

Adrenální insuficience

Filip Gabalec, Jan Čáp

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

Souhrn

Nedostatečnost kůry nadledvin je potenciálně život ohrožující stav. Článek pojednává o diferenciální diagnostice a limitech dynamického testování, možnostech deeskalace kortikoidní terapie a substituční terapii glukokortikoidy, mineralokortikoidy a androgeny. Zmíněny jsou nové substituční možnosti včetně nově vyvíjených.

Klíčová slova: Addisonova choroba – adrenální insuficience – hypopituitarizmus – kortikoidy

Adrenal insufficiency

Summary

Adrenal insufficiency is a potentially life threatening condition. The paper deals with differential diagnostics and limits of dynamic testing, possibilities of de-escalation of corticosteroid therapy and substitution therapy with glucocorticoids, mineralocorticoids and androgens. New replacement possibilities are mentioned including those in development.

Key words: Addison's disease – adrenal insufficiency – hypopituitarism

Úvod

Adrenální insuficience (AI) znamená nedostatečnou funkci kůry nadledvin. Ta může být způsobena nedostatečnou tvorbou při ztrátě funkce kůry (primární adrenální insuficience). Nejčastější příčinou je autoimunitní adrenalitida (Addisonova choroba) [1] nebo kongenitální adrenální hyperplazie (congenital adrenal hyperplasia – CAH). Při procesech v oblasti hypotalamu nebo hypofýzy pak dojde ke ztrátě stimulace nadledvin adrenokortikotropinem (ACTH) a sekundární adrenální insuficienci. Nejčastěji se tak děje při tumorech v této oblasti a jejich následné léčbě. Dlouhodobá terapie kortikosteroidy vede rovněž k potencionálně reverzibilní adrenální insuficienci [2].

Etiologie a patogenese onemocnění jsou relativně dobře známy a byly popsány již dříve [3]. Cílem tohoto článku je přehled diagnostiky, včetně specifických situací, a novinky v terapii onemocnění.

Diagnostika

K potvrzení adrenální insuficience slouží stimulační test s adrenokortikotropním hormonem (adrenocorticotrophic hormone – ACTH) – synacthenový test. Test je možné provést kdykoli během dne. Odebírá se hladina sérového kortizolu v čase 0, 30 a 60 minut po aplikaci 250 µg ACTH. Některá pracoviště používají pouze 1 µg ACTH. I tato dávka je suprafyziologická a tento test nemá oproti standardnímu testu větších výhod [4]. Komerčně vyráběné ampule obsahují 250 µg ACTH, jejich ředění se jeví jako nepraktické a může být zatíženo ne-

přesností. Z tohoto důvodu na našem pracovišti využíváme alternativně test s 10 µg ACTH. Diagnostická hladina sérového kortizolu (cut-off) závisí na konkrétních místních podmínkách, většinou se pohybuje mezi 500–550 nmol/l po stimulaci ACTH. Hladina bývá mírně vyšší v 60. než 30. min, ale nejsou bližší data pro rozdílnou senzitivitu a specifitu metody v závislosti na čase. Hladiny celkového kortizolu jsou závislé také na hladině kortizol vázajícího globulinu, který je zvýšen např. u žen užívajících estrogény. Ty pak mají vyšší hladiny celkového kortizolu [5]. U sekundární adrenální insuficience, při níž chybí trofický vliv ACTH na nadledviny, lze ACTH test použít. Není však vhodný v prvních 4 týdnech od operace či inzultu v oblasti hypofýzy, kdy ještě nedošlo k atrofii nadledvin. K orientaci poslouží i ranní hladina kortizolu odebraná pooperačně, hladiny vyšší než 275 nmol/l predikují dostatečnou kortikální rezervu. Zlatým standardem je pak inzulinový toleranční test. Cílem je dosažení hypoglykemie < 2,2 mmol/l. Test má však své kontraindikace (srdeční onemocnění, epilepsie) a limity, obezřetnost je nutná zejména u starších osob a dětí.

