

Choroba Addisona u psów – co mówi nam wynik laboratoryjny?

Choroba Addisona, czyli niedoczynność kory nadnerczy, jest stanem organizmu wywołanym niedoborem glikokortykoidów i mineralokortykoidów produkowanych przez korę nadnerczy. Niedobór wspomnianych hormonów w wyniku uszkodzenia kory nadnerczy określa się mianem pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy.

Z klinicznego punktu widzenia **pierwotna niedoczynność kory nadnerczy** charakteryzuje się w pierwszej kolejności upośledzeniem produkcji wszystkich hormonów kory nadnercza. W przypadku uszkodzenia ponad 90% tkanki kora nadnercza przestaje produkować i wytwarzać zarówno glikokortykoidy jak i mineralokortykoidy. Za patogenezę tego schorzenia uważa się uszkodzenie o podłożu immunologicznym spowodowane produkcją autoprzeciwciał (samoistna atrofia kory nadnercza). Zakłada się, iż u psów - podobnie jak u ludzi - ma miejsce produkcja przeciwciał przeciwko 21-hydroksylazie, która odgrywa ważną rolę w procesie syntezy kortyzolu i aldosteronu. Tworzenie autoprzeciwciał atakujących korę nadnercza łączy się również z całym szeregiem innych schorzeń o podłożu autoimmunologicznym takich jak niedoczynność tarczycy, cukrzyca czy niedoczynność gruczołów przytarczycznych. Szczególne predyspozycje w kierunku pierwotnej niedoczynności kory nadnercza obserwuje się u niekastrowanych suk w przedziale wiekowym od 2 miesięcy do 4-6 lat. W przeciwieństwie do kotów predyspozycje w kierunku tego schorzenia wykazują również określone rasy psów, tj. dogi, portugalskie psy dowodne, rottweilery, pudle, a także psy rasy Westhighland Terrier oraz Soft Coated Wheaten Terrier. U ras Bearded Collie, Leonberger i pudel przypuszcza się nawet działanie czynników genetycznych, przy czym mechanizm ten nie został do tej pory wyjaśniony. Inną przyczyną pierwotnej niedoczynności kory nadnercza może być uszkodzenie kory nadnercza wskutek działania

leków. U ok. 5% psów cierpiących na chorobę Cushinga (nadczynność kory nadnercza) i leczonych mitotanem dochodzi do całkowitego i nieodwracalnego wyniszczenia kory nadnercza. U zwierząt tych regeneracja nie następuje również po zakończeniu leczenia, w związku z czym konieczna jest dożywotnia suplementacja glikokortykoidów i mineralokortykoidów. Również w trakcie leczenia trilostanem (odwracalna blokada dehydrogenazy 3-hydroksysteroidów) może dojść do martwicy kory nadnercza, w którym to stanie zaleca się systematyczne monitorowanie chorego zwierzęcia z zastosowaniem testu stymulacji ACTH. Do innych, rzadszych przyczyn pierwotnej niedoczynności kory nadnercza zalicza się obustronne usunięcie nadnerczy, a także wyniszczenie nadnerczy wskutek nowotworu, zawału czy skrobiawicy.

Wtórna niedoczynność kory nadnercza natomiast przejawia się zbyt niską produkcją i wydzielaniem ACTH, co z kolei prowadzi do atrofii kory nadnercza i zmniejszenia ilości wydzielanych glikokortykoidów. Najczęstszą przyczyną wtórnej niedoczynności kory nadnercza jest długotrwałe zmniejszenie wydzielania ACTH w przysadce wskutek leczenia farmakologicznego glikokortykoidami, progesteronem lub octanem megestrolu. W tej postaci niedoczynności kory nadnercza stężenie mineralokortykoidów (aldosteronu) prawie nie ulega zmianie, gdyż ACTH reguluje ich wydzielanie jedynie w nieznacznym stopniu. Regulacja poziomu wydzielanego aldosteronu odbywa się w przeważającej mierze za pośrednictwem układu reninowo-angiotensynowego oraz poprzez zmiany stężenia potasu. Aldosteron jest głównym mineralokortykoidem kory nadnercza. Przyspiesza on nerkowe wydalanie potasu i odpowiada między innymi za reabsorpcję sodu, chlorków i wody. Do stosunkowo rzadkich przyczyn wtórnej niedoczynności kory nadnercza należą nowotwory przysadki i podwzgórze.

