

Adrenalna insuficijencija u djece i adolescenata

Prekodravac, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:037730>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Marija Prekodravac

ADRENALNA INSUFICIJENCIJA U DJECE I ADOLESCENATA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Marija Prekodravac

ADRENALNA INSUFICIJENCIJA U DJECE I ADOLESCENATA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Iva Bilić Čače, dr. med.

Komentor rada: dr.sc. Ivona Butorac Ahel, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 20. lipnja 2024. godine u/na Medicinskom fakultetu

Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.

2. doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.

3. doc. dr. sc. Ana Bosak Veršić, dr. med.

Rad sadrži 43 stranice, dvije slike, jednu tablicu i 34 literaturna navoda.

Zahvala

Hvala mami, tati i bratu što su me podržavali kroz cijelo školovanje i što su mi dali priliku da iskusim svijet sama.

Hvala što ste bili uz mene i što me nikada nećete napustiti.

Hvala prijateljima koje sam srela na putu, jer bez vas ništa ne bi bilo isto.

Dani s vama su uvijek bili Prekratki.

Kava i Pića za nas nikad dosta.

I Sve bi s vama ponovno,

Makar da samo Ručamo zajedno ili

Ležimo Radeći ništa.

Faks je gotov, a naše Prijateljstvo je tek na pola puta.

Hvala dr. sc. Butorac Ahel na vašem vodstvu i podršci tijekom pisanja diplomskog rada.

Vaša stručnost i predanost bili su ključni.

SADRŽAJ

1.	Uvod.....	1
2.	Svrha rada	3
3.	Fiziologija nadbubrežne žlijezde	4
3.1.	Kora nadbubrežne žlijezde	4
3.2.	Srž nadbubrežne žlijezde	7
4.	Adrenalna insuficijencija (AI).....	8
4.1.	Etiologija AI	9
4.2.	Etiologija primarne adrenalne insuficijencije	11
4.2.1.	Genetski uzroci.....	11
4.2.2.	Autoimuni uzroci.....	13
4.2.3.	Metabolički uzroci.....	14
4.3.	Etiologija centralne adrenalne insuficijencije	15
5.	Klinička prezentacija adrenalne insuficijencije	15
5.1.	Hiperpigmentacija	17
5.2.	Znakovi glukokortikoidne insuficijencije	18
5.3.	Znakovi mineralokortikoidne insuficijencije	19
5.4.	Znakovi insuficijencije adrenalnih androgena	21
6.	Dijagnoza adrenalne insuficijencije.....	21
6.1.	Anamneza	22

6.2.	Fizikalni pregled	23
6.3.	Dijagnostičke pretrage	24
6.3.1.	Testovi stimulacije s ACTH (Synacthen test)	25
6.3.2.	Inzulinski test (ITT)	26
6.3.3.	Ostale dijagnostičke pretrage	26
7.	Liječenje.....	27
7.1.	Nadomjesno liječenje glukokortikoidima	28
7.2.	Nadomjesno liječenja mineralokortikoidima	29
7.3.	Prilagodba doze u stanjima stresa	29
7.4.	Liječenje adrenalne krize	30
8.	Rasprava	32
9.	Zaključak.....	34
10.	Sažetak	35
11.	Summary	37
12.	Literatura.....	38
13.	Životopis	43

Popis skraćenica i akronima

AAAS- Triple A sindrom

arrayCGH - molekularna kariotipizacija

ACTH - adrenokortikotropni hormon

AI - adrenalna insuficijencija

ALD - adrenoleukodistrofija

AMN – adrenomijeloneuropatija

α -MSH - α -melanocit-stimulirajući hormon

APS tip 1 - autoimunosni poligandularni sindrom tip 1

APS tip 2 - autoimunosni poligandularni sindrom tip 2

APECED - autoimuna poliendokrinopatija-kandidijaza-ektodermalna distrofija

CAI- centralna adrenalna insuficijencija

CRH - kortikotropin-oslobađajući hormon

FGD- obiteljska glukokortikoidna deficijencija

HPA - hipotalamo-hipofizno-nadbubrežna osovina

ITT - test tolerancije na inzulin

KAH - kongenitalna adrenalna hiperplazija

LDL - lipoprotein male gustoće

MC1R - melanokortin 1 receptor

MC2R - melanokortin 2 receptor

MRAP - pomoćni protein receptora melanokortina-2

NGS - sekvenciranje nove generacije

PAI - primarna adrenalna insuficijencija

POMC - propiomelanokortin

PRA - plazma reninska aktivnost

SNS - simpatički živčani sustav

fT4 - tiroksin

TSH - tireostimulirajući hormon

1. Uvod

Nadbubrežne žlijezde su žlijezde s unutarnjim izlučivanjem koje se nalaze na gornjim polovima oba bubrega. Građene su od dva dijela, srži i kore. Srž nadbubrežne žlijezde je manji dio žlijezde i funkcijski je povezana sa simpatičkim sustavom, a luči kateholamine adrenalin i noradrenalin. Kora nadbubrežne žlijezde luči drugačiju skupinu hormona koja se naziva kortikosteroidi. Razlikujemo glukokortikoide, mineralokortikoide i androgene. Stvaranje mineralokortikoida aldosterona je pod kontrolom sustava renin-angiotenzin, dok je glukokortikoid kortizol reguliran hipotalamo-hipofizno-nadbubrežnom osovinom (engl. hypothalamic-pituitary-adrenal axis; HPA). Glukokortikoidi reguliraju imunološku, krvožilnu i bubrežnu funkciju, utječu na rast i razvoj, energetski i koštani metabolizam te na aktivnost središnjeg živčanog sustava. S druge strane, aldosteron je odgovoran za ravnotežu vode i elektrolita u organizmu na način da potiče reapsorpciju natrija i vode i ekskreciju kalija na nivou distalnih tubula bubrega. Kora nadbubrežne žlijezde izlučuje i androgene dehidroepiandrosteron (DHA), dehidroepiandrosteron sulfat (DHAS), androstendion i testosteron. Oni su odgovorni za razvoj muških sekundarnih spolnih obilježja, razvoj pubične i aksilarne dlakavosti u ženskog spola i za dozrijevanje kostiju.

Adrenalna insuficijencija (AI) je rijetko stanje koje se povezuje sa značajnim mortalitetom i morbiditetom, osim ako se ne dijagnosticira i ne liječi pravilno i pravovremeno. AI može biti posljedica niza kongenitalnih ili stečenih poremećaja hipotalamusa, hipofize ili kore nadbubrežne žlijezde. Razaranje ili disfunkcija kore nadbubrežne žlijezde uzrok je primarne AI, dok je centralna AI posljedica bolesti hipofize ili hipotalamusa (5, 25). Klinička prezentacija AI je raznolika i nespecifična. Ovisi o kojoj vrsti insuficijencije se radi, koji je steroidni sustav pogođen, je li prezentacija akutna ili kronična i o drugim morbiditetima

koje pacijent ima. Iscrpna anamneza, fizikalni pregled i raznovrsne dijagnostičke pretrage su ključ za pravodobno postavljanje dijagnoze AI (5). Nakon postavljanja dijagnoze treba odmah početi s dugotrajnom nadomjesnom terapijom glukokortikoidima sa ili bez mineralokortikoida. Smjernice ne preporučuju nadomjestak androgena (27).

2. Svrha rada

Svrha ovoga rada je prikazati trenutna saznanja o AI u pedijatrijskoj populaciji. Pregledom aktualne literature izdvojena su najnovija spoznaje o fiziologiji nadbubrežne žlijezde, opisana je etiologija primarne i centralne AI i nabrojani su načini dijagnostike i liječenja ove skupine rijetkih endokrinih bolesti.

3. Fiziologija nadbubrežne žlijezde

Nadbubrežne ili adrenalne žlijezde su parne žlijezde s unutarnjim izlučivanjem koje se nalaze na gornjim polovima oba bubrega i svaka teži oko 4-6 g. Nadbubrežna žlijezda je građena od dva glavna dijela, srži i kore. Srž nadbubrežne žlijezde čini oko 20 % žlijezde, a funkcijski je povezana sa simpatičkim sustavom. Kada simpatikus podraži srž nadbubrežne žlijezde, srž luči hormone adrenalin (epinefrin) i noradrenalin (norepinefrin). Kora nadbubrežne žlijezde luči drugačiju skupinu hormona koja se naziva kortikosteroidi (1). Kortikosteroidi se sintetiziraju iz steroida kolesterola i dijelimo ih na dvije velike skupine, glukokortikoide i mineralokortikoide. Ti hormoni su zaduženi za široku paletu procesa u ljudskom organizmu, od odgovora na stres, regulacije upale i imunoloških procesa pa sve do metabolizma ugljikohidrata, katabolizma proteina i razine elektrolita u krvi. Prikaz slojeva nadbubrežnih žlijezda i prikaz hormona koje luče nalazi se na slici 1.

