

AKÚTNE STAVY V ENDOKRINOLÓGII

Iveta Kalafutová

Endokrinologická ambulancia, Bratislava

Akútne stavy v endokrinológii sú predovšetkým klasickými hyperfunkčnými a hypofunkčnými hormonálnymi syndrómami, ktoré bezprostredne ohrozujú život pacienta a ktoré majú jasný patofyziologický a klinický obraz. Obyčaje bývajú vyvolané kombináciou dvoch faktorov: rýchlosťou a intenzitou vzniku poruchy tvorby príslušného hormónu, prítomnosťou súčasného neendokrinného ochorenia.

Kľúčové slová: endokrinné systémové ochorenia, tyreotoxická kríza, myxedémová kóma, hypopituitárna apoplexia, hypopituitarizmus, adrenokortikálna kríza.

Via pract., 2007, roč. 4 (5): 252–254

Úvod

Medzi „klasické“ akútne stavy v endokrinológii je najčastejšie zaradovaných nasledovných 5 hyperfunkčných, resp. hypofunkčných hormonálnych syndrémov:

- tyreotoxická kríza,
- myxedémová kóma,
- akútna adrenokortikálna kríza,
- akútny hypopituitarizmus.

Do širších prehľadov sú zaradované aj akútne hypoglykemické a hypoglykemické stavy v diabetológii, akútne poruchy elektrolytovej rovnováhy, hyperkalcie-mické a hypokalcie-mické akútne syndrómy.

Všeobecne, akýkoľvek stresový podnet, resp. akékoľvek neendokrinné ochorenie vyvolá špecifickú odpoveď organizmu na podnety ohrozujúce jeho homeostázu. Uvoľnením zápalových mediátorov a ďalších metabolických faktorov do systémovej cirkulácie sa aktivujú lokálne senzorké vlákna typu C, ktoré zase cestou nervového vegetatívneho systému aktivujú neuroendokrinnú odpoveď s imunomodulačnými a mikrovaskulárnymi vlastnosťami.

Tyreotoxická kríza

Patogenéza

Pri vzniku tyreotoxické krízy sa uplatňujú:

- zvýšená ponuka tyreoidálnych hormónov v cirkulácii,
- zvýšená stimulácia sympato-adrenálneho systému s jeho priamym a synergistickým pôsobením pri excese tyreoidálnych hormónov,
- štartovací mechanizmus je často spôsobený zlyhaním ochranných mechanizmov – blok tkanivových dejodáz – pri inom netyreoidálnom ochorení, predovšetkým odlišnou odpoveďou cieľových tkanív.

Napokon dochádza k typickým zmenám: excesívnej lipolýze, oxidácii voľných mastných kyselín, k zvýšeniu nárokov na dodávku kyslíka tkanivám, k zníženiu účinnosti mitochondriálnej oxidatívnej fosforylácie, zvýšeniu termogenézy a tak k zlyhaniu

vitálne dôležitých orgánov – predovšetkým kardiovaskulárneho systému a CNS.

U mladších pacientov vzniká najčastejšie na pozadí autoimúneho postihnutia Graves-Basedovského typu štítnej žľazy, u starších skôr vplyvom netyreoidálnych provokujúcich faktorov. Uvádza sa mortalita 30 – 50 %.

Klinický obraz a laboratórna diagnostika

- hyperpyrexia (vypuňovaná termogenéza) s potným, vazodiláciou,
- neuropsychické zmeny (agitácia, delírium, tremor, kŕče, psychotické stavy, resp. pri atypickom priebehu u starších pacientov alebo u detí apatická forma s letargiou, adynamiou až stuporom),
- pri dlhšie trvajúcej tyreotoxikóze, viac u mužov, je prítomná aj rhizomyelická amyotrofia s adynamiou,
- gastroenterologická symptomatológia – nauzea, hnačka, ikterus, abdominálna bolesť, niekedy imitujúca akútnu príhodu,
- sínusová tachykardia a fibrilácia predsiení, skrátenie QT intervalu na EKG, zvýšená systola pri normálnej až nižšej diastole,
- známky metabolického katabolizmu, zvýšené fT₄, fT₃, znížené TSH.