Objawy kliniczne niedoczynności kory nadnercza są często mylące i mogą mieć przebieg ostry lub przewlekły. Mogą występować z przerwami przez okres kilku tygodni, a nawet miesięcy i ulegają pogorszeniu w sytuacjach stresowych. Fazy, w których u chorego zwierzęcia manifestują się objawy choroby, występują na przemian z fazami wolnymi od jakichkolwiek objawów chorobowych. Niedobór kortykoidów powoduje obniżenie odporności na stres, brak łaknienia, wymioty, biegunkę, senność oraz bóle w jamie brzusznej. Podanie przez weterynarza kortykosteroidów powoduje często tymczasowe złagodzenie objawów. Jeżeli dodatkowo wystąpił również niedobór aldosteronu, dominującymi objawami będącymi następstwem utraty sodu i wody oraz hiperkaliemii są senność, hipowolemia, niskie ciśnienie krwi, bradykardia, zmniejszone ukrwienie nerek, osłabienie i drżenie mięśni. Najcięższą postacią choroby Addisona jest tzw. przełom addisonoidalny, w którym pod wpływem stresu ma miejsce niedostateczne wydzielanie glikokortykoidów i mineralokortykoidów. Zachodzi wówczas bezpośrednie zagrożenie dla życia zwierzęcia, dochodzi do zapaści i bradykardii, słabnie tętno, obserwuje się również wymioty, odwodnienie, często także bóle w górnej części jamy brzusznej. Bez natychmiastowej infuzji następuje z reguły zgon zwierzęcia. Nie podajemy tu dokładnego opisu leczenia, gdyż leczenie powinno być zawsze indywidualnie dobrane do zwierzęcia i jego stanu. Oprócz glikokortykoidów należy zawsze podawać mineralokortykoidy (fludrokortyzon).

Z punktu widzenia **diagnostyki laboratoryjnej** w przebiegu pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy obserwuje się zwiększone stężenie ACTH (>500 pg/ml), którego przyczyną jest brak negatywnego oddziaływania zwrotnego kortyzolu na przysadkę. U psów cierpiących na wtórną niedoczynność kory nadnerczy obserwuje się natomiast znacznie obniżone, a czasem wręcz niewykrywalne stężenia ACTH (<5 pg/ml). Oznaczenie ACTH wymaga wielkiej staranności ze strony weterynarza nadsyłającego materiał do badania (musi to być koniecznie schłodzone osocze pobrane na EDTA!), gdyż w przeciwnym razie istnieje znaczne ryzyko uzyskania nieprawidłowo zaniżonego wyniku oraz jego błędnej interpretacji. Równie mylące jak objawy kliniczne są także oczekiwane parametry hematologiczne i biochemiczne. Organizm zdrowego zwierzęcia pod wpływem stresu (wydzielanie kortyzolu) reaguje eozynopenią i limfopenią. Natomiast u psa cierpiącego na niedoczynność kory nadnerczy skład morfologiczny krwi zmian takich nie wykazuje,

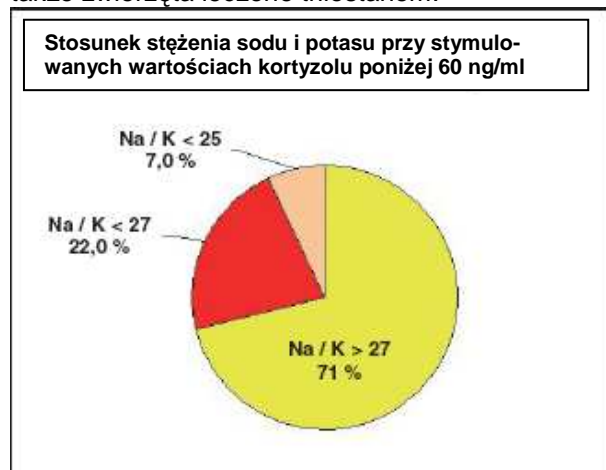
gdyż kora nadnerczy nie jest w stanie zareagować w dostatecznym stopniu. Skład morfologiczny krwi odzwierciedla brak zdolności reakcji na stres w formie limfocytozy lub eozynofilii względnie poziomu limfocytów i eozynofili w przedziale normy.

