

Kortikosteroider och hypofyshormoner

Tommy Olsson, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Stig Valdemarsson, Universitetssjukhuset i Lund

Inledning

Kortikosteroider används för substitution vid primär och sekundär (hypofysär) binjurebarkinsufficiens. Glukokortikoider ges också för att dämpa immunreaktioner och inflammatoriska processer.

Substitutionsbehandling med hypofyshormoner sker med tillväxthormon, framför allt hos barn för att säkra normal tillväxt, samt med syntetisk analog av anti-diuretiskt hormon vid diabetes insipidus. Vid överproduktion av hypofyshormon kan i vissa fall farmakologisk behandling vara aktuell enbart eller som komplement till annan behandling.

Kortikosteroider

I binjurebarken bildas kortikosteroider (främst kortisol), mineralkortikoider (främst aldosteron), androgener och små mängder av östrogen. Syntesen regleras huvudsakligen via adrenokortikotropin (ACTH), förutom för aldosteron som i första hand kontrolleras via renin-angiotensinsystemet. Adrenala androgener är den viktigaste källan för androgener hos kvinnor.

Kortisolsekretionen är högst under tidiga morgontimmar, låg på kvällen och lägst efter midnatt. En viss ökning ses efter måltid och fysisk ansträngning. Dygnsrytmiken kan påverkas av sömnmönster, ljus/mörker, måltider, fysisk och psykisk stress samt av en rad olika sjukdomar.

Kortisol och androgener binds i blodet till proteiner. Det viktigaste kortisolbärande proteinet är kortikosteroidbindande globulin (CBG). CBG stiger under graviditet och under behandling med östrogen.

Glukokortikoider har effekt på glukosomsättning och fettvävsmetabolism med ökad lipolys och ökad fettansamling. I muskulatur, liksom i bindväv och ben, uppkommer katabola effekter. Överskott på kortisol hämmar tillväxt hos barn och har effekter på erythropoes, leukocytrörlighet/-funktion liksom på immunsystemet. 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 lätt ökad plasmavolym och hypertoni samt tendens till hypokalemi, Conn's syndrom.

Binjurebarkinsufficiens

Primär binjurebarkinsufficiens – Addisons sjukdom

Addisons sjukdom debuterar oftast i 20–50-årsåldern. Orsaken är vanligen en autoimmun adrenalit ($\geq 80\%$) som kan förekomma ensam eller som en del i en autoimmun polyglandulär sjukdom (APS), Faktaruta 1, s 592. Antikroppar påvisas mot antigen i binjurebarken samt dessutom ibland mot antigen i sköldkörtel, magselemlinna och β -celler hos dessa patienter. Förutom hormonsvikt (hypotyreos, typ 1-diabetes) kan perniciös

Orsaker till primär binjurebarkinsufficiens

- Autoimmun (Addisons sjukdom)
 - isolerad
 - del i autoimmun polyglandulär sjukdom (APS)
- Blödningar: trauma, antikoagulantia
- Infektioner: sepsis, tuberkulos, hiv
- Metastaser
- Enzymdefekter inklusive adrenogenitalt syndrom

anemi, alopeci, vitiligo och celiaki förekomma vid APS.

Symtom och klinisk bild

Vid autoimmun adrenalit minskar binjurebarkens kapacitet successivt och sjukdomen kan då manifesteras sig vid akut stress, t ex trauma eller infektioner. Svaghet, uttrötthet, anorexi och viktnedgång finns som regel under längre eller kortare tid innan diagnosen fastställs. Hos i stort sett alla patienter ses en ökad pigmentering, typiskt på ärr och solexponerade ytor, i bøjveck t ex i handflator, på knogar, armbågar och knän. Även slemhinnepigmentering i t ex munnen förekommer (Faktaruta 2).

Utöver symtomen i Faktaruta 2 förekommer salthunger liksom hypoglykemi, särskilt hos barn. Förlust av axillär- och pubesbehåring ses hos kvinnor. Observera att normala natrium- och kaliumnivåer inte utesluter primär binjurebarkinsufficiens.

Akut binjurebarksvikt är livshotande pga risken för cirkulationskollaps. Tillståndet bör alltid misstänkas hos en svårt allmänpåverkad patient med hypotoni/incipient cirkulatorisk chock där orsaken inte är uppenbar. Magtarmsymtom kan vara dominerande, med allt ifrån illamående–kräkningar till svåra buksmärter, som kan vara relaterade till störd gastrointestinal motilitet. Cerebrala symtom kan förekomma med förvirring/desorientering.

Sekundär binjurebarkinsufficiens

Vanligen beror sekundär binjurebarkinsufficiens på glukokortikoidbehandling med hämning av endogen produktion av ACTH- och CRH (corticotropin-releasing hormone).

Symtom/klinisk bild vid primär binjurebarkinsufficiens

Vanliga symtom

- Anorexi
- Viktnedgång
- Trötthet
- Ökad pigmentering
- Postural hypotension
- Amenorré

Symtom vid (incipient) binjurebarksvikt

- Illamående
- Kräkningar
- Buksmärter
- Lågt blodtryck
- Hyponatremi/hyperkalemi

I övrigt är orsaken oftast en hypofystumör eller annan hypofysnära process med undanträngande av den endogena ACTH-produktionen. Isolerad ACTH-brist förekommer men är sällsynt. Sekundär binjurebarksvikt ger ingen påtaglig brist på mineralokortikoider då bildningen av aldosteron framför allt vilar på renin-angiotensinsystemet. Hyponatremi sekundärt till vattenretention, pga ADH-frisättning, är dock inte ovanligt vid akut påkommen ACTH-svikt, t ex vid hypofysapoplexi.

