

Môžu klinické príznaky gastroenterologického traktu maskovať život ohrozujúci stav?

MUDr. Edit Rajzák¹, doc. MUDr. Ľudmila Košťálová CSc.², MUDr. Eva Bereczková³, MUC. Réka Rajzák⁴,
prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH²

¹Detské oddelenie NsP Dunajská Streda, a. s. – Svet zdravia

²2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

³Ambulancia pediatrickej endokrinológie, NsP Dunajská Streda, a. s. – Svet zdravia

⁴Semmelweis University, Faculty of Medicine, Budapest

Výskyt klinických príznakov v pediatrickej praxi ako nauzea, vracanie, nechutenstvo, hnačky, bolesti brucha všeobecne pripisujeme chorobám tráviaceho traktu. V tomto článku opisujeme kazuistiku 9-ročného chlapca, ktorý v priebehu 2 mesiacov bol opakovane ambulantne ošetrovaný pre nauzeu a vracanie. Počas tejto periódy – 2 mesiacov – došlo k celkovému zhoršeniu jeho klinického stavu. Prvýkrát bol hospitalizovaný pre dyspeptický syndróm, po rehydratačnej a symptomatickej liečbe sa rýchlo zotavil. Dva mesiace po prvej hospitalizácii bol prijatý pre celkové zhoršenie klinického stavu, keď okrem vracania mal zvýšenú únavu, úbytok na hmotnosti, zmeny psychického stavu a nadmerné solenie stravy. Po dôkladnej anamnéze, po zhrnutí klinických príznakov, po vyhodnotení laboratórnych parametrov sme stav uzavreli ako Addisonovu chorobu.

Kľúčové slová: autoimunitný polyglandulárny syndróm (APS), Addisonova choroba, celiakia, autoimunitná tyreoiditída

Could clinical symptoms of the gastrointestinal tract disguise a life threatening condition?

In paediatric practice encountering symptoms such as nausea, vomiting, lack of appetite, diarrhoea, abdominal pain are generally associated with and credited to maladies of the gastrointestinal tract. This paper focuses on a case study of a nine-year-old boy tracing the causal background of his deteriorating condition. Within a period of two months he was admitted twice for ambulatory treatment of nausea and vomiting. First he was hospitalized for impaired digestion, however upon symptomatic treatment and rehydration he quickly recovered. Two months following his first hospitalization, he was yet again admitted for aggravated albeit similar and additional symptoms such as fatigue, weight loss, emotional instability and an excessive use of salt. Given the thoroughly assessed anamnesis and study of his clinical symptoms along with the laboratory results, our team's assumption of Addison's disease had been confirmed.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, celiac disease, autoimmune thyroiditis

Pediatr. prax, 2016, 17(4): 173–175

Úvod

Addisonova choroba je závažné endokrinné ochorenie, jeden chorý pripadá približne na 100 000 obyvateľov. Môže sa prejavovať aj v detstve, pričom jeho výskyt v tomto veku je zriedkavý. Vo väčšine prípadov sa klinické príznaky vyvíjajú postupne, manifestujú sa až vtedy, keď je deštruovaných až 90 % tkaniva nadobličiek. V klinickom obraze dominuje opakované vracanie, celková slabosť a úbytok na hmotnosti, ktoré sú sprevádzané zmenou psychiky, negativizmom dieťaťa a nálezom zvýšenej pigmentácie kože a slizníc. Pri neadekvátnej liečbe môže vyústiť až do Addisonovej krízy s fatálnym koncom. V danom príspevku referujeme prípad 9-ročného chlapca, u ktorého bola diagnostika sťažená netypickými klinickým prejavmi vo včasnej fáze ochorenia.

Kazuistika

Deväťročný chlapec bol liečený ambulantne pre opakované vracanie s nauzeou, skleslosť, bolesti brucha. Pre nedostatočnú účinnosť ambulantnej liečby bol po dvoch dňoch odoslaný na hospitalizáciu na Detské oddelenie v Dunajskej

Strede s diagnózou akútnej gastritídy na rehydratačnú liečbu.

