

<https://helda.helsinki.fi>

Addisonin tauti koiralla : kirjallisuuskatsaus

Tilamaa, Anni

2016

Tilamaa , A & Kuusela , E 2016 , ' Addisonin tauti koiralla : kirjallisuuskatsaus ' , Suomen eläinlääkärilehti , Vuosikerta. 122 , Nro 2 , Sivut 59-65 .

<http://hdl.handle.net/10138/330033>

unspecified
publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Addisonin tauti koiralla – kirjallisuuskatsaus

Canine Addison's disease – a review

► YHTEENVETO

Koirien Addisonin tauti on melko harvinainen, pahimmillaan eläimen henkeä uhkaava sairaus. Alustava diagnoosi perustuu anamnestisiin tietoihin, kliinisiin oireisiin ja laboratoriolöydöksiin. Diagnoosi varmistetaan ACTH-stimulaatiotestillä. Akuuttiin Addisonin kriisiin sairastuneen koiran hoidossa tavoitteena on korjata hypovolemia, hypotensio, elektrolyyttihäiriöt ja happo-emästasapainon häiriöt sekä aloittaa kortikosteroidikorvaushoito. Pitkäaikaishoidossa pyritään korvaamaan elimistöstä puuttuvat lisämunuaisen kuorikerroksen hormonit fysiologisilla lääkeannoksilla. Kun omistajat sitoutuvat eläimen hoitoon, on potilaan pitkäaikaisenuste erinomainen.

► SUMMARY

Canine Addison's disease is an uncommon disease. At its worse it can lead to the death of the patient. Preliminary diagnosis is based on anamnesis, clinical signs and laboratory findings. The gold standard for diagnose disease is the ACTH stimulation test. The goals of therapy in an acute Addisonian crisis include correcting hypovolemia, hypotension, electrolyte imbalances, acid-base abnormalities and corticosteroid supplementation. Treatment of chronic adrenocortical insufficiency requires mineralocorticoid and glucocorticoid supplementation. With committed owners the long-term prognosis of the patient is excellent.

JOHDANTO

Ihmisen lisämunaisten merkitys terveydelle selvisi 1855, kun Thomas Addison totesi, että lisämunaisten vajaatoimintaan liittyy kliininen syndrooma. Niukkaan kortisolituotantoon johtava lisämunaisten kuorikerroksen vajaatoiminta eli Addisonin tauti kuvattiin koiralla 1953.¹ Kun oireet havaitaan, yli 85 % lisämunaisten kuorikerroksen kapasiteetista on menetetty. Ongelma on aina bilateraalinen. Tauti on koirilla melko harvinainen ja sen esiintyvyyden arvioidaan olevan 0,06–0,28 %.²

PATOFYSIOLOGIA

Nisäkkäiden lisämunaisten muodostuvat kuorikerroksesta ja ydinkerroksesta. Lisämunaisten ydin tuottaa katekoliamiineja ja kuorikerros glukokortikoideja, mineralokortikoideja ja androgeeneja.² Ydinkerroksen tuottamat katekoliamiinit eivät ole välttämättömiä elimistön normaalille toiminnalle, mutta kuorikerroksen erittämät hormonit ovat.³ Lisämunaisten kuorikerros muodostuu kolmesta kerroksesta.^{1,3} Uloin kerros, zona glomerulosa, muodostaa ja erittää mineralokortikoideja ja tuottaa esiasteita kahdelle muulle kerrokselle.³ Kesimmäinen kerros, zona fasciculata, ja sisin kerros, zona reticularis, tuottavat glukokortikoideja ja androgeeneja.^{1,3}

Tärkein nisäkkäillä esiintyvä mineralokortikoidi on aldosteroni ja tärkein glukokortikoidi kortisoli. Nämä hormonit muodostuvat kolesterolista.³ Kortisolin muodostumista ja erityistä elimistössä säätelee hypotalamus-aivolisäke-lisämunaissakseli, jonka toiminnan seurauksena hypotalamuksesta erittyy kortikotropiini. Kortikotropiini saa aikaan ACTH-hormonin erittymisen aivolisäkkeestä, minkä seurauksena kortisolin erityis lisämunaisten kuorikerroksesta lisääntyy. Kun plasman kortisolipitoisuus lisääntyy, kortikotropiinin ja ACTH-hormonin erittyminen vähenee (negatiivinen takaisinkytkentä). Aldosteronin muodostumista ja erityistä elimistössä säätelevät reniini-angiotensiini-järjestelmä, plasman kaliumpitoisuus sekä vähäisessä määrin plasman natriumpitoisuus ja ACTH-pitoisuus.²

Primaarinen lisämunaisten kuorikerroksen vajaatoiminta

Primaarinen Addisonin tauti johtuu kaikkien kolmen lisämunaisskuoren kerroksen atrofiotumisesta tai tuhoutumisesta, mikä

YDINKOHDAT:

- Koirien Addisonin tauti on pahimmillaan henkeä uhkaava sairaus.
- Oireet ovat hyvin epäspesifisiä.
- Diagnoosi varmistetaan ACTH-stimulaatiotestillä.
- Akuutin tilan hoidossa tärkeintä on aggressiivinen nestehoito ja kortikosteroidikorvaushoito.
- Pitkäaikaishoidossa käytetään kortisonia ja mineralokortikoideja.
- Pitkäaikaisennuste on erinomainen.

