

Laura Sušnik<sup>1</sup>, Štefan Grosek<sup>2</sup>

## Krvavitev v nadledvično žlezo pri novorojenčku: analiza podatkov obdobja 2002–2021

*Adrenal Gland Hemorrhage in Newborns: Data Analysis for the 2002–2021 Period*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: krvavitev v nadledvično žlezo, novorojenček, obporodna hipoksija, obporodne poškodbe, ultrazvok, zlatenica, insuficienca nadledvične žleze

IZHODIŠČA. Nadledvični žlezi sta ob rojstvu relativno veliki in dobro prekravljeni parni žlezi, ki ležita na zgornjem polu obeh ledvic. Krvavitev v eno ali obe nadledvični žlezi je redek dogodek v obdobju novorojenčka. Pogosto je krvavitev v nadledvično žlezo neopazna, brez jasnih kliničnih znakov in simptomov, redko pa lahko vodi zaradi obsežnosti krvavitve v slabokrvnost, šok in celo v odpoved delovanja nadledvične žleze. Najpomembnejši dejavnik tveganja za krvavitev je obporodna hipoksija, sledijo sepsa, motnje koagulacije, travmatski porod in obporodne poškodbe. METODE. Pregledali smo zdravstveno dokumentacijo novorojenčkov, zdravljenih na Kliničnem oddelku za perinatologijo (Porodnišnica Ljubljana) med letoma 2002 in 2021, pri katerih smo odkrili krvavitev v nadledvično žlezo. REZULTATI. V 20-letnem obdobju smo našli 35 novorojenčkov, od tega je bilo 23 (65,7 %) dečkov. Povprečna porodna telesna teža je bila 3407,1 g, od tega jih je bilo deset (28,6 %) velikih za gestacijsko starost. Vaginalno je bilo rojenih 28 (80 %) novorojenčkov. V 26 (74,3 %) primerih smo odkrili krvavitev v desni nadledvični žlezi. Zlatenico smo beležili pri 23 (65,7 %) novorojenčkih. Poškodbe, povezane s travmatskim porodom, so bile ugotovljene pri 22 (52,5 %) novorojenčkih. Dva od treh novorojenčkov z obojestransko krvavitvijo sta razvila insuficienco nadledvične žleze. Eden od novorojenčkov je bil zdravljen zaradi nevroblastoma. RAZPRAVA. Glede na podatke novorojenčkov, ki smo jih v zadnjih 20 letih obravnavali v Porodnišnici Ljubljana, ugotavljamo, da je krvavitev redka in je pri večini potekala z blagimi zapleti.

### ABSTRACT

KEY WORDS: adrenal hemorrhage, newborn, perinatal hypoxia, perinatal injury, ultrasound, jaundice, adrenal insufficiency

BACKGROUND. At birth the adrenal glands are relatively large and well-supplied paired glands located at the upper pole of both kidneys. Adrenal gland hemorrhage in a newborn is a relatively rare event in the neonatal period. It is often unnoticeable, without

<sup>1</sup> Laura Sušnik, dr. med., Služba za neonatologijo, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, Štajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana; laura.susnik@kclj.si

<sup>2</sup> Prof. dr. Štefan Grosek, dr. med., Služba za neonatologijo, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, Štajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

clear clinical signs and symptoms, but rarely, due to the extent of the hemorrhage, it can lead to anemia, shock, and even adrenal gland failure. The most important risk factor for hemorrhage is perinatal hypoxia, followed by sepsis, coagulation disorders, traumatic birth, and perinatal trauma. **METHODS.** We reviewed the medical records of newborns treated at the Clinical Department of Perinatology (the Ljubljana Maternity Hospital) between 2002 and 2021 that were found to have adrenal gland hemorrhage. **RESULTS.** During the 20-year period, we found 35 newborns, 23 (65.7%) of which were boys. The mean birth weight was 3407.1 grams, 10 (28.6%) newborns were large for their gestational age. 28 (80%) newborns were delivered vaginally. In 26 (74.3%) cases, right adrenal hemorrhage was detected. Jaundice was reported in 23 (65.7%) newborns. Injuries related to traumatic delivery were found in 22 (52.5%) newborns. Two of the three newborns with bilateral hemorrhage developed adrenal insufficiency. One newborn was treated for neuroblastoma. **DISCUSSION.** Based on the data of newborns that have been treated at the Ljubljana Maternity Hospital over the last 20 years, we note that hemorrhage is rare, and in most cases it occurred with mild complications.

## IZHODIŠČA

Krvavitev v nadledvično žlezo novorojenčka je relativno redek dogodek v obdobju novorojenčka. Tuje raziskave navajajo incidenco 1,7–5,5 na 1.000 živorojenih otrok. Nadledvična žleza je v obdobju novorojenčka velika in dobro prekrvavljena žleza, ki lahko zakrvavi zaradi različnih vzrokov. Pogosto je krvavitev v nadledvično žlezo neopazna, brez jasnih kliničnih znakov in simptomov, redko pa lahko vodi zaradi obsežnosti krvavitve v slabokrvnost, šok in celo v odpoved delovanja. Najpomembnejši dejavniki tveganja za krvavitev so obporodna hipoksija, sledijo sepsa, motnje koagulacije, travmatski porod in obporodne poškodbe (1–3).

## Razvoj nadledvične žleze

Nadledvično žlezo sestavljata skorja in sredica, ki imata med embrionalnim razvojem različen izvor. Sredica izvira iz celic nevralnega grebena v bližini simpatičnega vozla, skorja pa izvira iz mezodermalnih celic zadnje trebušne stene (4).