3.1. Kora nadbubrežne žlijezde

Kora nadbubrežne žlijezde sastoji se od tri zone, zona glomerulosa (vanjski sloj), zona fasciculata (srednji sloj) i zona reticularis (unutarnji sloj), odgovorne za sintezu aldosterona, kortizola i androgena. Zona glomerulosa sintetizira mineralokortikoide, zona fasciculata sintetizira glukokortikoide, a zona reticularis prekursore androgena. Stvaranje mineralokortikoida aldosterona je pod kontrolom sustava renin-angiotenzin, dok je glukokortikoid kortizol reguliran HPA. Kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH) izlučuje iz hipotalamičke paraventricularne jezgre u hipofizno-portalni venski sustav kao odgovor na svjetlo, stres i druge podražaje. Zatim se veže na specifični receptor na površini stanice, melanokortin 2 receptor (MC2R), i tako potiče oslobađanje prethodno formiranog

adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i de novo transkripciju prekursora propiomelanokortin (POMC). ACTH nastaje cijepanjem POMC enzimom proprotein konvertazom-1. ACTH se onda veže na steroidogene stanice zone fasciculata i zone reticularis i tako aktivira adrenalnu steroidogenezu. Kortizol radi dvostruku negativnu povratnu spregu na HPA, tako da djeluje na hipotalamus i kortikotropne stanice prednjeg režnja hipofize, smanjujući sintezu i otpuštanje CRH i ACTH. ACTH inhibira njegovo izlučivanje putem povratnog učinka posredovanog na razini hipotalamusa. ACTH ima i trofički učinak na nadbubrežno tkivo te manjak ACTH uzrokuje atrofiju kore nadbubrežne žlijezde i smanjuje sposobnost lučenja glukokortikoida. Stoga pravilna interakcija između hipotalamusa i nadbubrežnih žlijezda ključna je za održavanje homeostaze kortizola u krvi. (27) Uz podražaj za aktivaciju steroidogeneza, potreban nam je i lipid kako bi se mogli sintetizirati hormoni. Hormoni kore nadbubrežne žlijezde su steroidi podrijetlom iz kolesterola. Stanice nadbubrežnih žlijezda mogu de novo stvarati male količine kolesterola iz acetata, no ipak 80% kolesterola koji se upotrebljava potječe iz lipoproteina male gustoće (LDL) koji se nalaze u plazmi. LDL se difundira iz plazme u međustaničnu tekućinu te se onda vežu za specifične membranske receptore stanica kore, koji se nalaze u tvorbama koje zovemo obložene jamice. Jamice se endocitozom uvuku u stanicu i onda stanični lizosomi oslobađaju kolesterol.

Hormoni kore nadbubrežne žlijezde se vežu s bjelančevinama plazme. Oko 90 do 95 % kortizola veže se za plazmatske bjelančevine, a najviše se veže s globulinom zvanim globulin koji veže kortizol ili transkortin. Zbog toga kortizol ima dug poluživot od 60 do 90 minuta. Za razliku od kortizola, samo 60 % aldosterona se veže za bjelančevine plazme. Ostalih 40 % se nalazi u slobodnom obliku, stoga aldosteron ima kratak poluživot od oko

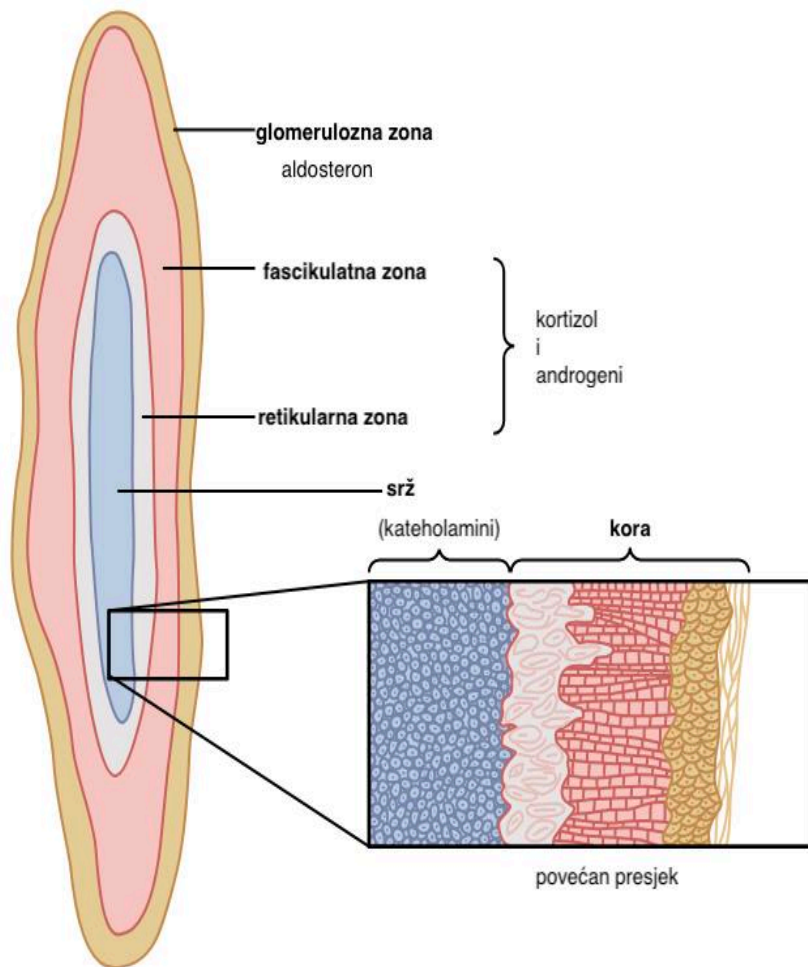
20 minuta. Hormoni kore nadbubrežne žlijezde se razgrađuju u jetri gdje se konjugiraju uglavnom s glukoronatima i u manjoj mjeri sa sulfatima. Od tih spojeva 25 % se izlučuje fecesom, a ostatak se vraća u krvotoku i filtrira se bubrežima i izlučuje mokraćom (1,2).

Procjenjuje se da je stopa endogene proizvodnje glukokortikoida kod djece između 6 i 10 mg/m²/dan, iako ovisi o dobi, spolu i pubertetu. Glukokortikoidi imaju razna djelovanje: reguliraju imunološku, krvožilnu i bubrežnu funkciju, utječu na rast i razvoj, energetski i koštani metabolizam te na aktivnost središnjeg živčanog sustava. Neke studije su pokazale da djevojčice imaju veće koncentracije kortizola u krvi od dječaka i mlađe djece. Izlučivanje kortizola slijedi cirkadijalni i niktihemeralni ritam u skladu s različitim amplitudama ACTH impulsa. Pulsevi ACTH i kortizola javljaju se svakih 30 - 120 minuta, a svoj vrhunac dosežu u vrijeme buđenja i opadaju tijekom dana, a preko noći dosežu najniže razine. U stresnim situacijama, lučenje glukokortikoida može se povećati i do 10 puta kako bi se poboljšalo preživljavanje kroz povećanu kontraktilnost srca i minutni volumen, osjetljivost na kateholamine te radnu sposobnost skeletnih mišića i dostupnost zaliha energije (27). Mineralokortikoidi povećavaju bubrežnu tubularnu reapsorpciju natrija i potiču izlučivanje kalija. Glavni mineralokortikoid, aldosteron, povećava reapsorpciju natrija i istovremeno povećava ekskreciju kalija epitelnim stanicama bubrežnih tubula, posebno u stanicama sabirnih tubula i, u manjoj mjeri, u distalnim tubulima i sabirnim kanalicima. Stoga aldosteron zadržava natrij u izvanstaničnoj tekućini, a povećava ekskreciju kalija urinom. (1, 4).

3.2. Srž nadbubrežne žlijezde

Hormoni koje otpušta srž nadbubrežne žlijezde su odgovor na akutni, kratkotrajni stres posredovan simpatičkim živčanim sustavom (SNS). Medularno tkivo se sastoji od velikih postganglijskih SNS neurona koji se zovu kromafine stanice. Kromafine stanice proizvode neurotransmitere adrenalin i noradrenalin koji su izvedeni iz aminokiseline tirozina i kemijski su klasificirani kao kateholamini. Adrenalin se proizvodi u većim količinama, otprilike 4 prema 1 u odnosu na noradrenalin, i mnogo je potentniji hormon. Adrenalin i noradrenalin se otpuštaju u direktno krvotok pa se brzo mogu distribuirati svuda po tijelu.

Izlučivanje adrenalina i noradrenalina kontrolira neuralni put koji potječe iz hipotalamusa i aktivira se kao odgovor na opasnost ili stres. Ti hormoni signaliziraju stanicama jetre i skeletnih mišića da pretvore glikogen u glukozu, što rezultira povećanjem razine glukoze u krvi. Također, povećavaju broj otkucaja srca, puls i krvni tlak kako bi pripremili tijelo da se bori protiv uočene prijetnje ili da pobjegne od nje. Šire dišne putove, podižući razinu kisika u krvi. Također potiču vazodilataciju i time dodatno povećavajući oksigenaciju važnih organa kao što su pluća, mozak, srce i skeletni mišići. Zaduženi su i za centralizaciju krvotoka odnosno vazokonstrukciju krvnih žila koje opslužuju manje bitne organe kao što su gastrointestinalni trakt, bubrezi i koža, te smanjuje neke komponente imunološkog sustava. Ostali učinci su suha usta, gubitak apetita, širenje zjenica i gubitak perifernog vida (3).



Slika 1. Lučenje hormona kore i srži nadbubrežnih žlijezda (1).

4. Adrenalna insuficijencija (AI)

AI je rijetko stanje koje se povezuje sa značajnim mortalitetom i morbiditetom osim ako se ne dijagnosticira i ne liječi pravilno i pravovremeno. Razlikujemo primarnu i centralnu AI. Primarna adrenalna insuficijencija (PAI) nastaje zbog poremećene funkcije nadbubrežne žlijezde koja može biti posljedica poremećene steroidogeneze, poremećaja u razvoju nadbubrežne žlijezde ili posljedica njene destrukcije. Stečena PAI naziva se Addisonovom bolešću. PAI pogađa 1:8 000 – 10 000 djece, no velika je vjerojatnost da mnogo više novorođenčadi i djece umre nedijagnosticirano, posebno na mjestima gdje

postoji ograničen pristup zdravstvenoj skrbi i gdje su sepsa ili drugi uzroci dječje smrtnosti visoki.

