

Förhöjt TSH-värde kan vara tecken på binjurebarkssvikt

Behöver inte innebära sköldkörtelsjukdom

Förhöjda nivåer av tyreoida-stimulerande hormon (TSH) i serum väcker vanligen misstanke om att hypotyreoos kan föreligga. Ett förhöjt TSH-värde utan samtidigt patologiskt sänkta nivåer av sköldkörtelhormonerna kan dock vara tecken på binjurebarkssvikt, en sällsynt men viktig diagnos i den kliniska vardagen.

Fyra patienter (Tabell I) med nydiagnosticerad Mb Addison och patologiskt förhöjda serumnivåer av tyreoidastimulerande hormon (TSH) illustrerar sjukdomens karakteristika väl; cirka två tredjedelar av patienterna insjuknar mellan 20 och 50 års ålder [1]. TSH analyserades med hjälp av fluoroimmunanalis (Auto Delfia, Wallac Oy).

De kliniska symtomen hos i stort sett alla patienter omfattar trötthet, svaghet, viktminskning och aptitlöshet, hyperpigmenterad hud på ställen utsatta för sol och tryck (knä, armbåge, fingerknogar och plicae), ökad pigmentering på redan pigmenterade kroppsdelar (bröstvårter, anus) hos 90 procent, kopplad hyperkalemi/hyponatremitendens (hos 88 respektive 64 procent), hypotoni (hos 88 procent), salthunger (hos 20 procent), yrsel (hos ca 12 procent).

Gastrointestinala besvär i form av illamående, okarakteristiskt magont och, i avancerade fall, pseudoileus saknades hos dessa fyra patienter men rapporteras i ca 50 procent av fallen [2].

Det är också karakteristiskt att kortisolproduktionen när diagnosen stadfästes hade hunnit bli gravt nedsatt, i intet fall gränsande till normalområdet, och P-ACTH (adrenokortikotrop hormon) hade hunnit stiga minst tiofaldigt.

De fyra fallen illustrerar också att varken subjektiv hyperpigmentering eller elektrolytrubbning är obligata fenomen, trots en uttalad kortisolbrist (Tabell I).

Binjuresvikt

Den primära binjuresvikten – s k autoimmun eller idiopatisk Mb Addison med förekomst av binjureantikroppar som en indikator på immunologiskt angrepp – utgör ca 80 procent, tuberkulos ca 20 procent, av fallen [1, 2]. Ett par procent av binjurebarksdestruktionerna beror på blödningar och infarceringar (sepsis, antikoagulantia, koagulopatier, trauma, trombosor, embolier eller arteriter).

Sarkoidos, amyloidos och hemokromatos är andra mycket ovanliga orsaker till Mb Addison.

Undersökningar av patienter avlidna i aids visar hos 50–80 procent patologiska förändringar i binjurebarken

Författare

STEFAN SJÖBERG
överläkare, med dr

SIGBRITT WERNER
överläkare, lektor, Karolinska institutet; båda vid Centrum för metabolism och endokrinologi, Huddinge sjukhus.

(adrenalit) och för cytomegalvirus typiska inklusionskroppar [3]. Andra barkmanifestationer hos dessa patienter är Mycobacterium tuberculosis eller avium-intracellulare, toxoplasmos, kryptokocker, Kaposi sarkom samt lymfom. Trots denna höga incidens av binjurepatologi diagnostiseras kortisolsvikt endast hos några få procent av patienter med aids [4]. I många länder med en hög prevalens av aids är förmodligen komplikationer till följd av aids en vanligare orsak till primär barksvikt än både autoimmunitet och tuberkulos.

Hos patienter med maligniteter har metastasering till binjurarna dokumenterats post mortem, i vissa studier hos upp till hälften av patienterna [5]. Metastaserings angrepp på binjurarna ger dock sällan upphov till manifest binjurebarkssvikt [6].

Vid binjuresvikt sekundär till aids el-

Tabell I. Subjektiva symtom och tecken, sköldkörtel- och binjurefunktionsprov samt elektrolyter hos fyra patienter med Mb Addison och kortisolbristberoende TSH-stegring.

