

Vydané 01/2014, rev. jún 2017

Monitoring terapie prípravkom Vetoryl®, diagnostika Addisonovej choroby – diagnostická výzva a čo sme sa naučili z dočasne obmedzenej diagnostiky

ACTH stimulačný test je považovaný za zlatý štandard v diagnostike Morbus Addison a v kontrole terapie Cushinga prípravkom Vetoryl (účinná látka trilostan). ACTH (Synacthen®) nebol na trhu dostupný po dobu dvoch rokov do septembra 2014, diagnostika a terapia preto museli byť založené na iných metódach testovania. Bola zostavená schéma monitoringu, ktorá je dobre kombinovateľná s ACTH stimulačným testom. Pre diagnostiku Morbus Addison ostáva naďalej zlatým štandardom ACTH stimulačný test.

Trilostan sa pri Morbus Cushing používa na redukciu patologických koncentrácií tvoreného kortizolu. Trilostan inhibuje selektívne a reverzibilne enzýmový systém 3- β -hydroxysteroidizomerázy, čím zabraňuje tvorbe kortizolu, kortikosterónu a aldosterónu. Účinky príliš vysokej hladiny liečiva môžu byť preto mnohostranné a viesť až k Addisonovej kríze. Morbus Addison je insuficiencia kôry nadobličiek so zníženou, fyziologickej situácii neprispôsobenou, sekréciou hormónov kôry nadobličiek.

Na základe pleiotropných účinkov kortikosteroidov je odchýlka od fyziologickej schémy sekrécie spojená s mnohopočetnými zmenami metabolizmu. Ide o metabolizmus glukózy, bielkovín, tukov, imunitný systém, homeostázu minerálov (slabý mineralokortikoidný účinok na Na a K) a vápnika. Kortikosteroidy ovplyvňujú aj iné endokrinné systémy, ako napr. štítnu žľazu. To vedie k rôznorodým klinickým obrazom pri absolútnom alebo relatívnom znížení koncentrácie kortizolu. Z toho vyplýva chýbajúca rezistencia k stresu, vyčerpanie imunitného systému, spomalenie udržiavania homeostázy glukózy a tým energetického metabolizmu. Príliš nízka koncentrácia mineralokortikoidu aldosterónu, ktorý zabezpečuje v obličkách exkréciu draslíka a okrem iného je zodpovedný za reabsorpciu sodíka, chloridu a vody, môže viesť ku kritickému až život ohrozujúcemu stavu

pacienta. Aldosterón sa do veľkej miery syntetizuje a secernuje nezávisle od regulačného okruhu ACTH – kortizol. Syntéza a sekrécia sú riadené systémom renín – angiotenzín. Nedostatok aldosterónu, vzniknutý vykoľajením tohto systému, vedie k hyponatrémii, hypotónii, zníženiu perfúzie obličiek s prerennou azotémiou, hyperkalémii a následnej bradykardii. Klinicky sa títo pacienti prejavujú PÚ/PD, apatiou, všeobecnou slabosťou a znížením hmotnosti. Pri pacientoch, ktorí sú v terapii Vetorylom®, by sme mali na príznaky spojené s nadmernou supresiou majiteľa upozorniť. Tieto príznaky, aj keď sú majiteľom jednoducho rozpoznateľné, sú však, hlavne na začiatku terapie Vetorylom, ťažko interpretovateľné, keďže zníženie hmotnosti je žiaduce a apatiu pozorujeme u mnohých pacientov s Cushingom.

Kontrola terapie prípravkom Vetoryl®

Práca z LMU Munchen porovnáva kontrolu terapie Vetorylom pomocou ACTH stimulačného testu s posúdením úspešnosti terapie na základe klinických príznakov pacienta s použitím niekoľkých klinicko-chemických parametrov.

Ukázalo sa, že zmeny klinického stavu pacienta nekorelovali s výsledkami ACTH stimulačného testu. Optimálny výsledok stimulačného testu nesúvisel s uspokojivým klinickým obrazom a naopak. Toto je fakt, ktorý doposiaľ nebol v kontrole terapie braný do úvahy. Doposiaľ boli zmeny terapeutického schémy prevádzané predovšetkým na základe výsledkov ACTH stimulačného testu. Keďže mnohí majitelia z finančných alebo časových dôvodov neradi nechávajú svojim zvieratám v rámci kontroly terapie robiť ACTH stimulačný test, odporúča sa po dôkladnom zvážení kontrola terapie podľa klinických príznakov a len priamo na začiatku terapie, alebo neskôr pri podozrení na predávkovanie liečiva, kontrola ACTH stimulačným testom.