Artikkeli tuli toimitukseen 20.11.2014. Kirjoitusohje muuttui 6.3.2015 ja artikkelien pituutta rajoitettiin.

johtaa mineralokortikoidien ja glukokortikoidien riittämättömään eritykseen. Primaarisen Addisonin taudin tärkeimpänä syynä on pidetty lisämunaisskuoren immuunivälitteistä tuhoutumista,³ joka voi tapahtua samanaikaisesti muiden immuunivälitteisten endokrinologisten sairauksien, kuten diabetes mellituksen, hypotyreoosin ja hypoparatyroidismin, kanssa.^{4,5} Boag ym. totesivat, että merkittävällä osalla Addison-potilaista on muutoksia myös kilpirauhasen toiminnassa.⁶ Jollei koira vastaa kunnolla Addisonin taudin hoitoon, tulee kilpirauhasen toiminta arvioida. Hypotyreoosi saattaa myös lieventää Addisonin taudille tyypillisiä elektrolyyttimuutoksia.²

Epätypillinen Addisonin tauti on huomattavasti harvinaisempi primaarisen Addisonin taudin muoto. Sitä esiintyy noin 10 %:lla tautia sairastavista koirista. Niillä seerumin elektrolyytit ovat diagnoosihetkellä viitearvojen mukaiset. Perinteisesti on ajateltu, että epätypillinen Addisonin tauti johtuu asteittaisesta lisämunaisten kuorikerroksen tuhoutumisesta, jolloin glukokortikoideja tuottavat kuorikerroksen osat tuhoutuvat ennen mineralokortikoideja tuottavaa osaa.³ Tuoreessa tutkimuksessa näillä potilailla todettiin kuitenkin myös alhainen seerumin aldosteronipitoisuus, mikä viittaa mineralokortikoidien puutokseen.⁷

Iatrogeeninen primaarinen lisämunaisten kuorikerroksen vajaatoiminta voi johtua lisämunaisten kuorikerroksen liikatoiminnan hoidossa käytetystä mitotaani- tai trilostaanilääkityksestä^{2,3} tai ketokonatsolilääkityksestä.¹

Sekundaarinen lisämunaisten kuorikerroksen vajaatoiminta

Sekundaarinen lisämunaisten kuorikerroksen vajaatoiminta johtuu aivolisäkkeen puutteellisesta ACTH-hormonin erityksestä. Tämä johtaa zona fasciculatan ja zona reticulariksen atrofiaan, mutta zona glomerulosan toiminta säilyy ennallaan, jolloin mineralokortikoidien erityis on normaalia. Syy on idiopaattinen ACTH-hormonin puute² tai aivolisäkkeen tuhoutuminen kasvaimen, tulehduksen tai pään trauman seurauksena.³

Iatrogeeninen sekundaarinen lisämunaisten kuorikerroksen vajaatoiminta johtuu kortisonilääkityksestä.³ Useimmiten kyse on pitkään jatkuneesta lääkityksestä, mutta yksilölliset erot ovat suuria ja haitan ilmeneminen riippuu käytetystä kortisonista ja annostelureitistä. Palautuvaa lisämunaisten kuorikerroksen vajaatoimintaa on todettu, kun kortisonia on annosteltu suun kautta, injektiona tai paikallisesti iholle, korvaan tai silmään.^{1,8}

Spontaani lisämunaisten kuorikerroksen vajaatoiminta raportoitiin lisämunaisten kuorikerroksen liikatoimintaa sairastavalla koiralla. Näillä potilailla on lisääntynyt riski muodostaa veritulppia, minkä ajateltiin olevan syynä bilateraaliseen lisämunaisten kuorikerroksen infarktiin ja nekroosiin.⁹

OIREET JA KLIINISET TUTKIMUSLÖYDÖKSET

Addisonin tauti esiintyy useimmiten nuorilla tai keski-ikäisillä koirilla. Keski-ikä sairastuneilla on 4 vuotta (vaihteluväli 4 kuukautta – 14 vuotta). Noin 70 % sairastuneista koirista on narttuja.² Sairauden on osoitettu olevan autosomaalisesti resessiivisesti periytyvä keskikokoisella villakoiralla, portugalinvetikoiralla ja novascotiannoutajalla.^{10,11,12} Addisonin tauti on periytyvä myös partacoliella, mutta periytymismalli ei ole tiedossa.¹³ Novascotiannoutajat sairastuvat nuoremmalla iällä kuin muut.^{2,10,11} Muita Addisonin taudille alttiita rotuja ovat tanskandoggi, rottweiler, valkoinen länsiylämaanterrieri, vehnäterrieri, bernhardinkoira ja leonberginkoira.^{11,14}

Addisonin taudin kliiniset oireet voivat alkaa akuutisti tai vähitellen ja niiden vakavuus vaihtelee. Oireet ovat usein hyvin epäspesifisiä eikä mikään niistä ole patognominen tälle sairaudelle. Yleisimmät oireet ja tutkimuslöydökset on esitetty taulukossa 1. Oireet liittyvät pääasiassa ruoansulatuskanavaan, mutta kliininen taudinkuva on pidempiaikainen, kun Addisonin tauti johtuu vain glukokortikoidien puutteesta.¹⁵ Mineralokortikoidien puute voi johtaa vakavampiin kliinisiin oireisiin.²

Addisonin tautia sairastavilla koirilla on todettu palautuvaa megalofaagista. Megalofaagi johtuu elektrolyyttien epätasapainosta, mikä muuttaa solujen kalvopotentiaalia ja vähentää neuromuskulaarista toimintaa. Kortisolin puutos johtaa myös lihasheikkouteen.¹⁶

DIAGNOSTIIKKA

Alustava diagnoosi perustuu anamnestisiin tietoihin, kliinisiin oireisiin ja laboratoriolöydöksiin. Diagnoosin varmistus vaatii kuitenkin ACTH-stimulaatiotestin.¹⁷

Addisonin tautia sairastavien potilaiden tyypillisimpiä löydöksiä laboratoriotutkimuksissa ovat hyperkalemia, hyponatremia ja hypokloremia. Nämä muutokset voivat esiintyä joko yhdessä tai yksin. Hyperkalemia esiintyy jopa 95 %:lla primaaria Addisonin tautia sairastavista potilaista, mutta sitä ei nähdä sekundaarista Addisonin tautia sairastavilla potilailla. Vastaavat luvut hyponatremian osalta ovat 86 % primaarisessa Addisonin taudissa ja 34 % sekundaarisessa Addisonin taudissa. Primaarisessa Addisonin taudissa hyperkalemia ja hyponatremia johtuvat ensisijaisesti aldosteronin puutteesta, mikä vähentää munuaisten kykyä säästää natriumia ja erittää kaliumia. Sekundaarisessa Addisonin taudissa natriumia menetetään ruoansulatuskanavan kautta eikä sitä saada elimistöön tarpeeksi ruokahaluttomuuden vuoksi.^{1,3}

