

## Noe å lære av

# Tre år gammel gutt med hypoglykemi og astma

**Bernt Christian Hellerud**  
**Ole Bjørn Kittang**  
**Per Vesterhus**

per.vesterhus@sshf.no  
 Barnesenteret  
 Sørlandet Sykehus Kristiansand  
 4604 Kristiansand

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen  
 på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter:  
 Se til slutt i artikkelen

Se kommentar side 2033

Se også kunnskapssprøve  
 på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

*En tre år gammel gutt ble innlagt i Barneavdelingen om morgenen. Han var bevisstløs og responderte ikke på smerte. Kroppen var stiv, han hadde kjevesperre og enkelte rykninger i ekstremitetene. I ambulansen på vei inn ble han oppfattet å ha respirasjonsstans og ble ventilert med maske. Ved ankomst i sykehuset hadde han spontan, men overflattisk respirasjon og normal oksygenmetning uten ekstra oksygentilskudd. Sirkulasjonen var stabil. Han var afebril, men rød i halsen og på den ene trommehinnen. Det var ikke tegn til luftveisobstruksjon.*

*Tidligere var gutten ved 1/2 års alder innlagt med RS-virusbronkiolitt og hadde utviklet astma. Han hadde hatt flere innleggelses med alvorlig pustebesvær og ble behandlet med inhalasjonssteroidet flutikason i kombinasjonspreparat med salmeterol, samt en leukotrienantagonist. Det siste året hadde han brukt flutikason 750–1 000 µg daglig. Flere forsøk på å redusere dosen hadde ikke ført frem fordi foreldrene rapporterte at han da fikk forverret astma. Han hadde også vært utredet for dårlig vektøkning siden halvannet års alder, og lå nå ca. 2 kg under 2,5-percentilen på vekt-høyde-kurven. Man hadde ikke funnet annen årsak enn mulig melkeintoleranse, residiverende luftveisinfeksjoner og astma. Lengden hadde ligget stabilt mellom 75- og 90-percentilen.*

*Det siste døgnet før innleggelsen hadde han forbigående feber og spiste dårlig. Han hadde ikke fått sine faste inhalasjonsmedisiner dagen før, og om natten hadde han vært*

*urolig og sovnet hos foreldrene. På morgenen hadde han brekninger, og de fikk ikke kontakt med ham.*

*Etter innkomst fikk han NaCl 0,9% intravenøst, 10 ml/kg i løpet av 10 minutter, samt cefotaksim intravenøst. Vi fikk så raskt rede på at blodsukkeret var 1,8 mmol/l, og gav umiddelbart 20 ml 25% glukose intravenøst. Han våknet da opp og gav fin respons på kontakt. Urinstiks viste 3+ på ketoner. CRP var 232. Han hadde normale elektrolytverdier. Senere på dagen ble han høyfebril.*

Ved bevisstløshet hos barn må man vurdere om årsaken kan være hypoksi, sirkulasjonssvikt, alvorlig infeksjon, patologiske forhold i sentralnervesystemet (epileptisk anfall, svulst, blødning), hypoglykemi, elektrolyttforstyrrelser eller forgiftning. Vår pasient var ikke hypoksisk og hadde stabil sirkulasjon. Vi valgte likevel å gi ham et væsketøt like etter innkomst. Han hadde vært febril dagen før og tatt til seg lite drikke, og like etter innkomst var det usikkert om han kunne ha hatt et væsketap i form av diaré eller oppkast. Barn har effektive kompensasjonsmekanismer som kan opprettholde tilfredsstillende sirkulasjon lenge på tross av hypovolæmi. Likeledes valgte vi tidlig å gi ham et bredspektret antibiotikum fordi vi ikke kunne utelukke at tilstanden var forårsaket av en alvorlig infeksjon, for eksempel meningitt.

Differensialdiagnostisk var epileptisk anfall også en mulighet, ettersom han var stiv og hadde hatt enkelte rykninger i armer og bein. Det ble imidlertid raskt klart at han hadde hypoglykemi, og den umiddelbare effekten av å gi glukose gjorde oss trygge på at dette var årsaken til bevisstløsheten.

*Som ledd i hypoglykemiutredningen ble det første døgnet etter innleggelsen tatt morgen- og kveldsprøver på kortisol og ACTH. Svar på disse kom først på et senere tidspunkt. Vi tok også prøver på IGF-1, IGF-bp3 og insulin. Urin ble samlet til screening med tanke på metabolsk sykdom.*

*Gutten fikk kontinuerlig infusjon med 5% glukose tilsatt elektrolytter, og blodsukker nivået holdt seg da normalt. Likevel var han vedvarende slapp, kastet opp flere ganger og ville ikke stå på beina. Vi valgte derfor forsøksvis å gi ham moderate doser hydrokortison intravenøst, 50 mg første dag, 25 mg × 2 neste dag og så 12,5 mg × 2 i tre dager før seponering. Han fikk fortsatt inhalert 750 µg flutikason. Samtidig fortsatte vi*

