

ABC OM

Addisons sjukdom

Addisons sjukdom, primär binjurebarkssvikt, är en ovanlig sjukdom som leder till brist på binjurebarkshormonerna kortisol, aldosteron och androgener [1].

Kortisol är ett livsnödvändigt hormon som bland annat påverkar metabolismen av kolhydrater, fett och proteiner samt cirkulation och immunförsvaret [2]. Binjurebarkens produktion och frisättning av kortisol regleras av hypofysen via adrenokortikotropin (ACTH). Kortisol är ett stresshormon, och vid akut sjukdom ses 2-3 gånger högre kortisolnivåer jämfört med ostressade förhållanden [3]. Kortisolfrisättningen har en fysiologisk dygnsrytm och är normalt högst tidigt på morgonen och lägst vid midnatt [2, 4]. Aldosteronfrisättningen stimuleras framför allt av renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)-systemet och leder till återresorption av natrium samt vatten i njurarna och spelar en viktig roll för blodtrycksreglering, salt- och vätskebalans [2, 5]. Brist på aldosteron kan leda till hypovolemi, lågt blodtryck, hyponatremi och hyperkalemi [2, 5, 6]. Binjurebarken producerar även mindre mängder av androgener, bland annat dehydroepiandrosteron (DHEA) [2].

ORSAKER OCH FÖREKOMST

Den absolut vanligaste orsaken till att en vuxen indid insjuknar i Addisons sjukdom i västvärlden är autoimmun adrenalit. Andra mer ovanliga förvärvade orsaker är läkemedel, infektioner, blödningar och maligniteter i binjurarna samt kirurgisk bilateral adrenalectomi. Hos barn dominerar medfödda genetiska defekter [7-9].

Prevalensen av autoimmun Addisons sjukdom i Sverige är cirka 130 per miljon invånare [10]. Incidensen är cirka 4-6 per miljon invånare och år, och sjukdomen är något vanligare hos kvinnor än män [10, 11]. Sjukdomen kan debutera när som helst i livet, men medelåldern vid diagnos i Sverige är runt 40 år [10]. Det är mycket vanligt med autoimmun samsjuklighet, till exempel Graves sjukdom eller Hashimoto-tyreoidit (50 procent), diabetes mellitus typ 1 (10-15 procent) och pernicios anemi (10 procent); detta brukar sammanfattas av termen autoimmunt polyendokrint syndrom (APS) typ 2 [8].

SYMPTOM OCH KLINISKA TECKEN

Symtomen vid Addisons sjukdom är ofta diffusa och långsamt progredierande, vilket kan leda till fördröjning av diagnosen. Vanliga symtom vid diagnostillfället är trötthet, orkeslöshet, nedsatt aptit, viktnedgång, illamående, yrsel vid uppresning och salt-

Margret J Einarsdottir, doktorand, ST-läkare, sektionen för endokrinologi, diabetes och metabolism, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
 ● margret.einarsdottir@vgregion.se

Per Dahlqvist, docent, överläkare, Medicincentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Sophie Bensing, docent, överläkare, Medicinsk enhet endokrinologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, Stockholm

Ragnhildur Bergthorsdottir, med dr, överläkare, sektionen för endokrinologi, diabetes och metabolism, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg



Bild: Shutterstock/TT

»Den absolut vanligaste orsaken till Addisons sjukdom i västvärlden är autoimmun adrenalit ...«

SYMPTOM OCH KLINISKA TECKEN

SYMPTOM VID DIAGNOS

- Trötthet/orkeslöshet 95-100 procent
- Bukbesvär 68-92 procent
- Matledda 67 procent
- Salthunger 64 procent
- Yrsel vid uppresning 56 procent
- Muskelbesvär 6-45 procent

STATUSFYND

- Ökad pigmentering 74-94 procent
- Viktnedgång 73 procent
- Lågt blodtryck 68 procent

LABORATORIEFYND

- Hyponatremi 84-88 procent
- Högt P-TSH 52 procent
- Hyperkalemi 34-64 procent
- Hypoglykemi 10 procent

MEDICINENS ABC

● Medicinens ABC är en artikelserie där läkare under utbildning tillsammans med handledare beskriver vanliga sjukdomstillstånd, procedurer eller behandlingar som en nybliven specialist ska kunna handlägga självständigt.

