

EXPERTNÍ PANEL PRO HYPERTYREÓZU KOČEK



Expertní panel společnosti LABOKLIN se zabývá širokou škálou klinicky relevantních otázek. K tématu hypertyreózy koček se sešli čtyři specialisté v oboru endokrinologie a jeden chirurg, aby se s námi podělili o své odborné zkušenosti.

Diskuse se zúčastnili následující odborníci: **Prof. Dr. Felicitas Boretti**, Dipl. ACVIM, Dipl. ECVIM-CA, vedoucí oddělení endokrinologie, Klinika medicíny malých zvířat, Vetsuisse Faculty,

University of Zurich; **Dr. Katarina Hazuchova**, PhD, Dipl. ECVIM-CA, vedoucí lékařka interní medicíny, Klinika malých zvířat, Justus Liebig University Giessen; **Prof. Dr. Mirja Nolff**, Dipl. ECVS, vedoucí oddělení chirurgie měkkých tkání a onkologické chirurgie, Klinika chirurgie malých zvířat, Vetsuisse Faculty, University of Zurich; **PD Dr. Astrid Wehner**, Dipl. ECVIM-CA, vedoucí lékařka interní medicíny se zaměřením na endokrinologii, Ludwig Maximilian University of Munich; **PD Dr. Florian**

Zeugswetter, vedoucí oddělení endokrinologie, Univerzitní klinika malých zvířat, University of Veterinary Medicine Vienna.

Než se budeme věnovat diagnostice a terapii, stručně si připomeneme vývoj hypertyreózy u koček. PD Dr. Zeugswetter vysvětluje, že normální štítná žláza kočky obsahuje subpopulaci tyreocytů s vysokým růstovým potenciálem. Pokud jsou tyto buňky stimulovány určitými vnějšími faktory, dochází k hyperplazii. Hyperplastické buňky následně začnou proliferovat autonomně a adenomatózní hyperplazie postupně přechází v adenomy a ve vzácných případech až v adenokarcinomy.

Přesné spouštěče adenomatózní hyperplazie nejsou známy. Prudký nárůst počtu případů od prvního popisu tohoto onemocnění v roce 1977 však naznačuje významnou roli faktorů prostředí. Mezi faktory, které byly v řadě studií spojeny s tímto onemocněním, patří chov koček výhradně v interiéru, krmení konzervovanou stravou, rybí diety, výrazné kolísání obsahu jódu v krmivu, kočičí stelivo a flavonoidy (např. obsažené v sóji). Za možné rizikové faktory jsou považovány také polyfenoly, zejména bisfenol A (BPA), a polybromované difenylethery (PBDE) přítomné v potravě, pitné vodě nebo životním prostředí.

PD Dr. Zeugswetter následně shrnuje nejdůležitější klinické příznaky hypertyreózy koček. Mezi hlavní příznaky, které uvádí, patří úbytek tělesné hmotnosti navzdory dobrému apetitu, polyurie/polydipsie, zanedbaná srst, výrazný neklid a zvýšená vokalizace. Časté jsou také gastrointestinální příznaky, jako je zvracení a průjem; někdy může být průjem dokonce jediným klinickým projevem onemocnění.

To okamžitě vyvolává otázku: které méně typické příznaky bychom neměli přehlédnout?

Dr. Katarina Hazuchova upozorňuje, že kočky s hypertyreózou mohou vykazovat výraznou slabost spojenou s ventroflexí krku. Na hypertyreózu bychom měli pomyslet také v rámci diferenciální diagnostiky u případů polypnoe, protože ta může odrážet zvýšenou potřebu kyslíku. Stejně tak by měla být funkce štítné žlázy vždy vyšetřena u koček s nově vzniklým srdečním šelestem nebo jinými známkami srdečního onemocnění. Totéž platí pro kočky s epileptiformními záchvaty nebo náhle vzniklou slepotou.



PD Dr. Astrid Wehner zdůrazňuje, že srdeční změny vyvolané hypertyreózou často nejsou zpočátku klinicky významné a po úspěšné léčbě hypertyreózy se mohou opět normalizovat. K jejich posouzení mohou být užitečné srdeční biomarkery, jako jsou (NT-)proBNP nebo troponin I. Pokud se jejich hodnoty později nesnižují ani při dobře kontrolované hypertyreóze, mělo by být provedeno

kardiologické vyšetření s cílem přesněji klasifikovat případné základní srdeční onemocnění a v případě potřeby jej léčit.

