

## Akut binjuresvikt

# Lätt att missa Waterhouse– Friderichsens syndrom, visar två fall

**NALIN WIJESEKARA**, specialistläkare, endokrinsektionen, VO internmedicin, Södersjukhuset  
**HENRIK FALHAMMAR**, med dr, bitr överläkare, kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska universitetssjukhuset; institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska institutet  
**MARCUS RZEWUSKI**, bitr överläkare, VO bild, röntgen, Södersjukhuset

**CRISTINA VOLPE**, med lic, överläkare, endokrinsektionen, VO

internmedicin, Södersjukhuset; institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska institutet,

**JAN CALISSENDORFF**, med dr, överläkare

**BUSTER MANNHEIMER**, med dr, specialistläkare; båda endokrinsektionen, VO internmedicin, Karolinska institutet; institutionen för klinisk forskning och utbildning, Södersjukhuset; samtliga Stockholm buster.mannheimer@sodersjukhuset.se

År 1911 beskrev Rupert Waterhouse ett fall där en åtta månader gammal pojke kom in till Royal United Hospital i Bath, England, med bilden av septisk chock. Gossen avled endast fyra timmar efter ankomsten. Obduktionen visade massiva bilaterala binjureblödningar [1]. År 1918 beskrev den danske pediatrikern Carl Friderichsen ett liknande fall, även detta med dödlig utgång [2]. Waterhouse-Friderichsens syndrom (WFS) definieras som bilaterala binjureblödningar följda av nekros och akut livshotande binjuresvikt. Den klassiska och vanligaste orsaken till WFS är meningokocksepsis, men tillståndet har även associerats med andra kliniska tillstånd. Vi beskriver här två fall med WFS behandlade på Södersjukhuset i Stockholm.

## FALLBESKRIVNINGAR

**Fall 1:** En 71-årig kvinna med hypertoni och tidigare behandlad Graves tyreotoxikos opererades på grund av rektalcancer med rektumamputation på ett mindre privat sjukhus. Patienten erhöll preoperativt epiduralkateter i smärtlindrande syfte. Postoperativt noterades feber, CRP-stegring samt tilltagande ryggsmärtor. När man fem dagar senare skulle avlägsna epiduralkatetern noterades pus i området. Magnetisk resonanstomografi (MRT) över ryggen kunde inte påvisa något infektionsfokus, men patienten ordinerades cefotaxim och metronidazol.

På grund av fortsatta svåra rygg- och buksmärter genomfördes nio dagar efter operationen en ny MRT-undersökning som nu visade en epiduralabscess med utbredning från T 4 ner till T 11. Binjurarna var vid detta tillfälle normalstora. Det beslutades om fortsatt konservativ behandling. På kvällen tillkom dock svaghet i benen bilateralt och patienten remittera-

des därför till Södersjukhuset. Då buksmärtan vid ankomst till Södersjukhuset förvärrades genomfördes dagen därpå ytterligare en datortomografi av buken. Undersökningen visade vätskenivåer i kolon, möjligen talande för paralytisk ileus. Som bifynd noterades dessutom bilateralt kraftigt uppdrivna binjuror, mest på vänster sida där man uppmätte en diameter på maximalt 2,5 cm. Patienten opererades akut samma dag och epiduralabscessen utrymdes. Postoperativt var patienten fortsatt trött och tagen. Natriumvärdet var då 125 mmol/l och kaliumvärdet 4,6 mmol/l. Patienten var cirkulatoriskt stabil med ett blodtryck på 150/80 mm Hg samt en puls på runt 100 slag/minut.