Artiklarna ska ge praktisk handledning inom ett avgränsat område.

● Kontakta Jan Östergren (jan.ostergren@lakartidningen.se) för diskussion av valt ämne och upplägg innan skrivandet börjar.

hunger [12, 13]. Muskel- och ledvärk, buksmärta och/eller diarré förekommer också [9]. Vid klinisk undersökning ses ofta lågt blodtryck och ökad gråbrun pigmentering, som syns särskilt tydligt på ärr, handflateveck och knogar samt i munslemhinnan [7, 9, 13]. Kvinnor kan ha minskad sekundär behåring [9]. I rutinblodprov ses ofta elektrolytrubbningar, framför allt hyponatremi (84–88 procent), men även hyperkalemi (34–64 procent) [12, 14]. Ofta ses också förhöjt P-TSH (52 procent) orsakat av samtidig primär hypotyreoos, eller så är det »falskt« förhöjt, vilket beror på att kortisolets normala hämning av TSH-produktionen uteblir [14].

Destruktionen av binjurebarken vid Addisons sjukdom går långsamt, och då en stor överkapacitet finns under ostressade förhållanden diagnostiseras tillståndet ofta i samband med annan akut sjukdom, till exempel en infektion, då den delvis destruerade binjurebarken inte kan möta det ökade kortisolbehovet, vilket kan leda till en livshotande Addisonkris (akut binjurebarkssvikt). I en retrospektiv multicenterstudie från Sverige och Norge diagnostiserades tre fjärdedelar av patienterna i samband med akut sjukvård, varav en tredjedel i samband med en Addisonkris [14]. Det finns ingen konsensus kring definitionen av Addisonkris, men kännetecknande är lågt blodtryck och symtom förenliga med kortisolsvikt som buksmärta, illamående, kräkningar och elektrolytrubbningar. Svåra symtom som förvirring, sänkt medvetande, synkope och cirkulationskollaps kan också förekomma [1, 9, 15].

DIAGNOSTIK

Vid misstanke om Addisons sjukdom tas förutom vanliga rutinblodprov (inklusive P-natrium, -kalium, -kreatinin, -glukos och -CRP) även P-kortisol [6]. Hos en stabil patient som inte är akut sjuk bör prov för P-kortisol tas på morgonen kl 08-09, då frisättningsen av kortisol normalt är högst [6]. Hos en svårt sjuk patient rekommenderas dock omgående provtagning oavsett tidpunkt på dygnet och att behandling av misstänkt kortisolsvikt påbörjas innan man har fått provresultatet [6, 9]. Vid tolkning av kortisolvärdet är det viktigt att väga in patientens aktuella kliniska tillstånd - ostressat morgonprov eller akut sjuk. Då P-kortisol varierar så mycket är angivna referensintervall som speglar 95 procent av en referenspopulation sällan till hjälp, utan i stället används kliniska beslutsgränser för att utesluta eller misstänka binjurebarkssvikt. Dessa kan variera beroende på vilken laboratoriemetod som används för analys av P-kortisol. För de allra flesta analysmetoder som används i Sverige i dag gäller att ett ostressat morgonprov för P-kortisol över 350 nmol/l vanligen motsäger kortisolbrist [16]. Falskt förhöjt P-kortisol ses dock vid graviditet och östrogenbehandling/p-piller [16, 17]. Ett P-kortisol på morgonen under 140 nmol/l talar för kortisolbrist [9].