Laboratorní změny, které mohou naznačovat přítomnost hypertyreózy, popisuje Prof. Dr. Felicitas Boretti. Vysvětluje, že u koček se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů a odpovídajícími klinickými příznaky by měla být hypertyreóza zahrnuta do diferenciální diagnostiky. Zvýšené mohou být jak ALP (alkalická fosfatáza), tak ALT; v praxi je častěji zvýšena ALT, která však zůstává nespecifickým nálezem, zatímco zvýšení ALP je pro hypertyreózu typičtější.

Zvýšené hodnoty ALP a fosforu v kombinaci s normálními renálními parametry lze vysvětlit zvýšenou aktivitou kostně specifických izoenzymů, která odráží zvýšený kostní metabolismus (zvýšený kostní obrát). Pokud jsou tyto nálezy spojeny s odpovídajícími klinickými příznaky, měly by vést k cílenému vyšetření funkce štítné žlázy.



Ve většině případů je **diagnóza** stanovena na základě zvýšené koncentrace celkového T4 v séru. PD Dr. Florian Zeugswetter se věnuje otázce, jak věk kočky ovlivňuje referenční rozmezí této hodnoty.

U koťat jsou koncentrace T4 fyziologicky velmi vysoké a s věkem postupně klesají. U koček ve věku přibližně 1 až 9 let lze obecně použít standardní referenční rozmezí.

U starších koček však mohou být referenční intervaly nastaveny poněkud níže. Některé laboratoře to zohlednily použitím nižší horní hranice referenčního rozmezí, protože hypertyreóza je především onemocněním starších koček. Při interpretaci výsledků T4 je proto třeba vždy zohlednit jak věk kočky, tak horní hranici referenčního rozmezí dané laboratoře.

To vyvolává otázku, jak často mají kočky s hypertyreózou stále koncentraci T4 v rámci referenčního rozmezí. Prof. Dr. Felicitas Boretti upozorňuje, že k tomu může docházet zejména v časných stádiích onemocnění. Pokud je koncentrace T4 zvýšena pouze mírně, mohou přirozené výkyvy způsobit její dočasný návrat do referenčního rozmezí, přestože se obvykle nachází v jeho horní části. Také netyreoidální onemocnění (non-thyroidal illness, NTI) může snížit koncentraci T4 natolik, že se dočasně dostane zpět do referenčního rozmezí.

V případech **nejasných výsledků** doporučuje PD Dr. Florian Zeugswetter opakovat měření T4 za 2–4 týdny. Pokud existuje silné klinické podezření na hypertyreózu, ale hodnota T4 se nachází v horní části referenčního rozmezí, může být užitečné stanovení volného T4 (fT4), endogenního TSH a reverzního T3 (rT3).

Je však nutné zohlednit omezení těchto parametrů: fT4 může být zvýšen také u netyreoidálních onemocnění (NTI), a proto je relativně nespecifický; koncentrace TSH v rámci referenčního rozmezí nebo nad ním činí hypertyreózu velmi nepravděpodobnou, avšak

nedetekovatelně nízké hodnoty TSH se mohou vyskytovat také u zdravých koček; reverzní T3, neaktivní metabolit T4, se u hypertyreózy spolehlivě zvyšuje, přesto jsou stále zapotřebí další studie k úplnému objasnění jeho diagnostického významu. Pokud ani tyto pokročilé parametry nepřinesou jednoznačný výsledek, dalším krokem v diagnostickém postupu je T3 supresní test, nebo ještě lépe scintigrafické vyšetření štítné žlázy.

Následně je položena otázka, kdy bychom měli místo benigní adenomatózní hyperplazie nebo adenomu pomýšlet na **karcinom štítné žlázy**. PD Dr. Astrid Wehner uvádí jako varovné příznaky rychle rostoucí solidní masy (pokud nejde o cystické změny) a také kočky, které je obtížné stabilizovat a vyžadují neobvykle vysoké dávky tyreostatické medikace. Dr. Katarina Hazuchova dodává, že se často jedná o pacienty, kteří trpí hypertyreózou delší dobu.