Diagnostik av binjurebarkinsufficiens

Vid stark misstanke på akut binjurebarkinsufficiens skall behandling startas efter provtagning – utan att invänta provsvar. Typisk klinik i förening med hyponatremi, hyperkalemi, lågt S-kortisol och högt P-ACTH räcker för diagnos. Utredningen kan vid tveksamhet/inte entydiga utfall i basalprover kompletteras i lugnt skede med Synacthentest (Faktaruta 3).

Vid svag klinisk misstanke kan ett enskilda S-kortisol samt P-ACTH tas som fasteproprov på morgonen, kl 08. S-kortisol > 400 nmol/L talar emot kortisolbrist om ACTH är normalt. Observera att detta gäller i stressfritt tillstånd – en svårt sjuk patient har oftast betydligt högre kortisolnivåer!

Synacthentest används också för diagnostik av sekundär binjurebarkinsuffi-

Åtgärder vid misstanke på akut binjurebarkinsufficiens

Provtagning

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

Behandling

- Utan att invänta provsvar ges 100 mg hydrokortison (Solu-Cortef) intravenöst. Därefter ges ytterligare 200–300 mg hydrokortison i dropp, alternativt intermittent intravenöst under det närmaste dygnet.
- Till barn ges minst 25–50 mg hydrokortison (dosen styrs av kroppsvikt) intravenöst och därefter ytterligare 100–200 mg som infusion eller intermittenta injektioner första dygnet.
- Samtidigt ges koksalt och glukos intravenöst, t ex NaCl-lösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml med tillsats av natrium, under kontroll av blodsocker.
- Successiv nedtrappning av steroiddoserna görs inom några dygn till underhållsdos med tillägg av mineralkortikoid terapi.

Utlösande faktorer söks, t ex infektioner

Kompletterande utredning

- Komplettering sker i lugnt skede med Synacthentest – efter omställning av pågående substitution till t ex betametason 0,5 mg 2 tabletter vid 2 tillfällen under 24 timmar för att undvika analysinterferens vid kortisolbestämningar. Härvid ges syntetiskt ACTH (250 mikrog) intravenöst valfri tid på dagen.
- Serumprover tas före samt 30 och 60 minuter efter injektionen.
- S-kortisol > 550 nmol/L vid någon av tidpunkterna utesluter svikt i kortisolsystemet.
- P-ACTH är förhöjt vid primär binjurebarkinsufficiens.

ciens – dock inte de närmaste veckorna efter en akut hypofysskada då ett falskt normalt svar ses. Utebliven kortisolökning till minst 550 nmol/L och normalt/lågt P-ACTH talar för sekundär binjurebarksvikt. Alternativt används metopirontest eller insulin-toleranstest, vilka båda dock är mer resurskrävande.

Substitutionsbehandling vid binjurebarkinsufficiens (BI)

Primär BI

Hydrokortison (mg) 10/20 + 10 + 5/0
Fludrokortison (mg) 0,05/0,1/0,15 i en dos på morgonen

Sekundär BI

Hydrokortison (mg) 10/20 + 10 + 5/0

Behandling av binjurebarkinsufficiens

Vid såväl primär som sekundär binjurebarkinsufficiens används hydrokortison för substitution.

Till vuxna ges 20 (–30) mg hydrokortison dagligen (Faktaruta 4). Vid primär binjurebarksvikt ges även substitution med en mineralkortikoid – fludrokortison.

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 bör patienten uppsöka sjukhus för att erhålla parenteral behandling. Steroidsubstitution i samband med interkurrent sjukdom samt perioperativt framgår av Terapirekommendationerna, s 594.

Doseringen av steroidsubstitutionen styrs av kroppsstorlek och ålder (ofta något lägre i hög ålder) och justeras med ledning av allmäntillstånd (oförklarlig trötthet på morgonen eller på eftermiddagen?), blodtryck (inklusive blodtrycksreaktionen i stående) samt vätskebalans (normala natrium- och kaliumnivåer i blodet).

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

Graviditet

Primär binjurebarksvikt utgör inget hinder för graviditet. Ordinarie doser av hydrokortison och fludrokortison är oftast tillräckliga. Hyperemesis är en risk för undersubstitution; tillfällig parenteral behandling kan behövas. Vid normal förlossning ges dubbel dos hydrokortison peroralt. Vid utdraget förlopp ges 50 mg hydrokortison (Solu-Cortef) intravenöst, vid sectio högre

Terapirekommendationer – Steroids substitution i samband med interkurrent sjukdom och kirurgi vid påvisad binjurebarksvikt

Sjukdomsgrad	Substitutionsbehandling
Lättare sjukdomstillstånd	<ul style="list-style-type: none"> • Dubblerad peroral kortison dos i samband med feber (< 39°C), oförändrad fludrokortison dos. Kontakta läkare vid sjukdom > 3 dagar, vid feber > 39°C samt vid kräkningar/diarré. • Observera särskilt risken vid gastroenterit (även utan feber!), då en kombination av stress, vätskeförluster och uppkräkta tabletter kan vara livshotande! • Extra kortison dos är inte alltid nödvändig vid mindre kirurgiska ingrepp under lokalbedövning. Vid andra små ingrepp, t ex tandextraktioner, kan en extra tablett (20 mg) hydrokortison ges. • Barn, liksom patienter med primär binjurebarksvikt och patienter med adrenogenitalt syndrom, är mer känsliga för hypoglykemi, varför extra försiktighet tillråds. Hos barn föreslås dubbling av hydrokortison dosen vid feber > 38°C och 3-dubbling vid feber > 39°C. Läkare bör alltid kontaktas vid feber > 2 dygn hos barn.
Måttligt svår sjukdomstillstånd	<ul style="list-style-type: none"> • Ge hydrokortison 100 mg/dag parenteralt, alternativt peroralt, i avdelade doser. Minska inom några dagar till underhållsdos när patienten förbättrats. • Vid röntgenundersökningar som kontraströntgen av tarm, endoskopi eller angiografi ges 100 mg hydrokortison intravenöst omedelbart före undersökningen.
Svår stress/svår sjukdomstillstånd/kirurgi	<ul style="list-style-type: none"> • Ge hydrokortison 200 mg/dygn intravenöst till vuxna. Minska successivt dosen med ledning av klinisk förbättring. • Vid större kirurgi ges 100 mg hydrokortison intravenöst omedelbart före anestesi-induktion och första dygnet totalt 200 mg hydrokortison. Dosen minskas successivt under några dygn ned till underhållsdos. • Hos barn anpassas doserna till kroppsvikt.

dos. I dessa fall är det viktigt med extra observans på barnet.