Centralna adrenalna insuficijencija (CAI) je rezultat nepravilnosti u HPA. Preciznije to su poremećaji kod kojih može biti poremećeno lučenje ACTH (sekundarna adrenalna insuficijencija) ili može postojati poremećaj u lučenju hormona koji oslobađa kortikotropin iz hipotalamusa (tercijarna adrenalna insuficijencija). Lučenje ACTH relativno je snažno u usporedbi s drugim hormonima hipofize te je deficit ACTH najrjeđe prisutan kod panhipopituitarizma i nakon zračenja središnjeg živčanog sustava. CAI može biti uzrokovana i jatrogeno. Najčešći uzrok su egzogeni steroidi koji potisnu HPA funkciju, a može se pojaviti nakon ukidanja dugotrajne steroidne terapije kod djece s bubrežnim, reumatološkim ili onkološkim bolestima (5).

4.1. Etiologija AI

Uzroci AI u djece i adolescenata su mnogobrojni i mogu biti prirođeni ili stečeni. Najčešći uzroci PAI i CAI prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Uzroci adrenalne insuficijencije (25).

Primarna adrenalna insuficijencija	Centralna adrenalna insuficijencija
Kongenitalna adrenalna hiperplazija	Kongenitalna:
Kongenitalna hipoplazija nadbubrežne žlijezde zbog genskih mutacija (npr. mutacija SF1)	1. Septo-optička displazija
Defekti peroksisoma (adrenoleukodistrofija)	2. Hipoloazija/aplazija hipofize
Bilateralno krvarenje u nadbubrežnu žlijezde u novorođenčeta	3. Ageneza kortikotropnih stanica nadubrežnih žlijezda
Krvarenje u nadbubrežnu žlijezdu u infekciji (Waterhouse-Friderichsenov sindrom)	4. POMC
Autoimuni adrenalitis (izoliran ili u sklopu APS tip 1 i 2)	Stečena: trauma, tumor mozga (kraniofaringiom), limfocitni hipofizitis, operacijski zahvat
Infekcija (tuberkuloza, gljivične infekcije, citomegalovirus, virus humane imunodeficijencije)	
Triple A sindrom	
Obiteljska deficijencija glukokortikoida	
Neosjetljivost nadbubrežne žlijezde na ACTH zbog genskih mutacija	
Toksično djelovanje lijekova (ketokonazol, aminoglutetimid, etomidate, fenitoina, fenobarbitala, rifampicin)	

4.2. Etiologija primarne adrenalne insuficijencije

PAI je obilježena deficitom kortizola, a deficit aldosterona i adrenalnih androgena može, ali i ne mora biti prisutan. Uzrok PAI ovisi o dobi. Najčešći uzrok PAI u pedijatrijskoj populaciji su nasljedne bolesti. U novorođenačko doba najčešći uzrok PAI je kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH). U adolescenata PAI je češće posljedica autoimune destrukcije nadbubrežne žlijezde. Drugi mogući uzroci PAI jesu nasljedne razvojne ili metaboličke bolesti, infekcije i krvarenja u području nadbubrežne žlijezde.

4.2.1. Genetski uzroci

KAH predstavlja skupinu autosomno recesivnih bolesti kod kojih je poremećena sinteza hormona kore nadbubrežne žlijezde zbog mutacija gena koji kodiraju enzime koji su uključeni sintezu navedenih hormona. U više od 95 % oboljelih KAH nastaje zbog manjka enzima 21-hidroksilaze, a uzrokovan je mutacijom gena CYP21A2 . Na temelju ostatne aktivnosti 21-hidroksilaze i kliničke slike bolest se može pojaviti u tri oblika - klasični oblik s gubitkom soli, klasični jednostavni virilizirajući oblik te neklasični oblik. Najteži oblik bolesti je klasični oblik s gubitkom soli koji se prezentira već u novorođenačko doba: u djevojčica odmah po rođenju dvosmislenim spolovilom, a u dječaka adrenalnom krizom u drugom tjednu života (5, 30).

Hipoplazija nadbubrežne žlijezde je rijedak uzrok AI i može nastati u nekoliko situacija:

1) kao posljedica defekata transkripcijskih faktora koji su uključeni u razvoj hipofize (mutacija HESX1, LHX4 ili SOX3 gena)

2) zbog defekata u sintezi i sekreciji ACTH (obiteljska glukokortikoidna insuficijencija, triple A sindrom)

3) kao primarni defekt u razvoju nadbubrežne žlijezde (kongenitalna adrenalna hipoplazija, IMAGE sindrom, MIRAGE sindrom)

4) u sklopu rijetkih sindroma povezanih s hipoplazijom/aplazijom nadbubrežne žlijezde, koji se nasljeđuju autosomno recesivno ili autosomno dominantno (Pallister-Hall sindrom)

5) u sklopu kromosomskih abnormalnosti (tetraploidija, triploidija, trisomija 18, trisomija 21).

Triple A sindrom ili Allgrove sindrom (AAAS) je rijedak autosomno recesivni poremećaj uzrokovan mutacijom AAAS gena. Obilježen je trijasom simptoma - alakrimijom, ahalazijom i AI zbog rezistencije na ACTH. Najraniji i najdosljedniji simptom ove bolesti je alakrimija. Ovaj sindrom još uključuje i neurološke simptome kao što su motoričke, senzorne i autonomne neuropatije, intelektualno oštećenje i sensorineuralnu gluhoću. Na koži se mogu pojaviti promjene poput dermatitisa. U sindromu je mala korelacija genotipa i fenotipa te klinički simptomi mogu varirati čak i unutar iste obitelji stoga dijagnoza ovoga sindroma je vrlo izazovna. Osim triple A sindroma postoji i 4A sindrom, u kojem četvrto A označava autonomnu disfunkciju (5, 31).

Obiteljska glukokortikoidna deficijencija (eng. familial glucocorticoid deficiency; FGD) je skupina rijetkih autosomno recesivnih poremećaja karakteriziranih neadekvatnim odgovorom stanica zone fasciculate na ACTH, što rezultira AI s izoliranim deficitom glukokortikoida, povišenim razinama ACTH i normalnim razinama mineralokortikoida.

Razlikujemo FGD tip 1 koji je uzrokovan mutacijama u genu za MC2R i FGD tip 2 koji nastaje zbog mutacija u pomoćnom proteinu receptora melanokortina-2 (MRAP). FGD tip 1 čini 25 % FGD-a slučajeva, dok FGD tip 2 čini otprilike 15-20 % slučajeva FGD-a. Prezentacija FGD tip 2 primjećuju se kod bolesnika već u novorođenačkom razdoblju, za razliku od FGD tip 1 koji se često javljanja u prvih nekoliko godina života. Najčešće su prisutni simptomi hipoglikemije koji su u novorođenačko i dojenačko doba vrlo nespecifični. Novorođenčad također mogu imati žuticu, zastoj u razvoju i vrlo rijetko prolazni neonatalni hepatitis. Starija djeca imaju raznolike simptome poput hiperpigmentacije, rekurentnih infekcija, hipoglikemije, letargije i šoka (5, 9, 32).

4.2.2. Autoimuni uzroci

Autoimuni uzroci PAI su u djece i adolescenata rijetki. PAI autoimune etiologije može biti izolirana bolest ili dio autoimunog poliglandularnog sindroma (APS), u prvom redu APS-1. APS-1 još se naziva i autoimuna poliendokrinopatija-kandidijaza-ektodermalna distrofija (engl. Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy; APECED) rijetka je autosomno recesivna bolest obilježena mukokutanom kandidijazom, endokrinopatijama i ektodermalnom displazijom. Uzrokovana je mutacijom AIRE gena. Najčešće endokrinopatije prisutne u ovih bolesnika su primarni hipoparatiroidizam i PAI. Prva klinička manifestacija bolesti je mukokutana kandidijaza koja se javlja u dojnačko doba ili u ranom djetinjstvu. Da bi se postavila klinička dijagnoza APECED-a potrebna je prisutnost najmanje dvije kliničke manifestacije: mukokutana kandidijaza, autoimuni hipoparatiroidizam ili autoimuni PAI (5). Osim navedenih autoimunih endokrinopatija, u ovih bolesnika može biti prisutno i niz drugih autoimunih bolesti kao što su autoimuna

bolest štitnjače, šećerna bolest tipa 1, primarni hipogonadizam, gastrointestinalna disfunkcija i autoimuni hepatitis (5, 11, 12).

APS-2 obilježen je prisutnošću autoimune insuficijencije nadbubrežne žlijezde s autoimunom bolešću štitnjače i/ili šećernom bolešću tipa 1. Prisutnost PAI i autoimune bolesti štitnjače u istog bolesnika naziva se Schmidtovim sindromom, a prisutnost svih triju spomenutih autoimunih bolesti u istog bolesnika naziva se Carpenterovim sindromom. Iako se APS-2 može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, najčešće se javlja u četvrtom desetljeću života (5, 13).

Izolirana PAI češća je u odraslih osoba u dobi od 25 do 45 godina, pretežito u žena, i javlja se u oko 1:20 000 ljudi. U pedijatrijskoj populaciji PAI autoimune etiologije se najčešće javlja u adolescenata. Autoimuna etiologija PAI može se potvrditi prisutnošću protutijela koja reagiraju s korom nadbubrežne žlijezde. Bolest nadbubrežne žlijezde može biti prva manifestacija autoimunog poliglandularnog poremećaja, pa je potrebno dugotrajno praćenje ovih bolesnika i probir za druga autoimuna stanja (5, 14).

4.2.3. Metabolički uzroci

Adrenoleukodistrofija (ALD) je progresivna neurodegenerativna X-vezana peroksisomalna bolest koja pogađa muški spol kao cerebralna ALD u djetinjstvu ili kao adrenomijeloneuropatija (AMN) u odrasloj dobi (15). Čak u 80% bolesnika PAI je prvi simptom bolesti. U početku može biti zahvaćena samo funkcija glukokortikoida, no disfunkcija mineralokortikoida kasnije se razvije u najmanje 50% bolesnika. Adrenalna antitijela nisu prisutna (5, 33).

