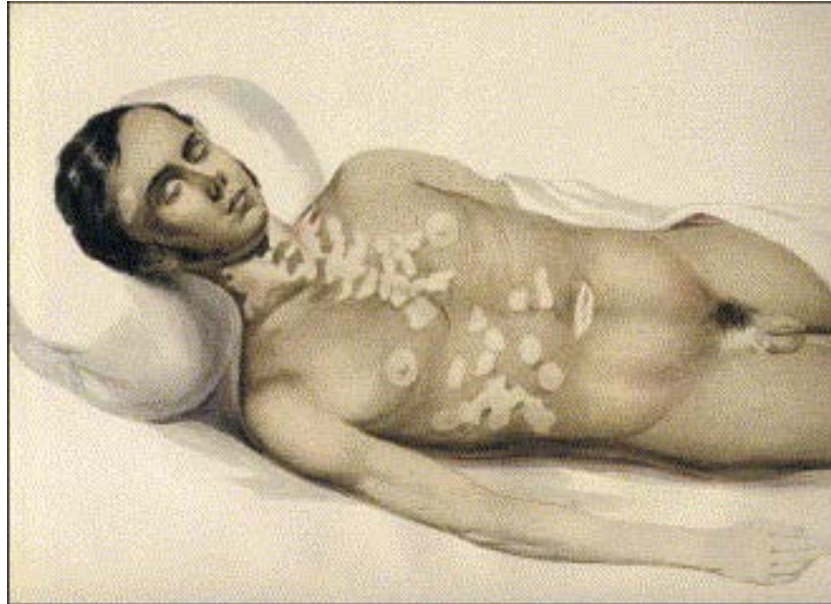




UPPSALA  
UNIVERSITET

# Kortisolsvikt



Thomas Addison  
*On the Constitutional and Local Effects of  
Diseases of the Supra-Renal Capsules*  
Waren & Son, London (1855)

Magnus Isaksson  
Specialistläkare  
Endokrin- och diabetessektionen



UPPSALA  
UNIVERSITET

32-årig kvinna ursprungligen från Bangladesh, 2 barn, arbetar som Undersköterska, söker på kvinnokliniken pga oregelbundna menstruationer i januari 2010. Önskan om att bli gravid. Konstateras ha TSH stegring om 4,85. Remitteras till husläkaren.



Vid omkontroll hos husläkaren i juni 2010. Trött.  
TSH 5,80 fT4 och T3 ua. Beslutas om nya prover efter 1 år.

Följs upp i april 2013. Amenorre sedan december 2012.

S--TSH	mIE/L	0,4-4,0		15,9 *
S-Tyreoidperox ak[antiTPO]	klE/L	<34	11,6	
S--Tyroxin fritt[fT4]	pmol/L	12,0-22	12,4	
S-Trijodtyronin[T3]	nmol/L	1,3-3,1		
S--Trijodtyronin fritt[fT3]	pmol/L	3,1-6,8		

Insätts på Levaxin. TSH normaliseras men menstruationerna återkommer ej. Remitteras till kvinnokliniken oktober 2013.



## Utredning på kvinnokliniken januari 2014: Ultraljud -tunt endometrium, ovarier med folliklar

S--TSH	mIE/L	0,4-4,0	3,85	
S-Tyreoidperox ak[antiTPO]	kIE/L	<34		
S--Tyroxin fritt[FT4]	pmol/L	12,0-22	14,5	
S-Trijodtyronin[T3]	nmol/L	1,3-3,1		
S--Trijodtyronin fritt[FT3]	pmol/L	3,1-6,8		
S-Prolaktin	ug/L	5-23	9,7	
S--FSH	IE/L		23	
S-LH	IE/L		32	
S--Östradiol	pmol/L		<40	
S-Progesteron	nmol/L		0,39	
S-Testosteron	nmol/L	<2,9	<0,42	
S-Könshormonbindglob[SHBG]	nmol/L	26-110	52	

Diagnostiseras med prematur menopaus (POF). Insätts på HRT.  
Remitteras vidare till allmänogenetiska mottagningen då 15%  
av POF-fallen har genetiskt bakomliggande orsak.  
Patienten har ej premutation i FMR1-genen. Kromosomanalys  
Blir ej taget



