

Helga Ágústa Sigurjónsdóttir, Jóhann Ragnarsson

HÁPRÝSTINGUR AF VÖLDUM LAKKRÍSS

INNGANGUR

Það er vel þekkt að óhóflegt lakkrísát getur leitt til natríum- og vökvasöfnunar, hækkads blóðþrýstings, lækkunar á kalíum og bælingar á renín-angíótensín kerfinu (1). Þetta sjúkdómsástand líkist mjög frumaldósterónheilkennum (primary aldosteronism). Talið er nægjanlegt að borða 100-200 gr af lakkrís á dag í aðeins eina viku til að fá fram lækkun á kalíum í blóði og bælingu á renínvirkni í plasma og blóðgildi aldósteróns í heilbrigðu fólki (2,3).

Lengi var talið að lakkrís ylli þessu með bindingu lakkríssýru (glycyrrhizic acid), og vatnssækinnu niðurbrotsefna hennar við viðtaka saltstera (1). Nýlegar rannsóknir benda hins vegar til að lakkrís komi í veg fyrir áhrif kortísól-oxídasa, sem er hluti af 11 β -hýdróxysteróid dehydrógenasa-kerfinu sem snýr kortísól í kortísón (1,4).

Háprýstingur af völdum lakkríss er fremur fátíður, en þar sem við höfum nýlega rekist á tvö tilfelli þótti okkur ástæða til að vekja athygli á þessum sjúkdómi.

SJÚKRATILFELLI I

Ung kona leitaði á slysideild Borgarspítalans vegna máttleysis í neðri útlimum. Þetta hafði verið áberandi undanfarna tvo daga en er hún vaknaði þennan morgun gat hún ekki stigið í fæturna og við komu á slysideild gekk hún ekki óstudd.

Undanfarna mánuði hafði þetta máttleysi farið vaxandi en auk þess hafði hún fundið fyrir almennum slappleika. Síðustu tvo mánuði hafði hún svo haft strengi í lærum framanverðum og rasskinnum.

Að öðru leyti hafði hún verið hraust og aldrei legið á sjúkrahúsi.

Frá lyflækningadeild Borgarspítalans. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Helga Ágústa Sigurjónsdóttir, lyflækningadeild Borgarspítalans, 108 Reykjavík.