V petem tednu embrionalnega razvoja mezoteljske celice pričnejo tvoriti fetalno skorjo nadledvične žleze. V osmem tednu skorji val mezoteljskih celic obkroži fetal-

no skorjo. Te celice kasneje tvorijo končno skorjo žleze. Iz celic fetalne skorje se v drugem tromesečju prične izločati dehidroepiandrosteron (DHEA), ki se v posteljici pretvarja v estrogen in je ključen za vzdrževanje posteljice in nosečnosti. Fetalna skorja nadledvične žleze, ki ob rojstvu predstavlja večino mase, se sedem do deset dni po rojstvu hitro zmanjša in do šestega meseca popolnoma izgine. Celice preostalega dela se kmalu po rojstvu razvijejo v tri plasti skorje (klobčičasta plast (*zona glomerulosa*), snopičasta plast (*zona fasciculata*), mrežasta plast (*zona reticularis*)), iz katerih se izločajo kortizol, aldosteron in androgeni. Skorja je dokončno razvita pri treh letih (4–6).

Ko se fetalna skorja dokončno oblikuje, celice iz nevralnega grebena potujejo proti medialnemu delu skorje in razporejene v posamezne skupke znotraj skorje oblikujejo sredico žleze. Ob razpadu fetalne skorje in ogrodja, ki ga ta daje, se celice sredice zberejo okrog centralnih ven nadledvične žleze. Celice sredice so prilagojene postganglijske simpatične živčne celice, ki ob stimulaciji proizvajajo adrenalin in noradrenalin. Pred rojstvom take celice najdemo po celotnem telesu, med drugim v Zuckerkandlovem organu in drugih para-

ganglijih, pri odraslih pa je edina vztrajajoča skupina takih celic v sredici nadledvične žleze (4).

Nadledvična žleza novorojenčkov je za razliko od odraslih enostavna za analizo zaradi svoje velikosti in manjše količine retroperitonealne maščobe okoli nje. V prvih štirih tednih življenja nadledvični žlezi izgubita tretjino svoje teže zaradi propada fetalne skorje. Ob rojstvu nadledvična žleza tehta 20 g, ob koncu prvega tedna 12 g, v drugem tednu življenja tehta samo še 5 g in tako ostane do drugega leta starosti. Nadledvična žleza po novorojenčkovem obdobju morfološko izgleda zelo podobna tisti v odraslem obdobju (7).

### **Etiologija krvavitve**

Vzroka za krvavitev v nadledvično žlezo v večini primerov ne moremo ugotoviti. Krvavitev se pogosteje pojavlja pri donošenih novorojenčkih, največkrat moškega spola. Do masivne krvavitve v nadledvični žlezi lahko pride v nekaj dneh po rojstvu (8).

Nadledvična žleza je zaradi relativne velikosti in dobre prekrvavitve ranljiva za mehanske poškodbe in spremembe v krvnem tlaku med porodom. Med obporodno hipoksijo se kri v krvnem obtoku prerazporedi v osrednji živčni sistem, srce in nadledvični žlezi, kar vodi v zastoj krvi, povišan venski tlak in poškodbo celic nadledvične žleze. Ob hipoksiji se kot posledica stresa iz celic sprošča adrenokortikotropni hormon (angl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH), ki dodatno prispeva k poškodbi endotelija žil in jih še dodatno podvrže hipoksiji in krvavitvi. Pogosteje je prizadeta desna nadledvična žleza (70%), obojestransko krvavitev najdemo zgolj v 10% primerov. Zaradi anatomske lege desne nadledvične žleze med jetri in hrbtenico pride pri njej hitreje do mehanske poškodbe ob stisu. Ker vene desne nadledvične žleze iztekajo neposredno v spodnjo votlo veno, je desna žleza ob stisku pod

večjim vplivom sprememb v osrednjem venskem tlaku (1, 3, 9, 10).

Drugi pogostejši dejavniki tveganja so še hipovolemični ali septični šok, sepsa, motnje koagulacije (trombocitopenija, hipotrombinemija, diseminirana intravaskularna koagulacija, pomanjkanje faktorja V (mutacija Leiden)), motnje prekrvavitve, travmatski porod, obporodne poškodbe, vaginalni porod in medenična vstava, makrosomija, nosečnostna sladkorna bolezen pri materi, fetalna acidemija, huda zlatenica in podaljšani porod. Zato je pri nestabilnem novorojenčku nujno treba pomisliti na poškodbo in krvavitev v nadledvično žlezo in jo ustrezno zdraviti (2, 11-14).

### **Klinična slika**

Krvavitev v nadledvično žlezo je pogosto ugotovljena naključno, saj je običajno asimptomatska. V klinični sliki lahko zatipamo zatrdlino v trebuhu ter ugotavljamo slabo hranjenje, bruhanje, podaljšano zlatenico in anemijo. Zlatenica, povzročena s hemolizo, je najpogostejši pridružen simptom in je prisotna v do 50% primerov. Na krvavitev v nadledvično žlezo moramo pomisliti še posebej, kadar zlatenica nastopi zelo zgodaj ali je nepojasnjeno podaljšana in zelo visoka. Kri lahko prodira tudi v tkiva okrog žleze in peritonej vse do modnika (skrotuma), s klinično sliko akutnega skrotuma, ki ga je treba izključiti z UZ trebuha in testisov. Krvavitev lahko posnema razpok jeter z bolečino in anemijo. Redko zaradi pritiska hematoma na descendentno široko črevo opazimo tudi zaporo črevesja (8, 15-20).