Popri parametroch, ktoré je schopný posúdiť a zmerať majiteľ (množstvo vypitej vody,

vylúčeného moču, zmeny hmotnosti, apetít, zvracanie, kvalita trusu, ako aj slabosť a apatia) by sme mali do schémy monitoringu zahrnúť srdcovú frekvenciu, kvalitu pulzu, čas kapilárneho plnenia a kožný turgor.

Nápomocné nám môže byť pravidelné vyplňanie protokolu, v ktorom budú uvedené parametre monitorované. Uľahčí nám posúdenie aktuálneho stavu pacienta v porovnaní so stavom pred zahájením terapie. Aby boli dáta čo najlepšie porovnateľné, mali by sme sa snažiť hodnotiť tieto parametre vždy za rovnakých podmienok.

Taktiež by sa mali pravidelne merať laboratórne parametre ako elektrolyty (sodík, draslík a ich pomer), pečeňové enzýmy a obličkové parametre. Tieto hodnoty nám podajú hodnotné informácie o úspešnosti nastavenia terapie, resp. nás môžu varovať pred život ohrozujúcimi odchýlkami.

Bazálny kortizol

Výrobca Vetorylu® udáva samotné meranie bazálnej hladiny kortizolu za nedostačujúci spôsob kontroly terapie. Spolu s ostatnými parametrami však môže byť dôležitým hodnotiacim kritériom rozhodujúcim o ďalšom terapeutickom postupe.

Nakoľko je čas maximálnej supresie pri terapii Vetorylom dôležitý, mal by sa dodržiavať čas odberu krvi 2-5 hodín po podaní tobolky.

Podľa údajov výrobcu resp. distribútora sa osvedčila nasledujúca schéma hodnotenia:

Kortizol < 18 ng/ml:

Podľa informácií výrobcu môže mať takúto koncentráciu kortizolu na svedomí nadmerná supresia nadobličiek. V takomto prípade by mal byť prevedený ACTH stimulačný test. Pokiaľ bude pozorovaná dostatočná stimulácia a pokiaľ je pacient klinicky nenápadný, prípadne nie sú pozorované kritické zmeny v ostatných laboratórnych parametroch, môže sa opatrne pokračovať v terapii Vetorylom® v nezmenenej dávke.

Bazálny kortizol > 18 ng/ml:

Pokiaľ pacient vykazuje klinické zlepšenie a predtým patologické laboratórne parametre sa menia smerom k fyziologickým hodnotám, pokračujeme v nasadenej dávke.

Pri naďalej pretrvávajúcich príznakoch hyperadrenokorticismu ako PÚ/PD, napriek 28 dní trvajúcej terapii adekvátnou dávkou Vetorylu®, je potrebné vylúčiť iné možné príčiny klinických symptómov, ako sú infekcie vývodných močových ciest, diabetes mellitus či ochorenie obličiek. Po vylúčení vyššie spomínaných príčin a spravení ACTH stimulačného testu, ktorý poukazuje na nedostatočné dávkovanie, sa odporúča opatrné zvýšenie dávky.

Ostatné klinické prejavy Cushinga, ako centrálna obezita, svalová atrofia a hypotrichóza, potrebujú pre pozitívnu zmenu spravidla dlhší čas.

Pomer kortizol/kreatinín v moči nie je pre kontrolu terapie vhodný.

Ďalšie laboratórne parametre

Koncentrácia elektrolytov

Tvorba aldosterónu je trilostanom inhibovaná nezávisle od systému renín – angiotenzín. Zmeny koncentrácie sodíka, draslíka a chlóru v sére poukazujú na zmeny v sekrécii aldosterónu, mali by byť pravidelne monitorované. Pri posune často dochádza aj k zmene celkového klinického stavu pacienta. Javia sa ako unavení s neochotou k pohybu. Aj v prípade, že má zmena koncentrácie elektrolytov inú príčinu, ako je zvracanie, hnačka alebo kardiomyopatia, mala by byť zvážená krátkodobá úprava dávky Vetorylu, vzhľadom na to, že odhad je problematický a nadobličky by eventuálne pod terapiou Vetorylom nemuseli byť schopné dostatočne reagovať na vzniknutú situáciu.

Pečeňové enzýmy

Pri terapii Vetorylom očakávame zlepšenie predtým zmenených hodnôt pečeňových enzýmov. Ak sa tak nestane, ale sa zvyšuje koncentrácia predovšetkým alkalickéj fosfatázy, môžeme pri zodpovedajúco vysokých koncentráciách kortizolu a prípadne pri nedostatočne upravenom klinickom stave upraviť

dávkovanie. Pokiaľ pri terapii Vetorylom dôjde k všeobecnému zhoršeniu pečeňových parametrov, neodporúča sa aj pri dostatočnej koncentrácii kortizolu zvyšovať dávku. Zároveň by sa malo pátrať po ďalších príčinách zmien pečeňových hodnôt.

