

## Cushingov syndróm – strenutie expertov



**Stretnutia expertov** v Labokline sú už dnes plne etablované. Tri- až štyrikrát ročne sa venujú množstvu otázok relevantných pre prax. Tentokrát sa špecialisti v endokrinológii, farmakológii a chirurgii delia o svoje vedomosti o súčasnom stave klinických skúseností a vedeckých poznatkov o Cushingovom syndróme.

Na odbornej diskusii boli k dispozícii títo experti:

**Prof. Dr. Wolfgang Bäumer**, Dipl. ECVPT, riaditeľ Inštitútu farmakológie a toxikológie, Katedra veterinárnej medicíny, FU Berlín; **Prof. Dr. Nadja Sieber-Ruckstuhl**, Dipl. ACVIM a ECVIM-CA, vedúca endokrinológie, Klinika pre medicínu malých zvierat, Univerzita v Zürichu; **PD Dr. Astrid Wehner**, Dipl. ECVIM-CA, vedúca lekárka, interná medicína so zameraním na endokrinológiu, LMU Mníchov; **PD Dr. Florian Zeugswetter**, vedúci endokrinologického oddelenia, Univerzitná klinika pre malé zvieratá, Viedeň; **Dr. Pieter Nelissen**, Dipl. ECVS, RCVS

Specialist, riaditeľ a hlavný lekár chirurgie, Frontier Small Animal Specialists, Hergolding.

Na úvod sa zaoberáme **aktuálnou nomenklatúrou** Cushingovho syndrómu. PD Dr. Zeugswetter vysvetľuje, že Európska spoločnosť veterinárnej endokrinológie (ESVE) sa v rámci projektu („ALIVE“) dohodla na zjednotení pojmov. Dohodlo sa, že ochorenia vyvolané nadbytkom látok s glukokortikoidným účinkom sa budú označovať ako Cushingov syndróm (CS). Rozlišuje sa medzi iatrogénnymi formami a prirodzene získaným CS. Prirodzene získaný CS možno ďalej rozdeliť na formy závislé od ACTH a nezávislé od ACTH. Medzi varianty závislé od ACTH patrí klasický hypofyzárny CS. Naproti tomu nádory kôry nadobličiek, ktoré autonómne produkujú hormóny, sú od ACTH nezávislé. Okrem toho existujú špeciálne formy, ako napríklad subdiagnostický (predtým „atypický“) CS, pri ktorom sú prítomné klinicky typické príznaky, ale zavedené funkčné testy neumožňujú jasnú diagnózu. Táto

systematizácia má uľahčiť vedeckú komunikáciu a zlepšiť klinickú klasifikáciu.

Ďalšia časť diskusie sa zameriava na **klinické príznaky**. Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl zdôrazňuje, že väčšina psov s CS vykazuje klasické príznaky polyúrie a polydipsie (PU/PD), ako aj polyfágiu. PU/PD je prítomná vo viac ako 80 % prípadov, zatiaľ čo zvýšený príjem potravy sa vyskytuje vo viac ako 50 %. Poukazuje však na to, že u určitej časti pacientov sa tieto príznaky neprejavujú jasne. Je to spôsobené v neposlednom rade tým, že majitelia psov a veterinári venujú čoraz väčšiu pozornosť skorým, nenápadným príznakom a postihnuté zvieratá sa teraz často zachytia už skoršom štádiu ochorenia.

Počas všeobecného klinického vyšetrenia sú viditeľné: objemné, ale mäkké brucho, tenká, skôr suchá koža, redistribúcia tuku (napr. centrálna obezita) a svalová atrofia.

Účastníci sa zaujímajú o to, čo je to **calcinosis cutis**, ako ju zaradiť do CS a ako sa lieči. PD Dr. Florian Zeugswetter vysvetľuje, že ide o usadeniny vápnika v koži, ktoré sa prejavujú predovšetkým v oblasti krku a chrbta, ale aj v slabínach alebo na končatinách. Výskyt je opísaný takmer výlučne v súvislosti s expozíciou glukokortikoidom, a preto sa kalcinóza kože považuje za takmer patognomickú pre CS. Niektoré plemená, ako napríklad stafordšírsky bulteriér, pitbulteriér a rotvajler, vykazujú osobitnú predispozíciu. Klinicky sa táto zmena na koži často javí ako výrazná a jej závažnosť sa môže líšiť. Profesor Dr. Bäumer vysvetľuje, že najlepšou terapeutickou možnosťou je dôsledná liečba Cushingovho syndrómu. Čo sa podporných opatrení týka, diskutuje sa o keratolytických šampónoch alebo roztokoch DMSO (nie sú schválené!), hoci dôkazy o tomto použití sú obmedzené.

