

Jan Ejderhamn, med dr, överläkare, klinikchef, Anorexicentrum, AB Mando, Huddinge jan.ejderhamn@neurotec.ki.se
Birgit Borgström, med dr, överläkare, Barnens sjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
Elisabet Wentz, docent, överläkare, avdelningen för barn- och ungdomspsykiatri, Göteborgs universitet

Somatiska komplikationer vid anorexia nervosa hos barn och unga

God prognos om patienten blir normalviktig inom ett par år

■ Cirka 1 procent av kvinnorna och 0,1 procent av männen upp till 18 års ålder i Sverige insjuknar i anorexia nervosa [1]. Anorexia nervosa medför stor risk för somatiska komplikationer som kan störa den normala kroppsutvecklingen hos en växande individ och även försvåra den nödvändiga nutritionsbehandlingen vid svår svält. Ett flertal kroppsfunktions påverkas av svälten vid anorexia nervosa [2].

Syftet med denna artikel är att belysa komplikationer till anorexia nervosa och ta upp vanliga frågeställningar som den behandlande läkaren ofta ställs inför. År 1999 publicerade Susanne Ringskog en utmärkt sammanställning av somatiska komplikationer i Läkartidningen [3]. Vi ger här råd om hur man idag anser att en del av dessa komplikationer ska behandlas och följas. Artikeln är inte en komplett översikt av alla komplikationer som kan uppstå, utan vi koncentrerar oss på de områden som har varit mest debatterade under senare år och på de frågeställningar som vi oftast har mött i den kliniska vardagen.

Hjärtpåverkan

Fynd som akrocyanos, bradykardi och hypotoni tyder på kardiovaskulära problem. Ekokardiografi kan ibland påvisa en liten hjärtmuskul, framför allt vad gäller vänsterhjärtat. En fruktad komplikation är förlängd QTc-tid (korrigerad QT-tid), vilken ökar risken för »akut hjärtdöd« på grund av ventrikulära takykardier, s k torsade de pointes [4, 5]. Förutom svält kan frekventa kräkningar som medför hypokalemi ge förlängd QTc-tid, liksom hypomagnesemi och vissa läkemedel [4].

Bland de läkemedel som kan medföra förlängd QTc-tid finns även psykofarmaka. I Tabell I ses en lista, gjord av amerikanska experter, på psykofarmaka rangordnade efter risk att medföra förlängd QTc-tid [6]. Ju fler riskfaktorer patienten har, desto större anledning att vara observant på att förlängd QTc-tid kan föreligga eller uppstå.

Nutritionsbehandling är av stort värde vid förlängd QTc-tid, vilket en studie från Uppsala visat då tonåringar med ett medelvärde av BMI (kroppsmasseindex) på 13,8 kg/m² och förlängd QTc-tid fick en normalisering av denna inom 3 dygn efter start av enteral nutrition [7].

Hormonella avvikelser

När en ung person upphör att tillföra sin kropp näring och vätska i tillräcklig mängd sker en lång rad förändringar i hor-

Sammanfattat



I en svältsituation minimeras åtgången av energi genom sänkt sköldkörtelaktivitet, sänkt nivå av IGF-1 (insulin like growth factor I), DHEA (dehydroepiandrosteron) och insulin samt avstängning av gonadaxeln.

Flertalet patienter med anorexia nervosa har störd funktion av gastrointestinalkanalen.

Risken för s k återuppfödningssyndrom kan sänkas om energitillförseln höjs successivt från en låg nivå.

Prognosen är god vad gäller de flesta somatiska komplikationer om patienten normaliserar sin vikt inom ett eller ett par år. Vid mångårig anorexia nervosa, som debuterar tidigt i livet, riskerar patienterna en kortare slutlängd än förväntat och eventuellt bestående osteopeni/osteoporos.

Behandling av benskörhet inriktar sig i första hand på att återställa normalt energintag.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Kunskapsprov



Hur noga har du läst artikeln?
Kunskapsprov för denna artikel
finns på www.lakartidningen.se

monbalansen. Människan har en god förmåga att anpassa sig i en svältsituation genom att minimera åtgången av energi genom sänkt sköldkörtelaktivitet och sänkta nivåer av IGF-I (insulin like growth factor I) och insulin samt avstängning av gonadaxeln. Alla mätbara förändringar, t ex höga halter till-

Tabell I. Psykofarmaka som kan förlänga QT-tiden.