Patienten försämrades under de närmaste dagarna med mer uttalad trötthet, sjunkande blodtryck och kvarstående subfebrilitet. CRP steg till 240 mg/l och natrium låg oförändrat. Blododlingar visade växt av *Staphylococcus aureus*. Tre dygn efter utrymningen av abscessen misstänktes binjuresvikt och substitution med hydrokortison initierades; 100 mg × 2 som intravenös infusion. Dessutom byttes antibiotika till piperacillin/tazobaktam för att bättre täcka ett eventuellt bukfokus. Patientens allmäntillstånd förbättrades successivt och hon skrevs ut från avdelningen tre dagar senare med ett natriumvärde på 141 mmol/l och med fortsatt peroral substitution med hydrokortison. Denna trappades ned till en underhållsdos om 10 mg två gånger dagligen under de närmaste veckorna. Patienten fick också behandling med isoxazolylpenicillin peroralt under två månader.

MR-undersökning av buken sex månader senare visade att binjurarna näst intill normaliserats. Patienten har därefter mått bra och har nu följts under ett år. Blodtrycket och natriumvärdet har fortsatt att ligga bra och hon har därför inte behövt substitution med mineralkortikoid. Kortisolsubstitutionen har inte kunnat sättas ut på grund av otillräckligt svar vid upprepade ACTH-stimuleringsstest (Synatchen-test).

**Fall 2:** En 62-årig man med grav mitralisinsufficiens opererades på thoraxkirurgen med mitralisplastik och erhöll en biologisk klaff. Postoperativt observerades ett förmaksflimmer som elkonverterades till sinusrytm. Han uppvisade vidare tecken på urinvägsinfektion. Urinodling visade växt av *Escherichia coli*, och behandling med ciprofloxacin initierades. Som emboliprofylax ordinerades warfarin och lågmolekylärt heparin. En vecka efter operationen flyttades patienten till ett närliggande mindre sjukhus för fortsatt rehabilitering.

Dagen därpå remitterades patienten till Södersjukhusets akutmottagning på grund av kraftiga, högt sittande högersidiga buksmärter. I status vid ankomsten noterades en blek och kallsvettig man med ett förmaksflimmer med frekvens 120 slag/minut och ett blodtryck på 140/70 mm Hg. CRP, leukocyter och natrium uppmättes till 118 mg/l,  $13,9 \times 10^9/l$  respektive 139 mmol/l. Efter rundodling ordinerades cefotaxim samt metronidazol på misstanke om sepsis. En akut datortomografi över buken gav ingen förklaring till symtomen, men visade en cirka 31 mm stor förändring i vänster binjuresvikt. Datortomografi över torax visade tecken till små lungembolier

## SAMMANFATTAT

**Waterhouse-Friderichsens syndrom (WFS)** definieras som bilaterala binjureblödningar följda av nekros och akut livshotande binjuresvikt.

**Vi beskriver två fall** med postoperativt uppkommet WFS associerat med *Staphylococcus aureus*-sepsis respektive heparininducerad trombocytopeni.

**Tecken på binjuresvikt**

bör eftersökas hos patienter med sepsis eller som står under behandling med antikoagulantia och har försämrade vitalparametrar, i synnerhet i kombination med genomgången större kirurgi. **Tidig kortisolsubstitution** är livräddande och ska omedelbart initieras vid klinisk och/eller radiologisk misstanke om WFS.

## KLINIK &amp; VETENSKAP FALLBESKRIVNING

## ■ REFERENSINTERVALL

- ACTH: 2–10 (pmol/l)
- C-reaktivt protein (CRP): <3 (mg/l)
- Kalium: 3,6–4,6 (mmol/l)
- Kortisol (kl 07.00): 200–800 (nmol/l)
- Leukocyter: 1,0–4,0 ( $10^9/l$ )
- Natrium: 137–145 (mmol/l)
- Trombocyter: 145–348 ( $10^9/l$ )

Man fann inga hållpunkter för tarmischemi eller mesenterialkärsockklusion. Vänster binjure hade ökat i storlek från 31 mm till 50 mm och en nytillkommen uppdrivning på 31 mm sågs nu även i höger binjure. Bilaterala blödningar misstänktes och warfarin seponerades.

