

Monitorowanie leczenia Vetorylem® i rozpoznawanie choroby Addisona - Wyzwania Diagnostyczne

Test stymulacji ACTH jest podstawowym testem diagnostycznym stosowanym w rozpoznaniu choroby Addisona oraz w kontroli leczenia zespołu Cushing'a z użyciem Vetorylu® (substancja czynna: trilostan). Stosowany dotychczas ACTH (Synacthen®) został niestety wycofany ze sprzedaży, w związku z czym rozpoznawanie i monitorowanie leczenia zespołu Cushinga musiały oprzeć się na innych rozwiązaniach, nawet jeśli producent Vetorylu® w ulotce leku wskazuje na konieczność ciągłej kontroli przy pomocy testów stymulacji ACTH. Leczenie Vetorylem® rozpoczyna się od najniższej dopuszczalnej dawki wynoszącej 3 mg na kg wagi ciała raz dziennie.

Działanie leku

Trilostan blokuje selektywnie i w sposób odwracalny układ enzymatyczny izomerazy 3-β-hydroksysteroidowej, wskutek czego dochodzi do zatrzymania produkcji kortyzolu, kortykosteronu i aldosteronu, przy czym skutki zbyt wysokiego stężenia leku mogą być tak różne jak różne są funkcje tych hormonów.

Najbardziej niekorzystne dla organizmu jest zbyt niskie stężenie aldosteronu, gdyż może wywołać stan krytyczny, a nawet stanowiący zagrożenie dla życia. Proces syntezy i wydzielania aldosteronu odbywa się w znacznej mierze niezależnie od układu regulującego poziom ACTH i kortyzolu i regulowany jest poprzez układ reninowo-angiotensynowy. Trilostan blokuje syntezę aldosteronu w sposób niezależny od układu reninowo-angiotensynowego. Powstający wskutek tego niedobór aldosteronu wywołuje hiperkaliemię, co z kolei prowadzi do bradykardii, hiponatremii, nadciśnienia i niedostatecznego ukrwienia nerek z azotemią przednerkową.

Wśród objawów klinicznych należy wymienić apatię i utratę wagi, przy czym właściwa interpretacja tych łatwych do zaobserwowania przez właściciela zwierzęcia objawów może sprawiać trudności, najczęściej na początku leczenia Vetorylem®, ponieważ spadek wagi jest nierzadko zjawiskiem pożądanym, a apatię obserwuje się również często u zwierząt z zespołem Cushinga.

W przypadku niejednoznacznego rozpoznania zespołu Cushinga należy – mimo obecności objawów klinicznych – zrezygnować z leczenia Vetorylem®, ponieważ grozi to tzw. przełomem addisonoidalnym, czyli ostrą niewydolnością nadnerczy.

W razie podejrzenia o zespół Cushinga, któremu towarzyszy niemożliwa do uregulowania cukrzyca, należy dokładnie rozważyć, czy stosować Vetoryl®, a jeżeli tak, to w jaki sposób.

W związku z plejotropowym działaniem kortykosteroidów wszelkie odchylenia od fizjologicznego schematu wydzielania wiążą się z wieloma zmianami metabolicznymi. Zmiany te dotyczą metabolizmu glukozy, białek i tłuszczów, układu odpornościowego, gospodarki mineralnej (niewielkie mineralokortykoidowe oddziaływanie na stężenie Na i K) oraz gospodarki wapniowej. Kortykosteroidy oddziałują również na inne układy wewnątrzwydzielnicze, co w efekcie daje zróżnicowany obraz objawów klinicznych przy bezwzględnie i względnie obniżonym stężeniu kortyzolu. Wynikiem tego jest brak odporności na stres, nadmierne reakcje immunologiczne, opóźnienie reakcji na zmiany w gospodarce glukozy, a tym samym również w gospodarce energetycznej.

Monitorowanie leczenia Vetorylem®

Brak możliwości zastosowania testu stymulacji ACTH stwarza konieczność uwzględnienia w procesie oceny skuteczności terapii większej liczby parametrów, których znaczenie nieporównywalnie wzrasta.

