ili dvije doze. U dojenčadi, s obzirom na to da je prehrana u toj dobi siromašna solju i da postoji djelomična neosjetljivost na aldosteron, potrebna je i nadoknada soli 1-2 g/dan podijeljeno u barem 4 doze (1, 9, 16).

AKUTNO ZBIVANJE U DJECE NA KRONIČNOM NADOMJESNOM LIJEČENJU

S obzirom na to da se u osoba s AI lučenje kortizola u stresnim situacijama ne može povećati kao kod zdravih ljudi, nužno je u takvim situacijama

prilagoditi dozu hidrokortizona. U akutnoj febrilnoj bolesti dozu glukokortikoida je potrebno povećati dva do tri puta, ovisno o težini bolesti, za vrijeme trajanja simptoma (9, 25). U slučaju nemogućnosti oralne primjene terapije (tvrdokornog povraćanja) lijek je potrebno dati parenteralno, a u slučaju sepse, potrebe za općom anestezijom ili operacijom potrebno je hidrokortizon primijeniti parenteralno u stres dozama (Slika 1.) (2, 25). U visokim dozama koje se koriste u vrijeme stresnih situacija do izražaja dolazi i mineralokortikoidno djelovanje hidrokortizona te u stanjima stresa fludrokortizon nije potrebno davati niti kod osoba s primarnom AI (20 mg hidrokortizona ima mineralokortikoidno djelovanje ekvivalentno 0,1 mg fludrokortizona).

GLUKOKORTIKOIDIMA UZOKOVANA AI

Najčešći stečeni uzrok sekundarne AI je dugotrajna terapija glukokortikoidima koji imaju značajan antiinflamatorni, imunomodulatorni, antiedematozni učinak zbog čega se u farmakološkim dozama, najčešće dugotrajno, koriste u liječenju brojnih upalnih neuroloških, plućnih, bubrežnih, probavnih, očnih, reumatoloških bolesti i onkoloških bolesti (2, 25). Posljedična supresija sekrecije CRH i ACTH, a potom i atrofija zone fascikulate i retikularis, u pravilu ne zahvaća mineralokortikoidnu funkciju, no u težim stresnim situacijama moguća je relativna insuficijencija i mineralokortikoidne funkcije zbog manjka prekursora za sintezu aldosterona (2, 9, 15, 16, 26).

Valja imati na umu da HHA osovina može suprimirati i dugotrajna uporaba opioida, analoga somatostatina, nekih antipsihotika i antidepresiva, imunomodulatora, ali i iznimno teška bolest ili trauma (9, 15).

Jačina supresije HHA osovine ovisi o trajanju, dozi, vrsti preparata i načinu primjene kortikosteroida (1, 9, 15). Sistemska primjena većih doza steroida, posebice onih s dužim poluvijekom trajanja nosi veći rizik za razvoj adrenalne supresije, za razliku od primjene pulsnihi doza ili primjene terapije svaki drugi dan (1, 15, 25). Supresija HHA osovine se može vidjeti i kod lokalne kožne, inhalacijske ili intraartikularne primjene glukokortikoida, posebice ako se primjenjuju u kombinaciji s oralnim pri-

Tablica 2. Farmakološke značajke pojedinih pripravaka glukokortikoida (prema 2)

Vrsta glukokortikoida	Ekvivalentna doza
<i>Kratkodjelujući, blago potentni</i>	
Hidrokortizon	20 mg
Kortizon acetat	25 mg
Deflazakort	7,5 mg
<i>Srednjedugodjelujući, umjereno potentni</i>	
Prednizon	5 mg
Prednizolon	5 mg
Triamicinolon	4 mg
Metilprednizolon	4 mg
<i>Dugodjelujući, visokopotentni</i>	
Deksametazon	0,5 mg
Betametazon	0,5 mg