Při známé diurnální sekreci kortizolu s počátečním vzestupem mezi 2. až 4. hod ranní a následným peakem mezi 6. až 9. hod ranní může být nápomocná samotná hladina kortizolu. Náhodně stanovená hladina ranního kortizolu < 80 nmol/l je vysoce suspektní z adrenální nedostatečnosti. Avšak k potvrzení adrenální insuficience je lépe vždy provést test s ACTH, na druhou stranu provedení testu nesmí oddálit zahájení léčby při život

ohrožující adrenální krizi. Test je pak možno provést později po stabilizaci stavu.

Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice hodnotíme hladinu ACTH. Pro primární adrenální insuficienci jsou typické hodnoty $> 100 \text{ pg/ml}$ (22 nmol/l) [6]. Dále bude vysoká hladina plazmatického reninu a nízký aldosteron. V klinickém obraze je hypotenze a hyperkalemie. Pro sekundární insuficienci jsou typické hladiny ACTH nízké nebo neadekvátně normální, mineralokortikoidní osa zůstává zachována. Natrium je nižší u primární i sekundární příčiny. Dehydroepiandrosteron (DHEAS) může být rovněž snížen v obou případech. Indikátorem pro autoimunitní adrenaltidu je zvýšení protilátek proti kůře nadledvin nebo 21-hydroxyláze. Protilátky mohou však být negativní v případě, že destrukce adrenální tkáně již nějakou dobu probíhá. U nemocných s negativními protilátkami je vhodné doplnit zobrazovací vyšetření k vyloučení tumoru, infekce nebo krvácení. U mužů s negativními protilátkami, včetně jedinců bez neurologické symptomatologie, je vhodné následné vyšetření plazmatických hladin mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem. Ty se u adrenoleukodystrofie hromadí zejména v myelinu, nadledvinách a Leydigových buňkách. Je to důsledek poruchy oxidace nevětvených mastných kyselin v peroxisomech. Screeningovým vyšetřením na CAH u dospělých je vyšetření 17-OH-progesteronu před a po stimulaci ACTH. Při sekundární adrenální insuficienci je na prvním místě provedení MR hypofýzy a hypotalamu. Často se můžeme setkat s incidentálním hypofýzou, u tumorů $< 1 \text{ cm}$ je nedostatečná funkce kortikální osy málo pravděpodobná.

Specifika diagnostiky při užívání exogenních kortikoidů

U nemocných užívajících kortikoidy je interpretace výsledků často komplikovaná. Je nutné pečlivě odebrat farmakologickou anamnézu v posledním roce, včetně dotazu na lokální, inhalační, intraartikulární, intramuskulární, perorální a intravenózní léčbu glukokortikoidy. Při suprafyziologických dávkách dochází postupně k reverzibilní atrofii nadledvin. Doba zotavení funkce je velmi různá. Při plánovaném vysazení glukokortikoidní terapie je nutné postupně snižovat dávku. Pomine-li indikace, je vhodné zaměnit dlouhodobě působící glukokortikoidy za hydrokortizon. Po vysazení hydrokortizonu lze ACTH test provést již za 24 hod. Prednison, prednisolon a dexametason ovlivňují výsledky po dobu 48–72 hod. ACTH test není nutný, pokud je ranní hladina kortizolu před užitím ranní dávky nízká, pak v substituci pokračujeme.

Substituce

Současná terapie adrenální insuficience je daleko od ideálu s ohledem na fyziologické změny sekrece kortizolu během dne a období zátěže. V roce 1930 byly použity extrakty z nadledvin k léčbě AI a významně klesla

do té doby 100% úmrtnost na toto onemocnění. Významný krokem pak byla syntéza 11-deoxykortizonu v roce 1937 a následně kortizonu v roce 1949. Od dob přidání fludrokortizonu do léčby v 50. letech minulého století však k žádné významnější změně v léčebných schématech nedošlo. Substituce v současné době zahrnuje léčbu glukokortikoidy, u primární AI navíc mineralokortikoidy a sporná je terapie adrenálními androgeny.