# Remitteras även till endokrinmottagningen då POF kan vara associerat med andra autoimmuna sjukdomar

Lämnar prover mars  
2014, men kommer ej på  
återbesök

Uteblir ytterligare 2  
gångar

S-TSH	mIE/L	0,4-4,0	6,30 *
S-Tyreoidperox ak[antiTPO]	kIE/L	<34	10,8
S-Tyroxin fritt[FT4]	pmol/L	12,0-22	13,9
S-Trijodtyronin[T3]	nmol/L	1,3-3,1	
S-Trijodtyronin fritt[FT3]	pmol/L	3,1-6,8	4,5
S-Prolaktin	ug/L	5-23	18,5
S-FSH	IE/L		17,3
S-LH	IE/L		20
S-Östradiol	pmol/L		202
S-Progesteron	nmol/L		
S-Testosteron	nmol/L	<2,9	
S-Könshormonbindglob[SHBG]	nmol/L	26-110	127 *
S-DHEA-SO4	umol/L	1,6-9,2	
S-Anti-Müllerskt hormon[AMH]	pmol/L	4,5-37,4	
S-17alfa-Hydroxiprog	nmol/L		
S-Tillväxthormon[GH]	ug/L		0,30
S-IGF1	ug/L	96-247	131
P-ACTH	ng/L	<46	61 *
S-Kortisol	nmol/L		262
P-Aldosteron	pmol/L		
Aldosteron/Renin-kvot	pmol/mIE		
P-Renin	mIE/L		
<b>Autoimmunitet Akutfasproteiner</b>			
Ovarialcell ak IgG			Påvisbar
Binjurebark ak IgG			Påvisbar
21-hydroxylas ak IgG	kE/L	<1	12 *
21-hydroxylas ak IgG	kE/L	<0,4	
GAD ak IgG	IE/mL	<5	< 1
IA2 ak IgG	kE/L	<8	< 1



# Kommer slutligen till endokrinsektionens dagsjukvårdsavdelning i september 2014. Trött och nedstämd.

P--Natrium	mmol/L	137-145				139
P--Kalium	mmol/L	3,5-5,0				3,9
P--Kreatinin	umol/L	45-90				51
Pt--eGFR (Krea)	mL/mi/1,73	80-125				>90
P--Albumin	g/L	36-48				36
P--Calcium	mmol/L	2,15-2,50				2,30
P--Bilirubin	umol/L	5-25				5,1
P--Alkalisk fosfatas(ALP)	ukat/L	0,60-1,8				1,2
P--ALAT	ukat/L	0,15-0,75				0,34
P--Glukos	mmol/L	4,0-6,0				6,0
P-Kolesterol	mmol/L	<5,0				
P-HDL-kolesterol	mmol/L	>1,2				
P-LDL-kolesterol	mmol/L	<3,0				
P-LDL/HDL		<5,0				
fP-Triglycerider	mmol/L	<1,8				
P--ASAT	ukat/L	0,25-0,60				0,48
<b>Hormoner</b>						
S--TSH	mIE/L	0,4-4,0				5,84 *
S-Tyreoidperox ak[antiTPO]	kIE/L	<34				
S--Tyroxin fritt[FT4]	pmol/L	12,0-22				14,3
S-Trijodtyronin[T3]	nmol/L	1,3-3,1				
S--Trijodtyronin fritt[FT3]	pmol/L	3,1-6,8				4,9



## Lågdos kort synacthentest:

P--ACTH	ng/L	<46			28	
S--Kortisol	nmol/L		251		303	

Blodtryck: Liggande 110/50 Stående 100/50

Insätts på substitution med Hydrokortison



UPPSALA  
UNIVERSITET

Utvecklar yrsel och salthunger och får då tillägg av  
Florinef december 2012.

Genomgått provstimulering via fertilitetsklinik, ingen  
follikel utveckling sågs, mycket låga östrogennivåer.