Pri anamnestickom vyšetrení sa zistilo, že dieťa je z 2. rizikovej gravidity (1x spontánny abort), pôrod bol v termíne per sectionem pre KP polohu, kriesený nebol, p. h. 4 020 g, p. d. 50 cm, bez adaptačných porúch, fototerapia pre novorodenecký ikterus, očkované podľa poradne. Do 4 rokov navštevoval imunologickú ambulanciu (nie sú presné údaje o type poruchy), bral Imunor. Matka dieťaťa je sledovaná pre reumatoidnú artritídu a je liečená metotrexátom. Otec je zdravý.

Pri prijatí na oddelenie mal chlapec príznaky stredne ťažkej dehydratácie s hyponatrémiou (121 mmol/l), hypochlorémiou (94,6 mmol/l), hypoosmolalitou plazmy (248,1 mmol/kg), draslík a glukóza boli v norme, zápalové markery boli negatívne. Bola začatá rehydratačná terapia (1/1 fyziologický roztok, Plazmalyte, 10 % glukóza, 10 % NaCl, 7,5 % KCl, Ca glukonicum, 10 % MgSO₄) podľa aktuálneho stavu iónov do úpravy stavu. Po troch dňoch hospitalizácie s dobrým per os príjmom a úprave biochemických parametrov bolo dieťa v dobrom stave prepustené domov.

Pacient bol po druhýkrát prijatý 2 mesiace po prvej hospitalizácii s podobnými príznakmi, ku ktorým sa pridružil úbytok na hmotnosti a nápadná svalová slabosť s bolesťami končatín. Matka dieťaťa dodala dôležitú informáciu, že v priebehu 2 mesiacov pacient veľmi zoslabol, ledva dôjde pešo domov zo školy, neznáša ani najmenšiu fyzickú záťaž. U chlapca, ktorý bol dovtedy aktívny, plný elánu, výborným žiakom, došlo k poklesu nielen fyzickej zdatnosti, ale aj zmene psychického stavu, stal sa precitlivý, plačlivý. Matka si tiež všimla, že v poslednom období začal jedlá nadmerne soliť, v strave preferuje slané tyčinky, chrumky, čipsy a pije len slanú minerálnu vodu (Fatru). Pri prijatí bol slabý, skleslý, subfebrilný do 38 °C, sliznice dutiny ústnej boli suché, jazyk jemne povlečený, turgor kože bol hraničný, zvýšenú pigmentáciu kože a slizníc sme nezaznamenali, kardiopulmonálne bol kompenzovaný s tendenciou k hypotenzii 80/40 mmHg, genitálie chlapčenské, Tannerove skóre G1, P1. V laboratórnych parametroch bola prítomná kompenzovaná metabolická acidóza pH 7,4; pCO₂ – 3,6 kPa; BE – 5,2 mmol/l; HCO₃ 18,2 mmol/l; s ťažkou hyponatrémiou 121 mmol/l, hypochlorémiou

