

Nawracająca hiponatremia u chorej przewlekle leczonej wstrzyknięciami domięśniowymi betametazonu

Recurrent hyponatremia in a patient chronically treated with intramuscular injections of betamethasone

lek. Paweł Szczepaniec, lek. Julia Kokoszkiewicz, lek. Adrianna Budziło,
lek. Aleksandra Dunal-Majewska

Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa w Łodzi, Oddział Chorób Wewnętrznych
Kierownik Oddziału: lek. Tomasz Brot

ISSN 2353-8600; ISSN 1230-4719; nr art. GP.202404.02 © P

Abstract

The article presents the case of a patient with recurrent symptomatic hyponatremia, which was the reason for hospitalization many times. The patient was receiving intramuscular injections of long-acting betamethasone at irregular intervals for rheumatoid arthritis, which most likely led to the development of secondary adrenal insufficiency, and the variable interval between individual doses contributed to the occurrence of her symptoms.

Keywords: secondary adrenal insufficiency, betamethasone, hyponatremia.

Streszczenie

Artykuł przedstawia przypadek pacjentki z nawracającą objawową hiponatremią, która wielokrotnie była powodem hospitalizacji. Pacjentka przyjmowała w nieregularnych odstępach czasowych domięśniowe iniekcje z betametazonu o przedłużonym działaniu z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów, co najprawdopodobniej doprowadziło do rozwinięcia się wtórnej niedoczynności kory nadnerczy, a zmienny odstęp pomiędzy poszczególnymi dawkami przyczyniał się do wystąpienia jej objawów.

Słowa kluczowe: wtórna niedoczynność kory nadnerczy, betametazon, hiponatremia.

Wstęp

Niedoczynność kory nadnerczy to zespół objawów klinicznych wywołanych długotrwałym niedoborem hormonów kory nadnerczy: glikokortykosteroidów (GKS), mineralokortykosteroidów oraz androgenów nadnerczowych.

Niedoczynność kory nadnerczy może mieć charakter:

- pierwotny – przyczyną jest utrata lub zniszczenie gruczołów nadnerczowych albo szlaku syntezy steroidów;
- wtórna – niedostateczne wydzielanie ACTH

(hormon adrenokortykotropowy) przez przysadkę mózgową.

Najczęstszą przyczyną wtórnej niedoczynności kory nadnerczy (WNKN) jest zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza przez długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów, na skutek ujemnego sprzężenia zwrotnego. Ich stosowania wymagają schorzenia m.in. układu oddechowego, układu ruchu, choroby autoimmunologiczne, nowotwory układu krwiotwórczego. Ryzyko rozwoju WNKN wynika z drogi podania leku, dawki, czasu jego stosowania oraz rodzaju

stosowanego preparatu. Jest ono wielokrotnie większe podczas leczenia drogą doustną i dostawową niż przy stosowaniu miejscowym na skórę, wziewnie lub donosowo.

Opis pacjentki

79-letnia pacjentka została przyjęta do Oddziału Chorób Wewnętrznych w czerwcu 2022 r. z powodu hiponatremii, obrzęków kończyn dolnych, ogólnego osłabienia, nudności, wymiotów treścią pokarmową oraz występującego od około 2 tygodni jadłowstrętu. Z załączonej dokumentacji medycznej wynikało, że pacjentka wcześniej kilkakrotnie była hospitalizowana z powodu hiponatremii, hipokaliemii i okresowo występujących objawów niewydolności krążenia.

W wywiadzie u pacjentki rozpoznano: reumatoidalne zapalenie stawów, nadciśnienie tętnicze, napadowe migotanie przedsionków, przewlekłą niewydolność serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory, niedoczynność tarczycy po strumektomii oraz zaburzenia lękowo-depresyjne. Ponadto pacjentka w 2010 r. była operowana z powodu torbieli lejka przysadki mózgowej (w kontrolnym NMR przysadki mózgowej z 2012 r. nie stwierdzono cech wznowy procesu rozrostowego).