Hyperkalemian vakavimmat vaikutukset kohdistuvat sydänlihakseen. Tyypilliset sydänsähkökäyrän muutokset on esitetty taulukossa 1. Muutokset nähdään yleensä vasta, kun seerumin kaliumpitoisuus ylittää 7 mmol/l, mutta tämä on yksilöllistä eikä kaikilla vakavasta hyperkalemiaasta kärsivillä potilailla nähdä EKG-muutoksia. Hypokalsemia, hyponatremia ja asidoosi voivat herkistää sydänlihasta kaliumin

haitallisille vaikutuksille. Myös hypoperfuusio, kipu ja iskemia voivat vaikuttaa EKG:ssä nähtyihin muutoksiin.¹⁸

Kun natriumia menetetään munuaisten kautta, vesi seuraa mukana, mikä yhdessä ruoansulatuskanavan kautta tapahtuvien nestemenetysten kautta johtaa hypovolemiaan, hypotensioon, sydämen iskutilavuuden vähenemiseen, huonoon kudospertuusion ja vähentyneeseen veren virtaukseen munuaisissa.^{1,3} Normaalisti natriumin ja kaliumin suhde elimistössä on 27:1 – 40:1. 95 %:lla primaarista Addisonin tautia sairastavista koirista tämä suhde on alle 27:1, joskus jopa alle 20:1.³ Tutkimusten mukaan natriumin ja kaliumin suhde alle 27:1 on 70–89 % sensitiivinen ja 94–97 % spesifinen Addisonin taudin diagnostiikassa. Vaihtelu johtuneet tutkimusten erilaisesta potilasvalinnasta. Natriumin ja kaliumin suhteen ollessa ≤ 24 spesifisyys on 100 %, mutta diagnoosi on edelleen varmistettava ACTH-stimulaatiotestillä.^{19,20}

Hyperkalemia, hyponatremia, hypokloremia ja alhainen natriumin ja kaliumin suhde elimistössä ovat Addisonin taudin klassisia muutoksia. Näille muutoksille on useita erotusdiagnooseja. Hyponatremiaa ja/tai hyperkalemiaa esiintyy voimakkaan oksentamisen, ripulin sekä muiden vakavien maha-suolikanavan sairauksien yhteydessä. Lisäksi muutoksia tavataan munuaisten ja virtsateiden sairauksien, vakavan maksan vajaatoiminnan, loistartunnan, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, pleuran effuusion, metabolisen ja respiratorisen asidoosin, kudosten murskavaurioiden ja reperfuusiovaurioiden yhteydessä. Muutos voi olla myös artefakta (hemolyysi, trombosytoosi tai voimakas leukosytoosi).^{1,3,21}

Normaalit elektrolyyttipitoisuudet eivät sulje pois Addisonin tautia. Epätavallista primaarista Addisonin tautia sairastavilla koirilla ja useilla sekundaarista Addisonin tautia sairastavilla koirilla ei ole näitä elektrolyyttimuutoksia.³

Prereanaalinen atsotemia on seurausta vähentyneestä munuaisten perfuusiosta ja glomerulusten suodattumisnopeudesta. Lisääntynyt urea voi johtua myös maha-suolikanavan verenvuodosta, jolloin urean pitoisuus voi olla suhteessa suurempi kuin kreatiniiniin. Virtsanäytteen tutkiminen ennen nesteytystä on suositeltavaa. Prereanaalisessa atsotemiassa virtsan ominaispainon tulisi olla normaali tai normaalia korkeampi (yli 1,030). Munuaisten va-

jaatoiminnan yhteydessä ominaispaino tyypillisesti pienenee (1,008–1,020), mutta myös Addisonin tautia sairastavilla potilailla virtsan ominaispaino voi olla pieni. Tämä johtuu pienestä konsentraatiogradientista munuaisten ytimen alueella, mikä johtaa virtsan laimenemiseen. Addisonin tautia sairastavilla potilailla atsotemia korjautuu yleensä nopeasti asianmukaisella nestehoidolla ja kortisonilääkityksellä. Jollei näin käy, on syytä tarkistaa nestehoidon riittävyys tai epäillä primaarista munuaisongelmaa tai sekundaarista munuaisten vaurioitumista hypovolemian ja vähentyneen munuaisperfuusion seurauksena.³

Aldosteronin puute heikentää munuaistubulusten kykyä erittää vetyioneja, mikä yhdessä hypovolemian, hypotension ja hypoperfuusion kanssa aiheuttaa metabolisen asidoosin.¹⁴ Metabolista asidoosia esiintyy noin puolella Addisonin tautia sairastavista potilaista.³

Muita Addisonin taudin yhteydessä tavattavia laboratoriomuutoksia ovat hypoglykemia, hypoalbuminemia sekä lievä normosyyttinen, normokrominen ja non-regeneratiivinen anemia.³ Valkosolujen kokonaismäärä on tyypillisesti normaali, mutta stressileukogrammin puuttuminen sairaalla ja stressaantuneella koiralla viittaa Addisonin tautiin.^{3,22} Seth ym. mukaan lymfosyyttien hieman lisääntynyt määrä on diagnostisesti käyttökelpoinen valkosolujen erittelylaskennan tulos tautia epäiltäessä. Tutkijat totesivat, että natriumin ja kaliumin suhteen ja lymfosyyttien määrän arviointi yhdessä on parempi diagnostinen keino Addisonin tautia epäiltäessä kuin nämä laboratoriotestit erikseen.²⁰

Noin 30 %:lla Addisonin tautia sairastavista potilaista todetaan kohonnut maksaentsyymiarvot ja joskus myös epänormaalit sappihappoarvot. Addisonin taudin yhteydessä voi esiintyä immuunivälitteistä hepatiittia, mutta maksaentsyymien aktivoituminen voi liittyä myös hypotensioon ja vähentyneeseen kudospertuusion. Joka tapauksessa maksan toiminta palautuu normaaliksi, kun hoito aloitetaan.^{1,2,23}

Noin 30 %:lla Addisonin tautiin sairastuneista potilaista esiintyy yleensä oireetonta hyperkalsemiaa. Vakavissa tapauksissa tämä on yleisempää. Tarkkaa mekanismia ei tunneta, mutta hyperkalsemian ajatellaan johtuvan vähentyneestä kalsiumin erittymisestä virtsaan sekä hemo-konsentraatioon liittyvästä hyperproteiniemiasta.^{24,25}

TAULUKKO 1 TABLE

Addisonin taudissa kuvatut löydökset koiralla.

