

Hypertyreóza mačiek – stretnutie expertov



Zdroj obrázka: envatoelements

Stretnutia odborníkov v Labokline sa zaoberajú širokou škálou otázok relevantných pre prax. Na tému hypertyreózy mačiek sa s nami podelili o svoje poznatky štyria endokrinológovia a jedna chirurgička.

Na panelovej diskusii boli k dispozícii títo odborníci: **Prof. Dr. Felicitas Boretti**, Dipl. ACVIM a ECVIM-CA, vedúca endokrinológie, Klinika medicíny malých zvierat, Fakulta Vetsuisse, Univerzita v Zürichu; **Dr. Katarína Hazuchová**, PhD, Dipl. ECVIM-CA, vedúca lekárka, interná medicína, Klinika malých zvierat, Giessen; **Prof. Dr. Mirja Nolff**, Dipl. ECVS, vedúca oddelenia chirurgie mäkkých tkanív a nádorov, Klinika chirurgie malých zvierat, Fakulta Vetsuisse, 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 malých zvierat Viedeň.

Predtým, ako sa ponoríme do diagnostiky a terapie, pozrime sa stručne na **vznik** hypertyreózy u mačiek: PD Dr. Zeugswetter vysvetľuje, že normálna štítna žľaza mačiek obsahuje subpopuláciu tyreocytov s veľkým rastovým potenciálom. Keď sú tieto bunky stimulované určitými vonkajšími faktormi, dochádza k hyperplázii. Hyperplastické bunky sa nakoniec začnú autonómne množiť a z adenomatózne hyperplázie sa vyvinú adenómy a v zriedkavých prípadoch aj adenokarcinómy. Konkrétne spúšťače adenomatózne hyperplázie nie sú známe. Dramatický nárast ochorenia od jeho prvého opisu v roku 1977 naznačuje vonkajšie faktory. Medzi faktory spojené s adenomatóznou hyperpláziou v mnohých štúdiách patrí: chov mačiek výlučne v interiéri, konzervované krmivo, krmivo obsahujúce ryby, významné výkyvy hladín jódu v potravinách, podstielky pre mačky a flavonoidy (napr. v sóji). Polyfenoly (BPA) a polybromované difenylétery (PBDE) v potravinách, pitnej vode alebo životnom prostredí pravdepodobne tiež zohrávajú úlohu.

Následne PD Dr. Zeugswetter zhrnul najdôležitejšie **klinické príznaky** hypertyreózy u mačiek. Ako hlavné príznaky uvádza úbytok hmotnosti napriek dobrej chuti do jedla, polyúriu/polydipsiu, drsnú srst', výrazný nepokoj a zvýšenú vokalizáciu. Časté sú gastrointestinálne ťažkosti, ako je vracanie a hnačka; niekedy je hnačka dokonca jediným príznakom. To hneď vyvoláva otázku: Ktoré menej typické príznaky by sa nemali prehliadať? Dr. Katarína Hazuchová poukazuje na to, že u mačiek s hypertyreózou sa môže vyskytovať výrazná slabosť sprevádzaná ventroflexiou krku. Aj pri polypnoe by sa mala v diferenciálnej diagnostike zväziť hypertyreóza. Môže byť prejavom zvýšenej potreby kyslíka. Rovnako by sa pri novo vzniknutých srdcových šelestoch alebo iných príznakoch srdcového ochorenia mala vždy skontrolovať aj funkcia štítnej žľazy. To platí aj pre mačky s epileptiformnými záchvatmi alebo náhlým oslepnutím.

Odbočka k srdcu: PD Dr. Astrid Wehner zdôrazňuje, že zmeny na srdci vyvolané hypertyreózou často spočiatku nevyžadujú liečbu a po úspešnej liečbe hypertyreózy sa môžu opäť normalizovať. Pri klasifikácii môžu pomôcť kardiálne biomarkery, ako napríklad (NT-) proBNP alebo troponín I. Ak sa tieto hodnoty neskôr neznížia napriek dobre nastavenej liečbe hypertyreózy, mačka by mala podstúpiť kardiologické vyšetrenie, aby sa ďalej klasifikovalo srdcové ochorenie a v prípade potreby sa liečilo.

