

Monitoring terapie hyperadrenokorticismu Vetorylem a diagnostika Addisonovy choroby: Jak na to bez Synacthenu?

ACTH stimulační test je považován za **zlatý standard v diagnostice Addisonovy choroby** a kontroly terapie pacientů s hyperadrenokorticismem léčeným Vetorylem (účinná látka trilostan). ACTH (Synacten), který se při ACTH stimulačním testu využívá, byl bohužel stažen z evropského trhu. Ačkoli výrobce Vetorylu v příbalovém letáku zdůrazňuje, že pečlivý monitoring ACTH stimulačním testem je nezbytný, musí se výše zmiňovaná diagnostika a kontrola terapie tomuto výpadku Synacthenu přizpůsobit. Pro organismus je nejkritičtější příliš **nízká koncentrace aldosteronu**, neboť to může pro pacienta znamenat až život ohrožující stav. Aldosteron je syntetizován a secernován z velké části nezávisle na regulačním okruhu ACTH - kortizol. Syntéza a sekrece jsou regulovány přes systém renin - angiotensin. Syntéza aldosteronu je blokována trilostanem nezávisle na systému renin – angiotensin. Výsledný deficit aldosteronu vede k hyperkalemii a z toho plynoucí bradykardii, hyponatremii, hypotonii, sníženému prokrvení ledvin s prerenální azotémií. Rozvíjí se tak **iatrogenní hypoadrenokorticismus**. Klinicky jsou tito pacienti nápadní apatií a ztrátou tělesné hmotnosti. Tyto, pro majitele, snadno pozorovatelné symptomy jsou nicméně zvláště na začátku terapie Vetorylem těžko interpretovatelné, protože především ztráta hmotnosti je žádoucí a apatie je pozorována také u mnohých pacientů s Cushingovou nemocí.

Kontrola terapie Vetorylem

Vedle parametrů měřitelných a posouditelných majitelem, jako **množství vypité vody, množství vyloučené moči, změny hmotnosti, apetit, zvracení a kvalita trusu, slabost nebo apatie**, by mělo být v monitorovacím schématu zahrnuto i **stanovení srdeční frekvence, kvality pulzu, stanovení CRT a stanovení kožního turgoru**.

Bazální kortizol

Jediné měření koncentrace bazálního kortizolu jako kontrola terapie Vetorylem je výrobcí tohoto přípravku považováno za nedostatečné. Může se ale stát, spolu s dalšími parametry, důležitým posuzovacím kritériem a může být rozhodující pro další postup během terapie. Protože kritickým při terapii Vetorylem je okamžik maximální suprese, **měly by být sledovány vzorky krve 2-5 hodin po podání Vetorylu. Kontrola bazální hladiny kortizolu by měla být provedena 10 dní, 28 dní, 12 týdnů a každé 3 měsíce po zahájení terapie**.

Bazální kortizol < 18 ng/ml

Pacient musí být pečlivě vyšetřen, především se musíme soustředit na klinické příznaky. **Jakmile se vyskytnou příznaky hypoadrenokorticismu** jako slabost, apatie, ztráta orientace nebo zvracení s inapetencí, průjem a další klinické obtíže, **musí být Vetoryl okamžitě vysazen**. Zkušenosti ukázaly, že i přes zjištěnou bazální hladinu kortizolu pod 18 ng/ml může být stimulovaná hodnota po podání ACTH v referenčním

rozmezí nebo dokonce i zvýšená. **Pokud je pacient bez klinicky příznaků** a nejsou pozorovány žádné jiné kritické změny v laboratorních hodnotách, **může být v léčbě Vetorylem opatrně pokračováno ve stejné dávce**. Pokud je klinický obraz nejasný nebo zkraslený jiným onemocněním, může být v takových případech smysluplné Vetoryl vysadit (nouzové, opatrné řešení).

Bazální kortizol >18ng/ml

Pokud pacient ukazuje zřetelné klinické zlepšení a dříve změněné laboratorní parametry se dostanou do normálního rozmezí, **pokračuje se v terapii ve stejné dávce**. U přetrvávajících klinických příznaků hyperadrenokorticismu jako PU/PD, přestože byl pes již 28 dní léčen adekvátní dávkou Vetorylu, **musí být vyloučeny další možné příčiny těchto klinických příznaků**. Po vyloučení infekce močových cest, diabetu mellitu nebo onemocnění ledvin může být dávka Vetorylu opatrně zvýšena. Další klinické příznaky Cushingovy nemoci, jako trunkální obezita, atrofie svalů nebo ztráta srsti, z pravidla potřebují **delší čas, než se upraví (několik měsíců) do normálních hodnot**. Poměr kortizol /kreatinin z ranní moče není vhodný test pro kontrolu terapie.