Sjukdomsbehandling med glukokortikoider

Naturliga och syntetiska glukokortikoider används för ett brett spektrum av sjukdomar. Den huvudsakliga effekten är att minska/dämpa immunreaktioner och inflammatoriska processer. Verkningsmekanismerna är multipla via non-genomiska och genomeffekter, se även kapitlet Allergiska och immunologiska tillstånd, s 751. Höga doser kan utan större risk ges under ett fåtal dagar i livshotande/allvarliga situationer. I princip ger dock all glukokortikoidbehandling upphov till biverkningar. Det är viktigt att objektiva kriterier används för utvärdering av behandlingseffekten eftersom glukokortikoidbehandling ofta ger subjektiv behandlingseffekt via neuropsykiatriska effekter.

Intravenösa ”pulsdosor” av glukokortikoider har använts för att behandla bl a rejektionsreaktioner vid transplantation samt vis-

sa allvarliga immunologiska processer. Vid dessa höga doser kan påverkan av cellmembranfunktioner samt modulerad cytokinaktivering ha betydelse.

Lokal behandling

I möjligaste mån bör systemiska glukokortikoider ersättas med lokalbehandling, t ex vid astma, inflammatorisk tarmsjukdom, ledinflammation och hudåkommor. Även lokalbehandling kan ge biverkningar på sikt. Absorptionen vid lokal terapi kan variera starkt. Applikation på slemhinnor, inflammerade hudområden, liksom på mer genomsläpplig hud hos små barn, ökar risken för systemeffekter.

Systemisk behandling

Vid antiinflammatorisk behandling bör den mineralkortikoida effekten minimeras och preparat med kort halveringstid i blodet användas, t ex prednisolon. Den antiinflammatoriska effekten varierar mellan olika syntetiska steroider (Tabell 1). Samtliga peroralt givna glukokortikoider resorberas snabbt (nästan fullständigt inom 30 minuter). Det finns en stor individuell variabilitet i glukok-

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

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

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

b. Mineralkortikoid effekt är dosrelaterad.

kortikoidkänslighet beträffande såväl den immundämpande effekten som biverkningar, inklusive undertryckande av den egna produktionen av ACTH-kortisol.

Behandling under kortare tid än 3 veckor med maximalt 10 mg prednisolon/dag ger sällan kvarstående hämning av den egna kortisolproduktionen. En patient som fått > 20 mg prednisolon/dag i minst 5 dagar kan ha undertryckt egen kortisolproduktion. Behandling med högre doser under längre tid kan ge hämrad kortisolaxel under 1 år eller längre efter utsättning, varvid extra tillförsel av glukokortikoider kan vara nödvändig i samband med svår stress, inklusive operationer. Dosering varannan dag kan minska hämningen av den egna kortisolproduktionen men är sällan tillräckligt pga grundsjukdomen.

Biverkningar

Förutom hämning av hypofysbinjurebarkaxeln kan behandling med kortikosteroider medföra en rad oönskade effekter (Faktaruta 5), av vilka risken för osteoporos uppmärksammas allt mer. Kortikosteroider i antiinflammatoriska doser kan dessutom maskera bakteriella inflammationer och andra akuta processer och ge försämrad sårläggning.

Osteoporosrisk

Effekter på skelettet kan ses redan inom 3 månader vid behandling med en dos som motsvarar 5–7,5 mg prednisolon/dygn. Någon säker "nedre dos" finns troligen inte.

Ogynnsamma effekter vid behandling med kortikosteroider

- **Vävnadsatrofi**
Hudskörhet, muskelatrofi, osteoporos, aseptisk caput-nekros i femur/humerus
- **Neurologiska/ögon**
Benign intrakraniell hypertension, katarakt, glaukom
- **Metabola/endokrina**
Försämrad glukostolerans/diabetes mellitus, tillväxthämning hos barn, vätskeretention, kaliumförluster, viktökning, sekundär binjurebarkinsufficiens
- **Gastrointestinala**
Gastrit/ulcus med blödning – särskilt i kombination med NSAID
- **Psykiatriska**
Eufori, sömnrubning, depression, mani
- **Cirkulation**
Hypertoni

Osteoporosprofylax med kalcium och vitamin D bör alltid övervägas. Behandlingen kan kompletteras med bisfosfonat, särskilt vid längre behandlingstider. (Se kapitlet Rubbningar i kalciumomsättningen – osteoporos och frakturprevention, s 559.)

Graviditet och amning

Glukokortikoider har inga säkra teratogena effekter. Reducerad placentavikt ses, varför viss försiktighet med glukokortikoidbehand-

Riktlinjer för nedtrappning av glukokortikoider, exemplifierat med prednisolon

Nedtrappningen får modifieras framför allt beroende på 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 sjukdomsaktivitet.

ling under graviditet skall iakttas. Dexametason/betametason, som har en effektiv passage över placentarriären, bör under graviditet ersättas av prednisolon. Glukokortikoider passerar i ringa grad över i modersmjölk och kan, i lägsta möjliga dos, användas under amning.

Utsättning efter långtidsbehandling

Utsättning av glukokortikoider efter långtidsbehandling bör ske långsamt, Faktaruta 6.