Findings in canine Addison's disease.

Oireet ja kliiniset tutkimuslöydökset ^{2,24}	Ruokahaluttomuus Oksentaminen ja ripuli (mahdollisesti veristä) Vaisuus ja heikkous Huono ruumiinkunto ja laihtuminen Tärinä, hypoglykemiasta johtuvat kouristukset Lisääntynyt juominen ja virtsaaminen Kipu vatsaontelossa Kuivuminen Bradykardia Heikko perifeerinen pulssi Hypotermia Kollapsi
Tyypilliset laboratoriomuutokset ^{1,2,3,19,20,22,23,24}	Hyperkalemia Hyponatremia Hypokloremia Alhainen natriumin ja kaliumin suhde, usein alle 27:1 Prerenaalinen atsotemia Metabolinen asidoosi Hyperkalsemia Hypoglykemia Hypoalbuminemia Normosyyttinen, normokrominen, nonregeneratiivinen anemia Stressileukogrammin puute Kohonneet maksaentsyymit
ACTH-stimulaatiotestin suoritus ²⁸	- Seeruminäyte (o-näyte) paaston jälkeen - Annetaan lyhytvaikutteista tetrakosaktidia 5 µg/kg, kuitenkin korkeintaan 250 µg laskimon- sisäisesti - Seeruminäyte (I-näyte) 1 tunnin kuluttua lääkkeen annosta
ACTH-stimulaatiotestin tulos ^{26,42}	- Normaali peruskortisolitaso 13,8-137,9 nmol/l - Normaali stimulaation jälkeinen kortisoli 151,75-469 nmol/l - Addisonin tautia sairastavan potilaan stimulaation jälkeinen kortisoli yleensä alle 60 nmol/l
Hyperkalemian aiheuttamat EKG-muutokset ⁸	Madaltuneet tai puuttuvat P-aallot Korkeat T-aallot Pidentynyt QRS-kompleksi Bradykardia Eteispsähdys Sinoventrikulaariset kompleksit
Röntgenlöydökset ³³	Normaalia pienempi sydän Kapeat kranaaliset keuhkovaltimot Kapea vena cava Normaalia pienempi maksa Megaesofagus
Ultraäänilöydökset ³⁴	Normaalia pienemmät, tasalaatuiset lisämunuaiset

ACTH-stimulaatiotesti

ACTH-stimulaatiotesti arvioi zona fasciculatan ja zona reticulariksen kykyä tuottaa kortisolia maksimaalisen stimuloinnin seurauksena. Addisonin taudin diagnoosi varmistetaan tällä testillä.²⁶ Stimulaatiotestiin on Suomessa yleensä käytetty pitkävaikutteista tetrakosaktidia lihaksensisäisesti, mutta nykyään suositellaan lyhytvaikutteista tetrakosaktidia suonensisäisesti. Annos 5 µg/kg on riittävä luotettavan stimulaatiotuloksen saamiseksi (taulukko 1).^{27,28}

Suurin osa synteettisistä glukokortikoidista vaikuttaa mitattuun kortisolipitoisuuteen. Tämä saattaa johtaa virheellisen suureen tai normaaliin kortisoliarvoon

Addisonin tautia sairastavalla potilaalla. Lyhytvaikutteinen kortisonilääkitys (esimerkiksi prednisoloni) tulisi lopettaa 48 tuntia ennen ACTH-stimulaatiotestin tekemistä. Pitempivaikutteinen kortisonilääkitys (esimerkiksi metyyli-prednisoloniase-taatti) tulisi lopettaa jo kuukausi ennen ACTH-stimulaatiotestiä. Lyhytaikainen lyhytvaikutteisten glukokortikoidien käyttö tai yksi injektio pitempivaikutteista glukokortikoidia voi kuitenkin aiheuttaa liian pienen vasteen ACTH-stimulaatiotestissä, jos lääkitys on annettu alle kuukausi ennen testiä.²⁹

ACTH-stimulaatiotesti arvioi lisämunuaisen kuorikerroksen kykyä tuottaa glu-

kokortikoideja eikä pysty erottamaan primaarista ja sekundaarista Addisonin tautia toisistaan. Plasman ACTH-pitoisuuden määrittäminen voi auttaa. Primaarista Addisonin tautia sairastavan potilaan plasman ACTH-pitoisuus on kasvanut, kun taas sekundaarisessa Addisonin taudissa pitoisuus on hyvin pieni. Koira, jonka elektrolyyttipitoisuudet ovat normaalit mutta plasman ACTH-taso on koholla, sairastaa primaaria, epätyypillistä Addisonin tautia. Suurimmalle osalle näistä potilaista kehittyy myöhemmin elektrolyyttimuutokset.^{7,26}

Peruskortisolipitoisuuden mittaaminen ei riitä varmistamaan diagnoosia. Seerumin kortisolitaso vaihtelee päivän aikana eikä

TAULUKKO 2 TABLE

Addisonin taudin hoidossa käytetyt lääkkeet koiralla.

Medications used in treatment of Addison's disease in dogs.

