

Addisonova choroba – myslíme na ni při diferenciální diagnostice?

MUDr. Helena Prachová

Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Addisonova choroba neboli chronická primární adrenální nedostatečnost (AI) je vzácné onemocnění, při kterém jsou obě nadledviny zničeny zánětlivým, metastatickým nebo degenerativním procesem, eventuálně byly chirurgicky odstraněny. Vzhledem k nespecifickým příznakům může toto onemocnění často dlouho unikat diagnóze. Včasná diagnostika a zahájení doživotní substituční kortikoterapie přináší promptní zlepšení stavu pacienta a předchází komplikacím vyplývajícím z nedostatku adrenokortikoidních hormonů. Novinkou v terapii autoimunitní Addisonovy choroby je imunomodulační a regenerační terapie, která je prozatím ve fázi klinických studií.

Klíčová slova: Addison, diagnóza, kortisol, substituční kortikoterapie, imunomodulační a regenerativní terapie.

Addison's disease – do we think of it in differential diagnosis?

Addison's disease or primary adrenocortical insufficiency is a rare condition, in which adrenal cortex is destructed by infection, metastasis or degenerative process or adrenal glands were removed by surgical intervention. The correct diagnosis can be hiding for a long time due to its presentation with non-specific symptoms. The early diagnosis and starting lifelong steroid replacement therapy promptly improves patient's condition and avoids complications arising from the lack of adrenocortical hormones. The novel therapeutic approaches in autoimmune Addison's disease is immunomodulatory and regenerative medicine, yet in clinical studies.

Key words: Addison, diagnosis, kortisol, steroid replacement therapy, immunomodulatory and regenerative medicine.

Kazuistika

Jedná se o 39letou pacientku s chronickou autoimunitní tyreoiditidou na substituční terapii od roku 2015. S jiným onemocněním se neléčí, je nekuřačka. Sestra pacientky je léčena pro hypotyreózu, dále je rodinná anamnéza bez pozoruhodností.

Potíže pacientky trvaly cca půl roku s postupnou progresí. Dominovala celková slabost, vertigo, opakované zvracení a bolest břicha. Problémy s vyprazdňováním či močením neměla, bez známek infekce. Za posledních 6 měsíců zhubla 8 kg. Opakovaně byla ambulantně provedena gastroskopie a ultrasonografie břicha, vždy s negativním nálezem. Pro progresi bolestí břicha byla ambulantně

vyšetřena chirurgem a byla vyloučena náhlá příhoda břišní.

Na naše pracoviště byla nakonec hospitalizována pro akutní bolest v epigastriu, hypotenzi a EKG změny v repolarizaci. Koronární příčina či plicní embolie byly vyloučeny (negativní troponin, D dimery). Klinicky trvala hypotenze, bez nutnosti podání vazopresorů. V laboratorním nálezu dominovala minerálová dysbalace (Na 123 (norma 135–146 mmol/l), Cl 91 (norma 97–115 mmol/l), K 3,9 (3,6–5,5 mmol/l)). V objektivním nálezu zaujala astenie (BMI 18), hyperpigmentace a vitiligo (obr. 1 a 2). Po zvažení dosavadního průběhu onemocnění bylo vysloveno podezření na Addisonovu chorobu, která byla následně potvrzena laborator-

ně – extrémně nízká hladina ranního kortisolu 8 nmol/l (norma 101–535 nmol/l). Jelikož se jednalo o kombinaci autoimunitní tyreoiditidy, vitiliga a nově diagnostikované Addisonovy choroby, byla stanovena definitivní diagnóza autoimunitního polyglandulárního syndromu II. typu.

Byla zahájena intravenózní terapie hydrokortisonem a rehydratace s následným klinickým zlepšením. Za pobytu byl dále vyloučen diabetes mellitus 1. typu a celiakie, hodnoty štítné žlázy byly v normě, doplněné CT břicha bylo bez patologických změn v oblasti nadledvin. Protilátky proti nadledvinám nebyly touto dobou vyšetřeny, hladina ACTH odebrána až po zahájení terapie byla 135 ng/l (norma 10–60 ng/l).

Pacientka byla propuštěna na perorální medikaci hydrocortisonem (10 mg 2–1–½) a fludrocortisonem (0,1 mg ½–0–0) a byla edukována o nutnosti lékové compliance.