Kön och ålder	Symtom-duration, år	Viktförlust året före diagnos	Blodtryck, mm/Hg	Trötthet, svaghet, aptitlöshet	Salt-hunger	Hyperpigmentering	S-TSH		S-T ₃	P-ACTH	Kortisol		S-Na ⁺	S-K ⁺
							<4,5 mU/l	8,1	1,2–2,7 mmol/l	2–11 pmol/l	u: 100–300 nmol per 24 timmar s: 200–600 nmol/l kl 08–09	133–146 mmol/l	3,6–5,1 mmol/l	
1. Man 39 år	2,5	10 kg	110/60	+	+	+	7,5	8,1	1,6	330	Serum: <69 n = 7	135	4,8	
2. Man 30 år	2	10 kg	110/65	+	+	+	6,2	2,0		112	Serum: <20 n = 6 Urin: = 3,20 n = 2	126	5,0	
3. Man 26 år	1	12 kg	115/75	+	+	–	6,4	8,7	1,8	>175	Serum: <57 n = 7 Urin: 12, 13 n = 2	135	5,0	
4. Kvinna 16 år	2	4 kg	105/70	+	+	+	11,0	11,0	2,2	200	Serum: 20 n = 1 Urin: <67 n = 7	138	3,8	

ler tuberkulos är flertalet patienter män. De autoimmuna formerna av Mb Addison drabbar kvinnor två till tre gånger oftare [1].

Normalisering efter kortisolsubstitution

Våra patienters TSH-förhöjning i kombination med normala tyroxin-/trijodtyroninvärden i serum tolkades initialt som incipient primär hypotyreos. I två fall inleddes även tyroxinbehandling med starkt försämrat (hos patient 1) respektive oförändrat dåligt tillstånd (patient 3) som följd, varför tyroxin ut-sattes.

När kortisolsubstitutionen sattes in normaliserades såväl allmäntillstånd som TSH hos de fyra patienterna.

Förhöjning av TSH kan ses inte bara vid Mb Addison (kortisol-/aldosteron-svikt beroende på fel i binjurebarken) utan även vid kortisolbrist beroende på isolerad ACTH-brist [7-9]. Detta senare tillstånd är ännu ovanligare än Mb Addison, vars prevalens skattats till mellan 39 och 60 per miljon invånare [10, 11].

Fram till aids-eran fanns hållpunkter för att den totala incidensen av Mb Addison var i sjunkande, beroende på möjligheterna att kontrollera tuberkulosen [12].

Autoimmun patogenes

En genomgång av 76 patienter (54 procent män) med isolerad ACTH-brist gav hållpunkter för att även detta tillstånd i majoriteten av fallen har en autoimmun patogenes med lymfocytär hypofysit och tyreoidit med antikroppar mot dessa två organ; hos kvinnorna insjuknandeperioder post partum [13, 14].

Patienter med isolerad ACTH-brist saknar tecknen uttalad viktminskning, hyperpigmentering och hyperkalemi. De har genomgående förhöjda koncentrationer av såväl TSH som prolaktin och luteiniseringshormon i serum, vilka inte är kopplade till vare sig hypotyreos eller hypogonadism, utan alla tre hormonförhöjningar normaliseras vid kortisolsubstitution [13].

TSH-frisättningen står normalt under tonisk hämning av S-kortisol [15]. Så är även fallet vid Mb Addison, då en hämning ses vid substitution av glukokortikoider [16]. En prompt TSH-reduktion ses efter intravenös tillförsel av kortisol [7, 8]. Efter två dygns fasta är kortisolnivåerna i serum hos friska försökspersoner förhöjda och associerade med signifikant sänkta TSH-nivåer i serum [17]. Förhöjda glukokortikoider såsom vid Cushing-syndrom eller under behandling med steroider är regelmässigt associerade med låga TSH-ni-

våer hos en i övrigt eutyreoid patient [18].

Relativt vanlig sjukdom

Primär hypotyreos är en relativt vanlig sjukdom; den har en prevalens vid 50 år på ca 1 procent hos kvinnor, 0,1 procent hos män [19]. Utredning av förhöjda TSH-nivåer bör kompletteras med analys av tyreoperoxidasantikroppar (TPOAB) för att påvisa huruvida autoimmunitet föreligger. Förhöjda TSH-nivåer kan också ses vid jodbrist, i samband med infektionssjukdomar och vid förekomst av korsreagerande heterofila antikroppar, som medför att själva TSH-analysmetoden påverkas och ger förhöjda TSH-nivåer.