Oprócz parametrów, których pomiaru i oceny może dokonać sam właściciel, takich jak ilość przyjmowanych płynów, ilość oddawanego moczu, zmiany wagi ciała, apetyt, wymioty, konsystencja stolca, osłabienie czy apatia, schemat monitorowania powinien obejmować także pomiar częstotliwości skurczów serca i ocenę jakości pulsu oraz pomiar napięcia skóry.

Pomocne w tym celu może być prowadzenie protokołu leczenia (patrz załącznik). Protokół taki ułatwia ocenę aktualnego stanu zwierzęcia na zasadzie porównania z okresem przed rozpoczęciem leczenia. Aby zapewnić optymalną porównywalność, oznaczenia badanych

parametrów należy w miarę możliwości wykonywać zawsze w takich samych warunkach.

Określone parametry wymagają również regularnych pomiarów, np. bazowe stężenie kortyzolu, elektrolity (sód, potas oraz stosunek pierwszego do drugiego), a także enzymy i substraty swoiste dla wątroby i nerek. Parametry te dostarczają cennych informacji o dostatecznym lub niedostatecznym uregulowaniu choroby, mogą także ostrzegać o ewentualnych niebezpiecznych dla życia odchyleniach w trakcie leczenia.

Bazowe stężenie kortyzolu

Wyłączny pomiar bazowego stężenia kortyzolu uważany jest przez producenta Vetorylu® za niewystarczający w celu kontroli skuteczności leczenia. Jednak w połączeniu z innymi parametrami może on stanowić ważne kryterium oceny, a także zdecydować o dalszym postępowaniu w trakcie leczenia.

Ponieważ w terapii Vetorylem® istotny jest moment maksymalnej supresji, zaleca się pobieranie krwi po upływie od 2 do 5 godzin po podaniu leku.

Oznaczenie stężenia kortyzolu należy wykonać kolejno po 10 dniach, po 28 dniach, po 12 tygodniach oraz co 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia.

W oparciu o zalecenia producenta (dystrybutora) Vetorylu® przyjęł się następujący schemat oceny:

Bazowe stężenie kortyzolu w surowicy < 18 ng/ml:

Zgodnie z informacjami producenta spadek stężenia kortyzolu poniżej tego poziomu może prowadzić do nadmiernej supresji czynności nadnerczy. Leczenie Vetorylem® zwierzę wymaga intensywnych badań, przy czym należy w szczególności zwrócić uwagę na objawy kliniczne. W razie wystąpienia oznak niedoczynności kory nadnerczy takich jak osłabienie, apatia, brak orientacji czy wymioty połączone z brakiem łaknienia, biegunka oraz innych nieprawidłowości o charakterze klinicznym lek należy bezzwłocznie odstawić.

W praktyce bazowe stężenia kortyzolu poniżej 18 ng/ml obserwowano także w wykonywanych dotychczas testach stymulacji ACTH, w których wartość stymulacyjna po zaaplikowaniu ACTH jest wystarczająca, a nawet podwyższona. W razie braku nieprawidłowych objawów klinicznych oraz braku krytycznych zmian parametrów laboratoryjnych leczenie Vetorylem® można kontynuować stosując dotychczasową dawkę pod warunkiem zachowania należytej ostrożności. Jeżeli obraz kliniczny nie jest jednoznaczny bądź jest zafałszowany przez inne schorzenia, w pełni zasadnym działaniem doraźnym może być odstawienie leku.

Bazowe stężenie kortyzolu w surowicy > 18 ng/ml:

W przypadku znacznej poprawy obrazu klinicznego oraz zmiany nieprawidłowych wcześniej parametrów laboratoryjnych w kierunku normy, leczenie należy kontynuować dotychczasową dawką.

W przypadku utrzymywania się klinicznych objawów hiperadrenokortycyzmu takich jak poliuria i polidypsja po upływie 28 dni od rozpoczęcia leczenia właściwą dawką Vetorylu®, należy w pierwszej kolejności wykluczyć inne potencjalne przyczyny obserwowanych objawów klinicznych.

Po przeprowadzeniu stosownych badań i wykluczeniu infekcji dróg moczowych, cukrzycy i chorób nerek dawkę leku można ostrożnie zwiększyć.

Uzyskanie poprawy w przypadku innych objawów klinicznych zespołu Cushinga takich jak otyłość brzuszna, zanik mięśni czy utrata sierści wymaga z reguły dłuższego czasu.