Po předání na vyšší endokrinologické pracoviště je po ¾ roce léčby pacientka bez klinických známek hypokortikalismu s normálním mineralogramem, hladina ACTH je 49 ng/l, sérový kortisol je pod 13 nmol/l, hladina reninu je 14 ng/l (norma 2,6–27 ng/l). Dávkování substituční kortikoterapie bylo ponecháno beze změny. Protilátky proti nadledvinám nebyly s ohledem na nízkou přesnost a senzitivitu nabírány ani na vyšším endokrinologickém pracovišti. Dle současných doporučení postačuje ke stanovení diagnózy APS II. přítomnost Addisonovy choroby a nejméně další jedné autoimunitní endokrinopatie. Tato kritéria naše pacientka splňuje, a je proto i nadále pod touto diagnózou vedena.

Diskuze

Addisonova choroba neboli chronická adrenální nedostatečnost (AI) byla poprvé popsána v roce 1855. Prevalence onemocnění je cca 110–140 případů/milion obyvatel, incidence 5–6 případů/milion za rok. Většina postižených jsou ženy. Jedná se o stav, kdy jsou obě nadledviny zničeny zánětlivým, metastatickým nebo degenerativním procesem, eventuálně byly nadledviny chirurgicky odstraněny. Postupná ztráta funkční tkáně vede ke zvýšené sekreci ACTH, která v počáteční fázi zabraňuje poklesu kortisolu, postupně však další redukce funkčních buněk vede k poklesu adrenokortikálních hormonů a ke klinickým projevům insuficience (po vyřazení 90 % nadledvinové kůry).

Nejčastější příčinou primární chronické AI je autoimunitní adrenalitida (70 %), která může být spojena s dalšími autoimunitními postiženími, někdy i v rámci autoimunitního polyglandulárního syndromu (APS), a to APS-I a APS-2 (viz tabulka 1) (1, 2).

Obdobně jako u ostatních autoimunitních endokrinopatií byl prokázán vztah k antigenu HLA II. třídy, který se jeví jako faktor obecně predisponující k riziku rozvoje těchto onemocnění. Typickými cíli autoimunitních pochodů jsou některé enzymy kortikoidní biosyntetické dráhy, jako jsou 21-hydroxyláza či 17 alfa-hydroxyláza (3).

Druhou nejčastější příčinou AI ve světě je tuberkulóza (20 %), což se týká především pacientů v méně vyvinutých zemích. Ostatní příčiny primární AI a sekundární příčiny AI viz tabulka 2.

Klinický obraz a změny v laboratoři

Typickým klinickým nálezem chronické AI je postupující slabost, únavnost, nechutenství, hubnutí, nauzea, bolesti břicha, průjem, zvýšená chuť na sůl. Ve fyzikálním nálezu může zaujmout nápadná hyperpigmentace kůže a sliznic (není přítomno u akutní AI a u sekundární AI (není zvýšená produkce proopiome-lanokortikotropinu, který je společným prekurzorem ACTH i melanotropinu). U autoimunitní formy AI se může vyskytovat vitiligo a alopecie. Často se objevuje hypotenze. V základním laboratorním vyšetření dominuje hyponatremie (u 90 % pacientů), hyperkalemie (v 65 %), hypovolemie vede k prerenálnímu vzestupu urey a metabolické acidóze. Může být přítomna i hyperkalcemie a hypoglykemie. V KO je ob-

Obř. 1. Hyperpigmentace obličej a vitiligo u vnějších koutků očí



Obř. 2. Hyperpigmentace rukou s patrným vitiligem



vykle přítomna normocytární normochromní anémie, neutropenie, mírná eosinofilie a relativní lymfocytóza (1, 2).

Diagnóza

Vzhledem k nespecifickým potížím může chronická AI dlouho unikat diagnóze.

Tab. 1. Asociace s dalšími autoimunitními chorobami (3)

Addisonova choroba	APS 1. typu	APS 2. typu
<i>Přidružené choroby</i>		
Autoimunitní tyreoiditida, celiakie, perniciózní anémie, diabetes mellitus 1. typu, alopecie, myastenia gravis, vitiligo, hypogonadismus	<i>Hlavní:</i> Addisonova choroba, hypoparatyreóza, chronická kandidóza <i>Ostatní:</i> Hepatitida, atrofická gastritida, perniciózní anémie, malabsorbce, alopecie, hypogonadismus, diabetes mellitus 1. typu, tyreoiditida	<i>Hlavní:</i> Addisonova choroba, diabetes mellitus, 1. typu, autoimunitní tyreoiditida <i>Ostatní:</i> Vitiligo, perniciózní anémie, alopecie, myastenie gravis, artritida (séronegativní/revmatoidní), diabetes insipidus