pravkom ili s nekim od lijekova koji inhibiraju enzim citokrom P450 (CYP3A4, *engl. cytochrome P450 enzyme*) te stoga povećavaju bioraspodivnost glukokortikoida (na primjer (npr.) klaritromicin, eritromicin, ketokonazol, ritonavir, ali i sok od grejpa) (2, 9, 20, 25, 27). Smatra se da oralna primjena glukokortikoida iznad fizioloških doza (ekvivalent hidrokortizonu 12 i više mg/m²/dan, tablica 2.) u periodu dužem od 2 tjedna, primjena inhalacijskih kortikosteroida u visokim dozama (više od 400 µg flutikazona) dulje od 3 mjeseca te peroralnim putem dulje od 1 mjeseca ili primjena bilo koje doze inhalacijskih glukokortikoida dulje od 3 mjeseca u kombinaciji s lijekom koji inhibira CYP3A4 te primjena intraartikularnih glukokortikoida unutar 2 mjeseca, u djece može dovesti do supresije HHA osovine (tablica 3.) (2, 9, 15, 20). Djeca koja uslijed liječenja glukokortikoidima razviju jatrogeni Cushingov sindrom zasigurno imaju i AI.

Glukokortikoidi su za mnogu djecu nužna terapija koja im pomaže u održavanju remisije bolesti i poboljšava kvalitetu života. Najčešće primjenjivan oblik glukokortikoidne terapije je inhalacijski, no srećom kod inhalacijske primjene razvoj sistemskih učinaka, uključujući i AI, je iznimno rijedak jer se tako visoke doze glukokortikoida rijetko koriste kroz duži period. No, treba biti oprezan ako se primjenjuju zajedno sa sistemskim oblikom glukokortikoida ili lijekovima koji djeluju na metabolizam CYP3A4. Zaključno, većina djece na inha-

Tablica 3. Rizični čimbenici za razvoj glukokortikoidima inducirane AI (prema 2,15)

Put primjene	Rizik za AI	Čimbenici koji povećavaju rizik
Inhalacijski	Ovisi o dozi i trajanju liječenja (20,3 % u bolesnika liječenih duže od godine dana) Povećan je rizik kada se ti pripravci daju na usta	Visoke doze (>400 mcg flutikazona), istovremena upotreba intranazalnih ili oralnih pripravaka, istovremena upotreba inhibitora CYP3A4*
Intranazalni	Nizak (<4,2 %)	Dugoročna upotreba (više od godinu dana)
Intraartikularni	52,2 % (AI obično nastupi 1-8 tjedana nakon primjene)	Visoke doze, upalne bolesti, istovremena bilateralna primjena
Epiduralne injekcije	52,2 %	Visoke doze, dugodjelujući pripravci (metilprednizolon)
Topički	4,7 %	Prekid kožne barijere, primjena na većoj površini kože, primjena okluzivnih zavoja dugoročna upotreba, visoke doze, potentniji pripravci (betametazon propionat)

* klaritromicin, eritromicin, ciprofloksacin, flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, verapamil, diltiazem, ceritinib, fluoksetin, fluvoksamin, amiodaron

lacijskoj glukokortikoidnoj terapiji uz redovito praćenje neće razviti simptomatsku AI, no bitno je znati da i u te djece u određenim situacijama postoji rizik za razvoj AI kako bi se ona pravovremeno prepoznala i adekvatno liječila.

AKUTNO ZBIVANJE U DJECE NA KRONIČNOJ GLUKOKORTIKOIDNOJ TERAPIJI

Zbog navedenog, djeca koja su na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji ne mogu odgovoriti na stres. U slučaju uobičajene akutne bolesti, suprafiziološka doza njihovog lijeka najčešće je dovoljna (prednizon > 10 mg ili ekvivalentna doza, tablica 2.), no ako je dijete prednizon ili prednizolon primalo u jednoj dnevnoj dozi, istu treba razdijeliti u dvije doze, a djeca koja inače koriste deflazacort, vamorolon ili Efmody u slučaju akutne bolesti trebala bi dobiti hidrokortizon u dvostrukoj – trostrukoj dozi održavanja (17). U slučaju nemogućnosti uzimanja terapije na usta (povraćanje) terapiju je potrebno primijeniti parenteralno. U slučaju težih stresnih situacija (septičko stanje, operacija, teža trauma) uz ili umjesto uobičajene terapije, potrebno je dati stres doze hidrokortizona (Slika 1.).