Vid utsättande av glukokortikoider efter längre tids behandling kan symtom uppstå till följd av utsättningen i sig. Här ses aptitlöshet, lätt illamående, viktnedgång, led- och muskelvärk, mild ortostatism och hjärtklappningsbesvär. S-kortisol kl 08, eventuellt kompletterat med Synachtentest ger vägledning om kortisolssystemet återhämtat sig.

Hypofysjukdomar

Hypofysinsufficiens orsakas av sjukdom i hypofys eller hypotalamus, Faktaruta 7. Helt dominerande orsak hos vuxna är en hypofystumör (eller följer av behandling av hypofystumör med kirurgi och/eller strålbehandling).

Orsaker till hypotalamus-hypofysinsufficiens

Tumörer

Hypofysadenom, kraniofaryngeom, meningeom, lymfom, ependymom, metastaser m fl

Iatrogena

Kirurgi, strålbehandling

Granulom/inlagringsjukdomar

Sarkoidos, histiocytos m fl

Lymfocytär hypofysit

Infektiösa

Meningit, encefalit

Apoplexi/infarkt,

inklusive Sheehans syndrom

Vaskulära

Karotisaneurysm, subaraknoidalblödning

Skalltrauma

Mutationer/anläggningsrubbingar,

inklusive Kallmans syndrom

Idiopatisk

Mikroadenom < 1 cm i diameter ger sällan total hypofysinsufficiens (panhypopituitarism). Större tumörer, makroadenom – särskilt vid utbredning suprasellärt, in i sinus sphenoidalis samt lateralt, kan vara förenade med panhypopituitarism och därtill synfältsbortfall/synnedättning.

Hypofystumörerna kan vara sekretoriskt respektive icke-sekretoriskt aktiva. Hypersekretion av prolaktin är vanligast vid hormonellt aktiva tumörer, följt av hypersekretion av tillväxthormon (GH) och adrenokortikotropin (ACTH). Överproduktion av TSH och gonadotropiner är sällsynt.

Hypofystumörer behandlas kirurgiskt, med strålbehandling eller med läkemedel för att minska hormonproduktion och tillväxt. I efterförloppet krävs i regel livslång uppföljning för att upptäcka recidiv samt diagnostisera och behandla eventuella hormonsvikter som kan uppträda sent efter behandlingen – särskilt efter strålbehandling.

Insättande av behandling liksom uppföljning av patienter med hypofysinsufficiens bör ske av, eller i samråd med, specialsakkunniga läkare/centra med särskild kunskap och erfarenhet av dessa sjukdomar. Behandlingen kräver ofta noggrann inställning

med beaktande av kostnads-/effektivitetsaspekter (se särskilt GH-terapi s 599 och behandling med somatostatinanaloger samt GH-receptorantagonister s 600) och erfarenhet i bedömning av terapins effektivitet.

Diagnostik av 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-ristens sänkta livskvalitet kopplad till kognitiv dysfunktion och minskad muskelmassa/ökad fettmassa. ADH-rist är sällsynt vid primär hypofystumör – men vanligt eller t o m debutsymtom vid hypotalamuspåverkan via kraniofaryngeom eller infiltrativ process/metastas.

Hos patienter med känd hypofystumör utgör värdering av hypofysfunktionen sällan något problem. I Tabell 2 ges ett förslag på basal provtagning för diagnostik av svikt i de olika hormonaxlarna. Vid stark misstanke på svikt i GH- respektive kortisolaxlarna bör belastningstester göras.

Tabell 2. Basal provtagning vid misstänkt hypofysinsufficiens

Hormonaxel	Provtagning
Gonader	Kvinnor: S-LH, FSH, estradiol ^a Män: S-LH, FSH, testosteron
Sköldkörtel	S-TSH, T4
Tillväxthormon	S-IGF-1
HPA ^b	Fastande S-kortisol kl 08

a. Vid normala menstruationer är gonadhormonprovtagning inte meningsfull.

b. HPA = Hypotalamus – hypofys – binjurebarksystemet.

Hos patienter med hypofystumör förloras ofta GH- och FSH-/LH-funktionerna tidigt i förloppet och ACTH och TSH senare. Sekundär amenorré utan FSH-/LH-stegring, respektive utebliven postmenopausal ökning av dessa hormoner, talar för hypofys-svikt hos kvinnor liksom lågt testosteron utan LH-stegring hos män.

Beträffande kortisolbrist i samband med hypofysinsufficiens se avsnittet om binjurebarkinsufficiens.

Central hypotyreos ger låga nivåer av fritt tyroxin utan adekvat ökning av TSH,

som kan vara lågt, inom referensområdet eller t o m lätt förhöjt (troligen pga bildning av biologiskt inaktivt TSH).

Normal IGF-1-nivå i serum utesluter inte GH-brist, medan ett klart sänkt värde ger indikation på brist.

Hormonsubstitution vid hypofysinsufficiens

Till kvinnor ges substitution med östrogen i kombination med gestagen, såvida inte patienten är hysterektomerad då enbart östrogen är tillräckligt. Vid graviditetsönskemål kan behandling med rekombinant FSH och hCG (LH) eller med GnRH (gonadotropin releasing hormone) prövas.

Till män ges testosteron, endera som intramuskulära injektioner, transdermalt som plåster, en gel som appliceras dagligen eller buckalt. Peroral terapi ger svag och oftast otillräcklig behandlingseffekt.

Substitution med tyroxin bör inledas först efter att patienten fått substitution för ACTH-kortisolsvikt, eftersom normalisering av tyreoideahormonnivåerna ökar kortisolclearance med risk för binjurebarkkris i samband med svår stress/trauma. Doseringen styrs med ledning av klinisk effekt och nivåerna av fritt T4 och T3. TSH-nivåerna ger ingen vägledning.