Smith–Lemli–Opitz sindrom nastaje zbog defekata u 7-dehidrokolesterol reduktazi, enzimu koji je uključenu sintezu kolesterola. Poremećaj ovog enzima rezultira smanjenjem kolesterola dostupnog za steroidogenezu (5). Obilježja ovog sindroma su mentalna retardacija, dismorfične crte lica, mikrocefalija i sindaktilija.

4.3. Etiologija centralne adrenalne insuficijencije

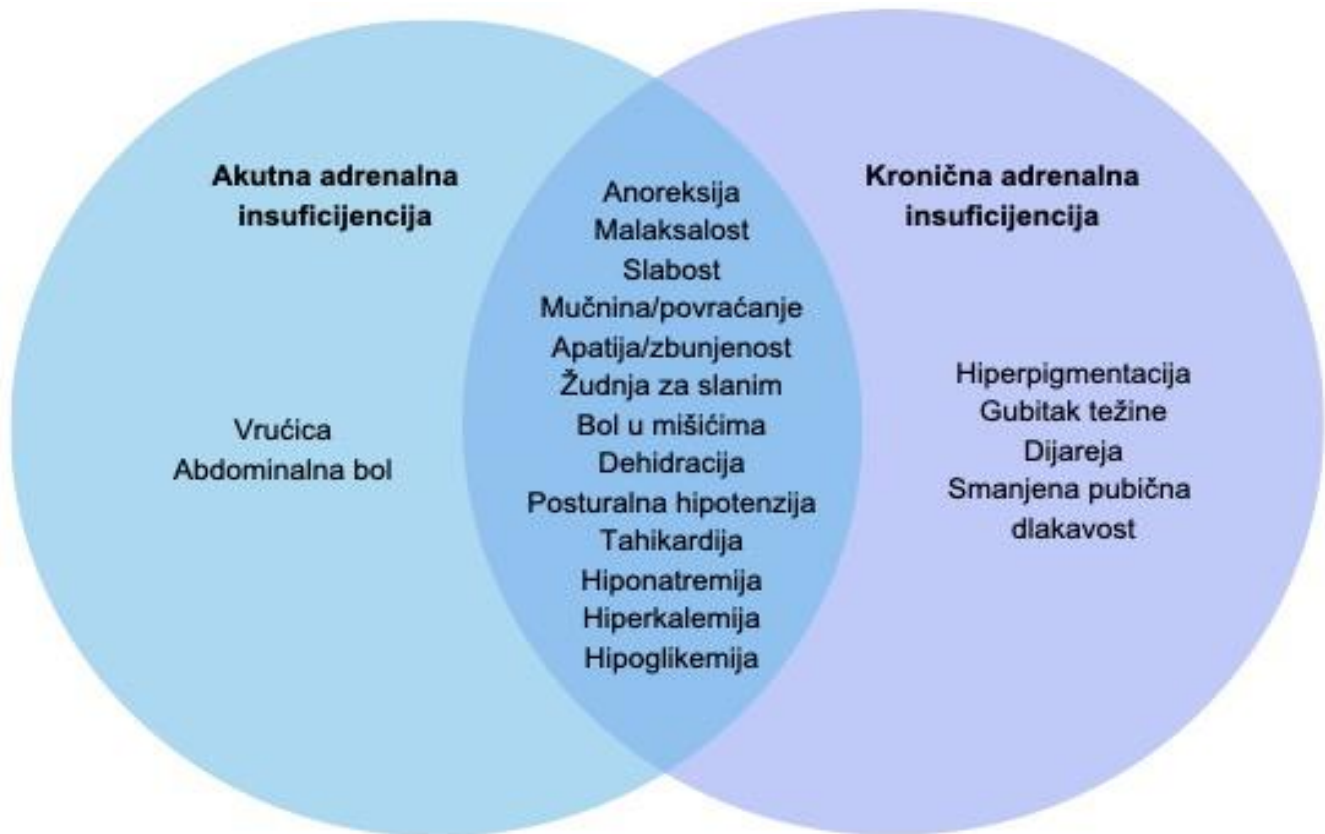
Uzroci CAI mogu biti genetski ili stečeni. Genetski uzroci su rijetki i mogu biti izolirani ili se javiti u sklopu sindroma. Stečena CAI najčešće se javlja nakon ukidanja dugotrajne terapije glukokortikoidima. Ostali uzroci koji mogu dovesti do CAI jesu tumori (najčešće kraniofaringeom), traume, operativni zahvati ili zračenja u području središnjeg živčanog sustava i infiltrativne bolesti (5).

5. Klinička prezentacija adrenalne insuficijencije

Klinička prezentacija AI varira ovisno o tome radi li se o PAI ili CAI, koji hormoni kore nadbubrežne žlijezde su zahvaćeni (mineralokortikoidi, glukokortikoidi, androgeni), je li prezentacija akutna ili kronična te o drugim morbiditetima koje pacijent ima. Fiziologija HPA se mijenja kako starimo i na nju mogu utjecati opće stanje pacijenta, otprije postojeće endokrinopatije, stres i unos tekućine i soli (5). AI se povezuje s povećanjem morbiditeta i mortaliteta te smanjenjem kvalitete života. Neprepoznata i neliječena AI može se manifestirati kroničnim umorom, gubitkom težine i većoj podložnosti infekcijama. PAI se razlikuje od CAI po nedostatku mineralokortikoida tj. izlučivanje aldosterona je održano u CAI. To dovodi do značajnih razlika u biokemijskoj i kliničkoj prezentaciji PAI. Simptomi PAI često počinju podmuklo i nespecifični su, osim što se uvijek ističe je žudnja za solju.

Neki od češćih simptoma koji su specifični za PAI, upravo zbog nedostatka aldosterona, su dehidracija i hiperkalemija. Usprkos tome, dijagnoza se obično kasno postavlja, a ponekad prođe i neopaženo sve dok se bolesnici ne jave na hitne bolničke prijeme sa životno ugrožavajućom adrenalnom krizom.

Klinička prezentacija CAI je obično blaža od PAI, jer je izlučivanje aldosterona očuvano. Kod CAI nedostaci drugih hormona hipofize većinom čine dominantni dio kliničke slike. Na primjer, takvi pacijenti imaju veću vjerojatnost da će razviti hipoglikemiju, ali neće razviti hiperkalijemiju, dehidraciju i hiperpigmentaciju kože. Hiponatrijemija se može pojaviti i kod PAI i kod CAI, iako je etiologija hiponatremije u ova dva poremećaja različita. U PAI, hiponatrijemija (i hipovolemija) je uzrokovana nedostatkom aldosterona, dok je u CAI hiponatrijemija posljedica neodgovarajućeg lučenja vazopresina (i retencije vode) zbog nedostatka kortizola, što dovodi do dilucijske ili hipervolemijske hiponatrijemije. Treba napomenuti da kada je insuficijencija uzrokovana liječenjem egzogenim steroidima, pacijenti mogu imati Cushingoidna obilježja unatoč supresiji HPA. Stoga je ključno prepoznati simptome na vrijeme, pravodobno postaviti dijagnozu, kako bi se uspostavilo odgovarajuće liječenje, usmjereno na poništavanje kronično lošeg općeg stanja, sprječavanje akutnih kriza i vraćanje kvalitete života (7,18,19). Česti simptomi akutne i kronične PAI su prikazani na slici 2.



Slika 2. Česti simptomi akutne i kronične primarne adrenalne insuficijencije (5).

5.1. Hiperpigmentacija

Hiperpigmentacije su relativno česte pojave i, ovisno o opsegu i mjestu zahvaćenosti, mogu značajno utjecati na kvalitetu života i predstavljati značajno psihičko opterećenje za pacijenta (20). Hiperpigmentacija kože i sluznica je tipično obilježje PAI i može biti korisna u razlikovanju od CAI. U primarnoj insuficijenciji glukokortikoida s niskom proizvodnjom kortizola smanjuje se negativna povratna sprega na hipotalamus i hipofizu, što dovodi do povišenog lučenja ACTH. ACTH se cijepa od POMC prekursora zajedno s drugim malim peptidima kao što je α -melanocit-stimulirajući hormon (α -MSH). Hiperpigmentacija je

posljedica povećane stimulacije melanocitnog melanokortin 1 receptora (MC1R) pomoću α -MSH.

Hiperpigmentacija obično najprije zahvaća gingivu, crveni rub usne, bukalnu sluznicu i tvrdo nepce, a zatim slijedi hiperpigmentacija kože. Hiperpigmentacija je najizraženija oko ležišta nokta, zglobova prstiju, pregiba dlanova i desni, u aksili i na fleksornim površinama. U nekim slučajevima može doći do generalizirane pigmentacije kože, koja je najizraženija kod djece koja imaju prirodno tamniju kožu. Hiperpigmentacija može biti prisutna odmah po rođenju u djece s kongenitalnom insuficijencijom glukokortikoida, ali može se i postupno razvijati tijekom djetinjstva zbog progresivne bolesti nadbubrežne žlijezde. Hiperpigmentacija se u početku se možda i neće primijetiti, no pojačava se nakon izlaganja suncu. Za potvrdu hiperpigmentacije korisno je uspoređivati razne slike djeteta ili usporediti djetetovu pigmentaciju s pigmentacijom drugih članova obitelji (5, 21, 22).