Parametrem nieprzydatnym w kontroli leczenia jest stosunek kortyzolu do kreatyniny w porannym moczu.

Inne parametry laboratoryjne

Elektrolity

Odchylenia wartości stężeń sodu, potasu i chlorków w surowicy wskazują na zmiany w procesie wydzielania aldosteronu i jako takie wymagają stałego monitorowania, co w razie potrzeby pozwoli we właściwym czasie dostosować leczenie. Działanie takie zalecane jest również wówczas, gdy możliwe są inne przyczyny odchylenia wartości stężeń elektrolitów, ponieważ dokonanie właściwej oceny jest trudne, a leczenie Vetorylem® niesie ze sobą ryzyko, iż nadnercza nie zareagują dostatecznie na zaistniałą sytuację.

Enzymy wątrobowe

W przypadku zmienionych enzymów wątrobowych leczenie Vetorylem® pozwala oczekiwać, iż nastąpi poprawa. W razie jej braku, a w szczególności w przypadku wzrostu stężenia alkalicznej fosfatazy, przy odpowiednio wysokich stężeniach kortyzolu możliwa jest zmiana dawki. Jeżeli jednak w trakcie leczenia Vetorylem® nastąpi podwyższenie wszystkich enzymów wątrobowych, odradza się podwyższenie dawki, nawet przy dostatecznym stężeniu kortyzolu. W takim przypadku należy dalej szukać przyczyn obserwowanych zmian.

Parametry nerkowe

U zwierząt leczonych Vetorylem® znacznie podwyższony poziom kreatyniny – nawet utrzymujący się w granicach normy – może wskazywać na nadmierną supresję.

Oznaczenie mocznika należy zawsze wykonywać równolegle z oznaczeniem kreatyniny, ponieważ w przeciwieństwie do kreatyniny jego stężenie jest dodatkowo uzależnione od metabolizmu białek i czynności wątroby.

Krew

Tzw. leukogram stresowy jest typową wywołaną przez kortyzol zmianą w obrazie białokrwinkowym charakteryzującą się leukocytozą, neutrofilią, limfopenią i łagodną monocytozą przy jednoczesnej eozynopenii.

Niedoczynność kory nadnerczy

Niedoczynność kory nadnerczy jest zespołem objawów klinicznych związanych z długotrwałym niedoborem glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów wytwarzanych przez korę nadnerczy.

Pierwotną niedoczynność kory nadnerczy określa się mianem **choroby Addisona**, a obraz kliniczny choroby charakteryzuje się niedoborem wszystkich hormonów produkowanych przez korę nadnerczy. W przypadku uszkodzenia ponad 90% tkanki kora nadnerczy przestaje produkować zarówno glikokortykosteroidy jak i mineralokortykosteroidy. Przyczyną jest przypuszczalnie uwarunkowane immunologicznie uszkodzenie kory nadnerczy wskutek produkcji autoprzeciwciał (idiopatyczna atrofia adrenokortykałna). W przypadku psów zakłada się, iż – analogicznie do medycyny ludzkiej – organizm produkuje przeciwciała przeciwko 21-hydroksylazie, która odgrywa istotną rolę w procesie syntezy kortyzolu i aldosteronu. Obecności autoprzeciwciał atakujących korę nadnerczy przypisuje się również cały szereg innych schorzeń o podłożu autoimmunologicznym takich jak niedoczynność tarczycy, cukrzyca czy niedoczynność gruczołów przytarczycznych. Dotyczy to w szczególności niesterylizowanych suk w młodym i średnim wieku (od 2 miesięcy do 4-6 lat). Za rasy szczególnie predysponowane w tym kierunku uznaje się dogi, portugalskie psy wodne, rottweilery, pudle, teriery west highland i teriery soft coated wheaten. W odniesieniu do ras bearded collie, leonberger i pudel przypuszcza się, iż znaczenie ma również czynnik genetyczny, przy czym jego mechanizm nie został dotąd zbadany.

Inną przyczyną pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy może być jej uszkodzenie w wyniku działania leków. U ok. 5% psów leczonych mitotanem z powodu zespołu Cushinga (hiperadrenokortycyzm) dochodzi do całkowitego i nieodwracalnego uszkodzenia kory nadnerczy.