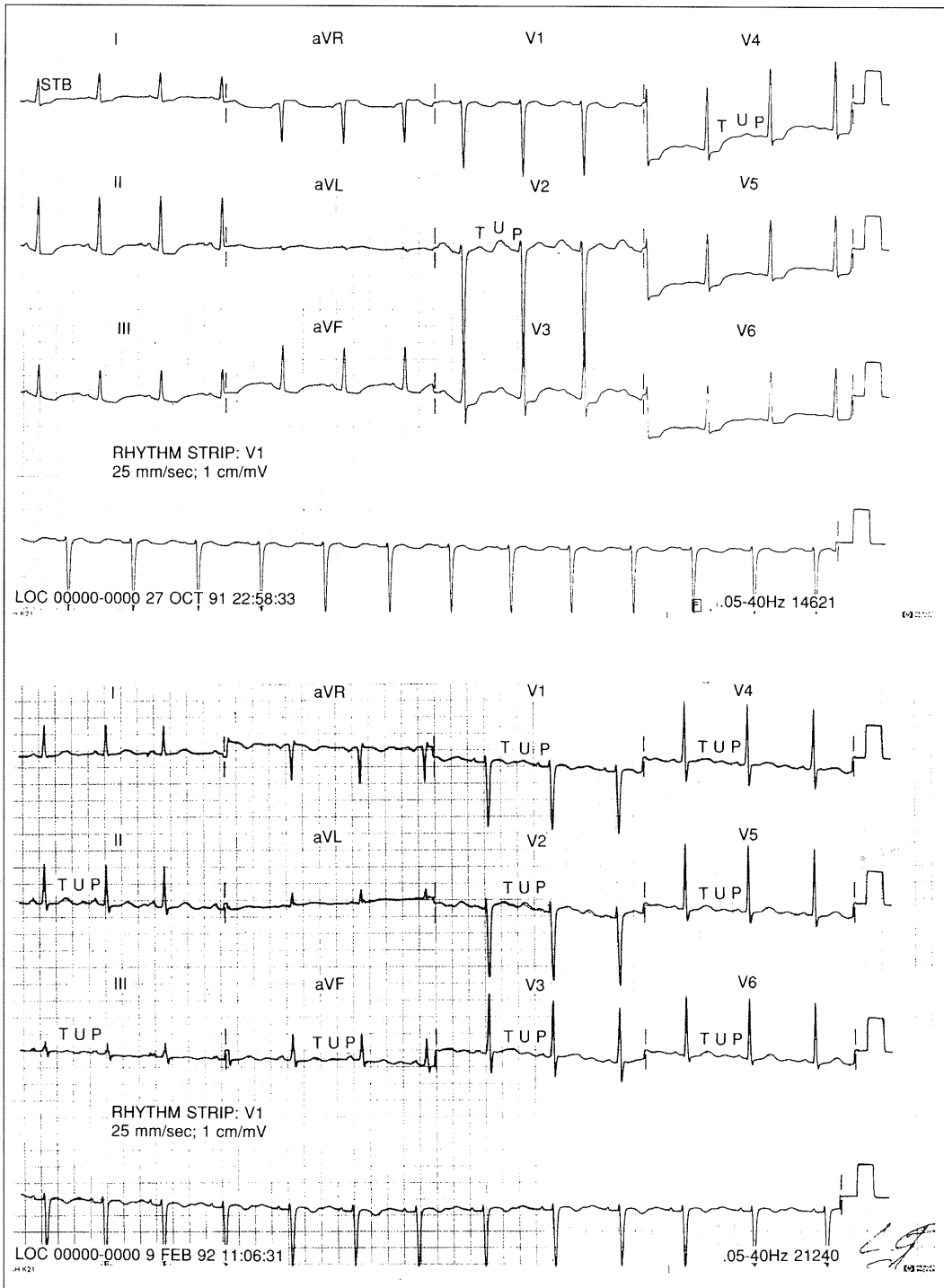
Sköðun: Hér var um að ræða háa og grannvaxna 25 ára gamla konu. Blóðþrýstingur mældist endurtekið 160/100 mmHg og pulslur 70/mín. Við taugasköðun var vægt minnkaður vöðvakraftur í efri útlimum en áberandi kraftminnkun í neðri útlimum aðallega lærvöðvum. Hún gat ekki staðið óstudd. Sinaviðbrögð voru öll dauf og hásinaviðbrögð voru ekki fyrir hendi. Húðskyn var alls staðar eðlilegt, sem og sköðun að öðru leyti.

Rannsóknir: Kalíum mældist mjög lágt eða 1,9 mmól/l, kreatínínasi 1940 U/l og renín < 1,5 mIU. Blóðgös sýndu efnaskiptablóðlýtingu (metabolic alkalosis) en að öðru leyti var blóðhagur eðlilegur (tafla). Hjartalínurit sýndi ST-lækkunir í öllum leiðslum og U-bylgju í V2, V4, V5 og V6 (mynd).

Gangur og meðferð: Í ljós kom að konan borðaði um það bil 200-300 gr á dag af svörtum lakkrís og tveimur dögum fyrir komu hafði hún keypt 800 gr af slíkum lakkrís sem hún neytti nánast ein. Hún neitaði uppköstum og megrun.

Tafla. Helstu blóðgildi úr ofangreindum sjúkratilfellum.