Na otázku o prevalencii **systémovej hypertenzie** u psov s Cushingovým syndrómom Dr. Astrid Wehnerová zdôrazňuje, že približne 80 % pacientov s Cushingovým syndrómom je postihnutých. Pri hodnotách systolického krvného tlaku nad 160 mmHg je potrebné dôkladné sledovanie, zatiaľ čo hodnoty nad 180 mmHg predstavujú vysoké riziko poškodenia orgánov, najmä obličiek a kardiovaskulárneho poškodenia. Preto by sa malo meranie

krvného tlaku vykonávať u všetkých pacientov s Cushingovým syndrómom.

PD Dr. Astrid Wehner je k dispozícii aj na krátku odbočku o proteinúrii. Takmer každý druhý pes s CS trpí proteinúriou, pričom pomer proteínu a kreatinínu v moči (U-P/C) je zvyčajne 1 – 3. Je však možná aj závažná proteinúria s výrazne vyšším pomerom U-P/C. Presná príčina nie je jasná. U časti pacientov je príčinou určite sprievodná systémová hypertenzia. PD Dr. Astrid Wehner však poukazuje na to, že údaje zo štúdie potvrdzujú ako glomerulárnu sklerózu, tak aj tubulárne lézie. Napriek týmto zmenám však u väčšiny pacientov nedochádza k rozvoju azotémie a proteinúria sa nezdá byť prognosticky relevantná. Okrem toho sa pri úspešnej liečbe často zlepšuje, hoci nie vo všetkých prípadoch. PD Dr. Wehner sa zhoduje s PD Dr. Zeugswetter a Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl v tom, že proteinúria asociovaná s CS u psov nemusí byť osobitne liečená.

Aj mačky môžu trpieť Cushingovým syndrómom, hoci oveľa zriedkavejšie ako psy. Dr. Astrid Wehner odpovedá na otázku týkajúcu sa rozdielov v porovnaní so psami. Vysvetľuje, že mačacie formy CS sú často spojené s diabetes mellitus. Ten sa síce vyskytuje aj u psov, ale nie v takej miere. Až 80 % mačiek s CS sú zároveň diabetici. Klinicky sú dominantnými príznakmi polyúria a polydipsia, často spojené s ťažko kontrolovateľným diabetes mellitus. Na rozdiel od psov sú však tieto príznaky u mačiek bez diabetes mellitus oveľa menej výrazné. Rovnako ako u psov je typickým klinickým znakom Cushingovho syndrómu zvýšený príjem krmiva. Postihnuté mačky strácajú hmotnosť, čo je sprevádzané výrazným poklesom svalovej hmoty, čo je bežný nález aj u psov. Rovnako ako psy, aj mačky vykazujú charakteristické, objemné, previsnuté brucho. Koža je tenká, suchá a šupinatá. To isté platí aj pre psy s CS, takže u oboch druhov môžu byť najmä brušné žily veľmi viditeľné. U mačiek je však tento stav taký výrazný, že vedie k extrémnej krehkosti kože. Zle sa hojace rany sú preto bežné a aj mierne neopatrné zaobchádzanie s mačkou môže spôsobiť rozsiahle natrhnutia kože. Ochorenie u mačiek zvyčajne postupuje pomaly, čo sťažuje včasné odhalenie.

Dr. Nelissen uvádza, že **nádory nadobličiek** sú u mačiek o niečo menej časté v porovnaní so psami, napriek tomu predstavujú relevantnú diferenciálnu diagnózu. Nádory kôry nadobličiek u mačiek môžu okrem kortizolu alebo namiesto neho produkovať aj aldosterón alebo pohlavné hormóny. Symptómy môžu byť veľmi podobné, ale diagnostika je zložitá. Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl vysvetľuje, že niekedy môže byť náznakom zmena sexuálneho správania, napr. náhle značkovanie u kastrovaných kocúrov alebo príznaky ruje u mačiek. Počas všeobecného vyšetrenia by sa v podozrivých prípadoch mali kocúry skontrolovať na prítomnosť trňov na penise, ktoré sa bežne vyskytujú iba u nekastrovaných zvierat.