Om kortisolbrist inte kan uteslutas med P-kortisol enligt ovan utförs ett Synacthen-test. Testet kan göras när som helst på dygnet. Patienten erhåller då syntetiskt ACTH (Synacthen) intravenöst som engångsdos. Blodprov tas innan injektionen ges och 30 och/eller 60 minuter efter injektionen [6, 9]. Om ACTH-stimulerat kortisol överstiger 450-500 nmol/l (metodberoende)

AKUT BINJUREBARKSSVIKT (ADDISONKRIS)

KLINISK BILD

- Lågt blodtryck
- Synkope
- Buksmärtor
- Illamående, kräkningar
- Förvirring
- Medvetandepåverkan
- Feber
- Hyponatremi

BEHANDLING

- Intravenöst hydrokortison (Solu-Cortef)
- Intravenös vätska



Ökad pigmentering på fingrar.



Ökad pigmentering i ansikte.

»Vid klinisk undersökning ses ofta lågt blodtryck och ökad gråbrun pigmentering, som syns särskilt tydligt på ärr, handflateveck och knogar samt i munslemhinnan.«

vid 30 eller 60 minuter tolkas kortisolproduktionen som normal [6, 9, 16].

Vid primär binjurebarkssvikt kommer en frisk hypofys att öka frisättningen av ACTH för att försöka stimulera till ökad kortisolfrisättning. När kortisolbrist fastställts tas därför P-ACTH för nivådiagnostik. Ett förhöjt P-ACTH (> 2 gånger över normalvärde) bekräftar diagnosen primär binjurebarkssvikt [6, 9]. P-ACTH-provet är känsligt, och det är viktigt att noga följa provtagningsinstruktionerna. Provröret ska omedelbart ställas på is, kylcentrifugeras och frysas inom 1 timme efter provtagning.

För etiologisk utredning av primär binjurebarkssvikt tas blodprov för att mäta autoantikroppar mot enzymet 21-hydroxylas i binjurebarken. Förekomst av 21-hydroxylasantikroppar bekräftar autoimmun Addisons sjukdom. Om inga antikroppar påvisas måste vidare utredning göras för att fastställa annan bakomliggande patologi i binjurebarken, till exempel tumörer eller infektion [6, 9].

BEHANDLING

Underhållsbehandling

Patienter med Addisons sjukdom behöver livslång underhållsbehandling med kortison. Vanligast i Sverige är tabletter med hydrokortison, vilket är identiskt med kroppseget kortisol och har kort farmakologisk halveringstid (1,5 timme). Rekommenderad dygnsdos är 15–25 mg fördelat på 2–3 doseringstillfällen [18]. För att efterlikna den fysiologiska dygnsrytmen rekommenderas att en större del av dygnsdosen tas direkt vid uppvaknandet, en mindre dos runt lunchtid och en på eftermiddagen [6, 9]. En vanlig dosregim är till exempel 10 mg + 5 mg + 5 mg (kl 07, 12 och 16). Vid tvådosregim tas tabletterna vid uppvaknandet och tidigt eftermiddag. Syntetiska steroider som prednisolon och dexametason rekommenderas inte som underhållsbehandling men kan användas om hydrokortison inte finns tillgängligt [6].