Substitution med tillväxthormon ges numera inte bara till barn utan även till vuxna med uttalad GH-brist – se separat avsnitt, nedan. Beträffande ACTH/kortisolsvikt – se binjureavsnittet, ovan.

Diabetes insipidus (DI)

Antidiuretiskt hormon (ADH) bildas i hypotalamus och frisätts från nervändslut i hypofysens baklob. ADH aktiverar specifika receptorer i celler i njurens samlingsrör så att vattenmolekyler passerar tillbaka in i parenkymet. ADH-frisättning regleras i första hand av serumosmolalitet och i andra hand via volymkänsliga receptorer i torax och i arteria carotis.

Orsaken till diabetes insipidus kan vara brist på ADH (central DI) eller okänslighet för ADH i njuren vid nefrogen DI, en ovanlig familjär sjukdom. Vid nefrokalcinos, kraftig hyperkalcemi, hypokalemi, under behandling med litium, vid vissa njursjukdomar och även efter långvarig polyuri, t ex

Diagnos, behandling och kontroller vid central diabetes insipidus

• **Typiska symtom**

Törst, polyuri, polydipsi (dygnet runt)

• **Labfynd vid uttalad polyuri eller efter törstprov**

Hypernatremi, hög S-osmolalitet, låg U-osmolalitet. Tillförsel av desmopressin ger > 50% ökning av U-osmolalitet.

• **Diagnostik/utredning**

Törstprov \geq 12 timmar (specialistfall) MRT hypofys-hypotalamus

Värdering av hypofysframlobens funktion

• **Behandling**

Desmopressin nasalt (vuxna 5–10 mikrog, barn 2,5–10 mikrog) på kvällen eller morgon och kväll. Alternativt ges frystorkat desmopressin sublingualt i dosen 60–120 mikrog (motsvarar tablett 0,1–0,2 mg) 2–3 gånger/dygn.

• **Kontroller**

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

• **Graviditet/amning**

Fysiologiskt är S-Na ca 5 mmol/L lägre under graviditet. Vasopressinas från placenta ökar nedbrytningen av naturligt ADH (detta kan demaskera en latent central DI), men inte av desmopressin som kan ges under graviditet och amning (sannolikt låg passage till bröstmjölk och lågt upptag från tarmen hos ammade barn).

psykogen, polydipsi/polyuri kan känsligheten för ADH i njuren försämrats.

Utredning och behandling av central diabetes insipidus framgår av Faktaruta 8. En permanent central DI förutsätter en skada på de hypotalamiska ADH-neuronen. Central DI måste därför alltid utredas morfologiskt för att avgöra eventuell förekomst av tumör eller annan process i hypotalamus-hypofysstjälk. DI förekommer även sporadiskt (autoimmun genes?) samt familjärt.

Den ökade törst, polydipsi, och polyuri som uppstår vid DI avtar inte under natten och urinmängden kan i extremfall uppgå till 15–18 L/dygn. Det är viktigt att avgöra om

den ökade urinutsöndringen är primär (och törsten sekundär) eller sekundär till ett ökat vätskeintag pga psykologisk (primär polydipsi) eller annan orsak, t ex muntorrhet. Om en patologisk process skadat även törstcentrum kan en mycket svårbehandlad situation föreligga.

Diagnosen är enkel vid polyuri – törst och hypernatremi hos patienter som opererats för hypofys- eller hypofysnära process eller på annat sätt har känd hypofyssjukdom. Vid trauma mot hypotalamus eller hypofysstjälk kan ADH-bristen vara övergående.

Om misstanken på DI är svag och patienten kan samarbeta kan man mäta S-osmolalitet och U-osmolalitet samt S-Na före och efter törst under 12 timmar. Ökning av urinens osmolalitet utan att vare sig S-Na eller S-osmolalitet stiger talar emot DI. Observera att törstprov inte bör göras oöversiktligt vid anamnestiskt uttalad polyuri. Fortsatt utredning bör ske via specialkunnig läkare då bl a differentialdiagnosen mot primär polydipsi kan vara svår.

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)

Vid SIADH föreligger en patologiskt ökad ADH-aktivitet med hyponatremi/sänkt S-osmolalitet, U-osmolalitet > 100 mOsm/kg (vanligen > 300 mOsm/kg) samt med U-natrium vanligen > 40 mmol/L. SIADH kan orsakas av CNS-påverkan, ektopisk ADH-sekretion från tumörer (t ex småcellig lungcancer), läkemedel (bl a karbamazepin, cyklofosfamid, neuroleptika och SSRI), större kirurgiska ingrepp i buk och bröståla samt lungsjukdom. Vid hög dosering av desmopressin mot nattlig polyuri kan ett SIADH-likn tillstånd med risk för hyponatremi utvecklas.

Förutom åtgärd mot grundsjukdomen inriktas behandlingen mot korrektion av hyponatremi. Korrektionshastigheten avgörs av närvaro/frånvaro av neurologiska symtom. Vätskerestriktion har en central plats, eventuellt ges infusion av isoton koksaltlösning,

t ex 1 000 ml under 8 timmar, i kombination med loop-diuretikum, t ex furosemid 10–20 mg intravenöst. Vid svår symtomgivande hyponatremi kan man ge hyperton koksaltlösning (3%) under stor försiktighet. Särskild försiktighet anbefalls om hyponatremi funnits > 48 timmar. På grund av risken för myelinolys (i bl a ponsneuron) får S-Na i dessa fall inte öka med mer än 0,25–0,5 mmol/timme. Infusion med hyperton NaCl-lösning avbryts när S-Na stigit till ca 120 mmol/L.

Tillväxthormonbrist

Tillväxthormon (GH) frisätts episodiskt från hypofysen. GH-sekretionen är kraftigast under puberteten och avtar med stigande ålder.