Že pri enostranskih krvavitvah se lahko razvije hipovolemični šok. Ob hipovolemičnem šoku zaradi krvavitve se lahko sočasno razvije tudi akutno vnetje ledvic (pielonefritis) z anurijo ali oligurijo. Tromboza leve vene nadledvične žleze se lahko razširi tudi v levo ledvično veno. Ob trombozi ledvične vene ali perirenalnem hematomu, ki pritiska na vtočišče v ledvico, lahko pride tudi do sekundarne arterijske hipertenzije (15, 16).

Predvsem pri obojestranskih krvavitvah lahko v najhujših primerih pride do akutne odpovedi nadledvične žleze, zaradi katere lahko novorojenčki umrejo v nekaj urah od nastanka. Kljub temu celo ob masivnih krvavitvah posamezni otočki celic nadledvične skorje, predvsem klobčičaste plasti, preživijo. Zato tudi v primerih krvavitve v obe nadledvični žlezi ti običajno nista prizadeti enako in se prava Addisonova kriza s hiponatriemijo in hiperkaliemijo redko razvije (12, 15, 18).

Zaradi zmanjšanega nastajanja kortizola imajo novorojenčki, posebej otroci mater z nosečnostno sladkorno boleznijo, višje tveganje za neonatalno hipoglikemijo. Pomanjkanje kortizola lahko spremeni jetrno presnovo, kar vodi v neonatalno holestazo (12).

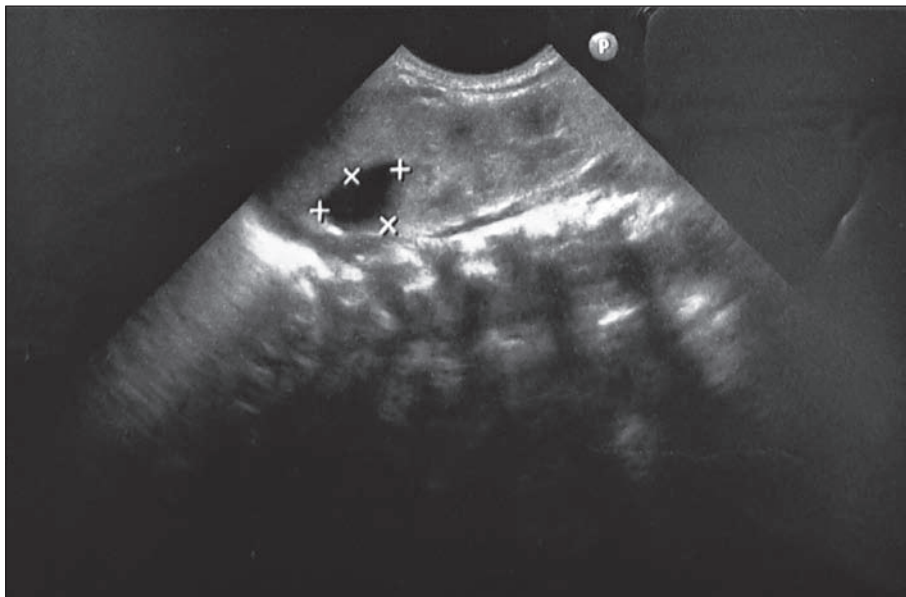
## Diagnostika

UZ nadledvičnih žlez je preiskava izbora za presejanje in sledenje krvavitve v nad-

ledvično žlezo novorojenčkov, saj je ta prenosen, hiter, dobro občutljiv, neinvaziven in ne seva. Slikovni preiskavi CT in MR krvavitve potrđita, vendar praviloma ne podajata dodatnih podatkov. Z MR ledvic določimo obseg tromboze ledvične vene (18, 21, 22).

Krvavitev v nadledvično žlezo je običajno samoomejujoča s popolno regresijo med 20. in 165. dnevom po rojstvu (23). Ob povečani uporabi UZ v perinatalni oskrbi je poraslo tudi število naključno najdenih mas v nadledvičnih žlezah novorojenčkov, nanje naletimo v 5% opravljenih radioloških preiskav. Ocenjena prevalenca naključno najdenih mas v nadledvičnih žlezah novorojenčkov na obdukcijah je 2–8% (1, 3).

Nadledvični žlezi ležita v retroperitonealnem prostoru rahlo medialno in nad zgornjim polom ledvice. UZ-videz nadledvične žleze spominja na kapico v obliki obrnjene črke V preko zgornjega pola ledvice. Zaradi anteromedialnega grebena in



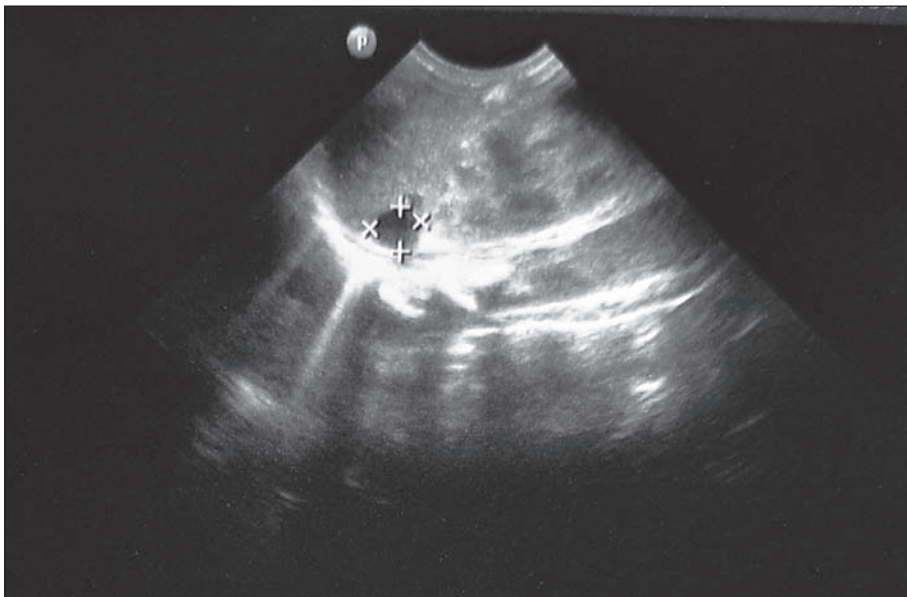
**Slika 1.** UZ-posnetek krvavitve v desno nadledvično žlezo pri enem od novorojenčkov, vključenih v analizo (v starosti dva dni). Desna nadledvična žleza je spremenjena in povečana (12,6 × 8,5 mm). Osrednje hipoeohogeno področje predstavlja utekočinjen del – kri, obdaja ga hiperehogen parenhimski pas. Vir: arhiv Porodnišnice Ljubljana.