5.2. Znakovi glukokortikoidne insuficijencije

Znakovi glukokortikoidne insuficijencije obično se izjednačavaju s znakovima nedostatka kortizola i mogu se manifestirati, uz hiperpigmentaciju, na još mnogo načina. Kod dojenčadi kortizol je izuzetno važan u regulaciji glukoze, tako da je hipoglikemija važna komponenta za praćenje, dijagnosticiranje i liječenje AI. Konvulzije uzrokovane hipoglikemijom su česta manifestacija genetskih oblika teške glukokortikoidne insuficijencije. Rizik od hipoglikemije je veći ako postoji istodobno i nedostatak hormona rasta. Nadalje, kortizol je neophodan za metabolizam bilirubina i novorođenčad s kongenitalnom insuficijencijom glukokortikoida često ima produljenu konjugiranu hiperbilirubinemiju. Nedostatak kortizola se može povezati sa slabim dobivanjem na

tjelesnoj masi, hipotenzijom i sindromom respiratornog distresa u terminske novorođenčadi s manifestnom hipotireozom. Čak 90 % dojenčadi s teškom insuficijencijom glukokortikoida i rezistencijom na ACTH će razviti i hiponatrijemiju, i to većinom dilucijsku, vjerojatno zbog uloge ACTH u sintezi mineralokortikoida, potporne uloge glukokortikoida na funkciju mineralokortikoidnih receptora i činjenice da kortizol potiče bubrežno uklanjanje slobodne vode. Hiperkalijemija je rjeđa i pronalazi se kod 50 % pacijenata. Druge laboratorijske abnormalnosti uključuju umjereno oštećenje bubrega, hiperkalcijemiju ili već spomenutu hipoglikemiju, blagu normokromnu anemiju, eozinofiliju i limfocitozu. Umjereno povišenje tireostimulirajućeg hormona (TSH) u serumu s normalnim slobodnim tiroksinom (fT4) uobičajeno odražava nedostatak glukokortikoidne inhibicije na oslobađanje TSH, a ne stanje hipotireoze. Ukoliko se nadomjesno liječenje L-tiroksinom započne prije liječenja AI može se precipitirati adrenalna kriza.

Simptomi glukokortikoidne insuficijencije u djetinjstvu i adolescenciji mogu biti i nespecifični simptomi poput smanjenog apetita i gubitka težine, kao i progresivne letargije i malaksalosti. Simptomi poput gubitka težine i sposobnosti lakog tamnjenja u ranom stadiju bolesti se mogu predvidjeti. Kognitivna funkcija također može biti promijenjena. Propisivanje steroidne terapije kod raznih nespecifičnih stanja kod djece mogu dodatno odgoditi ili prikriti bolest nadbubrežne žlijezde (5, 23).

5.3. Znakovi mineralokortikoidne insuficijencije

Mineralokortikoidna insuficijencija je posljedica niske sekrecije aldosterona i prezentira se gubitkom težine, hipotenzijom i kolapsom. U laboratorijskim nalazima uočavamo hiponatrijemiju i hiperkalijemiju. Nedostatak mineralokortikoida potvrđuje se značajno

smanjenim aldosteronom i visoko povišenom aktivnošću renina u plazmi (PRA) u krvi i urinu.

Najosjetljivije razdoblje za mineralokortikoidnu insuficijenciju je novorođenačko razdoblje. Tijekom kasne trudnoće, ravnoteža elektrolita ploda je u homeostazi s majčinom, tako da, osim ako majka nema bubrežnu disfunkciju ili srodna stanja, novorođenče bi pri rođenju trebalo imati normalnu koncentracije elektrolita. Novorođenče obično proizvodi vrlo visoke koncentracije aldosterona i renina, koji su znatno viši nego u djece ili odraslih. Visoko lučenje aldosterona je neophodno, jer novorođenčad ima relativnu mineralokortikoidnu otpornost u bubrezima, zajedno s niskim unosom natrija i nepredvidivom dostupnošću majčinog mlijeka. Novorođenčad s nedostatkom mineralokortikoida počinju gubiti natrij urinom od prvog dana života. Tijekom prvog tjedna života, povećava se količina natrija u mokraći i time se progresivno razvija hiponatrijemija zajedno s progresivnim povećanjem koncentracije kalija u serumu. Gubitak natrija i vode u cijelom tijelu obično rezultira gubitkom težine (>10% porođajne težine), hipotenzijom i cirkulatornim kolapsom te smrću, ako se ne liječi. Iako se ove promjene događaju odmah po rođenju, biokemijski dokazi počinju se pojavljivati nakon 4-7 dana života, a djeca počinju prezentirati simptome oko sedmog dana života.

Lučenje aldosterona je niže u djece i odraslih nego u dojenčadi, pa se znakovi insuficijencija mineralokortikoida razvijaju suptilnije. Djeca će se prezentirati s hipotenzijom, često s posturalnim padom krvnog tlaka ili vrtoglavicom pri stajanju, poremećajima elektrolita kao što je hiponatrijemija i drugim nespecifičnim simptomima kao što su gubitak težine, gubitak apetita, proljevi, povraćanje i mučnina. Pojava simptoma se može ubrzati prehranom siromašnom natrijem, smanjenim unosom tekućine ili stresom,

bolešću ili vrućom klimom. U anamnezi može postojati povijest prekomjernog unosa soli ili žudnje za soli, što može odgoditi ili prikriti pojavu insuficijencije aldosterona (5,24).

5.4. Znakovi insuficijencije adrenalnih androgena

Nedostatak androgena se u ženskog spola očituje smanjenim razvojem aksilarne i pubične dlakavosti. U muškog spola nedostatak androgena podrijetlom iz nadbubrežne žlijezde neće imati kliničkih simptoma (5, 8).

6. Dijagnoza adrenalne insuficijencije

Temeljita anamneza, fizikalni pregled i detaljne dijagnostičke pretrage su ključ za pravodobno postavljanje dijagnoze AI. Ponekad je dijagnoza AI vrlo jasna i tada čim prije treba započeti liječenje. Najčešće su to slučajevi kada imamo novorođenčad s dvosmislenim spolovilom i/ili adrenalnom krizom. Prije početka liječenja potrebno je uzeti uzorak krvi iz kojeg će se odrediti razine 17-OH progesterona, kortizola i androgenih hormona kako bi se potvrdila ili isključila dijagnoza KAH-a. U dijagnozi su korisni i serumski elektroliti, jer je hiponatrijemija sa ili bez hiperkalijemije česta u bolesnika s PAI. Čest laboratorijski nalaz je i hipoglikemija, jer pacijenti s AI imaju poremećenu glukoneogenezu i jetrenu glikogenezu. Pacijenti s blažim oblicima AI, pacijenti u ranim stadijima AI ili pacijenti s CAI često zahtijevaju dodatno dinamičko testiranje. Kod ovih pacijenata znakovi i simptomi AI su često vrlo nespecifični i prilikom postavljanja dijagnoze kliničari moraju imati visok indeks sumnje (5, 25).

Ukoliko postoji rizik od razvoja KAH-a, može se učiniti prenatalno testiranje i genetsko savjetovanje. Postoji nekoliko načina za utvrditi radi li se o KAH. Jedan od njih je tipizacija

u HLA- sustavu fetalnih stanica iz amnionske tekućine dobivene amniocentezom u periodu od 15. do 17. tjedna gestacije. Istodobno se mjeri koncentracije 17-OH progesterona i adrenalnih androgena iz amnionske tekućine. Novija metoda temelji se na analizi DNK iz korionskih resica, i to već oko 10. tjedna trudnoće (8, 26).

6.1. Anamneza

Detaljna anamneza je iznimno vrijedna za dijagnosticiranje AI i pronalaska mogućeg uzroka. U postavljanju dijagnoze mogu pomoći dob djeteta, prezentacija stanja, povezani simptomi i obiteljska anamneza. Simptomi s kojima se pacijent prezentira mogu biti specifični poput hiperpigmentacije, dugotrajne žutice, ali mogu biti i nespecifični poput hipoglikemije, hipotenzije, vrtoglavice, slabog apetita, gubitka težine, umora i općeg lošeg stanja. Također, kada pacijenti imaju simptome kao što su slabost, sinkopa, smetenost, akutna abdominalna bol, mučnina, povraćanje i vrućica uvijek moramo posumnjati na životno ugrožavajuće stanje, adrenalnu krizu.

Obiteljska anamneza je vrlo važna jer su poremećaji nadbubrežne žlijezde često nasljedni. Najčešće se nasljeđuju autosomno recesivno, a u dijela poremećaja nasljeđivanje je vezano uz X kromosomom. Međutim, bolesti nadbubrežne žlijezde mogu se nasljeđivati i autosomno dominantno nasljeđivati ili de novo. Prilikom uzimanja detaljne obiteljske anamneze, treba imati na umu da neobjašnjive smrti djece, slučajevi „iznenadne smrti dojenčadi“ ili sepsa kod novorođenčadi mogu biti nedijagnosticirani poremećaj nadbubrežne žlijezde. U anamnezi treba obratiti pozornost i na jatrogene čimbenike koji doprinose AI, a to su najčešće razni lijekovi. Nedavna uporaba steroida, ali i drugih lijekova, kao na primjer, ketokonazola, aminoglutetimida ili etomidata koji inhibiraju

sintezu kortizola, onda antikonvulziva poput fenitoina ili fenobarbitala ili antibiotika poput rifampicina koji aktiviraju metabolizam glukokortikoida može uzrokovati AI. Ovi jatrogeni čimbenici češće uzrokuju AI kod odraslih, ali mogu biti relevantni i za djecu i adolescente (5).

6.2. Fizikalni pregled

Detaljan fizikalni pregled ima važnu ulogu u dijagnostici ovog poremećaja. Kod pacijenata s akutnom AI ili adrenalnom krizom u fizikalnom pregledu se mogu uočiti znakove dehidracije i šoka uz hipotenziju, poremećaj svijesti i konfuziju. Takvi pacijenti se ponekad prezentiraju i sa osjetljivosti i napetosti u abdomenu. Adrenalna kriza je često prva manifestacija kronične AI.