PD Dr. Florian Zeugswetter rovněž popisuje význam palpačního nálezu: benigní uzlíky bývají obvykle měkké a snadno pohyblivé, zatímco tuhé, špatně pohyblivé a větší změny více svědčí pro karcinom.

Bohužel však scintigrafie není pro definitivní rozlišení mezi benigními a maligními změnami tak spolehlivá, jak bychom očekávali.

Z hlediska **terapeutických možností** se následně otevírá otázka prognózy. PD Dr. Astrid Wehner zde uvádí povzbudivé výsledky. Celkově je prognóza příznivá, i když závisí také na věku kočky a samozřejmě na přítomnosti případných souběžných onemocnění.

Kurativní léčebné možnosti, jako je terapie radiojódem, jsou spojeny s výrazně delší dobou přežití, nižší mírou recidiv a

menším počtem nežádoucích účinků souvisejících s léčbou. Po terapii radiojódem je medián doby přežití přibližně 3,7 až 4,0 roku.

Ve srovnání s tím je prognóza při medikamentózní léčbě tyreostatiky méně příznivá. Ve studii zahrnující 47 koček dlouhodobě léčených thiamazolem/methimazolem byl medián doby přežití 2,0 roky.

Tento rozdíl lze vysvětlit několika faktory. Majitelé nemusí být po určité době schopni kočky pravidelně a dlouhodobě podávat medikaci, nebo se hypertyreózu již nemusí dařit dostatečně kontrolovat pouze pomocí léků. Při dlouhodobé léčbě tyreostatiky se také může vyvinout rezistence na léčbu. Kromě toho mohou adenomatózní změny v průběhu času progredovat až v karcinom.

Prof. Dr. Mirja Nolff uvádí hlavní indikace pro **tyreoidektomii**: kočky, které je obtížné stabilizovat; pacienti, u nichž není možné podávání medikace; kočky s nežádoucími účinky tyreostatik; kočky s velkými uzly; nebo případy s podezřením na karcinom.

Kritická situace nastává v případě, že je nutná oboustranná chirurgická excize a není možné zachovat příštítná tělíska. Jejich reimplantace není spolehlivě úspěšná, a proto je nutné počítat s rozvojem pooperační hypoparatyreózy. Po operaci by měla být velmi pečlivě monitorována koncentrace ionizovaného vápníku.

Další závažnou, ale vzácnou komplikací je paréza hrtanu. Prof. Dr. Nolff zdůrazňuje, že ve srovnání s terapií radiojódem dosahuje jednostranná tyreoidektomie horších výsledků při dosažení eutyreózy. Důvodem je skutečnost, že často bývají postiženy oba laloky štítné žlázy. Proto

doporučuje majitele koček informovat o tom, že jednostranný chirurgický zákrok ne musí vždy vést k úplnému vymizení klinických příznaků.

V takových případech může být nutné odstranit i druhý lalok štítné žlázy, pokud není dostupná terapie radiojódem. Případně vzniklá hypotyreóza je obvykle dobře zvládnutelná.

Otázkou, zda je možností léčby **dietní terapie**, se zabývá PD Dr. Astrid Wehner. Výrazné snížení příjmu jódu může dostatečně potlačit tvorbu hormonů štítné žlázy a umožnit dosažení eutyreózy. K dispozici je speciální dietní krmivo na předpis. Pouhé vyhýbání se krmivům s vysokým obsahem jódu (např. ryby a mořské plody) však není dostačující. Doba potřebná k dosažení eutyreózy se výrazně liší (28 až 180 dní). Dieta musí být dodržována přísně, kompletně a trvale. Bohužel právě toto bývá často důvodem selhání dlouhodobé léčby. Celkově mohou koncentrace T4 kolísat a v některých případech zůstávají zvýšené.

