

gastroesofagian nonacid. IMLL în corelație cu pH-metria și impedanța intraluminală multicanale (IIM) susțin diagnosticul de RGE acid și nonacid responsabil de sindromul de aspirație la copil. Sindromul de aspirație secundar refluxului nonacid induce: pneumonia acută/recurentă, bronsiectazia și astmul bronșic [9, 10].

## Concluzii

Refluxul extraesofagian este o entitate clinică descrisă recent la copil și adult. Tehnicile actuale de diagnostic, pH-metria și impedanța intraluminală permit un diagnostic de certitudine.

## Bibliografie

1. Vandenplas Yvan. *The diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux in infants*. Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium. In: Early Human Development, nr. 81, p. 1011-1024, 2005, Elsevier Ireland Ltd.
2. Kherani S. *Current standards of care in the diagnosis and treatment of extraesophageal reflux in children*. In: Grand Rounds, Oct. 10, 2007.
3. William F. McGuirt. *Gastroesophageal reflux and the upper airway*. In: The Pediatric Clinics of North America, nr. 50, 2003, p. 487-502.
4. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, nr. 49, p. 498-547, 2009 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.
5. Bauman N. *Pediatric Extraesophageal Reflux Disease: A Diagnostic Dilemma*. In: ENT Today, May 2008.
6. Cavalcanti J., Pizzichini E., Pizzichini M. *Gastroesophageal reflux disease and airway hyperresponsiveness: concomitance beyond the realm of chance?* In: Jornal Brasileiro de Pneumologia, vol. 37, nr. 5, São Paulo, Sept./ Oct. 2011.
7. Andze G.O., Brandt M.L., Dickens S.V. et al. *Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring*. In: J. Pediatr. Surg., 1991; nr. 26, p. 295-300.
8. Tarafde K.H. *Laryngopharyngeal Reflux – A New Paradigm of Airway Disease*. In: Science Journal of Medicine and Clinica I Trials, 2012.
9. Brodsky L., Carr M. *Extraesophageal reflux in children*. In: Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2006; nr. 14, p. 387-392.
10. Vandenplas Y. *Universitair Ziekenhuis Kinderen Brussel. Gastroesophageal reflux and chronic respiratory disease: past, present, and future*. In: J. Pediatr., vol. 83, nr. 3, Porto Alegre, May/June 2007.

## ASPECTE ENDOCRINOLOGICE LA PACIENTUL CRITIC

Mihai-Leonida NEAMȚU,

Facultatea de Medicină Victor Papilian,  
Universitatea Lucian Blaga, Sibiu, România

### Summary

#### *Endocrinological aspects in critically ill patient*

*The endocrine emergencies continue to arouse a special interest, being on the border of two seemingly unrelated specialties. The neuro-endocrine system plays the role of mediator of critical pathologic conditions. From afar, adrenal insufficiency is the most common critical disorder from endocrinology, the treatment of relative adrenal insufficiency benefiting from a growing interest in the last years. On the other hand, insulin therapy in the stress-induced hyperglycemia became „therapeutic state of the art” at critically ill patient.*

**Keywords:** *critically ill patient, adrenal insufficiency, stress-induced hyperglycemia*

### Резюме

#### *Эндокринологические аспекты критического пациента*

*Неотложная эндокринная патология продолжает привлекать особый интерес, находясь на границе двух, казалось бы, не связанных между собой специальностей. Нейроэндокринная система играет роль посредника некоторых критических патологических состояний. С одной стороны, недостаточность надпочечников является наиболее распространенным критическим заболеванием из эндокринных патологий и лечение относительной надпочечниковой недостаточности представляет повышенный интерес в последние годы. С другой стороны, инсулиноterapia при стрессовом повышении глюкозы является «искусством» терапевтического лечения пациентов в критическом состоянии.*

**Ключевые слова:** *пациент в критическом состоянии, надпочечниковая недостаточность, стрессовое повышение глюкозы*

### Introducere

Am considerat că titlul *Aspecte endocrinologice la pacientul critic* este mai potrivit decât *Urgențe endocrinologice*, deoarece lucrarea de față abordează doar o parte din patologia endocrinologică de urgență: patologia adrenală (insuficiența adrenală) și patologia tiroidiană (testele funcționale tiroidiene la pacientul critic și coma mixedematoasă), hiperglicemia la pacientul critic. Totodată, s-a plecat de la ideea bine cunoscută că sistemul neuroendocrin acționează ca mediator, modulator al unor condiții patologice ale pacientului critic.

