

VETORYL®

PŘÍPADOVÉ STUDIE

PŘÍPAD I „KLASICKÁ“ HYPERADRENOKORTIKOIDNÍ ANAMNÉZA

Napsala Dr. Med. vet, Astrid Wehner, Dipl. ECVIM-CA

ANAMNÉZA

Třináctiletý kastrováný kerteriér byl přiveden na vyšetření s příznaky polyurie, polydipsie a polyfágie za současného zvýšení hladiny jaterních enzymů. Stupeň jeho tělesné kondice byl 6/9. Kombinace klasických příznaků odpovídala s velkou pravděpodobností hyperadrenokorticismu (HAC). Pravděpodobnost primárního jaterního onemocnění nebyla z důvodu nárůstu apetitu a tělesné hmotnosti příliš velká.

Tabulka 1: Přehled testovaných laboratorních parametrů a hormonů

parametry	referenční hodnoty	výsledek
Hematokrit (l/l)	0,35-0,58	0,55
Leukocyty (x10 ⁹ /l)	5-16	12,1
Trombocyty (x10 ⁹ /l)	180-550	485
Alanin aminotransferáza (u/l)	18-110	145
Alkalická fosfatáza (u/l)	13-152	421
Cholesterol (mmol/l)	3,51-9,51	11,32
Triglyceridy (mmol/l)	0,31-2,83	2,95
Glukóza (mmol/l)	3,79-6,58	5,95
Sodík (mmol/l)	146-165	159
Draslík (mmol/l)	3,5-5,6	4,9
Specifická hmotnost moči	>1,030	1,014
Poměr proteinu:kreatininu v moči	<0,5	2,3
Bazální kortizol nmol/l (µg/dl)		123 (4,45)
Kortizol 1 hod. po ACTH stimulačním testu nmol/L (µg/dl)	<500 (<18)	601 (21,8)

HLAVNÍ DIAGNÓZA

- Laboratorní výsledky Tabulka 1 - Přehled testovaných laboratorních parametrů a hormonů
 - ◇ ↑Alkalická fosfatáza (AP)
 - ◇ ↑Alanin aminotransferáza (ALT)
 - ◇ Hypercholesterolémie
 - ◇ Proteinurie

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

Primární polydipsie:

- Psychogenní (pouze u psa)
- Ovlivnění centra žízně
 - ◇ Stimulace (selhání jater, hypertyreóza, polycytémie, hyperkalcémie, hypokalémie)
 - ◇ Postižení hypotalamu (trauma, encephalitida)

Primární polyurie:

- Zprostředkovaná antidiuretickým hormonem (ADH = vasopressin)
 - ◇ Centrální diabetes insipidus
 - ◇ Nefrogenní diabetes insipidus
 - Primární nefrogenní diabetes insipidus
 - Sekundární nefrogenní diabetes insipidus (infekce urogenitálního traktu bakterií E. coli, pyelonefritida, cystitida, prostatitida, pyometra), hypercalcémie, hypokalémie, hyperkorticismus
- Vliv osmoticky aktivních částic
 - ◇ Pokles osmoticky aktivních částic v ledvinové dřeni
 - Sodík (hypoadrenokorticismus, „vymytí“ dřene ledvin, dieta s nízkým obsahem sodíku)
 - BUN („vymytí“ dřene ledvin, selhání jater)

- ◊ Zvýšení osmoticky aktivních částic v moči
 - Léčiva (mannitol, roztoky s glukózou)
 - Sodík (hypoadrenokorticismus)
 - BUN (postobstrukční diuréza, selhání ledvin)
 - Glukóza (diabetes mellitus, Fanconiho syndrom, proximální tubulární dysfunkce)
- Ztráta nefronů
- ◊ Chronické selhání ledvin
- ◊ Akutní selhání ledvin (ischemie, infekce např. Leptospiroza, intoxikace např. ethylenglykol, hrozny/rozinky (psi), liliovité rostliny (kočky), léčiva (NSAIDs)
- ◊ Jiné příčiny (antikonzulziva např. fenobarbital, hypertenze, tlaková diuréza)

Zvýšení ALP:

- Zvýšené uvolnění z buněk (narušený metabolismus kostí, poškození hepatocytů a epitelu žlučových vodů)
- Účinek glukokortikoidů

Zvýšení ALT:

- Poškození membrány hepatocytů (hepatitida, FIP (kočky), lymfom, carcinom, hepatolipidóza (kočky), léčiva (NSAID, doxycyklin), intoxikace, sekundární onemocnění (hypoxie, endokrinopatie)
- Závažné poškození svalových buněk (myozitida, trauma)

Hyperlipidémie:

- Postprandiální
- Sekundární při jiném onemocnění, např. endokrinopatie (hypertyreóza, diabetes mellitus, HAC), pankreatitida, nefrotický syndrom
- Léčiva (glukokortikoidy, antiepileptika)
- Primární (idiopatická)

Proteinurie (významná):

- Glomerulární:
 - ◊ Reverzibilní (vliv glukokortikoidů, horečky, tělesné námahy, hypertenze)
 - ◊ Ireverzibilní (glomerulonefritida, amyloidóza)
- Pre-glomerulární:
 - ◊ Mnohočetný myelom/plasmacytom
 - ◊ Zvýšená tvorba nízkomolekulárních proteinů
- Post-glomerulární:
 - ◊ Pyurie, kontaminace
 - ◊ Hematurie

DALŠÍ DIAGNOSTICKÉ TESTY

- **ACTH stimulační test:** hladina kortizolu 1h po aplikaci ACTH byla 601 nmol/l (referenční rozmezí <500 nmol/l). ACTH stimulační test je pro HAC diagnostický. Pro vyjasnění etiologie bylo provedeno sonografické vyšetření břicha.
- **Výsledek sonografie:** hyperechogenní parenchym jater a přítomnost sedimentu ve žlučovém měchýři. Zvětšení nadledvin (pravá 0,78 cm, levá 0,8 cm).
- **Měření krevního tlaku:** Normální hodnota (průměr je 130 mmHg během pěti po sobě jdoucích měření). Dlouhodobou komplikací hyperadrenokorticismu je rozvoj systémové hypertenze. Možným patofyziologickým mechanismem je aktivace systému RAAS (systém renin-angiotensin-aldosteron) a zvýšení citlivosti cév na katecholaminy.

Absence jednostranného postižení nadledvin odpovídá u tohoto pacienta centrálnímu HAC.

LÉČBA

- Trilostan (Vetoryl®; Dechra Veterinary Products): 2 mg/kg 1xd
- Podle doporučení výrobce byly kontroly provedeny po 10 dnech, 4 týdnech a poté každé 3 měsíce. Při každé kontrole byly hodnoceny polydipsie a polyurie a byl proveden ACTH stimulační test.

- Při druhé návštěvě byla dávka Vetorylu zvýšena na 3 mg/kg 1xd¹.

Během léčby se hladina ALT vrátila do fyziologického rozmezí. Došlo k významnému poklesu ALP, cholesterolu a proteinurie, ale tyto parametry zůstaly přesto poněkud zvýšené. Tento vývoj je u pacientů s HAC častý.

