

Binyrebarkinsufficiens under steroidinhalationsbehandling hos et barn med astma

1. kursusreservelæge Jesper Vandborg Bjerre, afdelingslæge Lars Bender, ledende overlæge Rune Weis Næraa & overlæge Mariane Rix

Aalborg Sygehus Nord, Børneafdelingen, og Regionshospitalet Randers, Børneafdelingen

Resume

Astma er den hyppigste kroniske sygdom hos børn. Inhaleret kortikosteroid bruges hyppigt og er den mest effektive forebyggende behandling af astma. Behandlingen er dog forbundet med en vis risiko for systemiske bivirkninger. Her beskrives en sygehistorie om en 12 år gammel pige med astma, der i behandlingsforløbet med inhaleret kortikosteroid udvikler symptomer på iatrogen hyperkorticisme og binyrebarkinsufficiens. Farmakokinetik, undersøgelser og behandlingsstrategi bliver diskuteret.

Astma er den hyppigste kroniske sygdom hos børn [1]. Forebyggende behandling med inhaleret kortikosteroid (ICS) er meget udbredt. ICS blev udviklet for at reducere de kendte bivirkninger ved peroral kortikosteroidbehandling. Behandling med ICS kan trods alt være forbundet med potentielle risici, heriblandt en påvirkning af hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HHB) med risiko for udvikling af binyrebarkinsufficiens [2, 3-5].

Her beskrives en sygehistorie, der både illustrerer tilstanden og viser, at overdosering med ICS kan give kronisk bronkitis, der kan mistolkes som astmasymptomer.

Sygehistorie

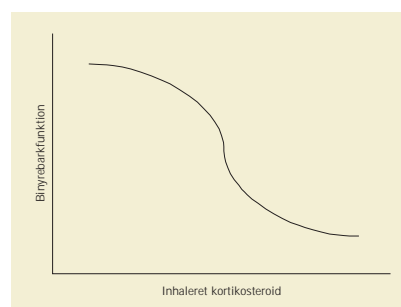
En 12 år gammel pige havde haft behandlingskrævende astma igennem seks år. Hun var tidligere blevet henvist til børneafdelingen fra egen læge på grund af manglende kontrol af astmasymptomer trods høje doser ICS og negativ allergitest. De sidste 18 måneder fik hun fluticasoninhalation 500 µg to gange dagligt suppleret med β₂-agonist. Trods normale forhold ved lungefunktionsundersøgelse (LFU) og *peak flow* ved de faste kontroller var der fortsat hoste og subjektive gener i form af træthed, kvalme og labil psyke med indre uro. Man havde flere gange anbefalet reduktion i ICS, men ved hvert forsøg rapporterede familien om faldende *peak flow* og forværring af hosten, som blev tolket som astmarelateret. Der var tendens til hyppige og langvarige øvre luftvejsinfektioner, som gav mistanke om immundefekt. Måling af immunglobuliner viste normale forhold. Patientens udseende var gradvist

blevet lettere cushingoidt præget med let *moon face* og øget behåring, især på ryggen. Væksthastigheden faldt til 1 cm på et år. Knoglealderen var halvandet år forsinket. Vægten var svingende.

Med baggrund i misforholdet mellem patientens symptomer og de kliniske samt parakliniske fund trods den høje dosis ICS ændredes behandlingen til budesonid/formoterol 160/4,5 µg to gange dagligt. Der blev samtidig udført synacthen test (0,25 mg pr. m²), som viste svær binyrebarkinsufficiens med serumkortisol både før og efter 30 minutter under detektionsgrænsen (< 6 nmol/l). Kortisoludskillelsen i døgnurin var 0 nmol/l. Adrenokortikotropt hormon (ACTH) var 3 ng/ml (normal 9-52 ng/ml), elektrolytter var normale, og glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) var 0,050 (normal 0,051-0,062). De »ukontrollerede astmasymptomer« konkluderedes at skyldes kronisk bronkitis på grund af lokal immunparese udløst af den høje steroiddosis. Hendes subjektive gener og objektive fund under fluticasonbehandlingen var også fuldt forenelige med iatrogen hyperkorticisme.

Efter overgang til budesonid/formoterol fik pigen med god effekt prednisolon i forbindelse med en stressepisode med febrilia. Efterfølgende blev hun igen alment påvirket med mathed og træthed som tegn på forsat binyrebarkinsufficiens, hvorfor hun fik yderligere et par ugers substitutionsbehandling, igen med god effekt. LFU forblev normal under gradvis nedtrapning af ICS til budesonid 100 µg en gang dagligt med samtidig klar bedring af de øvrige symptomer. Gentagne synacthentest viste langsom restitution af HHB med normal respons først efter to år. Tabet på højdetilvæksten blev næsten indhentet i løbet af to år.