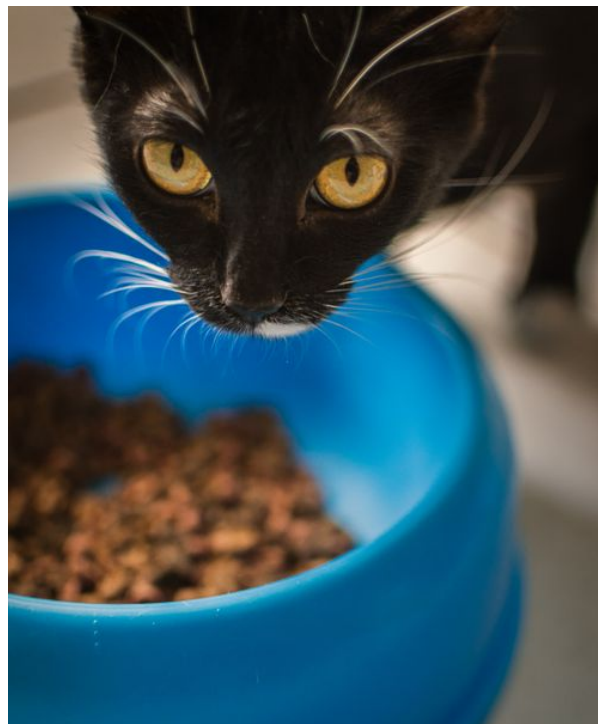
Tyreostatika zůstávají nejčastěji používanou možností léčby. Mezi veterinární přípravky s registrací patří karbimazol ve formě s prodlouženým uvolňováním a thiamazol (methimazol).

Prof. Dr. Felicitas Boretti vysvětluje, že pokus o podávání jednou denně je obecně možný. U koček s velmi vysokými výchozími hodnotami T4 však obvykle vede podávání dvakrát denně k rychlejší stabilizaci. Pokud koncentrace T4 klesnou příliš nízkou i při nízké celkové dávce, může být vhodné přejít na podávání jednou denně. Další možností je veterinárně registrovaný individuálně dávkovaný sirupový přípravek.

K léčbě pomocí transdermální masti jsou PD Dr. Astrid Wehner a PD Dr. Florian

Zeugswetter spíše zdrženliví. Tato forma léčby má několik nevýhod: účinná látka, která je teratogenní pro nenarozené děti, může snadněji přijít do kontaktu s majitelem; absorpce nemusí být vždy konzistentní a zbytky krému ve zvukovodu mohou dále ovlivňovat vstřebávání.

V budoucnu by v Německu mohla být dostupná mast s nosičem na bázi nanočástic a studie této technologie již probíhají.



PD Dr. Wehner se také věnuje vztahu mezi **hypertyreózou a funkcí ledvin**. U hypertyreózních koček dochází ke zvýšení cirkulujícího objemu krve a následně ke zvýšené renální perfuzi. To vede ke glomerulární hypertenzi, která může být doprovázena systémovou hypertenzí. Tento stav může poškozovat ledviny a/nebo přispívat k progresi již existujícího renálního onemocnění, protože může docházet také ke vzniku proteinurie.

Současně se v důsledku vyššího intraglomerulárního tlaku zvyšuje glomerulární filtrace, což vede k nižším

koncentracím markerů renální filtrace v krvi, jako jsou kreatinin a SDMA.

Je možné, že se onemocnění ledvin projeví až po normalizaci funkce štítné žlázy. Odborníci se shodují, že u koček, které jsou již v době stanovení diagnózy azotemické, by měla být léčba tyreostatiky zpočátku zahájena sníženou dávkou. Orientačně se jedná přibližně o polovinu standardní dávky, případně ještě méně v závislosti na závažnosti azotémie, aby bylo možné posoudit reakci ledvin na terapii.

Terapie radiojódem (RIT) je považována za optimální léčebnou možnost. Dr. Katarina Hazuchova vysvětluje, co je třeba zohlednit při odesílání pacienta na toto vyšetření a léčbu. Cena standardní terapie se pohybuje přibližně kolem 2000 € bez DPH a kočky obvykle zůstávají hospitalizované 5–7 dní. Před léčbou by mělo být provedeno kardiologické vyšetření; v některých centrech je vyžadováno také kompletní diagnostické vyšetření včetně ultrasonografie břicha. Podávání tyreostatik by mělo být ukončeno 7 dní před léčbou a dieta s omezeným obsahem jódu 14 dní předem. Po terapii radiojódem musí kočky zůstat výhradně v domácím prostředí po dobu čtyř týdnů. Pokud v domácnosti žijí těhotné ženy, kojící matky nebo kojenci či malé děti, nesmí s kočkou přijít do kontaktu. Kočky, u kterých lze očekávat potřebu intenzivní péče nebo které nejsou schopny udržet dostatečný příjem potravy, nejsou vhodnými kandidáty pro tuto léčbu.