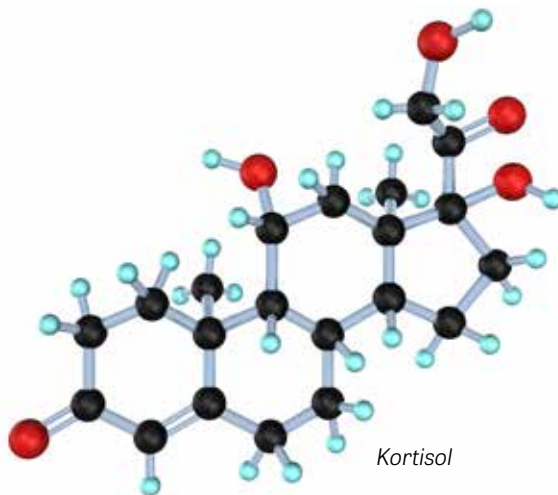
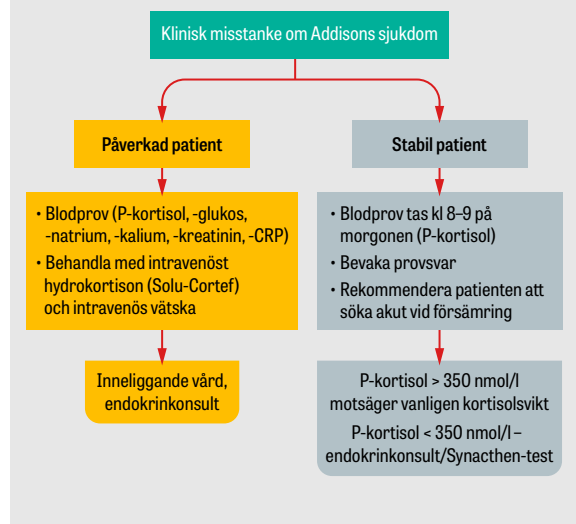
De flesta patienter behöver tillägg av mineralkortikoid (fludrokortison, Florinef) som ersättning för aldosteronbristen. Vanlig dos är 0,05–0,2 mg dagligen [6, 18, 19].

Nytan med androgensättning är oklar och den rekommenderas inte som rutinbehandling, men kan övervägas hos kvinnor med nedsatt sexlust, depression eller orkeslöshet [9, 11, 20].

Behandling vid kroppslig påfrestning

Vid kroppslig påfrestning som till exempel infektioner med feber, trauma och operationer ökar kortisolbehovet, vilket innebär att patienter med Addisons sjukdom behöver öka sin perorala kortisondos eller i uttalade fall få kortison intravenöst/intramuskulärt. Utebliven ökning av kortison dosen i dessa situationer kan leda till Addisonkris, och det är därför mycket viktigt att informera patienterna noga om dessa »sjukregler«. Vid feber över 38 °C, sjukdom som kräver sängvila, infektion som kräver antibiotika eller mindre ingrepp under lokalbedövning rekommenderas patienten att dubbla den perorala kortison dosen och fördela den jämnt över dygnet. I vissa fall behöver patienten tredubbla dosen, till exempel vid feber över 40 °C [6, 9, 21]. Vid magsjuka, svårigheter att behålla kortison tabletterna, allvarlig sjukdom eller trau-

Översiktsschema för utredning av patienter med misstänkt Addisons sjukdom



UNDERHÅLLSBEHANDLING

- Hydrokortison, tabletter 15–25 mg fördelat på 2–3 doseringstillfällen.
- Mineralkortikoid, tabletter (Florinef) 0,05–0,2 mg 1 gång dagligen.

UPPFÖLJNING HOS ENDOKRINOLOG

- Diskutera hur underhållningsbehandlingen fungerar. Tar patienten sina tabletter? Symtom/tecken på överbehandling eller underbehandling med kortison eller mineralkortikoid.
- Påminn om sjukregler. Har patient kortisonkort och Solu-Cortef-spruta?
- Symtom/tecken på andra autoimmuna sjukdomar?
- Diskutera benhälsa
- Vaccinationer

ma ska patienten söka akut vård för att få intravenös vätska och intravenöst/intramuskulärt hydrokortison [9]. Riktlinjer finns kring hur patienter med Addisons sjukdom ska behandlas i samband med operationer och vid förlösning.

Alla patienter med Addisons sjukdom ska vara utrustade med ett medicinskt varningskort där det framgår att de har kortisolbrist och hur de ska göra vid akut sjukdom för att förhindra Addisonkris. Kortet har information på både svenska och engelska [21]. Då Addisonkris kan uppkomma snabbt rekommenderas att patienterna har tillgång till och får lära sig att själva ta intramuskulärt hydrokortison (Solu-Cortef) [9]. Denna egenbehandling är till för att påbörja akutbehandling tidigt och ersätter inte sjukhusvård.