POLYURIE A POLYDIPSIE

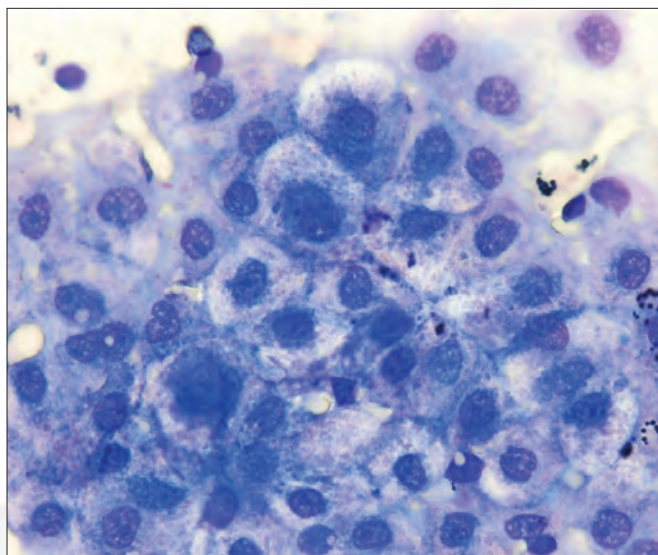
HAC způsobuje sekundární nefrogenní diabetes insipidus, který je provázen polyurií a následnou polydipsií.

POLYFÁGIE

Glukokortikoidy spouští produkci neuropeptidu Y, který odpovídá za pocit hladu.

ZVÝŠENÍ ALP A ALT

Zvýšení ALP je způsobeno nárůstem izoenzymu ALP, který je indukován glukokortikoidy. ALT se zvyšuje proto, že ukládání glykogenu v hepatocytech vede k jejich poškození. Glykogen je polysacharid, jehož tvorbu v játrech spouštějí právě glukokortikoidy (obrázek 1). Játra se zvětšují a při sonografickém vyšetření mají hyperechogenní vzhled. Někdy je pozorována i nehomogenní struktura.



Obrázek 1: Tenkojehelná aspirační biopsie jater.

Cytologie: cytoplasmu hepatocytu obsahuje četné drobné vakuoly a má díky ukládání glykogenu pěnovitý vzhled (zředění cytoplasmy).

PROTEINURIE

Přibližně 70% postižených pacientů trpí proteinurií. Během léčby trilostanem dochází k významnému poklesu poměru protein:kreatinin v moči.

ACTH STIMULAČNÍ A LDDST TESTS

ACTH stimulační test je zde používán ke skríníngu. Ve srovnání s LDDST (test s nízkou dávkou dexametazonu) má však nižší citlivost. LDDST by měl být používán jako skríníngový, pokud ovšem není podezření na iatrogenní HAC². Pro spontánní HAC není ACTH stimulační test tak vhodný.

REFERENCE

¹ Wehner et al. Association between ACTH stimulation test, clinical signs, and laboratory parameters in dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. Abstract presented at the 23rd ECVIM-CA Congress, Liverpool, 12th-14th September 2013.

² Behrend et al (2013) Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal) JVIM.

PŘÍPAD 2 – OBTÍŽNĚ REGULOVATELNÝ PACIENT

Napsala Dr. Med. vet, Astrid Wehner, Dipl. ECVIM-CA



9-ti letý Pumi

ANAMNÉZA

U devítiletého kastrovaného pumi byl před rokem diagnostikován centrální HAC. Hned od počátku léčby byla zvolena vyšší dávka trilostanu (Vetoryl®, Dechra Veterinary Products) a byla podávána 2x denně.

- Počáteční dávkování: 5 mg/kg Vetorylu 2xd

Pravidelně byly prováděny ACTH stimulační testy a výsledná hladina kortizolu po stimulaci byla 110–140 nmol/l (4–5 µg/dl) (Tabulka 1). Podle informací výrobce a podle současné literatury by to mělo indikovat adekvátní dávkování. Tento pacient však nadále vykazoval polyurii, polydipsii, polyfágií, vypadávání srsti a zvyšující se hladinu ALP. To všechno ale naznačovalo, že léčba nemusela být ideální.

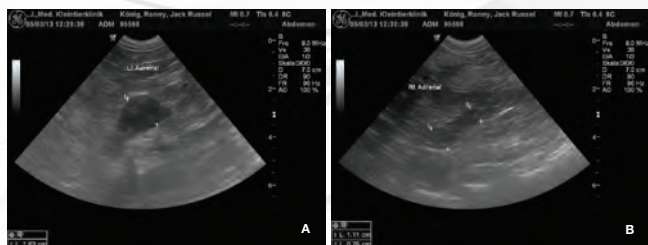
Dále se zhoršovala hypotrichóza a objevila se hyperpigmentace kůže, přestože nadále probíhala léčba trilostanem a hladiny kortizolu po stimulaci byly správné. Zhoršující se klinické příznaky a „normální“ výsledky ACTH stimulačního testu si tedy vzájemně odporovaly.

DIAGNÓZA

- **Tyroidní panel:** normální endogenní TSH: 0,3 ng/ml (referenční rozmezí < 0,5 ng/ml), nízký celkový tyroxin (tT4): 0,5 µg/dl (referenční rozmezí 1–4,0 µg/dl), normální volný tyroxin (fT4): 0,51 ng/dl (referenční rozmezí 0,47–3,12 ng/dl), měřeno rovnovážnou dialýzou

- **Sonografické vyšetření**

- ◊ Bilaterální adrenomegalie (levá 1.63 cm, pravá 1.11 cm)



Sonogram nadledvin: bilaterální hyperplazie nadledvin.

A: vlevo maximální dorsoventrální rozměr 1.63 cm, B: vpravo maximální dorsoventrální rozměr 1.11 cm.

Bilaterální adrenomegalie byla v tomto případě vyvolána roční léčbou trilostanem. Tento pacient vykazoval eutyroidní syndrom (snížený celkový tyroxin, normální TSH a volný tyroxin), který byl vyvolán současným HAC. Při tomto syndromu by však mohl být i snížený volný tyroxin.

LÉČBA

Dávka Vetorylu se pomalu zvyšovala a nakonec byl pes stabilizován na 7 mg/kg 2xd.

DŮLEŽITÁ ZJIŠTĚNÍ

Tento případ ilustruje, že klinická odezva a výsledky ACTH stimulačního testu se mohou u psů léčených trilostanem rozcházet. Existují pacienti, jejichž hladina kortizolu je po stimulaci na správných hladinách, ale klinické příznaky přesto stále přetrvávají. Jsou však i pacienti s kortizolem stále vyšším, než referenční rozmezí, ale s dobře kontrolovaným klinickým obrazem. Pro první situaci (správný kortizol/špatná klinika) existují dvě možná vysvětlení: a) poločas rozpadu trilostanu, který je u většiny psů okolo 18-ti hodin, může být u některých psů kratší; b) prekurzory kortizolu, které jsou během léčby indukované, mají glukokortikoidní účinek. U druhé situace (nesprávný kortizol/dobrá klinika) může být u pacienta rozdílná individuální vnitřní senzitivita na glukokortikoidy.

JEDNOU NEBO DVAKRÁT DENNĚ?

Existují studie, zabývající se účinkem léčby při dávkování jednou nebo dvakrát denně. Dávkování dvakrát denně vede k rychlejšímu zvládnutí klinických příznaků, ale je pozorováno více nežádoucích účinků. Tento režim je také více finančně nákladný. Většina psů lépe toleruje dávkování 1x denně. U těchto pacientů nevedla změna na podávání dvakrát denně k lepším výsledkům. Měla by však být zvažována u všech pacientů, u kterých není možné při podávání jednou denně dosáhnout stabilizace.

