

Sjúkratilfelli

Truflun á starfsemi heiladinguls vegna ópíóíða

Ásta Ísfold Jónasdóttir¹ kandídat

Jakob Jóhannsson² læknir

Már Kristjánsson³ læknir

Rafn Benediktsson^{1,4} læknir

¹Innkirtladeild, ²krabbameinslækningadeild ³smitsjúkdómadeild Landspítala, ⁴læknadeild Háskóla Íslands.

Fyrirspurnum svarar Ásta Ísfold Jónasdóttir astaisfold@gmail.com

Inngangur

Verkjalýf af flokki ópíóíða hafa lengi verið eitt helsta vopn læknávisindanna gegn miklum verkjum og á síðustu árum hefur orðið nokkur vitundarvakning varðandi mögulegar aukaverkanir ópíóíðameðferðar. Margar aukaverkananna eru vel þekktar, til dæmis ávanabinding, hætta á fíkn, hægðatregða, sljóleiki, öndunarbæling, ógleði, vöðvakippir og fleira, en nýlega hafa komið fram rannsóknir sem benda til þess að ópíóíðar geti einnig haft töluverð áhrif á innkirtlastarfsemi.^{1,2} Algengast virðist vera að ópíóíðar hafi truflandi áhrif á undirstúku-heiladinguls-kynkirtlaöxulinn og valdi þannig truflun á kynhvöt, stinningarvanda, truflun á tíðahring, beinþynningu og jafnvel ófrjósemi.^{2,5} Ópíóíðar geta þó einnig haft áhrif á styrk annarra heiladingulshormóna eins og skjaldvakakveikju (*thyroid stimulating hormone*: TSH), prólaktíns, vaxtarhormóns og stýrihormóns nýrnahettubarkar (*adrenocorticotrophic hormone*: ACTH) og geta þannig meðal annars valdið mjólkurflæði og vanstarfsemi nýrnahettna.^{1,6} Áhrifin á innkirtlastarfsemi virðast í sumum tilvikum vera mismikil eftir því hvaða ópíóíðalyf eru valin⁵ og í hvaða skömmtum þau eru gefin.⁷

Verkunarmáti ópíóíða á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettuöxulinn er ekki að fullu þekktur, en rannsóknir benda til að ópíóíðar minnki framleiðslu CRH (*corticotropin-releasing hormone*) í undirstúku og þar með seytingu ACTH frá heiladingli, ásamt því að minnka svörun heiladinguls við CRH.^{8,9} Það leiðir af sér kortisólskort með tilheyrandi einkennum eins og lágþrýsting, blóðnatríumlækkun, ógleði, uppköstum og niðurgangi. Hér er lýst tilfelli þar sem sjúklingur var hætt kominn vegna aukaverkana ópíóíða á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettuöxul.

Tilfelli

77 ára kona sem verið hafði í geislameðferð vegna flöguþekjukrabbameins í endaparmsopi var lögð inn á krabbameinslækn-

ÁGRIP

Sjötíu og sjö ára kona með flöguþekjukrabbamein í endaparmsopi var lögð inn vegna slappleika, niðurgangs og ógleði, en hún hafði einnig glímt við bakverki vegna samfallsbrots. Vegna verkjanna var hún meðhöndluð með sterkum ópíóíðum en hrakaði klínískt í kjölfarið með lækkandi blóðþrýsting, versnandi öndunarstarfsemi og brenglun á blóðsöltum. Gildi kortisóls, TSH og LH mældust lækkuð og prólaktíns vægt hækkað, en nýrnahettuörvunarpróf (Synacthen-próf) og segul-ómskoðun af heila reyndust eðlileg. Vaknaði þá grunur um að ópíóíðameðferð hefði valdið truflun á starfsemi heiladinguls. Var því hafin sykursterauppbót með hýdrókortisóni með góðum klínískum árangri. Hér er tilfellinu lýst og greint frá alvarlegri en minna þekktri aukaverkun ópíóíða.