PREKIDANJE KRONIČNE GLUKOKORTIKOIDNE TERAPIJE

Naglo smanjenje doze ili prekid glukokortikoidne terapije koja je u suprafiziološkim dozama uzima-

na duže od 2 tjedna (3-4 tjedna u odraslih) može dovesti do AI ili čak adrenalne krize, ako je bolesnik u stanju stresa (15). Stoga, kada zbog osnovne bolesti prestane potreba za liječenjem kortikosteroidima, dozu treba postupno smanjivati, najčešće u dekrementima po oko 20 % od trenutne doze (2). Brzina smanjivanja doze ovisi o kontroli osnovne bolesti, ali i o dozi, vrsti i trajanju kortikosteroidne terapije. Osim mogućeg razvoja kliničkih simptoma AI i precipitiranja adrenalne krize, tijekom ukidanja terapije moguća je i pojava simptoma ustezanja koji su vrlo nalik simptomima AI, no javljaju se pri višim dozama. Razvoj simptoma ustezanja posljedica je složenih patofizioloških mehanizama među kojima je i negativna regulacija glukokortikoidnih receptora, a javljaju se kada se doza glukokortikoida spusti ispod trostruke do dvostruke fiziološke doze (17). Stoga, dok većina protokola preporučuje brže smanjivanje doze do doze održavanja, a potom znatno postupniji postupak deeskalacije doze, pojedini protokoli preporučuju smanjenje doze usporiti na trostrukoj ili dvostrukoj fiziološkoj dozi čega se i mi u praksi pridržavamo (2). Kada su doze glukokortikoida blizu fiziološkima, preporučuje se korištenje glukokortikoidni pripravak zamijeniti hidrokortizonom ili ranije korišteni lijek davati svaki drugi dan, kako bi se omogućio brži oporavak HHA osovine. Protokol za postepeno smanjivanje doze steroida je uglavnom empirijski, određuje ga nadležni ordinarijus, a uspjeh ovisi i o individualnom odgovoru bolesnika (1, 15, 28). Primjer protokola naveden je u tablici 4. Primjenu bilo koje doze glukokortikoida u trajanju kraćem od 2 tjedna (3-4 tjedna u odraslih) moguće je prekinuti naglo. U tijeku smanjenja doze i po prekidu terapije glu-

Tablica 4. Preporuka za postepeno smanjivanje doza glukokortikoidne terapije na primjeru prednizona (prema 2)

Doza (ekvivalent prednizona)	Preporučeni dekrementi smanjivanja doze	Vremenski interval
>40 mg	10 mg	Tjedno
20–40 mg	5 mg	Tjedno
10–20 mg	2,5 mg	Svakih 1–4 tjedna*
5–10 mg	1 mg	Svakih 1–4 tjedna*
5 mg *kod ove doze preporuča se prebaciti na hidrokortizon u dozi 20 mg (podijeljeno u 2–3 doze)	1 mg prednizona ili 5 mg hidrokortizona (ako nema kliničkih ili laboratorijskih znakova AI)	Svakih 1–4 tjedna* (nakon 4 tjedna provjeriti jutarnju koncentraciju kortizola)

* Ovisno o duljini primjene kronične glukokortikoidne terapije

glukokortikoidima potrebno je pažljivo praćenje kliničkih znakova pojave relapsa bolesti, ali i AI (9, 15, 25).

U bolesnika koji su u postupku ukidanja terapije glukokortikoidima na fiziološkoj dozi hidrokortizona, prije potpunog ukidanja terapije preporučuje se izmjeriti jutarnju koncentraciju kortizola barem 24 sata nakon prethodne doze lijeka (2, 25). Koncentracija kortizola viša od 350 nmol/L ukazuje na oporavak HHA osovine. U slučaju da je koncentracija kortizola niža od 110 nmol/L oporavak adrenalne funkcije nije dostatan te se preporučuje nastaviti sa supstitucijskom terapijom i ponoviti određivanje jutarnje koncentracije kortizola za nekoliko tjedana ili mjeseci (2, 25, 29). Ako je jutarnja koncentracija kortizola između 110 i 350 nmol/L, terapija se može postupno prekinuti, no i dalje postoji mogućnost djelomične adrenalne supresije te se u te djece preporuča primjena hidrokortizona u stanjima stresa uz kontrolu koncentracije kortizola svakih nekoliko tjedana /mjeseci. Ako isto potraje, preporučuje se provođenje ACTH testa kako bi se točnije utvrdilo je li adrenalna funkcija dostatna (20, 29). Adrenalna funkcija se, nakon prekida dugotrajne glukokortikoidne terapije, uglavnom oporavlja kroz period od nekoliko mjeseci, no supresija može trajati i do čak dvije godine (9, 15, 20). Nakon ukidanja steroidne terapije preporučuje se procijeniti HHA osovinu mjerenjem jutarnjeg kortizola, a po potrebi i stimulacijskim ACTH testom (1, 25). Preporuka za primjenu stres doza glukokortikoida treba ostati sve dok nije potvrđeno da se HHA os potpuno oporavila (2, 9). U osoba koji uzimaju glukokortikoidnu terapiju, u tijeku su spuštavanja doze lijeka ili su dugotrajnu terapiju prekinuli unutar minimalno 6 mjeseci, a nisu procijenili funkciju nadbubrežnih žlijezda, preporučuje se u stanjima težih stresnih