Tabulka 1: Přehled testovaných laboratorních parametrů a hormonů

parametry	ref. hodnoty	výsledek
Hematokrit (l/l)	0,35-0,58	0,52
Leukocyty (x10 ⁹ /l)	5-16	6,82
Trombocyty (x10 ⁹ /l)	180-550	533
Alanin aminotransferáza (u/l)	18-110	30
Alkalická fosfatáza (u/l)	13-152	525
Glukóza (mmol/l)	3,79-6,58	5,5
Sodík (mmol/l)	146-165	146
Draslík (mmol/l)	3,5-5,6	5,41
Specifická hmotnost moči	>1,030	1,012
Bazální kortizol nmol/l (µg/dl)		63 (2,3)
Kortizol 1 hod. po ACTH stimulačním testu nmol/L (µg/dl)	<500 (<18)	124 (4,5)

DÁVKOVÁNÍ

Léčba by měla vždy začínat na nízké dávce trilostanu, protože to může být dostačující. Autoři doporučují následující dávkování:

- 2 mg/kg trilostanu 1xd¹

U většiny psů s HAC postačuje 3–6 mg trilostanu na kg, někteří však potřebují dávku vyšší. Jestliže dávka překročí 5 mg/kg, musí být rozdělena a podávána dvakrát denně, aby se omezily nežádoucí účinky.

EUTYROIDNÍ SYNDROM

Tento pacient vykazoval typické příznaky nekontrolovaného HAC. Toto onemocnění také snižuje hladinu celkového tyroxinu. Pes měl eutyroidní syndrom a netrpěl hypotyreózou. Jakmile se srovná HAC, normalizuje se také tyroidní panel.

VELIKOST NADLEDVIN

Neexistuje žádná jednoznačná hranice pro maximální dorsoventrální rozměr, kdy by bylo možné jednoznačně říci, že je jedná o HAC. Toto onemocnění musí být diagnostikováno laboratorně. Zejména délka nadledviny závisí na tělesné hmotnosti. Jestliže je dorsoventrální rozměr 0,6 cm, může se jednat o centrální HAC. Nadledvina může být i nepravidelná.

Při léčbě trilostanem se mohou nadledviny zvětšovat, tak jak tomu bylo v tomto případě. Důvodem je zřejmě nárůst prekurzorů kortizolu v kůře nadledvin v důsledku zvýšení endogenního ACTH.

REFERENCE

1 Wehner et al. Association between ACTH stimulation test, clinical signs, and laboratory parameters in dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. Abstract presented at the 23rd ECVIM-CA Congress, Liverpool, 12th-14th September 2013.

PŘÍPAD 3 – ZMĚNA DÁVKOVÁNÍ Z 1x DENNĚ NA 2x DENNĚ

Napsala Sara Galac, DVM PhD

ANAMNÉZA A KLINICKÉ PŘÍZNAKY

Dvanáctiletý kastrovaný belgický ovčák (26 kg) byl předveden z důvodu polyurie a polydipsie, hyperfágie a intolerance k zátěži. Problém již přetrvával několik týdnů. Při normální krmné dávce a režimu přibral 5 kg. Při klinickém vyšetření byla zjištěna obezita, pendulující břicho a svalová atrofie.

DIAGNOSTIKA

Diagnostika PU/PD byla zahájena vyšetřením moči a krve. Moč měla nízkou specifickou hmotnost (Tabulka 1) a hlavní změnou v biochemii byla zvýšená hladina ALP (Tabulka 2). Na základě anamnézy, klinického vyšetření a laboratorních výsledků bylo vysloveno podezření na hyperadrenokorticismus HAC (Cushingův syndrom). Diagnóza byla potvrzena změřením poměru kortikoidů a kreatininu v moči (UCCR) a také supresním testem s vysokou dávkou dexametazonu (HDDST) a stanovením koncentrace endogenního ACTH (Tabulka 3). Poměr kortikoidů a kreatininu v moči byl hodně nad referenční hodnotou a hladina kortizolu po supresi byla vyšší, než 50%. Tyto výsledky jsou diagnostické pro centrální hyperadrenokorticismus. S ohledem na věk psa majitel odmítl další vyšetření, zejména pomocí zobrazovacích metod.

Tabulka 1

parametry močového testu	referenční hodnoty	výsledek
Specifická hmotnost	> 1,030	1,005
Glukóza		negativní
pH		7
Proteiny (g/l)	<0,56	0,20
Sediment		Bez abnormalit

Tabulka 2

parametry krevního testu	referenční hodnoty	výsledek
BUN (močovina) (mmol/l)	3,0-12,5	5,0
Kreatinin (μmol/l)	50-129	68
Glukóza (mmol/l)	4,2-5,8	4,6
Sodík (mmol/l)	146-165	146
Draslík (mmol/l)	3,5-5,6	3,4
Alkalická fosfatáza	< 75 IU	124
Vápník (mmol/l)	2,35-2,80	2,5

Tabulka 3

endokrinní test	referenční hodnoty	výsledek
UCCR 1	< 10 x 10 ⁻⁶	27 x 10 ⁻⁶
UCCR 2	< 10 x 10 ⁻⁶	24 x 10 ⁻⁶
UCCR 3 po HDDST		2,1 x 10 ⁻⁶
endogenní ACTH (ng/l)	5-85	106

LÉČBA

Léčba Vetorylem® byla zahájena dávkou 60 mg (2,4 mg/kg) jednou denně a byly sledovány klinické příznaky, biochemické parametry a byly prováděny ACTH stimulační testy.

Kontrola po 10 dnech od začátku léčby: Zmírnila se jak polyurie, tak polydipsie, ale přesto byl příjem i výdej tekutin stále nad normálními hodnotami. Malé zlepšení nastalo také v toleranci k zátěži a polyfágie přetrvávala nadále. Klinické příznaky spojené s hyperadrenokorticismem také nadále perzistovaly. ACTH stimulační test potvrdil dostatečnou rezervu kůry nadledvin a koncentrace kortizolu po stimulaci ACTH byla v referenčním rozmezí. Na základě těchto výsledků bylo rozhodnuto pokračovat nadále v nastolené terapii a provést kontrolu ve 4 týdnech.

10 dnů po začátku léčby	výsledek
bazální kortizol (nmol/l)	45
Post-ACTH kortizol (nmol/l)	80
dávka Vetorylu mg 1x denně pro toto	60

Kontrola po 4 týdnech od začátku léčby: Stále byly přítomné slabé příznaky hyperadrenokorticismu. Koncentrace kortizolu po stimulaci ACTH byla přesto v referenčním rozmezí.

4 týdny po začátku léčby	výsledek
bazální kortizol (nmol/l)	40
Post-ACTH kortizol (nmol/l)	59
dávka Vetorylu mg 1x denně pro toto	60

Nebyla změněna dávka Vetorylu, ale byla rozdělena do dvou dílčích dávek denně.

Kontrola po 12 týdnech od začátku léčby: Majitel zaznamenal ústup polyurie a polydipsie, apetit byl stále značný, ale již ne extrémní. Nadále byla patrná svalová atrofie, ale distenze břicha se velmi upravila. ACTH stimulační test potvrdil dostatečnou rezervu kůry nadledvin, a protože u psa došlo ke značnému zlepšení klinických příznaků, bylo toto dávkování zachováno. Kontroly probíhaly každé 3 týdny.

12 týdnů po začátku léčby	výsledek
bazální kortizol (nmol/l)	53
Post-ACTH kortizol (nmol/l)	79
dávka Vetorylu mg pro toto 2x denně	30

KOMENTÁŘ

Ačkoli trilostan inhibuje nadledviny po dobu kratší než 24 hodin, je u většiny psů jedna dávka denně pro kontrolu příznaků hyperadrenokorticismu dostatečná. V tomto případě byly hladiny kortizolu po stimulaci ACTH v pořádku, ale nedařilo se upravit klinické příznaky. Stávající dávka trilostanu byla proto rozdělena do dvou dílčích dávek během dne. Indikací pro dávkování dvakrát denně je také **poststimulační koncentrace kortizolu vyšší než 200 nmol/l**. Pro určení délky účinku trilostanu není ACTH stimulační test ideální a vhodnější je změření poměru kortikoidů a kreatininu v moči. Přesněji odráží produkci kortikoidů. Klinické testování však hodnotu této zkoušky nepotvrdilo.