Další laboratorní parametry

Koncentrace elektrolytů

Změny koncentrace sodíku, draslíku a chloridů v séru poukazují na změny sekrece aldosteronu a mají být proto pečlivě hlídány, aby mohla být v pravý čas provedena úprava terapie. **Hyperkalémie se současnou hyponatrémií nebo pokles Na/K poměru pod 27** koreluje s rozvojem iatrogenního hypoadrenokorticismu.

Jaterní enzymy

Při terapii Vetorylem se očekává zlepšení dříve změněných jaterních parametrů. Pokud zlepšení chybí nebo se dokonce

markery jaterní zátěže horší (především stoupá koncentrace alkalické fosfatázy), můžeme přistoupit, při odpovídající vyšší koncentraci kortizolu, k úpravě dávky. **Pokud dochází při terapii Vetorylem ke zhoršení i dříve nezměněných jaterních parametrů**, je potřeba vyhnout se zvyšování dávky Vetorylu. **Měly by být vyšetřeny také jiné příčiny**, které mohou způsobovat změny jaterních parametrů (hepatopatie, pankreatopatie, kardiomyopatie).

Ledvinné parametry

Výrazně stoupající koncentrace kreatininu, a to i v rámci referenčního rozmezí, může u pacientů, kteří jsou léčeni Vetorylem, ukazovat na překročení optimální dávky a zvýšenou supresi (rozvoj iatrogenního hypoadrenokorticismu).

Krevní obraz

Stresový leukogram je kortizolem způsobená změna v bílém krevním obraze a zahrnuje leukocytózu z důvodu neutrofilie, lymfopenie, spolu s monocytózou za současné eosinopenie. **Rozvoj eozinofilie a absence leukocytózy se stresovým leukogramem** může rovněž korelovat s rozvojem iatrogenního hypoadrenokorticismu.

Addisonova nemoc

Jako hypoadrenokorticismus (Addisonova nemoc) je označován klinický projev nedostatečné produkce a sekrece glukokortikoidů případně mineralokortikoidů kůrou nadledvin.

Primární hypoadrenokorticismus (více jak 95% všech případů) klinicky dominuje ztrátou produkce všech hormonů kůry nadledvin. Zničení více než 90% tkáně vede k zastavení produkce a sekrece jak gluko- tak i mineralokortikoidů. Příčinou je imunitně zprostředkovaná destrukce kůry nadledvin (**idiopatická adrenokortikální atrofie**). **Řada imunitně zprostředkovaných onemocnění jako hypotyreóza, diabetes mellitus a**

hypoparatyroidismus je spojena s tvorbou protilátek proti kůře nadledvinek (**polyglandulární autoimunitní syndrom**). U pacientů s podezřením na hypoadrenokorticismus je proto vhodné měřit i parametry štítné žlázy (**T4, TSH**), diabetes mellitus (**glukóza, fruktozaminy, betahydroxybutyrát**) a příštítných tělísek (**ionizovaný vápník společně s PTH**). Především jsou postiženy **mladé až středně staré nekastrované feny** (2 měsíce až 6 let). Za rasově predisponované se považují dogy, portugalský vodní španěl, rotvajler, pudl, westhighland white teriér a soft coated wheaten teriér. Další příčinou primárního hypoadrenokorticismu je **zničení kůry nadledvin medikamenty**. U cca 5 % psů s **Cushingovou nemocí léčených mitotaniem** dochází ke kompletnímu ireversibilnímu zničení kůry nadledvinek. Glukokortikoidy a mineralokortikoidy musí být doživotně substituovány. **Také terapie trilostanem (Vetoryl) může způsobit nekrózu kůry nadledvin** s klinickým následkem Addisonovy nemoci. Další vzácné příčiny primárního hypoadrenokorticismu jsou oboustranná adrenalektomie a **destrukce kůry nadledvinek následkem tumoru, infarktu nebo amyloidózy**.

Sekundární hypoadrenokorticismus je způsoben sníženou produkcí a sekrecí ACTH s následnou atrofií kůry nadledvin a utlumením sekrece glukokortikoidů. Nejčastější příčina je trvalá **suprese ACTH sekrece hypofýzou v důsledku terapie glukokortikoidy, progesteronem nebo megestrol acetátem**. U této formy hypoadrenokorticismu zůstává **koncentrace mineralokortikoidů (aldosteron) téměř nezměněna**, protože jejich sekrece je jen málo regulovaná hormonem ACTH. Aldosteron je hlavní mineralokortikoid kůry nadledvin. Podporuje v ledvinách exkreci draslíku a stará se mimo jiné o reabsopci sodíku, chloridů a vody. Vzácně jsou **příčinou sekundární Addisonovy nemoci nádory hypofýzy a/nebo hypothalamu**.