Neke od značajki koje se mogu uočiti kod pregleda pacijenta s kroničnom PAI su hiperpigmentacija kože i sluznica, posturalna hipotenzija, opća slabost, tahikardija, apatija i umor. Kod djece se može vidjeti gubitak težine i zaostajanje u razvoju, a kod adolescenata koji imaju insuficijenciju adrenalnih androgena prisutan je nedostatak razvoja pubične i aksilarnih dlakavosti. Iako je povišena tjelesna temperatura najčešće znak infektivne bolesti, može biti prisutna i u bilo kojem obliku insuficijencije nadbubrežne žlijezde.

Ovisno o uzroku AI, mogu biti prisutni i drugi znakovi. Pacijenti s KAH-om pokazuju znakove nedostatka kortizola, ali i viška androgena. Znakovi koji upućuju na suvišak androgena jesu virilizacija različitog stupnja, pubična i aksilarna dlakavost, akne, hirzutizam, povećana mišićna masa, ubrzani rast s nerazmjernim povećanjem koštane dobi i klitoromegalija ili povećanje penisa. U dječaka sa znakovima prijevremenog

puberteta važno je odrediti veličinu testisa. Obostrano uvećani testisi upućuju na pravi centralni preuranjeni pubertet, jednostrano povećanje testisa ukazuje na tumor testisa, a testisi prepubertetske veličine sugeriraju da su za virilizaciju odgovorni androgeni podrijetlom iz nadbubrežne žlijezde (5, 7, 27).

6.3. Dijagnostičke pretrage

U dijagnozi AI koristimo široku paletu dijagnostičkih pretraga – od određivanja jutarnje koncentracije kortizola preko raznih dinamičkih testiranja sve do genetičkog testiranja.

Laboratorijska procjena stabilnog pacijenta sa sumnjom na AI trebala bi započeti kombiniranim ranojutarnjim (između 6 i 8 sati ujutro) mjerenjem serumskog kortizola i ACTH. AI karakterizirana je niskom jutarnjom koncentracijom kortizola u plazmi ili serumu, neprimjereno niskom ili normalnom koncentracijom kortizola za vrijeme stresa. Jednu vrijednost kortizola obično je teško protumačiti, jer je cirkadijalni ritam kortizola vrlo je varijabilan, a jutarnji vrhunac je nepredvidiv. Koncentracija kortizola >500 nmol/l isključuje AI i govori u prilog normalnog funkcioniranja nadbubrežnih žlijezda. Ukoliko je jutarnja vrijednost kortizola u dva neovisna uzorka manja od 138 nmol/l dijagnoza AI je vjerojatna. Ako je u jednom uzorku jutarnja koncentracija kortizola manja od 80 nmol/l ili od 100 nmol/l u jednom uzorku može se postaviti dijagnoza AI. Važno je napomenuti da se granična razina kortizola može razlikovati među različitim laboratorijima, ovisno o testovima kojima se kortizol mjeri. Nekoliko čimbenika, kao što su egzogeni estrogene, oralni kontraceptivi te hipoproteinemija mogu utjecati na ukupne vrijednosti kortizola. Za potvrdu dijagnoze PAI korisna je i povišena koncentracija ACTH, točnije dvostruko veća vrijednost od gornje granice referentnog raspona ili >66 pmol/l, i povišena PRA. U bolesnika s CAI

koncentracija ACTH-a može biti niska ili u nižem rasponu normalnih vrijednosti, uz sniženu koncentraciju kortizola. Također treba uzeti u obzir da cirkadijalni ritmovi lučenja kortizola možda nisu dobro uspostavljeni kod djece mlađe od 3 godine. (5, 25, 27, 33). Jednu vrijednost kortizola teško je protumačiti, stoga su nam potrebni dinamički testovi za procjenu HPA. S tom mislju su osmišljeni različiti dinamički testovi kako bi se procijenilo može li pacijent proizvesti normalan odgovor na stres. Najčešće korišteni dinamički testovi su: testovi stimulacije sa sintetskim ACTH (Synacthenski test), glukagonski test, inzulinski test (ITT), metopironski test. Važno je napomenuti da kod akutno bolesnih pacijenata, liječenje se ne smije odgoditi dok rezultati ispitivanja nisu dostupni. Prije početka liječenja važno je uzeti uzorak krvi iz kojeg će se odrediti ACTH i kortizola jer nam je on bitan za retrospektivnu potvrdu dijagnoze (27).

6.3.1. Testovi stimulacije s ACTH (Synacthen test)

Visokodozažni Synacthenski test, trenutno se smatra zlatnim standardnim za dijagnozu PAI. To je brz, siguran i jednostavan test za procjenu funkcije nadbubrežne žlijezde. U testu se koriste analozi kortikotropina kao što su tetrakozaktrin (Synacthen®) ili kosintropin (Cortrosyn®) koji su vrlo točni i sigurni pripravci. Synacthen test se odrađuje prema različitim protokolima. Obično test uključuje određivanje bazalne vrijednosti kortizola i stimuliranih vrijednosti kortizola 30 i 60 minuta nakon intravenske ili intramuskularne primjene bolusa kortikotropina. Najnovije smjernice preporučuju standardnu dozu od 250 µg testa kortikotropina za odrasle i djecu stariju od 2 godine, 125 µg za djecu do 2 godine i 15 µg/kg za dojenčad.

Vršne koncentracije kortizola ispod od 497 nmol/L nakon 30 ili 60 minuta ukazuju na AI, pritom da raspon referentnih vrijednosti varira od laboratorija do laboratorija. Bolesnike s neodređenim rezultatom Synacthen test treba dodatno ispitati inzulinskim testom ili metiraponskim testom (5, 27).

6.3.2. Inzulinski test (ITT)

Inzulinski test (ITT) se smatra zlatnim standardom za dijagnozu CAI jer hipoglikemija je odličan provokativni čimbenik za aktivaciju HPA. Uz to, primjenom inzulinskog testa istovremeno se može utvrditi i nedostatak hormona rasta u pacijenata sa sumnjom na hipopituitarizam. Serumski kortizol se mjeri u nultoj minuti i 15, 30, 45, 60, 90 i 120 minuta nakon intravenske primjene 0,1 UI/Kg običnog inzulina. Test je valjan ako se glukoza u serumu smanji za 50 % ili ispod 2,2 mmol/L. CAI se dijagnosticira ako je maksimalna vrijednost kortizola niža od 552 nmol/L kortizola na vrhuncu (27). Glavni su rizici ovog testa su hipoglikemija i hipokalijemija (zbog infuzije glukoze) stoga je kontraindiciran kod male djece, pogotovo kod djece mlađe od 2 godine ili one s poviješću epilepsije. Posebne mjere opreza potrebne su u djece sa sumnjom na panhipopituitarizam ili one koja su bila izložena kranijalnom zračenju (5, 27).

6.3.3. Ostale dijagnostičke pretrage

Ostale dijagnostičke metode za AI mogu uključivati ultrazvuk, rendgenske snimke, MRI, CT ili više specijalizirane pretrage tragača (npr. sintigrafija MIBG-om) koji se koriste za rijetke tumore (npr. neuroblastom) ili feokromocitom. Općenito, snimanje nadbubrežne žlijezde ima ograničenu primjenu u dijagnostici mnogih stanja nadbubrežne žlijezde u

djece. Kod djece su puno korisnije dijagnostičke metode kariotipizacije i genetičkog testiranja. Sva djeca s hipospadijom ili atipičnim genitalijama trebaju napraviti sekvenciranje nove generacije (NGS) ili molekularni kariotip (arrayCGH). Djeca, posebice novorođenčad i dojenčad, kojima je dijagnosticirana PAI zahtijevaju daljnja genetičku obradu. Potvrđivanje specifične genetske dijagnoze može biti ključno za smišljanje personaliziranog liječenja, predviđanje dugoročnog ishoda i tijeka stanja, identificiranje asimptomatskih članova obitelji prije početka adrenalne krize i savjetovanje obitelji u vezi s šansama za ponavljanje u budućim trudnoćama. U budućnosti bi genetsko testiranje moglo postati ispitivanje prve linije nakon što se uspostavi dijagnoza AI. (5). S obzirom da je cilj otkriti stanja što ranije, univerzalni probir novorođenčadi već se provodi za KAH u mnogim zemljama što omogućava pravovremenu nadomjesnu terapiju. Nove metode poput mjerenje bazalnog kortizola u slini i kortizona u slini bi značajno mogle olakšati probir u budućnosti (27).

7. Liječenje

Svi pacijenti s AI trebaju doživotnu nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Osobe koje imaju PAI također zahtijevaju nadoknadu mineralokortikoida, zajedno s unosom soli prema potrebi. Smjernice ne preporučuju nadomjestak androgena (27). Kod CAI potrebna je samo nadoknada kortizola bez potrebe za nadoknadom aldosterona koji zadržava sol (25). Uz rano započetu i pravilno doziranu terapiju prognoza je dobra. Prilikom liječenja AI idealno bi oponašali fiziološke obrasce lučenja glukokortikoida i mineralokortikoida, ali uz trenutno dostupnu terapiju to nije moguće. Cilj nadomjesne terapije je kontrolirati simptome AI, minimizirati rizik od adrenalne krize uz izbjegavanje nuspojava

prekomjernog liječenja i što je najvažnije, omogućiti normalni rast i razvoj. U djevojčica s KAH-om obično između prve i treće godine života treba izvršiti i kiruršku korekciju genitalija (5,8).