Při změně dávkování z jednou denně na dvakrát denně musí být dávka trilostanu upravena. Studie prokázaly, že při dávkování dvakrát denně se vyskytuje více vedlejších účinků, proto se podává dávka nižší. My jsme v tomto případě zvolili podávání 30 mg Vetorylu 2x denně, namísto 60 mg jednou denně.

Pacientovi dávkování vyhovovalo a je nadále sledován, jak je popsáno výše.

PŘÍPAD 4 - PACIENT S HAC A CUKROVKOU

Napsala Dr. Med. vet, Astrid Wehner, Dipl. ECVIM-CA



Pacient s DM a oboustrannou kataraktou, která se rozvinula i přes léčbu inzulinem. Současně probíhající HAC vedl k rezistenci organismu na inzulin.

ANAMNÉZA

Devítiletá kastrovaná fena křížence pudla byla předvedena z důvodu nekompenzovaného diabetes mellitus (DM). DM byl diagnostikován před šesti měsíci. Pacient o tělesné hmotnosti 5 kg dostával 2,5 m.j. porcinního inzulinu (suspenze 30% amorfního inzulinu a 70% krystalického inzulinu, Caninsulin®, MSD) 2x denně. Kvůli nedostatečné odezvě byla dávka inzulinu dále zvyšována. V době návštěvy dostával pes 8 m.j. 2x denně, aniž by se dostavil nějaký významný léčebný úspěch. I přes léčbu se u něho vyvinula oboustranná katarakta. Současně onemocnění HAC vedlo k rezistenci na inzulin.

KLINICKÉ VYŠETŘENÍ

- Nekvalitní srst
- Bilaterální rozvinutá katarakta
- Závažné stomatologické onemocnění

HLAVNÍ DIAGNÓZA

• **Glykemická křivka:** Pro vyjasnění problému neadekvátní kontroly DM bylo provedeno stanovení hladiny glukózy v krvi. Možný problém by se mohl skrývat v aplikaci inzulinu, délce jeho účinku a případné rezistenci. Po 12 hodin byla v intervalu dvě hodiny změřena glukóza v kapilární krvi. Všechny hodnoty převyšovaly 16 mmol/l.

Při dávce 1.6 m.j./kg je výsledek signifikantní pro rezistenci na inzulin.

DALŠÍ DIAGNOSTIKA

Pro zjištění příčiny inzulinové rezistence bylo provedeno celkové vyšetření krve (hematologie, biochemie, elektrolyty), včetně specifické pankreatické lipázy psů (cPLI), dále rozbor moči (indikační papírek, sediment a kultivace) a sonografické vyšetření břicha.

Laboratorní výsledky (Tabulka 1)

- ↑jaterní enzymy
- normální cPLI
- močová infekce E.coli (1 x 10⁵ kolonií / jednotku, CFU/ ml), citlivost na pradofloxacin

Tabulka 1: Přehled testovaných laboratorních parametrů a hormonů

parametry	referenční hodnoty	výsledek
Hematokrit (l/l)	0,35-0,58	0,48
Leukocyty (x10 ⁹ /l)	5-16	15,9

Trombocyty (x10 ⁹ /l)	180-550	550
Alanin aminotransferáza (u/l)	18-110	47
Alkalická fosfatáza (u/l)	13-152	155
Cholesterol (mmol/l)	3,51-9,51	11,21
Triglyceridy (mmol/l)	0,31-2,83	3,12
Glukóza (mmol/l)	3,79-6,58	17,1
Sodík (mmol/l)	146-165	145
Draslík (mmol/l)	3,5-5,6	3,6
Specifická hmotnost moči	>1,030	1,020
Bazální kortizol nmol/l (µg/dl)	<0,5	87 (3,15)
Kortizol 4 hod. po LDDST nmol/L (µg/dl)		34 (1,23)
Kortizol 8 hod. po LDDST nmol/L (µg/dl)	<40 (<1,4)	68 (2,46)

Sonografické vyšetření

Vyšetření dutiny břišní ultrazvukem bylo provedeno bez celkové sedace. Pes byl neklidný, proto nebylo možné vizualizovat nadledviny. Játra byla lehce zvětšená a hyperechogenní.

Test LDDST

Poté, co byla úspěšně vyléčena infekce močových cest, byl proveden test s nízkou dávkou dexametazonu (LDDST). Test prokázal centrální HAC (Tabulka 1).

LÉČBA

- 2 mg/kg trilostanu Vetoryl (Vetoryl®; Dechra Veterinary Products) 1x denně¹

Během dvou následujících týdnů byly stanoveny dvě glykemické křivky. Prokázaly zlepšující se vnímavost na inzulin a správný směr léčby (glukóza <14 mmol/l, nejnižší naměřená hladina 5–8 mmol/l. Dávka inzulinu se ustálila na 8 m.j. 2x denně sc.

DŮLEŽITÁ ZJIŠTĚNÍ

HAC je jednou z nejčastějších příčin rezistence na inzulin u psů. Až 20% z nich onemocní cukrovkou. Také naopak, pokud se u psa diagnostikuje DM, je třeba mít na paměti, že HAC může vést k rezistenci na inzulin a následně k DM.

SPRÁVNÝ ČAS PRO DIAGNOSTIKU HAC

Nedoporučuje se provádět diagnostiku HAC ihned po zjištění DM nebo jiného konkurentního onemocnění, protože to může vést k falešně pozitivním výsledkům. Pokud existuje podezření na rezistenci na inzulin, je vhodné k diagnostice přikročit teprve po úspěšné stabilizaci konkurentních chorob a po již zahájené léčbě inzulinem.

DÁVKA INZULÍNU

Dříve se předpokládalo, že po léčbě HAC klesne potřeba inzulinu. Podle současných studií se však potřeba inzulinu nemění. Je však nutné posoudit každý případ individuálně podle glykemické křivky.

INFEKCE MOČOVÝCH CEST

Tento pacient trpěl současně infekcí močových cest. U pacientů s DM nebo HAC se tato komplikace objevuje často. Obvykle se na ní podílí bakterie E.coli. V ideálním případě by měla být antibiotická léčba nasazena na základě výsledků kultivace a citlivosti. Délka léčby je obvykle 7-10 dní. Po léčbě je vhodné kultivaci zopakovat.

REFERENCE

¹ Wehner et al. Association between ACTH stimulation test, clinical signs, and laboratory parameters in dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. Abstract presented at the 23rd ECVIM-CA Congress, Liverpool, 12th-14th September 2013.

PŘÍPAD 5 – LÉČBA TRILOSTANEM U DIABETICKÉHO PSA

Napsala Sara Galac, DVM PhD

ANAMNÉZA A KLINICKÉ PŘÍZNAKY

Osmiletý kastrovaný pes shiba inu (8 kg) trpěl cukrovkou a byl léčený porcinním inzulínem (suspenze 30% amorfní zine-inzulín a 70% krystalický zine-inzulín, Caninsulin®). Počáteční dávka byla 4 m.j. 2x denně. Pes dostával dietu SPECIFIC™ CED Endocrine Support, která je určena také pro psy s diabetem (DM). Majitel doma sledoval hladinu glukózy přenosným glukometrem. Šest hodin po aplikaci glukózy byly hladiny 12-15 mmol/l. Během šesti týdnů se dávka inzulínu postupně zvyšovala až na 8 m.j. 2x denně. U psa však stále přetrvávala PU/PD a i přes dobrý apetit se snižovala jeho tělesná hmotnost. Majitel provedl měření celodenní glykemické křivky. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 1. Klinicky pacient vykazoval distenzi břicha, bilaterální alopecii a atrofii kůže.

