

Hypoadrenokorticismus – diagnostické tipy a úskalia



Zdroj obrázka: envatoelements

Čo je presne hypoadrenokorticismus? Prečo už nehovoríme M. Addison?

Pojem Addisonova choroba sa už v súčasných usmerneniach ALIVE (ALIVE: Agreeing Language in Veterinary Endocrinology) neodporúča, keďže sa vzťahuje len na primárny hypoadrenokorticismus. Preferovaný termín hypoadrenokorticismus (HypoA) opisuje akúkoľvek formu nedostatočnej aktivity nadobličiek. Príčiny môžu byť prirodzené alebo iatrogénne a buď nadobličkové (primárny hypoA), alebo hypofyzárne (sekundárny hypoA). V klasických prípadoch je primárny HypoA vyvolaný imunitne sprostredkovanou stratou funkcie kôry nadobličiek. Deficit zvyčajne postihuje glukokortikoidy (predovšetkým kortizol) aj mineralokortikoidy (predovšetkým aldosterón), hoci je možný aj izolovaný nedostatok kortizolu. Naproti tomu, hormóny stimulujúce nadobličky (predovšetkým ACTH) chýbajú pri sekundárnom

hypoA. To je takmer vždy spojené s výlučným nedostatkom kortizolu, pretože aldosterón sa môže produkovať a secerňovať aj nezávisle od ACTH.

Ako diagnostikujeme hypoadrenokorticismus?

Určenie diagnózy pozostáva z nasledujúcich častí:

- a) Klinické podozrenie
 - Nacionále: HypoA sa môže vyskytnúť v každom veku, u každého pohlavia a plemena. Predisponované sú však mladé psy vo veku 3 - 4 rokov a niektoré plemená (tabuľka 1). V niektorých štúdiách boli častejšie postihnuté sučky, ale zdá sa, že to neplatí pre všetky plemená.
 - Klinické príznaky: Príznaky môžu byť veľmi variabilné a podobné príznakom iných ochorení, takže za takmer hocijakými príznakmi sa môže skrývať HypoA. HypoA by však určite mal byť zaradený do diferenciálnej diagnózy pri výskyte polyúrie/polydipsie, gastrointestinálnych symptómov a (výkonnostnej) slabosti, najmä ak sa tieto symptómy vyskytujú opakovane a rýchlo reagujú na infúziu liečbu.
- b) Zodpovedajúce laboratórne zmeny
 - Hematológia: Nedostatok kortizolu je často sprevádzaný miernou, neregeneratívnou anémiou. Špecifickejším znakom je však absencia stresového leukogramu u kriticky chorého pacienta. Osobitnú pozornosť treba venovať prítomnosti lymfocytózy.
 - Klinická chémia:
 - *Zmeny v elektrolytoch*: hyperkalémia a hyponatrémia sú typické pre HypoA a sú vyvolané nedostatkom aldosterónu. Čistý nedostatok kortizolu nie je spojený

s hyperkalémiou, môže však viesť k hyponatrémii.

- **Prerenálna azotémia:** je výsledkom zníženého objemu krvi a glomerulárneho tlaku v dôsledku nedostatku aldosterónu. Pri HypoA môže byť azotémia nezvyčajne závažná napriek jej čisto prerenálnej povahe.

- **Hypoglykémia:** môže vznikáť kvôli nedostatku kortizolu.
- **Hyperkalcémia:** Presná patogenéza nie je objasnená, často ide o zvýšenie celkového vápnika, ale možné sú aj zvýšené koncentrácie ionizovaného vápnika.

Plemená psov	
Dedičné komponenty dokázané alebo veľmi pravdepodobné	pudel, portugalský vodný pes, Nova Scotia Duck Tolling retríver, jemnosrstý pšeničný teriér, bradatá kólia
Familiárny výskyt	leonberger, pomeranian
Zvýšené riziko	nemecká doga, West Highland White teriér, rotvajler, pyrenejský horský pes
Znížené riziko	zlatý retríver, jorkšírsky teriér, lhasa apso