Pacjentka na stałe przyjmowała: sotalol 80 mg/dobę, rywaroksaban 15 mg/dobę, torasemid 10 mg/dobę, ramipril 2,5 mg/dobę, atorwastatynę 40 mg/dobę, ezetymib 10 mg/dobę, metotrekstat 20 mg raz w tygodniu, kwas foliowy raz w tygodniu, lewotyroksynę 100 µg/dobę, esomeprazol 20 mg/dobę, doksepinę 20 mg/dobę. Z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów chora w nieregularnych odstępach czasowych przyjmowała domięśniowo iniekcje z betametazonu (preparat Diprophos będący mieszaniną fosforanu i dipropionianu betametazonu o przedłużonym działaniu, w dawkach odpowiednio 2,63 i 6,43 mg, co odpowiadało 2 i 5 mg betametazonu) – termin przyjęcia leku uzależniała od nasilenia dolegliwości. Po raz ostatni został podany kilka dni przed hospitalizacją.

W 2018 r. pacjentka była hospitalizowana na Oddziale Endokrynologii celem diagnostyki nawracającej hiponatremii – wówczas wykluczono niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej (poziomy ACTH, FH, LH IGF-1 w granicach normy) oraz, z uwagi na prawidłowe wydalanie sodu z moczem, wykluczono również zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (zespół SIADH). Stwierdzono obniżony poziom kortyzolu, co powiązано z przewlekłą steroidoterapią, nie udało się jednak wtedy wykazać związku występowania hiponatremii z nieregularnym przyjmowaniem leku.

Wywiad medyczny od chorej nie był łatwy do zebrania. Informacja o nieregularnym przyjmowaniu Diprophosu i o związku czasowym pomiędzy przerwami w stosowaniu leku a pojawianiem się złego samopoczucia oraz nudności i wymiotów została przekazana przez pacjentkę dopiero po kilku dniach pobytu w szpitalu.

W czasie obecnej hospitalizacji wykonano badania laboratoryjne, które wykazały: głęboką hiponatremię (Na: 112 mmol/l), hipokaliemię (3,3 mmol/l), podwyższony poziom TSH (4,51 uIU/ml) oraz niedokrwistość normocytarną – RBC: 3,44 x 10⁶/µl, HGB: 10,5 g/dl (6,516 mmol/l), MCV: 84,6 fl. Włączono płynoterapię z zastosowaniem 0,9% roztworu NaCl oraz KCl. Ze względu na brak esomeprazolu w szpitalu zamieniono go na pantoprazol, w dawce zwiększonej do 2 x 40 mg/dobę. Podniesiono dawkę lewotyroksyny do 125 µg/dobę. Zredukowano dawkę torasemidu do 2,5 mg/dobę. Po dwóch dobach uzyskano wzrost natremii do 123 mmol/l, wyrównano poziom potasu we krwi, ustąpiły nudności i wymioty. Po pięciu dniach pobytu w szpitalu poziom sodu wyniósł 135 mmol/l. Wtórnie do prowadzonej płynoterapii u chorej wystąpiła duszność typu *orthopnoë* oraz narastanie obrzęków kończyn dolnych, osłuchowo nad płucami obustronnie słyszalne były symetryczne trzeszczenia. Zmodyfikowano dotychczas prowadzone leczenie: podano dożylnie doraźnie 1 amp. furosemidu, zwiększo-

no dawkę torasemidu do 5 mg/dobę, odstawiono 0,9% roztwór NaCl i włączono koloidalny preparat żelatyny, zawierający w składzie sól (w postaci chlorku i octanu sodu). Nie uzyskano dostatecznego zmniejszenia obrzęków kończyn dolnych – włączono dodatkowo furosemid 3 x 40 mg dożylnie oraz spironolakton w dawce 50 mg/dobę. W wyniku tych zmian w leczeniu obrzęki kończyn dolnych zmniejszyły się, samopoczucie pacjentki poprawiło się, nawrotu zaburzeń elektrolitowych nie obserwowano.