Effekten av GH medieras huvudsakligen av Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) som syntetiseras under inflytande av bl a GH. IGF-1 i blodet kommer i huvudsak från levern. IGF-1 har lång halveringstid och återspeglar den integrerade effekten av GH under dygnet. IGF-1-nivåerna sjunker med stigande ålder. Även nutritionstillstånd och eventuell leversjukdom påverkar IGF-1-nivåer.

Kortvuxenhet är kardinalsymtom vid GH-brist hos barn. Vid allvarlig brist på GH ser man relativt sett ökad fettvävsmassa och minskad muskelmassa. Patienter med GH-brist kan ha lägre benmassa. Hos patienter med brist på tillväxthormon kan substitution med GH ge positiva effekter på kroppssammansättning, allmän vitalitet och uthållighet, förutom den ökade tillväxt man ser hos barn och ungdomar.

Utredning av brist på tillväxthormon

Isolerad brist på GH, utan process i hypofys/hypotalamus, förekommer som en utvecklingsrubbnings hos barn – en anatomiskt påvisbar orsak kan ses hos 15–20% av barn med GH-brist. Hos vuxna med förvärvad GH-brist är det lika väsentligt som hos barn att utreda förekomsten av sjukdomar i hypofys/hypotalamus.

Vid misstänkt GH-brist är det viktigt att väga samman symtom med adekvat provtagning. Eftersom GH frisätts episodiskt och har kort halveringstid (ca 20 minuter) kan ett enstaka prov med lågt S-

Indikationer för substitution med GH

- Barn med tillväxtstörning och säkerställd GH-brist
- Tillväxtstörning hos patienter med Turners syndrom
- Tillväxtstörning hos barn med kronisk njurinsufficiens
- Prader-Willis syndrom
- Uttalad GH-brist hos vuxna med hypofys-/hypotalamussjukdom

GH inte användas för diagnostik. Lågt IGF-1 talar för brist på GH, men en betydande överlappning mellan friska personer och patienter med GH-brist medför låg sensitivitet också för IGF-1 vid diagnostik av GH-brist.

Det finns flera tester som via olika mekanismer kan frisätta GH. GH-frisättning vid insulininducerad hypoglykemi anses ha störst värde men kan inte användas hos t ex patienter med epilepsi eller angina pectoris. I andra hand används argininstimulering, ofta i kombination med GHRH, s k GHRH-Arginin-Test. Utredning av misstänkt GH-brist bör ske i samråd med specialkunnig läkare.

Behandling med tillväxthormon

Ställningstagande till substitution med GH, som är en kostsam behandling, bör ske av läkare vid centra med speciellt intresse och erfarenhet av denna behandling och med möjlighet till noggrann uppföljning. Indikationerna anges i Faktaruta 9. Behandlingen ges som dagliga injektioner. Effekten avläses via kliniska effektmått samt med S-IGF-1.

Hos barn är riskerna med behandlingen små. Hos barn som substituerats med GH bör ny värdering av behovet göras i vuxen ålder eftersom endast 10–30% behöver fortsatt behandling. Hos vuxna uppkommer vätskeretention vid hög dosering. GH-behandling avbryts under graviditet och efter njurtransplantation hos barn och skall inte heller ges till patienter med aktiv tumörsjukdom.

Konverteringen av T4 till T3 kan öka under GH-behandling.

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. Hyperprolaktinemi påvisas med upprepade blodprover, som helst skall lämnas sent på förmiddagen efter vila. Typiska symtom hos kvinnor är menstruationsstörningar och galaktorré. Även män drabbas av hypogonadotrop hypogonadism men söker ofta först senare i sjukdomsförloppet och har då ofta även andra symtom pga hypofystumör.

Det är viktigt att utesluta primär hypotyreoos och farmakologisk orsak till högt S-prolaktin (läkemedel med antidopaminerga egenskaper t ex neuroleptika och vissa antidepressiva). Högt S-prolaktin hos en patient utan symtom kan ibland bero på att prolaktinmolekylen är bunden till t ex ett immunoglobulin, men ändå medbestäms i analysen av prolaktin, s k makroprolaktinemi.

Hyperprolaktinemi orsakas i första hand av hypofysadenom som frisätter prolaktin, men kan också bero på att en tumör eller annan process påverkar hypofysstjälken eller hypotalamus, varvid dopaminhämning av prolaktinfrisättningen bortfallit. MRT av hypofysområdet bör alltid ingå i utredning av hyperprolaktinemi, som inte har annan förklaring, och även övervägas vid misstanke om läkemedelsbetingad orsak vid S-prolaktin > 50 mikrog/L (ca 1 000 mIE/L). S-prolaktin > 200 mikrog/L (ca 4 000 mIE/L) beror nästan alltid på prolaktinom.

Farmakologisk terapi är nästan alltid förstahandsval och 85–90% av alla prolaktinom är känsliga för behandling med dopaminagonister. Makroprolaktinom, dvs med tumördiameter > 10 mm, bör alltid skötas i samråd med specialintresserad läkare och neurokirurg. Målsättningen är att återställa gonadernas funktion och att reducera tumörstorlek. För närvarande finns tre preparat i Sverige – bromokriptin, kinagolid och kabergolin.

Erfarenheten är längst med bromokriptin, som initialt ges i dosen 1,25 mg/dag. De nyare preparaten har mer specifik effekt på D₂-receptorer och längre effektduration,

varför dosering 1 gång/dygn (kinagolid) eller 1–2 gånger/vecka (kabergolin) är tillräcklig. Troligen ger detta jämnare terapeutisk effekt. Illamående begränsar ibland användningen och byte av preparat kan då prövas. Vid start av behandlingen rekommenderas tablettintag vid sänggåendet samt en successiv ökning av dosen för att begränsa eventuellt illamående och motverka den ortostatism som kan förekomma. Behandlingen bör pågå tills vidare, i alla fall vid makroadenom. Noggrann uppföljning av synstatus är väsentlig vid tumörer som påverkar chiasma och synnerv. MRT rekommenderas efter 3–6 månader eller senast efter 1 år, beroende på adenomets storlek. Huruvida risk för bindvävseffekter, som setts vid behandling med kabergolin i högre doser (vid Parkinsons sjukdom), även föreligger med de doser som används vid behandling av prolaktinom är för närvarande under utredning.