situacija primijeniti stresne doze hidrokortizona, a pojava hemodinamske nestabilnosti, povraćanja i proljeva treba pobuditi sumnju na razvoj adrenalne krize (2).

ADRENALNA KRIZA

Adrenalna kriza je najteži oblik AI, akutno, po život opasno stanje koje zahtijeva brzu dijagnozu i terapiju (2, 9, 16). Najčešće se javlja na podlozi kronične, neprepoznate AI u slučaju interkurentne infekcije ili drugog distresa, no može biti i posljedica naglo nastale AI ili naglog prekida kronične glukokortikoidne terapije. Valja imati na umu da adrenalna kriza može nastati i u slučaju težeg distresa tijekom korištenja, smanjivanja doze ili unutar 6 mjeseci od prekida kronične glukokortikoidne terapije. Klinički se očituje bolovima u trbuhu, mučninom i povraćanjem, proljevom, dehidracijom, hiperpireksijom, izrazitom i tvrdokornom hipotenzijom, klonulošću i simptomima hipoglikemije koji mogu rezultirati razvojem konvulzija ili kome (20). Akutnu AI treba liječiti bez odgađanja parenteralnom (intravenskom ili intramuskularnom) primjenom hidrokortizona u dozi 100 mg/m²/dan i bolusom fiziološke otopine (10 ml/kg), a u slučaju hipoglikemije i bolusom 10 % glukoze (2 ml/kg) (9, 28, 30). Kada je tjelesnu površinu teško procijeniti, u hitnosti se doza hidrokortizona može odrediti i empirijski prema dobi djeteta pa se djeci do 3 godine daje 25 mg, djeci od 3–12 godina 50 mg, a djeci iznad 12 godina 100 mg hidrokortizona intramuskularno ili intravenski. Nakon inicijalne doze hidrokortizona, terapiju je potrebno nastaviti kao kontinuiranu infuziju u dozi 100 mg/m²/dan ili istu dozu raspodijeliti u 4 doze za vrijeme trajanja krize uz parenteralnu rehidraciju glukozno-elektrolitnom otopinom u svrhu održavanja intravaskularnog volumena te nadoknade glukoze

i natrija (5 % otopina glukoze / 0,9 % otopina NaCl-a, glukosalina I, prema dnevnim potrebama) (Slika 1). Po stabilizaciji djetetova stanja, dozu hidrokortizona treba postepeno smanjivati tijekom 2–3 dana do doze održavanja koja se može primjenjivati na usta (9, 16).

ŠTO MOŽEMO UČINITI BOLJE?

Liječnici, pedijatri, u vrijeme zbrinjavanja akutne bolesti ili traume u djeteta trebaju biti svjesni da kronična supstitucijska terapija hidrokortizonom označava postojanje AI u tog djeteta, kao i vjerojatno postojanje AI u svakog djeteta koje ima ili je nedavno prekinulo kroničnu glukokortikoidnu terapiju. U te djece moramo biti spremni korigirati dozu njihove postojeće terapije ili primijeniti stres doze hidrokortizona.

U svrhu smanjivanja morbiditeta i mortaliteta povezanog s AI, prilikom propisivanja glukokortikoida u liječenju svaki liječnik treba imati na umu primjenu najniže moguće doze koja omogućuje kontrolu simptoma. Kada god je moguće, glukokortikoidnu terapiju treba primjenjivati jednom dnevno, po mogućnosti ujutro kako bi se minimizirala mogućnost supresije HHA osi (20). Treba biti svjestan rizika razvoja AI u djece koja imaju povećan rizik za njezin razvoj treba povremeno učiniti probir na AI, iako nema simptoma koji bi na nju upućivali (20, 25). Obitelji oboljele djece treba educirati o prepoznavanju situacija koje zahtijevaju primjenu stres doza glukokortikoida, kao i o njihovom načinu primjene te o potrebi traženja hitne medicinske pomoći (15, 20, 31).