Tabulka 1: Glykemická křivka při 8 m.j. inzulínu 2x denně.

čas	glukóza (mmol/l)	čas	glukóza (mmol/l)
08.00	22	14.00	12
09.00	23	15.00	13
10.00	20	16.00	15
11.00	19	17.00	18
12.00	15	18.00	19
13.00	13		

DIAGNOSTICKÝ POSTUP

Bylo provedeno vyšetření moči a krve. V moči byl pozitivní nálezk glukózy a v sedimentu byly přítomny bílé krvinky (Tabulka 2). V krevní plazmě byla zvýšená hladina ALP, glukózy, a fruktosaminu (Tabulka 3).

Tabulka 2

parametry močového testu	referenční hodnoty	výsledek
Specifická hmotnost	> 1,030	1,035
Glukóza		pozitivní
pH		7
Proteiny (g/l)	<0,56	0,25
Sediment		> 0-5 bílýchrvinek v zorném poli

Tabulka 3

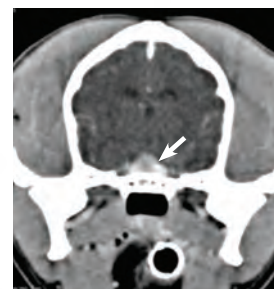
parametry krevního testu	referenční hodnoty	výsledek
BUN (močovina) (mmol/l)	3,0-12,5	2,5
Kreatinin (μmol/l)	50-129	68
Glukóza (mmol/l)	4,2-5,8	5,6
Sodík (mmol/l)	146-165	151
Draslík (mmol/l)	3,5-5,6	3,4
Alkalická fosfatáza	< 75 IU	800
Fruktosamin (μmol/l)	189-340	450

Tabulka 4

parametry	referenční hodnoty	výsledek
UCCR 1	< 10 x 10 ⁻⁶	82 x 10 ⁻⁶
UCCR 2	< 10 x 10 ⁻⁶	106 x 10 ⁻⁶

Na základě těchto výsledků lze usoudit, že diabetes zatím nebyl adekvátně kompenzován. Předpokládala se rezistence na inzulín v důsledku možného hyperadrenokorticismu HAC (Cushingův syndrom), čemuž

odpovídal klinický obraz s alopecií. Infekce močových cest byla považována za druhotnou v důsledku glukosurie.



Obrázek 1: Zobrazení hypofýzy na CT. Šipka označuje zvětšenou hypofýzu.

Diagnostika předpokládaného hyperadrenokorticismu byla provedena vyšetřením hladin hormonů a zobrazovacími metodami. Dále byl změřen poměr kortikoidů a kreatininu v moči (UCCR) po dva po sobě následující dny. Poměr byl výrazně zvýšen, což je u HAC typické (Tabulka 4). Protože u psů s předpokládaným HAC a konkurentní cukrovkou může dojít k falešně pozitivním výsledkům při sledování hladin hormonů, bylo přikročeno k zobrazovacím metodám. Pomocí CT byla zjištěna zvětšená hypofýza (Obrázek 1) a stejnoměrně zvětšená nadledvina. Na základě tohoto nálezu byla vyslovena definitivní diagnóza – centrální hyperadrenokorticismus.

LÉČBA

Byla zahájena kombinovaná léčba porcinním inzulínem a Vetorylem® (počáteční dávka 1 mg/kg 2x denně). Majitel v domácím prostředí kontroloval glykémii a adekvátnost dávky Vetorylu byla posuzována podle klinické odezvy, biochemie a ACTH stimulačního testu. Biochemie zahrnovala také hladinu fruktosaminu, z důvodu dlouhodobé regulace diabetu. Infekce močových cest byla léčena antibiotiky.

KOMENTÁŘ

U diabetického psa je potřeba vyslovovat diagnózu hyperadrenokorticismu s opatrností. Při nekompenzovaném diabetu mohou výsledky hormonálních testů dávat falešně pozitivní výsledky. **V popsaném případě jsme sledovali HAC pomocí poměru kortikoidů a kreatininu v moči.** Majitel odebíral moč doma teprve několik dní po návštěvě v ordinaci, aby se vyloučil vliv stresu. Výhodou tohoto vyšetření je to, že nevyžaduje aplikaci dexamethazonu, který by mohl způsobit další potenciální problémy s regulací diabetu. Navíc byl pes diagnostikován teprve poté, co již určitou dobu dostával inzulín. **Trpí-li pes současně hyperadrenokorticismem a diabetem, je nezbytné nejprve stabilizovat diabetes.** Stabilizovat diabetického psa s nadbytkem kortizolu není snadné a dosti často to není z důvodu rezistence na inzulín úplně možné. Zabrání se tak ale vážným dalším komplikacím, jakou může být například ketoacidóza.

Pokud je možné, měly by být k diagnostice využity také zobrazovací metody, ne jen vyšetření hormonů. V tomto případě bylo pomocí CT vyšetření jasně prokázáno zvětšení hypofýzy a bilaterálně zvětšení nadledvin. Byla proto vyslovena diagnóza centrálního hyperadrenokorticismu.

Cílem léčby trilostanem je u hyperadrenokortikoidních psů snížení hladiny glukokortikoidů a potlačení klinických příznaků. Obvykle je dostatečné dávkování jednou denně a to i přesto, že inhibice nadledvin trilostanem trvá pouze 6-12 hodin a následně působí jeho metabolit ketotrilostan. Průměrný poločas rozpadu je 18h, ale tento údaj je velmi individuální. U psů, kteří trpí současně HAC i DM, je léčba klinických příznaků přímo závislá na hladině glukózy. Dočasná inhibice glukokortikoidů při podávání trilostanu jednou denně není mnohdy pro kontrolu diabetu dostatečná. **U pacientů s DM se proto preferuje podávání trilostanu dvakrát denně,** aby během dne nedocházelo k velké fluktuaci kortizolu v plazmě. Tento přístup vyžaduje začít na nižší dávce, aby se neprojevil vedlejší účinky. Monitoring léčby trilostanem je u diabetických psů stejný, jako u psů se samostatným hyperadrenokorticismem. Co se týká diabetu, je nezbytné, aby majitel kontroloval glykémii v domácím prostředí. Jakmile se totiž srovná hyperadrenokorticismus, bývá obvykle nutné upravit i dávkování inzulínu.

PŘÍPAD 6 - PACIENT S MAKROADENOMEM HYPOFÝZY

Napsala Dr. Med. vet, Astrid Wehner, Dipl. ECVIM-CA

ANAMNÉZA

Desetiletá sterilizovaná fena křížence labradora byla předvedena z důvodu progresivní letargie, polydipsie, polyurie a inapetence. Příznaky se objevily před šesti měsíci. Během této doby ztratila fena 4 kg své hmotnosti. Při klinickém vyšetření byl pacient letargický, kondice byla 3/9 a byla u něho patrná hyperpigmentace kůže.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Byly zvažovány následující diagnózy:

- Hyperadrenokorticismus (HAC)
- Diabetes mellitus (DM)
- Selhání ledvin

Nechutenství a apatie byly přisuzovány celkovému onemocnění. Ztráta hmotnosti mohla být důsledkem dlouhotrvajícího nechutenství. Hyperpigmentace kůže endokrinopatie často provází, ale také může být důsledkem kožní infekce.

Laboratorní výsledky (Tabulka 1)

- ↑ALP
- izostenurie
- proteinurie

I když nechutenství není příznakem odpovídajícím HAC, všechny ostatní výsledky a problémy poukazovaly na tuto diagnózu.