Terapia

Liečba sa má sa vykonávať na jednotke intenzívnej starostlivosti interného oddelenia. Nešpecifické všeobecné opatrenia:

- prísun kyslíka, ochladzovanie pacienta zábalmi, z antipyretik použiť acetaminofen, paracetamol (salicylany sú nevhodné),
- náhrada tekutín (3 – 5 litrov infúzných roztokov s 5 – 10 % glukózou) a elektrolytov, proteoenergetická výživa, náhrada vitamínov (hlavne B1), pri agitovanosti fenobarbital,
- liečba kardiálnej dekompenzácie (liečba betaadrenergými blokátormi, ktoré zmiernia kardiovaskulárne príznaky ako aj konverziu T₄/T₃ v cieľových tkanivách, ak nie sú prítomné kon-

traindikácie. Kardioselektívne beta-blokátory nie sú zvlášť účinné, elektrická kardioverzia pri fibrilácii predsiení býva obyčajne neúčinná, pri dávkovaní antikoagulačnej liečby treba voliť nižšie dávky pre ich zvýšenú účinnosť),

- treba podávať širokospektrálne antibiotiká, často je v pozadí infekcia.

Špecifická liečba:

1. inhibícia zvýšenej sekrecie a syntézy tyreoidálnych hormónov, blokáda uvoľňovania zásob aplikáciou jódoých preparátov – KJ (Lugolov roztok), rtg kontrastných látok (acidum iopanicum) alebo amiodaronu v odporúčenej dennej dávke 0,2 – 2 g jódu a najlepšie parenterálne. Ak je pacient alergický na jód, podáva sa lí-tium karbonát 300 mg á 6 hodín, liečba tiokyanátom a perchlorátom bola pre nízku účinnosť a rizikovosť zanechaná. Zníženie produkcie tyreoidálnych hormónov – propyltiouracil per os (v nazogastrickej sonde) 150 mg á 6 hod (Propycil), oproti thiamazolu (Carbimazol) má výhodu aj pre čiastočnú blokádu konverzie T₄/T₃, methimazol i. v. (Favistan) nie je momentálne u nás registrovaný. Je však potrebné zdôrazniť, že jód môže nasledovať najskôr 1 – 3 hodiny po podaní tyreostatika, lebo inak dôjde k zvýšeniu zásob tyreoidálnych hormónov!
 2. paušálne podávanie glukokortikoidov – pri metabolickom strese dochádza rýchlo k vyčerpaniu adrenokortikálnej rezervy, je dokázaný zrýchlený klírens a tiež znížená väzba glukokortikoidov na tkanivové receptory pri tyreotoxické kríze. Iniciálne sa podáva 300 mg hydrokortizonu i. v., potom 100 mg á 6 hodín, resp. dexametazon v príslušných dávkach. Po zvládnutí krízy ich treba postupne do 10 dní vysadiť.
- Nasleduje jediný cieľ – dosiahnutie prijateľnej kompenzácie pacienta pre možnosť definitívnej chirurgickej liečby. Rádioelimičná liečba je obyčajne

riziková a najmä po predchádzajúcom podaní jódu aj nerealizovateľná.

Myxedémová kríza

Patogenéza

Myxedémová kóma vzniká najčastejšie v dôsledku dlhodobej, ale nerozpoznanej a neliečenej hypotyreózy. Vyskytuje sa často v zimnom období, u starších osamelých žien. Bezprostredným spúšťačom býva interkurentné ochorenie a/alebo vynechanie substitučnej liečby. Uvádza sa mortalita okolo 25 %.

Ide o komplexný metabolický syndróm s multiorgánovým postihnutím, v centre ktorého je pokles cirkulujúceho T4 a najmä tkanivového T3. Deficit T3 priamo ovplyvňuje CNS, saturáciu kyslíkom v cieľových tkanivách, spomaľuje oxidatívnu fosforyláciu, termogenézu, spôsobuje hypoadrenergny stav (klesá odpoveď tkanív na beta-adrenergnú stimuláciu, ale alfa-adrenergná je nezmenená), čo vedie k zníženiu inotropie, chronotropie a zníženiu ejekčnej frakcie srdca. Toto pri súčasne zvýšenom periférnom odpore vedie k výraznému poklesu minútového objemu, k poklesu krvného tlaku až k smrti.