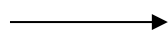


# Binjurebarken

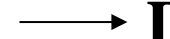
Kolesterol



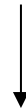
Pregnenolon



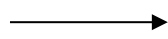
17-OH Pregnenolon



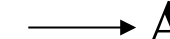
**DHEA**



Progesteron



17-OH-Progesteron



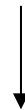
**Androstendion**



Deoxycortikosteron



11-Deoxycortisol



Korticosteron

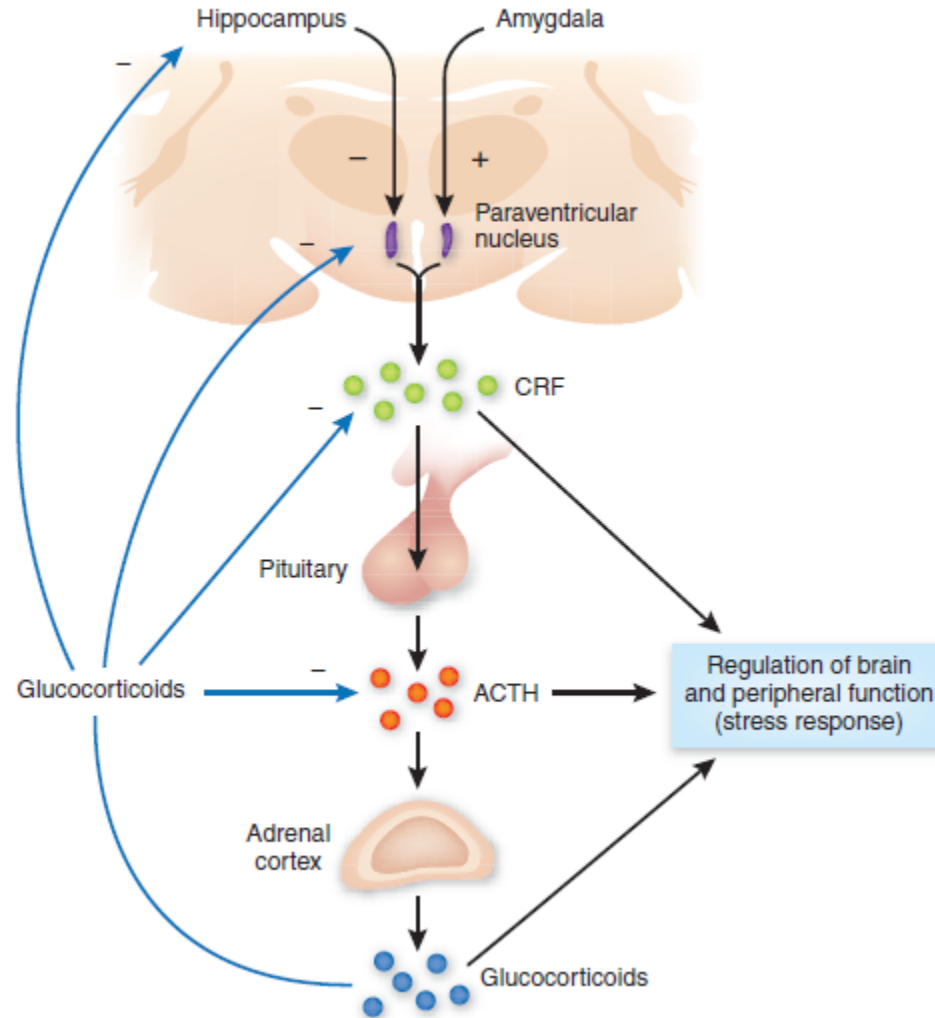
**Kortisol**



**Aldosteron**



# Primär, eller sekundär binjurebarkssvikt?





# Klinik - Primär binjurebarkssvikt

## **Kortisolbrist**

- Hyperpigmentering
- anorexi, illamående
- Kräkningar och diareer
- Led och muskelvärk
- Viktnedgång



## **Aldosteronbrist**

- Ortostatisk hypotension
- Saltbegär

## **Androgenbrist**

- Libido minskar
- Apokrin svettsekretion upphör
- Axillarbehåring minskar



- Hyponatremi 88%
- Hyperkalemi 64%
- Hyperkalcemi 6%
- Hypoglykemi ?
- Anemi 40%
- Eosinofili 17%
- Azotemi 55%
- TSH stegring



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Klinik -Sekundär binjurebarkssvikt

- Symtom på kortisol- och androgenbrist
- Symtom beroende på brist från andra hypofyshormoner
- Hyponatremi



# Hyponatremi vid binjurebarkssvikt

- Vid primär binjurebarkssvikt förloras Na i urinen pga aldosteronbristen vilket leder till minskad blodvolym – livshotande.
- Vid sekundär binjurebarkssvikt ger CRF påslaget ett vasopressinpåslag vilket ger ökad cirkulerande vätskevolym och en utspädnings hyponatremi – långdraget förlopp inte sällan med förvirring.