Tab. 1: Plemenné predispozície psov pre hypoadrenokorticismus

- **Analýza moču:** Napriek prerenálnej azotémii, ktorá by mala byť normálne sprevádzaná koncentrovaním moču, pri HypoA dochádza k zníženiu špecifickej hmotnosti moču (USG).
- c) **Kortizol – skrining**
Pri podozrení na hypoA môže byť užitočné skontrolovať sérový kortizol. Ak je sérový kortizol nad laboratóriom stanovenou hraničnou hodnotou (cut-off), HypoA je veľmi nepravdepodobný. Táto hodnota sa často uvádza ako 20 ng/ml (2,0 ug/dl, 55 mmol/l). Ak je hodnota pod touto hodnotou, na diagnostiku HypoA sa musí vykonať potvrdzujúci ACTH stimulačný test (skrátene ACTH stimtest).
- d) **ACTH stimulačný test**
ACTH stimtest je test potrebný na diagnostiku HypoA. Po úvodnej vzorke krvi (séra) sa injekčne podá 5 µg/kg Tetracosactidu/Cosyntropinu. Intramuskulárna injekcia je možná, ale v zmysle štandardizácie testu sa uprednostňuje intravenózne podanie. Druhá vzorka krvi (séra) sa odoberie hodinu po injekcii. V oboch vzorkách séra sa stanovuje kortizol. Ak sú hodnoty kortizolu pred a po injekcii v dolnej štvrtine referenčného rozsahu pre kortizol alebo nižšie, hypoA sa považuje za potvrdený.

Existuje veľa diferenciálnych diagnóz (tabuľka 2). Iba keď je Na/K < 20, je špecificita primeraná.

Znížený pomer Na/K
Hypoadrenokorticismus
Gastrointestinálne
- parazity (Ancylostoma spp., Trichuris spp).
- salmonelóza
- parvoviróza, psinka
- ťažká malabsorpcia
- perforácia duodena
- žalúdočná torzia
Pyometra
Mykotoxíny
Zlyhanie pečene
Chylotorax
Kongestívne srdcové zlyhanie
Primárna polydypsia

Tab 2: Diferenciálne diagnózy zníženého pomeru Na/K

Okrem toho je potrebné mať na pamäti, že HypoA nie je vždy sprevádzaný hyperkalémiou.

Aj zdravé psy môžu vykazovať v skriningu veľmi nízke hodnoty kortizolu

Vďaka pulznému uvoľňovaniu kortizolu môžu byť kedykoľvek namerané hodnoty náhodne nízke. Aj u zdravých psov sa môže stať, že koncentrácia kortizolu v sére je dokonca pod hranicou detekcie. Preto je pri hodnotách pod cutt-off potrebný v každom prípade ACTH stimtest.

Prečo by mal byť kortizol poslaný na meranie do laboratória

Pomer Na/K ako metóda skriningu

Znížený pomer Na/K môže poukazovať na hypoA. Avšak špecificita nie je obzvlášť vysoká.

Panel ALIVE ESVE (European Society of Veterinary Endocrinology) poukazuje na potrebu správnej validácie testov a vykonávaných kontrol kvality pri meraní kortizolu. Preto sa odporúča meranie kortizolu v referenčnom laboratóriu.

Sérum je optimálny materiál vzorky

Kortizol možno merať aj z (heparínovej) plazmy. V zmysle štandardizácie meraní hormónov by však malo byť použité sérum. V každom prípade je potrebné vyhnúť sa rôznym materiálom v rámci jedného funkčného testu.

Nemusí to byť vždy „Addison“

Nedostatočná stimulácia kortizolu po injekcii Tetracosactidu/Cosyntropinu s normálnou funkciou nadobličiek môže byť spôsobená nesprávnym vykonaním testu. Oveľa častejšie je však zodpovedná predchádzajúca liečba glukokortikoidmi. Aj malé množstvá podávané krátkodobo, pred nejakým časom a aplikované lokálne (vrátane očných kvapiek a ušných prípravkov), môžu mať vplyv na os hypofýza-nadobličky. Exogénne podávané glukokortikoidy vedú k spätnej väzbe na hypofýzu, ktorá prestane produkovať ACTH. Nadobličky reagujú veľmi citlivo na tento nedostatok endogénnej stimulácie ACTH atrofiou kôry nadobličiek. Čas, ktorý kôra nadobličiek potrebuje na zotavenie, sa u jednotlivých zvierat líši. To isté platí pre progestagény, ktoré majú tiež glukokortikoidný účinok. Anamnézu s ohľadom na možné predchádzajúce liečby je preto potrebné vykonať veľmi dôkladne.

Môže sa v prípade núdze podať dexametazón, ak nie je možné vykonať ACTH stimtest?