93 mmol/l, hypokaliémiou 3,1 mmol/l, aniónová medzera (AG) 14,9.19,1.13,2.11,7, glykémia bola na začiatku v norme, v ďalšom priebehu sme zaznamenali tendenciu k hypoglykémii, v krvnom obraze bola mikrocytárna anémia. V priebehu hospitalizácie teploty intermitentne vystúpili do 38,5 °C. Po vynechaní infúznej terapie pacient udával znovu slabosť, mal k tendenciu k hypoglykémii, hyponatrémii, hypochlorémii, hypokaliémiu a k hypoposmolalite séra. Ortostatický test sme prerušili pre slabosť a hypotenziu. Vykonali sme CT mozgu s nálezom: širšia 4. komora a foramina Magendie a Luschka v zadnej jame, USG brucha bolo bez patologického nálezu. Realizovali sme aj vyšetrenie štítnej žľazy – TSH 7,06 mIU/l, FT4 13,9 pmol/l (norma 10,0 – 23 pmol/l), protilátky aTPO a aTG boli negatívne. Klinický stav pacienta a laboratórne nálezy nás viedli v rámci diferenciálnej diagnózy vylúčiť Addisonovu chorobu. Vyšetřili sme ranný kortizol, pričom sme zistili extrémne nízke hladiny kortizolu (4 nmol/l, norma 140 – 400 nmol/l), ACTH bolo vysoké 1 618 ng/l (norma 7,0 – 63,0 ng/l), vyšetrenie aldosterónu z technických príčin nebolo možné. Pacient dostal opakovane Hydrocortison 100 mg i. v., následne sme ho preložili na 2. detskú kliniku LF UK a DFNSP do Bratislavy, kde sa potvrdila znížená tvorba nielen glukokortikoidov, ale aj mineralokortikoidov, o čom svedčila znížená hladina aldosterónu pod 8,7 pg/ml (norma 12 – 340 pg/ml), DHEA-S bol pod 0,1 ug/dl (norma 2,8 – 85,2 ug/dl) a delta-4-androstendion – ASD – pod 0,03 ng/ml (norma: 0,1 – 0,9 ng/ml). Súčasne sme zistili prítomnosť protilátok proti nadobličkovej 21-hydroxyláze (250 IU/ml, norma do 1,0 IU/ml) a tiež proti kôre nadobličky – AGSA. Zároveň sa pátralo po poškodení ďalších endokrinných žliaz a tkanív. Našli sa vysokopozitívne protilátky proti endomyziu a transglutamináze a následná endoskopická biopsia čreva potvrdila diagnózu celiakie. Genetické vyšetrenie dokázalo prítomnosť HLA antigénov II. triedy DQ2, ktorý je prítomný u viac ako 90 % pacientov s celiakiou. Následne sa zvýšila dávka hydrokortizónu a pridala sa do liečby mineralokortikoid (Fludrokortizón). Pacient sa má dobre, pribral, vyrástol, normalizoval sa mu tlak krvi. Je na liečbe 17,5 mg hydrokortizónom a 0,1 mg fludrokortizónom pri výške 146 cm a hmotnosti 53 kg. Pri kontrolách sledujeme klinické a laboratórne prejavy ďalších ochorení, ktoré sa môžu v rámci autoimunitného polyglandulárneho syndrómu (APS) manifestovať.

Diskusia

Addisonova choroba je chronické ochorenie, ktoré prvýkrát opísal londýnsky lekár Thomas Addison v polovici 19. storočia. V minulosti

najčastejšou príčinou insuficiencie nadobličiek bola tuberkulóza, v ostatnom čase také prípadly deštrukcie sa pozorujú už len v rozvojových krajinách a tiež v pokročilom štádiu HIV infekcie.

Etiológia insuficiencie nadobličky je rôznorodá. Možnou príčinou sú tumory, eventuálne metastatické infiltračné a radiačné poškodenie, poúrazové krvácanie do nadobličiek, operačné zákroky, ťažké infekcie, septické stavy. Aj chronické mykotické infekcie môžu mať za následok insuficienciu. V novorodeneckom období jednostranné krvácanie do nadobličiek nemá žiadne klinické príznaky, ale obojstranné krvácanie môže mať vážny klinický priebeh.

K primárnej deštrukcii kôry nadobličiek dochádza najčastejšie pri autoimunitnom poškodení. Často je súčasťou polyglandulárneho autoimunitného syndrómu (APS). Pri tomto chorobnom procese z tvorby autoprotilátok sú postihnuté viaceré endokrinné žľazy autoimunitným zápalom, ktorý postupne narušuje ich funkciu, najčastejšie v zmysle hypofunkcie, zriedkavo hyperfunkciou postihnutého orgánu.

V začiatočnom štádiu ochorenia stanovíť diagnózu je veľmi ťažké, lebo klinické príznaky, ktoré vznikajú na začiatku ochorenia sú aj sprievodným príznakom iných ochorení. Klinické prejavy Addisonovej choroby vznikajú postupne. U detí skôr v popredí je nechutenstvo, vracanie, hnačky, nauzea, bolesti brucha difúzneho charakteru, čo môžeme interpretovať pri dehydratácii aj ako náhlu brušnú prírodu. Neskoršie postupný úbytok na hmotnosti s celkovou slabosťou, zmeny psychiky, zmeny nálady, nezáujem o okolie, o hračky poukazujú na chorobu. V poslednom štádiu aj nadmerné solenie môže upozorniť na ochorenie, hlavne u starších detí. U 25 % prípadov choroba sa môže prejavíť aj formou Addisonovej krízy, ťažkej hypoglykémie až kŕčmi, čo môže pripomínať príznaky epilepsie. Okrem horeuvedených klinických príznakov, v neskoršom štádiu vznikajú aj zmeny na sliznici a na koži, tzv. pigmentové škvrny až bronzové sfarbenie, keď pacient vyzerá ako dobre opálený. Hyperpigmentácia je nápadná na dlaniach, v rýhách rúk, aj na sliznici dutiny ústnej. Práve tieto kožné zmeny poukazujú v rámci diferenciálnej diagnózy na insuficienciu nadobličky.