7.1. Nadomjesno liječenje glukokortikoidima

Nadomjesna terapija glukokortikoidima se provodi trajnom peroralnom supstitucijom hidrokortizonom, u dozi od 12-20 mg/m² tjelesne površine na dan. U bolesnika sa sindromom gubitka soli dodaju se još i mineralokortikoidi i to fludrokortizon u dozi od 0,05-0,15 mg na dan oralno (8). Hidrokortizon se u djece odabire za nadomjesno liječenje, jer ima kratko vrijeme poluživota, lakše se titrira i ima najmanji učinak na supresiju rasta. Jači sintetski dugodjelujući glukokortikoidi kao što su prednizolon i deksametazon ne preporučuju se u djece zbog njihovih nuspojava (5). Dnevna bazalna proizvodnja kortizola u djece je približno 6-8 mg/m²/dan. Kada se primjenjuje oralno, preporučena fiziološka nadomjesna doza hidrokortizona u pedijatrijskih bolesnika je približno 10-12,5 mg/m²/dan podijeljeno u dvije ili tri doze, kompenzirajući nepotpunu crijevnu apsorpciju i jetreni metabolizam. U djece s AI i sa KAH-om potrebna je suprafiziološka doza od 12-20 mg/m²/dan za suzbijanje adrenalnih androgena. Cilj terapije je kontrolirati simptome AI s najnižom mogućom dozom, bez ugrožavanja rasta koji se vidi kod prekomjernog liječenja (25).

7.2. Nadomjesno liječenje mineralokortikoidima

Nadomjesno liječenje mineralokortikoidima se provodi fludrokortizonom. Uobičajena dnevna doza je 100 µg, u rasponu od 50 do 200 µg (~100 µg/m²/dan). Zbog niskog sadržaja soli u majčinom mlijeku i formulama za dojenčad te rezistencije nezrelog dojenačkog bubrega na mineralokortikoide, dojenčadi treba dodati natrijevog klorida u dozi od 1- 2 g/dan (17–34 mmol/dan, maksimalno do 10 mmol/kg/dan) raspoređeni u nekoliko obroka. Dojenčad treba kontrolirati najmanje svaka 3-4 mjeseca radi znakova ili simptoma nedovoljnog ili pretjeranog liječenja, uključujući rast, krvni tlak i opće stanje. Dosljedna mjerenja hormona (17-OHP, renin u plazmi) korisna su za praćenje liječenja i mogu nam ukazati na potrebu za prilagodbom doze prije kliničkih parametara u KAH-u (5,25).

7.3. Prilagodba doze u stanjima stresa

Kortizol je bitan hormon stresa koji je neophodan za ljudsko preživljavanje, pogotovo u stresnim situacijama. Kirurški zahvati, anestezija, traume i druge bolesti povećavaju razine ACTH i kortizola u plazmi. Mnoga istraživanja su pokazala da dnevno lučenje kortizola povećava proporcionalno stupnju stresa kod zdravih odraslih osoba koje su podvrgnute operaciji ili kod akutno bolesnih osoba. Prema preporukama koje je objavio Povjerenstvo za lijekove i terapiju pedijatrijskog endokrinog društva (eng. Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutic Committee), doze hidrokortizona tijekom stresa su 30-50 mg/m²/dan za blagi do umjereni stres i 100 mg/m²/dan za najteže stresove, kao što je velika operacija ili teška bolest. Nakon inicijalne doze slijedi ista doza konstantnom

brzinom tijekom razdoblja od 24 sata. Stresne doze hidrokortizona smanjuju se natrag na fiziološku dozu kroz 2-3 dana nakon poboljšanja stanja. Pacijenti s proljevom i povraćanjem, koji ne mogu uzimati lijek oralne, potrebno je dati intramuskularni hidrokortizon (100 mg/m² po dozi). U hitnim slučajevima kada pacijentova težina ili visina možda nisu dostupni, može se koristiti doziranje prema dobi: 25 mg iv./im. za 0-3 godine, 50 mg za 3-12 godina i 100 mg za ≥ 12 godina (25).

7.4. Liječenje adrenalne krize

Akutna adrenalna kriza ili akutna AI stanje je opasno po život. Pacijenti se prezentiraju s dubokom slabosti, umorom, mučninom, povraćanjem, bolovima u trbuhu, bolovima ili grčevima u mišićima, hipotenzijom i dehidracijom, što dovodi do razvitka šoka i metaboličke acidoze. Hiponatrijemija i hiperkalijemija rjeđe su u CAI nego u PAI, ali su moguće u adrenalnoj krizi. Teška hipoglikemija uzrokuje bljedilo, znojenje i poremećenu kognitivnu funkciju, uključujući zbunjenost, gubitak svijesti i komu (27). Kada postavimo sumnju na adrenalnu krizu bitno je provesti neke početne pretrage kao što su mjerenje razine glukoze u krvi, mjerenje serumskih elektrolita pogotovo natrija, kalija i ureje te plinsku analizu krvi u acidobazni status. U slučaju da je adrenalna kriza početna manifestacija kod prethodno nedijagnosticiranog djeteta koje je lošeg općeg stanja, hitno liječenje treba započeti i treba uzeti uzorke krvi i urina prije davanja terapije. Iz krvi se mjere koncentracije kortizola, 17- OH progesterona, ACTH, aldosterona i renina, a iz urina se pravi profil steroida i natrija (5).

Adrenalna kriza zahtijeva hitnu intravensku terapiju. Gubitak soli i hipoglikemija korigiraju se 5%-tnom otopinom glukoze i izotoničnom otopinom NaCl, a istodobno se svakih 6 sati daje 20-30 mg hidrokortizona iv. u dojenčeta, pa do 70 mg u većeg djeteta. Nakon 24-48 sati, ako opće stanje dopušta, prelazi se na peroralnu terapiju hidrokortizonom, 5-20 mg svakih 8 sati. Doza mineralokortioida ostaje ista ili se čak privremeno ukida u ovisnosti o koncentraciji elektrolita i krvnom tlaku obzirom da hidrokortizon koji se daju u velikim količinama ima i mineralokortikoidno djelovanje. Upravo zbog njegovog mineralokortikoidnog djelovanja, hidrokortizon je lijek odabira za liječenje adrenalne krize, iako metilprenizolon ima brže djelovanje, no on je dominantno glukokortikoidnog djelovanja. Nakon nekoliko dana treba se postupno krenuti s administracijom uobičajene supstitucijske doze glukokortikoida i mineralokortikoida (8, 28).

8. Rasprava

AI je rijetka bolest u djece i adolescenata, a može biti uzrokovana različitim prirođenim i stečenim poremećajima koji remete proizvodnju hormona nadbubrežne žlijezde. Kasno postavljanje dijagnoze i odgođeni početak liječenja povezani su sa značajnim morbiditetom i mortalitetom u ovih bolesnika. AI može biti primarna ili centralna. PAI je u djece rjeđa nego CAI (25).

AI se može klinički prezentirati naglo, adrenalnom krizom ili postepeno nespecifičnim simptomima kao što su mučnina, povraćanje, umor, hipotenzija i žudnja za solju. Simptomi AI su vrlo nespecifični i zbog toga postavljanje ove dijagnoze vrlo često predstavlja izazov. Simptomi su posljedica nedostatka glukokortikoida i/ili mineralokortikoida, a ponekad nastaju i zbog nedostatka ili suviška adrenalnih androgena. Na nedostatak glukokortikoida upućuju simptomi kao što su slabost, gubitak apetita i gubitak na tjelesnoj masi. Hipotenzija, tahikardija, kopals i žudnja za solju mogu upućivati na nedostatak mineralokortikoida (7,18,19).

Adrenalna kriza je po život opasno stanje obilježeno nedostatkom glukokortikoida i mineralno kortikoida. U otprilike 50% bolesnika s PAI adrenalna kriza može biti prva prezentacija AI. Adrenalna kriza može nastati i u bolesnika s od ranije poznatom kroničnom adrenalnom insuficijencijom zbog infekcije, traume kirurškog zahvata ili prestanka uzimanja nadomjesne glukokortikoidne terapije. Adrenalna kriza se najčešće razvija u sklopu PAI jer je sinteza mineralokortikoida kod CAI očuvana (5, 27, 34).

Klinički znak koji svakako upućuje na PAI je hiperpigmentacija. Izraženija je na površinama tijela koje su izložene suncu kao i na ekstenzornim površinama tijela. U

bolesnika s autoimunom etiologijom PAI, uz hiperpigmentaciju može biti prisutan i vitiligo (5, 21, 22).

Dijagnoza PAI postavlja se na temelju snižene jutarnje koncentracije kortizola uz značajno povišenu koncentraciju ACTH i povišenu reninsku aktivnost plazme. Sumnja na CAI postavlja se na temelju snižene jutarnje koncentracije kortizola uz normalnu ili sniženu vrijednost ACTH. Za potvrdu dijagnoze potrebno je provesti dinamičke stimulacijske testove (5, 25, 27, 33).

Bolesnicima s AI potrebna je dugotrajna nadomjesna terapija glukokortikoidima, a bolesnicima s PAI potrebna je i terapija mineralokortikoidima. Vrlo je važno educirati bolesnike i njihove roditelje o prirodi bolesti kako bi se spriječila pojava po život opasne adrenalne krize (27).

9. Zaključak

Adrenalna insuficijencija je rijetko stanje koje se povezuje s značajnom smrtnošću i morbiditetom u slučaju da se ne prepozna i ne liječi na vrijeme. AI može biti posljedica niza kongenitalnih ili stečenih poremećaja hipotalamusa, hipofize ili kore nadbubrežnih žlijezda. Razlikujemo primarnu i centralnu adrenalnu insuficijenciju.

Temeljita anamneza, fizikalni pregled i detaljne dijagnostičke pretrage su neophodne za pravodobno postavljanje dijagnoze AI. Simptomi s kojima se pacijent prezentira mogu biti specifični poput hiperpigmentacije ili nespecifični poput hipoglikemije, hipotenzije, vrtoglavice, slabog apetita, gubitka težine, umora i općeg lošeg stanja.

Svi pacijenti s AI zahtijevaju dugotrajnu nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Stanje koje zahtjeva promptnu reakciju liječnika je adrenalna kriza u kojoj odmah moramo početi s intravenskom nadoknadnom hidokortizona, otopine glukoze i nebalansiranih kristaloida.