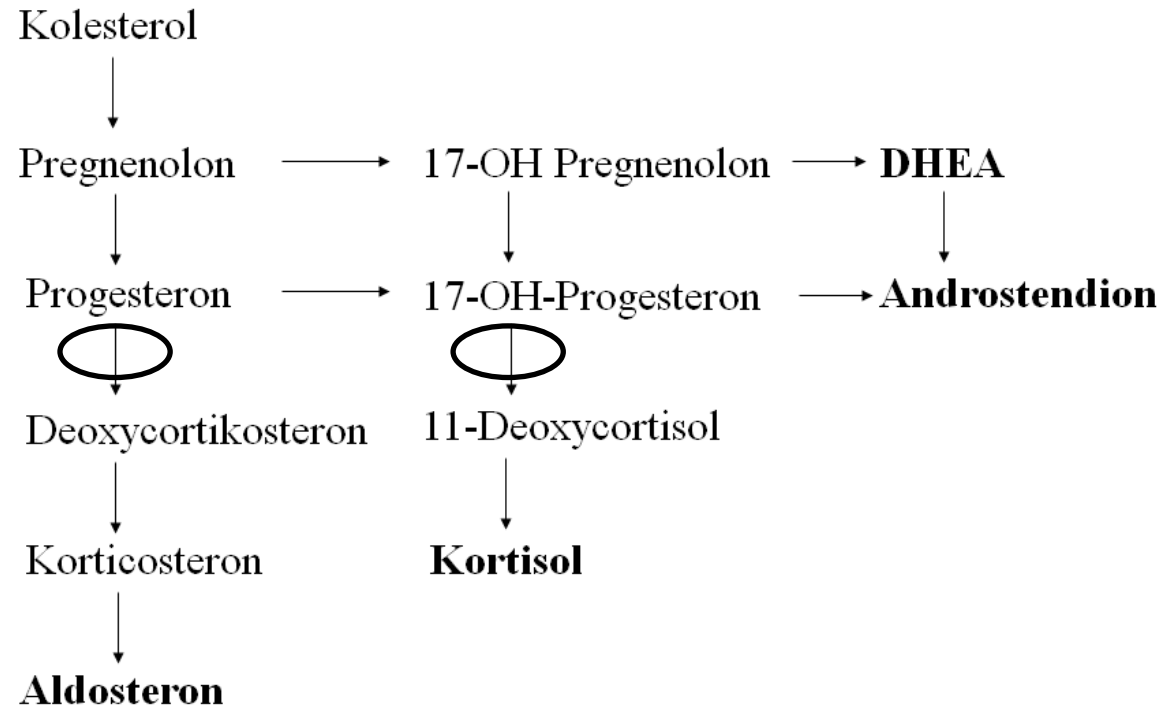
# Primär binjurebarkssvikt

- **Autoimmun**
- Infektioner           TBC, HIV, Svampinfektioner (histoplasmos, cryptococcus), CMV.
- Blödning                Heparin, Sepsis
- Hereditär               Adrenoleukodystrofi, Adrenogenitalt syndrom (CAH)
- Läkemedel             Ketoconazol, Rifampicin



# Autoimmun

- 4-6 fall per miljon
- Isolerad eller del i autoimmun polyglandulär sjukdom (APS)
- Antikroppar mot 21-hydroxylas markör







UPPSALA  
UNIVERSITET

# Sepsis

Meningokock sepsis (Waterhouse-Friderichens syndrom)  
och sepsis med *pseudomonas aeruginosa*  
kan kompliceras av  
akuta bilaterala binjurebarksblödningar.

Misstänks när patienten blir sämre trots  
behandling.