Mycket sannolikt	Sannolikt	Troligt, om högriskpatient ¹
Tioridazin	Ziprasidon	Sertralin Venlafaxin Olanzapin Risperidon

¹ T ex svält eller hypokalemi

växthormon och kortisol, är inte helt enkla att förklara enligt detta tänkesätt, inte heller varför patienten inte äter trots högt ghrelin- och lågt leptinvärde. Troligen finns det ytterligare hormoner, mekanismer och samspel som ännu idag inte är kartlagda.

Sköldkörtelhormoner. Trijodtyronin (T₃) frisätts från sköldkörteln eller har konverterats i perifera vävnader från tetrajodtyronin (T₄). T₃ har cirka 4 gånger så kraftfull effekt som T₄. Reverserat T₃ (en jodmolekyl har här annan position) är inaktivt. Hypotalamus reglerar aktiviteten genom TRH (tyreotropinfrigörande hormon), som signalerar till hypofysen att frisätta TSH (tyreoideastimulerande hormon). Återkopplingssignaler från T₃ och T₄ modulerar TRH.

Sköldkörtelns aktivitet minskar vid anorexi, även hypofysens TSH-halt sjunker. Stegringen vid en TRH-belastning är lägre än normalt. Många väl kända symtom vid anorexi har samband med denna låga aktivitet, bl a bradykardi och låg kroppstemperatur. Sammanfattningsvis är T₃-nivåerna låga i relation till viktminskningen och T₄- och TSH-nivåerna är inom eller något under referensnivåerna.

Ingen specifik behandling behövs, sköldkörtelhormonaktiviteten normaliseras när energitillgången ökar.

Hög TSH-halt hör inte till bilden vid anorexi och ska vida-reutredas. Autoimmun hypotyreoos är den vanligaste orsaken till hög TSH-halt och drabbar, liksom anorexia nervosa, ofta unga kvinnor.

Östrogen/testosteron

Hela gonadaxeln från LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) (= GnRH [gonadotropin releasing hormone]) på hypotalamusknivå, via hypofysens LH (luteiniseringshormon) och FSH (follikelstimulerande hormon) till ovariets produktion av östrogen, eller testikelns produktion av testosteron, upphör att fungera vid svält. Om dessa hormoner mäts visar svaren »prepubertala« nivåer antingen patienten är 9, 15 eller 22 år gammal. Hos flickor som hunnit komma in i puberteten innan anorexin debuterade märks tydliga kroppsliga förändringar, menstruationerna upphör och bröstet atrofierar. Vid ultraljudsundersökning av ovarierna kan en minskad storlek konstateras. Motsvarande fynd finns beskrivet hos pojkar, dvs påtagligt små testiklar, även om antalet publikationer i ämnet är få.

De yngsta flickorna som inte haft sin pubertala tillväxtspurt före debuten av anorexia nervosa, riskerar att aldrig uppnå sin genetiska kroppslängd, speciellt om sjukdomen blir långvarig. Det går inte att »spara« tillväxtspurten, ju äldre flickan blir desto färre cm blir spurten även om viss tillväxtkapacitet finns kvar eftersom östrogen, som sluter tillväxtzonerna, inte finns tillgängligt.

Gonadaxeln behövs inte för överlevnad, och det ter sig logiskt att stänga av den när kroppen svälter. Dessutom minskar risken för en graviditet, som den svältande kroppen ändå inte skulle klara av. Hos kvinnor som fått fertilitetsbefrämjande behandling innan anorexin har övervunnits uppvisas mycket dystra siffror avseende fostret, bl a ökar risken för perinatal

fosterdöd 6 gånger och risken för prematur födsel är fördubblad [8].

Behandling med östrogen? Östrogenbehandling i detta sammanhang är föremål för motstridiga åsikter inom professionen. De yngsta flickorna som inte vuxit färdigt blir ännu kortare om de får östrogen. Motståndarna anser också att östrogenbehandling ger patienten en falsk känsla av att ha tillfrisknat, ofta för tidigt och möjligen med ökad risk för återfall. Spontan återkomst av menstruationerna är en viktig signal att anorexin är över. Denna milstolpe i behandlingen av anorexia nervosa elimineras vid östrogenbehandling.