Den andra dagen efter ankomsten till Södersjukhuset och nio dagar efter operationen försämrades patienten med dyspné, hög feber och desorientering. Laboratorieanalyserna visade ett trombocytvärde på  $92 \times 10^9/l$ , CRP som stigit till 225 mg/l, natrium på 130 mmol/l och kalium på 4,3 mmol/l. Serumkortisol kontrollerat klockan 05.30 var 63 nmol/l. På grund av behandlingssvikt byttes cefotaxim mot meropenem, och intravenös behandling med hydrokortison, initialt 100 mg  $\times$  4, initierades. Trombocytopenin föranledde misstanke om heparininducerad trombocytopeni (HIT). Lågmolekylärt heparin byttes därför ut mot fondaparinux. Snabbtest påvisade heparinassocierade antikroppar vilket bekräftade diagnosen. Trombocyterna normaliserades efter ytterligare två dagar och man påbörjade därefter åter warfarinbehandling. Patienten förbättrades kliniskt. Natriumvärdet steg till 140 mmol/l. Antibiotikabehandlingen avbröts, då infektionsfokus saknades och en annan förklaring till trombocytopenin identifierats. Förmaksflimmer noterades på nytt, vilket föranledde ytterligare ett par dagars ineliggande frekvensreglering. Patienten kunde till slut, 13 dagar efter ankomsten till Södersjukhuset, skrivas ut till hemmet med oralt hydrokortison i dosen 10 mg  $\times$  2. Samtliga odlingar var negativa, förutom den postoperativa urinodlingen som visade växt av *E coli*.

Datortomografi över binjurarna knappt fyra månader senare visade att blödningen i höger binjure helt gått i regress. Det fanns en kvarstående förändring på vänster sida med utseende som före blödningen. Natriumvärdet, liksom blodtrycket, har förblivit normalt. Därför har man inte behövt substituera med mineralokortikoid. Upprepade ACTH-stimuleringstest har visat en successivt förbättrad binjurebarksfunktion och man har därför 18 månader efter utskrivningen kunnat halvera dosen hydrokortison.

## DISKUSSION

Vi har ovan beskrivit två fall med postoperativt uppkommet WFS associerat med *S aureus*-sepsis respektive HIT.

WFS har i första hand satts i samband med meningokockseptikemi, men har även associerats med andra mikrobiella agens såsom *S aureus*, *S pneumoniae* och *E coli*, samt med antifosfolipidsyndrom, HIT, antikoagulantibehandling, kirurgi och trauma [3]. Patogenesen är ofullständigt känd men tros involvera ett ökat stresspåslag med ökad blodgenomströmning i binjurarna, vilket i sig självt eller i samband med annan hyperkoagulopati leder till hemorragisk nekros.

Binjurarna är av anatomiska orsaker känsliga för påfrestning då de vardera försörjs av tre artärer vilka delar sig i 50–60 grenar. Dessa övergår i sin tur tvärt till en kapillärplexus som bildar en »vaskulär damm« vilken är sårbar för tryckförändringar. Vid situationer av stress föreligger höga koncentrationer av adrenalin, ett hormon som också har trombocyt-aggregerande effekter, i de venösa sinusoider som dränerar

denna vaskulära damm. Detta, i kombination med andra faktorer associerade med koagulopati eller med en ökad/minskad cirkulation, leder till en förhöjd risk för kärlruptur med eller utan samtidig venös trombotisering [4, 5]. WFS är till följd av den diffusa symtombilden med illamående, trötthet, subfebrilitet och buksmärta många gånger svårt att identifiera hos en patient som ofta lider av en eller flera allvarliga sjukdomar. Detta förklarar varför diagnosen kan missas och upptäckas först vid obduktion [3, 4, 6].

Våra två fall illustrerar de diagnostiska svårigheterna väl. Vid det första fallet ansågs buksmärterna och tröttheten helt naturliga, då patienten hade genomgått omfattande kirurgi med epiduralabscess som komplikation. Hyponatremi tolkades i första hand ha samband med diarréproblematiken som orsakades av grundsjukdomen. Eftersom patienten initialt hade normalt blodtryck avvaktade man med kortisonsubstitution, trots att radiologi vittnade om bilaterala binjureblödningar. I det andra fallet antogs tröttheten förklaras av den stora operationen som komplicerades av bilaterala lungembolier. Buksmärterna, liksom hyponatremi, var dock mer bestickande och patienten insattes också på en adekvat dos hydrokortison ett dygn efter genomförd datortomografi. Det radiologiska bifyndet bilateral binjureaffektion i båda beskrivna fallen bidrog till att en korrekt diagnos trots allt relativt snabbt erhöles.