Klinický obraz a laboratórna diagnostika

- hypotermia, rektálna telesná teplota je často nižšia ako 30 °C,
- alterovaný mentálny stav (rôzne typy kvalitatívnych a kvantitatívnych porúch vedomia),
- periférna vazokonstrikcia, studená, suchá, bleďá pokožka, abdominálne príznaky, (pseudooobštrukcia až ileus),
- bradykardia, znížený minútový objem, periférna rezistencia,
- myxedém, výpotok v telesných dutinách aj pre hyponatriémiu,
- normocytická alebo makrocytová anémia, niekedy aj granulocytopenia,
- hyponatriémia, hypoglykémia, zvýšená kreatinémia, zvýšené vyplavovanie cytoplazmatických enzýmov,
- znížená voltáž na EKG, predĺženie QT intervalu, sínusová bradykardia, AV blok,
- hypoxia, hyperkapnia,
- zvýšené TSH, znížené FT4.

Terapia

Liečbu zahajujeme tiež ihneď, aj pri nejstej diagnóze. Vychádzame z predpokladu, že bežná dávka tyreoidálnych hormónov nie je pre eutyreoidálne chorého škodlivá. Pacient patrí na jednotku intenzívnej liečby.

Nešpecifická liečba:

- zaistenie vitálnych funkcií: tracheálna intubácia s ventilačnou podporou, centrálné meranie venózneho tlaku, pri hemodynamicky závažnej

bradykardii kardiostimulácia, v prípade nemého infarktu myokardu a obehovej instability Swanov-Ganzov katéter,

- volumová náhrada pri hypovolémii, pri hematokrite pod 0,20 transfúzia plnej krvi alebo erytrocytovej masy, v infúziách podávame aspoň 120 – 150 g glukózy denne, čo je nevyhnutné pre správnu konverziu T4 na T3 v tkanivách, ale vyhybať sa prevodneniu,
- vyhybať sa sedatívam pre útlm dýchacieho centra,
- asymptomatickú dilučnú hyponatriémiu neliečime, pri hodnotách pod 125 mmol/l a krčových stavoch sa podáva hypertonický roztok NaCl,
- telesnú teplotu nezvyšujeme aktívne, len teplými prikrývkami pri izbovej teplote,
- antibiotické krytie.

Špecifická liečba:

Špecifická liečba je substitučná – podanie preferovane i. v. levotyroxínu iniciálne bolus 2 – 3 µg/kg počas 5 minút, ďalej 50 – 100 µg denne, alternatívnu liečbou najmä pre absenciu intravenózneho preparátu je opakované perorálne podanie tabletkového tyroxínu žalúdočnou sondou alebo mikroklyzmou (á 100 – 200 mg), hydrokortizón 100 mg i. v. ešte pred podaním tyroxínu, potom á 8 hodín s postupným znižovaním, fludrokortizón pri súčasnom hypokortizme s ťažkou hyponatriémiou a hypotóniou.

V prípade myxedémovej kómy ide prevažne o diagnózu per exclusionem, preto má prednosť nešpecifická liečba pred kauzálnou substitučnou liečbou. Po nasadení substitučnej liečby treba dokonca očakávať demaskovanie súčasných iných závažných ochorení. Po prechode na definitívnu substitučnú liečbu treba pacienta ešte monitorovať pravidelne každý mesiac a dbať aj o edukáciu a spoluprácu jeho okolia.

Akútna adrenokortikálna kríza

Patogenéza

V minulosti prevládala výskyt u mužov, a to v dôsledku tuberkulózneho postihnutia nadobličiek, v poslednom období patrí prevažne ženám, prevažne v dôsledku autoimúneho postihnutia, často vzniká u pacientov s AIDS, môžu ju potencovať lieky blokujúce steroidogénu alebo zvyšujúce metabolickú degradáciu kortikoidov.

Primárna adrenokortikálna kríza (addisonská kríza) býva spôsobená buď akútnym zlyhaním adrenokortexu bez predchádzajúcej anamnézy deštrukciou viac ako 90 % tkaniva oboch nadobličiek alebo dekompenzáciou známej (alebo nerozpoznannej) chronickej adrenálnej insuficiencie pri inej záťažovej

situácii. Výpadok sa týka tvorby kortikoidov, adrenálnych androgénov a aj aldosterónu. **Sekundárna adrenokortikálna kríza** môže vzniknúť ako dôsledok hypofyzárno-hypotalamických syndrémov, výpadkom CRH (kortikoliberínu), POMC (proopiomelanokortikotropínu ako prekurzora ACTH) a ACTH.