W kolejnych dniach wykonano gastroskopię, która ujawniła zapalenie błony śluzowej żołądka. W USG jamy brzusznej opisano torbiel lewego płata wątroby oraz hiperechogeniczną zmianę na pograniczu trzonu i ogona trzustki. Diagnostykę poszerzono o RTG klatki piersiowej – opisano zmiany drobnoguzkowe, cechy niewydolności krążenia, przewlekłego nieżytu oskrzeli, z nakładającymi się zmianami pozapalnymi (pacjentka przechodziła zapalenie płuc około miesiąca przed hospitalizacją). Celem weryfikacji ww. zmian wykonano TK jamy brzusznej i klatki piersiowej z kontrastem – opisano zwapnienie w lewym płacie wątroby, zanikową trzustkę z kilkoma torbielowatymi zmianami ogniskowymi (w tym jedną wielokomorową), śledzionę dodatkową, torbiele nerek, uchyłki jelita grubego, poszerzone tętnice biodrowe wspólne. W płucach stwierdzono cechy rozedmy oraz mnogie drobne guzki, które według relacji pacjentki występowały już wcześniej – z ich powodu pozostaje pod opieką Poradni Pulmonologicznej. Obraz nadnerczy był prawidłowy, zmian ogniskowych ani zwapnień nie opisano.

Po tygodniu od przyjęcia do szpitala (a po około 10 dniach od podania ambulatoryjnie Diprofosu) w ramach poszerzenia diagnostyki wykonano badania laboratoryjne, które wykazały: obniżony poziom kortyzolu we krwi po przebudzeniu (2,06 µg/dl, czyli 56,827 nmol/l przy normie 7–25 µg/dl, czyli 193,10–689,65 nmol/l, najprawdopodobniej spowodowany przewlekłym leczeniem betametazonem) oraz prawidłowy po-

ziom przeciwciał przeciwko 21- α -hydroksylazie. Oznaczenie przeciwciał przeciwko desmolazie i 17- α -hydroksylazie było niedostępne.

W trakcie hospitalizacji pacjentka była w obniżonym nastroju, trudna we współpracy. Wyjaśniono chorej, że wahania poziomu sodu mogą wynikać z wywołanej betametazonem niedoczynności kory nadnerczy oraz z nieregularnego przyjmowania leku, zaproponowano w zamian stałą terapię prednizonem, na którą pacjentka się nie zgodziła. Kilkukrotnie odmówiła konsultacji psychiatrycznej i psychologicznej, nie wyraziła również zgody na USG tarczycy. Badania przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO), przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG) i przeciwko receptorom TSH były ujemne.

W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano wyrównanie natremii i kaliemii (Na: 140 mmol/l, K: 4,4 mmol/l), zmniejszenie obrzęków kończyn dolnych. Ustalono dawkę torasemidu na 10 mg/dobę.

W stanie ogólnym zadowolającym pacjentkę wypisano do domu z zaleceniem pilnej wizyty w Poradni Endokrynologicznej w związku z rozpoznaniem wtórnej niedoczynności kory nadnerczy. Ze względu na brak zgody chorej na zmianę sposobu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów zalecono przyjmowanie Diprofosu w regularnych odstępach czasu.

Kolejny, i jak dotąd ostatni raz, chorą hospitalizowano w maju 2023 r. – tym razem przyczyną przyjęcia do szpitala było zapalenie płuc. Nie obserwowano istotnej hiponatremii, poziom sodu wahał się pomiędzy 132 a 135 mmol/l. Po 8 dniach pacjentkę wypisano do domu.