A



B



C

*New Engl J Med 2001*



# Adrenoleukodystrophy

- 1:20000

Mutationer i ABCD1 på kromosom Xq28

- påverkar upptaget i peroxisomen

## 1. CNS demyelinisering

- Fenotyp extremt variabel
- Binjurebarkssvikt kan vara första symptom

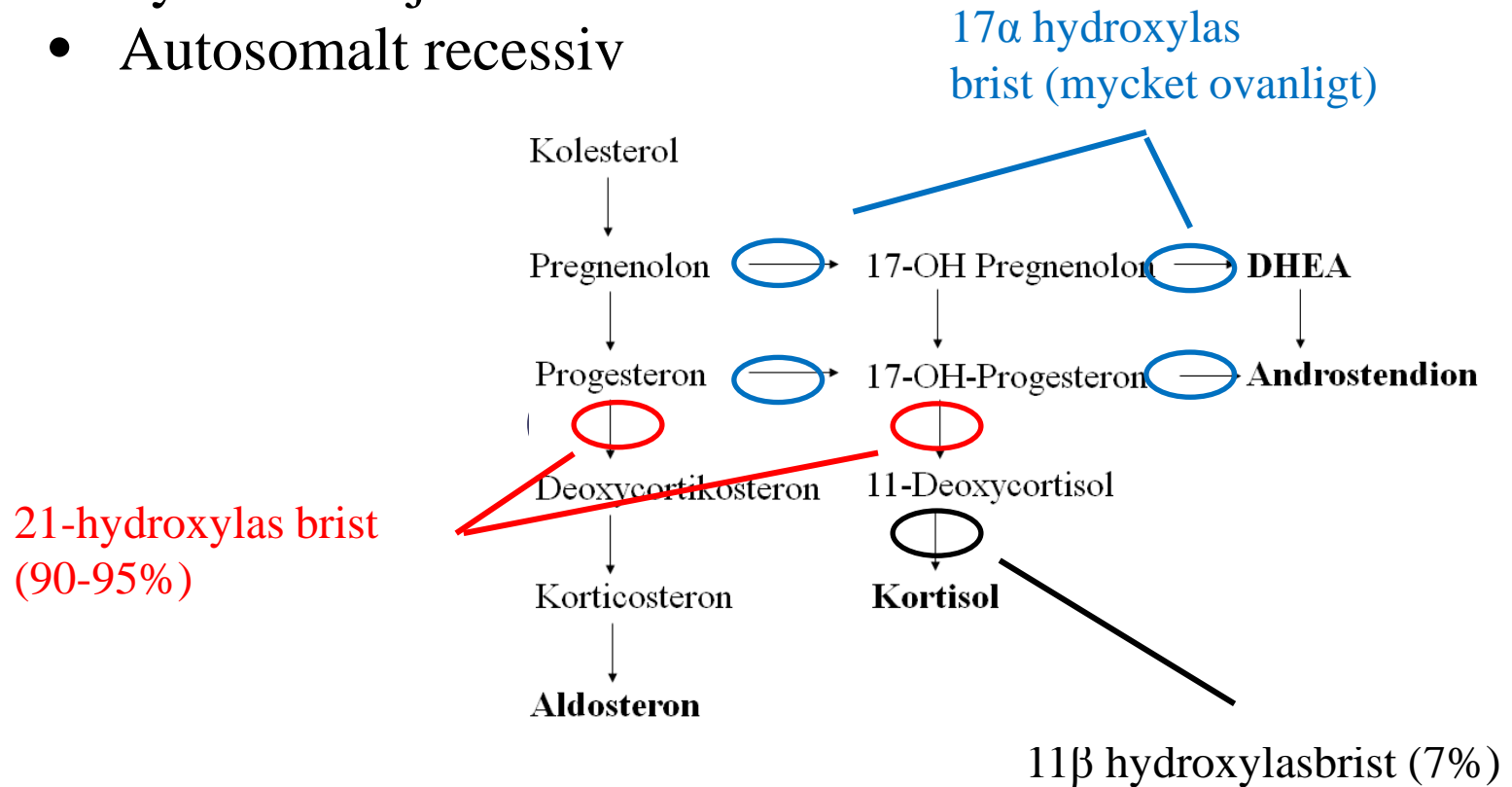
## 2. Binjurebarks- och gonadsvikt enbart

Diagnos: VLCFA – very long chain fatty acids



# Androgenitalt syndrom (CAH)

- Brisande kortikoidsteroid syntes i binjuren
- Autosomt recessiv





# Androgenitalt syndrom (CAH)

## 21-hydroxylas brist

- 1:10000 till 1:15000
- Har förhöjda nivåer av  $17\alpha$  hydroxyprogesteron

Tre former:

1. Saltförlorande (75%): Debuterar inom 2 veckor efter födseln med Addisonkris
2. Viriliserande: ♀: Tvetydigt kön vid födeseln ♂: Prematur pubertet
3. Icke klassisk: 30% har kortisolbrist ♀ PCOS bild.

## $11\beta$ -hydroxylasbrist

- 1:100000
- Liknar den viriliserande formen av 21-hydroxylasbrist

## $17\alpha$ -hydroxylas brist

- Binjure och gonadsvikt. ♀ Primär amenorre ♂: Undervirilisering



# Sekundär binjurebarkssvikt

- **Behandling med glukokortikoider –iatrogen binjurebarkssvikt**
- Hypofysadenom, kraniofaryngeom.
- Metastaser till hypofysen (bröst, lungcancer)
- Kirurgi
- Strålning mot hypofysen (insufficiens efter flera år)
- Hypofys apoplexy
- Granulomatösa sjukdomar: TBC,
- Postpartum infarcering ( Sheehan's syndrom)
- Isolerad ACTH brist
- Hypofysit
- TRIT gene mutations  
POMC processing defect  
POMC gene mutations



# Iatrogen binjurebarkssvikt

- 2007 behandlades 200 000 patienter i Sverige med orala glukokortikoider i 3 eller mer veckor.
- Det finns rapporter om binjurebarkssvikt för alla beredningsformer för glukokortikoider.