V laboratórnej diagnóze Addisonovej choroby zistíme nízke hladiny iónov – nátría, chlórú, tendenciu k hyperkaliémiu, metabolickú acidózu, hypoglykémiu. Nízkú hladinu kortizolu verifikujeme cirkadiánnym profilom kortizolu, kde už prvá ranná vzorka vykazuje veľmi nízke hladiny, takisto aj hladina aldosterónu je nízka, pričom hladiny ACTH vykazujú vysoké hodnoty. Glukokortikoidy

Tabuľka. Klasifikácia autoimunitných polyglandulárnych syndrómov (APS) (podľa Neufelda a Blizzarda, 1981)

APS typ 1 chronická mukokutánná kandidóza, chronická hypoparatyreóza, Addisonova choroba (prítomné aspoň 2 choroby)

APS typ 2 Addisonova choroba a autoimunitná tyreopatia a/alebo diabetes mellitus 1. typu (Addisonova choroba musí byť vždy prítomná)

APS typ 3 autoimunitná tyreopatia a ďalšie autoimunitné ochorenie (okrem Addisonovej choroby, hypoparatyreózy a chronickej kandidózy)

APS typ 4 dve alebo viacej orgánovo špecifických autoimunitných chorôb (ich kombinácia nezapadá do APS 1 – 3)

zasahujú do metabolizmu živín, pomáhajú zvládať ťažké záťažové situácie, stresové stavy, zasahujú do priebehu zápalových procesov, imunitných odpovedí. Mineralokortikoidy – hlavne aldosterón zasahuje do vodného a soľného hospodárstva organizmu, udržiava normálny tlak krvi. Androgény ovplyvňujú sexuálny smer, vývoj sekundárnych pohlavných znakov. Naš pacient mal nízke bazálne hladiny kortizolu, DHEA-S s vysokou hladinou ACTH, čo jednoznačne poukazovalo na insuficienciu tvorby glukokortikoidov a mineralokortikoidov. Vysoká hladina protilátok proti 21-hydroxyláze a proti kôre nadobličky potvrdila poškodenie nadobličky autoimunitným procesom. Zároveň sme dokázali prítomnosť celiakie. Pacient je v sledovaní zatiaľ 14 mesiacov, do budúcnosti môžeme očakávať postihnutie ďalších endokrinných orgánov. Presné zatriedenie o aký typ APS ide, bude neskôr až pri postihnutí ďalšieho orgánu (tabuľka).

Pacient s Addisonovou chorobou vyžaduje celoživotnú liečbu. Nastavenie liekov je prísne individuálne, pričom lekár musí brať do úvahy jeho prácu, životný štýl, nároky kladené na organizmus počas celého dňa. Pacient musí pravidelne užívať lieky, má vedieť, že záťažové situácie – stres, iné psychické zaťaženie, infekcia, iné zmeny životných podmienok, ktoré zvyšujú nároky na organizmus, sú dôvodom na zvýšenie dávky liekov. Treba poučiť pacienta, že keď zlyháva per os príjem, napr. pri vracaní, gastritídach, musí liek dostať v injekčnej forme i. v. alebo i. m.