Dyskusja

Wtórna niedoczynność kory nadnerczy jest częstym powikłaniem przewlekłej kortykosteroidoterapii. Objawy to przede wszystkim: osłabienie, zła tolerancja wysiłku fizycznego, brak apetytu, nudności, biegunka i wymioty. W odróżnieniu od pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy, ze względu na zachowaną czynność przysadki mó-

zgowej, nie występuje hiperpigmentacja skóry. Hipotensja ortostatyczna ujawnia się tylko u niewielkich pacjentów. W badaniach laboratoryjnych wczesnym objawem jest hiponatremia, rzadko pojawia się hipokaliemia.

Częstość przewlekłej steroidoterapii doustnej, definiowanej jako trwającej powyżej 3 miesięcy, szacuje się na 1% populacji europejskiej [1]. Według metaanalizy Broersena i wsp. z 2015 r. odsetek pacjentów z jatrogenną niewydolnością kory nadnerczy wśród tych chorych wahał się od 4,2% dla podania donosowego, do 52,2% dla podania dostawowego. Ryzyko było największe u pacjentów z nowotworami hematologicznymi, rosło też wraz ze wzrostem dawki i czasem stosowania. Duże ryzyko wiązało się ze stosowaniem steroidów doustnie, a zwłaszcza pozajelitowo, w tym dostawowo, w formie o przedłużonym uwalnianiu (depot) [2].

Przyjmuje się, że dawką progową kortykosteroidu, powyżej której dochodzi do zahamowania czynności kory nadnerczy, jest równoważnik 5 mg prednizonu na dobę, co odpowiada ok. 0,7 mg betametazonu [3] (opisywano jednak supresję kory nadnerczy przy mniejszych dawkach, w tym przy podawaniu leków miejscowo lub wziewnie) [2,4]. Jedna ampulka Diprophosu zawiera 7 mg betametazonu, zatem przekracza ją dziesięciokrotnie. Preparat jest mieszaniną zawierającą 2,63 mg łatwo rozpuszczalnej soli sodowej fosforanu betametazonu, odpowiedzialnego za szybki efekt terapeutyczny, oraz 6,43 mg słabo rozpuszczalnego dipropionianu betametazonu, stanowiącego zapas substancji czynnej o powolnym wchłanianiu, zapewniającego przedłużone działanie leku. Uważa się, że jednorazowe podanie Diprophosu skutkuje zablokowaniem czynności kory nadnerczy na około 4 tygodnie. Czas trwania tego efektu jest zależny od dipropionianu betametazonu, okres półtrwania biologicznego fosforanu betametazonu wynosi od 36 do 54 godzin. Wystąpienie w tym czasie bodźca stresowego, infekcji lub konieczność wykonania większego wysiłku fizycz-

nego może skutkować objawami niewydolności kory nadnerczy i wymagać podania dodatkowej dawki steroidów, najczęściej hydrokortyzonu [5].

Wtórna niedoczynność kory nadnerczy jest z reguły stanem odwracalnym, ustępuje po odstawieniu steroidów [6]. Jest to jednak trudne, w chwili obecnej nie ma jednego powszechnie uznawanego schematu zakończenia leczenia, który sprawdzałby się u znaczącej większości pacjentów. Ze względu na indywidualne różnice, ani dawka glikokortykosteroidu, ani czas trwania leczenia nie mogą być wiarygodnie wykorzystywane do przewidywania czynności nadnerczy po odstawieniu leku. Również szybkość regeneracji funkcji wydzielniczej nadnerczy wykazuje zmienność osobniczą [7]. Zaleca się powolne odstawienie glikokortykosteroidu, pod kontrolą stanu pacjenta i ewentualnego pojawienia się objawów niedoczynności kory nadnerczy, z możliwością powrotu do poprzednio stosowanej dawki na okres tygodnia w przypadku ich wystąpienia. Zalecenie to dotyczy także steroidów stosowanych zewnątrznie – w tym przypadku zaleca się przestawienie chorego na niewielką dawkę preparatu doustnego (np. 5–10 mg hydrokortyzonu) i stopniową redukcję dawki, aż do całkowitego odstawienia [8]. Pojawiają się sugestie wykonywania oceny czynności nadnerczy w czasie rezygnacji z przewlekłej kortykosteroidoterapii za pomocą testu z ACTH [9], jednak szersze stosowanie tej metody w polskich warunkach należy uznać za nierealne, ze względu na niewielką dostępność badania. Nie określono również grupy pacjentów, którzy odniosą korzyść z takiego oznaczenia [9].