**Insuficiența adrenală.** În situații fiziologice, hipotalamusul eliberează CRH (corticotropin releasing hormone), care stimulează secreția de ACTH ce reprezintă triggerul pentru producția de cortizol din glanda adrenală. În insuficiența adrenală acută primară, diminuarea producției de cortizol este cauzată de un defect al cortexului adrenal. În insuficiența adrenală secundară, diminuarea este datorată fie disfuncției glandei pituitare, fie disfuncției hipotalamusului.

*Insuficiența adrenală acută* este o condiție potențial fatală, în care pacientul (critic) prezintă hipotensiune arterială, hipovolemie, dureri abdominale (adesea creând confuzie cu abdomenul acut), febră, manifestări neuropsihice [1, 2]. Trebuie suspectată la toți pacienții cu suferință acută a glandei suprarenaliene (inflamație, infecție, hemoragie), la pacienții cu insuficiență adrenală cronică ce întrerup (brusc) corticoterapia sistemică [3].

Cele mai evocatoare semne ale deficienței de cortizol sunt: hiperpigmentarea tegumentară, biologic – hiponatremia și hiperpotasemia. Din punct de vedere terapeutic, sugestiv este necesarul excesiv de lichide pentru reechilibrare în absența unor semne evidente de deshidratare. Adrenalita se poate însoți de alte boli autoimune (vitiligo, tiroidită, diabet zaharat tip I).

Insuficiența adrenală secundară (boala hipotalamo-hipofizară) poate fi asociată cu cefalee, simptome vizuale, alte deficiențe hipofizare (hipotiroidism, hipogonadism, diabet insipid, deficit de hormon de creștere).

Suspiciunea de diagnostic trebuie completată cu date de laborator complexe:

- nivelul cortizolemiei de stres, considerat ca atare la valori mai mici de 25 µg/dL; numeroși cercetători apelează la așa-numita „înțelepciune convențională” și consideră că nivelul normal de răspuns la stres trebuie să fie mai mare de 25 µg/dL (90% din pacienți răspund la un nivel mai mare de 45 µg/dL) [4];
- nivelul cortizolemiei după stimulare cu corticotropină, în doză mare (250 µg) sau doză mică (1 µg); se preferă stimularea cu doză mică, fiind mai fiziologică, cu sensibilitate mai mare; totuși, la pacientul critic, stimularea în doză mică este inadecvată prin rezistența la corticotropină [5];
- testul de toleranță la insulină, testul nocturn la metapironă; CT glandă suprarenală, RMI șea turcică.

Mijloacele terapeutice în insuficiența adrenală acută vizează corticoterapia, hemisuccinat de hidrocortizon, 100 mg, la fiecare 6-8 ore, intravenos, până la finele a 48 ore, apoi doza va fi redusă până la un nivel acceptabil (20-30 mg/24 ore).

*Insuficiența adrenală cronică* este dificil de diagnosticat, deoarece tabloul clinic este nespecific: oboseală cronică, depresie, anorexie, hipotensiune ortostatică. Pe plan terapeutic este necesară doza stres de cortizon în cursul unei intercurențe critice, inclusiv la pacienții aflați în cure lungi de cortizon (suplimentare preoperatorie). Doza suplimentară diferă în funcție de severitatea intervenției [pentru intervenție minoră sunt necesare 25 mg hidrocortizon pe durata unei zile; pentru intervenție moderată – 50 (75) mg, 1-2 zile; pentru intervenție majoră – 100 (150) mg, 2-3 zile]. Dozele mai mari de 150 mg/zi

(chiar 300-400) sunt destinate cazurilor de HTA rezistentă la tratament, șoc septic, rezistență la ACTH sau steroizi. După rezoluția stării critice, posologia se reduce cu 25-50% per zi [6, 7]. Uneori, este necesară terapia cu mineralocorticoizi (fludrocortizon, 50-200 µg/24 ore).