	Sjúkratilfelli I	Sjúkratilfelli II
Við innlögn:		
Blóðrauði 117-155 g/l	135	145
Natríum 137-147 mmól/l	143	138
Kalíum 3,6-5,0 mmól/l	1,9	2,8
Kalsíum 2,20-2,55 mmól/l	2,30	2,42
Kreatínín 44-110 míkromól/l	59	88
Kreatínín kínasi 26-123 U/l	1940	85
pH 7,36-7,44	7,50	7,49
Slagæða pO ₂ 80-100 mmHg	85	85
Fastandi Cortisól 198-711 nmól/l	270	387
Renín 10,5-77,0 mIU/l	<1,5	2,2
Aldósterón < 470 pmól/l	97	126
P-Kalíum mmól/l	34	24
Premur mánuðum síðar:		
Renín 10,5-77,0 mIU/l	33	ekki mælt
Aldósterón < 470 pmól/l	167	139



Mynd. Að ofan er hjartalínurit úr fyrra sjúkratilfellinu og að neðan er hjartalínurit þess síðara. U-bylgja sést greinilega í báðum ritum, en auk þess ST-T breytingar við alvarlegan kalíumbrest í efra ritinu.

Hún var nú lögð inn á lyfjadeild Borgarspítalans þar sem hún fékk kalíumvökva í æð og var sett í lakkrísbindindi.

Á fjórða degi innlagnar var kalíum komið í 4,0 mmól/l og kreatínkínasi 712 U/l og var hún þá útskrifuð en mætir reglulega í eftirlit.

SJÚKRATILFELLI II

Ung kona vaknaði um morgun með dofa umhverfis munn, stirðleika í höndum og með vöðvakippi í fingrum. Á meðan á þessu stóð var henni ekki þungt um andardrátt en upp á síðkastið hafði hún fengið hjartsláttarköst og ónot fyrir brjóstið.

Konan var nýflutt heim til Íslands frá einu Norðurlandanna. Hún hafði alltaf haft eðlilegan blóðþrýsting, líka á meðgöngu og hafði ekki sögu frá öndunarfærum þó hún hafi reykt í rúm sjö ár en væri nú hætt.

Sköðun: Hér var um að ræða 22 ára gamla konu með öndunartíðni 24/mín. Vöðvatitringur sást í thenarvöðvum beggja handa. Enginn vöðvaslappleiki eða reflexbreytingar voru fyrir hendi. Blóðþrýstingur mældist 160/100 mmHg og púls 75/mín. Að öðru leyti var sköðun eðlileg.

Rannsóknir: Blóðhagur var eðlilegur svo og flest önnur blóðgildi utan kalíum 2,8 mmól/l (tafla). Kortísól í blóði var eðlilegt eða 387 nmól/l (eðlilegt 198-711 nmól/l). Blóðgös sýndu efnaskiptablóðlýtingu. Hjartalínurit sýndi U-bylgju en var eðlilegt að öðru leyti (mynd).

Gangur og meðferð: Við nánari eftirgrennslan kom í ljós að konan hafði neytt verulegs magns af lakkrís frá því hún flutti heim um tveimur mánuðum áður og tveimur dögum fyrir innlögn hafði hún borðað sérstaklega mikinn lakkrís. Var hún þó nokkuð tvísaga í sinni sjúkrasögu.

Konan var lögð inn á lyfjadeild Borgarspítalans og eftir að hafa fengið tvo lítra af saltvatni lækkaði plasma aldósterón niður fyrir 60 pmól/l þannig að ekki var hér um frumaldósterónheilkenni að ræða.

Konan var þó áfram með háþrýsting og var sett á spíróólaktón 25 mg þrisvar á dag. Við það varð blóðþrýstingur eðlilegur svo og kalíum í blóði og var hún útskrifuð á þeirri meðferð á níunda degi innlagnar en

hefur síðan mætt í eftirlit á göngudeild. Blóðþrýstingurinn náðist þó niður og hætti hún fljótlega á spíróólaktón. Þremur mánuðum eftir útskrift var blóðþrýstingur 115/68 mmHg og kalíum 3,9 mmól/l.

UMRÆÐA

Háþrýstingur samfara kalíumbresti (hypokalemi) er einkennandi fyrir frumaldósterónheilkenni og skýrist af verkunarhætti aldósteróns. Aldósterón eykur viðnám æða og stuðlar þannig að háþrýstingi. Aldósterón eykur enduruppsog nýrna á natríum sem síðan leiðir til vægrar aukningar á natríum í blóði (hypernatremíu) annars vegar og hins vegar til aukins útskilnaðar á kalíum. Plasmarúmmálið eykst og stuðlar annars vegar að háþrýstingi og hins vegar að bælingu á renín-angiótensínkerfinu. Háþrýstingurinn einkennist með öðrum orðum af auknu viðnámi æða og auknu plasmarúmmáli. Kalíumbrestur sem hlýst af auknum útskilnaði í nýrum veldur síðan einkennum eins og vöðvaslappleika og jafnvel lömum, efnaskiptablóðlýtingu og ofsamigu (2).