10. Sažetak

Adrenalna insuficijencija je rijetko stanje koje se povezuje s značajnom smrtnošću i morbiditetom u slučaju da se ne liječi na vrijeme. Adrenalna insuficijencija može biti posljedica niza kongenitalnih ili stečenih poremećaja hipotalamusa, hipofize ili kore nadbubrežne žlijezde. Razaranje ili disfunkcija kore nadbubrežne žlijezde uzrok je primarne adrenalne insuficijencije, dok je centralna adrenalna insuficijencija posljedica bolesti hipofize ili hipotalamusa (25). Centralna adrenalna insuficijencija je najčešći podtip adrenalne insuficijencije i za razliku od primarne adrenalne insuficijencije, insuficijencija ovdje proizlazi iz patologije hipotalamusa ili hipofize ili kao rezultat supresije hipotalamo-hipofizno-bubrežne osovine egzogenom glukokortikoidnom terapijom (18). Temeljita anamneza, fizikalni pregled i detaljne dijagnostičke pretrage su ključ za pravodobno postavljanje dijagnoze AI. Anamnestički najvažniji podatci su dob djeteta, prezentacija stanja, povezani simptomi i obiteljska anamneza. Simptomi s kojima se pacijent prezentira mogu biti specifični poput hiperpigmentacije, dugotrajne žutice, ali mogu biti i nespecifični poput hipoglikemije, hipotenzije, vrtoglavice, slabog apetita, gubitka težine, umora i općeg lošeg stanja (5,7,27). Od dijagnostičkih pretraga mogu se koristiti i jednostavni krvni nalazi, ali korisne su nam i slikovne pretrage i genetičko testiranje (5, 25, 27). Svi pacijenti s adrenalnom insuficijencijom zahtijevaju dugotrajnu nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Pacijenti s primarnom adrenalnom insuficijencijom trebaju uzimati i nadoknadu mineralokortikoida, zajedno s unosom soli prema potrebi (27). Životno ugoržavajuće stanje koje zahtijeva hitan odgovor je adrenalna kriza u kojoj su razine kortizola kritično niske. Kod adrenalne krize moramo odmah započeti s intravenskim nadomjestom hidrokortizona, otopine glukoze i nebalansiranih kristaloida (8, 28).

Ključne riječi: Adrenalna insuficijencija ; Adrenalni hormoni ; Pedijatrija ;

11. Summary

Adrenal insufficiency is a rare condition associated with significant mortality and morbidity if not treated on time. Adrenal insufficiency can be the result of a number of congenital or acquired disorders of the hypothalamus, pituitary gland or the adrenal cortex. Destruction or dysfunction of the adrenal cortex is the main cause of primary adrenal insufficiency, while secondary adrenal insufficiency is the result of pituitary or hypothalamic disease (25). Secondary adrenal insufficiency is the most common subtype of adrenal insufficiency and, unlike primary insufficiency, insufficiency here stems from hypothalamic or pituitary pathology or as a result of suppression of the hypothalamic-pituitary-renal axis by exogenous glucocorticoid therapy (18). A thorough patient history, physical examination and detailed tests are key for a timely diagnosis of AI. The most important anamnestic data are child's age, presentation of the condition, related symptoms and family history. The patients' symptoms can be specific, such as hyperpigmentation, long-term jaundice, but they can also be non-specific, such as hypoglycemia, hypotension, dizziness, poor appetite, weight loss, fatigue and general malaise (5, 7, 27). As for tests, we can only rely on simple blood tests, but imaging tests and genetic testing are also very useful (5, 25, 27). All patients with adrenal insufficiency require glucocorticoid replacement therapy. Patients with primary adrenal insufficiency also take mineralocorticoid replacement, along with salt recoument as needed (27). Life-threatening condition that requires an immediate response is adrenal crisis in which our cortisol levels are critically low. In adrenal crisis we must immediately start with intravenous replacement hydrocortisone, glucose solution and unbalanced crystalloids (8, 28).

Keywords: Adrenal Insufficiency ; Adrenal Hormones ; Pediatrics ;

12. Literatura

1. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija, 13. izd., Medicinska naklada. 2017.
2. Dutt M, Wehrle CJ, Jialal I. Physiology, Adrenal Gland. StatPearls Publishing; 2023.
3. Lumen Learning, OpenStax. The adrenal glands [Internet]. Lumenlearning.com. [cited 2024 Jun 7]. Available from: <https://courses.lumenlearning.com/suny-ap2/chapter/the-adrenal-glands/>
4. Grossman AB. Overview of Adrenal Function [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [cited 2024 Jun 7]. Available from: <https://www.msmanuals.com/en-nz/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/adrenal-disorders/overview-of-adrenal-function>
5. Dattani MT, Brook CGD, editors. Brook's clinical pediatric endocrinology. 7th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2020.
6. Stipančić G, Mihatov Štefanović I, Žaja O. Pedijatrija. Zagreb: Naklada Slap; 2022.
7. Huecker MR, Bhutta BS, Dominique E. Adrenal Insufficiency. StatPearls Publishing; 2023.
8. Madrešić D. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2013.
9. Saleem F, Baradhi KM. Adrenal Hypoplasia. StatPearls Publishing; 2023.
10. Wolff ASB, Kucuka I, Oftedal BE. Autoimmune primary adrenal insufficiency - current diagnostic approaches and future perspectives. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2023;14. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1285901>

11. Bello MO, Garla VV. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type I. StatPearls [Internet] Treasure Island. 2023;
12. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndrome type II. Presse Med [Internet]. 2012;41(12):e663–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.09.011>
13. Majeroni BA, Patel P. Autoimmune polyglandular syndrome, type II. Am Fam Physician. 2007;75(5):667–70.
14. Uibo R, Aavik E, Peterson P, Perheentupa J, Aranko S, Pelkonen R, et al. Autoantibodies to cytochrome P450 enzymes P450scc, P450c17, and P450c21 in autoimmune polyglandular disease types I and II and in isolated Addison's disease. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1994;78(2):323–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.78.2.8106620>
15. Vorgerd M. Adrenoleukodystrophie und Adrenomyeloneuropathie. Klinische, biochemische und molekulargenetische Befunde" [Adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. Clinical biochemical and molecular genetic findings. Der Nervenarzt [Internet]. 1998;69:174–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s001150050257>
16. Pericleous M. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency." The lancet. Gastroenterology & hepatology [Internet]. 2017;2:670–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30052-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30052-3)
17. Gruber LM, Bancos I. Secondary adrenal insufficiency: Recent updates and new directions for diagnosis and management. Endocr Pract [Internet]. 2022;28(1):110–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2021.09.011>

18. Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson CJ. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020;505:78–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.01.029>
19. Kumar R, Wassif WS. Adrenal insufficiency. *J Clin Pathol* [Internet]. 2022;75(7):435–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2021-207895>
20. Wang RF, Ko D, Friedman BJ, Lim HW, Mohammad TF. Disorders of hyperpigmentation. Part I. Pathogenesis and clinical features of common pigmentary disorders. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2023;88(2):271–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2022.01.051>
21. Rassner G. *Dermatologija, udžbenik i atlas*. Zagreb: Naklada Slap; 2004.
22. Sarkar S, Sarkar S, Ghosh S, Bandyopadhyay S. Addison's disease. *Contemp Clin Dent* [Internet]. 2012;3(4):484. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/0976-237x.107450>
23. Pazderska A, Pearce SHS. Adrenal insufficiency – recognition and management. *Clin Med* [Internet]. 2017;17(3):258–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-258>
24. Quinkler M. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency." *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* vol [Internet]. 2015;29:17–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.008>

25. Bowden SA, Henry R. Pediatric adrenal insufficiency: Diagnosis, management, and new therapies. *Int J Pediatr* [Internet]. 2018;2018:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/1739831>
26. Simpson JL, Rechitsky S. Prenatal genetic testing and treatment for congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* [Internet]. 2019;111(1):21–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.041>
27. Nisticò D, Bossini B, Benvenuto S, Pellegrin MC, Tornese G. Pediatric adrenal insufficiency: Challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2022;18:47–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.s294065>
28. Richter D. *Hitna pedijatrijska stanja*. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
29. Güran T. Latest insights on the etiology and management of primary adrenal insufficiency in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2018;9–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.2017.s002>
30. Kubat D, Braovac K, Vinković D. Kongenitalna adrenalna hiperplazija. *Paediatr Croat*. 2019;63(Supl 1):81–6.
31. Flokas ME, Tomani M, Agdere L, Brown B. Triple A syndrome (Allgrove syndrome): improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Pediatric Health Med Ther* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 11];10:99–106. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/phmt.s173081>
32. Shivaprasad KS, Dutta D, Jain R, Ghosh S, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Familial glucocorticoid deficiency presenting with generalized hyperpigmentation in adolescence. Report of three siblings. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 [cited 2024 Jun 11];16(8):382. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.104101>

33. Krnić N. Adrenalna insuficijencija. Paediatr Croat. 2019; 63 (Supl 1): 87-91
34. O'Connell S, Siafarikas A. Addison disease - diagnosis and initial management. Aust Fam Physician [Internet]. 2010 [cited 2024 Jun 17];39(11):834–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21301655/>

13. Životopis

Marija Prekodravac rođena je 9. srpnja 1999. u Osijeku. Pohađala je Osnovnu školu Retfala zatim Isusovačku klasičnu gimnaziju s pravom javnosti u Osijeku te je 2018. godine upisala Medicinski fakultet u Rijeci. Od 2020. do 2022. bila je demonstrator na katedri na Zavodu za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju. Član je Organizacijskog odbora Kongresa hitne medicine od 2019. godine, a od 2021. preuzima ulogu voditelja projekta.