*med antibiotika. Etter et døgn ble han afebril, CRP falt raskt og han kom seg betraktelig i løpet av de neste dagene.*

*Det kom ikke vekst i blodkulturene som var tatt ved innleggelsen. Verdier for morgen- og kveldskortisol var henholdsvis 526 og 427 nmol/l. Samtidige verdier for ACTH var hhv. 9,5 og 3,2 pmol/l. Alle verdiene er innenfor referanseområdet. Seks dager etter at hydrokortison ble seponert, gjentok vi prøver på morgen- og kveldskortisol. Begge verdiene var nå helt supprimert, < 8 nmol/l. ACTH-verdiene var heller ikke målbare. Prøvene ble gjentatt etter en uke med samme resultat. Det ble startet peroral substitusjonsbehandling med hydrokortisonacetat.*

Hypoglykemi hos barn kan skyldes endokrine forstyrrelser som hyperinsulinisme eller mangel på kortisol eller veksthormon. Årsaken kan også være enzymdefekter i glykogenmetabolisme, fettsyreoksidasjon eller glukoneogenese. For øvrig kan hypoglykemi ses hos nyfødte, spesielt premature, vekstretarderte barn og ved diabetes matris. Hos barn i aldersgruppen 18 måneder til fem år er den vanligste årsaken idiopatisk ketotisk hypoglykemi. Typisk dreier det seg om et noe magert barn som får symptomgivende hypoglykemi om morgenen dagen etter at matinntaket har vært dårlig, for eksempel i forbindelse med interkurrent sykdom. Brekninger er vanlig. Tilstanden har sammenheng med redusert fasteevne på grunn av små glykogenlagre og muligens redusert evne til å mobilisere aminosyrer som kan brukes i glukoneogenesen. Ved gastroduodenal dumping, som hos barn spesielt kan opptre etter gastrisk kirurgi, kan man få hypoglykemi ved at en rask overgang av mat til tarmen gir en for kraftig insulinsrespons. Det må heller ikke glemmes at enkelte forgiftninger, spesielt med salisylater, kan gi hypoglykemi.

Vår pasient hadde ketonuri, noe som ikke ses ved hypoglykemi på grunn av hyperinsulinisme eller defekter i fettsyremetabolismen. Han var mager og hadde hatt feber og dårlig matinntak dagen før. På dette grunnlaget mistenkte vi primært en ordinær idiopatisk ketotisk hypoglykemi. Han hadde imidlertid brukt relativt høye doser inhalasjonssteroider over lang tid, og vi måtte derfor vurdere om hypoglykemien kunne være relatert til dette. Verdiene for kortisol og ACTH like etter innkomst var innenfor referanseområdet, mens kontrollprøvene viste helt supprimerte verdier. Det er usannsynlig

at intravenøst hydrokortison i de dosene vi gav i fem dager alene kunne forårsake full suppressjon av kortisolaksen i nesten to uker etterpå. Hvis det fra før forelå en partiell binyrebarksuppresjon, er det imidlertid sannsynlig at den suppresserende virkningen av hydrokortison ville kunne bli mer uttalt enn man ellers forventer. Selv om verdiene for ACTH og kortisol like etter innkomst var innenfor referanseområdet, var de trolig for lave i forhold til den aktuelle stressituasjonen med pågående infeksjon. Vi mener at prøvene samlet sett indikerer at han hadde en partiell binyrebarksvikt ved innleggelsen. Han ble derfor utredet videre i forhold til dette.

*MR av hypothalamus og hypofysen viste normale forhold. De øvrige hypofyseaksene hadde normale verdier, og det var normale verdier for aldosteron, renin og insulin. Metabolsk screening av urinen var også normal. Da vi fikk vite at kortisol og ACTH fortsatt var helt supprimert nesten to uker etter at hydrokortison ble seponert, startet vi med peroralt kortisonacetat 5 mg × 2. Inhalasjonssteroidene ble seponert.*

*Ca. fire uker etter innleggelsen ble han overført til Rikshospitalet for vurdering. Ved ACTH stimulasjonstest ble det gitt 125 µg Synacthen. En time senere var kortisolverdien 210 nmol/l, hvilket er lavt. Ideelt sett burde det utføres en insulin provokasjonstest for å bekrefte sekundær binyrebarksvikt, men man lot det være hos denne pasienten. Gjentatte prøver på kortisol og ACTH, samt gjentatte Synacthen-tester, har vist gradvis normaliserte verdier. Han reduserte etter hvert dosen kortisonacetat, og midlet ble helt seponert etter ca. tre måneder.*

Vi har konkludert med at den akutte episoden med hypoglykemi var forårsaket av binyrebarksvikt sekundært til bruk av høydose flutikason over lang tid. Sannsynligvis hadde han en luftveisinfeksjon som har utløst en stresstilstand der binyrebarken ikke har vært i stand til å svare med tilstrekkelig kortisolproduksjon. Trolig ble situasjonen ytterligere forverret av at han ikke hadde tatt sin daglige dose med inhalasjonssteroider dagen i forveien.