Glukokortikoidy

Denní produkce kortizolu je $5\text{--}10 \text{ mg/m}^2$ tělesného povrchu [7]. O půlnoci je hladina sérového kortizolu nízká, k vzestupu dochází mezi 2. a 3. hodinou ranní s maximem v ranních hodinách. Následně během dne dochází k postupnému poklesu [8]. Nejčastěji je doporučován pro substituci hydrokortizon, který představuje fyziologický glukokortikoid a podává se v dávce $10\text{--}12 \text{ mg/m}^2$ [9]. Někdy bývá používán prednison podávaný v jedné ranní dávce 5 mg. Delší doba účinku (12–36 hod) oproti hydrokortizonu (6–10 hod) a možnost podání v jedné dávce představují výhody. Jeho glukokortikoidní potenciál je však 4–5krát větší než u hydrokortizonu a je lépe se mu vyhnout, neboť může způsobit symptomy z nadbytku glukokortikoidů – jako úbytek kostní hmoty nebo přibývání viscerálního tuku. Stejně tomu tak je při zbytečně vysokých dávkách hydrokortizonu [10]. Dle nepublikovaných dat nebyl pozorován rozdíl mezi prednisolem a hydrokortizonem v subjektivním hodnocení zdraví [11]. Dříve používaný kortizon acetát je dnes na ústupu. K napodobení fyziologické diurnální sekrece se používá hydrokortizon rozděleně. Polovina až 2/3 dávky se užívá ráno, zbývající množství pak za 6–8 hod po první dávce nebo s načasováním s ohledem na aktivity nemocného [9,12]. Někteří autoři pak doporučují rozdělení do 3 dávek [13], nebyl však prokázán jednoznačný benefit. Podání hydrokortizonu s ohledem na jeho krátký poločas v séru asi 1,5 hod vede k vysokým peakům a následně nízké hladině mezi dávkami. Nemocný je tak chvilami předávko- van i poddávko- van. Hladiny se tedy stále liší od fyziologické sekrece, zejména v noci. Studie s podkožními nebo intravenózními kontinuálními infuzemi hydrokortizonu napodobujícími diurnální rytmus prokázaly lepší kvalitu života nemocných s AI. V nedávné době se tak objevily nové preparáty hydrokortizonu s opožděným uvolňováním. Plenandren se podává v dávce 20–30 mg 1krát denně ráno a postupně se uvolňuje během dne. DuoCort je preparát složený z 2 vrstev – svrchní plášť vede k okamžitému uvolnění hydrokortizonu a vnitřní jádro k pomalému uvolňování [14]. Při srovnání s klasickým podáváním hydrokortizonu 3krát denně vedl DuoCort po 12 týdnech k lepším hladinám kortizolu při mírném snížení krevního tlaku, hmotnosti a glykovaného hemoglobinu [15]. Nevýhodou obou je cena léčby a přístup v situacích, v nichž je nutno dávku navýšit. V klinickém testování je nyní přípravek Chronocort (Diurnal) s modifikovaným a opožděným uvolňováním [16,17]. Obtížné je v současné době i sledování

lčby. Hladiny ACTH nemají pro sledování význam. Pro jednotlivé hladiny kortizolu je potřeba brát ohled na čas odběru od požité dávky. Volný močový kortizol je obtížně hodnotitelný – po absorpci glukokortikoidu dojde v krátké době k překročení vazebné kapacity kortizol vázícího globulinu se zvýšenou hladinou volného kortizolu v séru a vylučováním přebytečné dávky do moči. Může tedy poukázat na substituci nedostatečnou, pokud je nízký. Vyšetření diurnálního profilu je nepraktické. Proto je shoda, že je nutné se spolehnout na klinický obraz a řídit se symptomy z nadbytku (nárůst váhy, nespavost, otoky) nebo nedostatku (únava, slabost, ztráty hmotnosti, nauzea) glukokortikoidů [11].

Při stresových situacích, např. infekci, chirurgických zákrocích, zvýšené fyzické nebo psychické zátěži je nutno dávky zvýšit. U méně závažných situací asi na 3násobek běžné denní dávky po dobu 3 dní. V kritických situacích se mění metabolismus kortizolu. Méně se odbourává v důsledku nižší aktivity odbourávajících enzymů, a to vede k hyperkortizolismu a supresi ACTH [18]. Důsledky tohoto recentního zjištění pro terapii a diagnostiku u kriticky nemocných však nejsou plně známy. U závažnějších situací nebo u velkých chirurgických zákroků by tak k zamezení adrenální krize mělo stačit podat nižší dávky, než bylo dříve zvykem. Např. Hydrocortison 150 mg/den v 3 rozdělených dávkách nebo kontinuální infuzí. Druhý pooperační den lze vyklesat na polovinu s návratem k udržovací dávce 3. pooperačního dne.