## Orala/inhalations/topikala/okulära/intraartikulära/rektala

- Prevalensen är dock okänd
- Typ av glukokortikoid (långverkande vs kortverkande), behandlingstid, total och högsta given dos är faktorer av betydelse
- Det föreligger en betydande variation mellan individer i känsligheten för exogena glukokortikoider.



# Iatrogen binjurebarkssvikt

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

Preparat	Anti-inflammatorisk effekt	Mineralkortikoid effekt	Ekvivalent glukokortikoid-dos <sup>a</sup> i mg	Halveringstid <sup>b</sup>
Hydrokortison (kortisol)	1	Ja <sup>c</sup>	20	K
Kortisonacetat	0,8	Ja <sup>c</sup>	25	K
Prednisolon	3	Ja <sup>c</sup>	5	I
Metylprednisolon	5	Ja <sup>c</sup>	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.

Mineralkortikoid effekt är dosrelaterad.



# Iatrogen binjurebarkssvikt

- Doser som svara mot mindre än 5mg Prednisolon /dygn anses inte ge någon risk för binjurebarkssvikt.
- Behandling mindre än 5 dagar, oavsett dos, anses inte ge upphov till kliniskt relevant binjurebarkssvikt.
- Vid behandling om mindre än tre veckor med en maximal dos som svarar mot 10mg Prednisolon /dygn anses risken vara minimal.





# Diagnostik -binjurebarkssvikt

- Ta prov för s-kortisol och ACTH behandla redan vid misstanke: 100mg Hydrokortison (Solu-cortef) i.v och NaCl infusion.
- Patienter med binjurebarkssvikt blir prompt bättre



# Diagnostik -binjurebarkssvikt

- Diagnosen bekräftas i lugnt skede med synacthentest.
  - syntetiskt ACTH ges efter det att s-kortisol tagits. S-kortisol kontrolleras sedan efter 30 och 40 minuter och om det stiger över 500-550 föreligger ej binjurebarkssvikt



# Diagnostik -binjurebarkssvikt

- Observera att s-kortisol, dU-kortisol, Na, och K. Har sina begränsningar:

S-kortisol oftast låg-normalt

dU-kortisol oftast låg-normalt

90% med binjurebarkssvikt har  
hyponatremi

65% med binjurebarkssvikt har hyperkalemi



# Utred orsaken

## A. Vid förhöjt ACTH, kontrollera 21-hydroxylasantikroppar

1. Positiva 21-hydroxylasantikroppar  
-Addisonssjukdom
2. Negativa 21-hydroxylasantikroppar  
-Utred vidare: DT binjurar, DHEA, VLCFA,  
17alfa hydroxyprogesteron



# Utred orsaken

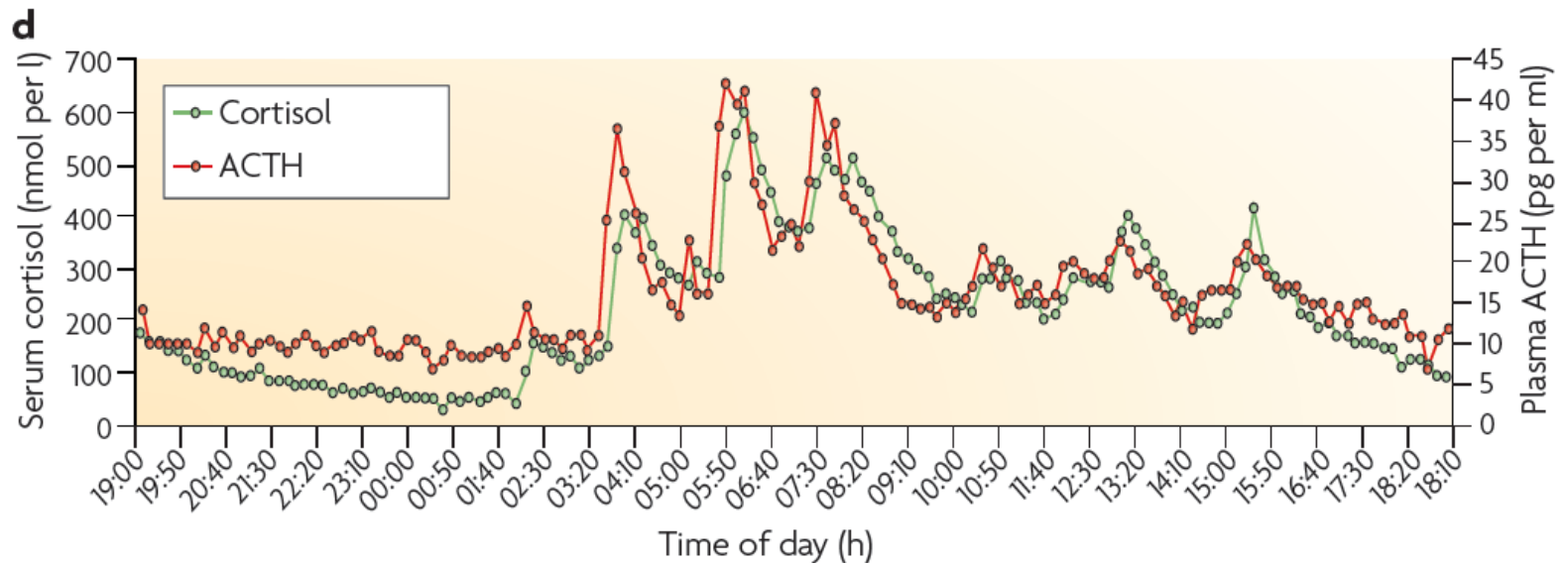
B. Vid lågt ACTH, kontrollera övriga hypofysaxlar och gör MR hypofys.