När sker spontan återkomst av menstruationer? Enligt mångas kliniska erfarenhet sker detta ungefär vid samma vikt som då amenorrén inträffade. I en studie hade 86 procent återfått menstruationer inom 6 månader efter uppnådd normalvikt [9].

Rekommendationer angående östrogenbehandling. Följande rekommendationer gäller för behandling med östrogen:

- Aldrig till korta flickor som fått anorexi prepubertalt.
- Kan möjligen övervägas till fullvuxna kvinnor som är på stadig väg att tillfriskna.
- Behandling med antikonceptionell effekt, t ex p-piller, kan ibland rekommenderas. Tillfrisknandet på hypotalamus- och hypofysnivå maskeras av anorexibehandlingen, och en oplanerad graviditet kan sluta i en tragedi för både mor och barn.

Benskörhet

Energibristen och hormonrubbingarna medför att nedbrytningen av ben, framför allt trabekulärt ben, går fortare än uppbyggnaden. Låga nivåer av könshormoner, DHEA (dehydroepiandrosteron) och IGF-I samt höga kortisolnivåer verkar för att benskörhet uppstår. Tillräcklig tillgång på kalcium, högt osteoprotegerin (receptor för TNF [tumörnekrosfaktor], vilken hämmar bennedbrytning) [10], mat och fysisk aktivitet verkar för en bättre benuppbyggnad. Östrogensubstitution har ingen effekt under pågående anorexi [9, 11].

Benskörheten vid anorexi kan bli mycket allvarlig och är troligen inte helt reversibel, patienten »missar« delar av den viktigaste tiden i livet för benuppbyggnad (tonåren och upp till 25–30-årsåldern). Mest utsatta är patienter som fått anorexi tidigt i livet och som haft en lång sjukdomsduration med många års amenorré. Den kliniska handläggningen bör ske enligt följande:

- Förloppet följs med bentäthetsmätningar, DEXA (dual X-ray absorptiometry), med start efter 6 månaders amenorré.
- Behandlingen inriktar sig i första hand på att återställa normalt energiintag.
- Eventuellt kan extra tillskott av kalcium, cirka 0,5–1 g/dag och 400–800 IE vitamin D₃ ges.
- Fysisk träning med viktbelastande aktivitet kan övervägas.

Behandling med bisfosfonater rekommenderas inte, eftersom den inte är tillräckligt prövad på unga individer och har en potentiellt teratogen effekt. Preparaten medför dessutom en risk för esofagit och är därför kontraindicerade vid kräkningar.

Studier av behandling med IGF-I och DHEA pågår och kan eventuellt bli viktiga hjälpmedel i en framtida behandling.

Gastrointestinalkanalen

Flertalet patienter med anorexia nervosa har störd funktion av gastrointestinalkanalen, vilket ofta medför ökade symtom från »magen« när patienten börjar äta igen [12]. Behandlande

II Fakta

Följder av hypofosfatemi

- Minskad förmåga att bilda adenosintrifosfat (ATP), vilket ger en energibrist på cellnivå.
- Låg ATP aktivitet leder till ackumulering av kalcium, natrium och vatten i cellen.
- Minskad förmåga hos erytrocyterna att bilda 2,3-difosfoglycerat.
- Låg halt av 2,3-difosfoglycerat leder till försämrad förmåga att avge syre till perifer vävnad.

läkare bör därför informera patienten om dessa förhållanden så att inte en förtroendekris uppstår och patienten slutar äta. Förstoppning är ett mycket vanligt förekommande problem som uppkommer på grund av nedsatt tarmmotilitet, lågt intag av vätska, lågt fiberintag etc. Ibland behöver patienten hjälp med tarmreglerande medel, t ex laktitol och makrogol. Dessa medel ska initialt sättas in i låg dos för att undvika biverkningar som ökad flatulens och buksmärter. Gastroesofagal reflux förekommer och kan behandlas med protonpumpshämmare under en kortare tid. Colon irritabile ses ofta och är ett uttryck för den störda tarmmotorik som är en följd av svälten.

De vanligaste patologiska fynden är förlängd halveringstid av ventrikelns tömning, förlängd passagetid genom tunntarmen, villusatrofi av tunntarmens slemhinna, hämmad gastrokologisk reflex och sänkt tonus av glatta muskelaktiviteten i kolon.