Prof. Dr. Felicitas Boretti rozoberá **laboratórne nálezy**, ktoré môžu naznačovať prítomnosť hypertyreózy. Vysvetľuje, že u mačiek so zvýšenými pečenejmi hodnotami a súčasne príslušnými klinickými príznakmi by mala byť hypertyreóza zaradená medzi diferenciálne diagnózy. Hodnoty AP (alkalická fosfatáza) aj ALT môžu byť zvýšené; v praxi je síce zvýšená ALT častejšia, zostáva však nešpecifická, zatiaľ čo zvýšenie AP je v kontexte hypertyreózy typickejšie. Zvýšené hodnoty AP a fosfátov pri súčasne normálnych hodnotách obličiek možno vysvetliť zvýšenou aktivitou izoenzymov špecifických pre kosti, ktoré odzrkadľujú zvýšenú kostnú prestavbu, a pri zodpovedajúcich klinických nálezoch by mali byť dôvodom na cielenú diagnostiku štítnej žľazy.

Diagnóza sa vo väčšine prípadov stanovuje na základe zvýšenej koncentrácie T4 v krvi. PD Dr. Florian Zeugswetter odpovedá na otázku, do akej miery vek mačky ovplyvňuje referenčný interval. U mačiatok je koncentrácia T4 fyziologicky veľmi vysoká a s pribúdajúcim vekom pomaly klesá. Pre mačky vo veku približne 1 až 9 rokov sú bežné referenčné rozsahy spravidla vhodné. U starších mačiek by však referenčné intervaly mali byť skôr nižšie. Niektoré laboratória to zohľadnili nižším horným referenčným intervalom, pretože hypertyreóza je skôr ochorením starších mačiek. Pri hodnotení výsledkov T4 by sa mal zohľadniť vek mačky a horný referenčný interval príslušného laboratória.

Vyvstáva otázka, ako často majú mačky napriek hypertyreóze koncentráciu T4 v referenčnom rozmedzí. Prof. Dr. Felicitas Boretti poukazuje na to, že k tomu môže dochádzať, najmä v počiatočnej fáze ochorenia. Ak je hladina T4 len mierne zvýšená, môže sa v dôsledku prirodzených výkyvov dočasne dostať do referenčného rozmedzia, väčšinou však do jeho hornej časti. Aj ochorenia, ktoré nesúvisia so štítnou žľazou, môžu znížiť hodnotu T4 natoľko, že sa dočasne dostane do referenčného rozmedzia.

V prípade **nejasných nálezov** odporúča PD Dr. Florian Zeugswetter zopakovať meranie T4 po 2 – 4 týždňoch. Ak existuje silné klinické podozrenie na hypertyreózu a T4 je v hornom referenčnom rozmedzí, môže byť užitočné meranie voľného T4, endogénneho TSH a reverzného T3.

Je však potrebné zohľadniť obmedzenia jednotlivých parametrov: hladina fT4 môže stúpať pri netyreoidálnych ochoreniach (NTI) a jej zvýšenie nie je príliš špecifické; hodnota TSH v referenčnom rozmedzí alebo nad ním s veľkou pravdepodobnosťou vylučuje hypertyreózu, avšak nemerateľná hladina TSH sa často vyskytuje aj u zdravých mačiek; reverzný T3, neaktívny metabolit T4, spoľahlivo stúpa pri hypertyreóze, sú však potrebné ďalšie štúdie. Ak ani tieto doplňujúce parametre neprinesú jasnú diagnózu, ďalším krokom je T3 supresný test alebo lepšie scintigrafia štítnej žľazy.

V tejto súvislosti sa naskytá otázka, kedy možno predpokladať **karcinóm štítnej žľazy** (namiesto benígnej adenomatóznej hyperplázie alebo

adenómu). PD Dr. Astrid Wehner uvádza ako podozrivé rýchlo rastúce, solídne masy (pokiaľ nie sú cystické), ako aj mačky, u ktorých je veľmi ťažké nastaviť liečbu a ktoré potrebujú neobvykle vysoké dávky tyreostatík. Dr. Katarína Hazuchová dodáva, že ide často o pacientov, ktorí majú hypertyreózu už dlhší čas. PD Dr. Florian Zeugswetter tiež opisuje palpáciu ako indikátor: benígne uzlíky bývajú mäkké a ľahko pohyblivé, zatiaľ čo pevné, nepohyblivé a väčšie zmeny skôr naznačujú karcinóm. Scintigrafia je, žiaľ, pre definitívnu diferenciáciu menej spoľahlivá, ako by sa dalo očakávať.