Mineralokortikoidy

Substituce mineralokortikoidů je potřeba jen u primární AI. U sekundární AI zůstává zachován systém renin-angiotenzin, který je ještě s draslíkem hlavním stimulatorem syntézy a sekrece aldosteronu. Aldosteron hraje klíčovou roli v homeostáze elektrolytů a vody. Aldosteron má velmi krátký poločas, proto se v substituci užívá umělý mineralokortikoid fludrokortizon. Podává se v jedné ranní dávce 0,05–0,2 mg. Monitorování léčby pak zahrnuje měření krevního tlaku vsedě a ve stoje. Pokles tlaku o > 20 mm Hg značí poddávkování. Vhodné je také monitorovat minerály (sodík a draslík) společně s koncentrací plazmatického reninu. Ta by se měla pohybovat na horní hranici normy. Hydrokortizon má také mineralokortikoidní účinek, který je ale rychle inaktivován přeměnou na kortizon pomocí 11-β-hydroxysteroid dehydrogenázy typu 2. Odhadem 20 mg Hydrokortizonu odpovídá 0,05 mg fludrokortizonu [11]. Pokud se u nemocného vyvine hypertenze, je nutno vyloučit nadměrné dávky fludrokortizonu změřené hladiny reninu. Pokud tomu tak není, je terapie hypertenze indikována po vyloučení antagonistů aldosteronu.

Androgeny

Nadledviny jsou hlavním zdrojem androgenů u žen. Dehydroepiandrosteron (DHEA) je prekurzor, který se na aktivní androgen přeměňuje v periferních tkáních a gonádách. V některých studiích, v nichž byl DHEA

substituován u žen s adrenální insuficiencí, bylo pozorováno zlepšení celkového pocitu zdraví, deprese a úzkosti, stejně tak zvýšení libida [19–21]. V současné době nejsou dostatečná data pro dlouhodobou suplementaci DHEA, proto tato substituce není mezinárodními guidelines doporučena [22].

Součástí léčby je i edukace pacienta a jeho rodiny. Je vhodné nemocného vybavit průkazkou s informacemi o jeho diagnóze a léčbě.

Nové možnosti

Výzkum se ubírá několika směry. Jednou z možností je transplantace [23]. Hlavním faktorem limitujícím využití kmenových buněk v léčbě AI je nutnost celoživotní imunosuprese. Bylo však vyvinuto a je klinicky testováno u diabetiků několik enkapsulačních zařízení, která mohou izolovat transplantované buňky, ale na druhou stranu jsou jejich semipermeabilní membrány propustné pro živiny [24]. Další potencionální možností je editace genomu, která by mohla přinést úspěch u monogenních příčin AI [25,26]. U autoimunitní adrenalitydy se pak zkouší imunosupresivní terapie nebo stimulace depotním ACTH k zlepšení reziduální funkce [27,28].

I přes současnou substituční léčbu je u adrenální insuficience relativní riziko celkové mortality 2,2 pro muže a 2,9 pro ženy. Zvýšené je relativní riziko kardiovaskulárních, infekčních, respiračních a dokonce maligních onemocnění. Optimální léčebná strategie tak stále čeká na objevení [29].