Príčiny primárnej adrenokortikálnej (addisonskej) krízy

- autoimúna adrenalitída (izolovaná alebo asociovaná),
- infekčná adrenalitída (TBC, AIDS, mykóza)
- kongenitálne ochorenie (adrenoleukodystrofia, kongenitálna adrenálna hyperplázia so solnou poruchou),
- bilaterálna hemorágia do nadobličiek,
- tumorózna infiltrácia,
- bilaterálne adrenalektómia,
- medikamentózne navodená kríza (Ketokonazol, Mitotan, Aminoglutethimid, Etomidat, Suramin) (4).

Príčiny sekundárnej adrenokortikálnej krízy

- hypofyzárne tumory, iné tumory v hypotalamo-hypofyzárnej oblasti (kraniofaryngeóm, meningeóm, metastázy),
- radiácia v uvedenej oblasti,
- lymfocytárna hypofyzitída (izolovaná alebo v rámci autoimunoendokrinopatie),
- pituitárna apoplexia (Sheehanov syndróm),
- hypofyzárna infiltrácia (tuberkulóza, sarkoidóza, Wegenerova granulomatóza),
- trauma CNS,
- jatrogénna kríza – po dlhobodej systémovej terapii glukokortikoidmi,

Klinický obraz a laboratórna diagnostika

Najčastejšie klinické symptómy v poradí: asténia, únavnosť, abdominálna bolesť a dyspepsia, febrilita, hypotónia – sú prevažne nešpecifické. Až 64 – 84 % pacientov má psychiatrické symptómy (apatia, depresia, paranoidné a schizoidné správanie, sklon k sebapoškodzovaniu), čo sa vysvetľuje hypoglykémiou, zmenami neurotransmisie, zrejme však ide o multifaktoriálne poškodenie CNS (3).

V **prípade primárnej insuficiencie** sa príznaky špecificky viazajú na **deficit**:

- glukokortikoidov: únava, nechutenstvo, úbytok hmotnosti, nevoľnosť, abdominálna bolesť a dyspepsia, myalgie, febrilita, anémia, lymfocytóza, eozinofília, vzostup TSH, hyperkalcémia, hypoglykémia,
- mineralokortikoidov: hypotónia, hyponatriémia, hyperkaliémia, chuť na slané,
- androgénov: preriedenie ochlpenia,

Naopak, zo zvýšenej produkcie ACTH a POMC vznikajú hyperpigmentácie (4).

V prípade **sekundárnej insuficiencie**:

- deficit glukokortikoidov a nadobličkových androgénov,
- deficit tvorby ACTH a POMC – alabastrovo bledá pokožka (4),
- systém renin-angiotenzín-aldosterón nie je porušený.

Špecifické laboratórne vyšetrenia – sérum sa odoberie pred zahájením terapie na určenie bazálnych hladín kortizolu (je znížený), ACTH (je znížený v prípade sekundárneho a zvýšený v prípade primárneho hypokorticismu), DHEA-S (je znížený), eventuálne, hladiny aldosterónu a plazmatickej renínovej aktivity sú normálne pri sekundárnom hypokorticisme. Skrátenej ACTH test v prípade akútneho stavu niet kedy realizovať, navyše u nás nie je momentálne preparát i. v. 1 – 24 ACTH (Synacthen) zaregistrovaný.

Terapia

Urgentné opatrenia:

- zaistenie venózneho prístupu (centrálny venózny katéter) s odberom krvi na laboratórne vyšetrenia,
- bolus 100 – 300 mg hydrokortizónu i. v. alebo 8 – 10 mg preparátu i. v. dexametazónu, následne aplikujeme infúznou Y spojkou 2 – 3 litre fyziologického roztoku s pridaním asi 60 ml 40 % glukózy počas prvých 6 – 8 hodín za monitorovania kardiopulmonálneho stavu a centrálného venózneho tlaku, potom rýchlosť infúzie znižujeme a pomer fyziologického roztoku s glukózou riadime podľa mineralogramu,
- pokračujeme podávaním i. v. hydrokortizónu 100 mg á 6 hodín,
- pri prolongovanej hypotenzii (1), ak sa TK rýchlo neupravuje, treba myslieť aj na inú príčinu hypotenzie (3).

Následné opatrenia:

- pátrame po vyvolávajúcej príčine a liečime ju,
- infúzie fyziologického roztoku s glukózou riadime ďalej aj podľa príjmu per os, pri prechode na

perorálnu substitúciu hydrokortizónu pridávame mineralokortikoid pri primárnom hypokorticisme a pri prerušení infúzie NaCl.