Tabulka 1: Přehled testovaných laboratorních parametrů a hormonů

parametry	referenční hodnoty	výsledek
Hematokrit (l/l)	0,35-0,58	0,51
Leukocyty (x10 ⁹ /l)	5-16	13,6
Trombocyty (x10 ⁹ /l)	180-550	522
Alanin aminotransferáza (u/l)	18-110	96
Alkalická fosfatáza (u/l)	13-152	1895
Cholesterol (mmol/l)	3,51-9,51	8,91
Triglyceridy (mmol/l)	0,31-2,83	2,61
Glukóza (mmol/l)	3,79-6,58	4,05
Sodík (mmol/l)	146-165	152
Draslík (mmol/l)	3,5-5,6	5
Specifická hmotnost moči	>1,030	1,009
Poměr proteinu:kreatininu v moči	<0,5	1,06
Bazální kortizol nmol/l (µg/dl)	<0,5	92 (3,33)
Kortizol 4 hod. po LDDST nmol/L (µg/dl)		78 (2,82)
Kortizol 8 hod. po LDDST nmol/L (µg/dl)	<40 (<1,4)	82 (2,97)

DALŠÍ DIAGNOSTIKA

Byl proveden test LDDST, sonografické vyšetření dutiny břišní, vyšetření moči včetně kultivace a byl měřen krevní tlak.

Test LDDST: Koncentrace kortizolu po 8 hod byla pro HAC diagnostická (>40 nmol/l (1.4 µg/dl)). Po 4 hod nedošlo k žádné zpětnovazebné inhibici (>40 nmol/l (1.4 µg/dl)). Po 4 a 8 hodinách byla koncentrace kortizolu stále >50% bazální hladiny. Výsledek testu LDDST tedy odpovídal diagnóze HAC (centrální nebo periferní formě).

Sonografické vyšetření: Při vyšetření byla játra hyperechogenní. Nadledviny byly oboustranně zvětšené (pravá 1,1cm, levá 0,9 cm). Jiné abnormality nebyly zjištěny.

Kultivace moči: Negativní

Systolický krevní tlak: Normální (průměrně 140 mm Hg během pěti měření)

Sonografické vyšetření však nepotvrdilo nádor nadledvin, byť byly obě nadledviny zvětšené. Proto bylo následně doporučeno a provedeno CT vyšetření hypofýzy. Ukázalo se, že v oblasti hypofýzy je masa zadržující kontrast, která je diagnostická pro hypofyzární makroadenom.



CT zobrazení mozku – kontrastní hypofyzární masa (výška 1,35 cm) (šipka). Interpretace: hypofyzární makroadenom.

LÉČBA

- Frakcionovaná zevní radioterapie (42 Gy během 14 frakcí)
- Prednisolon (CP-Pharma): 1 mg/kg PO - podává se během radioterapie, aby se zmírnil edém mozku.

Po zahájení léčby se zvýšila u psa aktivita a apetit. Přetrvávala polyurie a polydipsie. Po skončení radioterapie byla zahájena léčba trilostanem (Vetoryl®; Dechra Veterinary Products): 2 mg/kg 1x denně p.o.¹

Po deseti dnech byl proveden ACTH stimulační test, který potvrdil účinnost léčby. Jelikož klinické příznaky také ustoupily, pokračovalo se i nadále ve stejné dávce. Pes se léčil tři roky.

DŮLEŽITÁ ZJIŠTĚNÍ

Polydipsie, polyurie, hyperpigmentace a zvýšená ALP byly u tohoto psa diagnostické pro HAC. Netypická však byla inapetence, která může provázet diagnózu hypofyzárního makroadenomu. Tato teorie byla potvrzena prostřednictvím testu LDDST a sonografickým vyšetřením nadledvin.

HYPOFYZÁRNÍ MAKROADENOM

Asi u 10% psů s centrálním HAC bývá přítomen hypofyzární makroadenom. Musí se však na něj pohlížet jako na dynamický proces – u pacientů s mikroadenomem se později může rozvinout makroadenom. Nervové příznaky přítom nejsou časté, pouze apatie a inapetence.

Účinnou léčbou hypofyzárního makroadenomu je buď zevní radioterapie nebo hypofyzektomie. Střední doba dožití po radioterapii je 1400 dní. Po jejím ukončení vyžaduje většina pacientů léčbu trilostanem, přičemž obvykle je dostačující jen nejnižší dávka. Pouze výjimečně není po zevní radioterapii léčba trilostanem zapotřebí.

REFERENCE

1 Wehner et al. Association between ACTH stimulation test, clinical signs, and laboratory parameters in dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. Abstract presented at the 23rd ECVIM-CA Congress, Liverpool, 12th-14th September 2013.

PŘÍPAD 7 – PES S IATROGENNÍM HYPOADRENO-KORTICISMEM (ADDISONSKÁ KRIZE)

Napsala Dr. Med. vet, Astrid Wehner, Dipl. ECVIM-CA

ANAMNÉZA

Dvanáctiletý jorkšířský teriér o hmotnosti 4 kg byl předveden z důvodu podezření na hypoadrenokorticismus. Před třemi měsíci u něho byl diagnostikován hyperadrenokorticismus a byl léčen 10 mg trilostanu (Vetoryl®; Dechra Veterinary Products) 1x denně. Po dvou týdnech byla dávka zvýšena na 30 mg trilostanu 1x denně, protože u pacienta nedošlo ke klinickému zlepšení a hladina stimulovaného kortizolu byla stále vysoká. Po pěti dnech od zvýšení dávky se pes opakovaně pozvracel a zkolaboval. Obvodní veterinář vyslovil podezření na Addisonskou krizi a okamžitě pacienta odeslal na referenční pracoviště.

KLINICKÉ VYŠETŘENÍ

- Hypovolemický šok – pes byl hospitalizován na JIP a byly zahájeny intravenózní infuze.

PRIMÁRNÍ DIAGNOSTIKA

V Tabulce 1 jsou uvedeny výsledky vyšetření krve a ACTH stimulačního testu. Byla potvrzena předběžná diagnóza – iatrogenní hypoadrenokorticismus.

LABORATORNÍ VÝSLEDKY

- Hyperkalémie
- Hyponatrémie
- Anémie a trombocytóza jsou následkem gastrointestinálního krvácení. Odpovídá tomu také regenerativní charakter anémie (reticulocyty: 70 x 109/l).

Hyperkalémie a hyponatrémie značí nedostatek aldosteronu. Při Addisonově chorobě jsou ulcerace v GIT časté a jsou důsledkem nedostatku glukokortikoidů.

Tabulka 1: Přehled testovaných laboratorních parametrů a hormonů

parametry	ref. hodnoty	výsledek
Hematokrit (l/l)	0,35-0,58	0,32
Leukocyty (x10 ⁹ /l)	5-16	17,9
Trombocyty (x10 ⁹ /l)	180-550	590
Alanin aminotransferáza (u/l)	18-110	102
Alkalická fosfatáza (u/l)	13-152	132
Glukóza (mmol/l)	3,79-6,58	3,9
Sodík (mmol/l)	146-165	131
Draslík (mmol/l)	3,5-5,6	7,1
Specifická hmotnost moči	>1,030	1,019
Bazální kortizol nmol/l (µg/dl)		< 1,0 (< 0,1)
Kortizol 1 hod. po ACTH stimulačním testu nmol/L (µg/dl)	<500 (<18)	< 1,0 (< 0,1)

LÉČBA

Pacient dobře reagoval na infuzní terapii.

Po provedení ACTH stimulačního testu byla zahájena aplikace snižujících se dávek glukokortikoidů s krátkým účinkem, dále byla podávána gastroprotektiva a antiemetika:

- Prednisolon 5 mg/kg IV (Solu-Decortin H®, Merck Serono)
- Omeprazol: 2 mg/kg IV (Antra mups®, AstraZeneca)
- Maropitant (2 mg/kg) IV (Cerenia®, Pfizer)

Fludrokortison (Astonin H®, Merck Serono) se začal podávat třetí den hospitalizace, když pes začal přijímat potravu:

- 0.01 mg/kg PO SID.