Pokud jde o současné onemocnění ledvin, Dr. Katarina Hazuchova a PD Dr. Florian Zeugswetter se shodují: pokud bylo pomocí tyreostatik dosaženo eutyreózy a v daném okamžiku není přítomna závažná azotémie (kreatinin odpovídá maximálně stadiu IRIS 2), může být kočka vhodným kandidátem pro terapii radiojódem.

Výrazné zhoršení azotémie po RIT je velmi vzácné. Je však nezbytné zajistit, aby nedošlo ke vzniku hypotyreózy. Pokud se současně objeví azotémie nebo klinické příznaky hypotyreózy spolu s nízkými koncentracemi T4, měla by být zahájena suplementace levothyroxinem.

Monitorování léčby: kdy by měla následovat kontrola po zahájení terapie a jaká by měla být cílová hodnota T4? Dr. Katarina Hazuchova doporučuje u stabilních pacientů první kontrolu za 3–4 týdny. Vyšetření by mělo zahrnovat: kompletní krevní obraz, renální parametry, koncentraci T4 a klinické zhodnocení příznaků. Po dalších 3–4 týdnech by měla následovat další kontrola. Po dosažení stabilizace je obvykle dostačující monitorování každé 3–4 měsíce.

Prof. Dr. Felicitas Boretti volí odlišný přístup u koček, které jsou již při stanovení diagnózy azotemické, a doporučuje časnější kontrolní vyšetření již za 1–2 týdny. Také doporučuje stanovení TSH, aby nedošlo k přehlédnutí iatrogenní hypotyreózy (hodnota TSH by neměla stoupnout nad referenční rozmezí). PD Dr. Florian Zeugswetter stanovuje u azotemických koček odlišný cílový rozsah koncentrace T4: u koček bez azotémie je cílem koncentrace T4 ve střední části referenčního rozmezí nebo mírně pod ní. U pacientů s azotémií však může koncentrace T4 zůstat v horní části referenčního rozmezí.

Prof. Dr. Boretti potvrzuje, že načasování odběru krve vzhledem k podání tablety není významné. Kolísání koncentrací T4 během léčby tyreostatiky je dobře známé, ale neřídí se cirkadiánním rytmem a nesouvisí s dobou podání léku.

Zdůrazňuje však, že koncentrace T4 by měla být měřena v externí laboratoři se zajištěnou kvalitou. Interní (in-house) analyzátory jsou méně spolehlivé a

mohou vykazovat odchylky i v klinicky významných rozmezích koncentrací, což může vést k nesprávné interpretaci výsledků.

Ostatní odborníci s tímto hodnocením jednoznačně souhlasí.

Nakonec je krátce diskutována problematika **nežádoucích účinků** léčby. Dr. Katarina Hazuchova rozlišuje mezi nežádoucími účinky, které lze často pouze sledovat a „počkat, až odezní“, a těmi, které vyžadují okamžitý zásah.

Nejčastější jsou gastrointestinální nežádoucí účinky – pro majitele nepříjemné, ale obvykle pouze přechodné. Proto by o nich měli být majitelé aktivně informováni již na začátku léčby.

Může se také objevit mírné zvýšení jaterních enzymů; to je vzácné a může se normalizovat i při pokračující léčbě.

Naopak závažný pruritus a především poruchy krevního obrazu, jako jsou: hemolytická anémie,

neutropenie/leukopenie

a trombocytopenie, představují kritické komplikace – v těchto případech musí být léčba tyreostatiky ukončena.

Podle PD Dr. Astrid Wehner se tyto závažné nežádoucí účinky nejčastěji

objevují během prvního měsíce léčby a často v průběhu prvních tří měsíců. Volba perorální lékové formy jejich výskyt neovlivňuje. Transdermální přípravky však mohou být spojeny s menším výskytem gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Prof. Dr. Felicitas Boretti uzavírá diskusi uklidňujícím konstatováním: i změny v krevním obraze jsou po vysazení tyreostatik obvykle reverzibilní. Moderní veterinární přípravky s možností přesného nastavení dávkování umožňují optimální kontrolu koncentrací T4, což znamená, že závažné nežádoucí účinky jsou dnes pozorovány výrazně méně často.

Dr. Jennifer von Luckner