

Kortisolsvikt

Fokus på kliniska aspekter



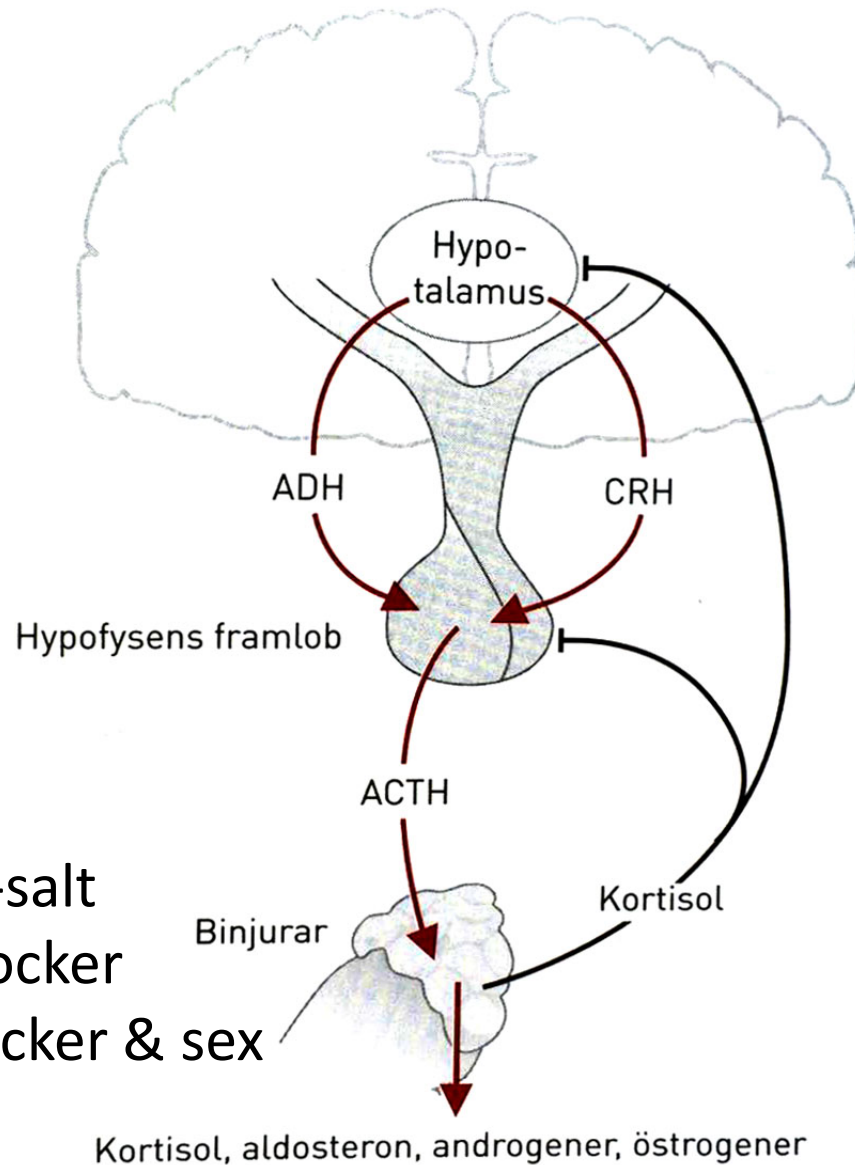
↩ Skogseid

Inst Medicinska Vetenskaper
Sek. Onkologisk Endokrinologi

....take home message

- Binjurebarksvikt är dödligt
- Behandla på misstanke
(diagnos kan ställas i efterhand)
- Inj SoluCortef och inf NaCL
- Stress, såsom infektion/kirurgi, tippar pat

HPA axeln "stressaxeln"