Akut behandling av Addisonkris

Addisonkris har hög mortalitet och kräver omedelbar behandling med parenteral vätska och hydrokortison (Solu-Cortef) [1, 15]. Vid misstanke om Addisonkris hos vuxna bör Solu-Cortef 100 mg omedelbart ges intravenöst (eller intramuskulärt om venös infart saknas) följt av infusion Solu-Cortef 200 mg/24 timmar eller injektion 50 mg intravenöst/intramuskulärt var 6:e timme med utglesning och lägre doser i takt med förbättring [6, 9]. Hydrokortison har mineralkortikoid effekt vid högre doser men i doser under 50 mg/dygn behöver aldosteronbristen också ersättas [6, 19].

De flesta som kommer in för akut Addisonkris har en känd binjurebarkssvikt. Om diagnosen inte är känd är det en fördel om prov för P-kortisol tas före kortisoninjektionen, men invänta inte provsvar innan Solu-Cortef ges.

Dehydrering och lågt blodtryck är vanliga och allvarliga fynd vid Addisonkris, varför vätskebehandling med NaCl 0,9 procent eller Ringer-acetat med hög infusionstakt ska startas omedelbart. Ofta behövs cirka 4–6 liter vätska under det första vård dygnet; de första 1–2 literna ges under de första 2–4 timmarna. Vätskebristen beror inte sällan både på bristen på binjurehormoner och på det utlösande tillståndet bakom Addisonkrisen, till exempel magsjuka eller sepsis, som förstås också behöver specifik utredning och behandling [6]. Addisonkris är ett potentiellt dödligt tillstånd, men patienter som får adekvat behandling förbättras ofta snabbt. Intensivvård kan behövas. Tät monitorering av blodtryck och elektrolyter är viktig både på grund av risken för cirkulatorisk chock och för att undvika en alltför snabb korrigerande av hyponatremi, med åtföljande risk för osmotiskt demyeliniserande syndrom [6]. Före utskrivning till hemmet behöver patienten kunna ta sina tabletter som vanligt och behålla dem.

UPPFÖLJNING

Patienter med Addisons sjukdom ska följas livslångt, minst en gång per år, för utvärdering och optimering av substitutionsbehandlingen baserat på bedömning av bland annat allmänt mående, vikt, ortostatiskt blodtryck och elektrolytstatus samt screening för andra autoimmuna sjukdomar (särskilt tyreoidasjukdom, diabetes och B₁₂-brist) [6, 9]. Menstruationsmönster ska efterfrågas hos fertila kvinnor på grund av högre risk för prematur ovariell insufficiens [8]. Patienterna rekommenderas vaccination mot influensa

SJUKREGLER

Dubblera kortison dosen vid

- feber över 38°C
- sjukdom som kräver sängvila
- infektion som kräver antibiotikabehandling
- mindre ingrepp i lokalbedövning.

Intravenöst/intramuskulärt hydrokortison (sjukhusvård) krävs vid

- allvarlig sjukdom, trauma
- kräkningar, magsjuka
- tillstånd när patient ej kan ta/behålla tabletter
- diarré
- operationer
- förlösning.

»Välbehandlade patienter med kunskap om 'sjukregler' har bra förutsättningar att uppnå god livskvalitet och normal livslängd«.



Varningskort för patienter med kortisolbrist.

KONSENSUS

De flesta är ense om att

- obehandlad Addisons sjukdom är ett livshotande tillstånd som kräver snabbt omhändertagande
- den vanligaste orsaken till Addisons sjukdom i västvärlden i dag är autoimmun destruktion av binjurebarken
- underhållsbehandlingen består av tabletter med kortison (oftast hydrokortison) och mineralkortikoid (fludrokortison)
- vid kroppslig påfrestring som till exempel infektion och trauma krävs ökad dos av kortison tabletter eller i allvarliga fall parenteralt kortison och intravenös vätska.