# Behandling vid primär binjurebarkssvikt

## 1. Hydrokortison

Dygnsvariation:



Lightman SL, Conway-Campbell 2010 Nat Rev Neuroscience

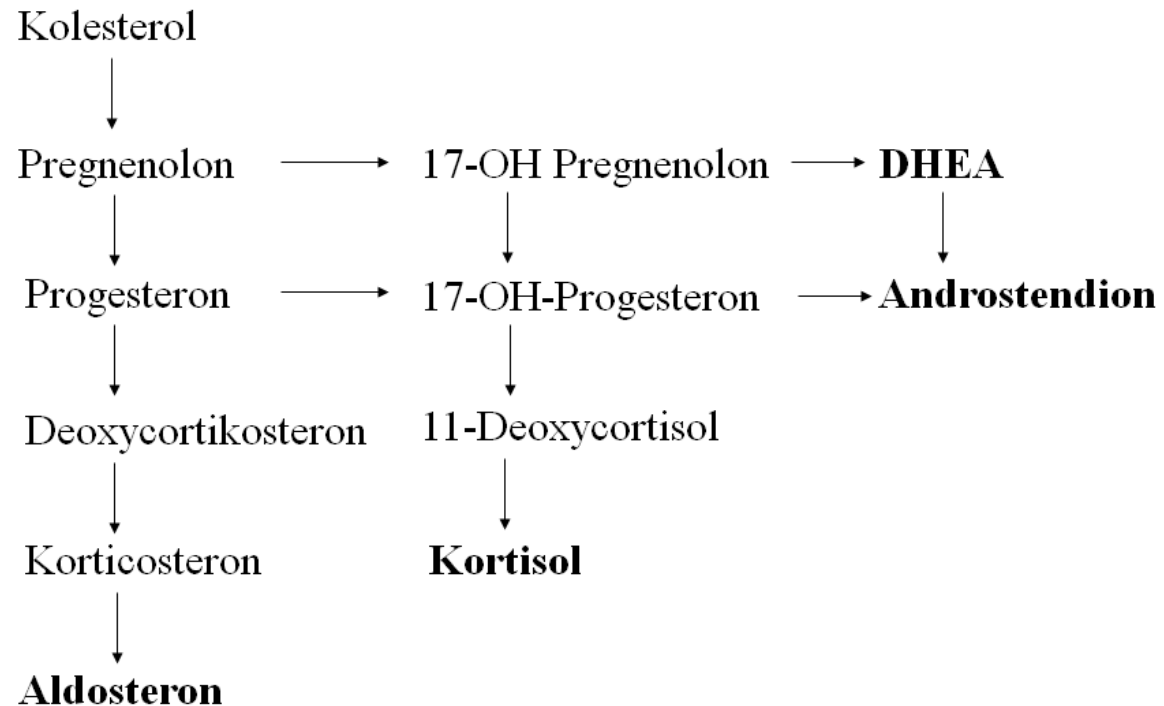
Tablett hydrokortison i 3-dos förfarande (15-20mg/dygn)  
alternativt Tablett Plenadren® 1gång dagligen (Hydrokortison  
utsöndras i 2 faser)