Wskaźniki laboratoryjne choroby Addisona

- eozynofilia
- limfocytoza
- neutropenia
- anemia normocytarna i normochromatyczna
- azotemia (podwyższony poziom fosforanu kreatyniny w moczu)
- hiponatremia (<135 mmol/l)
- hiperkaliemia (>5.5 mmol/l)
- stosunek stężenia sodu do stężenia potasu <25: 1
- hipochloremia (<100 mmol/l)
- hipoglikemia (rzadziej)
- hiperkalcemia
- hypoalbuminemia
- ciężar własny moczu pomiędzy 1.015 a 1.030.

Innym parametrem z zakresu diagnostyki laboratoryjnej wskazującym na chorobę Addisona jest azotemia (podwyższony poziom mocznika, kreatyniny i fosforanów) w następstwie zmniejszonego ukrwienia nerek i spadku 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. Zwykle w przypadku przednerkowej azotemii ciężar własny moczu jest stosunkowo wysoki (>1.030). Jednak w przebiegu niedoczynności kory nadnercza wskutek chronicznej utraty sodu nerki tracą zdolność zagęszczania moczu, w wyniku czego obniża się ciężar własny moczu. 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. Pomocnym wskaźnikiem laboratoryjnym jest ścisła korelacja pomiędzy stężeniem sodu a stężeniem potasu. U zdrowych psów zawiera się on w przedziale od 27: 1 do 40:1, natomiast u psów cierpiących na chorobę Addisona kształtuje się on z reguły na poziomie poniżej 27:1 (<25:1). Jednak u 10% ogólnej liczby psów z pierwotną niedoczynnością kory nadnercza stężenie sodu względnie potasu utrzymuje się w normie (atypowy przebieg choroby Addisona). Aby uniknąć błędnych interpretacji, konieczne jest

nadestanie właściwego materiału do badania (odwirowana i niehemolizująca surowica). Pseudohiperkaliemia może prowadzić do uzyskania zafałszowanego wyniku i często jest następstwem hemolizy oraz długiego czasu transportu i występuje u psów z bardzo wysoką liczbą trombocytów i leukocytów. Posługując się diagnostyką różnicową należy wykluczyć choroby, w których przebiegu również ma miejsce zmiana poziomu elektrolitów (np. choroby wątroby, niewydolność nerek, schorzenia żołądkowo-jelitowe, utrata krwi, nowotwory). Spośród 104 psów, u których w ramach przeprowadzonego w 2008 roku w laboratorium LABOKLIN testu stymulacji ACTH stwierdzono bazowe i stymulowane wartości kortyzolu na poziomie poniżej 60 ng/ml i u których jednocześnie wykonano oznaczenie elektrolitów, u 29% zaobserwowano obniżony stosunek stężenia sodu i potasu (<27:1). Ze względu na brak wcześniejszych opisów stanu zdrowia poszczególnych zwierząt nie było możliwości dokonania selekcji zwierząt z podejrzeniem o chorobę Addisona, wskutek czego wynik objął również zwierzęta potencjalnie cierpiące na chorobę Cushinga, a także zwierzęta leczone trilostanem.



Wysoki poziom wapnia w przebiegu niedoczynności kory nadnercza jest prawdopodobnie rezultatem jednoczesnego oddziaływania takich czynników jak obniżenie wskaźnika nerkowej filtracji kłębuszkowej oraz podwyższenie reabsorpcji cewkowej i hemokoncentracji. W badaniu, którego zakres objął 40 psów, u 25% zwierząt przyczyną hiperkalcemii była niedoczynność kory nadnercza. Czasami u psów z chorobą Addisona obserwuje się również obniżone stężenie białka (6 -39%). Uważa się, iż oprócz ewentualnych krwawień jelitowych, obniżenia syntezy wątrobowej białek czy utraty białka drogą nerkową przyczynę tego stanu rzeczy może stanowić również obniżona absorpcja. 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.

Jak zdiagnozować chorobę Addisona?