Po týdnu hospitalizace byl pacient propuštěn. Hladiny elektrolytů

byly v normě. Krvácení do trávicího traktu bylo zvládnuto bez nutnosti transfuze krve. Po třech měsících se pacientovi dařilo stále dobře.

MEDIKACE:

- 0.25 mg/kg prednisolonu a 0.02 mg/kg fludrokortisonu PO 1x denně.

Byl učiněn pokus o další snížení prednisolonu, to však nebylo možné, protože se vrátily trávicí potíže.

DŮLEŽITÁ ZJIŠTĚNÍ

Léčba trilostanem může potenciálně vyvolat hypoadrenokorticismus. Může mít dvě různé formy:

1) **Reverzibilní hyposekrece kortizolu.** Symptomy hypoadrenokorticismu (anorexie, lethargie, průjem a zvracení) přetrvávají po dobu podávání trilostanu (poločas rozpadu je 18 hodin). Symptomy potom polevují. Většina případů vyžaduje symptomatickou léčbu a většinou se také znovu dostaví hyperadrenokorticismus. V našem případě byl znovu nasazen trilostan, ale v nižších dávkách.

2) **Nekróza kůry nadledvin.** Hypoadrenokorticismus se rozvíjí velmi rychle a obvykle přetrvává. Záleží to na stupni adrenokortikálního poškození. Možnou patogenezi je hyposekrece kortizolu vyvolaná předávkováním trilostanem. To vede k nadměrné sekreci endogenního ACTH a ten vyvolá nekrózu nadledvinové kůry. Podle jejího rozsahu a lokalizace může následně dojít k nedostatečné sekreci kortizolu, nebo kombinovanému deficitu glukokortikoidů a mineralokortikoidů.

POMALÉ ZVYŠOVÁNÍ DÁVKY

Nekróza kůry nadledvin je vzácná, ale potenciálně život ohrožující komplikace léčby trilostanem. Autorka doporučuje zahájit léčbu konzervativním dávkováním a zvyšovat teprve pokud je to nezbytné. V popsáném případě byla dávka trilostanu zvýšena ze 2,5 mg/kg na 7,5 mg/kg a to bylo považováno za příčinu vzniku hypoadrenokorticismu.

LÉČBA ADDISONOVY NEMOCI PO PŘEKONÁNÍ KRIZE

Dávka fludrokortizonu se řídila podle hladin sodíku a draslíku a podle hodnot krevního tlaku. Dávka glukokortikoidu by se měla pomalu snižovat na nezbytnou dávku, ve snaze předejít iatrogennímu HAC, který je často důsledkem dlouhodobé léčby kortikoidy. Nedostatek glukokortikoidů se projevuje anorexií, apatií, průjmem, zvracením nebo hematemezi.



PŘÍPAD 8 – NUTNOST DLOUHODOBÉHO MONITORINGU LÉČBY HAC A MĚŘENÍ ENDOGENNÍHO ACTH

Napsala Sara Galac, DVM PhD

ANAMNÉZA A KLINICKÉ PŘÍZNAKY

Desetiletá sterilizovaná fena bostonského teriéra (7 kg) byla předvedena s polyurií a polydipsií, extrémní polyfágií a alopecií břicha. Při klinickém vyšetření bylo zřejmé distendované pendulující břicho. Alopetická kůže byla také tenká a postrádala pružnost. Svalstvo bylo atrofické.

DIAGNOSTICKÝ POSTUP

Vyšetření příčin PU/PD bylo zahájeno analýzou krve a moči. Moč měla nízkou specifickou hmotnost a v krvi byla zvýšená hladina ALP, mírná hyperglykémie a nízká hladina močoviny. Na základě anamnézy, klinického vyšetření a prvních laboratorních výsledků bylo vysloveno podezření na hyperadrenokorticismus HAC (Cushingův syndrom). Diagnóza byla potvrzena provedením supresního testu s nízkou dávkou dexamethazonu. Hladina kortizolu po osmi hodinách přesahovala horní hranici referenčního rozmezí, která je 40 nmol/l. Po 4 hodinách byla hladina kortizolu méně než 50% iniciální hodnoty. Znamená to, že pes trpěl centrálním hyperadrenokorticismem. Měl také zvýšenou hladinu endogenního ACTH, což se shoduje s vyslovenou diagnózou. Velikost hypofýzy byla na CT zobrazení normální, znamená to, že se jednalo o mikroadenom.

Tabulka 1: Přehled testovaných laboratorních parametrů a hormonů

parametry krevního testu	referenční hodnoty	výsledek
BUN (močovina) (mmol/l)	3,0-12,5	2,5
Kreatinin (μmol/l)	50-129	68
Glukóza (mmol/l)	4,2-5,8	5,6
Sodík (mmol/l)	146-165	148
Draslík (mmol/l)	3,5-5,6	3,6
Alkalická fosfatáza	< 75 IU	500
Vápník (mmol/l)	2,35-2,80	2,7

parametry močového testu	referenční hodnoty	výsledek
Specifická hmotnost	>1,030	1,005
Glukóza		negativní
pH		7,5
Proteiny (g/l)	<0,56	0,20
Sediment		bez abnormalit

endokrinní test LDDST	referenční hodnoty	výsledek
kortizol 0 hod. (nmol/l)		183
kortizol 4 hod. (nmol/l)	>50% bazální hladiny v čase 0 h	78
kortizol 8 hod. (nmol/l)	hod. po LDDST nmol/L (μg/dl) <40 (<1,4)	100
endogenní ACTH (ng/l)	5-85	95

LÉČBA

Byla zahájena léčba Vetorylem®. Počáteční dávka byla 3 mg/kg jednou denně. Pacient byl sledován po stránce klinické, biochemické a pomocí ACTH stimulačního testu.

Kontrola po 10 dnech od začátku léčby: Polyurie a polydipsie uspokojivě ustoupily, ale polyfágie stále přetrvávala. Dermatologické změny se také nelepšily. Pomocí ACTH-stimulačního testu bylo prokázáno, že kúra nadledvin má dostatečnou funkční rezervu (rozmezí

potvrzující dostatečnou funkční rezervu kůry nadledvin je 1h po ACTH stimulačním testu 40-120 nmol/l). Koncentrace kortizolu byla po stimulaci ACTH v referenčním rozmezí. Na základě těchto zjištění bylo rozhodnuto pokračovat další 4 týdny v léčbě stejnou dávkou.

10 dnů po začátku léčby	výsledek
bazální kortizol (nmol/l)	74
Post-ACTH kortizol (nmol/l)	122
endogenní ACTH (pg/ml)	102
dávka Vetorylu (mg SID) pro toto	20

Kontrola po 4 a 12-ti týdnech od začátku léčby: Až na kožní problémy již klinické příznaky hyperadrenokorticismu ustoupily. Koncentrace kortizolu byla po stimulaci ACTH v referenčním rozmezí. Léčba pokračovala nadále se stejnou dávkou.

4 týdny po začátku léčby	výsledek
bazální kortizol (nmol/l)	64
Post-ACTH kortizol (nmol/l)	102
endogenní ACTH (pg/ml)	141
dávka Vetorylu (mg SID) pro toto	20

12 týdnů po začátku léčby	výsledek
bazální kortizol (nmol/l)	55
Post-ACTH kortizol (nmol/l)	72
endogenní ACTH (pg/ml)	215
dávka Vetorylu (mg SID) pro toto	20

Kontrola po 1 roce po začátku léčby: Po uplynutí jednoho roku byl majitel spokojen s klinickým výsledkem léčby. Pes neměl klinické příznaky hyperadrenokorticismu. Zlepšila se dokonce i kvalita kůže a srsti. ACTH stimulační test však prokázal nedostatečnou funkční rezervu kůry nadledvin, což je charakteristické pro hypokortizolismus. Svědčí pro něj také významně zvýšená koncentrace endogenního ACTH.