<https://doi.org/10.17992/ibl.2018.07/08.194>

ingadeild vegna nokkurra vikna sögu um vaxandi slappleika, niðurgang og ógleði. Hún hafði áður fundið fyrir svipuðum einkennum í tengslum við geisla- og krabbameinslyfjameðferð og hafði á nokkrum vikum lést um 5 kg. Nokkrum mánuðum fyrir komu hafði hún einnig hlotið samfallsbrot í hrygg og hafði tekið blöndu verkjalyfjanna paracetamóls og hins veika ópíóíða kódeins (Parkódín[®]) við bakverkjum án teljandi verkunar. Við komu á Landspítala var hún klínískt þurr, það er vægt lágþrýst og réttstöðulágþrýstingur til staðar, slímhúðir voru þurrar og húðfylling minnkuð en líkamsskoðun og lífsmörk voru að öðru leyti ómarkverð. Blóðrannsóknir leiddu í ljós vægt blóðleysi, blóðrauði mældist 116 g/L, en blóðsölt, kreatínín og CRP mældust innan viðmiðunarmarka. Talið var líklegast að einkenni sjúklingsins væru aukaverkanir geislameðferðar og var því gert hlé á geislameðferðinni. Einnig var gefin vökvauppbót um æð og beitt einkenameðferð við ógleði og niðurgangi, það er metóklópramíði og lóperamíði. Á fyrstu dögum legunnar var væg blóðkalíumlækkun til staðar og var því einnig gefin kalíumuppbót um munn.

Á fyrstu dögum legunnar kvartaði sjúklingurinn um verulega verki í nánast öllum vinstri ganglim. Röntgenmyndir sýndu ekki fram á beináverka en vegna þessara verkja og bakverkjanna sem hún hafði fundið fyrir vikurnar fyrir komu voru verkjalýf þrepuð upp í upphafi legunnar. Fyrst var Parkódíni skipt út fyrir sterkari ópíóíða, eða tramadol (Tradolan[®]) til viðbótar við paracetamol, en á 6. degi legunnar þegar vaxandi skammtar af tramadólí höfðu ekki dugað til verkjastillingar var tramadólí skipt út fyrir morfín-forðatöflur (Contalgin[®]). Gengið hafði vel að meðhöndla önnur einkenni sjúklingsins og var því stefnt að því að útskrifa

Tafla I. Hormónamælingar.

	Gildi	Viðmiðunarmörk
Morgunkortisól	76 nmól/L ↓	135-540 nmól/L
Prólaktín	120 mcg/L ↑	4,8-23,3 mcg/L
Makróprólaktín	0%	<40%
Gulbúskveikja (LH)	0,7 IU/L ↓	7,7-58,5 IU/L
Eggbússtýrihormón (FSH)	27,2 IU/L	26,0-135,0 IU/L
Östradíól	<18,4 pmól/L	<18,4-505 pmól/L
Skjaldvakakveikja (TSH)	0,23 mIU/L ↓	0,30-4,20 mIU/L
Frítt T3	2,1 pmól/L ↓	3,5-6,7 pmól/L
Frítt T4	12,3 pmól/L	12,0-22,0 pmól/L
Vaxtarhormón	2,0 mcg/L	<8,0 mcg/L
Stýrihormón nýrnahettubarkar (ACTH)	<10 ng/L	0-46 ng/L
IGF-1 (insulin-like growth factor 1)	68 mcg/L	32-214 mcg/L

hana þegar fullnægjandi verkjastillingu hefði verið náð. Næstu sólarhringa fór þó ástand sjúklingsins óvænt versnandi. Blóðþrýstingur fór hratt lækkandi, lægst niður í 76/43 mmHg, þrátt fyrir viðunandi vökvainntöku og lítinn sem engan niðurgang. Sjúklingur fór jafnframt að finna fyrir vægum kviðverkjum, mest í hægri efri fjórðungi og yfir uppmagálssvæði (*epigastrium*), og öndunarstarfsemi fór versnandi vegna hægrar og grynnkandi öndunar. Sjúklingur féll ítrekað í 80-85% súrefnismettun bæði við kyrrsetu og hreyfingu, en súrefnismettun hækkaði þó upp í 96-98% þegar sjúklingur tók nokkra djúpa andardrætti. Sjúklingurinn var á þessum tíma slöpp en fulláttað og sjáldur heldur þröng en svöruðu eðlilega ljósi. Slagæðablóðgös sýndu væga öndunarblóðsýringu með efnaskiptauppbót (pH 7,34, pCO₂ 57, bikarbondat 27, pO₂ 105), lungnamynd sýndi ekki merki um íferðir eða hjartabilun. Hjartalínurit sýndi sinustakt án bráðra breytinga. Blóðnatríumstyrkur hafði á þessum tíma lækkað niður í 134 mmól/L og blóðkalíumstyrkur hafði einnig lækkað töluvert þrátt fyrir að vera enn innan viðmiðunarmarkna, en hann mældist á þessum tíma 4,4 mmól/L en á fyrstu dögum legunnar 3,3 mmól/L. Upphaflega var talið að hér væri um að ræða öndunarbælingu af völdum ópíóíða og var ópíóíðameðferð því stöðvuð og gefið Naloxón með litlum árangri. Vaknaði þá grunur um vanstarfsemi nýrnahettna og skort á sterahormónum. Í samráði við innkirtlalækni var morgunkortisól mælt og reyndist það óeðlilega lágt, eða 76 nmól/L (tafla I). Sjúklingi voru þá gefnir sykursterar og hresstist hún töluvert við það, fannst hún orkumeiri og gat farið að ganga um ganga deildarinnar án súrefnis. Í framhaldinu var gert Synacthen-próf sem sýndi eðlilega svörun nýrnahettna, það er grunn-gildi kortisóls mældist 193 nmól/L en 490 nmól/L eftir 30 mínútur og 560 nmól/L eftir 60 mínútur (tafla II). Hafa ber þó í huga að sjúklingi hafði verið gefið hýdrókortisón áður en prófið var gert en það mælist sem kortisól í blóðmælingum og má því búast við því að grunn-gildi kortisóls hafi í raun verið lægra en það mældist í prófinu. Heiladingulshormón voru einnig mæld (tafla I) og reyndist þá prolaktín vægt hækkað, eða 120 mcg/L, gulbúskveikja (*luteinizing hormone*: LH) óviðeigandi lág fyrir aldur, eða 0,7 IU/L, og eggbússtýrihormón (*follicle stimulating hormone*: FSH) jafnframt