Obličkové parametre

Výrazne vzrastajúca koncentrácia kreatinínu aj v rámci referenčného rozmedzia môže u pacientov pri terapii Vetorylom signalizovať nadmernú supresiu.

Koncentrácia močoviny by sa mala posudzovať len v spojení s koncentráciou kreatinínu, nakoľko močovina je inak ako kreatinín závislá navyše aj na metabolizme proteínov a funkcii pečene. Ako sa mení hladina SDMA pri terapii Vetorylom je v štádiu skúmania, na základe patofyziológie sa dá však predpokladať vzostup parametra.

Krvný obraz

Stresový leukogram je kortizolom vyvolaná zmena v bielom krvnom obraze. Zahŕňa leukocytózu spôsobenú neutrofiliou, lymfopéniou spolu s miernou monocytózou a zároveň s eozinopéniou.

Morbus Addison

Ako hypoadrenokorticismus (Morbus Addison) sa označujú klinické následky nedostatočnej produkcie a sekrécie glukokortikoidov príp. mineralokortikoidov nadobličkami.

Primárnemu hypoadrenokorticismu klinicky dominuje deficit produkcie všetkých hormónov nadobličiek. Pri poškodení viac ako 90% tkaniva dochádza k nedostatku v produkcii a sekrécii ako glukokortikoidov, tak aj mineralokortikoidov.

Predpokladanou príčinou je imunitne sprostredkovaná deštrukcia nadobličiek ako výsledok produkcie autoantilátok (idiopatická adrenokortikálna atrofia). Analogicky s ľudskou medicínou sa u psa predpokladá tvorba protilátok proti 21- hydroxyláze, ktorá zohráva dôležitú úlohu pri syntéze kortizolu a aldosterónu. Taktiež celý rad autoimunitne sprostredkovaných ochorení ako hypotyreóza, diabetes mellitus a hypoparatyreóza sa dáva do súvislosti s tvorbou protilátok proti nadobličkám. Postihnuté sú predovšetkým mladé a stredne staré

nekaastrované sučky (2 mesiace až 4-6 rokov). Plemenná predispozícia sa uvádza u dogy, portugalského vodného španiela, rotvajlera, pudla, westhighlandského teriéra a soft coated wheaten teriéra. U plemien bradatá kólia, leonberger a pudel sa predpokladá dedičný komponent, pričom mechanizmus zatiaľ nie je objasnený. Glukokortikoidy a mineralokortikoidy musia byť potom substituované doživotne.

Aj pri terapii trilostanom (Vetoryl®) môže dôjsť k nekróze nadobličiek s klinickými následkami M. Addison.

Ďalšími, zriedkavými príčinami primárneho hypoadrenokorticismu sú prevedené obojstranné adrenalektómie, deštrukcia tumormi, infarktami alebo amyloidózou.

Sekundárny hypoadrenokorticismus nastáva pri zníženej produkcii a sekrécii ACTH s následnou atrofiou nadobličiek a zníženou sekréciou glukokortikoidov. Najčastejšou príčinou je permanentná supresia sekrécie ACTH v hypofýze v dôsledku terapie glukokortikoidmi, progesterónom alebo megestrolacetátom.

Pri tejto forme hypoadrenokorticismu zostáva koncentrácia mineralokortikoidov (aldosterónu) takmer nezmenená, nakoľko ich sekrécia je ACTH riadená len z malej časti. Zriedkavými príčinami sekundárnej Addisonovej choroby sú tumory hypofýzy a/alebo hypotalamu.

Klinické príznaky

Symptomatika je často nešpecifická a môže sa objavovať akútne, ale aj intermitentne v priebehu týždňov a mesiacov. Symptómy ochorenia sa zvyrazňujú počas stresu. Fázy, keď sa u pacienta prejavujú príznaky, sa striedajú s fázami absolútneho zdravia. Nedostatok kortizolu spôsobuje zníženú toleranciu k stresu, inapetenciu, zvracanie, hnačku, letargiu a abdominálne bolesti. Často sa vyskytuje prechodné symptomatické zlepšenie po podaní kortikosteroidov veterinárom. Ak je zároveň deficitný aj aldosterón, dominujú následky straty sodíka a vody, hyperkalémia, letargia, hypovolémia, hypotenzia, bradykardia, znížená perfúzia obličiek, slabosť a svalový tremor. Najdramatickejšou formou Addisonovej choroby je Addisonova kríza, pri ktorej následkom stresovej situácie dôjde k nedostatočnému uvoľneniu glukokortikoidov a k redukovanej

syntéze mineralokortikoidov. Zvieratá sú ohrozené na živote, môžu kolabovať, vykazovať bradykardiu, slabý pulz. Ide o urgentných pacientov, ktorí môžu bez urýchlenej substitúcie mineralo- a glukokortikoidov spolu s infúznou terapiou uhynúť.