Vöðvaslappleikinn er vegna vöðvafrumskemmdar (rhabdomyolysu), sem kalíumbresturinn veldur og leka þá vöðvafrumurnar enzýmum svo sem kreatínkínasa. Þannig fæst hækkun á kreatínkínasa í blóði eins og fram kemur í fyrra sjúkratilfellinu (5).

Frumaldósterónheilkennum fylgir háþrýstingur sem getur verið það hárt að af hljótist illvígur háþrýstingur, heilablóðfall eða hjartadrep. Nokkrar undantekningar eru á því að þessir sjúklingar hafi kalíumbrest þó flestar rannsóknir sýni að svo sé. Það er því talið að útilokun á frumaldósterónheilkennum ætti aðeins að fara fram á þeim sjúklingum sem hafi háþrýsting og kalíumbrest (2).

Algengasta orsök kalíumbrests samfara háþrýstingi eru hins vegar thiazíð þvagræsilyf. Allt að 10% sjúklinga á þessum lyfjum hafa kalíumbrest og aðeins fáir af þeim hafa frumaldósterónheilkenni. Hins vegar geta sjúklingar með sjúkdóminn fyrst haft kalíumbrest eftir að þeir byrja á thiazíðþvagræsilyfjum og því ætti að mæla kalíum hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með þeim lyfjum er hafin (2).

Í lakkrísorsökuðum háþrýstingi kemur fram sjúkdómsástand sem líkist frumaldósterónheilkennum en hefur bæði bælda plasma aldósterón og renínvirkni, í mótsetningu við hátt aldósterón í frumaldósterónheilkennum (2).

Renín-angiótensínkerfið: Epstein et al rannsökuðu nokkra einstaklinga sem höfðu nýtt lakkríss í langan tíma og í ljós kom að renín-aldósterón kerfið var bælt á meðan neyslan stóð yfir, en eðlileg starfsemi komst á tveimur til fjórum mánuðum eftir að lakkrísneysla var hætt (1).

Í rannsókn á sjötugum karlmanni sem hafði nýtt lakkríss reglulega í fjögur til fimm ár reyndist hið óvirkjaða renín-angiótensínkerfi vera bælt í nærri fjóra mánuði eftir að lakkrísáti var hætt. Þessi langvarandi bælingaráhrif líkjast mikið þeim áhrifum sem verða við fjarlægingu á aldósterónframleiðandi kirtilæxli, sem framkallar svipað ástand af langvarandi umframmagni saltstera. Fyrir rannsóknina var kalíum- og spírónólaktónmeðferð sjúklingsins viðeigandi þar sem hann hafði þá lakkrísorsakaða ofgnótt saltstera sem sennilega viðhélt renín-angiótensínkerfinu í lítilli starfsemi. Þegar spírónólaktón- og kalíummeðferðinni var haldið áfram án lakkríss urðu hins vegar áhrif spírónólaktóns á renín-angiótensínkerfið mótstöðulaus og leiddu til örvunar sem sýndi að kerfið gat svarað kröftugu áreiti. Hvort bein örvun með angiótensín II hefði framkallað svona svar er óvíst. Í umræddum sjúklingi hélst renínvirknin í plasma lág eftir útskrift og fyrir meðan normalgildi í fjóra mánuði, sem sýndi fram á bælingu. Þessi niðurstaða var studd af hinu lága aldósterón-gildi í þvagi á þessum tíma (1).