Pokiaľ ide o **terapeutické možnosti**, prichádza otázka prognózy. PD Dr. Astrid Wehner má v tejto súvislosti dobré správy. Celkovo je prognóza priaznivá, pričom záleží aj na veku mačky a, samozrejme, na možných komorbiditách.

Kuratívne terapeutické možnosti, ako je terapia rádioaktívnym jódom, sú spojené s výrazne dlhšou očakávanou dĺžkou života, nižšou mierou recidívy a menšími vedľajšími účinkami spôsobenými liečbou. Po terapii rádioaktívnym jódom je medián prežívania približne 3,7 až 4 roky. V porovnaní s tým je prognóza pri liečbe tyreostatikami menej priaznivá. V štúdiu so 47 mačkami, ktoré boli dlhodobo liečené tiamazolom/metimazolom, bol medián prežívania 2 roky. To sa dá vysvetliť viacerými faktormi. Je možné, že majiteľ po určitej dobe už nemôže svojej mačke trvalo podávať lieky, alebo že hypertyreózu už nie je možné liečiť medikamentózne. Pri dlhodobej liečbe tyreostatikami sa môže vyvinúť rezistencia voči týmto liekom. Je tiež možné, že adenomatózne zmeny sa v priebehu času vyvinú do karcinómu.

Prof. Dr. Mirja Nolff uvádza ako indikácie pre **tyreoidektómiu** predovšetkým mačky, u ktorých je ťažké nastaviť liečbu, u ktorých podávanie liekov nefunguje, ktoré vykazujú vedľajšie účinky pri užívaní tyreostatík, u ktorých sa vytvorili veľké uzlíky alebo u ktorých existuje podozrenie na karcinóm. Kritická situácia nastáva, ak je potrebné operovať na oboch stranách a prídavné štítne žľazy nie je možné zachovať: reimplantácia nie je spoľahlivá, preto je potrebné byť po operácii pripravený na hypoparatyreózu. Po operácii by sa mala veľmi dôsledne kontrolovať hladina ionizovaného vápnika. Ďalšou závažnou možnou komplikáciou je paralýza hrtana. Vyskytuje sa

však veľmi zriedka. Prof. Dr. Mirja Nolff zdôrazňuje, že pri porovnaní terapie rádioaktívnym jódom s jednostrannou exstirpáciou má jednostranná operácia horšie výsledky, pokiaľ ide o dosiahnutie eutyreózy. Dôvodom je skutočnosť, že často sú postihnuté obe štítne žľazy. Preto odporúča upozorniť majiteľov mačiek, že jednostranná operácia nemusí v niektorých prípadoch úplne odstrániť príznaky. V takýchto prípadoch môže byť potrebné odstrániť aj druhú štítnu žľazu, ak nie je k dispozícii terapia rádioaktívnym jódom. Hypotyreóza je následne zvyčajne dobre liečiteľná.

Na otázku, do akej miery je **dietetická terapia** možnou voľbou, odpovedá PD Dr. Astrid Wehner. Výrazné zníženie príjmu jódu môže potlačiť produkciu hormónov štítnej žľazy do takej miery, že sa dosiahne eutyreóza. K dispozícii je špeciálna diéta. Samotné vylúčenie krmív s vysokým obsahom jódu (ryby, morské plody) nestačí. Doba potrebná na dosiahnutie eutyreózy sa môže v niektorých prípadoch výrazne líšiť (28 až 180 dní). Zmena krmiva musí byť prísna, úplná a trvalá. Žiaľ, toto je často dôvodom (dlhodobého) zlyhania liečby. Celkovo môže koncentrácia T4 kolísať a v niektorých prípadoch zostáva príliš vysoká.