## Diskusjon

Det er kjent at inhalasjonssteroider kan ha doseavhengige systemiske bivirkninger (1, 2). En rekke studier har vist at barn kan få bi-

nyrebarksuppresjon av moderate til høye doser (1–4), men det har vært tvil om den kliniske betydningen av dette. De siste 2–3 årene har det vært økt oppmerksomhet omkring risikoen for akutt binyrebarksvikt med alvorlig hypoglykemi hos disse pasientene (5–7). Det kan synes som enkelte barn med astma som blir stående på moderate til høye doser inhalasjonssteroider (flutikason 500 µg/dag eller budesonid 600–800 µg/dag) kommer i en situasjon hvor de tilførte steroidene delvis erstatter den endogene produksjonen, men likevel uten at pasientene får Cushing-pregede symptomer. Snarere er det en tendens til at de blir avmagret, muligens som uttrykk for en relativ kortisolmangel. I denne situasjonen kan de få manifest kortisolmangel og hypoglykemi i stressituasjoner som øker kortisolbehovet. Det samme kan skje dersom pasienten i en periode får tilført for lite steroider pga. leilighetsvis svikt i inhalasjonsbehandlingen (7, 8). I vårt tilfelle hadde pasienten økt stressnivå på grunn av pågående infeksjon, og hadde dessuten ikke fått sin faste dose flutikason dagen før han ble hypoglykemisk.

Inhalasjonssteroider er effektive midler i astmabehandlingen, og brukes mye hos barn. Det er imidlertid viktig at man holder seg til lavest mulige dose og er nøye med å trappe ned i stabil fase. Foreldre og leger trapper relativt ofte opp steroiddosene i betydelig grad, for eksempel etter telefonkonsultasjon, når det er tendens til forverring eller anfall. I britiske retningslinjer for behandling av astma hos barn (opp til 12 år) anbefales det at man ved utilstrekkelig effekt av flutikason 200 µg/dag (budesonid 400 µg/dag) (trinn 2) legger til en langtidsvirkende beta 2-agonist (trinn 3). Ved utilstrekkelig effekt også av trinn 3 kan man legge til en leukotrienantagonist, og/eller hos barn over fem år gå opp til flutikason 400 µg/dag (budesonid 800 µg/dag) (trinn 4). Flutikason over 500 µg/dag (budesonid 1000 µg/dag) er kun anbefalt brukt unntaksvis hos barn over fem år og under nøye kontroll (9).

Informasjon om inhalasjonssteroidene sentreres om hvor effektive de er, men det kunne kanskje advares tydeligere mot overdosering og bivirkninger. Dersom det finnes nødvendig med høyere doser inhalasjonssteroider enn anbefalt, kan det være indisert å bedømme binyrebarkfunksjonen. Selv om høye doser inhalasjonssteroider også synes å kunne ha en viss innvirkning på lengdeveksten, er det vist at det ikke er noen sammen-

heng mellom lengdevekst og binyrebarksuppresjon (10). Vår pasient hadde normal lengdevekst. Det er således viktig å være bevisst på begge disse potensielle bivirkningene hver for seg. Man får et inntrykk av binyrebarkfunksjonen ved å måle morgenkortisol, alternativt kan man gjøre Synacthen-test som er litt mer krevende å utføre, men gir mer informasjon. I stressituasjoner med økt kortisolbehov kan det være aktuelt å doble dosen inhalasjonssteroider hos pasienter med suppressert binyrebark (8). Uansett bør man i akuttmedisinske situasjoner hos barn som står på moderate til høye doser inhalasjonssteroider, ha en liberal holdning til bruk av systemiske steroider.

*Vi takker Anne Grethe Myhre ved Barneklubben på Rikshospitalet for bistand i utredningen.*

**Oppgitte interessekonflikter:** Ole Bjørn Kitang har mottatt reisestøtte til internasjonale kongresser fra GlaxoSmithKline, MSD og AstraZeneca. De øvrige forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

## Litteratur

- Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941–55.
- Kelly HW. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 469–78.
- Masoli M, Weatherall M, Holt S et al. Systematic review of the dose-response relation of inhaled fluticasone propionate. *Arch Dis Child* 2004; 89: 902–7.
- Mahachoklertwattana P, Sudkronrayudh K, Direkwattanachai C et al. Decreased cortisol response to insulin induced hypoglycaemia in asthmatics treated with inhaled fluticasone propionate. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1055–8.
- 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.
- Drake AJ, Howells RJ, Shield JPH et al. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ* 2002; 324: 1081–3.
- Patel L, Wales JK, Kibirige MS et al. Symptomatic adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment. *Arch Dis Child* 2001; 85: 330–4.
- Hindmarsh P. Commentary: exogenous glucocorticoids influence adrenal function, but assessment can be difficult. *BMJ* 2002; 324: 1083.
- British guidelines on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58 (suppl 1): i1–94.
- Dunlop KA, Carson DJ, Steen HJ et al. Monitoring growth in asthmatic children treated with high dose inhaled glucocorticoids does not predict adrenal suppression. *Arch Dis Child* 2004; 89: 713–6.