U opisanej pacjentki wystąpiła niemal pełnoobjawowa polekowa niedoczynność kory nadnerczy ze znaczną hiponatremią, nudnościami i wymiotami, jednak bez hipotonii i hiperpigmentacji skóry. Objawy pojawiały się wielokrotnie w poprzednich latach, nie zostały jednak skojarzone z przewlekłym leczeniem betametazonem i jego nieregularnym przyjmowaniem. Chora otrzy-

mywała znaczną dawkę leku, dziesięciokrotnie przekraczającą dawkę uważaną powszechnie za progową, wymaganą do zablokowania czynności narządu. W sytuacji wystąpienia bodźca stresowego, przy zablokowaniu czynności kory nadnerczy dochodziło do pojawienia się objawów jej niewydolności. Prawdopodobnie skutkowałą dłuższa przerwa w podawaniu leku. Pewną zagadką jest brak ustąpienia objawów bezpośrednio po podaniu Diprophosu, być może działanie 2,63 mg łatwo rozpuszczalnej soli sodowej fosforanu beta-metazonu (co odpowiada około 20 mg prednizonu i 100 mg hydrokortyzonu) było niewystarczające lub zbyt krótkotrwałe do uzyskania wyrównania natremii, lub też doszło do szybkiego zakończenia działania leku (choć teoretycznie powinien zachować on aktywność biologiczną przez około 1,5–2,5 dnia). Dolegliwości i zaburzenia elektrolitowe ustąpiły dopiero po kilku dobach, gdy rozwinęło się działanie dipropionianu betametazonu i została włączona dożylna suplementacja chlorku sodu. Wyrównywanie hiponatremii z konieczności było powolne, wzrost natremii nie przekraczał 6 mmol/24 godziny, tak by uniknąć groźnych dla życia powikłań, w tym osmotycznego zespołu demielinizacyjnego, obciążonego bardzo wysoką śmiertelnością.

W czasie hospitalizacji wykonaliśmy ponadto oznaczenie przeciwciał przeciwko 21- α -hydroksylazie, rozważając możliwość równoczesnego wystąpienia u chorej pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy. Wynik był ujemny, co nie wykluczyło całkowicie choroby (nie było możliwości oznaczenia przeciwciał przeciwko desmolazie i 17- α -hydroksylazie), lecz w korelacji z obrazem klinicznym, a zwłaszcza ze związkiem czasowym pomiędzy opóźnionym podaniem beta-metazonu i występowaniem objawów niedoczynności kory nadnerczy, uznaliśmy jej prawdopodobieństwo za minimalne.

W związku z wykonaniem kilka lat wcześniej pełnej diagnostyki hormonalnej w Oddziale Endokrynologii odstąpiliśmy od wykonania testu

stymulacyjnego z syntetyczną kortykotropiną. Nie powtarzaliśmy również oznaczenia poziomu ACTH oraz pozostałych hormonów przysadki mózgowej, oprócz TSH, którego wartość była podwyższona pomimo suplementacji lewotyrosyną.

Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów u tej chorej należy uznać za niewłaściwe. Przewlekła steroidoterapia, zwłaszcza w postaci leku o przedłużonym działaniu, zdecydowanie nie jest polecana w terapii tej choroby ze względu na małą skuteczność i liczne objawy niepożądane (do których doszło również u naszej pacjentki). Współpraca z chorą była trudna, pacjentka kategorycznie nie zgadzała się na próbę innego leczenia, co prawdopodobnie wynikało z zaburzeń osobowości na tle organicznym (odmówiła niestety również konsultacji psychiatrycznej i psychologicznej). Nasze próby przekonania jej do zmiany terapii również okazały się bezskuteczne, wobec czego pozostało nam zalecić regularne przyjmowanie leku, by uniknąć wahań jego stężenia w organizmie i zminimalizować ryzyko nawrotu objawów. Postępowanie to okazało się skuteczne o tyle, że pacjentka nie była już więcej hospitalizowana z powodu hiponatremii.