Hoidon tavoite	Lääke ja annos
Hypovolemian korjaus ja muu nestehoito ^{26,37}	- Ringerin asetaatti 20 ml/ kg boluksin vasteeseen - Nesteytyksen jatko kuivumisasteen ja menetysten mukaan
Hyperkalemian hoito ^{18,26}	- Sydänlihaksen suojaaminen: 10 % kalsiumglukonaatti 0,5-1 ml/ kg tai 2-10 ml/ koira hitaasti laskimonsisäisesti 10-15 minuutin aikana - 5 % glukoosi-elektrolyytineste (esim. NaCl 0,9 % cum glucos 5 %) boluksena 5 ml/ kg, jonka jälkeen 5 ml/ kg/h tai vähemmän vasteen mukaan TAI - Lyhytvaikutteinen insuliini 0,2 IU/ kg, jonka jälkeen 5 % glukoosi-elektrolyytineste boluksena 5 ml/ kg ja 5 % glukoosilisä nestehoitoon TAI - Natriumbikarbonaatti 1-2 mEq/ kg 15 minuutin aikana laskimonsisäisesti, jos ei vakava hypotatremia
Hypoglykemian hoito ²⁶	- 2,5 % tai 5 % glukoosi-elektrolyytineste hypoglykemian vakavuudesta riippuen vasteen mukaan - Jos hypoglykemian oireita, annetaan 5 % glukoosi-elektrolyytineste boluksena 5 ml/ kg
Glukokortikoidikorvaushoito ^{26,37,41}	Addisonin kriisin hoidossa - Hydrokortisoni 1,25 mg/ kg, sitten 0,5-1 mg/ kg joka 6. tunti TAI - Deksametasoni 0,1 mg/ kg, sitten 0,05 mg/ kg joka 12. tunti TAI - Prednisoloni 1-2 mg/ kg, sitten 0,5-1 mg/ kg joka 8. tunti Pitkäaikaishoidossa - Prednisoloni 0,22 mg/ kg joka 12. tunti aloitusannoksena, jota pyritään pienentämään vastetta seuraten - Preoperatiivisesti ja heti postoperatiivisesti - Hydrokortisoni 4-5 mg/ kg TAI - Deksametasoni 0,1-0,2 mg/ kg TAI - Prednisoloni 1-2 mg/ kg Kotiutumisen jälkeen pienen kirurgisen toimenpiteen yhteydessä - Paluu toimenpidettä edeltävään annosteluun Kotiutumisen jälkeen 3 vrk ajan suuren kirurgisen toimenpiteen yhteydessä - Hydrokortisoni 2,5 mg/ kg joka 12. tunti TAI - Deksametasoni 0,1 mg/ kg joka 24. tunti TAI - Prednisoloni 0,5 mg/ kg joka 12. tunti
Mineralokortikoidikorvaushoito ^{7,26}	- Aloitetaan vasta, kun lääkkeen annostelu suun kautta mahdollista - Fludrokortisoni 0,01 mg/ kg joka 12. tunti, tarvittaessa annoksen nosto asteittain 0,05-0,1 mg/ vrk vastetta seuraten

yksi mittaus kerro mitään lisämunuaisen kuorikerroksen kortisolireservistä. Lisäksi muut sairaudet voivat laskea elimistön kortisolipitoisuutta.²⁶ Addisonin tauti on kuitenkin hyvin epätodennäköinen diagnoosi koiralla, joka ei ole saanut kortikosteroideja, mitotaania tai ketokonatsolia ja jonka peruskortisolipitoisuus on $\geq 55,18$ nmol/ l. Diagnoosin varmistamiseksi tehdään ACTH-stimulaatiotesti niille koirille, joiden peruskortisolipitoisuus on $\leq 55,18$ nmol/ l tai jos Addisonin tauti on normaalista kortisolipitoisuudesta huolimatta perusteltu erotusdiagnoosi.^{30,31} Septisillä potilailla on todettu esiintyvän suhteellista lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoimintaa, mutta ACTH-stimulaatiotestin tulokset eivät näillä potilailla ole yhtä alhaiset kuin niillä, jotka sairastavat todellista Addisonin tautia.³²

Löydökset diagnostisessa kuvantamisessa

Rinta- ja vatsaontelon röntgenkuvissa nähtävät muutokset johtuvat todennäköisesti

hypovolemiasta. Tämän vuoksi ne esiintyvät useammin eläimillä, joilla on myös elektrolyyttimuutoksia (taulukko 1).^{23,33}

Wenger ym. totesivat, että tyypillistä Addisonin tautia sairastavilla koirilla nähdään ultraäänitutkimuksessa merkittävästi pienemmät lisämunuaiset kuin terveillä koirilla.³⁴ Tämä ei kuitenkaan ole diagnostinen löydös Addisonin taudille, mutta tällöin ACTH-stimulaatiotestin tekeminen on suositeltavaa.^{35,36}

ENSIHOITO

Akuuttiin Addisonin kriisiin sairastunut koira on hätätapaus. Hoito tulee aloittaa samanaikaisesti diagnostisten toimenpiteiden kanssa. Hoidon tavoite on korjata hypovolemia, hypotensio, kuivuminen, elektrolyyttihäiriöt ja happo-emästasapainon häiriöt sekä aloittaa kortikosteroidikorvaushoito.²⁶

Addisonin kriisissä yleisimmät kuolemaan johtavat syyt ovat hypovolemia ja shokki. Tästä syystä hypovolemian nopea

korjaaminen ja perfuusion parantaminen suonensisäisellä nesteytyksellä on ensisijainen toimenpide. Nesteytys aloitetaan shokkinesteytyksellä. Nesteytysnopeutta muutetaan seuraamalla jokaisen potilaan yksilöllistä vastetta hoitoon.²⁶ Nesteenä on perinteisesti suositeltu 0,9 % natriumkloridia, koska se korvaa natriumin vajetta, korjaa hyperkalemiaa ja parantaa metabolista asidoosia. Merkittävästä hyponatremiasta (alle 120 mmol/ l) kärsiviä potilaita hoidettaessa on kuitenkin varottava seerumin natriumpitoisuuden liian nopeaa kasvua, minkä vuoksi nestehoidossa on perusteltua käyttää Ringerin asetaattia. Riittävä nestehoito korjaa hypovolemian ja lisää siten kaliumin poistumista munuaisten kautta, joten Ringerin asetaatin sisältämä pieni kaliummäärä ei tässä tilanteessa ole haitallista. Nestevalinta tulee kuitenkin tehdä jokaisen potilaan osalta tapauskohtaisesti.³⁷ Tarvittaessa hypoglykemia korjataan käyttämällä suonensisäistä glukoosia.²⁶