În ultimii ani, terapia cu corticoizi în *insuficiența adrenală relativă* a suscitât un interes crescut. Insuficiența adrenală relativă la pacientul critic cu șoc septic se datorează leziunii adrenale directe (hemoragie, infecție), hipoperfuziei tisulare și, nu în ultimul rând, efectului sedativelor cu acțiune centrală [8]. Răspunsul diminuat al corticosuprarenalei la corticotropină, la această categorie de pacienți, se produce ca urmare a stimulării aproape maxime în stres, reducerii producției de cortizol, reducerii sensibilității la corticotropină, mediatorilor inflamației ce exercită un efect supresiv în axul hipotalamo-epifizo-suprarenalian [9]. Ca într-un cerc vicios, prognosticul afecțiunii critice este dependent de nivelul cortizolemiei. Studii au demonstrat că suplimentarea cu steroizi la pacienții critici, cu șoc septic, reduce necesarul de vasopresoare și dependența de ventilația mecanică, ameliorează procentul de supraviețuire.

### Prezentare de caz

Pacient de sex masculin, în vârstă de 4,9 ani, este internat în clinică cu diagnosticul de comă de etiologie necunoscută. Antecedente personale patologice sunt prezente de la naștere (hipoxie cerebrală). Începând cu vârsta de 3 ani, prezintă crize de convulsii tonico-clonice generalizate, în afebrilitate, debutate à jeun (epilepsie cu EEG atipice, tratament cronic cu două anticonvulsivante, CT cu atrofiere cerebrală corticală, hidrocefalie externă moderată), achiziții motorii corespunzătoare vârstei, dar capacitate de memorare diminuată.

Coma s-a instalat în decurs de 30 minute, după senzația imperioasă de foame. Examenul clinic evidențiază starea de comă (liniștită, în afebrilitate), tegumente hiperpigmentate la nivelul areolelor mamare, genunchi, interfalangian, cicatrici posttraumatice. Biologic, se remarcă hipoglicemie severă (8 mg %), acidoză metabolică moderată, ionogramă sangvină normală (după perfuzie cu ser fiziologic). Valorile cortizolului au fost mai mici de 2 ng/mL (VN = 55-288 ng/mL), iar ACTH – mai mare de 1250 pg/mL (VN sub 146 pg/mL).

Hipoglicemia severă și hiperpigmentația tegumentară fac parte din tabloul crizei addisoniene, diagnosticul de boală Addison (insuficiență corticosuprarenaliană primară) fiind argumentat de valorile cortizolemiei și ale ACTH. Conform datelor din literatura de specialitate, prezența manifestărilor neuroglicopenice (convulsii, comă), fără a fi precedate de sindroamele adrenergice (anxietate, nervozitate, tremor, palpitații, transpirații abundente, mioză, parestezii) și de glucagon (foame imperioasă, grețuri, vărsături, dureri abdominale, cefalee), este

menționată în cazul pacienților cu episoade hipoglicemice repetate în antecedente. Acest fenomen se datorează adaptării organismului la starea de hipoglicemie, scăderea severă a nivelului sangvin de glucoză inducând neuroglicopenia, cu diminuarea celorlalte două sindroame.

Conduita terapeutică a vizat administrarea de cortizon (prednison, 5 mg/24 ore, continuu) și discontinuarea tratamentului antiepileptic. Evoluția a fost favorabilă, cu absența crizelor convulsive și îmbunătățirea capacității de memorare.

**Reconstituirea cazului.** Crizele de convulsii au fost datorate neuroglicopeniei și nicidecum epilepsiei (oricum, atipice). Atrofia cerebrală ar fi putut fi accentuată progresiv odată cu neuroglicopenia.

**Hiperglicemia și terapia cu insulină la pacienții critici.** Bolile critice alterează metabolismul carbohidraților și ai acizilor grași prin creșterea hepatoneoglicogenezei, a rezistenței periferice la insulină și prin eliberarea acizilor grași din depozite. Hiperglicemia de stres poate reprezenta factor de predicție pentru evoluția nefavorabilă a pacientului critic. De aceea, terapia cu insulină a devenit „state of the art” terapeutic pentru această categorie de pacienți: fie convențională, la glicemie mai mare de 215 mg/dL (pentru menținerea glicemiei la valori de 180-200 mg/dL), fie intensivă, la glicemie mai mare de 110 mg/dL (pentru menținerea glicemiei la valori de 100-139 mg/dL) [10].

**Testele de funcționalitate tiroidiană la pacientul critic** (sindromul eutiroidian sau nontiroidian). Funcționalitatea tiroidiană este dificil de interpretat la pacientul critic, cu sepsis sau malnutriție severă, deoarece medicația de urgență (dopamina, corticoizii, amiodarona) alterează fiziologia tiroidiană. Sindromul eutiroidian la pacientul critic este caracterizat prin nivele scăzute ale hormonilor tiroidieni ca răspuns fiziologic la stres (scăderea energy expenditure).