Tab. 2. Příčiny chronické AI (2)

Primární	<ul style="list-style-type: none"> ■ autoimunitní adrenalitida (70 %) ■ tuberkulóza (20 %) ■ ostatní 10 % (sarkoidóza, plísňová onemocnění, adrenální hemoragie, kongenitální adrenální hypoplazie, amyloidóza, AIDS, adrenoleukodystrofie, adrenomyeloneuropatie, metastázy do nadledvin, kongenitální rezistence nadledvin na ACTH)
Sekundární	<ul style="list-style-type: none"> ■ stav po dlouhodobé terapii nadměrnými dávkami kortikoidů či ACTH v důsledku útlumu hypofyzární a adrenální funkce (např. 7,5 mg prednisonu či jeho ekvivalentu déle než 3 měsíce) ■ hypothalamo-hypofyzárně podmíněná (léze a nádory hypothalamu, panhypopituitarismus, izolovaná nedostatečnost sekrece ACTH)

Nevýkonnost a únava může být snadno zaměněna za příznaky jiného onemocnění či deprese, stejně tak nejasné abdominální příznaky a hubnutí. Až u poloviny pacientů se AI manifestuje Addisonskou krizí. Jedná se o akutní život ohrožující stav často vyvolaný infekcí či jinou stresovou situací u pacientů s nepoznanou či neadekvátně léčenou AI. V tomto stavu dominuje dehydratace a hypotenze s rozvojem cirkulačního šoku.

Vodítkem k odhalení správné diagnózy může být často i přítomnost jiného autoimunitního onemocnění (viz Tab. 1). Diagnózu potvrdí nízká hladina kortisolu (často i pod 10 mmol/l). Hodnoty ACTH jsou u primární AI zvýšené, a to obvykle na několik stovek ng/l, u sekundární AI z centrálních příčin je ACTH nízké. U pacientů s podezřením na APS se vyšetřují protilátky proti nadledvinám (1, 2, 3). Toto vyšetření však není rutinně prováděno na řadě pracovišť. Protilátky jsou pozitivní u 60–80 % pacientů s autoimunitně podmíněnou Addisonovou chorobou, jejich negativita tedy nevylučuje autoimunitní etiologii. Jejich pozitivita u dosud nepostižených jedinců je však důvodem k endokrinologické dispenzarizaci, jelikož u nich dochází k manifestaci AI s frekvencí asi 19 % za rok (4).

Terapie

Léčba Addisonovy choroby se za posledních 60 let prakticky nezměnila a spočívá v dodání chybějících hormonů. Podává se 15–20 mg hydrokortisonu denně. Ten má kromě glukokortikoidní i významnou mineralokortikoidní účinnost. Při podávání se snažíme napodobit fyziologický cirkadiánní rytmus sekrece kortisolu, proto podáváme 1/2–2/3 dávky ráno a zbytek pak rozděleně ve dvou dalších dávkách, obvykle v poledne a večer. V některých případech je zbylá dávka podávána v jedné, obvykle odpolední, dávce, ale rozdělení na 3 denní dávky je považováno za více fyziologické a pacienti jej většinou preferují. Při určení základní dávky se řídíme především subjektivním stavem nemocného a výskytem nežádoucích účinků, t. č. neexistuje optimální způsob, jak substituční léčbu glukokortikoidy monitorovat. Při stresových situacích (horečky, chirurgické výkony, gastroenteritidy) je nutno dávky hydrokortisonu zvýšit na dvojnásobek obvyklé denní dávky. K hydrokortisonu je u většiny pacientů s primární AI nutno přidat ještě

mineralokortikoid. Používáme fludrokortison v jedné fixní denní dávce (50–200 ng/den ráno). Dávkování se řídí hodnotou krevního tlaku a hladinou draslíku v séru. Při předávkování dochází k retenci sodíku, hypertenzi, kardiálnímu selhání až plicnímu edému. U centrální AI je produkce aldosteronu většinou dostatečně zajištěna osou renin-angiotensin-aldosteron, proto není většinou podávání fludrokortisonu nutné (1, 2, 5, 6, 7).