Tyreostatiká zostávajú najčastejšie používanou formou liečby. Pre veterinárnu medicínu sú schválené karbimazol vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním a tiamazol (= metimazol). Karbimazol s pomalým uvoľňovaním sa podľa výrobcu môže podávať raz denne, prípravky s tiamazolom zvyčajne dvakrát denne. Prof. Dr. Felicitas Boretti vysvetľuje, že pokus o podávanie raz denne je v zásade možný. Pri veľmi vysokých počiatočných hodnotách T4 sa však stav mačky pri podávaní dvakrát denne zvyčajne stabilizuje rýchlejšie. Ak je pri nízkej celkovej dávke koncentrácia T4 príliš nízka, môže byť zmysluplné prejsť na podávanie raz denne. Ako ďalšia možnosť sa môže použiť sirup registrovaný na veterinárnom trhu, ktorý je možné individuálne dávkovať. Pokiaľ ide o transdermálnu liečbu masťou, PD Dr. Astrid Wehner a PD Dr. Florian Zeugswetter sú skôr zdržanliví. Masť má niekoľko nevýhod: látka, ktorá je teratogénna pre nenarodené dieťa, môže prísť rýchlejšie do kontaktu s chovateľom zvierat, vstrebávanie nie je vždy konštantné a vrstvy

masti, ktoré zostali v uchu, môžu tento proces dodatočne ovplyvniť. V budúcnosti by sa v Nemecku mohla na trh dostať masť s nosičom v podobe nanočastíc, existujú už štúdie, ktoré sa tým zaoberajú.

PD Dr. Astrid Wehner sa venuje téme hypertyreózy a obličiek. U mačiek s hypertyreózou dochádza k zvýšenému objemu cirkulujúcej krvi, a tým aj k zvýšenému prekrveniu obličiek. Vzniká glomerulárna hypertenzia – prípadne sprevádzaná aj systémovou hypertenziou, ktorá môže poškodiť obličky a/alebo prispieť k progresii už existujúceho ochorenia obličiek, keďže môže viesť, okrem iného, aj k proteinúrii. Zároveň sa v dôsledku zvýšeného tlaku v glomerule zvyšuje glomerulárna filtrácia, čo vedie k nižším koncentráciám renálnych filtračných markerov (ako napr. kreatinínu a SDMA) v krvi. Je možné, že ochorenie obličiek sa prejaví až po normalizácii funkcie štítnej žľazy. Odborníci sa zhodujú, že u mačiek, ktoré sú už v čase diagnózy azotemické, by sa malo spočiatku začať s nižšou dávkou tyreostatika. Ako orientačná hodnota platí približne polovica bežnej dávky, v závislosti od rozsahu azotémie aj o niečo menej, aby bolo možné posúdiť reakciu obličiek na liečbu.

Terapia rádioaktívnym jódom (TRJ) sa z hľadiska liečby považuje za optimálnu. Dr. Katarína Hazuchová vysvetľuje, na čo je potrebné dbať pri odporúčaní pacienta. Náklady na štandardnú liečbu sa pohybujú okolo 2000 € netto, mačky zvyčajne zostávajú na klinike 5 – 7 dní. Pred liečbou by malo prebehnúť kardiologické vyšetrenie, v niektorých centrách sa okrem toho vyžaduje kompletná diagnostika vrátane ultrazvukového vyšetrenia brucha. Tyreostatiká by sa mali vysadiť 7 dní pred liečbou, krmivo s nízkym obsahom jódu už 14 dní predtým. Po TRJ musia mačky zostať štyri týždne doma. Ak v domácnosti žijú tehotné ženy, dojčiace ženy alebo bábätká/malé deti, nesmú prísť do kontaktu s mačkou. Mačky, ktoré potenciálne potrebujú intenzívnu starostlivosť alebo nemajú dostatočný príjem potravy, nemožno liečiť.