Tafla II. Niðurstöður Synacthen-prófs.

	Gildi	Viðmiðunarmörk
Grunngildi kortisóls	193 nmól/L	135-540 nmól/L
Kortisól eftir 30 mínútur	490 nmól/L	>440 nmól/L
Kortisól eftir 60 mínútur	560 nmól/L	>550 nmól/L

í lægri kantinum fyrir konu á þessum aldri, eða 27,2 IU/L. TSH mældist ennfremur vægt lækkað eða 0,23 mIU/L og frítt T3 einnig lágt, eða 2,1 pmól/L. Önnur hormón mældust innan viðmiðunarmarkna. Óhjákvæmilega vaknaði grunur um æxli í heiladingli og var því gerð sjónsviðsmæling og fengin segulómsskoðun af heila, en hvort tveggja kom eðlilega út. Þar sem ekki var saga um nýlega notkun sterahormóna var sú ályktun dregin að hér væri um að ræða truflun á starfsemi heiladinguls vegna ópíóíða með afleiddri vanstarfsemi nýrnahettna. Var því hafin sterauppbót með hýdrókortisón-töflum. Ástand sjúklings batnaði mjög á næstu dögum, blóðþrýstingur hækkaði og blóðsölt og öndunarstarfsemi fóru batnandi. Þar sem sjúklingur var áfram með talsverða verki var ákveðið að halda áfram ópíóíðameðferð þrátt fyrir meint áhrif þeirra á innkirtlastarfsemi sjúklings, en þó í minni skammti en áður. Gengið var frá eftirliti innkirtlalækni og pöntuð beinþéttimæling vegna mögulegra áhrifa ópíóíða á beinþéttni. Útskrifaðist sjúklingur svo heim við ágæta líðan.

Umræða

Í þessu tilfelli skýrist brenglunin á jafnvægi undirstúku-heiladinguls-nýrnahettuöxulsins langlíklegast af ópíóíðameðferð, en vert er að taka fram að mögulega gætu legið aðrar orsakir að baki brenglunum á prolaktíni og skjaldkirtilshormónum hjá umræddum sjúklingi. Velgjulyfið metóklópramíð, sem hún var meðhöndluð með í legunni, hindrar dópamínviðtaka og getur þannig valdið hækkan á gildi prolaktíns. Verkir og streita geta einnig hækkað gildi prolaktíns. Jafnframt er lækkan á gildi TSH og skjaldkirtilshormóna án undirliggjandi skjaldkirtilssjúkdóms nokkuð algeng hjá alvarlega veikum sjúklingum og nefnist það heilkenni veikindatengd skjaldhagsröskun (*euthyroid sick syndrome*).

Þrátt fyrir aukna umræðu um aukaverkanir ópíóíða síðastliðin ár eru slík lyf ennþá mjög mikið notuð við verkjum, enda eru í mörgum tilfellum ekki önnur gagnleg úrræði í boði fyrir sjúklinga með svæsna verki. Mikilvægt er þá að velja vel hvaða sjúklingar fá slíka meðferð og reyna að stilla meðferðinni í hóf eins og hægt er. Einnig þurfa lækna og annað heilbrigðisstarfsfólk að vera vakandi fyrir mögulegum aukaverkunum ópíóíða þar sem þær geta bæði skert lífsgæði sjúklinga og í sumum tilfellum jafnvel reynst lífshættulegar, líkt og í tilfallinu sem hér er lýst.