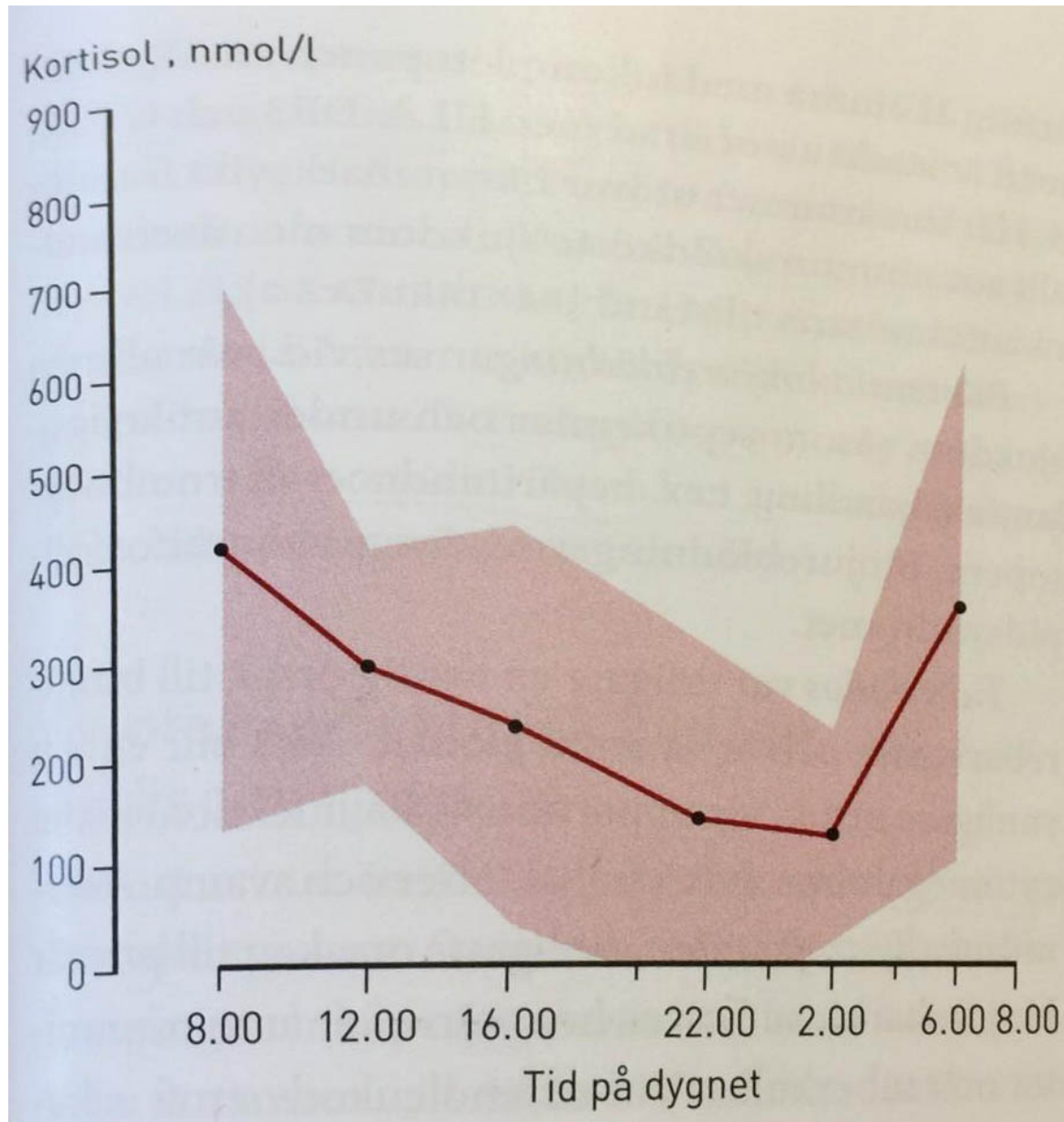
Cortex

- z. glomerulosa -salt
- z. fasciculata -socker
- z. reticularis- socker & sex

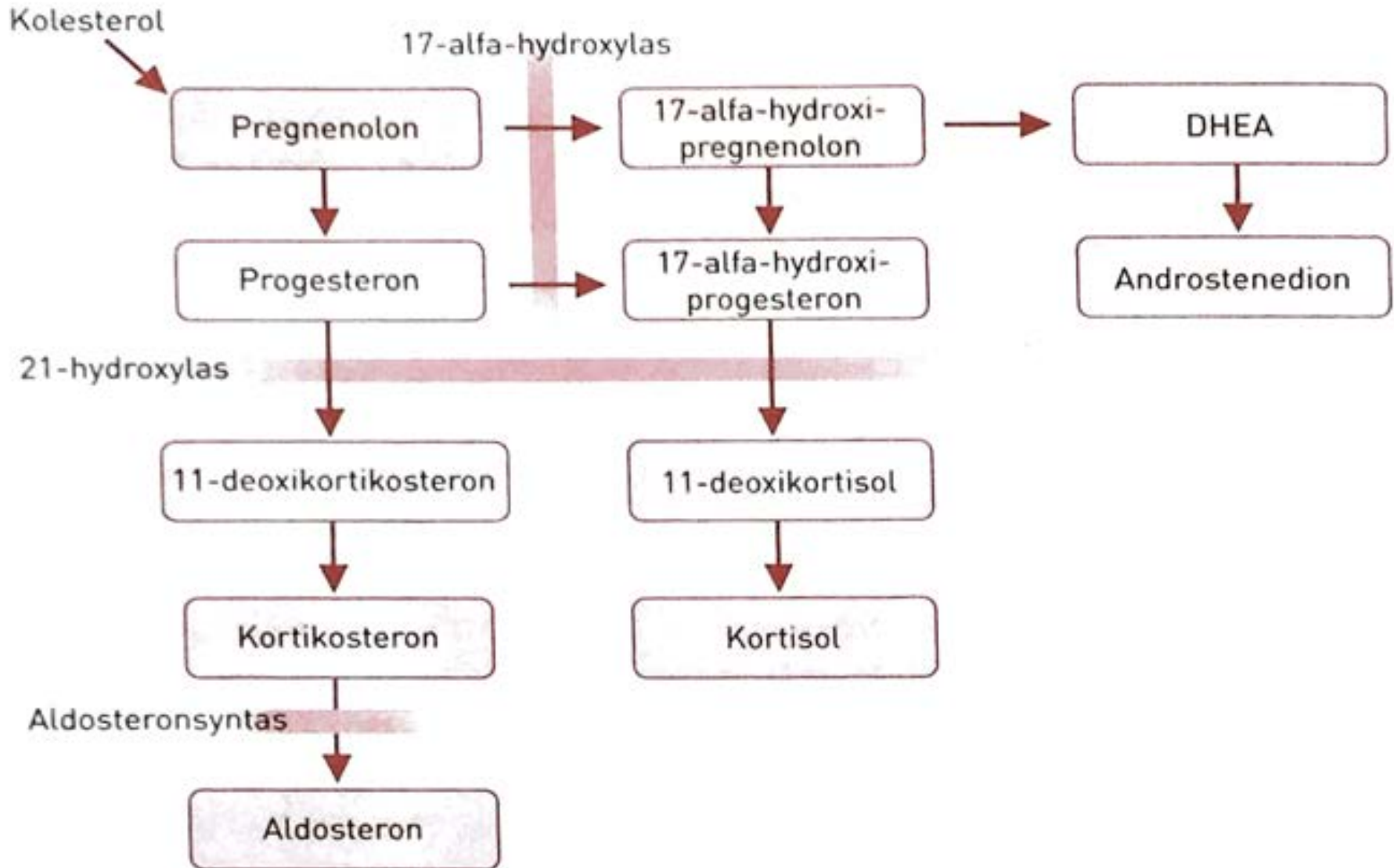
kortisol

- Kortisol har många effekter, och är konstant verksamt. Stor impact på socker, fett och proteinmetabolism. Fritt och proteinbundet.
- Frisätts omedelbart som svar på stressorer
 - Kortisol ökar glukoneogenes i levern och muskler – blodsocker stiger
 - Reabsorption av natrium i njurarna ökar, och kalium minskar – blodvolym och tryck ökar
- Inflammationshämmande – “lugnar ner inflammatorisk respons” i akutskedet
- Diffunderar in i väsentligen alla celler och binder till glucocorticoidreceptorn i cytosolen. Det aktiverade komplexet transporteras aktivt in i nucleus och stimulerar transcriptionen av specifika gener (beroende på celltyp) tex anti-inflammatoriska faktorer. Detta kalla *transactivation*. Receptorkomplexet kan också binda till andra transkriptionsfaktorer (såsom NFkB) och därmed blockera dessas translokation till kärnan = *transrepression*

Dygnsvariation, hypothalamusklockan



Steroidsyntes



Kortisolsvikt

Primär – orsaken står att finna i binjurebarken

Sekundär - orsaken är inte binjurebarken
per se

(Tertiär – iatrogen efter steroidbehandling)

Primär svikt

- Mb Addison; autoimmun adrenalit
 - > 90 % har 21 hydroxylasantikroppar

Adrenalit kan vara ensamt eller som led i APS 1 eller 2 (autoimmunt polyglandulärt syndrom)

APS1; hypoparatyroidism och mucokutan candidos
monogen autosomalt recessive sjukdom

APS2; Hashimototyroidit, DM typ1, coeliaki, vitiligo,
Alopeci, gonadsvik; autosomalt dominant låg penetrans

Primär svikt, *forts*

- Infektiös destruktion (TBC, AIDS)
- Bilat blödning, vid sepsis & antikoagulantia
- Adreno-leukodystrofi (eller –myeloneuropati)
 - Ansamling VLCFA i bark, hjärna, lever, testiklar
- ACTH-receptordefekt, resistens – trippel-A-syndrom (adrenal failure, achalasia, alacrimia)
- Kongenital binjurebarkshyperplasi (CAH)
 - Mutationer i 21-OH, kortisol och aldosteron sänkt, ACTH högt och barken blir hyperplastisk
- Metastaser (bröst, lung, sarkom, lymfom)
- Läkemedel hämmar kortisol prod (ketokonazol, mitotane, etomidat)
- etc, etc

Sekundär binjurebarkssvikt

Sjukdomar i hypothalamus och/eller hypofys
tumörer, strålning, blödning/infarkt, inflammation,
sarkoidos, TBC, kongenitala anomalier

Brist på CRF och/eller ACTH ger atrofi av z
fasciculata och reticularis och sänkta
glukocorticoider och androgener

OBS Zona granulosa är inte beroende av ACTH
Vid sekundär svikt ses ej mineralokortikoidbrist
(aldosteron regleras ju av angiotensin/renin)