Åsikterna går isär vad gäller

- om androgenbrist hos kvinnor ska behandlas
- om patienter behöver ta högre kortison doser vid måttligt ansträngande fysisk aktivitet eller emotionell stress.

och pneumokocker för att förebygga allvarlig infektion och Addisonkris. Patienter ska regelbundet påminnas om »sjukregler«. På vissa sjukhus erbjuds patienter och närstående att delta i »kortisonskola« med information och erfarenhetsutbyte om sjukdomen och behandlingen.

PROGNOS

Patienter med Addisons sjukdom har en drygt dubblad risk att dö i förtid [22]. Den ökade dödligheten orsakas främst av kardiovaskulära sjukdomar och infektioner [22]. Höga kortisondoser ökar risken för komplikationer [11, 23, 24], och man bör därför sträva efter att använda lägsta möjliga kortisondoser med bibehållen god livskvalitet. Kortisondosen justeras baserat på klinisk respons för att undvika över- och underbehandling. Addisonkris, som kan uppkomma under hela livet efter insjuknandet, bidrar till ökad mortalitet och förekommer i genomsnitt 5-10 gånger per 100 patient-år [15, 25]. Välbehandlade patienter med kunskap om »sjukregler« har bra förutsättningar att uppnå god livskvalitet och normal livslängd. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2022;119:21159*

REFERENSER

- Hahner S, Ross RJ, Arlt W, et al. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):19.
- Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):293-313, viii.
- Vermes I, Beishuizen A. The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001;15(4):495-511.
- Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1548-54.
- Schmitz B, Brand SM, Brand E. Aldosterone signaling and soluble adenylyl cyclase a nexus for the kidney and vascular endothelium. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(12 Pt B):2601-9.
- Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* 2014;275(2):104-15.
- Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):2909-22.
- Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, et al. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2021;397(10274):613-29.
- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-89.
- Björnsdóttir S, Sundström A, Ludvigsson JE, et al. Drug prescription patterns in patients with Addison's disease: a Swedish population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):2009-18.
- Bensing S, Hulting AL, Husebye ES, et al. Management of endocrine disease: epidemiology, quality of life and complications of primary adrenal insufficiency: a review. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(3):R107-16.
- Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014;383(9935):2152-67.
- Erichsen MM, Lövås K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4882-90.
- Saevik ÅB, Åkerman AK, Gronning K, et al. Clues for early detection of autoimmune Addison's disease - myths and realities. *J Intern Med.* 2018;283(2):190-9.
- Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crises: perspectives and research directions. *Endocrine.* 2017;55(2):336-45.
- Brattsand G, Olsson T. Tolkning av plasmakortisol vid misstänkt kortisolbrist. Nuvarande analysmetoder ger lägre nivåer än de metoder som använts tidigare - andra beslutsgränser behövs. *Läkartidningen.* 2019;116:FSWS.
- Klose M, Lange M, Rasmussen AK, et al. Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1326-33.
- Lövås K, Husebye ES. Replacement therapy for Addison's disease: recent developments. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17(4):497-509.
- Esposito D, Pasquali D, Johannsson G. Primary adrenal insufficiency: managing mineralocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):376-87.
- Lang K, Burger-Stritt S, Hahner S. Is DHEA replacement beneficial in chronic adrenal failure? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(1):25-32.
- Dahlqvist P, Bensing S, Ekwall O, et al. Nationellt kort vid binjurebarksvikt. Nytt varningskort kan leda till bättre handläggning och ökad patientsäkerhet. *Läkartidningen.* 2011;108:2226-7.
- Bergthorsdóttir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, et al. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4849-53.
- Lövås K, Gjesdal CG, Christensen M, et al. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(6):993-1002.
- Skov J, Sundström A, Ludvigsson JF, et al. Sex-specific risk of cardiovascular disease in autoimmune Addison disease - a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2031-40.
- Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):407-16.