Figur 1. Inhaleret kortikosteroid og påvirkning af hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen. Er der en sammenhæng?



Diskussion

ICS er de mest effektive præparater til forebyggende behandling af astma [1, 2, 4, 5]. Behandlingen anses for at være uden bivirkninger, så længe en døgndosis på maksimalt 400 µg budesonid eller ækvivalente doser af et andet ICS benyttes [1, 2]. Der har været fokus på systemiske bivirkninger i form af mulig væksthæmning hos børn, mens binyrebarkinsufficiens under igangværende ICS-behandling kun er beskrevet i kasuistiske rapporter [4]. Det er således en sjælden, men potentielt livstruende tilstand [4]. Denne sygehistorie illustrerer, hvorledes symptomer på iatrogen hyperkorticisme og binyrebarkinsufficiens kan fejlfortolkes som manglende astmakontrol.

Den systemiske effekt ved ICS afgøres primært af, hvor stor en del der deponeres og absorberes i lungerne. Absorptionen er større i »raske« lunger [5], og det terapeutiske indeks indskrænkes ved stigende doser [3, 4]. Forekomsten af bivirkninger ved systemisk steroidbehandling er meget individuel, men relateret til dosis og behandlingsvarighed [5], og det samme gælder formentlig også ved ICS. Påvirkning af HHB er især beskrevet ved behandling med fluticasoninhalation, hvilket bl.a. skyldes, at fluticason er det mest lipofile af alle ICS og derfor har den længste biologiske halveringstid [5]. Hvis der forekommer uspecifikke astmasymptomer til trods for relativt høj ICS-dosering og en acceptabel LFU, der ikke ændrer sig til trods for øgning i ICS, bør man overveje, om symptomerne kan skyldes bivirkning i forbindelse med behandlingen. Vurdering af binyrebarkfunktionen kan indledes med kortisoludskillelse i døgnurin, men endelig afklaring kræver udførelse af en synchtentest, der ofte med fordel kan udføres primært. Afhængigt af graden af suppression af binyrebarkfunktionen kan der i nogle tilfælde være behov for substitutionsbehandling med hydrokortison eller prednisolon i en periode, som hos vores patient, og i andre tilfælde kan det være tilstrækkeligt med steroidparaply i forbindelse med stressepisoder. Det er vigtigt at være opmærksom på, at pludselig seponering eller for hurtig udtrapning af høje doser ICS kan udløse en alvorlig tilstand af binyrebarkinsufficiens. ICS skal dog altid titreres ned til laveste effektive dosis under kontrol af symptomer og LFU [1, 2].

Ved behov for ICS i doser på mere end de maksimalt anbefalede bør patienten henvises til speciallæge eller et allergiambulatorium. Det anbefales, at der bliver foretaget synchtentest på børn med kliniske symptomer på iatrogen hyperkorticisme, herunder vedvarende bronkitissymptomer, samt ved behandling med høje doser ICS på over 800 µg budesonid dagligt eller ækvivalente doser af et andet ICS forud for planlagt dosisreduktion. Børn i substitutionsbehandling med hydrokortison, bør udstyres med et »rødt advarselskort« og kende til behov for dosisøgning ved stressepisoder.

Summary

Jesper Vandborg Bjerre, Lars Bender, Rune Weis Næraa &

Mariane Rix:

Adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment in a child with asthma

Ugeskr Læger 2008;170(24):2161

We report a 12-year old asthmatic girl with adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment. Symptoms, investigations and treatment are discussed.

Korrespondance: *Jesper Vandborg Bjerre*, Jeppe Aakjærs Vej 28 A, DK-8230 Åbyhøj. E-mail: jvbjerre@dadlnet.dk

Antaget: 30. november 2006
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Halcken S, Hansen LG, Christensen AE et al. Behandling af astma hos børn. *Rationel Farmakoterapi* 2004;1:1-4.
2. GINA-guidelines 2005. www.ginasthma.org/aug2006.
3. Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:469-78.
4. Patel L, Wales JK, Kibirige MS et al. Symptomatic adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment. *Arch Dis Child* 2001;85:330-4.
5. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002;87:457-61.