Terapie akutní AI

Akutní AI je stav bezprostředně ohrožující život pacienta a musí probíhat za hospitalizace na jednotce intenzivní péče. Je nutno ihned podat parenterálně vysoké dávky hydrokortisonu (300–400 mg denně ve 3–4 denních dávkách) a za monitorování základních funkcí a laboratorních parametrů provádět volumoexpanzi, korekci mineralogramu a acidobazické rovnováhy. Musíme rovněž monitorovat glykemie a nepodávat (nebo v případě nutnosti u diabetiků s významnou hyperglykemií jen opatrně) inzulin, protože je nebezpečí vzniku těžké hypoglykemie. Zároveň je nutno léčit základní onemocnění, které k manifestaci akutní AI vedlo (5).

Novinky v terapii autoimunitní Addisonovy choroby (AAD)

Většina pacientů má příznaky onemocnění relativně dobře pod kontrolou díky exogenní substituci kortikoidy, ale i přes adekvátní terapii mohou některé z příznaků onemocnění přetrvávat, opakují se adrenální krize a zhoršuje se kvalita života. Navíc je konvenční exogenní kortikoterapie spojena s vyšší předčasnou mortalitou a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Proto se v posledním desetiletí objevily nové terapeutické postupy, jejichž cílem je zlepšit dlouhodobé výsledky a kvalitu života pacientů s AAD. Mezi ně patří nové exogenní steroidní léky, které lépe napodobují fyziologický biorytmus sekrece kortisolu a dále regenerační a imunomodulační terapie, jejímž cílem je obnovení endogenní glukokortikoidní sekrece.

Steroidní léky s upraveným uvolňováním

Jedná se o tablety hydrocortisonu s upraveným uvolňováním (Prenadren je kombinovaný lék s okamžitým i prodlouženým uvol-

ňováním, užívá se 1x denně, Chronocort se užívá 2x denně) a o kontinuální subkutánní infuze. Tyto léky představují velký příslib do budoucna zejména ve skupině pacientů se současně přítomným diabetem či metabolickým syndromem. Před širším využitím bude nutné získat dlouhodobější data prokazující zlepšení stavu pacientů.

Nadledvinová plasticita a etiologie AAD

K pochopení mechanismu účinku regenerační a imunomodulační terapie je nezbytná znalost o nadledvinové plasticitě a etiologii AAD. Kůra nadledviny je jedna z nejvíce plastických tkání v lidském těle se schopností regenerace v rámci 4–6 týdnů. Hlavním regulátorem vysoce plastických nadledvinových buněk a nadledvinové steroidogeneze je ACTH. Adrenální plasticita svědčí o přítomnosti adrenokortikálních progenitorových a kmenových buněk, které jsou umístěné v kapsle či v subkapsulární oblasti a pod vlivem ACTH nepřetržitě osídľují kůru. Díky tomu můžeme využít různé terapeutické postupy vedoucí k obnovení nadledvinové steroidogeneze.

Nadledvinová kůra obsahuje vysoké množství steroidů, které zajišťují imunitní ochranu potlačením prezentace antigenů uvnitř kůry nadledvin. Současně je potlačena prozánětlivá sekrece cytokinů a chemokinů z adrenocytů. Při snížené lokální hladině kortikoidů může dojít ke zvýšenému prozánětlivému stavu a ztrátě imunitní tolerance vůči nadledvinovým antigenům. Zvýšená prezentace antigenů je následována zánětlivou infiltrací kůry nadledvin, což vede k její destrukci a snížené steroidogenezi. To podporuje další prezentaci antigenů a další příliv zánětlivých buněk. Kompenzatorně se zvyšuje hladina ACTH, jehož cílem je snaha zregenerovat kůru nadledvin. Pokud však obnova buněk není dostačující, dochází k rozvoji Addisonovy choroby.

Nové terapeutické možnosti v AAD

V rámci klinických studií se nyní nachází dva nové postupy. Prvním z nich je imunomodulační terapie namířená proti imunitní odpovědi. Ta využívá anti-CD 20 protilátky, které vedou k depleci B lymfocytů. Druhým postupem je regenerační terapie pomocí

vysokých dávek ACTH_{1-24'}, která využívá výše zmiňovaného vlivu ACTH na progenitorové/kmenové buňky. Ty jsou navíc pravděpodobně neviditelné pro imunitní odpověď. Lokální koncentrace glukokortikoidů po ACTH terapii je pravděpodobně dostačující na to, aby ztlumila imunitní odpověď proti kůře nadledvin a zajistila dostačující stupeň steroidogeneze. Tato studie poukazuje na důležitost zachování reziduální nadledvinové funkce a nyní bude dalším důležitým krokem identifikovat kvalitní biochemický marker reziduální funkce, pomocí kterého budeme schopni rozlišit pacienty vhodné pro regenerační terapii.