11 β -hydroxysteroid dehydrogenasi (11 β -OH dehydrog.): Nýjustu rannsóknir benda til að verkun lakkríss sé fölgín í blokkun á kortísól-oxidasa sem er hluti af 11 β -OH dehydrogenasakerfinu sem snýr kortísól í kortísón. Því verði uppsöfnun á kortísól í nýrunum en það hefur sömu sækni í saltsteraviðtakana og aldósterón. Kortísón hefur hins vegar mun minni sækni í þá. Umfang þessarar blokkunar er svo unnt að mæla með því að mæla hlutfall niðurbrotsefna kortísóns miðað við niðurbrotsefni kortísóls í þvagi. Við lakkrísát er magn kortísóls í blóði

eðlilegt svo og heiladingulsnýrnaöxullinn þó að helmingunartími kortísóls sé lengdur (1).

Það sem staðfestir að lakkrís bælir eðlilegt niðurbrot kortísóls er að í fyrsta lagi verður aukinn útskilnaður kortísóls (1,6), í öðru lagi mælist aukið magn óbundinna niðurbrotsefna kortísóls í hlutfalli við heildarniðurbrotsefni kortísóls í þvagi (1) og í þriðja lagi mælist minna þvaghlutfall af niðurbrotsefnum kortísóns miðað við niðurbrotsefni kortísóls (1).

Í áður nefndri rannsókn á sjötugum karlmanni sem hafði borðað lakkrís reglulega í fjögur til fimm ár reyndist hann hafa auk bælingar á renín-angiótensínkerfinu, bælda 11 β -OH dehydrogenasavirkni sem ásamt mörgum elektrólýtatrufnunum héldu áfram í nærri tvær vikur eftir að lakkrísáti var hætt.

Útskilnaður hans á lakkríssýru minnkaði hægt á þessum sömu tveimur vikum. Þannig að hin langvarandi bæling á virkni 11 β -OH dehydrogenasa virtist vera vegna áframhaldandi verkunar lakkríssýru, því eftir því sem lakkríssýra féll í þvagi minnkaði bæling á virkni 11 β -OH dehydrogenasa (1).

Þessar niðurstöður undirstrika það að hraði bata er mismunandi í tveimur enzýmkerfum sem bælast með langtímaneyslu lakkríss. Virkni 11 β -OH dehydrogenasa var bæld í tvær vikur eftir að lakkrísáti lauk. Öfugt við þetta hélst virkni renín-angiótensínkerfisins lág í nokkra mánuði eftir að lakkrísáti var hætt. Þessi langvarandi bæling á renín-angiótensínkerfinu sýnir fram á mátt lakkríseitrunar og undirstrikar mikilvægi þess að hafa lakkrís í huga og mögulega aðra þætti eða lyf sem hafa áhrif á virkni 11 β -OH dehydrogenasa sem orsök fyrir háþrýstingi með lág reníngildi (1).

Lengi var talið að verkun lakkríss væri með bindingu lakkríssýru við saltsteraviðtakana. Það sem mælir hins vegar gegn þessu er að sækni lakkríssýru í þessa viðtaka er aðeins 0,01% af sækni aldósteróns í þá. Þar að auki hefur komið í ljós að lakkríssýra hefur ekki saltsteraáhrif í sjúklingum með Addisons sjúkdóm eða í rottum þar sem nýrnahettur hafa verið fjarlægðar nema kortísón eða hýdrókortísón sé gefið samtímis (1).

Uppvinnsla: Við uppvinnslu á lakkrísorsökuðum háþrýstingi hefst nálgun

greiningarinnar á því að finna kalíumbrest og efnaskiptablóðlýtingu í blóði. Þá er eins og alltaf mikilvægt að taka góða sjúkrasögu og muna eftir að spyrja um lakkrísneyslu. Lág gildi aldósteróns og reníns í plasma benda á greiningu sem staðfestist þegar lakkrísneyslu er hætt og háþrýstingur hverfur. Hins vegar má af ofanrituðu sjá að aðalatriði greiningarinnar felst í mælingu á niðurbrotsefnum kortísóls og kortísóns í þvagi og á þá hlutfall óbundinna niðurbrotsefna kortísóls að vera aukði í samanburði við heildarniðurbrotsefni kortísóls. Auk þess á hlutfall niðurbrotsefna kortísóns miðað við niðurbrotsefni kortísóls í þvagi að vera minna. Enn sem komið er, er þó ekki hægt að mæla þessi niðurbrotsefni í þvagi hér á landi.