Sunt descrise 3 variante de sindrom eutiroidian: cu  $T_3$  scăzut, cu  $T_3$  și  $T_4$  scăzute, cu  $T_3$ ,  $T_4$  și TSH scăzute [11].

Varianta cu  $T_3$  scăzut este cea mai frecventă (la 70% din pacienții critici).  $T_3$  scade în primele 24 ore de stres prin reducerea conversiei extratiroidiene de  $T_4$  în  $T_3$ , corticoizii contribuind la acest fenomen.  $T_4$  și TSH sunt normale.  $T_3$  scăzut reprezintă un factor important predictiv pentru mortalitatea pacientului critic. Varianta cu  $T_3$  și  $T_4$  diminuate este a doua ca frecvență (până la 50% din pacienții critici).  $T_4$  liber poate fi și normal, dar scade întotdeauna la pacienții care primesc tratament cu dopamină sau corticoizi. Varianta reprezintă, de asemenea, un factor de pronostic nefavorabil. Varianta cu  $T_3$ ,  $T_4$  și TSH scăzute reflectă un răspuns anormal hipotalamo-epifizar. Odată cu rezolvarea patologiei critice, valorile TSH cresc moderat. Dacă se constată o creștere mai mare de 20 mU/L, diagnosticul de hipotiroidism primar

este necesar a fi suspectat. Terapia de substituție hormonală este recomandată imperios la pacientul critic cu hipotiroidism primar diagnosticat cu ocazia patologiei critice; în sindromul eutiroidian, terapia de substituție ar putea să reducă rata mortalității.

**Hipotiroidismul critic** este impropriu denumit *comă mixedematoasă*, deoarece o mare parte din pacienți nu prezintă nici mixedem și nici comă. Este definit de prezența hipotermiei severe și a disfuncției progresive cardiovasculare, respiratorii și neurologice. Recunoaște ca și factori precipitanți: hipotermia externă, traumatismul și sepsisul. Tabloul clinicobiologic este complex: edeme generalizate, piele rece și uscată, păr aspru și rar; hipotermie, letargie, status mintal alterat, convulsii; bradicardie, hipotensiune arterială; hipoventilație, hipoxie, hipercapnie; constipație, ileus paralytic, megacolon; anemie, leucocitoză, hiponatremie.  $T_3$  și  $T_4$  sunt scăzute, iar TSH este crescut. Măsurile terapeutice sunt supportive și de substituție hormonală. Prognosticul este nefavorabil, dacă temperatura corporală bazală este mai mică de 33,5°C.

## Bibliografie

1. Landen S., Delugeau V. *Adrenal hemorrhage mimicking an acute abdomen*. In: Am. J. Emerg. Med., 2005; nr. 23, p. 219-220.
2. Rao R.H. *Bilateral massive adrenal hemorrhage*. In: Med. Clin. North. Amer., 1995; nr. 79, p. 107-129.
3. Small M., MacCuish A.C., Thomson J.A. *Missed Addisonian crisis in surgical wards*. In: Postgrad. Med. J., 1987; nr. 63, p. 367-369.
4. Goldberg P.A., Inzucchi S.E. *Critical issues in endocrinology*. In: Clin. Chest. Med., 2003; nr. 24, p. 583-606.
5. Marik P.E., Pastores S.M., Annane D. et al. *Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine*. In: Crit. Care Med., 2008; nr. 36, p. 1937-1949.
6. Yong S.L., Marik P., Esposito M. et al. *Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency*. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2009; nr. 4, p. CD005367.
7. Marik P.E., Zaloga G.P. *Critical care review. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem*. In: Chest, 2002, nr. 122, p. 1784-1796.
8. Lamberts S.W.J., Bruning H.A., De Jong F.H. *Corticosteroid therapy in severe illness*. In: N. Engl. J. Med., 1997; nr. 337, p. 1285-1292.
9. Oppert M., Reinicke A., Graf K.J., Barckow D., Frei U., Eckardt K.U. *Plasma cortisol levels before and during „low-dose” hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock*. In: Intensive Care Med., 2000; nr. 26, p. 1747-1755.
10. McCowen K.C., Malhotra A., Bistran B.R. *Stress-induced hyperglycemia*. In: Crit. Care Clin., 2001; nr. 17, p. 107-124.
11. Burman K.D., Wartofsky L. *Thyroid function in the intensive care unit setting*. In: Crit. Care Clin., 2001; nr. 17, p. 43-57.