Poslední prozatím preklinickou studií je reprogramování adrenokortikálních buněk za účelem zvýšení steroidogeneze. K tomu byly vytvořeny buňky z lidských a myších zdrojů. Přestože jsou tyto buňky schopné podobat se adrenokortikálním buňkám steroidenním fenotypem, prozatím neobsahují kompletní endogenní steroidní profil (7).

Vzácná remise onemocnění

Doposud byly dokumentovány tři případy onemocnění, při kterých došlo ke spontánnímu (částečnému či úplnému) uzdravení po vysazení kortikoterapie. Toto zjištění ukazuje, že destrukce tkáně u AAD nemusí být (stejně jako např. u revmatoidní artritidy, roztroušené sklerózy, Gravesovy choroby) úplná a obnova funkce a klinická remise je možná. Uvažuje se o vlivu endogenní ACTH stimulace na reziduální tkáň nadledvin, ke které dochází po postupné redukci či vysazení steroidní medikace. Zatím je příliš brzy hodnotit, jestli bude mít remise ve výše zmiňovaných případech dlouhodobější charakter. Stejně tak nelze zatím odhadnout, kteří z pacientů s AAD mají větší šanci na uzdravení (7, 8).

Závěr

Na Addisonovu chorobu bychom měli v rámci diferenciální diagnostiky myslet u všech pacientů s nevysvětlitelným váhovým

úbytkem a zvracením. Je důležité nebát se zpochybnit předchozí diagnózu a pátrat i po jiné etiologii onemocnění, a to obzvláště, pokud příznaky onemocnění i nadále přetrvávají. Diagnózu Addisonovy choroby stanovujeme z krevních testů, při akutním stavu může postačit náhodná hladina kortisolu. V případě pochybností a při vysokém podezření můžeme zkusit podat intravenózní dávku kortikoidů. Neléčená Addisonova nemoc může vést k úmrtí pacienta. Včasná diagnóza může zabránit zbytečným hospitalizacím spojených s Addisonskou krizí. Vzhledem k asociaci mezi autoimunitními onemocněními je nutné myslet i na ostatní autoimunity, a to včetně autoimunitního polyglandulárního syndromu. Léčba chronické AI prozatím spočívá v hormonální substituční léčbě glukokortikoidy s potřebou zvyšování dávek v zátěžových situacích. U AAD je novinkou v terapii imunomodulační a regenerační terapie, která je zatím ve fázi klinických studií (3, 7).

LITERATURA

1. Brunová J, Bruna J. Klinická endokrinologie a zobrazovací diagnostika endokrinopatií, Maxdorf 2009: 157–172.
2. Stárka L, Zamrazil V, a kolektiv, Základy klinické endokrinologie, 2. rozšířené vydání, Maxdorf 2005: 157–165.
3. Puttanna A, Cunningham AR, Dainty P. Case Report: Addison's disease and its associations. National Center for Biotechnology Information [online]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736622/>
4. Stárka L. A kolektiv, Pokroky v endokrinologii, Maxdorf 2007; 275: s. 413.

5. Kršek M. Pacient s adrenokortikální insuficiencí v ordinaci internisty, internimedicina.cz [online]. [cit. 21.07.2017]. Copyright © 2011 Interní medicína pro praxi | 2011; 13(4). Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2011/04/04.pdf>
6. Marek J. a kolektiv, Farmakoterapie vnitřních nemocí, Grada 2010; 367–368
7. Gan EH, Pearce SH. Management of endocrine disease: Regenerative therapies in autoimmune Addison's disease, European Journal of Endocrinology, publishing clinical and translational research in adult and paediatric endocrinolo-

- gy [online]. Copyright © 2017 European Society of Endocrinology [cit. 23.07.2017]. Dostupné z: <http://www.eje-online.org/content/176/3/R123.full>
8. Baxter M, Gorick S, Swords FM. Recovery of adrenal function in a patient with confirmed Addison's disease - EDM Case Reports. Home - EDM Case Reports [online]. Copyright © 2017 Bioscientifica Ltd [cit. 21.07.2017]. Dostupné z: <https://www.edmcasereports.com/articles/endocrinology-diabetes-and-metabolism-case-reports/10.1530/EDM-13-0070>