Framvinda: Flestir sjúklingarnir læknastr við lakkrísbindindi en sumir þurfa tímabundnar kalíumgjafir og jafnvel blóðþrýstingslækkandi lyf.

Þremur mánuðum frá útskrift hafði fyrri sjúklingurinn enn haldið lakkrísbindindið og hafði eðlilegan blóðþrýsting 120/80 mmHg, kalíum 4,5 mmól/l og blóðgildi reníns var orðið eðlilegt eða 33,0 mIU/l og blóðgildi aldósteróns 167 pmól/l.

Þremur mánuðum frá útskrift hafði síðari sjúklingurinn einnig haldið lakkrísbindindið og hafði blóðþrýsting 115/68 mmHg og púls 68. Kalíum mældist 3,9 mmól/l og blóðgildi aldósteróns 139 pmól/l.

NIÐURLAG

Til gamans má geta að lakkrísorsakaður háþrýstingur hlýst ekki einungis af því að neita lakkríss reglulega í formi sætinda því lakkríssýra finnst einnig í munntóbaki. Dæmi um slíkt var 85 ára gamall maður sem hafði tuggið átta til tólf poka (85 gr hver poki) af munntóbaki daglega í 50 ár og kyngdi alltaf munnvatninu en spýtti aðeins vel tuggðu tóbakinu út úr sér. Gamli maðurinn hafði öll einkenni lakkrísorsakaðs háþrýstings, svo sem blóðþrýsting 160/110 mmHg, kalíumbrest, efnaskiptablóðlýtingu, lækkað blóðgildi reníns og aldósteróns og áberandi U-bylgju í hjartalínuriti. Einkenni hans voru líka áberandi vöðvaslappleiki í proxímalvöðvum útlíma. Gamla manningu versnaði alltaf aftur eftir útskrift af spítalanum þar til hann fluttist til dóttur sinnar sem bannaði honum munntóbaksneyslu (7).

Af ofanrituðu má sjá að mikilvægi lakkríssýru sem orsakar kalíumbrest í sjúklingum með háþrýsting og lágt blóðgildi reníns verður varla dregið í efa og ætti í tímann ráð að verða auðvelt að greina, þegar við getum farið að mæla niðurbrotsefni kortísóns og kortísóls í þvagi.

SUMMARY

Two cases of liquorice induced hypertension are described. In both cases neurological symptoms were present with a paraparesis in one of the cases. Both had hypertension, hypokalemia, metabolic alkalosis, low plasma renin and U-wave in the electrocardiogram. Relation between symptoms and signs and the cause of it is discussed and strong resemblance with primary hyperaldosteronism mentioned. New and old theories of how liquorice induces this condition are discussed. Liquorice induced hypertension is rare but important to remember since the prognosis is good when liquorice consumption is stopped.

HEIMILDIR

1. Farese RV, Biglieri EG, Shackleton CHL, Irony I, Gomez-Fontes R. Licorice-induced hypermineralocorticoidism, *N Engl J Med* 1991; 325: 1223-7.
2. Kaplan NM. *Clinical hypertension*. 3d ed. Baltimore/London: William & Wilkins, 1982: 292-314.
3. Epstein MT, Espiner EA, Donald RA, Hughes H. Effect of eating licorice on the renin-angiotensin aldosterone axis in normal subjects. *Br Med J* 1977; i: 488-90.
4. Edwards CRW, Burt D, McIntyre MA, et al. Localisation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-tissue specific protector of the mineralocorticoids receptor. *Lancet* 1988; ii: 986-9.
5. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 12th ed. California: Lange Medical Publication, 1983: 516.
6. Stewart PM, Valentino R, Wallace AM, Burt D, Shackleton CHL, Edwards CRW. *Lancet* 1987; ii: 821-4.
7. Blachely JD, Knoche JP. Tobacco chewer's hypokalemia: Licorice revisited. *N Engl J Med* 1980; 302: 784-5.