Det är förstäligt att man vid »napp» på höga S-TSH-värden överväger diagnosen incipient hypotyreos, eftersom patologiskt låga T3 och T4 ännu inte utvecklats. Vi vill med dessa fyra patienter visa vikten av att bedöma ACTH-kortisolaxeln; i första hand anamnestiskt kliniskt, i andra hand med hjälp av basalt S-kortisol och i tredje hand med ACTH-belastning [20] innan man börjar substituera en misstänkt, incipient primär hypotyreos.

Referenser

1. Irvine WJ, Toft AD, Feek CM. Addison's disease. In: James VHT, ed. The adrenal gland. New York: Raven, 1979: 131-64.
2. Irvine WJ, Barnes EW. Adrenocortical insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1972; 1: 549-94.
3. Glasgow BJ, Steinsapir KD, Anders K, Layfield LJ. Adrenal pathology in the acquired immune deficiency syndrome. Am J Clin Pathol 1985; 84: 594-7.
4. Masharani U, Schambelan M. The endocrine complications of acquired immunodeficiency syndrome. Adv Intern Med 1993; 38: 323-37.
5. Bullock WK, Hirst AE. Metastatic carcinoma of the adrenal. Am J Med Sci 1953; 226: 521-4.
6. Cedermark BJ, Blumenson LE, Pickeren JW, Holyoke DE, Elias GE. The significance of metastases to the adrenal glands in adenocarcinoma of the colon and rectum. Surgery, Gynecology & Obstetrics 1977; 144: 537-46.
7. Stacpoole PW, Interlandi JW, Nicholson WE, Rabin D. Isolated ACTH deficiency: A heterogenous disorder. Critical review and report of four new cases. Medicine 1982; 61: 13-24.
8. Sauter NP, Toni R, McLaughlin CD, Dyess EM, Kritzman J, Lechan RM. Isolated adrenocorticotropin deficiency with an autoantibody to a corticotroph antigen that is not adrenocorticotropin or other proopiomelanocortin-derived peptides. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 1371-97.
9. Shigemasa C, Kouchi T, Ueta Y, Mitani Y, Yoshida A, Mashiba H. Evaluation of thyroid function in patients with isolated adrenocorticotropin deficiency. Am J Med Sci 1992; 304 (5): 279-84.
10. Nerup J. Addison's disease - a review of some clinical pathological and immunological features. Dan Med Bull 1974; 21: 201-7.
11. Stuart-Mason A, Mead TW, Lee JAH, Morris JN. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. Lancet 1968; 2: 741-7.
12. Dunlop D. Eighty-six cases of Addison's disease. BMJ 1963; 2: 887-91.
13. Yamamoto T, Fukuyama J, Hasegawa K, Sugiura M. Isolated corticotropin deficiency in adults. Arch Intern Med 1992; 152: 1705-12.
14. Jensen MD, Handwerker BS, Scheithauer BW, Carpenter PC, Mirakian R, Banks PM. Lymphocytic hypophysitis with isolated corticotropin deficiency. Ann Intern Med 1986; 105: 200-3.
15. Re RN, Kourides LA, Ridgeway EC, Weintraub BD, Maloof F. The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin. J Clin Endocrinol Metab 1976; 43: 338-46.
16. Hangaard J, Andersen M, Grodum E, Koldkjaer O, Hagen C. Pulsative thyrotropin secretion in patients with Addison's disease during variable glucocorticoid therapy. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2502-7.
17. Samuels MH, McDaniel PA. Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3700-4.
18. van Cauter E, Leclercq R, Vanhaelst L, Golstein J. Simultaneous study of cortisol and TSH daily variations in normal subjects and patients with hyperadrenalcorticism. J Clin Endocrinol Metab 1974; 39: 645-52.
19. Dahlberg PA, Jansson RR, Karlsson A, Westermark K, red. Thyreoidesjukdomar i primärvården. Köpenhamn: Birkerød Bogtryck, 1985: 5.
20. Werner S. Ofta diffusa symtom vid hypofyssjukdom. Få patienter, men stor kostnad-nyttaeffekt av behandling. Läkartidningen 1997; 94: 968-72.