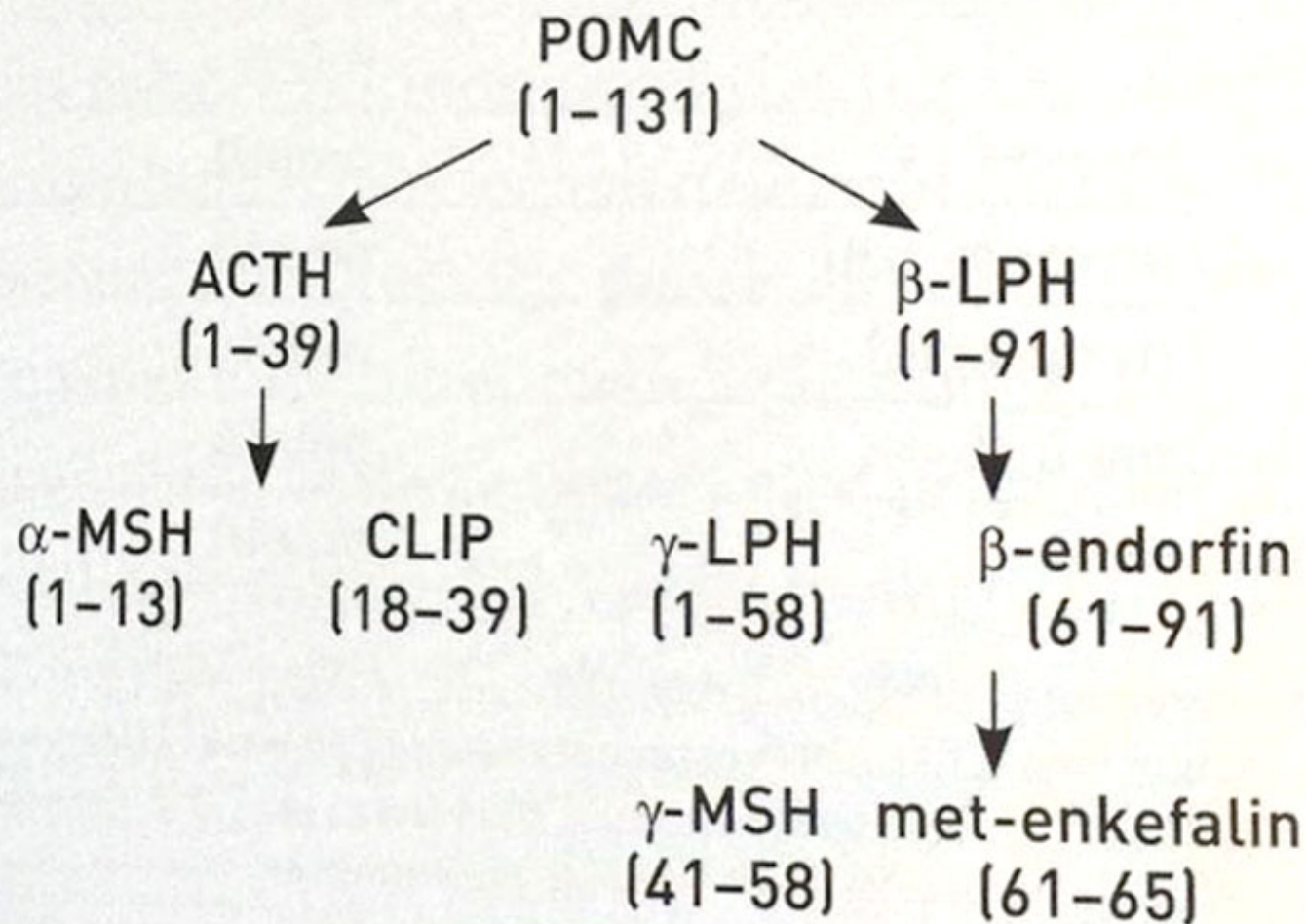
Tertiär brist (iatrogen)

Behandling med kortison hämmar endogen
kortisolprod. Kan inte svara på stress. Hämning kan
kvarstå månader efter utsättandet

Symtom och tecken

- **Aldosteronbrist:** Ortostatisk hypotension,
Saltbegär *endast Primär*
- **Androgenbrist:** Libido, axillarbehåring minskar
Apokrin svettning upphör
- **Kortisolbrist:** Trötthet, svaghet,
hyperpigmentering,
anorexi/viktnedgång,
buksmärta, illamående, diarree,
led/muskelvärk,
lågt blodtryck, lätt ökat kreatinin, hyperkalemi,
hyponatremi,, hypoglykemi, hyperkalcemi.....
hög feber, cirkulationkollaps.....död

Proopiomelanokortin, POMC, bestående av 131 aminosyror, 1-131, och dess spjälkning till mindre fragment med specifika biologiska effekter.



Åtgärder vid misstanke om akut kortisolbrist

- B-glukos, Na, K, kreatinin, kortisol, ACTH

OBS, vänta *inte* på svar!