Teraz sa krátko venujeme **iatrogénnemu Cushingovmu syndrómu**. U psov sa vyskytuje pomerne často, u mačiek menej často. Otázkou je, od akej dávky a pri akom type podávaných glukokortikoidov s ním treba počítať. Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl zdôrazňuje, že na túto otázku nie je možné odpovedať paušálne. Iatrogénny CS môže byť vyvolaný už veľmi nízkymi dávkami glukokortikoidov, najmä ak sú podávané dlhodobo. Existuje veľmi vysoká individuálna citlivosť, pričom veľké psy často reagujú obzvlášť citlivo. Testom voľby v prípadoch, keď je potrebné odlišiť iatrogénny CS od prirodzeného, je ACTH stimulačný test. V prípade iatrogénneho CS poskytuje výsledok, aký by sa vlastne dal očakávať pri hypoadrenokortizme (žiadna stimulácia alebo stimulácia v šedej zóne).

Ďalšou kľúčovou témou je **diagnostika CS**. Najskôr sa zaoberáme problematikou predchádzajúcej liečby glukokortikoidmi. Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl informuje, že v literatúre neexistujú žiadne validné údaje o optimálnom časovom odstupe medzi podaním glukokortikoidov a funkčným testom. Ten závisí od prípravku, dávkovania, dĺžky podávania a individuálnej citlivosti. U niektorých pacientov sa normálna reakcia dostaví už po týždni, u iných to môže trvať mesiace, kým účinok úplne pomíne. Ako orientačná hodnota sa často uvádza 6 – 8 týždňov. Prof. Dr. Bäumer dodáva, že hladinu kortizolu môže ovplyvňovať množstvo liekov: butorfanol napríklad hladinu kortizolu zvyšuje, zatiaľ čo látky ako trazodón, lokivetmab a

bedinvetmab ju môžu znižovať – najmä prostredníctvom redukcie stresu a bolesti. To si vyžaduje obzvlášť starostlivú interpretáciu výsledkov testov.

**Skupina „ALIVE“ ESVE výslovne neodporúča vykonávanie hormonálnych vyšetrení pre in house diagnostiku.**

PD Dr. Zeugswetter sa zhoduje s ostatnými odborníkmi v tom, že jediná bazálna hodnota kortizolu nie je vhodná na diagnostiku. Nadmerná expozícia kortizolu u psov s CS je typicky výsledkom zvýšenej frekvencie vylučovania kortizolu. Náhodne stanovená hodnota v krvi môže byť v časovom okne vrcholu sekrécie alebo aj počas prestávky. Rozlíšenie od pacienta bez CS nie je možné ani vo vysokej, ani v nízkej oblasti.

Pomer **kortizolu a kreatinínu v moči (UCC)** môže slúžiť ako počiatkový ukazovateľ, ale mal by byť vždy doplnený funkčnými testami.

Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl odporúča analýzu minimálne troch samostatných vzoriek. Zmiešané vzorky moču môžu skresliť výsledok.

Moč by mal majiteľ odobrať doma. Po návšteve veterinára by sa malo počkať aspoň 2 dni, kým sa začne s odberom (pretože tak dlho môže trvať stres vyvolaný návštevou veterinára).

PD Dr. Florian Zeugswetter sa pre účastníkov podrobnejšie zaoberá **testom s nízkou dávkou dexametazónu (LDDST)**. Ten sa všeobecne považuje za test voľby na potvrdenie diagnózy. LDDST je však ovplyvnený situáciami, v ktorých dochádza k zvýšenému vylučovaniu kortizolu (emocionálny alebo chorobou vyvolaný stres). Pozitívny výsledok potvrdzuje CS len v súvislosti so zodpovedajúcimi klinickými prejavmi a pri vylúčení iných ochorení. Po podaní dexametazónu sa vo fyziologickom prípade znižuje produkcia kortizolu v tele. Očakáva sa potlačenie koncentrácie kortizolu v sére pod definovanú hranicu. U väčšiny pacientov s Cushingovým syndrómom táto supresia chýba. Na interpretáciu sa primárne používa hodnota po 8 hodinách. Pre jasný výsledok by však mala byť zrejماً aj menšia supresia v priebežnej hodnote (zvyčajne po 4 hodinách). Typicky sa test interpretuje ako negatívny (= CS nie je prítomný), ak je hodnota po 8 hodinách nižšia ako cut-off, bez ohľadu na to, aká je priebežná hodnota po 3 – 4 hodinách.

Negatívny výsledok nie vždy vylučuje diagnózu CS, takže v prípade pretrvávajúceho klinického podozrenia je potrebné test opakovať alebo urobiť alternatívne testy. Pre mačky platí tiež LDDST ako metóda voľby, pričom dávka dexametazónu sa musí upraviť na 0,1 mg/kg (t. j. desaťnásobne vyššia ako u psov).