1 rok po začátku léčby	výsledek
bazální kortizol (nmol/l)	22
Post-ACTH kortizol (nmol/l)	9
endogenní ACTH (pg/ml)	337
dávka Vetorylu (mg SID) pro toto	20

Bylo přerušeno podávání trilostanu. Příznaky hyperadrenokorticismu se začaly znovu objevovat během dvou týdnů, proto byl trilostan znovu nasazen v nižší dávce – 10 mg jednou denně. Sledování probíhalo nadále tak, jak je popsáno výše.

KOMENTÁŘ

Monitoring při léčbě trilostanem spočívá ve sledování klinických příznaků a použití ACTH-stimulačního testu. Ten odráží adrenokortikální rezervy. **Po provedení ACTH stimulačního testu a měření hladiny kortizolu 1h po tomto testu, by měla dosahovat jeho hladina 40-120 nmol/l a výsledek musí být vždy interpretován ve spojitosti s klinickým nálezem.**

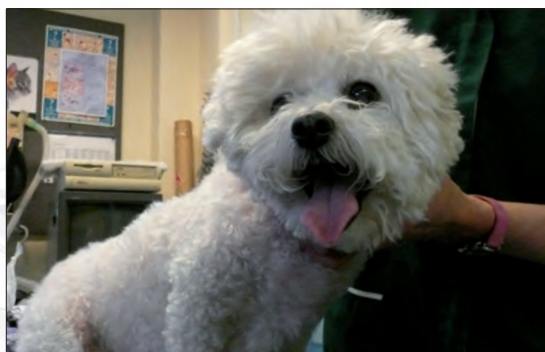
Hypokortizolismus se během léčby trilostanem vyskytuje obvykle v důsledku příliš vysokého dávkování, ale někdy vzniká také po dlouhodobém užívání. Psi léčení trilostanem mají díky potlačené zpětné vazbě vysokou hladinu ACTH. V literatuře se vyskytují některé údaje, podporující hypotézu, že za léze kůry nadledvin může u psů léčených trilostanem zvýšená koncentrace endogenního ACTH. Ve většině případů je vysazení léčby dostatečné pro stav, aby se činnost kůry obnovila.

Hormonální stimulace z hypofyzárního tumoru totiž stále funguje. Po navrácení příznaků hyperadrenokorticismu se doporučuje znovu začít podávat trilostan, ale v nižší dávce.

Jak je vidět z uvedeného případu, hypokortizolémie se nemusí vždy klinicky projevit. Doporučuje se přerušit léčbu, aby nedošlo k život ohrožujícímu stavu.

PŘÍPAD 9 – DVANÁCTILETÝ BIŠONEK SVENTRÁLNÍ PYODERMÍÍ

Napsala Sue Paterson, MA, VetMB, DVD, DipECVD, MRCVS



ANAMNÉZA A KLINICKÉ PŘÍZNAKY

Dvanáctiletá sterilizovaná fena fríského bišonka byla předvedena z důvodu šest měsíců trvající pyodermie na břiše.

Zpočátku pacient dobře zareagoval na tři týdny podávání antibiotik, ale po jejich vysazení se situace zcela vrátila. Prevence zablěšení byla důsledně prováděna aplikací přípravků na bázi fipronilu každé 4 týdny. Majitel si také všiml, že fena začala více pít a byla letargická, unavitelná a snadno se zadýchávala.

Při klinickém vyšetření byly shledány příznaky kardiovaskulárního onemocnění. Pes byl vyčerpaný a letargický, a při každé příležitosti si v ordinaci sedal.

Tento případ dobře ilustruje význam vytrvalého monitoringu pacienta i poté, co léčbou trilostanem dosáhneme dobrých klinických výsledků.

Při dermatologickém vyšetření byla na pendulujícím břichu zaznamenána lehce atrofická kůže. Srst byla prořídla, chlupy slabé a na hřbetě byly známky suchého mazotoku.

DIAGNOSTIKA

Byly provedeny hluboké seškraby kůže, odebrána vytržená srst, otiskové preparáty exsudativních změn a vzorky na průhlednou lepicí pásku. Došlo k odběru krve pro rutinní hematologické a biochemické vyšetření a stanovení hladiny tyroxinu. Dále bylo provedeno kompletní vyšetření moči včetně poměru kortizol:kreatinin.

V seškrabech a na chlupcích nebyli prokázáni parazité. Na preparátech na průhledné pásce a na otiskových preparátech bylo značné množství koků, které morfoloicky odpovídaly Stafylokokům. Na základě tohoto vyšetření byly odeslány vzorky na bakteriologii.

LÉČBA

Po obdržení výsledků bakteriologie a krevních testů byla zahájena léčba antibiotiky. Byl zvolen cefalexin v dávce 25 mg/kg dvakrát denně. Dvakrát týdně byl pes koupán antibakteriálním šamponem s 2% chlorhexidinem a 2% mikonazolem (Malaseb®, Dechra). Denně byl aplikován kožní hydratační přípravek (DermAllay® conditioning spray, Dechra). V krevním obraze byl odhalen „stresový“ leukogram (eozinopenie, lymfopenie a neutrofilie), dále zvýšení ALP, ALT a cholesterolu. Celkový T4 byl snížený, ale volný T4 a TSH byly normální. To je příznačné pro euthyroidní syndrom při onemocnění, spíše než pro primární hypotyreózu. Specifická hmotnost moči byla 1,010. Žádné další abnormality se v moči neprokázaly. Poměr kortizol:kreatinin byl v moči zvýšený. Kultivační byl zjištěn koaguláza-pozitivní Staphylococcus pseudintermedius citlivý na methicilin.

ŘEŠENÍ

Pes byl po dvou týdnech znovu vyšetřen. Kožní příznaky se velmi zlepšily, ale pes byl stále letargický a nadměrně pil. Po konzultaci s majitelem bylo přikročeno k dalšímu vyšetření – supresnímu testu s nízkou dávkou dexametazonu a sonografickému vyšetření břicha. V průběhu diagnostiky pokračovala nasazená terapie stejně. Supresní test odhalil nedostatečnou odezvu kortizolu po 4 i po 8 hodinách. Spolu s dalšími testy a klinickými příznaky byl nálezní uzavřen jako hyperadrenokorticismus. Ultrazvukem byly vizualizovány oboustranně zvětšené nadledviny, což znamená, že se jedná o centrální PDH (pituitární) HAC.

Před nasazením trilostanu (Vetoryl®, Dechra) byl proveden ACTH stimulační test. Počáteční dávka trilostanu byla 6 mg/kg (40 mg bylo rozděleno na 1 x 30 mg a 1 x 10 mg). Po deseti dnech byl znovu proveden ACTH stimulační test, který prokázal správné dávkování. Při vyšetření nebyly u psa shledány známky infekce a antibiotická terapie byla po 4 týdnech ukončena. Majitel měl nadále používat jednou týdně medicínský šampon, podle potřeby hydratační kožní přípravek a dodržovat protiblešné opatření. Podle majitele byl pes také mnohem čilejší a méně unavený.

Léčba a dávky popsané v těchto případech jsou zcela na úsudku autorů a zakládají se na jejich rozsáhlých klinických zkušenostech. Odpovědností každého veterinárního lékaře je ujistit se, že jsou dávky a léky v souladu s regionálními předpisy.