Baserat på obduktionsmaterial har incidensen av WFS angivits till mellan 0,12 och 1,1 procent [7–9]. WFS har en hög mortalitet. Tidigt insatt kortisolsubstitution kan vara livräddande [10]. Vid klinisk misstanke bör därför adekvat behandling insättas omedelbart (hydrokortison 100 mg intravenöst som infusion var 8:e timme) [10, 11], i synnerhet vid radiologiska belägg för bilateral binjureaffektion och således tidigare än i ovan beskrivna fall. När dosen hydrokortison minskats till normal substitutionsdos, ofta ca 20 mg i två eller tre doser, ska mineralokortikoid ofta läggas till för att erhålla normonatremi och undvika salthunger och hypotoni.

Sammanfattningsvis bör patienter med sepsis, behandling med antikoagulantia eller stress av annan orsak, såsom nyligen genomgången större kirurgi, föranleda uppmärksamhet på tecken på binjurebarksinsufficiens till följd av WFS. Misstanken kan stärkas av oförklarad trötthet, illamående, buksmärta, cirkulatorisk svikt och hyponatremi, och bör följas upp med biokemisk utvärdering av binjurebarksfunktionen samt radiologi. Utredningen får dock inte försena omedelbar potentiellt livräddande behandling med intravenösa steroider.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

1. Waterhouse R. A case of suprarenal apoplexy. *Lancet*. 1911;177:577–8.
2. Friderichsen C. Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. *Jahrb f Kinderh*. 1918;87:109–25.
3. Vella A, Nippoldt TB, Morris JC, 3rd. Adrenal hemorrhage: a 25-year experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(2):161–8.
4. Edwards OM. Adrenal apoplexy – the silent killer. *J R Soc Med*. 1993;86(1):1–2.
5. Piccioli A, Chini G, Mannelli M, et al. Bilateral massive adrenal hemorrhage due to sepsis: report of two cases. *J Endocrinol Invest*. 1994;17(10):821–4.
6. Knight B. Sudden unexpected death from adrenal haemorrhage. *Forensic Sci Int*. 1980;16(3):227–9.
7. Botteri A, Orell SR. Adrenal hemorrhage and necrosis in the adult. A clinicopathological study of 23 cases. *Acta Med Scand*. 1964;175:409–19.
8. Amador E. Adrenal hemorrhage during anticoagulant therapy. A clinical and pathological study of ten cases. *Ann Intern Med*. 1965;63(4):559–71.
9. Xarli VP, Steele AA, Davis PJ, et al. Adrenal hemorrhage in the adult. *Medicine*. 1978;57(3):211–21.
10. Rao RH, Vagnucci AH, Amico JA. Bilateral massive adrenal hemorrhage: early recognition and treatment. *Ann Intern Med*. 1989;110(3):227–35.
11. Reddy P. Clinical approach to adrenal insufficiency in hospitalised patients. *Int J Clin Pract*. 2011;65(10):1059–66.

## ■ KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

### ■ SUMMARY

Waterhouse-Friderichsen syndrome (WFS) is defined as bilateral adrenal hemorrhage followed by adrenal insufficiency.

We wish to report two patients with post-surgically occurring WFS associated with *Staphylococcus aureus* sepsis and heparine induced trombocytopaenia respectively.

In patients suffering from sepsis or being treated with anticoagulant therapy a prompt awareness of adrenal failure is mandatory, especially when associated with extensive surgery. Deteriorating vital signs could strengthen the suspicion.

Immediate initiation of corticosteroid therapy can be life-saving in cases of clinically and/or radiologically suspected adrenal insufficiency.