Substytucja glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów trwa do końca życia.

Również u zwierząt leczonych preparatem Vetoryl® może dojść do martwicy kory nadnerczy, której z klinicznego punktu widzenia towarzyszą skutki choroby Addisona.

Do innych, znacznie rzadszych przyczyn pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy należy zaliczyć obustronne usunięcie nadnerczy oraz uszkodzenia kory nadnerczy wskutek guza, zawału lub amyloidozy.

Wtórny niedoczynność kory nadnerczy cechuje niedobór ACTH oraz następujący w jego następstwie zanik kory nadnerczy oraz obniżona produkcja glikokortykosteroidów.

Jej najczęstszą przyczyną jest utrzymująca się supresja ACTH w przysadce w wyniku leczenia glikokortykosteroidami, progesteronem i octanem megestrolu.

W tej postaci niedoczynności kory nadnerczy stężenie mineralokortykosteroidów (aldosteron) utrzymuje się na niemal niezmiennym poziomie, ponieważ proces ich wydzielania tylko w niewielkiej części regulowany jest przez ACTH. Aldosteron jest najważniejszym mineralokortykosteroidem wytwarzanym przez korę nadnerczy, wzmacnia wydalanie potasu przez nerki, a także m.in. resorpcję zwrotną sodu, chlorków i wody. Do stosunkowo rzadkich przyczyn wtórnej niedoczynności kory nadnerczy zalicza się guzy przysadki i guzy podwzgórza.

Objawy kliniczne

Objawy mają często charakter nieswoisty i mogą przybierać postać ostrą, lecz mogą również utrzymywać się z przerwami przez wiele tygodni lub miesięcy. Objawy nasilają się wskutek stresu. Typowe jest również naprzemienne występowanie faz o charakterze chorobowym i faz, podczas których zwierzę nie wykazuje jakichkolwiek objawów chorobowych. Niedobór kortyzolu powoduje obniżenie progu tolerancji na stres, czego następstwem jest brak łaknienia, wymioty, biegunki, senność oraz ból brzucha. Po podaniu kortykosteroidów często obserwuje się tymczasową poprawę stanu klinicznego. Jeżeli dodatkowo mamy do czynienia z niedoborem aldosteronu, w wyniku utraty sodu i wody oraz hiperkaliemii pojawiają się takie objawy jak senność, hipowolemia, obniżone ciśnienie krwi, bradykardia, niedokrwienie nerek, osłabienie oraz drżenie mięśni.

Najcięższą postacią choroby Addisona jest przełom addisonoidalny będący stanem, w którym w sytuacjach stresowych następuje nieprawidłowe uwalnianie glikokortykosteroidów oraz redukcja syntezy mineralokortykosteroidów. Kryzys Addisona stanowi zagrożenie dla życia i niesie ze sobą ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności krążenia, a chore zwierzę wykazuje bradykardię oraz słabo wyczuwalny puls.

Stan taki należy bezwzględnie traktować jako przypadek nagły i grożący śmiercią zwierzęcia w przypadku niezastosowania natychmiastowej i indywidualnie dobranej substytucji mineralo- i glikokortykosteroidów w infuzji.

Z punktu widzenia **diagnostyki laboratoryjnej** w przebiegu pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy obserwuje się podwyższone stężenie ACTH (>500 pg/ml) będące wynikiem braku ujemnego oddziaływania zwrotnego kortyzolu na przysadkę. Natomiast u psów z wtórną niedoczynnością kory nadnerczy obserwuje się znacznie obniżone, a niekiedy wręcz prawie niewykrywalne stężenia ACTH (< 5 pg/ml). Materiałem niezbędnym do oznaczenia ACTH jest schłodzone osocze z EDTA.

Wskazówki w zakresie diagnostyki laboratoryjnej

Równie nieswoiste jak objawy kliniczne mogą być także parametry hematologiczne i biochemiczne.

Krew:

U chorego i zestresowanego zwierzęcia brak leukogramu stresowego wskazuje na niedoczynność kory nadnerczy.