Diagnostika

Rovnako nešpecifické ako klinická symptomatika môžu byť aj hematologické a biochemické nálezy. V základnej diagnostike môže byť stanovený bazálny kortizol, zlatým štandardom (po získaní Synacthenu) však ostáva ACTH stimulačný test.

Bazálny kortizol:

Pri hodnote kortizolu > 12 ng/ml je M. Addison veľmi nepravdepodobný.

ACTH stimulačný test:

Prevedenie ACTH stimulačného testu podľa klasického postupu.

1. Prvý odber krvi, bazálna hladina 4-6 hodín po podaní tablety
2. Injekcia 5 μ g/kg ACTH (Synacthen®) i.v.
3. druhý odber krvi jednu hodinu po aplikácii ACTH

Popri dostačujúcej bazálnej koncentrácii kortizolu >12 ng/ml by nemala byť prekročená hladina 73 ng/ml.

Krvný obraz:

Normocytárna, normochrómna anémia, leukocyty v referenčnom rozmedzí pri neutropénii, lymfocytóza a eozinofília. Chýbanie stresového leukogramu u chorých, stresovaných zvierat poukazuje na hypoadrenokorticismus.

Klinická chémia:

Ďalšími laboratórnymi znakmi Morbus Addison sú azotémia (zvýšenie močoviny, kreatinínu, SDMA a fosfátu) ako následok zníženej perfúzie obličiek a zníženej glomerulárnej filtrácie. Zhoršené prekrvenie obličiek je výsledkom hypovolémie, hypotenzie a zníženého srdcového výdaja.

Zvracanie a hnačka, strata vody obličkami ako aj znížený príjem vody navyše podporujú prejavy prerenálnej azotémie. Za normálnych okolností je špecifická hmotnosť moču pri prerenálnej azotémii relatívne vysoká (>1.030). Pri hypoadrenokorticisme strácajú obličky kvôli

chronickej strate sodíka svoju koncentračnú schopnosť a špecifická hmotnosť moču klesá. Častými nálezmi sú potom špecifické hmotnosti medzi 1.015 a 1.030. Pri urýchlenej infúznej terapii sú azotemické zmeny reverzibilné – čo poukáže na to, že sa jedná o prerenálnu azotémiu. Zvýšená urea môže byť okrem toho spôsobená aj gastrointestinálnym krvácaním. Príležitostne sa u pacientov s Addisonom vyskytne aj zníženie koncentrácie albumínu (6 do 39%). Ako príčiny sú diskutované ev. krvácanie do čreva, znížená syntéza v pečeni, straty obličkami alebo znížená enterálna absorpcia. Niektorí pacienti s Addisonom vykazujú mierny vzostup AST a alkalickéj fosfatázy (ALP), pravdepodobne následkom zníženého srdcového výdaja a zhoršeného prekrvenia tkanív.

Elektrolyty:

Hyperfosfatémia, hyponatrémia (< 135 mmol/l), hyperkalémia ($> 5,5$ mmol/l). Najdôležitejší laboratórny nález predstavuje **nízky pomer sodík/draslík (Na/K)**.

Zdravý pes má pomer Na/K od $> 27:1$ do $40:1$, pri pacientovi s Addisonom je pomer $< 27:1$ ($<25:1$).

Avšak 10% všetkých psov s primárnym hypoadrenokorticismom má koncentrácie sodíka resp. draslíka v rámci referenčného rozmedzia (atypická Addisonova choroba).

Hemolýza ovplyvňuje hodnoty draslíka, pretože pri úniku kálie z erytrocytov meriame falošne vysoké hodnoty. Diferenciálne diagnosticky je potrebné vylúčiť ochorenia, pri ktorých očakávame posuny v elektrolytoch (napr. ochorenia pečene, zlyhanie obličiek, gastrointestinálne ochorenia, strata krvi, tumory).

Hyperkalcémia v rámci hypoadrenokorticismu je pravdepodobne dôsledkom súhry klesajúcej glomerulárnej filtrácie, zvýšenej tubulárnej reabsorpcie a hemokoncentrácie. V jednej štúdií so 40 psami bol hypoadrenokorticismus príčinou hyperkalcémie u 25% zvierat.