Klinické příznaky Addisonovy choroby:

Symptomy onemocnění se zintenzivňují při stresu (psychická a fyzická zátěž, anestézie, chirurgie). Fáze, ve kterých se pacient jeví nemocný, se střídají s fázemi absolutního zdraví. Nedostatek kortizolu způsobuje **snížení tolerance stresu, inapetenci, vomitus, průjem, letargii, následkem jsou bolesti břicha**. Často se vyskytuje dočasné symptomatické zlepšení po veterinární aplikaci kortikosteroidů. Je-li navíc také přítomen nedostatek aldosteronu, dominují příznaky **hyperkalemie, letargie, hypovolemie, hypotenze a bradykardie, snížené prokrvení ledvin, slabosti a chvění svalů. Pacienti jsou náchylnější i k rozvoji pylorických vředů**. Dramatická formou je **Addisonská krize**, u které (následkem stresové situace) dochází k neadekvátnímu vyplavení glukokortikoidů a také k redukcí syntézy mineralokortikoidů. Pacienti mohou kolabovat, jsou bradykardičtí a vykazují slabý pulz. Bez odpovídající terapie tyto pacienti i umírají.

Laboratorně diagnosticky se u primárního hypoadrenokorticismu zjišťuje zvýšená endogenní koncentrace ACTH (>500 pg/ml). Naproti tomu psi trpící sekundárním hypoadrenokorticismem, vykazují velmi sníženou hodnotu koncentrace ACTH (<5 pg/ml). Pro stanovení ACTH musí být zaslána **chlazená nehemolyzovaná EDTA plazma!**

Laboratorně diagnostické informace:

Krevní obraz: Absence stresového leukogramu u nemocných a stresovaných zvířat vytváří podezření na hypoadrenokorticismus.

Biochemie: Upozorněním na Addisonovu nemoc je přítomnost **azotémie** jako následek sníženého prokrvení ledvin a klesající glomerulární filtrace. Zhoršené prokrvení ledvin je důsledek hypovolemie, hypotenze a redukovaného srdečního výdeje. Zvracení a průjem, ztráty vody ledvinami i nedostatečný příjem tekutin způsobují navíc výraznou prerenální azotémii. Normálně je specifická hmotnost moči při prerenální azotémii relativně

vysoká (>1030). U hypoadrenokorticismu ztrácí ledviny svou koncentrační schopnost a **specifická hmotnost moči klesá** (1,015 až 1,030). Ke zvýšené koncentraci močovin v krvi může přispívat také gastrointestinální krvácení.

Elektrolyty: Důležitý laboratorně diagnostický nález představuje **nízký poměr Na/K** v séru. Zdravý pes vykazuje poměr od >27:1 do 40:1, **u pacientů s Addisonovou nemocí je poměr sodíku k draslíku <27:1 (<25:1)**. Ovšem **až 10% všech psů** s primárním hypoadrenokorticismem má koncentraci sodíku nebo draslíku, která může spadat do referenčního rozmezí (**atypické onemocnění Addisonem**).

Hemolýza zvyšuje falešně koncentraci draslíku. Diferenciálně diagnosticky musí být vyloučena onemocnění, u nichž jsou rovněž očekávány změny v elektrolytech (např. **onemocnění jater, selhání ledvin, gastrointestinální onemocnění, ztráta krve, nádory**).

Zvýšení vápníku jako součást hypoadrenokorticismu je výsledkem snížené renální glomerulární filtrace, zvýšené tubulární reabsorpce a hemokoncentrace. V jedné studii prováděné na 40 psech byl **nejméně u 25%**

zvířat hypoadrenokorticismus příčinou hyperkalcémie. Příležitostně se nachází u psů s Addisonem **také snížená koncentrace albuminu** (u 6 až 39 % pacientů). Jako příčina se diskutují případné krvácení do střeva, snížená syntéza v játrech, ztráta ledvinami, snížená absorpce. Někteří pacienti s Addisonovou nemocí vykazují také **mírný vzestup AST a alkalické fosfatázy (ALP)**, možná jako následek sníženého srdečního výdeje a zhoršeného prokrvení tkáně.

Diagnostika bez ACTH stimulačního testu:

Stanovení ACTH (EDTA plazma) + Bazálního kortizolu:

Primární Addisonova nemoc: **vysoký ACTH + nízký bazální kortizol**

Sekundární Addisonova nemoc: **snížený ACTH + nízký bazální kortizol**

Elektrolyty: Hyponatremie (<135mmol/l), hyperkalemie (>5,5mmol/l), **poměr Na/K <27**

Krevní obraz: leukocyty ve fyziologickém rozmezí s neutropenií, lymfocytózou a eosinofilií. **Absence stresového leukogramu.**

Biochemie:

Azotemie, zvýšení fosfátu, hypoalbuminémie, **hyperkalcémie,** isosthenurie (1015-1030g/l).