Levern påverkas av svält, och en del patienter utvecklar förfetning, s k non alcoholic steatohepatitis (NASH). Detta ger ofta en förhöjning av leverenzymerna ASAT och ALAT i plasma. Leverns funktion är dock som regel inte påverkad. Den gängse uppfattningen är att levervävnaden normaliseras när kroppsvikten normaliseras.

Nutritionsbehandling

Patienten ska stimuleras till att i första hand inta normal föda fördelad på sex måltider (frukost, lunch, middag och tre mellanmål). Målsättningen är att patienten ska öka i vikt med cirka 0,5 kg i veckan. Energiintaget ska höjas successivt till det normala eller vid behov för en tid över det normala så att kroppsvikten normaliseras och på sikt även längden för de patienter som inte växt klart. Födans innehåll av energi ska fördelas mellan protein, fett och kolhydrater enligt svenska näringsrekommendationer för friska individer. Detta innebär cirka 10–15 procent energi från protein, 30 procent från fett och 55–60 procent från kolhydrater. Ibland har patienten svårt att äta normal mat, och då kan näringsdrycker vara ett alternativ för att få tillräcklig energimängd.

När är svälten så svår att patienten måste akutbehandlas med t ex sondnäring eller total parenteral nutrition? De flesta anser att om patienten har bradykardi (<35–40 slag/min) och kroppstemperatur under 35,5–36°C finns risk för komplikationer och att detta bör föranleda inläggning på sjukhus för nutritionsbehandling [2]. Enteral nutrition i form av sondnäring med nasogastrisk sond och enteral pump alternativt bolusmatning går att genomföra i de flesta fall och erbjuder, enligt vår bedömning, större fördelar för patienten jämfört med total parenteral nutrition. Föda i tarmen stimulerar bl a till tarmslemhinnans återtillväxt.

Återuppfödningssyndrom

En allvarlig komplikation till nutritionsbehandlingen och

svält är återuppfödningssyndrom («refeeding syndrome») [13]. Tillförsel av näring till allvarligt undernärda individer kan ge upphov till akuta, livshotande komplikationer på grund av hjärtsvikt, nedsatt respiration samt hematologisk och neurologisk dysfunktion. Syndromet kännetecknas av snabb sänkning av halterna av kalium, magnesium och fosfat i serum [14].

Tillståndet uppstår eftersom individen vid svält har låga lager av fosfat och när kolhydrater/glukos tillförs ökar insulinsekretionen, vilket medför ett skifte av fosfat och kalium från extracellulära till intracellulära rummet. Följden av hypofosfatemi blir dramatiska för cellens energiförsörjning (Fakta), vilket i sin tur leder till de allvarliga komplikationerna [15]. Om fosfat i serum är lägre än 0,32 mmol/l bör man tillföra fosfat intravenöst [15, 16]. Peroral supplementering ska alltid ges vid serumkoncentration av fosfat <0,65 mmol/l [14, 15]. En lämplig dos för peroral supplementering med fosfat är 30–60 mg/kg kroppsvikt/dygn fördelat på 3–4 gånger per dygn [16].

För att försöka undvika komplikationerna bör man initialt tillföra patienten inte mer än 20–30 kcal/kg kroppsvikt/dygn, dvs cirka 800–1 200 kcal/dygn [2, 16]. Energittillförseln höjs sedan med 200–300 kcal/dygn var 2–4 dygn [2, 15]. Serumhalten av elektrolyter, fosfat, och magnesium bör följas dagligen under första veckan av nutritionsbehandlingen [16].

Prognos

Om patienten normaliserar sin vikt är prognosen god vad gäller de flesta somatiska komplikationer. Hormonavvikelseerna kan normaliseras relativt snabbt. Vid mångårig uttalad anorexia nervosa, speciellt vid debut i unga år, förlorar patienterna i längdtillväxt och blir kortare än förväntat. I en 10-årsuppföljning av 48 kvinnor med anorexia nervosa (medelålder 24 år) fann man hirsutism hos 6 av kvinnorna. En majoritet av dessa 6 kvinnor hade även andra endokrinologiska besvär (primär amenorré, infertilitet och hämmad längdtillväxt), och 4 av kvinnorna hade haft lång duration av anorexia nervosa [17]. Diagnosen anorexia nervosa var ursprungligen ställd i samband med en screeningundersökning av skolbarn i Göteborg [18].

Vid uppföljningen hade 27 procent kvarstående ätstörning, men endast 6 procent hade kronisk anorexia nervosa, och 25 procent av kvinnorna hade aldrig sökt hjälp för sin ätstörning [19].