Seerumin natriumpitoisuuden lisääntymistä tulee tarkkailla huolellisesti. Pi-

toisuus saisi nousta enimmillään 10–12 mmol/ l/vuorokausi.²⁶ Natriumpitoisuuden lisääntyminen vuorokauden aikana on merkittävämpää kuin sen lisääntyminen yhden tai muutaman tunnin aikana.¹⁸ Liian nopea nousu, etenkin kun hyponatremia on ollut krooninen ja vakava (alle 110 mmol/ l), voi johtaa sentraaliseen myelinolyyysiin eli keskushermostovaurioon.²⁶ Kun seerumin natriumpitoisuus lisääntyy nopeasti, nestettä poistuu alhaiseen natriumpitoisuuteen sopeutuneista keskushermoston soluista. Tämä johtaa aksonien osmoottiseen kutistumiseen ja heikentyneeseen toimintaan aksonien ja niitä ympäröivien myeliinituppien välillä.¹⁸ Myelinolyyysin oireita ovat väsymys, heikkous, nielemisvaikeudet, leukalukko, heikentynyt uhkausvaste ja ataksia, joka etenee hypermetriaksi ja edelleen spastiseksi nelirajahalvaukseksi. Oireet tulevat esille vasta useiden päivien kuluttua ja ne helpottuvat viikkojen tai kuukausien kuluessa. Oireet saattavat jäädä pysyviksi.^{18,26,38} Jos Addisonin kriisiin sairastuneella potilaalla todetaan hyponatremian aiheuttamia oireita (kohtaukset tai muut vakavat neurologiset oireet), on seerumin natriumpitoisuuden nopeampi korjaus suositeltavaa, koska tällöin hoitamaton hyponatremia ja sen aiheuttama aivoödeeman riski on myelinolyyysin riskiä suurempi. Tarvittaessa seerumin natriumpitoisuuden liian nopeaa lisääntymistä voidaan hidastaa antamalla potilaalle nestettä, jossa natriumpitoisuus on pieni (esimerkiksi 0,45-prosenttinen natriumkloridi).¹⁸

Hyperkalemia korjaantuu nopeasti aggressiivisella nestehoidolla. Jos eläimellä kuitenkin todetaan henkeä uhkaava bradyarytmia tai kaliumpitoisuus on yli 8 mmol/ l³⁹ tai hypovolemiakorjauksen jälkeenkin yli 6,5 mmol/ l², on spesifinen hoito tarpeen. Ensimmäiseksi potilaalle annetaan kalsiumia, joka suojaaa sydänlihasta kaliumin haittavaikutuksilta. Kun potilaan sydänsähkökäyrä normalisoituu, kalsiumin anto lopetetaan. Kalsiumin vaikutus elimistössä alkaa nopeasti ja se kestää 30–60 minuuttia.^{18,26}

Seerumin kaliumpitoisuutta voidaan vähentää antamalla potilaalle lyhytvaikutteista insuliinia. Insuliinin annon jälkeen glukoozi lisätään nestehoittoon. Insuliini siirtää kaliumia solun sisälle ja vähentää näin seerumin kaliumpitoisuutta. Insuliinin annon jälkeen potilaan verensokeria tulee seurata säännöllisesti 30–60 minuutin välein vähintään 6 tunnin ajan ja tar-

vittaessa puuttua siihen.^{18,26} Myös pelkkä suonensisäisen glukosin anto ilman insuliinia saattaa riittää kaliumpitoisuuden vähenemiseen. Glukosin anto käynnistää elimistön oman insuliinin tuotannon, jolloin vaikutus on samankaltainen kuin lyhytvaikutteista insuliinia annettaessa.³⁹ Kolmas keino korjata hyperkalemia on antaa potilaalle natriumbikarbonaattia hitaasti laskimoon.^{18,26}

Glukokortikoidihoidon aloittamisen tavoite on parantaa verisuonten ja ruoansulatuskanavan seinämärakenteiden vahvuutta, auttaa verenpaineen ylläpidossa ja auttaa lisäämään kiertävää verimäärää.²⁶ Glukokortikoidilisiä annetaan samanaikaisesti suonensisäisen nestehoidon kanssa. Parenteraalisesti annettava aloitusannos on tyyppillisesti 3–10-kertainen fysiologisiin tarpeisiin nähden. Jos glukokortikoidilisinä käytetään hydrokortisonia tai prednisolonia, ACTH-stimulaatiotesti täytyy tehdä ennen lääkityksen aloittamista. Jollei potilaan tila sitä salli, voidaan glukokortikoidilisinä käyttää deksametasonia, koska silloin lääkitys voidaan aloittaa jo ennen ACTH-stimulaatiotestin suorittamista.^{21,26,37} Deksametasoni saattaa suuremmilla annoksilla parantaa veri-aivoesteen toimintaa ja näin suojata aivoja nopean hyponatremian korjauksen haittavaikutuksilta.¹⁸

Tukihoitona annetaan lisäksi pahoinvoinninestolääkitystä ja mahansuojälääkitystä. Vakava-asteisen anemian hoito voi vaatia verensiirron.²⁶

Addisonin kriisiin sairastuneet potilaat vastaavat hoitoon yleensä nopeasti. Nestehoitoa jatketaan, kunnes eläimen kuivuminen on korjattu ja nesteyttäminen lopetetaan vähitellen. Useimmiten sitä jatketaan vähintään 48 tuntia. Lääkitykset annetaan parenteraalisesti kunnes oksentaminen helpottaa. Tämän jälkeen lääkityksiä jatketaan suun kautta. Vakavat komplikaatiot, kuten sepsis, akuutti munuaisten vajaatoiminta ja disseminoitu intravaskulaarinen koagulaatio (DIC), ovat harvinaisia mutta mahdollisia ja tästä syystä potilaan tilaa tulee seurata tarkasti.²⁶

PITKÄAIKAISHOITO

Addisonin taudin hoidon tavoite on korvata elimistöstä puuttuvat lisämunuaisen kuorikerroksen hormonit fysiologisilla lääkeannoksilla.⁴⁰ Primaarista Addisonin tautia sairastavat koirat tarvitsevat elinikäistä mineralokortikoidi- ja glukokortikoidi-

korvaushoitoa. Sekundaarista Addisonin tautia sairastavat potilaat tarvitsevat elinikäisen glukokortikoidihoidon, mutteivät mineralokortikoidilääkitystä. Epätyypillistä primaarista Addisonin tautia sairastavat potilaat tarvitsevat jatkuvaa glukokortikoidilääkitystä sekä yleensä myös mineralokortikoidilääkitystä jossain vaiheessa elämäänsä. Tästä syystä näillä potilailla seerumin elektrolyyttipitoisuuksien seuranta on ensiarvoisen tärkeää.²⁶ Pitkäaikaishoidossa käytettyjen lääkkeiden annokset on esitetty taulukossa 2.