Najdôležitejšia je prevencia krízy pri známom hypokorticisme edukáciou pacienta a jeho ošetrojúceho lekára o potrebe úpravy substitučnej dávky hydrokortizónu pri interkurentnom ochorení, zvýšenej fyzickej alebo psychickej záťaži. Pacienti by mali mať vždy pri sebe preukaz addisonika s terapiou a kontaktmi.

Hypopituitárna kóma, hypopituitárna apoplexia

Príčiny hypopituitárnej kómy sa kryjú s príčinami sekundárneho hypokorticismu ako je uvedené vyššie a vzniká manifestovaním sa pri náhlejšej stresovej situácii (infekt, úraz, cievna príhoda, operácia...) u známeho chronického kompenzovaného hypopituitarizmu alebo má náhly vznik pri hypopituitárnej apoplexii (krvácenie do hypofyzárnych adenómov, iných tumorov v tejto oblasti, krvácenie alebo „infarktácia“ hypofýzy, trauma CNS, diagnostické invazívne procedúry, použitie mimotelového obehu, požitie antikoagulačnej alebo fibrinolytickej terapie, rádioterapie...).

Klinické príznaky

Často ide o dramatický obraz s neurologickou symptomatológiou, objavujú sa bolesti hlavy, najmä frontálne a periorbitálne, niektoré očné príznaky, alterácia psychického stavu, kvantitatívne poruchy vedomia, abnormality termoregulácie vzhľadom na

blízkosť hypotalamických centier, ostatné príznaky sú ako pri sekundárnom hypokorticisme.

Diagnostika

- zobrazovacie metódy (CT, MR),
- laboratórne vyšetrenia a ostatné ako v prípade sekundárneho hypokorticismu, častá hyperprolaktinémia, možné známky diabetes insipidus pri poškodení neurohypofýzy, napokon až panhypopituitarizmus.

Terapia

- v prípade ťažkého dramatického priebehu eventuálne neurochirurgický výkon podľa vyvolávajúcej príčiny,
- konzervatívny postup – zahájenie antiedematózneho liečby a bolusovej substitučnej liečby vyššími dávkami i. v. preparátu dexametazónu s následným neurochirurgickým zákrokom po stabilizácii pacienta, predošetkým pri nelepšiacej sa intrakraniálnej hypertenzii alebo kompresii chiazmy opticum a nervus opticus,
- substitučná liečba hypopituitarizmu, predošetkým sekundárneho hypokorticismu,
- liečba diabetes insipidus,
- v chronickom priebehu následne včasná liečba panhypopituitarizmu, v súčasnosti hlavne centrálnou hypotyreózy a centrálnou hypogonadizmu.

MUDr. Iveta Kalafutová

Endokrinologická ambulancia, n.z.z.
Švabinského 15 a 17, 851 01 Bratislava
e-mail: iveta.kalafutova@orangemail.sk

Literatúra

1. Kreze A, Langer P, Klimeš I, Stárka L, Payer J, Michálek J. Všeobecná a klinická endokrinológia. Bratislava: Press; 2004: 871–881.
2. Greenspan FS, Baxter JD. Basic & Clinical Endocrinology, a LANGE medical book, fourth edition: 97–342.
3. Stárka L a kol. Aktuální endokrinologie. Vybrané kapitoly ze současné aktuální problematiky endokrinologie. Maxdorf 1999: 83–107.
4. Hahner S, Arlt W, Allolio B. Die Nebennierenkrise, diagnostisches und therapeutisches Management der akuten Nebennierenrindeninsuffizienz. Internist 2003: 1243–1251.
5. Agha A, Thorton E, O’Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CHJ. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 89; 2004: 5987–5992.
6. Sibal L, Ball SG, Conolly V, James RA, Kane P, Kelly VF, Kendall-Taylor P, Mathias D, Perros P, Quinton P, Vaidya B. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases, Pituitary 7 (3); 2004: 157–163.
7. Cohan P, Wang C, McArthur DL, Cook SW, Dusick JR, Armin B, Swerdloff R, Vespa P, Muizelaar JP, Cryer HG, Christensenon PD, Kelly DF. Acute secondary insufficiency after traumatic brain injury: a prospectif study. Crit Care Med 2006, Feb. 34 (2): 583–584.