Skraćenice:

AI	– insuficijencija nadbubrežnih žlijezda/adrenalna insuficijencija (engl. <i>adrenal insufficiency</i>)
ACTH	– adrenokortikotropni hormon (engl. <i>adrenocorticotrophic hormone</i>)
APS	– autoimuni poliglandularni sindrom (engl. <i>autoimmune polyglandular syndrome</i>)
CRH	– kortikotropin oslobađajući hormon (engl. <i>corticotropin releasing hormone</i>)
HHA	– hipotalamo-hipofizno-adrenalna (engl. <i>hypothalamo-hypophyseal adrenal</i>)
KAH	– kongenitalna adrenalna hiperplazija
MC2R	– melanokortinski receptor – 2 (engl. <i>Melanocortin 2 receptor</i>)
MSH	– hormon koji stimulira melanocyte (engl. <i>melanocyte-stimulating hormone</i>)

MRAP – akcesorni protein melanokortinskog receptora – 2 (engl. *Melanocortin 2 Receptor Accessory Protein*)

npr. – na primjer

NŽ – nadbubrežne žlijezde

POMC – proopiomelanokortin (engl. *proopiomelanocortin*)

SIADH – sindrom neprimjernog lučenja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*)

LITERATURA

- Buğrul F, Murat NÖ. Treatment and follow-up of non-stress adrenal insufficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2025;17(Suppl 1):91–9.
- Beuschlein F, Else T, Bancos I, Hahner S, Hamidi O, van Hulsteijn L, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2024;190:G25–51.
- El-Matary W, Carroll MW, Deslandres C, Griffiths AM, Kuenzig ME, Mack DR, et al. The 2023 impact of inflammatory bowel disease in Canada: Special populations—children and adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol* 2023;6:S35–44.
- Bansal N, Goyal A, Duong T, Patel S, Ishak A. A comprehensive overview of juvenile idiopathic arthritis: From pathophysiology to management. *Autoimmun Rev*. 2023; 22:103337.
- Holsboer F, Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annu Rev Psychol*. 2010;61:81–109, C1–11. doi:10.1146/annurev.psych.093008.100321.
- McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015;18:1353–63. doi:10.1038/nn.4086.
- Leistner C, Menke A. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol*. 2020;175:55–64.
- Tafet GE, Nemeroff CB. The links between stress and depression: psychoneuroendocrinological, genetic, and environmental interactions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2016;28:77–88.
- Kilberg MJ, Vogiatzi MG. Adrenal Insufficiency in Children. In: Feingold KR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2024.
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. Chapter: The Adrenal Cortex and Adrenocortical Hormones.
- Gallo-Payet N, Martinez A, Lacroix A. Editorial: ACTH action in the adrenal cortex: From molecular biology to pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:101.
- Webb TR, Chan L, Cooray SN, Cheetham ME, Chapple JP, Clark AJL. Distinct melanocortin 2 receptor accessory pro-