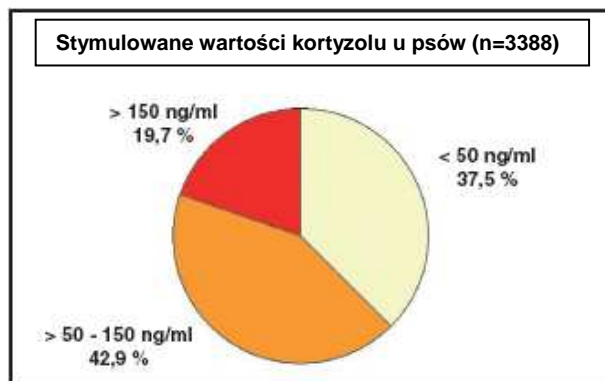
Standardową metodą diagnostyczną w kierunku choroby Addisona jest test stymulacji ACTH. Aby uniknąć zafałszowania wyników testu badanym zwierzętom nie należy podawać kortykoidów na 12 do 24 godzin przed wykonaniem testu. Obecność hydrokortyzonu, prednisonu i prednisonu może w zależności od metody badania prowadzić do reakcji krzyżowych i nieprawidłowo wysokiego poziomu kortyzolu. Natomiast podanie deksametazonu nie ma wprawdzie wpływu na wynik pomiaru kortyzolu, lecz u psów z prawidłowo działającą osią podwzgórze-przysadka-nadnercza obniża wydzielanie kortyzolu nawet o 33%, co prowadzi do nieprawidłowego wyniku pomiaru kortyzolu. Test stymulacji ACTH nie pozwala określić, czy mamy do czynienia z pierwotną czy wtórną niedoczynnością kory nadnercza.

Wykonanie testu stymulacji ACTH

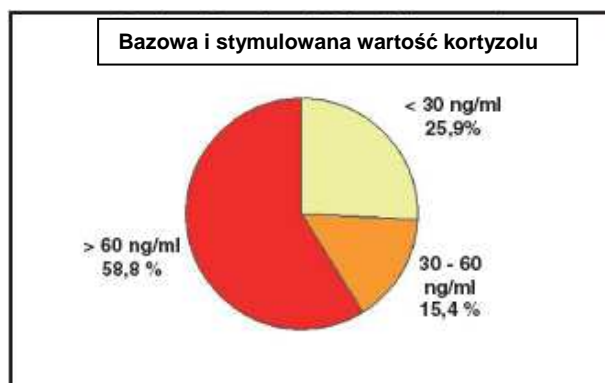
1. Pobranie próbki krwi do oznaczenia wartości bazowej kortyzolu (surowica, osocze)
2. Wstrzyknięcie (dożylnie) 0,25 mg syntetycznego ACTH (u psów o wadze poniżej 5 kg 0,125 mg)
3. Ponowne pobranie krwi po upływie 60 minut w celu oznaczenia kortyzolu.

W przypadku niedoczności kory nadnercza stymulacja kortyzolu po podaniu ACTH jest zerowa bądź minimalna.

W 2008 roku w laboratorium LABOKLIN dokonano analizy wyników 3388 testów stymulacji ACTH wykonanych u psów. U ok. 37% psów stwierdzono wartości bazowe i stymulowane kortyzolu poniżej 50 nmol/l, u 43% psów obie wartości zawierały się w przedziale 50 – 150 nmol/l, a u 19% psów wartości stymulowane przekroczyły poziom 150 nmol/l.



W literaturze przedmiotu podaje się, iż u 85% psów z niedoczynnością kory nadnercza wartości bazowe i stymulowane kształtują się poniżej 30 ng/ml, a u 90% psów poniżej 60 ng/ml. W badaniach przeprowadzonych na przestrzeni roku 2008 w laboratorium LABOKLIN odsetek testów stymulacji ACTH, w których zarówno bazowa jak i stymulowana wartość kortyzolu była niższa niż 60 ng/ml, wyniósł ok. 41%. Różnica względem danych z literatury uwarunkowana jest tym, iż ze względu na brak wcześniejszych informacji o poszczególnych osobnikach nie było możliwości doko-



nania stosownej selekcji zwierząt, wskutek czego badaniem objęte zostały zarówno psy leczone trilostanem, jak i psy z podejrzeniem o chorobę Addisona.