Literatura

1. Sterzl I, Hrda P. Immunoendocrine associations in adrenal glands. *Vnitř Lék* 2010; 56(12): 1286–1291.
2. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(3): 216–226.
3. Kršek M. Pacient s adrenokortikální insuficiencí v ordinaci interního lékařství. *Interní Med* 2011; 13(4): 163–166.
4. Maghnie M, Uga E, Temporini F et al. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(5): 735–741.
5. Qureshi AC, Bahri A, Breen LA et al. The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66(5): 632–635.
6. Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(1): 259–264.
7. Esteban NV, Yergey AL. Cortisol production rates measured by liquid chromatography/mass spectrometry. *Steroids* 1990; 55(4): 152–158.
8. Weitzman ED, Fukushima D, Nogueira C et al. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33(1): 14–22.
9. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014; 383(9935): 2152–2167.
10. Danilowicz K, Bruno OD, Manavela M et al. Correction of cortisol overreplacement ameliorates morbidities in patients with hypopituitarism: a pilot study. *Pituitary* 2008; 11(3): 279–285.
11. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(2): 167–179.

12. Quinkler M, Hahner S. What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76(1): 21–25.
13. Barbetta L, Dall'Asta C, Re T et al. Comparison of different regimens of glucocorticoid replacement therapy in patients with hypoadrenalism. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(7): 632–637.
14. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG et al. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(1): 119–130.
15. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(2): 473–481.
16. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(3): 1137–1145.
17. Whitaker MJ, Debono M, Huatan H et al. An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(4): 554–561.
18. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med* 2013; 368(16): 1477–1488.
19. Arlt W, Callies F, Allolio B. DHEA replacement in women with adrenal insufficiency – pharmacokinetics, bioconversion and clinical effects on well-being, sexuality and cognition. *Endocr Res* 2000; 26(4): 505–511.
20. Bilger M, Speraw S, LaFranchi SH et al. Androgen replacement in adolescents and young women with hypopituitarism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(4): 355–362.
21. Binder G, Weber S, Ehrismann M et al. Effects of dehydroepiandrosterone therapy on pubic hair growth and psychological well-being in adolescent girls and young women with central adrenal insufficiency: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4): 1182–1190.
22. Wierman ME, Arlt W, Basson R et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3489–3510.
23. Vouillarmet J, Buron F, Houzard C et al. The first simultaneous kidney-adrenal gland-pancreas transplantation: outcome at 1 year. *Am J Transplant* 2013; 13(7): 1905–1909.
24. Ludwig B, Reichel A, Steffen A et al. Transplantation of human islets without immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(47): 19054–19058.
25. Cox DB, Platt RJ, Zhang F. Therapeutic genome editing: prospects and challenges. *Nat Med* 2015; 21(2): 121–131.
26. Ruiz-Babot G, Hadjideometriou I, King PJ et al. New directions for the treatment of adrenal insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 70. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2015.00070>>.
27. Pearce SH, Mitchell AL, Bennett S et al. Adrenal steroidogenesis after B lymphocyte depletion therapy in new-onset Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(10): E1927–E1932.
28. Gan EH, MacArthur K, Mitchell AL et al. Residual adrenal function in autoimmune Addison's disease: improvement after tetracosactide (ACTH1–24) treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(1): 111–118.
29. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A et al. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 4849–4853.

MUDr. Filip Gabalec, Ph.D.

✉ filip.gabalec@fnhk.cz

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 14. 8. 2015

Přijato po recenzii 25. 9. 2015

ново nordisk mění diabetes

Naše snaha měnit diabetes má dlouhou historii

- Více než 90 let stojí Novo Nordisk v popředí léčby diabetu
- Byli jsme mezi prvními, kteří světu nabídli inzulin
- Již 30 let patří aplikátory inzulinu z řady NovoPen® mezi nejoblíbenější na světě



měníme způsob péče o diabetes



měníme globální povědomí o diabetu



měníme diabetes, abyste mohli vítězit



měníme diabetes i pro budoucí generace

V Novo Nordisk měníme diabetes. Naším přístupem k výzkumu a vývoji, naším závazkem pracovat efektivně a eticky při hledání nových léků. Víme, že neléčíme pouze diabetes, ale že pomáháme skutečným lidem zlepšit kvalitu jejich života. Toto porozumění stojí za každým naším rozhodnutím a naplňuje nás odhodláním změnit do budoucna k lepšímu léčbu a vnímání diabetu.

měníme diabetes™

Novo Nordisk, s.r.o.
Hadovka Office Park, Evropská 33c, 160 00 Praha 6
Tel.: +420 233 089 611, www.novonordisk.cz



DIA_224/15