dveh asimetričnih kril je ob UZ-pregledu vidno trikotno hiperehogeno področje, ki ga obkroža hipoehogeno področje. V posameznih fazah krvavitve je UZ-videz krvavitve zelo raznolik. V akutni fazi krvavitve je nadledvična žleza kompaktna, povečana in hiperehogeno (slika 1). V fazi utekočinjenja zaznamo mešano ehogenost z osrednjim hipoehogenim področjem z notranjim odbojem. V enem do dveh tednih od nastanka krvavitve se postopoma oblikuje cistična sprememba in osrednje hipoehogeno področje postopoma izginja (slika 2). Mesto krvavitve se prične krčiti in najhitreje v dveh tednih lahko opazimo že prve kalcifikacije. Zaradi istočasno prisotnega nekrotičnega tkiva, strdkov in cist je UZ-slika krvavitve v nadledvično žlezo zelo kompleksna (3, 10, 24).

Diferencialna diagnoza najdb v nadledvični žlezi ali njeni bližini je zelo široka: krvavitev v nadledvično žlezo, cista nadledvične žleze, absces, nevroblastom, drugi

solidni tumorji, kongenitalna adrenalna hiperplazija, pljučni sekvester, bronhogena cista, enterična cista, cista vranice, limfangiom. Najdbe, ki izvirajo iz ledvice, so ciste zgornjega pola ledvice, podvojitve votlega sistema ledvic, hidronefroza, multicistična ledvica, Wilmsov tumor in cistični nefrom (1, 16, 22).

Kadar je klinični potek krvavitve nejasen, jo je včasih težko ločiti od tumorja. Za izključitev malignosti je bila v nekaj primerih narejena celo kirurška odstranitev spremembe, vendar se je ta večinoma izkazala za nepotrebno (22). Ob najdbi krvavitve v nadledvično žlezo, še posebej enostranske, je najpomembnejše, da jo ločimo od nevroblastoma. Obojestranski nevroblastom je v literaturi opisan v manj kot 10% in se pojavi hkrati ali pa je eden od tumorjev že metastaza primarnega tumorja. Poznamo dve glavni različici nevroblastomskih tumorjev. Prvi izvirajo iz nadledvične žleze in so dobro diferencirani, drugi pa vraščajo iz



**Slika 2.** Kontrolni UZ-posnetek krvavitve v desno nadledvično žlezo istega novorojenčka kot na sliki 1 (v starosti osem dni). Vidno je že zmanjšanje nadledvične žleze (8,7 × 7,4 mm). Na kontrolnih posnetkih je bilo vidno postopno izginjanje osrednjega hipoehogenega področja. V starosti 146 dni cista ni bila več vidna. Vir: arhiv Porodnišnice Ljubljana.

okolice in se okoli tumorja v nadledvični žlezi pojavljajo točkasta področja majhnih krvavitvev. Da bi ločili tumor od krvavitve, izmerimo raven metabolitov kateholaminov (vanilmandelična kislina) v urinu. Prenatalno zaznani nevroblastomi so pogosto povezani z normalno ravniyo metabolitov, zato normalna raven ne zadostuje za presejanje nevroblastomov. Nasprotno velja, da povišan nivo vanilmandelične kisline izključuje krvavitev v nadledvično žlezo. Regresijo, značilno za krvavitev, lahko vidimo tudi pri nevroblastomu. V tem primeru je izrednega pomena UZ-preiskava pretokov z barvnim dopplerjem. Pri krvavitvi je pretok preko žleze zmanjšan oz. odsoten, medtem ko je dobra prekrvavitvev nevroblastoma ključnega pomena za njegovo rast. Ob najdbi cistične lezije v nadledvični žlezi novorojenčka je bistvenega pomena UZ-sledenje. Če sprememba ne izgine v 90 dneh od prve najdbe, moramo pomisliti na nevroblastom. Nanj moramo pomisliti tudi, kadar vidimo kalcifikacije že na prvem UZ, čeprav so te kasneje vidne tudi pri krvavitvah (1, 16, 22, 23, 25, 26).

Pozorno je treba z UZ pregledati tudi ledvice, kjer ob povečanih, edematoznih ledvicah s hiperehogenostjo interlobularnega žilja pomislimo na trombozo ledvične vene. Kljub temu ob trombozi ledvične vene na UZ ledvic večinoma ne vidimo sprememb na prizadeti strani, medtem ko je ledvica ob krvavitvi v nadledvično žlezo položena nižje in rotirana navzven s sploščenimi zgornjimi čašicami (kaliksi). V redkih primerih je v laboratorijskih izvidih prisotno poslabšano ledvično delovanje (1).

Zaradi dobre obnovitvene sposobnosti nadledvične žleze večina krvavitvev ne vodi v insuficienco nadledvične žleze. Zelo redko se le-ta lahko razvije v primeru napredujočih cističnih oz. fibroznih sprememb na mestu krvavitve ali obojestranski krvavitvi. Dodatni dejavniki tveganja za razvoj insuficiencie ob krvavitvi in krvavitvev samo so nedonošenost, sepsa, diseminirana intra-

vaskularna koagulacija, obporodna hipoksija in intraventrikularna krvavitev. To razložimo z nenadnim upadom placentalnega kortikotropin sproščujočega hormona in prehodno zavrto hormonsko osjo med hipofizo in hipotalamusom ob rojstvu, kar vodi v relativno insuficienco nadledvične žleze. V laboratorijskih izvidih ob insuficienci nadledvične žleze najdemo anemijo, hiponatriemijo, hiperkaliemijo, hipoglikemijo, hipokortizolemijo, eozinofilijo, levkocitozo, povišan bazalni ACTH in povišano aktivnost renina. Novorojenčki imajo zaradi nezrelosti ledvic in nizkih vrednosti natrija v maminem mleku in formuli relativno večjo potrebo po aldosteronu kot starejši otroci. Zato so hiperkaliemija, hiponatriemija in hipoglikemija glavni znaki insuficiencie pri novorojenčku. Za dokončno oceno delovanja nadledvičnih žlez naredimo visokoodmerni test z ACTH (ACTH-test, sinaktenski test). V primeru primarne motnje delovanja nadledvičnih žlez je bazalna vrednost kortizola nižja, vrednost ACTH pa višja. Če test naredimo prezgodaj ob krvavitvi, je lahko še lažno negativen, saj glukokortikoidi v nadledvični žlezi takrat še nastajajo (11, 12, 27).

## Zdravljenje

V večini primerov je priporočljivo konzervativno podporno zdravljenje. Redko je potrebno nadomeščanje tekočin, transfuzija krvi in vazoaktivna podpora. Akutno insuficienco nadledvične žleze, ki se kaže kot šokovno stanje, zdravimo takoj z nadomeščanjem tekočin in intravenskim hidrokortizonom (100–120 mg/m<sup>2</sup>/dan intravensko v 0,9-% NaCl raztopini ali raztopini 5-% glukoze) v štirih odmerkih ali kontinuirano v prvih 24 urah. Ob klinično stabilnem novorojenčku v dveh do treh dneh preidemo na peroralno zdravljenje. Odmerek postopoma zmanjšujemo, in sicer za eno tretjino začetnega dnevnega odmerka vsak dan do vzdrževalnega odmerka oralnega glukokortikoida. Novorojenčkom, ki imajo

datno okvarjeno tudi mineralokortikoidno delovanje nadledvične žleze, dodamo tudi fludrokortizon (0,1–0,2 mg/dan peroralno). Z rednim spremljanjem 90 dni z UZ zaznamo spontano razrešitev krvavitve ali spremembe, ki bi lahko pomagale pri prepoznavi določenih tumorjev (16, 23, 28–30).

## METODE

### Izbor preiskovancev

Iz Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS) smo zbrali podatke 35 bolnikov z diagnozo Krvavitev v nadledvično žlezo novorojenčka (*Haemorrhagia glandulae suprarenalis neonati*, P54.4), ki so bili med letoma 2002 in 2021 obravnavani na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (Porodnišnica Ljubljana).

### Opredelitev izida

Zbrane podatke smo razdelili v pet različnih kategorij:

- Novorojenček: gestacijska starost, spol, porodne mere (teža, dolžina, obseg glave).
- Mati: starost matere ob porodu, materine diagnoze (nosečnostna sladkorna bolezen, nosečnostna hipertenzija).
- Porod: stimulacija poroda, način poroda, trajanje poroda, vstava, pH ob rojstvu, točkovanje po Apgarjevi.
- Klinični podatki: starost novorojenčka ob odkritju krvavitve (dan), način odkritja, mesto krvavitve.
- Dodatne diagnoze: zlatenica, anemija, okužba, insuficienca nadledvične žleze, velik novorojenček za gestacijsko starost, hipoglikemija, dihalna stiska, obporodne poškodbe.

## REZULTATI

V 20-letnem obdobju smo našli 35 novorojenčkov. Podatki o številu rojstev in številu krvavitvev po posameznih letih so zbrani na sliki 3. Podatki o novorojenčkih in materah so zbrani v tabelah 1 in 2.

Vaginalno je bilo rojenih 28 (80 %) novorojenčkov. Trije (8,6 %) novorojenčki so bili rojeni s pomočjo vakuumskega izvleka (ekstrakcije). S carskim rezom je bilo rojenih sedem (20 %) novorojenčkov. V glavični vstavi je bilo rojenih 31 (88,6 %) novorojenčkov. Štirje (11,4 %) novorojenčki so bili rojeni v medenični vstavi, od teh dva s carskim rezom in dva vaginalno, kjer je bila glava porojena z manevrom Veit Smellie.

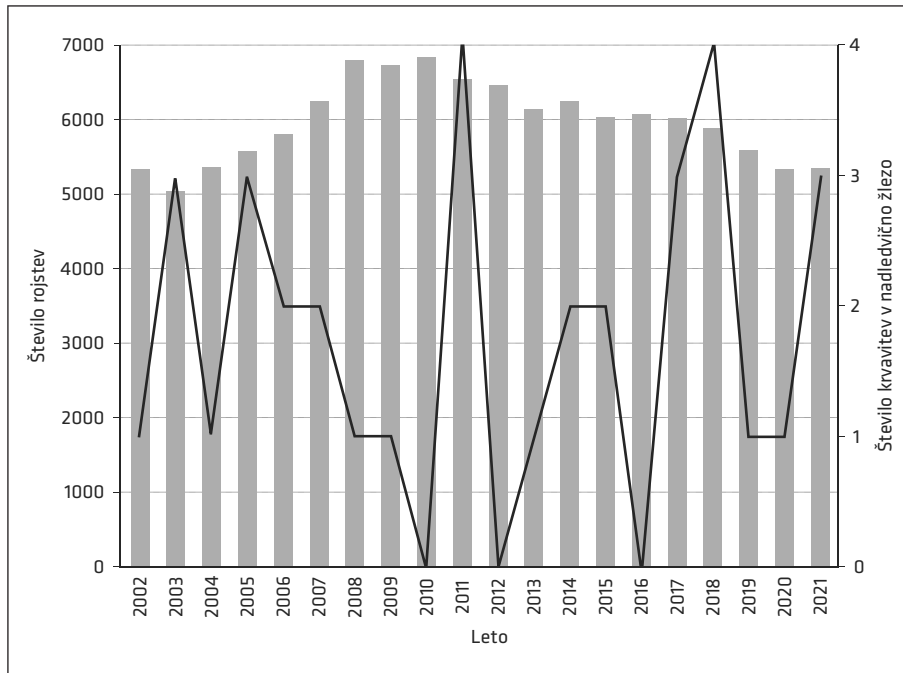
Z lokalnim prostaglandinom so bili sproženi štirje (11,4 %) porodi. Z oksitocinom je bilo pospešenih 25 (71,4 %) porodov, 15 (42,9 %) z umetnim predrtjem mehurja. Pri dveh (5,7 %) porodih so bile prisotne predležče popkovne žile, pri enem (2,9 %) porodu je prišlo do prezgodnje ločitve pravilno ležeče posteljice. Pri 12 (34,2 %) novorojencih smo beležili ovitost popkovine.

Za 18 (51,4 %) novorojenčkov imamo podatke o pH krvi, odvzete iz popkovnične arterije, povprečna vrednost je bila 7,19 (normalen razpon pH 7,18–7,42).

Vse krvavitve v nadledvično žlezo smo odkrili z uporabo UZ. Najpogostejši povod za opravljen UZ nadledvičnih žlez je bila nepojasnjena zlatenica, nekajkrat je bil UZ opravljen zaradi nadzora prirojenih napak, opaženih že pred rojstvom. Povprečno smo krvavitve v nadledvično žlezo odkrili v starosti 4,1 dne. Pri večini novorojenčkov (26; 74,3 %) smo odkrili krvavitve v desni nadledvični žlezi, šest (17,1 %) novorojenčkov je imelo krvavitve v levi nadledvični žlezi. Obojestransko krvavitve v nadledvični žlezi smo odkrili pri treh (8,6 %) novorojenčkih.

Zlatenica se je razvila pri 23 (65,7 %) novorojenčkih. Od teh sta dva (8,7 %) potrebovala izmenjalno transfuzijo, vendar sta imela spremljevalni diagnozi (zlatenico, povzročeno z A0-neskladjem in policitemijo). Enega novorojenčka smo zdravili s fototerapijo in fenobarbitonom.

Poškodbe, povezane s travmatskim porodom, so bile ugotovljene pri 22 (62,5 %) novorojenčkih, nekateri so imeli tudi več obporodnih poškodb hkrati. Od teh jih je



**Slika 3.** Število rojstev in število krvavitev v nadledvično žlezo za obdobje 2002–2021. Letno smo odkrili do štiri primere krvavitev v nadledvično žlezo. Pojavljajo se sporadično, nepovezano s porastom ali padcem števila rojstev.

**Tabela 1.** Podatki o novorojenčkih s krvavitvijo v nadledvično žlezo. Prikazane so povprečne vrednosti. N – število posameznikov.

Novorojenčki	N = 35	
Spol	23 dečkov (65,7%)	
Povprečna gestacijska starost	37,5 tedna	7 nedonošenčkov (po enkrat 24, 29 in 35 tednov, po dvakrat 34 in 36 tednov)
Porodna teža	3407,1 g	10 velikih za gestacijsko starost (28,6%)
Porodna dolžina	50,7 cm	
Obseg glave	34,5 cm	

**Tabela 2.** Podatki o materah. N – število posameznic, HELLP – hemoliza, povišana aktivnost jetrnih encimov v serumu, znižana koncentracija trombocitov (angl. *haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*).

Mati	N = 35	Delež (%)
Povprečna starost matere	32,5 leta	
Prvorodke	11	31,4
Nosečnostna sladkorna bolezen	7	20
Sladkorna bolezen tipa 1	1	2,9
Nosečnostna hipertenzija	2	5,7
HELLP-sindrom	1	2,9



imelo pet (22,7 %) zlom ključnice, trije (13,6 %) Erbovo parezo, eden parezo freničnega živca, trije (13,6 %) kefalhematom, eden subduralni hematom, eden epikranialno subaponevrotično krvavitev in eden zlom diafize nadlaktnice. Pri sedmih (31,8 %) novorojenčkah so bile vidne suzujice obraza ali drugih delov telesa.

Dodatne pogostejše pridružene diagnoze so bile okužba pri šestih novorojenčkih (17,1 %), dihalna stiska pri štirih novorojenčkih (11,4 %), anemija pri treh novorojenčkih (8,6 %), vendar pri večini niso bile neposredno povezane s krvavitvijo v nadledvično žlezo.

Podatke o sledenju imamo za 25 (71,4 %) novorojenčkov. Od teh se je pri 18 novorojenčkih krvavitev razrešila spontano, brez posledic in usmerjenega zdravljenja. Dva od treh novorojenčkov z obojestransko krvavitvijo sta imela insuficienco nadledvične žleze in sta bila zdravljena s hidrokortizonom. Pri enem se je razvila motnja izločanja antidiuretičnega hormona, podatkov o zdravljenju nimamo. Eden je bil zdravljen zaradi nevroblastoma. Pri enem od novorojenčkov je bila ob rojstvu na istem mestu, kot je prišlo do krvavitve v nadledvično žlezo, ledvica hidronefrotična s prirojenim zatekanjem urina iz sečnega mehurja v zgornja sečila (vezikoureteralni refluks) in ni delovala, zato so jo kmalu po rojstvu odstranili. Eden od novorojenčkov je nekaj dni po rojstvu zaradi izkrvavitve iz predležeče popkovne žile umrl. Eden od novorojenčkov je umrl v starosti 48 dni zaradi kompleksne srčne napake.

## RAZPRAVA

Glede na podatke novorojenčkov, ki smo jih v zadnjih 20 letih obravnavali v Porodnišnici Ljubljana, lahko zaključimo, da je incidenca odkritih krvavitvev v nadledvično žlezo (0,29 na 1.000 živorojenih otrok) nižja kot v opisani literaturi. Nižjo incidenco lahko pripišemo temu, da smo v naš pregled vključili zgolj novorojenčke, pri kate-

rih je bila krvavitev v nadledvično žlezo odkrita naključno ali smo nanjo posumili ob značilni klinični sliki in jo tudi potrdili. Najverjetneje večine novorojenčkov brez simptomov v pregled nismo vključili, saj pri njih krvavitve tudi ni bila odkrita in zabeležena z diagnozo. Da bi odkrili vse novorojenčke s krvavitvijo v nadledvično žlezo, vključno z asimptomatskimi, bi lahko v izbranem času presejali vse novorojenčke z UZ nadledvičnih žlez.

Zbrani podatki potrjujejo, da je večji delež krvavitvev v nadledvično žlezo najden pri donošenih dečkih. Velik delež predstavljajo novorojenčki, veliki za gestacijsko starost. Tako kot v literaturi je krvavitev v nadledvično žlezo tudi v naši analizi večinoma desnostranska.

Vodilna klinična slika krvavitve v nadledvično žlezo je bila tudi pri naših novorojenčkih zlatenica, posebej podaljšana z nepojasnjenim vzrokom. Visoka incidenca perinatalnih poškodb, tudi hujših, ob sočasno odkriti krvavitvi v nadledvično žlezo potrjuje, da je travmatski porod eden pomembnejših vzrokov za krvavitev v nadledvično žlezo. Povprečna vrednost pH krvi, odvzete iz popkovnične arterije ob rojstvu, je bila na spodnji meji, kar potrjuje, da je pomemben dejavnik za nastanek krvavitve tudi obporodna hipoksija. Iz povedanega sledi, da moramo biti posebej pozorni na novorojenčke s podaljšano, nepojasnjeno zlatenico, ki so veliki za gestacijsko starost, imajo v anamnezi travmatski porod, dejavnike za obporodno hipoksijo, nižji pH popkovnične arterije ob porodu in ob natančnem pregledu odkrijemo blažje ali težje perinatalne poškodbe. Ob sumu na krvavitev v nadledvično žlezo je potreben čimprejšnji UZ trebuha in nadledvičnih žlez. Skrben nadzor in hitro ukrepanje potrebujejo novorojenčki z odkrito obojestransko krvavitvijo v nadledvični žlezi. Tudi v naši analizi sta kar dva od treh novorojenčkov z obojestransko krvavitvijo razvila insuficienco nadledvične žleze in

potrebovala nadomestno zdravljenje s hidrokortizonom.

Tako kot opisuje literatura, smo tudi mi s sledenjem novorojenčkov s krvavitvijo v nadledvični žlezi beležili večino spontanih razrešitev krvavitev brez posledic. Kljub temu je sledenje nujno potrebno, saj lahko z njim odkrijemo najpogostejšo diferencialno diagnostično stanje krvavitve, to je nevroblastom. Odkrili smo ga tudi pri enem od naših novorojenčkov. Ker lahko ob nevroblastomu tudi sicer pride do krvavitve v nadledvično žlezo, lahko krvavitev za nekaj časa zakrije nevroblastom, ob neobičajni regresiji krvavitve pa moramo vedno pomisliti nanj.

## **Zaključek**

Krvavitev v nadledvično žlezo je redek dogodek v novorojenčkovem obdobju. Glede na podatke novorojenčkov, ki smo jih v zadnjih 20 letih obravnavali v Porodnišnici Ljubljana, ugotavljamo, da pri večini poteka brez zapletov ali z blagimi zapleti. Ob odkriti krvavitvi, predvsem obojestranski, je treba podrobno spremljati novorojenčkovo stanje, saj lahko krvavitev sama ali njen vzrok vodita v poslabšanje kliničnega stanja, odpoved delovanja nadledvične žleze ali celo smrt.

## LITERATURA

1. Toti MS, Ghirri P, Bartoli A, et al. Adrenal hemorrhage in newborn: How, when and why- from case report to literature review. *Ital J Pediatr.* 2019; 45 (1).
2. Gyurkovits Z, Maróti Á, Rénes L, et al. Adrenal haemorrhage in term neonates: A retrospective study from the period 2001-2013. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2015; 28 (17): 2062-5.
3. Tognato E, Ceratto S, Enrico G, et al. Neonatal adrenal hemorrhage: A case series. *Am J Perinatol.* 2020; 37 (17): S57-60.
4. Sadler TW. Central nervous system. V: Langman's medical embryology. 13. izd. 2015. str. 338-40.
5. Gleason CA, Juul SE. Disorders of the adrenal gland. V: Avery's diseases of the newborn. 10. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018. str. 1351-64.
6. Legan M. Endokrine žleze (Glandulae sine ductibus) – periferne. V: Petrovič D, Zorc M, uredniki. HISTOLOGIJA: učbenik. 2. izd. Ljubljana: Inštitut za histologijo in embriologijo, Medicinska fakulteta; 2012. str. 135-7.
7. Carney AJ. Adrenal. V: Stacey EM, urednik. *Histology for pathologists.* 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2012. str. 1231-54.
8. Mutlu M, Karagüzel G, Aslan Y, et al. Adrenal hemorrhage in newborns: A retrospective study. *World Journal of Pediatrics.* 2011; 7 (4): 355-7.
9. Demirel N, Baş AY, Zenciroğlu A, et al. Adrenal bleeding in neonates: Report of 37 cases. *The Turkish Journal of Pediatric.* 2011; 53: 43-7.
10. Felc Z. Ultrasound in screening for neonatal adrenal hemorrhage. *Am J Perinatol.* 1995; 12(5).
11. Bethin KE, Majumdar I, Muglia LJ. Adrenal insufficiency. V: Radovick S, Misra M, uredniki. *Pediatric endocrinology.* 3. izd. Springer; 2013. str. 285-311.
12. Zessis NR, Nicholas JL, Stone SI. Severe bilateral adrenal hemorrhages in a newborn complicated by persistent adrenal insufficiency. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018; 2018: 17-0165.
13. Grosek Š, Kornhauser P, Primožič J, Derganc M, Zupančič Ž. Sepsis als Ursache von Blutungen in die Nebenniere beim Neugeborenen und Säugling. V: Stockhausen H von, urednik. 14 Symposium der Deutsch-Österreichischen Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. X. Stuttgart: Thieme; 1988. str. 242-4.
14. Grosek Š, Primožič J, Zupančič Ž, Felc Z. Sepsa kot vzrok krvavitve v nadledvični žlezi. *Zbornik del Novo mesto: Krka.* 1987; 764-8.
15. Black J, Innes Williams D. Natural history of adrenal haemorrhage in the newborn [Internet]. *Archives of Disease in Childhood.* 1973. Dostopno na: <http://adc.bmj.com/>
16. Alabsi SY, Layland T. Adrenal hemorrhage in neonates: Unusual presentation. *Neonatal Netw.* 2015; 34 (4): 220-6.
17. Esslami GG, Moienafshar A. Neonatal bilateral adrenal hemorrhage and adrenal insufficiency accompanied by Subgaleal hematoma: A case report with brief review of literature. *BMC Pediatr.* 2022; 22 (1): 248.
18. Velaphi SC, Perlman JM. Neonatal Adrenal Hemorrhage: Clinical and Abdominal Sonographic Findings. *Clin Pediatr.* 2001; 40: 545-8.
19. Singh J, Dalal P, Bhalla K, et al. Neonatal adrenal hemorrhage presenting as prolonged hyperbilirubinemia. *J Neonatal Surg.* 2016; 5 (2): 22.
20. Grosek Š, Primožič J, Strlič M, et al. Krvavitve v suprarenalne žleze pri novorojenčkih in dojenčkih. *Zbornik izvoda = abstract book.* 1987; 64.
21. Kawashima A, Sandler CM, Ernst RD, et al. Imaging of nontraumatic hemorrhage of the adrenal gland 1. *RadioGraphics.* 1999; 19: 949-63.
22. Wang CH, Chen SJ, Yang LY, et al. Neonatal adrenal hemorrhage presenting as a multiloculated cystic mass. *Journal of the Chinese Medical Association.* 2008; 71 (9): 481-4.
23. Postek G, Streich H, Narebski K. Assessment of diagnostic methods in adrenal gland hemorrhage in neonates on the basis of own material from the years 2007-2011. *Pol J Radiol.* 2011; 76 (3): 62-4.
24. Koplewitz BZ, Daneman A, Cutz E, et al. Neonatal adrenal congestion: A sonographic-pathologic correlation. *Pediatr Radiol.* 1998; 28 (12): 958-62.
25. Eo H, Kim JH, Jang KM, et al. Comparison of clinico-radiological features between congenital cystic neuroblastoma and neonatal adrenal hemorrhagic pseudocyst. *Korean J Radiol.* 2011; 12 (1): 52-8.
26. Gupta R, Mala TA, Mathur P, et al. Stage 4S Bilateral Adrenal Neuroblastoma in a Newborn. *APSPJ Case Rep.* 2014; 5 (1): 9.

27. Fister P, Žnidaršič Eržen M, Kotnik P, et al. Obojestranska krvavitev v nadledvičnico: Vzrok visoki zgodnji zlatenici in akutni primarni insuficienci nadledvičnic pri novorojenčku. *Zdravniški vestnik*. 2018; 87 (3-4).
28. Abdu AT, Kriss VM, Bada HS, et al. Adrenal hemorrhage in a newborn. *Am J Perinatol*. 2009; 26 (8): 553-7.
29. Bowden SA, Henry R. Pediatric adrenal insufficiency: Diagnosis, management, and new therapies. *Int J Pediatr*. 2018; 2018: 1739831.
30. Kotnik P, Battelino T. Endokrinološki problemi pri otrocih in mladostnikih. V: Kremžar B, Vofa G, Grosek Š, uredniki. *Intenzivna medicina: učbenik*. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino (SZIM); 2019. str. 625-33.

Prispelo 11. 3. 2023