Baumstark ym. tutkivat seerumin aldosteronipitoisuuksia Addisonin tautia sairastavilla koirilla. Tutkimuksen perusteella seerumin aldosteronipitoisuudet olivat aina pienet riippumatta siitä, oliko koiralla muutoksia seerumin elektrolyyttiarvoissa vai ei. Eläimellä voi siis olla normaalit seerumin elektrolyyttipitoisuudet, vaikka zona glomerulosan toiminta olisi heikentynyt. Primaarista Addisonin tautia sairastava potilas saattaa hyötyä mineralokortikoidilääkityksestä, vaikka elektrolyyttipitoisuudet olisivat normaalit.⁷

Mineralokortikoidihoitona käytetään päivittäin suun kautta annosteltavaa fludrokortisonia. Usein lääkeannosta joudutaan nostamaan ensimmäisten 6–18 kuukauden aikana. Hoidon tavoite on saada seerumin elektrolyyttipitoisuudet normaaleiksi. Fludrokortisonilla on myös merkittävää glukokortikoidiaktiivisuutta, joten yli puolet potilaista pärjää ilman glukokortikoidilääkitystä. Glukokortikoidiaktiivisuuden vuoksi sopivan annoksen löytäminen voi olla vaikeaa. Fludrokortisonin annosta voidaan joutua lisäämään, jotta seerumin elektrolyyttipitoisuudet saadaan normaalitasolle. Tällöin kuitenkin kortisonin haittavaikutukset (polyuria, polydipsia, karvapeitteen huononeminen) saattavat tulla esille ja annosta joudutaan jälleen pienentämään. Tällaisissa tilanteissa eläimen ruokaan voi lisätä suolaa, jotta seerumin natrium saataisiin nousemaan ilman, että fludrokortisonin annosta täytyy lisätä.^{17,26} Joskus hoitoon huonosti vastavan hyponatremian taustalla voi olla myös kilpirauhasen vajaatoiminta. Tällöin kilpirauhasarvojen tarkistus on suositeltavaa.²

Glukokortikoidikorvaushoitona eläimelle annetaan prednisolonia fysiologisella annoksella.²⁶ Tavoitteena on löytää pienin mahdollinen oireet poissa pitävä annos. Stressaavissa tilanteissa, kuten sairaana ollessaan, eläinlääkärikäynnin yhteydessä tai matkustaessaan, Addisonin tautia sairast-

tavat potilaat tarvitsevat usein enemmän kortisonia kuin normaalitilanteessa.^{38,41} Fludrokortisonin annosta joudutaan yleensä vähitellen nostamaan, mikä johtunee etenevästä lisämunuaisen kuorikerroksen tuhoutumisesta tai liian pienestä lääkkeen aloitusannoksesta.⁴⁰

HOIDON SEURANTA JA ENNUSTE

Hoidon tavoite on kliinisesti oireeton ja terve eläin, jonka veriarvot ovat normaalit. Akuutin vaiheen jälkeen seerumin elektroytyttöisyyksien kontrolli on suositeltavaa 1–2 viikon välein, kunnes eläimen vointi on stabiili.¹ Tämän jälkeen elektroytyttöisyydet olisi suositeltavaa kontrolloida 1 kuukauden välein seuraavien 3–6 kuukauden ajan.¹⁴ Kun vointi on hyvä ja pitkäaikaislääkitys on oikealla tasolla, suositellaan kontrollikäyntiä 3–4 kertaa vuodessa.²⁶ Kontrollikäynnillä tehdään kliininen yleistutkimus ja tutkitaan veriarvoista ainakin natrium, kalium ja urea.¹ Voinnan huonontuessa on eläinlääkäriin otettava yhteys välittömästi. Epänormaalit seerumin elektroytyttöisyydet kertovat mineralokortikoidilääkityksen epätasapainosta. Jos eläin oksentaa, ripuloi, laihtuu, on ruokahaluton tai väsynyt, se tarvitsee yleensä suurempaa annosta glukokortikoideja.²⁶ Tällöin kliinisten oireiden tulisi hävitä 12 tunnin kuluessa kortisoniannoksen lisäämisen jälkeen.¹⁷

Kun omistajat sitoutuvat eläimen hoitoon, on Addisonin tautia sairastavan potilaan pitkäaikaisennuste erinomainen. Oikealla lääkityksellä ja riittävällä seurannalla potilaat voivat elää normaalia elämää.²⁶