Dexametazón nie je detegovaný bežne používanými testami kortizolu, a preto neinterferuje s meraním. Ak pacient v núdzovej situácii potrebuje glukokortikoid okamžite pred vykonaním stimulácie ACTH, často sa odporúča použitie dexametazónu. ACTH stimtest sa však musí vykonať bezprostredne potom. Akékoľvek oneskorenie (niekedy už niekoľko hodín) môže mať negatívny vplyv na vyhodnotenie výsledku

testu. Dexametazón ovplyvňuje os hypofýza-nadobličky ako každý iný glukokortikoid.

Pacient s predchádzajúcou liečbou glukokortikoidmi

U zdravých biglov sa funkčné testy vrátili do normálu už dva týždne po ukončení trojmesačnej liečby prednizolónom. Pozorovania z iných štúdií však identifikovali pacientov, ktorí preukázali subnormálnu odpoveď na Tetracosactid/Cosyntropin aj po relatívne nízkych dávkach glukokortikoidov niekoľko týždňov po vysadení. Vo všeobecnosti sa medzi vysadením glukokortikoidov a testom odporúča interval 6 - 8 týždňov.

Ak to nie je možné, možno zvážiť meranie endogénneho ACTH (eACTH) a/alebo meranie koncentrácie stimulovaného aldosterónu v sére.

Ak sa dá stimulovať zvýšenie kortizolu a aj tak ide o hypoadrenokortizmus

V klasickom prípade pacient s HypoA nevykazuje žiadne zvýšenie koncentrácie kortizolu v ACTH stimteste. Musíme si však uvedomiť, že určitá stimulácia kortizolu je možná. Pre diagnózu HypoA je cut off hodnota pre stimulovaný kortizol dolný kvartil referenčného rozsahu (často 20 ng/ml). Niekedy sú však pozorované aj vyššie hodnoty, takže ak existuje dôvodné podozrenie, HypoA by sa nemal vždy vylúčiť, ani ak je prekročená cut off hodnota.

Ďalej bol opísaný izolovaný deficit aldosterónu, ktorý je spojený s hyperkalémiou a hyponatrémiou s fyziologickou stimuláciou kortizolu. Toto je však obmedzené na jednotlivé kazuistiky.

Postup pri otáznom výsledku ACTH stimtestu

Je dôležité určiť koreláciu medzi klinickými príznakmi a laboratórne diagnostickými zmenami. Čím viac znakov poukazuje na hypoA, tým je pravdepodobnejšie, že výsledok bude interpretovaný ako zodpovedajúci HypoA. V každom prípade je potrebné preveriť diferenciálne diagnózy.

Meranie endogénneho ACTH (eACTH) môže podporiť diagnózu primárneho HypoA. Pri

primárnom hypoA by mal byť eACTH merateľný alebo zvýšený. Pri predchádzajúcej liečbe glukokortikoidmi sa neuvolňuje žiadny eACTH. Koncentrácie eACTH pod detekčným limitom však nie sú dôkazom absolútneho nedostatku eACTH a test sa preto môže použiť len ako pomôcka pri interpretácii ACTH stimtestu v pozitívnom prípade (zistiteľné eACTH). Má to dva dôvody: Po prvé, neoptimálna manipulácia so vzorkou môže viesť k falošne nízkym nameraným hodnotám v dôsledku nestability eACTH u psov. Na druhej strane, eACTH sa uvoľňuje pulzne z hypofýzy. Ak sa krv odoberie v čase, keď nedôjde k sekrecii, bude prítomná nízka koncentrácia.

Endogénny ACTH psov je nestabilný. Pre spoľahlivé meranie je nevyhnutná odstredená a odpipetovaná EDTA plazma, ktorá musí prísť do laboratória vychladená.

Keď nie je možné spraviť ACTH stimulačný test

V prípade, že nie je možný ACTH stimtest, môže pomôcť stanovenie pomeru kortizol/eACTH. Či však môže nahradiť ACTH stimtest ako diagnostický test, zostáva v súčasnosti otázne, aj keď existujú údaje zo štúdií, ktoré to podporujú. Tu je dôležité zdôrazniť, že EDTA plazma musí byť na stanovenie eACTH posielaná chladená, inak môžu byť namerané falošné výsledky.

Kľúčové slovo eunatremický/eukalemický hypoadrenokorticismus („atypický“ Addison)

Prítomnosť hyperkalémie je znakom nedostatku aldosterónu. Existujú však pacienti, ktorí nevykazujú typické posuny elektrolytov. Avšak opačný záver, že títo pacienti majú vždy

izolovaný nedostatok kortizolu s dostatočnou produkciou aldosterónu, nie je prípustný. Dokonca aj u pacientov s „klasickým“ primárnym hypoA, u ktorých sa kortizol aj aldosterón tvoria nedostatočne, môžu elektrolyty za určitých podmienok zostať v referenčnom rozsahu. Môže sa vyskytnúť izolovaný nedostatok glukokortikoidov, ale je skôr zriedkavý. Prítomnosť a schopnosť stimulácie aldosterónu môže naznačovať, či je prítomný zodpovedajúci, terapeuticky relevantný nedostatok.