- tein domains are required for melanocortin 2 receptor interaction and promotion of receptor trafficking. *Endocrinology* 2009;150:720–6.
13. Cay M, Ucar C, Senol D, Cevirgen F, Ozbag D, Altay Z, et al. Effect of increase in cortisol level due to stress in healthy young individuals on dynamic and static balance scores. *North Clin Istanbul* 2018;5:295–301.
 14. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA*. 1999;282:671–6.
 15. Nachawi N, Li D, Lansang MC. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency and glucocorticoid withdrawal syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2024;91:245–55.
 16. Bowden SA, Henry R. Pediatric adrenal insufficiency: diagnosis, management, and new therapies. *Int J Pediatr*. 2018;2018:1739831.
 17. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364–89.
 18. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations. *Nat Genet*. 1998;19:155–7.
 19. Kamoi K, Tamura T, Tanaka K, Ishibashi M, Yamaji T. Hyponatremia and osmoregulation of thirst and vasopressin in adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1584–8.
 20. Ahmet A, Rowan-Legg A, Pancer L. Adrenal suppression from exogenous glucocorticoids: Recognizing risk factors and preventing morbidity. *Paediatr Child Health*. 2021;11;26:242–54. doi: 10.1093/pch/pxab015.
 21. Jonetz-Mentzel L, Wiedemann G. Establishment of reference ranges for cortisol in neonates, infants, children and adolescents. *Clin Chem Lab Med*. 1993;31:525–30.
 22. Coshway LK, Indyk JA, Bowden SA. Repeating ACTH Stimulation Test Is Necessary to Diagnose ACTH Deficiency in Neonatal Hypopituitarism With Initial False Negative Result. *Glob Pediatr Health*. 2014;1:2333794X14563385. doi: 10.1177/2333794X14563385.
 23. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364–89.
 24. Claahsen - van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia – current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev* 2022;43:91–159. doi: 10.1210/edrv/bnab016.
 25. Improda N, Chioma L, Capalbo D, Bizzarri C, Salerno M. Glucocorticoid treatment and adrenal suppression in children: current view and open issues. *J Endocrinol Invest* 2025;48:37–52.
 26. Holterhus P-M, Kulle A, Till A-M, Stille C, Lamprecht T, Vieth S, et al. Pilot study shows suppression of mineralocorticoid precursors under high-dose glucocorticoid therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Endocr Connect* 2023;12.
 27. Miller BS, Spencer SP, Geffner ME, Gourgari E, Lahoti A, Kamboj MK, et al. Emergency management of adrenal insufficiency in children: advocating for treatment options in outpatient and field settings. *J Investig Med* 2020;68:16–25.
 28. Bowden SA, Connolly AM, Kinnett K, Zeitler PS. Management of adrenal insufficiency risk after long-term systemic glucocorticoid therapy in Duchenne muscular dystrophy: Clinical practice recommendations. *J Neuromuscul Dis* 2019;6:31–41.
 29. Maguire AM, Biesheuvel CJ, Ambler GR, Moore B, McLean M, Cowell CT. Evaluation of adrenal function using the human corticotrophin-releasing hormone test, low dose Synacthen test and 9am cortisol level in children and adolescents with central adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:683–91.
 30. Mushtaq T, Ali SR, Boulos N, Boyle R, Cheetham T, Davies JH, et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes consensus guidance. *Arch Dis Child* 2023;108:871–8.
 31. Çamtosun E, Sangün Ö. Treatment and prevention of adrenal crisis and family education. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2025;17:80–92.

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Lana Njavro, dr. med.

Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klaićeva 16, 10000 Zagreb

e-mail: lananjavro@yahoo.com

SUMMARY

Adrenal insufficiency and stress-management in a child on chronic glucocorticoid therapy

Anita Špehar Uroić, Lana Njavro

Adrenal insufficiency is a frequently underestimated disorder that, if unrecognized, increases the risk of adverse outcomes during acute illnesses and diagnostic or therapeutic interventions. The rising incidence of chronic diseases commonly treated with glucocorticoids has made iatrogenic adrenal insufficiency a significant concern even within the pediatric population.

The aim of this paper is to emphasize the importance of acknowledging and promptly recognizing signs of adrenal insufficiency in children, both in those receiving chronic hydrocortisone replacement therapy for previously diagnosed adrenal insufficiency and in those on long-term glucocorticoid therapy in whom adrenal insufficiency may remain undetected.

Through a systematic review and analysis of relevant scientific literature, clinical guidelines, and textbooks, we provide an overview of the pathophysiology underlying adrenal insufficiency, its recognition, and management, with special emphasis on adrenal insufficiency induced by chronic glucocorticoid therapy. By synthesizing available recommendations and guidelines, we outline strategies for identifying risk factors for adrenal insufficiency, offer management recommendations for acute illness and stress, and propose guidance for the safe tapering and discontinuation of chronic glucocorticoid therapy.

Raising awareness of iatrogenic adrenal insufficiency in children treated with long-term glucocorticoids, recognizing that these patients are unable to mount an adequate stress response, and educating physicians and caregivers on timely action in emergencies are fundamental steps toward reducing the risk of severe complications.

Keywords: ADRENAL INSUFFICIENCY; GLUCOCORTICOIDS; HYDROCORTISONE; RISK FACTORS