K realizácii LDDST má publikum ešte niekoľko otázok. Jedna z nich sa týka koncentrácie prípravkov dexametazónu. Existuje určitý zmätk, pretože niektoré literárne zdroje uvádzajú prepočet účinných látok. Prof. Dr. Bäumer výslovne odkazuje na informáciu o koncentrácii dexametazónu uvedenú na prípravku. V nemecky hovoriacich krajinách sa to vždy uvádza („zodpovedá x mg dexametazónu“).

Účastníci by tiež radi vedeli, ako je možné u veľmi malých pacientov prakticky zriediť dexametazón. Tu pomôže PD Dr. Zeugswetter: Ak sa 1 ml 2 % prípravku dexametazónu (2 mg/ml) pridá do 9 ml 0,9 % NaCl (dobré premiešať), zodpovedá to množstvu účinnej látky 0,2 mg/ml.

Tým sa výrazne zjednodušuje dávkovanie. Pri koncentrácii dexametazónu 4 mg/ml sa 0,5 ml dexametazónu pridá do 9,5 ml 0,9 % NaCl, aby sa dosiahlo množstvo účinnej látky 0,2 mg/ml.

Pokiaľ ide o **liečbu**, na prvom mieste je terapia liekom Trilostan. Tento prípravok inhibuje syntézu kortizolu prostredníctvom reverzibilnej blokády enzýmov. Prof. Dr. Bäumer poukazuje na to, že napriek reverzibilite sa v zriedkavých prípadoch môže vyskytnúť ireverzibilná nekróza kôry nadobličiek, ktorá vedie k trvalému hypoadrenokorticismu. Pokiaľ ide o dávkovanie, podávanie menších dávok dvakrát denne je výhodnejšie ako podávanie jednej vysokej dávky denne. Toto výrazne znižuje riziko vedľajších účinkov, najmä u veľkých plemien psov. PD Dr. Astrid Wehnerová nabáda k opatrnosti u pacientov s chronickým ochorením obličiek. Zníženie kortizolu môže znížiť glomerulárnu filtráciu a tým zhoršiť priebeh ochorenia. Dr. Nelissen dopĺňa chirurgické možnosti: Pri nádoroch nadobličiek je adenektómia liečbou voľby, pretože v približne 50 % prípadov ide o karcinóm. Miera komplikácií pri takomto zákroku sa v posledných rokoch výrazne znížila vďaka moderným operačným technikám a pokroku v oblasti anestézie.

Aj v prípade ruptúry cievy je chirurgické odstránenie stále možné. Ak je pacient už liečený trilostanom, liečba by mala byť prerušená 24 – 48 hodín pred operáciou. Zostávajúca kontralaterálna nadoblička je zvyčajne atrofovaná a potrebuje určitý čas, aby obnovila svoju funkciu. Po operácii by sa preto mala nahradiť nízkou dávkou kortizónu, ktorá sa postupne vysadzuje v priebehu 4 – 6 týždňov.

Podrobne sa diskutovalo aj o monitoringu. PD Dr. Florian Zeugswetter uprednostňuje v tomto prípade stanovenie kortizolu pred podaním tabletky ako nákladovo efektívnu možnosť, pokiaľ je klinický stav pacienta stabilný a neexistuje podozrenie na predávkovanie trilostanom. Odber krvi sa vykonáva krátko pred ďalším plánovaným podaním trilostanu. Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl odporúča dvojité meranie v hodinových intervaloch, aby sa zohľadnili účinky náhodných vrcholov a stresových reakcií. Pri tomto postupe sa meria hladina kortizolu v čase podania trilostanu a o hodinu neskôr. Trilostan sa podáva v ten deň až po druhom odbere krvi. Týmto spôsobom je možné „vyrovnať“ stresom vyvolané vysoké alebo náhodne nízke koncentrácie kortizolu, čo môže viesť k lepšiemu posúdeniu stavu pacienta. PD Dr. Wehner pripomína, že znížená chuť do jedla alebo znížená vitalita môžu byť skorými varovnými príznakmi predávkovania trilostanom. ACTH stimulačný test poskytuje najväčšiu istotu pri posudzovaní možného predávkovania a mal by sa vždy použiť, ak je pacient klinicky nápadný. Zdôrazňuje tiež, že riziko hypoadrenokorticismu vyvolaného liečbou sa zvyšuje s dĺžkou liečby. Preto je nevyhnutné dôsledné celoživotné monitorovanie prostredníctvom ACTH stimulačného testu alebo merania kortizolu pred podaním tabletky.

*Dr. Jennifer von Luckner*