Totalt 36 av kvinnorna följdes upp 1 år senare, dvs cirka 11 år efter debuten, med bentäthetsmätning som visade osteopeni hos 12 och osteoporos hos 1 av kvinnorna [20]. Ett observandum är dock att i denna studie hade även friska kontroller hög andel osteopeni, 11 av 46. Det är idag oklart i vilken grad osteopeni är reversibel efter remission [21].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Råstam M. Anorexia nervosa in Swedish urban teenagers [dissertation]. Göteborg: Göteborgs universitet; 1990.
2. Fisher M, Golden NH, Katzman DK, Kreipe RE, Rees J, Schebendach J, et al. Eating disorders in adolescents: A background paper. *J Adolesc Health* 1995;16:420-37.
3. Ringskog S. Somatiska komplikationer vid anorexia och bulimia nervosa. *Läkartidningen* 1999;96:882-6.
4. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:115-72.
5. Swenne I, Larsson PT. Heart risk associated with weight loss in anorexia nervosa and eating disorders: risk factors for QTc interval prolongation and dispersion. *Acta Paediatr* 1999;88:304-9.
6. Al-Khatib SA, Allen LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289:2120-7.
7. Swenne I. Heart risk associated with weight loss in anorexia nervosa and eating dis-

- orders: electrocardiographic changes during the early phase of refeeding. *Acta Paediatr* 2000;89:447-52.
8. Morgan JF. Eating disorders and reproduction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39:167-73.
 9. Levine RL. Endocrine aspects of eating disorders in adolescents. *Adolesc Med* 2002;13(1):129-43.
 10. Misra M, Leslie AS, Miller KK, Herzog DB, Grindspon S, De Chen D, et al. Serum osteoprotegerin in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3816-22.
 11. Rome ES. Eating disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:353-77.
 12. Stacher G. Gut function in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Scand J Gastroenterol* 2003;6:573-87.
 13. Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:90-7.
 14. Häglin L. Hypophosphataemia in anorexia nervosa. *Postgrad Med J* 2001;77:305-11.
 15. Marinella MA. The refeeding syndrome and hypophosphatemia. *Nutr Rev* 2003; 61(9):320-3.
 16. Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, Shenker R. Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health* 2003;32:83-5.
 17. Wentz E, Gillberg IC, Gillberg C, Råstam M. Ten-year follow-up of adolescent-onset anorexia nervosa: physical health and neurodevelopment. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(5):328-33.
 18. Råstam M, Gillberg C, Garton M. Anorexia nervosa in a Swedish urban region: A population-based study. *Br J Psychiatry* 1989;155:642-6.
 19. Wentz E, Gillberg C, Gillberg IC, Råstam M. Ten-year follow-up of adolescent-onset anorexia nervosa: psychiatric disorders and overall functioning scales. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42(5):613-22.
 20. Wentz E, Mellström D, Gillberg C, Sundh V, Gillberg IC, Råstam M. Bone density 11 years after anorexia nervosa onset in a controlled study of 39 cases. *Int J Eat Disord* 2003;34(3):314-8.
 21. Katzman DK. Osteoporosis in anorexia nervosa: a brittle future? *Curr Drug Targets CSN Neurol Disord* 2003;2(1):11-15.

annons



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

This article presents an overview of somatic complications in anorexia nervosa in children and adolescents. Cardiovascular-, gastrointestinal-, and endocrine- complications are often observed as a consequence of starvation in anorexia nervosa. Prolongation of QT interval can cause fatal arrhythmias. Checking levels of serum electrolytes, phosphate and magnesium daily during initial phase of refeeding is necessary to avoid the Refeeding syndrome. The activity of the thyroid gland and the gonads is depressed. The patients will remain or return to a prepubertal status with poor growth and low levels of sex hormones. This, in addition to low IGF-I, low adrenal androgens and lack of energy, may result in subnormal development of bone density. If anorexia nervosa starts early in life and continues for many years there will not be a full recovery, resulting in osteoporosis and a decrease of final height. The other complications however have a good prognosis when food intake is normalised.

Jan Ejderhamn, Birgit Borgström, Elisabet Wentz

Correspondence: Jan Ejderhamn, Anorexicentrum, AB Mando, Box 4006, SE-141 04 Huddinge, Sweden jan.ejderhamn@neurotec.ki.se