W związku ze stanem psychicznym pacjentki prowadzenie leczenia i współpraca z chorą były trudne. Istotne informacje z wywiadu medycznego udało się uzyskać dopiero po kilku dniach, co opóźniło postawienie prawidłowego rozpoznania, choć na szczęście, ze względu na wcześniejsze ambulatoryjne podanie Diprophosu, nie miało negatywnego wpływu na terapię. Nie udało się przekonać chorej do zmiany sposobu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, co stwarzało ryzyko kolejnych powikłań, a przede wszystkim powtórnego wystąpienia objawów niedoczynności kory nadnerczy, potencjalnie groźnych dla życia. Z dalszej obserwacji wiadomo, że do nawrotu dolegliwości nie doszło, więc edukacja dotycząca konieczności regularnego przyjmowania leku, będąca wyborem „mniejszego zła”, okazała się skuteczna.

Wnioski

Szerokie zastosowanie steroidów jako środków terapeutycznych spowodowało pojawienie się dużej grupy osób stosujących je przewlekłe. Nagłe zaprzestanie lub nieregularność w ich przyjmowaniu znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Nie ma ustalonej formy podawania steroidów, dawki, czasu trwania terapii, które pozwalałyby na wykluczenie możliwości wystąpienia tego powikłania ze stuprocentową pewnością.

W praktyce klinicznej ważna jest odpowiednia edukacja pacjentów dotycząca konieczności regularnego przyjmowania steroidów w leczeniu przewlekłym, jak również zakazu samowolnego przerywania terapii i unikanie tej grupy preparatów w sytuacjach, w których dostępne są bezpieczne i skuteczne leki alternatywne. Należy zachować czujność, by nie przeoczyć wystąpienia niespecyficznych objawów wtórnej niewydolności kory nadnerczy, oraz mieć świadomość możliwości ich wyindukowania.

Nadesłano: 01-07-2024

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Piśmiennictwo:

1. Laugesen, K., Broersen, L. H. A., Hansen, S. B., Dekkers, O. M., Sørensen, H. T., & Jørgensen, J. O. L. (2021). Management of Endocrine Disease: Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency: replace while we wait for evidence?, *European Journal of Endocrinology*, 184(4), R111-R122.
2. Broersen L, Pereira A, Jørgensen J i wsp., Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 100, Issue 6, 1 June 2015, Pages 2171–2180.
3. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A i wsp. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 20;18(10):2201.
4. Borresen, S. W., Kloze, M., Baslund, B., Rasmussen, Å. K., Hilsted, L., Friis-Hansen, L., *et al.* (2017). Adrenal insufficiency is seen in more than one-third of patients during ongoing low-dose prednisolone treatment for rheumatoid arthritis, *European Journal of Endocrinology*, 177(4), 287-295.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Diprophos zawiesina do wstrzykiwań. http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Diprophos_zaw_do_wstrzy.pdf. Dostęp 30.06.2024r.
6. Ahmed A, Shiner R, Meeran K, Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients who have been on long term oral steroids, *Endocrine Abstracts* 2001;2:96.
7. Dinsen S, Baslund B, Kloze M, *et al.* Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med*. 2013;24(8):714–720.
8. Lansang MC, Hustak LK. Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression: how to detect and manage them. *Cleve Clin J Med*. 2011 Nov;78(11):748-56.
9. Joseph R, Hunter A, Ray D, i wsp., Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Volume 46, Issue 1, 2016, Pages 133-141.