Pokiaľ ide o súbežné ochorenie obličiek, Dr. Katarína Hazuchová a PD Dr. Florian Zeugswetter sa zhodujú: Ak sa pomocou tyreostatík dosiahla eutyreóza a v súčasnosti nie je prítomná žiadna závažná azotémia (kreatinín v štádiu IRIS

2), mačka môže byť vhodným kandidátom na terapiu rádioaktívnym jódom. Je veľmi zriedkavé, aby sa azotémia po TRJ výrazne zhoršila. Je však nevyhnutné zabezpečiť, aby sa nevyvinula hypotyreóza. Ak sa pri nízkych koncentráciách T4 vyskytne azotémia alebo klinické príznaky hypotyreózy, mala by sa okamžite začať substitučná liečba levotyroxínom.

Monitorovanie: Kedy vykonávame kontrolu po začatí liečby – a aká by mala byť konečná hladina T4? Dr. Katarína Hazuchová odporúča prvú kontrolu po 3 – 4 týždňoch u stabilných pacientov: krvný obraz, obličkové parametre, T4 a porovnanie so symptómami.

Po ďalších 3 – 4 týždňoch sa vykoná ďalšia kontrola a následne u pacientov, ktorých stav je stabilný, zvyčajne postačuje kontrola každé 3 – 4 mesiace. Prof. Dr. Felicitas Boretti robí skoršie kontroly u mačiek, ktoré sú už v čase diagnózy azotemické. V týchto prípadoch odporúča kontrolu už po 1 – 2 týždňoch.

Taktiež odporúča meranie TSH, aby sa predišlo prehliadnutiu iatrogénnej hypotyreózy (nemal by prekročiť referenčné rozmedzie). PD Dr. Florian Zeugswetter stanovuje odlišné cieľové rozmedzie pre T4 u azotemických mačiek. Cieľom pre neazotemickú mačku je koncentrácia T4 v strede referenčného rozmedzia až mierne pod ním. U azotemických pacientov však môže byť T4 bližšie k hornej hranici referenčného rozmedzia.

Profesorka Dr. Felicitas Boretti uisťuje, že čas odberu krvi v súvislosti s podaním tablety nie je relevantný. Výkyvy koncentrácie T4 počas liečby tyreostatikami sú známe. Nesledujú však cirkadiánny rytmus a nesúvisia s časom podávania liekov. Zdôrazňuje dôležitosť stanovenia koncentrácií T4 v externom, kvalitnom laboratóriu. In-house prístroje majú nižšiu spoľahlivosť merania a môžu sa odchyľovať aj v klinicky relevantných rozsahoch koncentrácií, čo môže viesť k nesprávnym interpretáciám. Ostatní odborníci s týmto hodnotením jednoznačne súhlasia.

Na záver by sme sa mali ešte krátko venovať téme **vedľajších účinkov**. Dr. Katarína Hazuchová rozlišuje medzi vedľajšími účinkami, ktoré sa často dajú „prečkať“, a tými, ktoré sa okamžite stávajú vážnymi. Najčastejšie sa vyskytujú gastrointestinálne vedľajšie účinky –

nepríjemné pre majiteľov, ale väčšinou časovo obmedzené.

Preto by sa s majiteľmi malo aktívne komunikovať hneď od začiatku. Môžu sa vyskytnúť aj mierne zvýšené hladiny pečeneových enzýmov, sú však zriedkavé a napriek liečbe sa môžu vrátiť do normálu. Kritické sú naopak silné svrbenie a predovšetkým zmeny v krvnom obraze, ako je hemolytická anémia, neutropénia/leukopénia alebo trombocytopénia – v týchto prípadoch je potrebné liečbu tyreostatikami prerušiť. PD Dr. Astrid Wehner uvádza, že takéto závažné vedľajšie účinky sa vyskytujú väčšinou v prvom mesiaci, často v priebehu prvých 3 mesiacov.

Voľba perorálneho prípravku nemá vplyv na frekvenciu ich výskytu. Naopak, dermálne podávané prípravky môžu byť spojené s menej závažnými gastrointestinálnymi vedľajšími účinkami. Prof. Dr. Felicitas Boretti končí dobrou správou: zmeny v krvnom obraze sú po vysadení tyreostatík väčšinou reverzibilné. Moderné veterinárne lieky s dobrou reguláciou dávky uľahčujú optimálne nastavenie koncentrácie T4, čo vedie k tomu, že závažné vedľajšie účinky sa v súčasnosti vyskytujú výrazne zriedkavejšie.

Dr. Jennifer von Luckner