Hypoadrenokorticismus sa vyskytuje aj u mačiek

HypoA je popísaný aj u mačiek, hoci je zriedkavý. Zvlášť často sú v literatúre spomínané britské krátkosrsté mačky. Symptómy sú podobné ako u psov. Diagnostika sa tiež robí pomocou ACTH stimulačného testu. Diagnostické hodnoty cut off boli extrapolované od psa.

Parametre a profily na diagnostiku hypoadrenokorticismu v Labokline

Okrem jednotlivých vyšetrení kortizolu, eACTH a aldosterónu ponúka Laboklin meranie kortizolu a aldosterónu v rámci profilu ACTH stimulačného testu, pomeru kortizol/eACTH a ďalších profilov (tabuľka 3).

Novo zostavený „Addison profil“ obsahuje parametre dôležité pre skríning v prípade podozrenia na HypoA. Keďže HypoA je často sprevádzaný nešpecifickými gastrointestinálnymi symptómami, nový intestinálny profil zahŕňa aj meranie kortizolu spolu s ďalšími dôležitými parametrami, ako je špecifická pankreatická lipáza (PLI) a TLI.

Dr. Jennifer von Luckner

Test	Testované parametre	Materiál vzorky
ACTH stimulačný test	2 x kortizol	2 x 0,5 ml sérum
Addison profil	kortizol, draslík, sodík, chlorid, glukóza, albumín, kreatinín	1 ml sérum
Pomer kortizol/ACTH	eACTH kortizol	1 ml EDTA plazma (chladená) 1 ml sérum
Intestinálny profil	proteíny, albumín, globulíny, pomer alb/glob, draslík, sodík, chlorid, kortizol, PLI, TLI, vitamín B12, kys. listová, krvný obraz	1 ml sérum EDTA plná krv krvný náter

Tab. 3: Profily a kombinácie parametrov v Labokline, ktoré sú zaujímavé pri podozrení na hypoadrenokorticismus

Literatúra

<https://www.esve.org/alive/search.aspx>

Boretti FS, Meyer F, Burkhardt WA, Riond B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl NS. Evaluation of the cortisol-to-ACTH ratio in dogs with hypoadrenocorticism, dogs with diseases mimicking hypoadrenocorticism and in healthy dogs. *J Vet Intern Med.* 2015; 29:1335-41.

DeClue, AE, Martin LG, Behrend EN, Cohn LA, Dismukes DI, Lee HP. Cortisol and aldosterone response to various doses of cosyntropin in healthy cats. *JAVMA.* 2011; 238 (2): 176-182. Guzman RPJ, Bennaim M, Shiel RE, Mooney CT. Diagnosis of canine spontaneous hypoadrenocorticism. *Canine Med Gen* 2022; 9. Javadi S, Galac S, Boer P, Robben JH, Teske E, Kooistra HS. Aldosterone-renin and cortisol-to-adrenocorticotropic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 556-61.

Lathan P, Scott-Moncireff JC, Wills RW. Use of the cortisol-to-ACTH ratio for diagnosis of primary hypoadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern. Med.*

2014; 28: 1546-50. Moya MV, Refsal KR, Langlois DK. Investigation of the urine cortisol to creatinine ratio of the diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2022; 13: 1041-1047.

Sieber-Ruckstuhl NS, Harburger L, Hofer N, Kümmerle C, Müller C, Riond B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE, Boretti FS. Clinical features and long-term management of cats with primary hypoadrenocorticism using desoxycorticosterone pivalate and prednisolone. *J Vet Intern Med.* 2023; 37 (2): 420-427.

Tardo AM, Galiazzi G, Pietra M, Gaspari A, Calistri M, Fracassi F. Prospective evaluation of the prevalence of eunatraemic eukalamic hypoadrenocorticism in dogs with chronic gastrointestinal signs and risk of misdiagnosis in dogs with previous glucocorticoid administration. *ECVIM 2021. Abstract* Wakayama JA, Furrow E, Merkel LK, Armstrong PJ. A retrospective study of dogs with atypical hypoadrenocorticism: a diagnostic cut-off or continuum? *J Small Anim Pract.* 2017; 58 (7): 365-371.