Vid konstaterad graviditet avbryts i regel behandlingen. Risken med fortsatt behandling är dock liten och vid stora tumörer eller vid progress av tumörstorlek under graviditet kan behandling med bromokriptin ges. Regelbunden kontroll av synskärpa och synfält rekommenderas 2–3 gånger under graviditeten.

Prolaktinom som inte är känsliga för dopaminagonister behandlas i första hand kirurgiskt. Känsligheten för extern strålbehandling är oftast låg.

Akromegali

Akromegali orsakas i de allra flesta fall av ett GH-producerande hypofysadenom – sällsynt ses ektopisk GHRH-produktion från en carcinoid- eller ö-cellstumör. Samtidig överproduktion av prolaktin förekommer ibland. Hos unga personer, vars epifysfogar inte slutits, leder den ökade GH-sekretionen till gigantism. Hos vuxna ses den typiska akrala tillväxten med mjukdelsförtjockning i händer och fötter samt förgrovide ansiktsdrag. Detta åtföljs av svettningar, värmeintolerans, huvudvärk, trötthet, värk i rygg och perifera leder, organförstoring, hypertoni och nedsatt insulinkänslighet – eventuellt diabetes.

Diagnosen akromegali grundas på typisk klinisk bild, utebliven hämning av S-GH vid

peroral glukosbelastning (S-GH sjunker inte under 1 mikrog/L) samt förhöjd serumnivå av IGF-1. Hypofystumören påvisas bäst med magnetkamera.

Behandlingsmål vid akromegali är att reducera de kliniska symtomen och minska risken för långtidseffekter på hjärtkärlsystemet samt reducera mortalitet. Behandlingen bör leda till normalisering av IGF-1 samt S-GH < 1 mikrog/L vid peroral glukosbelastning.

Behandlingen är i första hand kirurgisk. Extern strålbehandling har varit en andrahandsmetod tidigare, men används numera sällan. Under senare år har i stället medicinsk behandling fått en allt större roll. Behandlingen är mycket kostsam och bör skötas av, eller i samråd med, specialkunnig läkare. Vid medicinsk behandling används i första hand analoger till somatostatin (oktreotid och lanreotid). Pegvisomant, en specifik GH-receptorantagonist, kan övervägas vid behandling av akromegali som inte kontrolleras med somatostatinanalog. Även denna nya och kostsamma behandling bör skötas av specialsakkunnig.

Dopaminagonister har prövats, särskilt vid samtidig hypersekretion av prolaktin, men har som regel måttlig effekt.

Hypofysär hyperkortisolism – Cushings sjukdom

Cushings syndrom kan vara ACTH-beroende (vanligen hypofystumör, i andra hand ektopisk produktion av ACTH från lungtumör eller annan tumör) eller ACTH-oberoende (binjuretumör). Vid det klassiska Cushingsyndromet ses de katabola effekterna av kortisol på skelettmuskulatur, skelett och hud med muskelatrofi/svaghet, osteoporos och hudatrofier/bristningar (rödviolenta striae). Centripetal fetma ses typiskt på bålen med fettkuddar supraklavikulärt och ansiktsrundning tillsammans med ökad ansiktsfärg (plethora). Dessutom ses hypertoni, hirsutism, menstruationsstörningar, impotens, glukosintolerans – eventuellt med diabetes mellitus. Psykiska symtom kan vara framträdande med ibland djup depression och inte sällan minnesstörningar. Hos barn är hämmad längdtillväxt, i kombination med ökande vikt, ett kardinalsymtom.

Som laboratoriemässiga screeninginstrument vid Cushingsyndromet rekommenderas mätning av kortisolutsöndring i urinen (minst 3 dygnsmängder) och/eller ett kort dexametasontest med 1 mg givet kl 23 – normalt hämmas då S-kortisol påföljande morgon till < 50–70 nmol/L. Spontant S-kortisol vid midnatt > 200 nmol/L stöder starkt misstanken på Cushingsyndrom.

Om screeningtesterna är avvikande bör patienten remitteras till specialkunnig läkare för fördjupad laboratoriemässig och radiologisk utredning. Detta gäller även vid stark klinisk misstanke (men normala screeningtester) då ett antal fall av cyklisk aktivitet i hormonproduktionen vid Cushings sjukdom har beskrivits.

Behandlingen vid Cushings sjukdom är i första hand kirurgisk (hypofysoperation). I andra hand används strålbehandling mot hypofysen. De medicinska behandlingsmöjligheterna begränsas som regel till att med steroidsynteshämmare (oftast ketokonazol) tillfälligt reducera kortisolsyntesen i väntan på operativ åtgärd. Bilateral adrenalectomi kan vara nödvändig vid svår metabol-endokrin störning när primärtumör inte snabbt kunnat lokaliserats.

Referenser

För vidare läsning

1. Olsson T, Ahrén B, Thorén M, Werner S. Binjurarna. In: Werner S, editor. Endokrinologi. 2nd ed. Stockholm: Liber AB; 2007. p. 140–62.
2. Werner S, Thorén M, Ekholm S, Petruson B, Rasmuson T. Hypofysen. In: Werner S, editor. Endokrinologi. 2nd ed. Stockholm: Liber AB; 2007. s 41–82.
3. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006;27:485–534.
4. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355:2558–73.
5. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006;367:1605–17.