Načo máme upozorniť rodiča a dieťa? Takýto pacient by mal mať so sebou balík liekov pre prípad adrenálnej krízy. Treba opakovane upozorniť rodiča a pacienta, že je to chronické ochorenie, ktoré vyžaduje celoživotné užívanie liekov. Aj najmenšie zmeny subjektívnych príznakov netreba bagatelizovať, lebo môžu stať pacienta život. U detí, ktoré sú v kolektíve – materská škola, škola, treba myslieť aj na poučenie laického

personálu, čo majú robiť pre prípad Addisonovej krízy. Každý jedinec by mal nosiť so sebou malý záznamník – preukaz, kde je uvedená presná diagnóza a liečebný postup, aby privolaný zdravotný personál, ale aj laici, vedeli pacientovi pomôcť.

Ďalšia otázka je u mladých dievčat, budúcich matiek, či môžu byť gravidné. Podľa štúdií aj dievčatá, ktoré majú Addisonovu chorobu a sú dobre kompenzované, môžu byť tehotné aj donosiť plod. Samozrejme, musia ostať v rukách špecialistu, odborníka a bez problémov môžu porodiť aj per vias naturales.

Záver

Dá sa predpokladať, že podľa klinických aj subjektívnych príznakov už pri prvej hospitalizácii pacienta išlo o Addisonovu chorobu, avšak ešte z reziduálnych častí nadobličiek mal dostatočnú sekréciu hormónov na zotavenie. Boli prítomné zmeny v sérovej koncentrácii elektrolytov, kompenzovaná metabolická acidóza, avšak náš pacient mal v tomto období skôr hypokalémiu ako hyperkalémiu. V klinickom obraze sme hyperpigmentáciu nezistili, len ojediniele okolo pupka boli diskkrétne hyperpigmentované škvrny. Keďže sa predpokladal aj vývoj možného

autoimunitného polyglandulárneho syndrómu, indikovali sme ďalšie laboratórne vyšetrenia, ktorými sa potvrdila celiakia. Hormóny štítnej žľazy boli doteraz v rámci referenčných hodnôt, protilátky proti tyroidálnym antigénom ešte neboli prítomné. Pacient toho času dostáva hydrokortison a fludrokortison spolu s celiakálnou diétou. Je sledovaný v endokrinologickej ambulancii, pravidelne chodí na kontroly, je v kompenzovanom stave.

Literatúra

1. Křšek M. Pacient s adrenokortikálnou insuficienci v ordinácii internisty. *Interní medicína pro praxi*. 2011;13(4):163–166.
2. Chval J. Kazuistika nemocné s Addisonovou chorobou hospitalizované na psychiatrii. *Psychiatria pre prax*. 2005;1(1):37–38.
3. Filková M, Reptová A, Urbanová M. Addisonova choroba – úskalí diagnostiky. *Vnitřní lékařství*. XXXII. dny mladých internistů Olomouc, 30.–31. 5. 2013. *Sborník abstrakt* [online]. 2013, 59(4), 4 [cit. 2016-09-19]. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/vnitri-lekarstvi-clanek/xxxii-dny-mladych-internistu-olomouc-30-31-5-2013-sbornik-abstrakt-40613>
4. Vokurková L, Cadová M, Dvoráková E, et al. Addisonova choroba u pacienta s diabetes mellitus 1. typu. In: *Endokrinologické dny s mezinárodní účastí. XXXVIII. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Špindlerův Mlýn, 15.-17. října 2015*. 2015:106–107.
5. Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(Suppl 2):S226–S237.
6. Coco G, Dal Pra C, Presotto F, et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with

adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1637–1645.

7. Baker PR, Nanduri P, Gottlieb PA, et al. Predicting the onset of Addison's disease: ACTH, renin, cortisol, and 21-hydroxylase autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(5):617–624.

8. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci*. 2010;339(6):525–531.

9. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):297–304.

10. Husebye ES, Løvås K. Immunology of Addison's disease and premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38(2):389–405.

11. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Therapeutic strategies in adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2001;62(2):212–216.

12. O'Leary C, Walsh CH, Wieneke P, et al. Coeliac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. *QJM*. 2002;95(2):79–82.

13. Neufeld M, et al. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60:355–362.

MUDr. Edit Rajzák

Detské oddelenie NsP Dunajská Streda,

a. s. – Svet zdravia

Veľkobláhovská 1098/11, 92901

Dunajská Streda

edit.rajzak@svetzdravia.com