Erfitt getur reynst að bera kennsl á þá sjúklinga sem fá hormónatengdar aukaverkanir af völdum ópíóíða þar sem mörg einkennanna eru ósértæk og gætu einnig orsakast af verkjum eða öðrum undirliggjandi sjúkdómum. Í þessu tilfelli var skuldinni til dæmis upphaflega að hluta til skellt á aðra meðferð sem sjúklingurinn hafði fengið, það er að segja geislameðferð. Sjúklingar geta jafnframt stundum verið tregir til að segja læknum frá einkennum sínum, til dæmis þeim sem tengjast kynhvöt og kyngetu.

Af þessum orsökum mæla sumir með því að skimað sé fyrir ein-
kennum hormónatrufllana hjá sjúklingum sem taka ópíóíða, bæði
með markvissum spurningum um einkenni og jafnvel með blóð-
mælingum,^{1,5} en kerfisbundin skimun hefur þó ekki enn verið tek-
in upp. Engar klínískar leiðbeiningar hafa heldur verið gerðar til
þess að vekja athygli á og auðvelda læknum að takast á við þessi
vandamál. Í þeim tilfellum þar sem innkirtlastarfsemi sjúklinga
trufllast vegna ópíóíðameðferðar getur þurft að minnka skammta
ópíóíðalyfja, skipta um ópíóíðalyf eða jafnvel stöðva meðferð.⁶

Einnig þarf að bregðast við þeim hormónatrufllunum sem um er að
ræða, til dæmis með því að gefa viðeigandi hormónauppbót. Í slík-
um tilfellum þarf þá að vega og meta horfur og einkenni sjúklings,
ávinning og mögulegar aukaverkanir hormónameðferðarinnar, og
taka tillit til væntinga sjúklings.

Ljóst er að rannsaka þarf enn frekar áhrif ópíóíða á innkirtla-
starfsemi og eru íslenskir læknar hvattir til þess að hafa augun
opin fyrir ofangreindum aukaverkunum.

Heimildir

1. Brennan MJ. The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med* 2013; 126 (3 Suppl 1): S12-8.
2. Vuong C, Van Uum SHM, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The Effects of Opioids and Opioid Analogs on Animal and Human Endocrine Systems. *Endocr Rev* 2010; 31: 98-132.
3. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 2002; 3: 377-84.
4. Colameco S, Coren JS. Opioid-induced endocrinopathy. *J Am Osteopath Assoc* 2009; 109: 20-5.
5. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon C, Tynan P, Attia J. Erectile dysfunction in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *J Sex Med* 2008; 5: 684-92.
6. Buss T, Leppert W. Opioid-induced endocrinopathy in cancer patients: an underestimated clinical problem. *Adv Ther* 2014; 31: 153-67.
7. Saunders KW, Dunn KM, Merrill JO, Sullivan M, Weisner C, Braden JB, et al. Relationship of opioid use and dosage levels to fractures in older chronic pain patients. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 310-5.
8. Palm S, Moenig H, Maier C. Effects of oral treatment with sustained release morphine tablets on hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Methods Find Ex Clin Pharmacol* 1997; 19: 269-73.
9. Allolio B, Schulte HM, Deuss U, Kallabis D, Hamel E, Winkelmann W. Effect of oral morphine and naloxone on pituitary-adrenal response in man induced by human corticotropin-releasing hormone. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 114: 509-14.

Barst til blaðsins 9. apríl 2018, samþykkt til birtingar 28. maí 2018.

ENGLISH SUMMARY

Opioid Induced Pituitary Dysfunction

Ásta Ísfold Jónasdóttir¹
Jakob Jóhannsson²
Már Kristjánsson³
Rafn Benediktsson^{1,4}

A 77-year-old woman with a history of anal squamous cell carcinoma was admitted because of malaise, diarrhea and nausea, in addition to back pain related to a vertebral compression fracture. During the course of treatment,

opioid therapy was initiated, following which the patient became progressively hypotensive and hyponatraemic and respiratory drive progressively decreased. Serum levels of cortisol, TSH and LH were decreased and prolactin slightly elevated, but a Synacthen test and brain MRI turned out normal, suggesting a diagnosis of opioid-induced pituitary dysfunction. The patient was given glucocorticoid replacement therapy with good results. Here we present a case of this serious but less well recognised side-effect of opioids.

Department of Endocrinology, Landspítali University Hospital of Iceland, Faculty of Medicine, University of Iceland.

Key words: Opioid, endocrinology, endocrine dysfunction, endocrinopathy, deficiency, pain, hypopituitarism.

Correspondence: Ásta Ísfold Jónasdóttir, astaisfold@gmail.com