KIRJALLISUUS

- Feldman EC, Nelson RW. Hypoadrenocorticism. Kirjassa: Feldman EC, Nelson RW. Canine and feline endocrinology and reproduction. 3. painos. St. Louis, Missouri: Saunders. 2004, 394-439.
- Scott-Moncrieff JCR. Hypoadrenocorticism. Kirjassa: Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary internal medicine, diseases of the dog and the cat. 7. painos. St. Louis, Missouri: Saunders elsevier; 2010, 1847-57.
- Klein SC, Peterson ME. Canine hypoadrenocorticism: part I. Can Vet J. 2010;51:63-9.
- Kooistra HS, Rijnberk A, van den Ingh T. Polyglandular deficiency syndrome in a boxer dog: thyroid hormone and glucocorticoid deficiency. Vet Quart. 1995;17:59-63.
- Blois SL, Dickie E, Kruth SA, Allen DG. Multiple endocrine diseases in dogs: 35 cases (1996-2009). J Am Vet Med Assoc. 2011;238:1616-21.
- Boag A, Woolhead V, Holder A, Syme H, Graham P, Catchpole B. Thyroid status in 42 dogs with hypoadrenocorticism. Proceedings of the British Small Animal Veterinary Congress; 2011.
- Baumstark ME, Sieber-Ruckstuhl NS, Müller C, Wenger M, Boretti FS, Reusch CE. Evaluation of aldosterone concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. J Vet Intern Med. 2013;1-6.
- Meeking S. Treatment of acute adrenal insufficiency. Clin Tech Small Anim Pract. 2007;22:36-9.
- Rockwell JL, Monroe WE, Tromblee TC. Spontaneous hypoadrenocorticism in a dog after a diagnosis of hyperadrenocorticism. J Vet Intern Med. 2005;19:255-8.
- Hughes AM, Bannasch DL, Kellett K, Oberbauer AM. Examination of candidate genes for hypoadrenocorticism in Nova Scotia duck tolling retrievers. Vet J. 2011;187:212-6.
- Hughes AM, Nelson RW, Famula TR, Bannasch DL. Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia duck tolling retrievers: 25 cases (1994-2006). J Am Vet Med Assoc. 2007;231:407-12.
- Boag AM, Catchpole B. A review of the genetics on hypoadrenocorticism. Topics Comp Anim Med. 2014;29:96-101.
- Oberbauer AM, Benemann KS, Belanger JM, Wagner DR, Ward JH, Famula TR. Inheritance of hypoadrenocorticism in bearded collies. Am J Vet Res. 2002;63:643-7.
- Van Lanen K, Sande A. Canine hypoadrenocorticism: pathogenesis, diagnosis and treatment. Topics Comp Anim Med. 2014;29:88-95.
- Thompson AL, Scott-Moncrieff JC, Anderson JD. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). J Am Vet Med Assoc. 2007;230:1190-4.
- Mace S, Shelton GD, Eddlestone S. Megaesophagus. Compend Cont Educ Pract Vet. 2012;E1-8.
- Lathan P, Tyler J. Canine hypoadrenocorticism: diagnosis and treatment. Compend Cont Educ Pract Vet. 2005;121-32.
- Boysen SR. Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: diabetes mellitus and hypoadrenocorticism. Vet Clin Small Anim. 2008;38:699-717.
- Adler JA, Drobatz KJ, Hess RS. Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. J Vet Intern Med. 2007;21:1168-73.
- Seth M, Drobatz KJ, Church DB, Hess RS. White blood cell count and the sodium to potassium ratio to screen for hypoadrenocorticism in dogs. J Vet Intern Med. 2011;25:1351-6.
- Panciera DL. Hypoadrenocorticism. Kirjassa: DiBartola SP. Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice. 4. painos. Saunders elsevier; 2011, 506-9.
- Graves TK. When normal is abnormal: keys to laboratory diagnosis of hidden endocrine disease. Topics Comp Anim Med. 2011;26:45-51.
- Scott-Moncrieff JC. Hypoadrenocorticism in dogs & cats: update on diagnosis & treatment. Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine Conference; 2010.
- Lathan P, Tyler J. Canine hypoadrenocorticism: pathogenesis and clinical features. Compend Cont Educ Pract Vet. 2005;110-20.
- Gow AG, Gow DJ, Bell R, Evans H, Mellanby RJ. Insulin concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. Res Vet Sci. 2012;93:97-9.
- Klein SC, Peterson ME. Canine hypoadrenocorticism: part II. Can Vet J. 2010;51:179-84.
- Lathan P, Moore GE, Zambon S, Scott-Moncrieff JC. Use of a low-dose ACTH stimulation test for diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. J Vet Intern Med. 2008;22:1070-3.
- Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). J Vet Intern Med. 2013;27:1292-304.
- Bryan CE, Simmons J, Lathan P. Hypoadrenocorticism. Standards of care: emergency and critical care medicine. 2009;1-7.
- Lennon EM, Boyle TE, Hutchins RG, Friedenthal A, Correa MT, Bissett SA ym. Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000-2005). J Am Vet Med Assoc. 2007;231:413-6.
- Bovens C, Tennant K, Reeve J, Murphy KF. Basal serum cortisol concentration as a screening test for hypoadrenocorticism in dogs. J Vet Intern Med. 2014;28:1541-5.
- Prittie JE, Barton LJ, Peterson ME, Kemppainen RJ, Herr LG, Fox PR. Pituitary ACTH and adrenocortical secretion in critically ill dogs. J Am Vet Med Assoc. 2002;220:615-9.
- Melián C, Stefanacci J, Peterson ME, Kintzer PP. Radiographic findings in dogs with naturally-occurring primary hypoadrenocorticism. J Am Anim Hosp Assoc. 1999;35:208-12.
- Wenger M, Mueller C, Kook PH, Reusch CE. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases. Vet Rec. 2010;167:207-10.
- Lindquist C. Sonographic parameters of adrenal glands in 19 addisonian dogs. Proceedings of the 21st European College of Veterinary Internal Medicine Congress; 2011.
- Lobetti R, Lindquist E, Frank J, Casey D, Marek K, Timon T. Adrenal gland ultrasonography in dogs with hypoadrenocorticism. Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine Congress; 2013.
- Burkitt Creedon JM. Hypoadrenocorticism. Kirjassa: Silverstein DC, Hopper K. Small animal critical care medicine. 2. painos. St. Louis, Missouri: Saunders elsevier; 2015, 380-4.
- Koenig A. Endocrine emergencies in dogs and cats. Vet Clin Small Anim. 2013;43:869-97.
- Riordan LL, Schaer M. Potassium disorders. Kirjassa: Silverstein DC, Hopper K. Small animal critical care medicine. 2. painos. St. Louis, Missouri: Saunders elsevier; 2015, 269-273.
- Kintzer PP, Peterson ME. Treatment and long-term follow-up of 205 dogs with hypoadrenocorticism. J Vet Intern Med. 1997;11:43-9.
- Seymour C, Duke-Novakovski T, toim. BSAVA manual of canine and feline anaesthesia and analgesia. 2. painos. BSAVA; 2011, 277-8.
- Kerl ME. Pass the salt: emergency management of Addison's disease. Proceedings of the British Small Animal Veterinary Congress; 2011.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Anni Tilamaa, ELL

Animagi Apex, Kirkonkyläntie 15,
00700 Helsinki

anni.tilamaa@fimnet.fi

Artikkeli on osa kirjoittajan erikoistumiskoulutusohjelmaa.

Erja Kuusela, ELT, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri, kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto