

Kortikosteroider och hypofyshormoner

Gudmundur Johannsson, Sektionen för endokrinologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
Britt Edén Engström, Sektionen för endokrinologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Inledning

Kortikosteroider är ett samlingsnamn för de steroider som bildas i binjurebarken. De viktigaste är hydrokortison (kortisol), som är en glukokortikoid, och aldosteron, som är en mineralkortikoid. Hydrokortison används för substitution vid binjurebarkssvikt medan syntetiska mer potenta glukokortikoider, till exempel prednisolon, ges för att dämpa immunreaktioner och inflammatoriska processer.

Hypofyshormoner produceras i hypofysens fram- och baklob. Från framloben produceras prolaktin samt hormoner som styr binjurebarkens, sköldkörtelns samt gonadernas funktion samt tillväxthormon. Bortfall av framlobens (adenohypofysen) hormoner resulterar i hypofysinsufficiens, medan skada på bakloben (neurohypofysen) leder till diabetes insipidus. Substitutionsbehandling med tillväxthormon sker främst hos barn med olika orsaker till kortvuxenhet för att säkra normal tillväxt, men ges även till vuxna med hypofysinsufficiens och svår brist på tillväxthormon. Syntetisk analog av antidiuretiskt hormon, desmopressin, används för behandling av diabetes insipidus.

Vid överproduktion av hypofyshormon vilket sker vid förekomst av hypofysadenom som producerar prolaktin (prolaktinom), tillväxthormon (akromegali) samt adrenokortikotropin (Cushings sjukdom), kan farmakologisk behandling vara aktuell oftast som komplement till annan behandling. Vid prolaktinom är dock farmakologisk behandling förstahandsval.

Kortikosteroider

I binjurebarken bildas kortikosteroider som utgörs av glukokortikoider (främst hydrokortison [kortisol]), mineralkortikoider (främst aldosteron) och binjurebarksandrogener. Syntes och frisättning av kortisol regleras via adrenokortikotropin (ACTH) medan aldosteron i första hand kontrolleras via renin-angiotensinsystemet. Binjurarna tillsammans med äggstockarna producerar de androgener som är viktiga hos kvinnor.

Den normala kortisolsekretionen uppvisar en mycket tydlig dygnsvariation med högst P/S-kortisolkoncentration under tidiga morgontimmar, låg koncentration på kvällen och lägst koncentration efter midnatt. En viss ökning ses efter måltid samt fysisk och mental ansträngning. Dygnsrytmen kan påverkas av sömnmönster, ljus/mörker samt av en rad olika sjukdomar. Kortisol binds i blodet till transkortin (kortikosteroidbindande globulin, CBG). Under graviditet och behandling med oralt östrogen stiger CBG i blodet, vilket också leder till en ökning av S/P kortisol. Detta försvårar utredning av binjurebarkssjukdomar under dessa förhållanden.

Glukokortikoider har betydande effekt på glukosomsättningen (därför namnet). De ger en stegring av blodglukos genom att öka glukosnybildningen i levern och orsakar insulinresistens. Fettvävsmetabolismen påverkas både genom ökad lipolys och ökad central fettansamling. I muskulatur, liksom i hud, bindväv och ben, uppkommer katabola effekter. Överskott på kortisol hämmar tillväxten hos barn. Erytropoes, leukocytrörlighet/funktion liksom immunsystemet påverkas. Glukokortikoider upprätthåller också vaskulär tonus delvis via reglering av uttrycket av adrenerga receptorer. I centrala nervsystemet kan såväl överskott som brist på glukokortikoider ge neuropsykiatriska symtom. Överproduktion av aldosteron ger initialt en lätt ökad plasmavolym och hypertoni samt tendens till hypokalemi, Connns syndrom.

Binjurebarkssvikt

Primär binjurebarkssvikt – Addisons sjukdom

Addisons sjukdom debuterar oftast i 20–50-årsåldern. Orsaken är vanligen en autoimmun adrenalit ($\geq 80\%$) som kan förekomma isolerad eller som en del i en autoimmun polyglandulär sjukdom (APS). Antikroppar påvisas mot antigen i binjurebarken. Vid APS typ 2 hos vuxna påvisas inte sällan antikroppar även mot andra organ vilket kan leda till bland annat hypotyreos, typ 1-diabetes, primär hypogonadism (främst kvinnor), malabsorption (celiaki och/eller atrofisk gastrit), pernicios anemi, kronisk aktiv hepatit, vitiligo och alopeci. Uppskattningsvis har hälften av alla patienter med autoimmun Addisonssjukdom även hypotyreos. I Faktaruta 1 redovisas orsaker till primär binjurebarkssvikt.

Faktaruta 1. Orsaker till primär binjurebarkssvikt – Addisons sjukdom

Autoimmun:

- isolerad
- del i autoimmun polyglandulär sjukdom (APS)

Enzymdefekter inklusive kongenital adrenal hyperplasi (CAH)

Infektioner:

- sepsis
- tuberkulos
- HIV
- svamp

Övriga, ovanliga orsaker:

- metastaser
- blödning pga trauma eller antikoagulans
- adrenoleukodystrofi (adrenomyeloneuropati)
- bilateral adenalektomi
- kortisolsynteshämmande läkemedel (ketokonazol, mitotan, metyrapon)

Symtom och klinisk bild

Vid autoimmun adrenalit minskar binjurebarkens kapacitet successivt och sjukdomen kan då manifesteras sig vid akut stress då kroppen behöver tillgång till mer kortisol, till exempel vid trauma eller infektioner. Svaghet, uttrötthet, anorexi och viktnedgång finns som regel under längre eller kortare tid innan diagnosen fastställs, se Faktaruta 2.

Hos i stort sett alla patienter ses en ökad pigmentering typiskt i handflateveck och på solexponerade ytor samt ärr. Även slemhinnepigmentering, till exempel i munnen, förekommer. Hypoglykemi kan förekomma särskilt hos barn. Observera att normala natrium- och kaliumnivåer inte utesluter primär binjurebarkssvikt.

Faktaruta 2. Symtom/klinisk bild vid primär binjurebarkssvikt – Addisons sjukdom

Vanliga symtom

- Trötthet
- Anorexi
- Viktnedgång
- Ökad pigmentering
- Postural hypotension
- Mag-tarmsymtom (buksmärtor)

Symtom och laboratoriefynd vid akut binjurebarkssvikt/incipient kris

- Feber
- Illamående
- Kräkningar
- Buksmärtor
- Lågt blodtryck
- Hyponatremi/hyperkalemi

Sekundär binjurebarkssvikt

Sekundär eller central binjurebarkssvikt orsakas oftast av en hypofystumör eller annan hypofysnära process med undanträngande av den endogena ACTH-produktionen, se avsnittet Hypofyssjukdomar med Faktaruta 7 för olika orsaker till hypofysinsufficiens. Andra hypofyshormoner är oftast också påverkade.

Sekundär binjurebarkssvikt orsakas även av farmakologisk behandling med mer långverkande syntetiska glukokortikoider (prednisolon, dexametason etc.) med hämning av den endogena produktionen av ACTH och kortikotropinfrisättande hormon, CRH. Denna form benämns även tertiär binjurebarkssvikt och är oftast en övergående form av binjurebarkssvikt, som kan vara i veckor till månader efter avslutad behandling med glukokortikoider.

Sekundär binjurebarkssvikt ger ingen påtaglig brist på mineralokortikoider, då bildningen av aldosteron framför allt vilar på renin-angiotensinsystemet.

Diagnostik av binjurebarkssvikt

Vid stark misstanke om akut binjurebarkssvikt hos en svårt medtagen patient ska behandling startas direkt och verifierande utredning ske i ett senare skede.

Typisk klinisk bild tillsammans med hyponatremi, hyperkalemi, lågt P/S-kortisol och högt P-ACTH talar väldigt starkt för Addisons sjukdom. Enkel basal utredning bör som regel kompletteras i lugnt skede (se Faktaruta 3 och Faktaruta 4) eftersom det rör sig om en livslång sjukdom med betydande inverkan på

patientens liv. Vid svag klinisk misstanke kan ett enstaka P/S-kortisol tas på morgonen, kl 07–09. P/S-kortisol > 450 nmol/l talar emot kortisolbrist, se även Faktaruta 3. Observera att detta gäller i stressfritt tillstånd – en svårt sjuk patient har oftast betydligt högre kortisolnivåer! De angivna gränserna gäller inte för gravida kvinnor och inte heller för kvinnor med oral östrogenbehandling.

Synacthentest är ett enkelt och väl validerat test för diagnostik av alla former av binjurebarkssvikt. De närmaste veckorna efter en akut hypofysskada kan dock ett falskt normalt svar erhållas. Utebliven kortisolökning till minst 550 nmol/l efter stimulering med Synacthen talar för binjurebarkssvikt.

Vid primär binjurebarkssvikt ses ett högt P-ACTH medan vid sekundär binjurebarkssvikt ses ett lågt eller normalt P-ACTH på morgonen. Test med ett så kallat insulintoleranstest (insulin-inducerad hypoglykemi) är sannolikt det bäst validerade testet för diagnostik av sekundär binjurebarkssvikt, men det är resurskrävande och kan vara potentiellt farligt framförallt hos äldre och patienter med hjärtsjukdom och är kontraindicerat hos patienter med krampsjukdom och bör således endast genomföras av enheter med stor erfarenhet av testet.

Faktaruta 3. Diagnostik av binjurebarkssvikt

P/S-kortisol taget på morgonen (kl 07–09) ^a

- < 100 nmol/l: trolig kortisolbrist
- > 450 nmol/l: kortisolbrist osannolik

P-ACTH på morgonen (kl 07–09) vid entydigt lågt P/S-kortisol (taget på morgonen)

- Kraftigt för högt – primär binjurebarkssvikt
- Normalt eller lågt – sekundär binjurebarkssvikt

Andra tester

- Synacthen (syntetiskt ACTH)-test
- Synachten (dos 250 eller 1 µg)^b ges intravenöst valfri tid på dygnet
- Prov för P/S-kortisol tas före samt 30 och 60 minuter efter injektionen
- Maximalt P/S-kortisol svar > 550 nmol/l: kortisolbrist osannolik
- Insulintoleranstest – mäter kortisol svar under hypoglykemi

a. Gränsvärden för P/S kortisol bör ses som ett riktmärke, eftersom dessa gränser är metodberoende. I Sverige har det på många laboratorier införts en ny analys för kortisol som i genomsnitt ger ca 30 % lägre värden. Detta måste tas hänsyn till vid tolkning av S-kortisolresultat.

b. Syntachten ges intravenöst valfri tid på dygnet. Traditionellt ges 250 µg. Men även en mycket lägre dos (1 µg) används, särskilt vid diagnostik av misstänkt sekundär binjurebarkssvikt, då låg dos ACTH ger mer fysiologiska ACTH koncentrationer i blodet jämfört med hög dos. Prov för P/S kortisol tas då i regel efter 30–40 minuter.

Faktaruta 4. Åtgärder vid misstanke om akut binjurebarkssvikt

Provtagning innan behandling, men vänta inte på svar

- P/S-kortisol, P-ACTH, P/S-Na, P/S-K, P-glukos

Behandling

- Behandla först, utred sedan.
- Ge 100 mg hydrokortison (Solu-Cortef) intravenöst. Därefter ges ytterligare 100 (–200) mg hydrokortison i dropp, alternativt intermittent intravenöst under det närmaste dygnet. Dessa doser ger även tillräcklig mineralkortikoid effekt.
- Till barn ges minst 25–50 mg hydrokortison som en bolusdos intravenöst som kan upprepas om svår allmänpåverkan kvarstår. Därefter kan ytterligare 100–200 mg (50–75 mg/m² kroppsyt/24 timmar) ges som infusion eller intermittenta injektioner första dygnet fördelat på fyra dostillfällen.
- Samtidigt ges t ex NaCl-lösning 9 mg/mL intravenöst. Till barn kan glukoslösning 50 mg/ml med tillsats av natrium (exempelvis 80–100 mmol/L) med fördel ges.

Utlösande faktorer söks, t ex infektioner

Kompletterande utredning

- Kompletterande utredning sker i lugnt skede enligt Faktaruta 3.

Behandling av binjurebarkssvikt

Vid såväl primär som sekundär binjurebarkssvikt används hydrokortison för substitution. Målsättningen är att ge en så fysiologisk ersättning som möjligt samt att bemöta extra behov i samband med fysisk och psykisk stress såsom vid feber eller operation.

Till vuxna ges en individanpassad underhållsdos som oftast ligger på mellan 15 och 25 mg hydrokortison dagligen, fördelat på 2 till 3 doser. Första dosen ska ges fastande tidigt på morgonen och den sista dosen ska inte ges för sent på eftermiddagen för att inte störa insomnandet till natten. Oftast ges den största dosen på morgonen för att mer efterlikna den normala dygnsvariationen. Vid primär binjurebarkssvikt ges även substitution med en mineralkortikoid, fludrokortison. Till kvinnor kan man överväga tillägg av binjureandrogen på försök, i första hand dehydroepiandrosteron (DHEA) vilken är en lagerberedning med rikslicens. Diskussion med specialkunnig rekommenderas. I Sverige finns, förutom konventionella tabletter, hydrokortison på 10 och 20 mg, sedan några år även en tablett med modifierad frisättning. Vid användning av konventionella tabletter fördelas dygnsdosen på oftast två till tre dostillfällen, medan tablett med modifierad frisättning utvecklats för att ge mer fysiologisk kortisoldygnskurva med en dos dagligen.

Till barn fördelas dygnsdosen (7,5–12,5 mg hydrokortison/m² kroppsyt/24 timmar) på 3–4 doser/dygn i relationen 3:2:1 morgon, tidig eftermiddag och kväll.

Det är viktigt att patienten får en noggrann muntlig och skriftlig information om att öka dosen hydrokortison vid stress inklusive febersjukdom. Vid hög feber, illamående/kräkningar eller diarré bör patienten uppsöka sjukhus för att erhålla parenteral behandling, se Terapirekommendation 1.

Terapirekommendation 1. Steroidsubstitution i samband med interkurrent sjukdom och kirurgi vid påvisad binjurebarkssvikt

Sjukdomsgrad	Substitutionsbehandling
Lättare sjukdomstillstånd	<ul style="list-style-type: none"> • Dubblerad peroral hydrokortisondos i samband med feber (38–39 °C), oförändrad fludrokortisondos. Vid påtagligt försämrat allmäntillstånd och/eller feber > 39 °C, så kan den dagliga dosen hydrokortison 3-dubblas. • Vid mindre ingrepp, t ex tandextraktioner, kan en extra tablett (10–20 mg) hydrokortison ges en halvtimme innan. • Barn med binjurebarkssvikt är mer känsliga för hypoglykemi varför fasta bör undvikas. • Hos barn föreslås dubbling av hydrokortisondosen vid feber (38–39 °C) och 3-dubbling vid feber > 39 °C. Läkare bör alltid kontaktas vid feber > 2 dygn hos barn.
Illamående, kräkningar, diarré	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten uppmanas att kontakta sjukvården vid långvarigt illamående och försämrat allmäntillstånd. • Patienten uppmanas att söka akutmottagning vid upprepade kräkningar eller ihållande diarré pga ökad risk för binjurebarkskris. • Observera särskilt risken vid gastroenterit (även utan feber!), då en kombination av stress, vätskeförluster och uppkräkta tabletter kan vara livshotande! • Ge hydrokortison 100 mg/dag intravenöst. Minska till underhållsdos när patienten förbättrats. • Patienter kan instrueras att självadministrera hydrokortison 100 mg intramuskulärt vid kräkningar eller diarréer.
Svår stress/svåra sjukdomstillstånd/kirurgi	<ul style="list-style-type: none"> • Ge hydrokortison 100–200 mg/dygn intravenöst till vuxna, fördelat på 3 doser eller genom konstant infusion (4–8 mg Solu-Cortef [hydrokortison] per timme). Minska successivt dosen med ledning av klinisk förbättring. • Vid större kirurgi ges 100 mg hydrokortison intravenöst omedelbart före anestesiinduktionen, totalt 200 mg hydrokortison under första dygnet. Dosen minskas successivt under några dygn ned till underhållsdos. • Hos barn anpassas doserna till kroppsytan.

Akut binjurebarkssvikt

Akut binjurebarkssvikt eller Addisonkris är ett livshotande tillstånd på grund av risken för cirkulationskollaps. Tillståndet bör alltid misstänkas hos en svårt allmänpåverkad patient med hypotoni/incipient cirkulatorisk chock där orsaken inte är uppenbar. Mag-tarmsymtom kan vara dominerande med alltifrån illamående/kräkningar till svåra buksmärter. Cerebrala symtom kan förekomma med förvirring/desorientering. Dessa patienter kan uppvisa en klinisk bild som är svår att skilja från sepsis och akut buk av andra mer vanliga orsaker. Rätt initial handläggning av dessa patienter är livräddande med snar tillförsel av parenteralt hydrokortison (Solu-Cortef) och rikliga mängder isoton koksaltlösning (9 mg/ml natriumklorid), se Faktaruta 4 samt Terapirekommendation 1. Patienter med känd binjurebarkssvikt bör alltid bära med sig ett ”kortisonkort” där det framgår vilken akutbehandling de ska erhålla vid svår sjukdom eller skada. All sjukvårdspersonal uppmanas följa terapiförslagen på kortet.

Addisonkris kan förekomma hos patienter med känd binjurebarkssvikt som inte får tillräckligt med extra kortisol tillförsel i samband med annan tillfällig sjukdom. Vanligast är att detta sker i samband med en infektiös gastroenterit då det föreligger ökat kortisolbehov, förluster av salt och vatten samt försämrat upptag av hydrokortison från magtarmkanalen. Addisonkris kan förekomma hos patienter med alla former av binjurebarkssvikt även om det är de med primär binjurebarkssvikt som löper störst risk. Dåligt uppmärksammade är patienter med tertiär binjurebarkssvikt (efter farmakologisk behandling med glukokortikoider) vilka insjuknar med infektion eller annan svår somatisk sjukdom där behandling med stressdoser av hydrokortison sällan ges.

Graviditet

Binjurebarkssvikt utgör inget hinder för graviditet. Det är av största vikt att den gravida kvinnan är noggrann med sin ersättningsbehandling och att noggrann uppföljning sker av specialist då dosjustering av hydrokortison och fludrokortison kan behövas. Vid normal förlossning ges doser som vid kirurgiska ingrepp utan narkos, men vid större doser och utdraget förlopp är det viktigt att barnet får extra observation strax efter partus. Vid sectio behandlas modern som vid kirurgiskt ingrepp, se Terapirekommendation 1.

Sjukdomsbehandling med glukokortikoider

Naturliga och syntetiska glukokortikoider används vid ett brett spektrum av sjukdomar för att minska eller dämpa immunreaktioner och inflammatoriska processer. Höga doser kan utan större risk ges under ett fåtal dagar i allvarliga situationer. I princip ger dock all farmakologisk behandling med glukokortikoider upphov till biverkningar. De vanligaste biverkningarna vid kortvarig behandling med höga doser är hyperglykemi, eufori, sömnstörningar samt viktökning, se Faktaruta 5.

I möjligaste mån bör systemiska glukokortikoider ersättas med mer lokal behandling, t ex vid astma, inflammatorisk tarmsjukdom, ledinflammation och hudåkommor. Även lokal behandling kan ge biverkningar, se avsnittet Oönskade effekter.

Vid antiinflammatorisk behandling bör den mineralkortikoida effekten minimeras och preparat med kort halveringstid i blodet användas, till exempel prednisolon. Den antiinflammatoriska effekten varierar mellan olika syntetiska steroider, se Tabell 1. Det finns en stor individuell variabilitet i glukokortikoidkänslighet beträffande såväl den immundämpande effekten som biverkningar inklusive undertryckandet av den egna produktionen av ACTH-kortisol, se Faktaruta 5. Risken för uppkomst av tertiär binjurebarkssvikt ökar med ökad dos, längre behandlingstid samt längre halveringstid för använd glukokortikoid.

Faktaruta 5. O gynnsamma effekter vid behandling med kortikosteroider

Vävnadsatrofi

Hudskörhet, muskelatrofi, osteoporos, aseptisk caputnekros i femur/humerus

Neurologiska/ögon

Benign intrakraniell hypertension, katarakt, glaukom

Metabola och endokrina

- Försämrade glukostolerans/diabetes mellitus, viktökning, bukfetma, tillväxthämning hos barn, sekundär binjurebarkssvikt
- Relaterade till mineralkortikoideffekten: vätskeretention och ödem, kaliumförluster
- Vid utsättning av farmakologisk behandling: tertiär binjurebarkssvikt

Gastrointestinala

Vid samtidig behandling med NSAID kan risken för ulcus öka

Psykiatriska

Eufori, sömnrubbing, depression, mani

Cirkulation

Hypertoni

Tabell 1. Relativa biologiska effekter hos olika syntetiska glukokortikoider i förhållande till hydrokortison

Preparat	Anti-inflammatorisk effekt	Mineralkortikoid effekt	Ekvivalent glukokortikoid-dos ^a i mg	Halveringstid ^b
Hydrokortison (kortisol)	1	Ja ^c	20	K
Kortisonacetat	0,8	Ja ^c	25	K
Prednisolon	3	Ja ^c	5	I
Metylprednisolon	5	Ja ^c	4	L
Betametason	25	Nej	0,6	L
Dexametason	25	Nej	0,75	L

a. Dessa ekvivalenta doser är baserade på äldre osäkra in vitro-modeller på den antiinflammatoriska effekten och återspeglar inte den metabola effekten mellan steroider.

b. "Biologisk halveringstid": K = kort (8–12 timmar), I = intermediär (12–36 timmar), L = lång (36–72 timmar).

c. Den mineralkortikoida effekten är mer framträdande vid högre doser.

Graviditet och amning

Glukokortikoider i farmakologiska doser har inga säkra teratogena effekter hos människa. Reducerad placentavikt ses, varför viss försiktighet med farmakologisk glukokortikoidbehandling under graviditet ska iakttas. Dexametason/betametason, som har en effektiv passage över placentabariären, bör under graviditet om möjligt ersättas av prednisolon. Vid kronisk behandling med farmakologiska glukokortikoiddoser av den gravida kvinnan finns det risk för binjurebarkssuppression hos det nyfödda barnet.

Glukokortikoider passerar i ringa grad över i modersmjölk och kan, i lägsta möjliga dos, användas under amning.

Åtgärder vid operation

Patienter som behandlas med kortikosteroider i höga doser och med en behandlingstid som kan medföra tertiär binjurebarksvikt, behöver vid till exempel operativa ingrepp tillföras extra doser kortison, se Terapirekommendation 1. Man eftersträvar doser som kan motsvara fysiologiska behov.

Oönskade effekter

Tertiär binjurebarksvikt

Farmakologisk behandling med glukokortikoider under kortare tid än tre veckor med en maximal dos som svarar mot 10 mg prednisolon/dag ger sällan kvarstående hämning av den egna kortisolproduktionen. Behandling med högre doser under längre tid kan ge hämrad kortisolaxel upp till ett år eller längre efter utsättning. Man kan inte utesluta att även korttidsbehandling med höga doser kan ge en sådan effekt. Tertiär binjurebarksvikt kan även uppkomma vid inhalation och topikal behandling, främst hos barn men även hos en del vuxna vid höga

doser av inhalationssteroider och vid lokalbehandling med potenta steroider på en stor hudyta och under täckande förband. Dosering varannan dag kan minska hämningen av den egna kortisolproduktionen men är sällan tillräckligt pga grundsjukdomen.

Misstanke om binjurebarksvikt efter utsatt kortisonbehandling (kliniska symtom med allmän svaghet, hypotoni och hyponatremi) ska om möjligt alltid verifieras med P/S-kortisol mätt på morgonen samt eventuellt med Synacthentest. Förslag till riktlinjer för extratillförsel av glukokortikoider i samband med svår stress, inklusive operationer, se Terapirekommendation 1.

Andra oönskade effekter

Förutom hämning av hypofysbinjurebarksaxeln kan behandling med kortikosteroider medföra en rad andra oönskade effekter, se Faktaruta 5. Kortikosteroider i antiinflammatoriska doser kan maskera bakteriella inflammationer och andra akuta processer och ge försämrad sårhäkning. Dessa doser ger också insulinresistens, viktuppgång med fettansamling på buken men även proteinkatabola effekter som leder till minskad muskelmassa och muskelstyrka samt tunnare hud som ökar risken för svårläkta hudår.

Osteoporosrisk

Effekter på skelettet kan ses redan inom tre månader vid behandling med en dos som motsvarar 5–7,5 mg prednisolon/dygn. Någon säker ”nedre dos” har inte kunnat dokumenteras. Osteoporosprofylax med kalcium och vitamin D bör alltid övervägas. Insättning av aktiv osteoporosbehandling, i första hand alendronsyra, skall starkt övervägas, särskilt vid längre behandlingstider. Se vidare kapitlet Osteoporos och frakturprevention, avsnittet Bisfosfonater.

Utsättning efter långtidsbehandling

Utsättning av glukokortikoider efter långtidsbehandling bör ske långsamt, se Faktaruta 6. Vid utsättning av glukokortikoider efter längre tids behandling kan symtom uppstå till följd av utsättningen i sig. Sådana kan vara aptitlöshet, lätt illamående, viktnedgång, led- och muskelvärk. Bestämning av P/S-kortisol kl 08, eventuellt kompletterat med Synactentest, ger vägledning om det föreligger binjurebarkssvikt.

Faktaruta 6. Riktlinjer för nedtrappning av glukokortikoider efter långtidsbehandling, exemplifierat med prednisolon

Nedtrappningen får modifieras framför allt beroende på underliggande sjukdomsaktivitet. Dygnsdosen minskas med:

- 10 mg varje/varannan vecka vid en prednisolondos > 60 mg/dag^a
- 10–5 mg varje/varannan vecka vid en prednisolondos på 20–60 mg/dag^a
- 5–2,5 mg varje/varannan vecka vid en prednisolondos på 10–19 mg/dag
- 2,5–1,25 mg varje/varannan vecka vid en prednisolondos på 5–9 mg/dag
- 1,25 mg varje/varannan vecka vid en prednisolondos < 5 mg/dag. Här kan varannandagsdosering användas, t ex 5 mg omväxlande med 3,75 mg varannan dag.

a. Initial nedtrappning kan ske snabbare vid uttalad effekt på sjukdomsaktiviteten.

Hypofyssjukdomar

Sjukdomar och skador i hypotalamus och hypofysen kan ge påverkan på hypofysfunktionen. Den vanligaste orsaken hos vuxna är godartade tumörer i hypofysen. Dessa är antingen hormonellt eller icke-hormonellt aktiva.

Tumörer

Av de hormonproducerande tumörerna är prolaktinom (prolaktin) vanligast, följt av tumörer vars hormonproduktion orsakar akromegali (tillväxthormon, GH) eller Cushings sjukdom (adrenokortikotrop hormon, ACTH). Överproduktion av TSH (tyreoideastimulerande hormon) är mycket sällsynt, och överproduktion av FSH/LH (follikelstimulerande hormon/luteiniserande hormon) med kliniskt signifikant stegring i blodet är ännu mer ovanligt. Blandtumörer förekommer också.

Hypofystumörerna delas in i mikroadenom (< 1 cm) eller makroadenom (≥ 1 cm). Större tumörer kan på grund av utbredning och storlek ge upphov till hypofysinsufficiens och/eller påverkan på synfält/synskärpa. Hypofysinsufficiens kan också uppkomma till följd av given behandling (kirurgi och/eller strålbehandling) av en tumör samt som biverkan till vissa nya immunologiska cancerläkemedel.

Behandling av tumörer

Vid operabla tumörer och operabel patient är kirurgi vanligtvis förstahandsbehandling, särskilt vid syn- eller synfältpåverkan eller hotande sådan. Vid prolaktinom sker behandling i första hand farmakologiskt. Strålbehandling kan ges vid inoperabla tumörer, som komplement till kirurgi och/eller vid recidiv eller tillväxt av tumören. Hormonproducerande tumörer kan behandlas med läkemedel, ensamt eller i kombination med övrig terapi. Vid icke hormonellt aktiva tumörer kan man i vissa fall avvakta specifik behandling, om ingen påverkan på synnerv eller chiasma föreligger.

Insättande av behandling samt uppföljning av given behandling bör ske av, eller i samråd med, specialkunniga läkare/centra med särskild kunskap och erfarenhet av dessa sjukdomar. I regel krävs livslång uppföljning för att upptäcka såväl recidiv som hormonsvikter vilka kan uppkomma flera år efter behandling, särskilt efter strålbehandling.

Övriga orsaker till påverkan på hypofysfunktionen

Övriga orsaker till påverkan på hypofysfunktionen finns listade i Faktaruta 7. Utredning och eventuell behandling av hypofysinsufficiens vid dessa tillstånd sker ofta i samarbete med andra specialiteter. En grupp som uppmärksammas på senare år är patienter med traumatisk hjärnskada (Traumatic Brain Injury, TBI) där den endokrina funktionen bör utredas efter det akuta skedet och upp till ett år efter traumat. En annan grupp som ökar är patienter, framför allt barn, som genomgått helkroppsbestrålning, CNS-bestrålning eller cytostatikabehandling där hypotalamus- eller hypofysfunktionen kan påverkas och där endokrinologiska sequelae (framför allt GH-brist) kan uppträda sent i efterförloppet.

Faktaruta 7. Orsaker till hypotalamus- eller hypofysinsufficiens

Tumör

- Hypofysadenom, kraniofaryngiom
- Andra hypofysnära tumörer såsom meningiom, lymfom, ependymom m fl
- Metastaser

Iatrogen

- Kirurgi, strålbehandling

Granulom eller inlagringssjukdom

- Sarkoidos, histiocytos, Wegeners granulomatos, amyloidos m fl

Hypofysit

Infektiös

- Meningit, encefalit, tuberkulos

Apoplexi eller infarkt

- Inklusive Sheehans syndrom

Vaskulär

- Karotisaneurysm, subaraknoidalblödning

Traumatisk skallskada

Mutation eller anläggningsrubbnig

- Inklusive Kallmanns syndrom

Idiopatisk

Barn

Hos barn är kraniofaryngiom den vanligaste av hypotalamus-/hypofystumörerna medan övriga hypofystumörer är sällsynta. Orsaken till GH-brist hos barn är vanligtvis idiopatisk men det kan även röra sig om anläggningsrubbnig och mutationer i olika gener.

Svenska Hypofysregistret

Svenska Hypofysregistret har sedan 2009 stöd från SKL (Sveriges Kommuner och Landsting) som kvalitetsregister. Där registreras data vid diagnos, behandlingar som givits samt uppföljning av patienter med hypofystumörer eller annan process i hypofysområdet. Det övergripande syftet med registret är att säkerställa att dessa patienter får en likvärdig vård oavsett var i landet man bor, samt att utvärdera given behandling, men registret ger också stora möjligheter till nationella studier.

Hypofysinsufficiens

Symtomatologin vid hypofysinsufficiens är ofta svårtolkad. Trötthet är vanligt. Här innefattas också hypotyreosens frusenhet och tröghet, kortisolbristens svaghet, illamående, anorexi och hypotoni samt GH-bristens sänkta livskvalitet kopplad till kognitiv dysfunktion och minskad muskelmassa/ökad fettmassa. Notera förekomst av uttalad och persisterande hypoglykemi, särskilt hos yngre barn. GH-brist samt impotens och nedsett libido hos mannen samt menstruationsrubbnig och in-

fertilitet hos kvinnan uppträder tidigt i förloppet medan där- emot svikter i kortisol- och tyreoidaaxeln uppträder senare. ADH-brist är sällsynt som debutsymtom vid hypofysadenom, men är inte ovanligt vid processer som primärt engagerar hypotalamus, hypofysstjälk eller baklob, till exempel kraniofaryngiom, inflammatoriska processer och metastaser.

Diagnostik vid svikt i de olika hormonaxlarna

I Tabell 2 ges förslag på basal provtagning för diagnostik av svikt i de olika hormonaxlarna.

Tabell 2. Basal provtagning vid misstänkt hypofysinsufficiens

Hormonaxel	Provtagning
Gonader	Kvinnor: S-LH, S-FSH, S-östradiol (inte meningsfullt vid normala menstruationer) Män: S-LH, S-FSH, S-testosteron, S-SHBG
Sköldkörtel	S-TSH, S-fritt T ₄
Tillväxthormon	S-IGF-I
Kortisolaxel	P/S-kortisol kl 08

Gonadaxeln

Vid svikt i gonadaxeln noteras utebliven/försenad pubertet, förlängsamad eller förlängd tillväxt, oligo-/amenorré, minskad libido, minskad kroppsbehåring (även hos kvinnor om androgenproduktionen från binjurarna är sänkt), försämrad skäggväxt med mera. Hos postmenopausala kvinnor ses låga östradiolnivåer i kombination med utebliven ökning av FSH/LH och hos män ses låga testosteronnivåer utan LH-stegring. Långvarig brist kan ge låg bentäthet. Observera att ett subnormalt testosteron kan förekomma även vid övervikt, svår sjukdom, viss farmakabehandling med mera. Vid bedömning av testosteron bör även SHBG (sex hormone binding globulin) analyseras för att få en uppfattning om mängden fritt testosteron.

Behandling

Till kvinnor i fertil ålder ges substitution med östrogen i kombination med gestagen, såvida inte patienten är hysterektomerad då enbart östrogen är tillräckligt. Till män ges testosteron antingen som långverkande intramuskulära injektioner eller med en gel som appliceras dagligen med fördel på morgonen på frisk hud antingen på axlar, armar eller mage. Peroral terapi ger oftast otillräcklig behandlingseffekt.

Vid graviditetsönskemål kan behandling med rekombinant FSH och hCG (LH) eller med GnRH (gonadotropin releasing hormone) ges. Vid större centra finns särskilda reproduktionsenheter dit både män och kvinnor kan remitteras.

Tyreoidaaxeln

Vid svikt i tyreoidaaxeln ses symtom som vid primär hypotyreoos med trötthet, tröghet, frusenhet, förstoppning m m, men de är vanligtvis inte lika uttalade. Central hypotyreoos ger låga nivåer av fritt tyroxin utan adekvat ökning av TSH, som kan vara lågt, inom referensområdet eller till och med lätt förhöjt (troligen på grund av bildning av biologiskt inaktivt TSH). Vid misstanke om central hypotyreoos hos en patient utan känd hypofyssjukdom bör övriga hypofysaxlar utredas.

Behandling

Behandling sker med levotyroxin på likartat sätt som vid primär hypotyreoos. För utförlig beskrivning se kapitlet Tyreoidasjukdomar, avsnittet Behandling med tyreoidehormoner. Doseringen styrs med ledning av klinisk effekt och fritt tyroxin, som bör ligga mitt i eller i övre referensområdet. Till skillnad från primär hypotyreoos så ger TSH-bestämning ingen ytterligare information. Eventuell kortisolbrist ska diagnostiseras och behandlas innan insättning av levotyroxin, då normalisering av tyreoidehormonnivåer ökar kortisolclearance med risk för binjurebarkskris i samband med stress eller trauma.

Tillväxthormon-axeln

Tillväxthormon (förkortat GH från engelskans growth hormone) frisätts episodiskt från hypofysen med högst nivåer under natten. Effekten av GH medieras huvudsakligen via Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) som till största delen syntetiseras i levern. IGF-I har en lång halveringstid och återspeglar den integrerande effekten av GH under dygnet. GH-produktionen är störst under puberteten och avtar med stigande ålder, vilket avspeglas i sjunkande IGF-I nivåer. Kvinnor har högre GH-nivåer än män, mest uttalat hos yngre, det föreligger dock ingen könsskillnad i IGF-I nivåer hos vuxna. Även nutritionstillstånd och eventuell leversjukdom påverkar IGF-I.

Kortvuxenhet är kardinalsymtom vid GH-brist hos barn. Hos spädbarn kan initiativlöshet och hypoglykemier ses. Hos vuxna noteras en ändrad kroppssammansättning med ökat abdominellt och visceralt fett och reducerad skelettmuskelmassa. Bontätheten kan vara sänkt. Vidare ses störningar i kolhydrat-/lipidmetabolismen, nedsatt fysisk arbetsförmåga, låg energinivå samt låg livskvalitet.

Ett enstaka GH-prov kan inte användas för diagnostik av GH-brist. Lågt IGF-I talar för brist på GH, men kan också ses vid övervikt, svår sjukdom, nedsatt nutrition med mera. Ett normalt IGF-I utesluter inte GH-brist, då överlappning finns, framför allt i högre åldrar. Diagnosen fastställs vanligen med belastningstest (insulintoleranstest eller GHRH-argininbelastning).

Behandling

Ställningstagande till substitution med GH, som är en kostsam behandling, bör ske av läkare vid centra med speciellt intresse och erfarenhet av sådan behandling. GH insätts när övriga axlar är substituerade, för indikationer se Faktaruta 8. Behandlingseffekt följs med kliniska effektmått och doseringen titreras efter s-IGF-I. Barn kräver högre doser än vuxna och kvinnor högre än män. GH-behandling sätts ut vid aktiv malign sjukdom. Vid överföring från barn- till vuxenklirik finns särskilda riktlinjer angående utsättning, omtestning och/eller fortsatt behandling.

Faktaruta 8. Indikationer för utredning och substitution med tillväxthormon (GH)

- Barn med tillväxstörning pga otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon
- Tillväxstörning hos patienter med Turners syndrom
- Tillväxstörning hos barn med kronisk njurinsufficiens
- Prader–Willis syndrom hos barn
- Hypotalamus/hypofysär skada (endokrin, strukturell, genetisk)
- Tidigare CNS-bestrålning/tumörbehandling
- Traumatisk skallskada
- Subaraknoidalblödning

Kortisolaxeln

För beskrivning av symtom, diagnostik och behandling vid kortisolbrist, se avsnittet Binjurebarkssvikt. Vid misstanke om kortisolsvikt bör utöver basala prover även belastningstester utföras för att säkerställa brist, se Faktaruta 3.

Hyperprolaktinemi

Prolaktin frisätts från hypofysens framlob. De prolaktinproducerande cellerna står normalt under hämning från hypotalamus via dopaminerga neuron. Fysiologiskt föreligger höga nivåer under senare delen av en graviditet och under amning. Utöver dessa fysiologiska tillstånd kan hyperprolaktinemi bero på hypofystumör, hypofysstjälkspåverkan, njursvikt, trauma, stress samt olika läkemedel (särskilt neuroleptika och vissa antidepressiva) med mera, se Faktaruta 9. Det är också viktigt att utesluta hypotyreoos som orsak, då TRH kan stimulera till prolaktinfrisättning.

Faktaruta 9. Tillstånd som kan ge hyperprolaktinemi

Fysiologiska

- Gravitet, amning, samlag, stress, träning, sömn

Patologiska

- Hypotalamus/hypofys/stjälkpåverkan: granulom, infiltrations-/inlagringssjukdomar, strålning, Rathkes cysta, trauma, kirurgi, tumörer (kraniofaryngiom, germinom, metastaser, meningeom)
- Hypofys: prolaktinom, makroadenom (stjälkpåverkan), blandtumör, hypofysit

Systempåverkan

- Bröstkört – trauma, kirurgi, herpes zoster, kronisk njursvikt, levercirros, strålning mot huvudet och epileptiska anfall

Läkemedel

- Anestesiläkemedel, antiepileptika, antidepressiva, antihistaminer, antihypertensiva, kolinergika, dopaminreceptorblockerare, dopaminsynteshämmare, östrogenpreparat, neuroleptika/antipsykotika, opioider

De mest framträdande symtomen är uttryck för hypogonadism – sänkt libido, impotens, oligo-/amenorré, infertilitet och på sikt osteoporos. Galaktorré är vanligare hos kvinnor än hos män. En stor tumör kan ge huvudvärk och/eller synfältpåverkan.

Kvinnor i fertil ålder har högre prolaktinnivåer än män och äldre kvinnor. Prolaktin kan analyseras i ett enstaka prov. Vid hyperprolaktinemi utan kliniska symtom ska möjligheten av makroprolaktinemi, det vill säga cirkulerande prolaktinkomplex som ger falskt höjda serumnivåer av prolaktin med vissa metoder, beaktas. Farmakologiskt inducerad hyperprolaktinemi, ger vanligtvis prolaktinnivåer upp mot 2 000 mIE/l (100 ug/l), och vissa farmaka kan ge ännu högre nivåer. När läkemedel och övriga differentialdiagnoser är uteslutna innebär ett prolaktinvärde över sistnämnda nivåer att prolaktinom är den troligaste diagnosen. Det finns också en positiv korrelation mellan tumörstorlek och prolaktinnivå. Prolaktinom är den vanligaste av de hormonellt aktiva hypofystumörerna och är vanligare hos kvinnor än hos män. Exakt incidens är svår att få fram då prolaktinom sköts även i öppenvården av flera olika specialister. Makroprolaktinom (tumör > 1 cm i diameter) bör skötas av eller i samråd med specialkunnig läkare.

Vid överproduktion av GH, och även vid de sällsynta TSH-producerande tumörerna, kan man se en samtidig överproduktion av prolaktin. Samtidigt kan det finnas tumörer med övervägande prolaktinproduktion, som också har en lågaktiv akromegali. Dessa tumörer kan behöva annan behandling än bara dopaminagonist.

Lägre nivåer ses vid hypofysstjälkpåverkan varvid dopaminhämning av prolaktinfrisättning har ”fallit bort”. När differentialdiagnoserna är uteslutna görs MRT över hypofysområdet och vid extrasellär tumörutbredning utförs neurooftalmologisk undersökning.

Behandling

Vid farmakologiskt inducerad hyperprolaktinemi, se Faktaruta 9, kan terapibyte övervägas av eller i samråd med ansvarig psykiatriker. I avsaknad av symtom är specifik terapi inte nödvändig. Vid symtom på hypogonadism kan östrogen eller testosteron övervägas. Om medicinering inte på försök kan sättas ut eller att förhöjda prolaktinnivåer inte sammanfaller med terapistart bör MRT utföras för att utesluta process i hypotalamus- eller hypofysområdet.

Vid prolaktinom är behandling med dopaminagonist förstahandsval oavsett prolaktinnivå, tumörstorlek eller invasivitetsgrad. Målet är att återställa gonadernas funktion och att reducera tumörstorleken. De allra flesta svarar på behandling med dopaminagonist.

Det finns tre dopaminagonistpreparat i Sverige: bromokriptin, kinagolid och kabergolin. Det finns längst erfarenhet av bromokriptin. Behandling med bromokriptin inleds med en låg dos, 1,25 mg/dag, som successivt ökas, med doseringen 2 gånger/dag, till normoprolaktinemi varvid lägsta effektiva dos eftersträvas. De nyare preparaten har mer specifik effekt på D₂-receptorerna och längre effektuduration, varför dosering 1 gång/dygn (kinagolid) eller 1–2 gånger/vecka (kabergolin) är tillräcklig. Kabergolin är ett dyrare preparat men förskrivs alltmot då biverkningsfrekvensen är lägre (yrsel, ortostatism, illamående, nästäppa) och bättre effekt ses på prolaktinnivåer och tumörstorlek. För att minska risken för biverkningar kan behandlingen ges vid sänggåendet eller i samband med måltid eller mellanmål.

Förutom att följa hormonnivåer följs tumören med MRT efter 3–6 månader eller senast efter 1 år, beroende på tumörstorlek och vid chiasmepåverkan även med synfältsundersökningar.

Vid höga doser kabergolin till Parkinsonpatienter finns det rapporterat bindvävseffekt på hjärtklaffar. Hittills finns det dock ingen studie som kunnat bekräfta detta vid de doser man ger till patienter med prolaktinom. Viss observans tillråds dock, och ekokardiografi bör utföras särskilt vid långtidsbehandling och vid höga ackumulerade doser. Vid normaliserade prolaktinnivåer efter minst två års behandling och avsaknad av synlig kvarvarande tumör kan man under noggrann klinisk och biokemisk kontroll överväga att sätta ut behandlingen.

Prolaktinom som inte är känsliga för dopaminagonister kräver en annan form av tumörbehandling, vanligen kirurgi men även strålbehandling kan övervägas.

Graviditet

Vid konstaterad graviditet avbryts i regel behandlingen med dopaminagonist. Risken med fortsatt behandling är sannolikt låg och vid stora tumörer eller vid progress av tumörstorlek under graviditet kan behandling med bromokriptin ges. Erfarenhet av kabergolinbehandling under graviditet ökar och sådan behandling tycks inte innebära större risker jämfört med bromokriptinbehandling. Regelbunden kontroll av synskärpa och synfält rekommenderas under graviditeten framför allt hos patienter med makroprolaktinom. Dessa patienter bör skötas vid specialismödravård i samråd med läkare med erfarenhet av behandling av makroprolaktinom.

Akromegali

Akromegali orsakas i de allra flesta fall av en GH-producerande hypofystumör. Samtidig överproduktion av prolaktin är relativt vanlig. I sällsynta fall kan ektopisk GHRH-produktion förekomma från karcinoider eller neuroendokrin pankreastumör. Hos unga personer, vars epifysfogar inte slutits, leder den ökade GH-sekretionen till gigantism. Hos vuxna ses i regel tillväxt av händer och fötter samt förgrovade ansiktsdrag. Andra vanliga kliniska symtom är svettningar, huvudvärk, ledvärk, snarkningar, hypertoni och nedsatt glukostolerans, se Faktaruta 10. Akromegali är lika vanligt hos kvinnor och män, och inte sällan har symtom funnits i flera år innan diagnos. Under de senaste 20 åren är medianåldern i Sverige vid diagnos ca 50 år och incidensen knappt fyra fall/miljon invånare/år (Svenska Hypofysregistret).

Faktaruta 10. Symtom och kliniska fynd vid akromegali

- Huvudvärk, svettningar, snarkningar, sömnapné, akne
- Förstoring av händer, fötter, näsa, tunga, läppar, långvuxenhet hos barn och ungdomar
- Förgrovade ansiktsdrag, underbett, stakettänder
- Hypertoni, nedsatt glukostolerans eller diabetes mellitus
- Artros, spinalstenos, karpaltunnelsyndrom
- Allmän organförstoring: tyreoida (struma), hjärta, njurar, lever, mjälte
- Kardiomyopati
- Kolonpolyper

När misstanken väl är väckt är diagnosen relativt lätt att ställa – grundas på typisk klinisk bild, för åldern förhöjd nivå av IGF-I samt utebliven hämning av S-GH vid peroral glukosbelastning. GH-nivåerna behöver inte vara särskilt höga, men basnivån är förhöjd och ett spontant GH < 1 µg/l utesluter i princip akromegali. Hypofystumören påvisas i regel vid MRT-undersökning. Vid suprasellärt växande tumör utförs neurooftalmologisk undersökning.

Behandling

Behandling av akromegali bör inledas och skötas av specialkunnig läkare/centrum och föregås ofta av multidisciplinära ronder. Behandlingen är i första hand kirurgisk. Strålbehandling kan övervägas i vissa fall och små tumörer eller tumörresster kan behandlas med strålkniv (gammakniv).

Under senare år har medicinsk behandling fått en större roll. I första hand används analoger till somatostatin (oktreotid och lanreotid). Dessa ges som depåinjektioner. Pegvisomant, en specifik GH-receptorantagonist, kan övervägas till patienter som inte är botade efter kirurgi och/eller strålbehandling och där somatostatinbehandling inte har tillräcklig effekt eller inte tolereras av patienten. Det senaste tillskottet vid behandling av akromegali är pasireotid, en somatostatinanalog som binder till fler receptorer än oktreotid och lanreotid, framförallt SSTR5. Pasireotid har i studier visat sig ha större effekt på hormonnivåer. En känd biverkan är förhöjt blodsocker, varför blodsockernivåerna får följas noggrant vid insättning av behandling. Behandling med dopaminagonister är inte lika kostsam och kan ha effekt i vissa fall, särskilt vid samtidig hypersekretion av prolaktin, se avsnittet Behandling under Hyperprolaktinemi.

Behandlingsmål vid akromegali är att reducera de kliniska symtomen, minska risken för långtidseffekter på hjärt-kärlsystemet samt minska den ökade mortaliteten, som visats vid obehandlad akromegali. Det är också angeläget att behandla riskfaktorer såsom hypertoni, hyperlipidemi och diabetes. Normalisering av s-IGF-I samt normal hämning av GH vid peroral glukosbelastning eftersträvas. Uppföljning av patienter med akromegali är i regel livslång då recidivrisk finns.

Cushings syndrom

Cushings syndrom kännetecknas av ökad kortisolproduktion från binjurarna, en kortisoldygnskurva som är ”stel” med främst ökade P/S-kortisolnivåer nattetid samt en försämrad hämning av den egna kortisolproduktionen vid tillförsel av starkare syntetiska glukokortikoider. Cushings syndrom kan vara ACTH-beroende (vanligen hypofystumör, dvs Cushings sjukdom, i mer sällsynta fall bero på ektopisk produktion av ACTH från lungtumör eller annan tumör) eller vara ACTH-oberoende (binjurebarkstumör). Vid det klassiska Cushingsyndromet ses de katabola effekterna av kortisol på skelettmuskulatur, skelett och hud med muskelatrofi/-svaghet, osteoporos och hudatrofi/bristningar (rödviolettera striae). Övriga typiska kliniska symtom är listade i Faktaruta 11. Psykiska symtom kan vara framträdande med ibland djup depression och inte sällan minnesstörningar. Hypofysär Cushing eller Cushings sjukdom är vanligast (incidens knappt två fall/miljon invånare/år, Svenska Hypofysregistret) och är i vuxen ålder vanligare hos kvinnor än hos män.

Faktaruta 11. Symtom och kliniska tecken vid Cushings syndrom

- Ansiktsrundning, "buffalo hump", supraklavikulär utfyllnad, bukfetma
- Hirsutism, akne, röd ansiktsfärg, striae, atrofisk hud, blåmärken, håravfall
- Muskelsvaghet/atrofi, osteoporos, kotfrakturer
- Hypertoni, nedsatt glukostolerans/diabetes mellitus, hypokalemi (framför allt ektopisk Cushing)
- Minskad libido, impotens, menstruationsrubbingar
- Sömnstörningar, psykiska besvär
- Hämmad längdtillväxt hos barn i kombination med ökande vikt

Diagnostik

För screening vid utredning av Cushings syndrom rekommenderas mätning av kortisolutsöndringen i urin (minst två dygns-mängder) och/eller ett kort dexametason-test med 1 mg givet kl 23 – normalt hämmas då P/S-kortisol påföljande morgon till < 50-70 nmol/l. Även bestämning av salivkortisol insamlat vid midnatt i hemmet används vid screening av Cushings syndrom.

Om screeningtesterna är avvikande bör patienten remitteras till en specialkunnig läkare för fördjupad vidare utredning. Detta gäller även vid stark klinisk misstanke (med normala screeningtester), då i sällsynta fall cyklisk aktivitet i hormonproduktionen vid Cushings sjukdom förekommer. Tillstånd som alkoholism, övervikt, psykisk sjukdom och allmän sjuklighet kan inverka på kortisolnivåerna och försvåra tolkningen.

Behandling

Patienter med Cushings sjukdom ska handläggas av specialkunniga läkare/centra där behandling i regel föregås av multidisciplinära ronder. Behandlingen vid Cushings sjukdom är i första hand kirurgisk (hypofysoperation). I andra hand utförs strålbehandling mot hypofysen, eventuellt i kombination med medicinsk behandling.

De medicinska behandlingsmöjligheterna begränsas som regel till att med steroidsynteshämmarna ketokonazol eller metyrapon tillfälligt reducera kortisolsyntesen i väntan på operativ åtgärd eller i väntan på effekt av strålbehandling. Båda dessa preparat är numera registrerade med indikation Cushings syndrom. Kabergolin kan prövas då det i enstaka fall har en hämmande effekt på ACTH-sekretionen. Där operation inte är aktuell eller om patienten inte blir botad efter operation och steroidsynteshämmare inte har tillräcklig effekt eller inte föredras av patienten kan pasireotid (somatostatinanalog, som binder till flera somatostatinreceptorsubtyper än oktreotid) prövas.

Bilateral adrenalektomi kan vara nödvändig vid svår metabol/endokrin störning när annan terapi inte hjälper.

Diabetes insipidus (DI)

Diabetes insipidus (DI) eller törstsjukan karakteriseras av stora okoncentrerade urinmängder, törst och ökat intag av vätska (polydipsi). DI finns i två former: den centrala då det råder brist på antidiuretiskt hormon (ADH) och den nefrogena som beror på okänslighet för ADH i njurarna. ADH bildas i hypotalamus och frisätts från nervändslut i hypofysens baklob. ADH aktiverar vasopressin 2-receptorn i njurens samlingsrör så att vatten passerar tillbaka in i parenkymet. ADH-frisättningen regleras av plasmaosmolalitet och via volymkänsliga receptorer i torax och karotiskärnen. Ovanliga familjära fall av central och nefrogen DI förekommer.

Central DI

Utredning och behandling av central diabetes insipidus framgår av Faktaruta 12. En permanent central DI förutsätter vanligen en skada på de hypotalamiska ADH-neuronen även om idiopatisk DI inte är helt ovanlig. Central DI måste därför alltid utredas radiologiskt för att avgöra eventuell förekomst av process i hypotalamus-hypofysstjälk, se Faktaruta 7, om orsaker till hypofyssvikt. Vid trauma mot hypotalamus eller hypofysstjälken kan ADH-bristen vara övergående. Polydipsi, och polyuri som uppstår vid DI avtar inte under natten och urinmängden kan i extremfall uppgå till 15-18 liter/dygn. Det är viktigt att avgöra om den ökade urinutsöndringen är primär (och törsten sekundär) eller sekundär till ett ökat vätskeintag på grund av psykologisk (primär polydipsi) eller annan orsak, till exempel muntorrhet.

Faktaruta 12. Diagnos, behandling och kontroller vid central diabetes insipidus

Typiska symtom

- Törst, polyuri med dygnsmängd väl över 3 liter, oftast > 6 liter, polydipsi (dygnet runt)

Laboratoriefynd

- Vakna patienter med normal törstkänsla och fri tillgång till vätska kan ha normalt labstatus
- Vid törstprovokation under flera timmar stiger P/S-Na och P/S-osmolaliteten med väsentligt oförändrad urinosmolalitet. Tillförsel av desmopressin minskar urinmängden och ger en kraftig ökning av urinosmolaliteten

Diagnostik/utredning

- Törstprov (specialistfall)
- MRT hypofys-hypotalamus
- Värdering av hypofysframlobens funktion

Behandling

- Desmopressin nasalt (vuxna 5–10 µg, barn 2,5–10 µg) 1–2 gånger/dygn
- Frystorkat desmopressin sublinguallt i dosen 60–120 µg (motsvarar tablett 0,1–0,2 mg) 2–3 gånger/dygn

Kontroller

- Anamnes – törst – dryck/urinvolym, dag/natt
- P/S-Na (högt värde = underbehandling, lågt värde = överbehandling med desmopressin och/eller för stort intag av vätska)

Innan utredning av DI genomförs bör alltid diabetes mellitus och hyperglykemi uteslutas. Törstprov behövs som regel för att ställa diagnosen DI och avgöra dess typ. Om DI föreligger och man genomför vätskekarrens under flera timmar minskar inte urinmängden påtagligt och ökningen i urinosmolalitet uteblir samtidigt som patienten förlorar vatten, minskar i vikt och P/S-natriumkoncentrationen och P/S-osmolaliteten stiger. Vid akut tillförsel av desmopressin, som är en syntetisk analog av ADH, avtar urinmängden omedelbart vid central DI medan en sådan effekt uteblir vid nefrogen DI. Törstprov och fortsatt utredning av DI genomförs endast på enheter och av läkare med specialkunskap.

Fysiologiskt är P/S-Na ca 5 mmol/l lägre under graviditet. Ett enzym, vasopressinas, från placenta ökar nedbrytningen av naturligt ADH vilket kan demaskera en latent central DI. Detta enzym bryter inte ned desmopressin som har full effekt om det ges under graviditet. Vid amning kan också desmopressin ges då läkemedlet passerar över till bröstmjolk i låg grad och upptaget från tarmen hos det ammade barnet är lågt.

Nefrogen DI

Nefrogen DI kan uppstå vid nefrokalcinosis, kraftig hyperkalce-mi, hypokalemi, under behandling med litium, vid vissa njursjukdomar och även efter långvarig polyuri, t ex vid psykogen polydipsi varvid känsligheten för ADH i njurarna också försämras. Vid nefrogen DI är hydroklortiazid 25–50 mg/dag och saltrestriktion, tillsammans med kompensatoriskt ökat vätskeintag, grunderna i behandlingen. Desmopressin har ingen effekt.

SIADH (Syndrome of Inappropriate ADH secretion)

SIADH är den vanligaste orsaken till euvolem hyponatremi vilket beror på att hypofysens baklob utsöndrar för mycket ADH i relation till aktuell plasmaosmolalitet ("inappropriate ADH secretion"). SIADH kan orsakas av ett flertal läkemedel som stimulerar insöndringen av ADH eller förstärker dess verkan; vanligast är neuroleptika, antidepressiva och antiepileptika. Andra orsaker till SIADH är sjukdomar i centrala nervsystemet, bronkopulmonella sjukdomar samt malignitet. Hyponatremi kan också vara hypovolem, vanligast orsakad av diuretika, eller hypervolem, vanligast orsakad av hjärtsvikt.

Diagnostik

Diagnosen SIADH ställs genom att visa på en för hög urinosmolalitet och en för hög utsöndring av natrium i förhållande till P/S-osmolaliteten och P/S-natriumkoncentrationen samt genom att utesluta andra sjukdomar som kan ge hyponatremi, se Faktaruta 13.

Även om hyponatremi kan graderas utifrån P/S-Na är det främst patientens kliniska symtom som avgör vårdnivå och intensitet av behandlingen. Redan vid P/S-Na 125–130 mmol/l kan patienten uppvisa kognitiva störningar som lätt missas vid klinisk undersökning samt balansstörningar som främst hos äldre kan leda till fallolyckor och frakturer. Vid lägre P/S-Na tillkommer ofta huvudvärk, illamående, muskeltkramp, apati och förvirring.

Faktaruta 13. Diagnoskriterier för SIADH

- Hyponatremi, P/S-Na < 135 mmol/l
- Sänkt P/S-osmolalitet < 275 mOsm/kg
- Urinosmolalitet > 100 mOsm/kg
Onormalt hög urinkoncentration för den låga P/S-osmolaliteten
- Euvolemi
Patient utan tecken på ödem eller hypovolemi med lågt blodtryck, ortostatism och takykardi
- U-Na > 40 mmol/l – Taget från stickprov (ej samling)
- Annan trolig orsak till hyponatremi kan uteslutas.
Främst uttalad hypotyreos, binjurebarkssvikt, pågående diuretikabehandling eller njursjukdom

Behandling

Förutom åtgärder mot grundsjukdomen och utsättning av miss-tänkta läkemedel inriktas behandlingen mot korrektion av hyponatremi. Patienter med svår symtomgivande hyponatremi (medvetandesänkning, kramper) kräver intensivvård. Patienter med SIADH och allvarliga symtom behandlas med hyperton (3 %) NaCl-lösning. Patienter med lindriga symtom behandlas i första hand med vätskerestriktion < 0,8-1,0 l vätska/dygn. Om patienten inte svarar inom 12-24 timmar på vätskekarensen bör diagnos och behandling omvärderas. Tolvaptan, som är en vasopressinreceptorantagonist godkänd för behandling av SIADH, hindrar renalt återupptag av vatten vilket ökar utsöndringen av elektrolytfritt vatten (aquaresis). Behandling med tolvaptan inleds på sjukhus i samråd med läkare med erfarenhet av denna behandling. Tolvaptanbehandling ska inte ges under samtidig vätskekarens.

Vid all behandling av hyponatremi anbefalls försiktighet. Vid oavsiktlig alltför snabb korrektion av hyponatremi kan en osmotisk myelinolys uppstå som kan orsaka svåra bestående hjärnskador. Den totala korrektionen ska därför inte överstiga 8 mmol/l per dygn eller 18 mmol/l över 48 timmar och vara än mindre om patienten tillhör någon riskgrupp för att utveckla myelinolys (kvinnor, alkoholberoende, malnutrition). Vid svår symtomgivande hyponatremi är målet att höja P/S-Na med 1-2 mmol/l per timme tills medvetandesänkning eller kramper försvinner vilket oftast sker efter en höjning med 2-6 mmol/l.

Referenser

För vidare läsning:

1. Olsson T, Falhammar H, Thorén M, Ragnarsson O, Johannsson G, Skogseid B, Wängberg B, Wahrenberg H, Werner S. I: Werner S, red. Endokrinologi. 3:e uppl. Stockholm: Liber AB; 2015. s 157-91. ISBN 9789147114313.
2. Werner S, Thorén M, Burman P, Ekholm S, Siesjö P, Cervin A, Lippitz B, Edén Engström B, Johannsson G. Hypofysen. I: Werner S, red. Endokrinologi. 3:e uppl. Stockholm: Liber AB; 2015. s 43-98. ISBN 9789147114313.
3. Werner S. Hypotalamus och hypofyssjukdomar. I: Dahlström U, Kechagias S, Stenke L, red. Internmedicin. 5:e uppl. Stockholm: Liber AB; 2011. s 527-39. ISBN 9789147099887.
4. Lindstedt G, Becker C, Axler A, Kågedahl B. Endokrina sjukdomar. I: Nilsson-Ehle P, Berggren Söderlund M, Theodorsson E, red. Laurells Klinisk kemi. 9:e uppl. Lund: Studentlitteratur; 2012. s 281-337. ISBN 9789144047874.

© LäkeMedelsverket | Senast ändrad: 2018-04-18 13:48