# Behandling vid primär binjurebarkssvikt

2. Florinef och liberalt saltintag

3. Androgener?





# Behandling vid primär binjurebarkssvikt

## 4. Ökade hydrokortisondoser vid annan sjukdom

- Lättare sjukdom: Öka den peroral hydrokortisondosen 2-3 gånger.
- Medelsvår sjukdom: Ge 50mg Hydrokortison i.v.
- Svårare sjukdom: Ge hydrokortison 100mgx3 i.v.
- Minor surgery: 100mg hydrokortison i.v före ingreppet
- Major surgery: 100mg hydrokortison var 8:e timma



Doserna kan vanligtvis trappas ned snabbt under loppet av 1-3 dygn





# Addison kris

- Ge 1 liter NaCl 9mg/ml på 1 timme.
- Ge 100mg Hydrokortison (Solu-cortef®) i.v
- Fortsätt med riklig tillförsel av NaCl 9mg/ml
- Ge 200mg Hydrokortison/dygn



# Behandling vid Sekundär binjurebarkssvikt

- Vid sekundär binjurebarkssvikt behöver man enbart substituera med hydrokortison ej med Florinef eftersom RAAS systemet är intakt
- Det saknas studier på hur patienter med sekundär binjurebarkssvikt ska öka sin medicinering vid samtidig annan sjukdom.
- Nuvarande rekommendationer baseras på klinisk erfarenhet från primär binjurebarkssvikt.



# Autoimmun Addison ger ökad risk för:

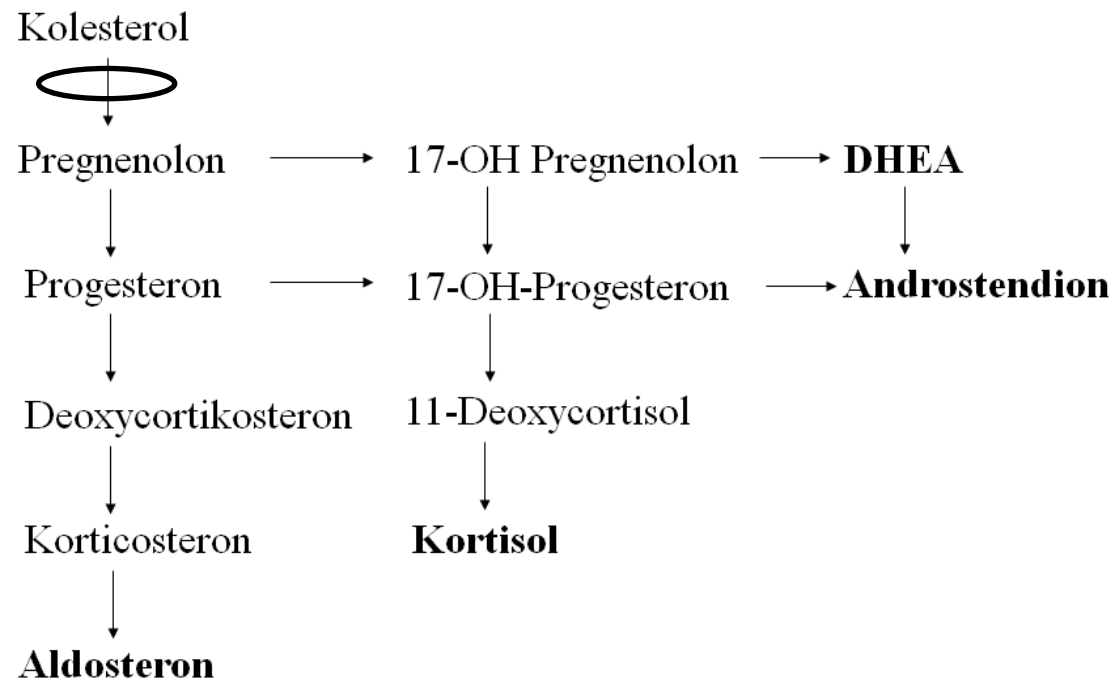
- Hashimoto tyreoidit
- Autoimmun gastrit med B12 brist
- Gonadinsuffisience (POF)
- Vitiligo
- Celiaki

Testa regelbundet för dessa tillstånd!



# Premature ovarian failure (POF)

Kvinnor med autoimmun Mb Addison har 15-20% risk att utveckla POF. Antikroppar mot SCC –markör.



Patienter med autoimmun POF har 80% risk att utveckla Mb Addison inom 5 år



UPPSALA  
UNIVERSITET

Tack för uppmärksamheten!