Preparat¹

Medel vid binjurebarkinsufficiens

ACTH

- Tetrakosaktid (ACTH-analog; Synactentest)*
Synacthen Novartis, injektionsvätska 0,25 mg/ml
Synacthen Depot Novartis, injektionsvätska 1 mg/ml

Glukokortikoider

Betametason

- Betapred** Swedish Orphan, injektionsvätska 4 mg/ml, tabletter 0,5 mg
Celeston bifas Schering-Plough, injektionsvätska 6 mg/ml

Dexametason

- Dexacortal** Organon, tabletter 1,5 mg
Oradexon Organon, injektionsvätska 5 mg/ml, tabletter 0,5 mg (licenspreparat)

Hydrokortison

- Hydrocortone** MSD, tabletter 10 mg (licensvara)
Hydrokortison Nycomed Nycomed, tabletter 20 mg
Solu-Cortef Pfizer, pulver och vätska till injektionsvätska 100 mg, 250 mg, 1 g

Metylprednisolon

- Depo-Medrol** Pfizer, injektionsvätska 40 mg/ml, injektionsvätska förfylld spruta 40 mg/ml
Medrol Pfizer, tabletter 4 mg, 16 mg
Solu-Medrol Pfizer, pulver och vätska till injektionsvätska 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1 g, 2 g

Prednisolon

- Precortalon Aquosum** Organon, pulver och vätska till injektionsvätska 25 mg
Prednisolon Pfizer Pfizer, tabletter 2,5 mg, 5 mg, 10 mg

Prednison

- Deltison** Recip, tabletter 50 mg

Triamcinolon

- Kenacort-T** Bristol-Myers Squibb, injektionsvätska 10 mg/ml, 40 mg/ml
Triamcinolonhexacetonid
Lederspan Meda, injektionsvätska 20 mg/ml

Mineralkortikoider

Fludrokortison

- Florinef** Bristol-Myers Squibb, tabletter 0,1 mg

Medel vid diabetes insipidus

Desmopressin (DDAVP; ADH-analog)

- Desmopressin** Flera fabrikanter, nässpray 10 mikrog/dos
Minirin Ferring, frystorkad tablett 60 mikrog, 120 mikrog, injektionsvätska 4 mikrog/ml, näsdroppar 0,1 mg/ml, nässpray 0,025 mg/ml, 0,1 mg/ml
Minurin Parallell Pharma, tablett 0,2 mg

1. Aktuell information om parallellimporterade förpackningar och generika kan fås via apotek.

- Octostim** Ferring, injektionsvätska 15 mikrog/ml, nässpray 150 mikrog/dos
Nocutil Medac, tablett 0,1 mg, 0,2 mg
Hydroklortiazid
Se kapitlet Hypertoni, s 314.

Medel vid SIADH

Natriumklorid (koksalt)

- Se kapitlet Enteral och parenteral nutrition, s 202.

Tillväxthormon

Mekasermin (IGF-1)

- INCRELEX** Ipsen, injektionsvätska 10 mg/ml

Somatropin (GH)

- Genotropin** Pfizer, pulver och vätska till injektionsvätska 5 mg, 12 mg
Genotropin Mini Quick Pfizer, pulver och vätska till injektionsvätska, endosspruta 0,2 mg, 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg, 1 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg, 2 mg
Humatrope Lilly, pulver och vätska till injektionsvätska 6 mg, 12 mg, 24 mg
Norditropin NordiFlex Novo Nordisk, injektionsvätska 5 mg/1,5ml, 10 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml
Norditropin SimpleXx Novo Nordisk, injektionsvätska 5 mg/1,5ml, 10 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml
NutropinAq Ipsen, injektionsvätska, lösning 10 mg/2 ml
Omnitrope Sandoz, pulver och vätska till injektionsvätska 3,3 mg/ml, 6,7 mg/ml
Saizen click.easy Serono, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 8 mg
Zomacton Ferring, pulver och vätska till injektionsvätska 4 mg

Medel vid hyperprolaktinemi

Dopaminagonister

Bromokriptin

- Pravidel** Meda, kapslar 5 mg, 10 mg, tabletter 2,5 mg

Kabergolin

- Dostinex** Pfizer, tabletter 0,5 mg

Kinagolid

- Norprolac** Ferring, tabletter 25 mikrog + 50 mikrog, 75 mikrog, 150 mikrog

Medel vid akromegali

Tillväxthormonhämmare (somatostatinaloger)

Lanreotid

- Somatuline Autogel** Ipsen, injektionsvätska 60 mg/ml, 90 mg/ml, 120 mg/ml

Oktreotid

- Octreotid Hospira** Hospira, injektionsvätska 50 mikrog/ml, 100 mikrog/ml, 200 mikrog/ml, 500 mikrog/ml
Sandostatin Novartis, injektionsvätska 50 mikrog/ml, 100 mikrog/ml, 200 mikrog/ml, 500 mikrog/ml
Sandostatin LAR Novartis, pulver och vätska till injektionsvätska 10 mg, 20 mg, 30 mg

Antagonist till tillväxthormonreceptorn

Pegvisomant

Somavert Pfizer, pulver och vätska till injektionsvätska 10 mg, 15 mg, 20 mg

Övriga medel vid hypofysinsufficiens

Androgener

Testosteron

Nebido Bayer, injektionsvätska 1 000 mg/4 ml

Striant Pharmacuro, buccaltablett 30 mg

Testogel Bayer, gel 50 mg

Tostrex ProStrakan, gel 2%

Undestor Testocaps Organon, kapslar 40 mg

Östrogener och gestagener

Se kapitlet Allmän gynekologi, s 475.

Tyreoidhormoner

Se kapitlet Tyreoidasjukdomar, s 590.

Osteoporosprofylax

Kalcium, vitamin D, bisfosfonater

Se kapitlet Rubbningar i kalciumomsättningen – osteoporos och frakturprevention, s 577.