Biochemia kliniczna:

Innym objawem wskazującym na chorobę Addisona jest azotemia (podwyższony poziom mocznika, kreatyniny i fosforanów) w następstwie zmniejszonego ukrwienia nerek i obniżenia współczynnika filtracji kłębuszkowej. Zmniejszone ukrwienie nerek jest skutkiem hipowolemii, obniżonego ciśnienia krwi oraz obniżonego wyrzutu sercowego. Przednerkową azotemię pogłębiają dodatkowo wymioty i biegunki, utrata wody poprzez nerki oraz niedostateczne zaopatrzenie w płyny. W przednerkowej azotemii ciężar właściwy moczu jest zwykle stosunkowo wysoki (>1.030), jednak w przebiegu niedoczynności kory nadnerczy wskutek chronicznej utraty sodu nerki tracą zdolność zagęszczania moczu, w wyniku czego ciężar właściwy moczu się obniża. Zawiera się on wówczas z reguły w przedziale pomiędzy 1.015 a 1.030. Szybkie zastosowanie infuzji pozwala na cofnięcie zmian wywołanych azotemią, co jest kolejną wskazówką, iż mamy do czynienia z azotemią przednerkową. Podwyższony poziom mocznika może być także wynikiem krwawienia żołądkowo-jelitowego.

Elektrolyty:

Najważniejszym wskaźnikiem laboratoryjnym jest ścisła korelacja pomiędzy stężeniem sodu a stężeniem potasu. U zdrowych psów zawiera się on w przedziale pomiędzy 27:1 a 40:1, natomiast u psów z chorobą

Addisona spada z reguły poniżej 27:1 (<25:1). Jednak u 10% ogólnej liczby psów z pierwotną niedoczynnością kory nadnercza stężenie sodu i potasu utrzymuje się w normie (atypowy przebieg choroby Addisona).

Hemoliza powoduje zafałszowanie wartości stężenia potasu, ponieważ wskutek wypływu potasu z erytrocytów uzyskuje się nieprawidłowo wysoki wynik. Posługując się diagnostyką różnicową należy wykluczyć choroby, w których przebiegu również obserwuje się zmiany poziomu elektrolitów (np. choroby wątroby, niewydolność nerek, schorzenia żołądkowo-jelitowe, utrata krwi, nowotwory).

Wysoki poziom wapnia w niedoczynności kory nadnerczy jest prawdopodobnie rezultatem jednoczesnego oddziaływania takich czynników jak spadek wskaźnika filtracji kłębuszkowej, podwyższenie cewkowej resorpcji zwrotnej i wzrost zagęszczenia krwi. W badaniu, w którym uczestniczyło 40 psów, w 25% przypadków przyczynę hiperkalcemii stanowiła niedoczynność kory nadnerczy. U psów z chorobą Addisona obserwuje się niekiedy także obniżone stężenie białka (6 -39%). Uważa się, iż obok ewentualnych krwawień jelitowych, obniżenia syntezy wątrobowej białek czy nerkowej utraty białka przyczynę tego stanu rzeczy może stanowić również obniżone wchłanianie.

U niektórych psów z chorobą Addisona obserwuje się także niewielki wzrost AST oraz alkalicznej fosfatazy (AP), co może być skutkiem zmniejszenia wyrzutu sercowego oraz gorszego ukrwienia tkanek.

Diagnostyka bez testu stymulacji ACTH

Oznaczenie ACTH (schłodzone osocze z EDTA):

wysokie ACTH: pierwotna niedoczynność kory nadnerczy, niskie ACTH: wtórna niedoczynność kory nadnerczy.

Elektrolyty:

hiponatremia (<135 mmol/l), hiperkaliemia (>5.5 mmol/l), co daje stosunek Na/K <27 (najważniejszy parametr).

Krew:

anemia normocytarna normochromiczna, leukocyty w normie, neutropenia, limfocytoza i eozynofilia.

Chemia kliniczna:

azotemia, podwyższone fosforany, hipoalbuminemia, hiperkalcemia, ciężar właściwy moczu: między 1.015 a 1.030.

Bazowe stężenie kortyzolu:

przy stężeniach kortyzolu powyżej 12 ng/ml prawdopodobieństwo, iż mamy do czynienia z chorobą Addisona, jest minimalne.