- Ge genast 100 mg SoluCortef i.v. (hydrokortison)
- Samtidigt ges NaCl 1000 ml (eller 5% glukos med Natrium).
- Ytterligare 200-300 mg hydrokortison första dygnet + ytterligare dropp
- Nedtrappning till underhållsbehandling inom några dagar & tillägg mineralocorticoid.
- I lungt skede utredning; ACTH-test, 21-OH antikroppar etc

Normal substitutionsbehandling

Vid Addison ges livslång hydrokortison och mineralocorticoid behandling.

Normaldos T. Hydrocortison 20 mg 1+0,5

 T. Fludrokortison 0,1 mg 1x1

Kontroll hos endokrinolog

Utbilda patienten!

IMPORTANT

MEDICAL INFO.



THIS PATIENT NEEDS DAILY REPLACEMENT
THERAPY WITH CORTISONE.

In case of serious illness, vomiting or
diarrhoea, hydrocortisone 100 mg iv/im
and iv saline infusion should be
administered without delay.

Swedish Endocrine Society

Namn / Name

Personnummer / Date of birth

Relativa biologiska effekter av syntetiska steroider

Steroid	Antiinflammatorisk effekt	Mineralkortikoid effekt	Ekvivalent glukokortikoiddos	Effektduration ("biologisk T1/2")
Hydrokortison = Kortisol	1	Ja, dosrelaterad	20 mg	8-12 timmar
Kortisonacetat	0,8	Ja, dosrelaterad	25 mg	8-12 timmar
Prednisolon	3	Nej	5 mg	12-36 timmar
Betametason	25	Nej	0,6 mg	36-72 timmar
Dexametason	25	Nej	0,75 mg	36-72 timmar
Metylprednisolon	5	Nej	4 mg	36-72 timmar

Symptom på över-substitution

Tidiga tecken

- Ansiktsrundning
- Hirsutism
- Akne, salvig hud
- Rödare ansiktsfärg
- Sömnstörningar, "kan inte somna/sova"
- Hypertoni
- Central fettansättning
- Psykiska besvär
- Allmän sjukdomskänsla
- Generell vätskeretention
- Viktökning
- Aktivering av latenta infektioner
- Försämrad sårhäkning

Sena tecken

- Atrofisk hud
- Blåmärken, dvs. blödningstendens
- Trombostendens
- Akne
- Blåröda striae
- Muskelsvaghet/atrofi
- Osteoporos, kotfrakturer
- Insulinresistens, diabetes mellitus
- Hypokalemi
- Akrocyanos
- Minskad sexlust, impotens
- Menstruationsrubbingar

Tecken främst vid exogena steroider

- Glaukom
- Katarakt
- Benign intrakraniell hypertension
- Aseptisk nekros av femur- och humerushuvudena

Riktlinjer för nedtrappning av glukokortikoider, här exemplifierat med prednisolon*

- 10 mg/dag varje/varannan vecka vid dos ≥ 60 mg prednisolon/dag
- 5 mg/dag varje/varannan vecka vid en prednisolondos på 60–20 mg/dag
- 2,5 mg/dag varje/varannan vecka vid en prednisolondos på 19–10 mg/dag
- 1,25 mg/dag varje/varannan vecka vid en prednisolondos på 9–5 mg/dag
- 0,625 mg/dag varje/varannan vecka vid en prednisolondos på 5 mg/dag

* Informera patienten om att tecknen på för snabb nedtrappning är värk, stelhet, styvhet, svaghet, sjukdomskänsla och aptitlöshet.

- Cortisol och glucocorticoidreceptorn har både kortid och långtidseffekter i CNS och interagerar med serotonin, och noradrenalin i hjärnan
- Depression, posttraumatisk stress, pat med akuta höga nivåer kan bli euforiska och till och med psykotiska, etc.
- Hudkrämer för att bleka huden innehåller ofta kortison. Stor risk för Addison, t ex vid graviditet. (I många Afrikanska länder använder 75 % av kvinnorna blekmedel!)

....take home message

- Binjurebarksvikt är dödligt
- Behandla på misstanke
(diagnos kan ställas i efterhand)
- Inj SoluCortef 100 mg i.v. och inf NaCL
- Stress, såsom infektion/kirurgi, tippar pat