



LITTERATURSTUDIE

PRIMÄR HYPERALDOSTERONISM HOS KATT

Michaela Stiblarova, leg.vet.

Specialist i hundens och kattens sjukdomar
AniCura Regiondjursjukhuset Bagarmossen
Ljusnevägen 17, 128 48 Bagarmossen
E-mail: michaela.stiblarova@anicura.se

Handledare: Mathilda Giertz, leg.vet.

Specialist i hundens och kattens sjukdomar
AniCura Regiondjursjukhuset Bagarmossen
Ljusnevägen 17, 128 48 Bagarmossen

SAMMANFATTNING. Primär hyperaldosteronism (PHA), är en endokrin sjukdom hos katt orsakad av ett adenom, carcinom eller hyperplasi av binjurebarken. Sjukdomen drabbar oftast äldre katter. Sjukdomen anses ovanlig men är sannolikt underdiagnostiserad. Fynd vid PHA, som hypertension och hypokalemi, överlappar med de kliniska tecken som ses vid kronisk njursjukdom. Det kan därför vara svårt att differentiera de båda sjukdomarna. Dessutom kan de två sjukdomarna förekomma hos samma individ. De vanligaste kliniska fynden är generaliserad svaghet och ibland tecken på blindhet. Karaktäristiskt för sjukdomen är förhöjd aldosteronkoncentration tillsammans med hypertension och hypokalemi. Vid bilddiagnostiska undersökningar av bukålan ses ofta förändringar i binjurarna. Säkraste sättet att ställa diagnos är att analysera serumaldosteron och reninaktivitet i serum och göra en kvot därav. En förhöjd kvot talar för primär hyperaldosteronism. Analys av reninaktiviteten i plasma är komplicerat på grund av transport och hantering av provet. Andra metoder finns beskrivna hos människa men hos katt saknas ett validerat test som säkert konfirmerar PHA. I fall av unilateral sjukdom är adrenalectomi kurativt. Vid bilateral sjukdom är behandlingen understödande, med tillskott av kalium samt aldosteronantagonistisk och antihypertensiv behandling. Prognosen vid korrekt insatt behandling kan vara god.

HYPERALDOSTERONISM BESKREVS första gången hos katt 1983 (13). Primär hyperaldosteronism (PHA) är en sjukdom i binjurebarkens zona glomerulosa vilken uppkommer till följd av bilateral nodulär hyperplasi, adenom eller carcinom i binjurebarken (19). Hyperaldosteronism leder till hypertension och hypokalemi och de symtom som ses hos katter med PHA är ofta relaterade till detta (5). Trots att sjukdomen anses vara den vanligaste binjuresjukdomen hos katt ställs diagnosen sällan (10). Tills idag finns det inte fler än cirka 50 rapporterade fall av PHA hos katt. Kronisk njursjukdom är ofta den primära orsaken till arteriell hypertension och hypokalemi hos katt, men PHA har visat sig vara en orsak till progression av kronisk njursjukdom (22). Syftet med denna litteraturstudie är att sammanställa den kunskap vi idag har om PHA hos katt. PHA är sannolikt underdiagnostiserat på grund av att många veterinärer saknar kunskap om sjukdomen. En ökad vetskap om och fokus på sjukdomen kan medföra att fler diagnoser kommer att ställas.

ETIOLOGI OCH PATOFYSIOLOGI

Aldosteron är en steroid med stark mineralkortikoid aktivitet, med njurar, kolon och spottkörtlar som klassiska

målorgan. Aldosteron ökar resorptionen av natriumjoner i utbyte mot kalium och väte. En ökad natriumretention leder till ett samtidigt ökat upptag av vatten (6,38,15). Det finns två primära regulatorer för aldosteronutsöndring, renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) och kalium. RAAS bibehåller normal cirkulatorisk blodvolym genom aldosteroninducerad natriumretention i fall av hypovolemi. Hyperkalemi stimulerar aldosteronutsöndring genom depolarisering av cellmembranen i zona glomerulosa. Två patofysiologiska mekanismer kan leda till ökad aldosteronutsöndring genom RAAS, nedsatt natriumkoncentration i plasma och minskning av effektiv arteriell blodvolym. Det senare kan bland annat ske till följd av hjärtsvikt, njursjukdom, medicinering med diuretika, dehydrering och hypotension (11,21). Denna fysiologiska respons benämns sekundär hyperaldosteronism (38,19). Vid PHA sker en ökad utsöndring av aldosteron autonomt, det vill säga oberoende av RAAS. Hos katt orsakas detta av en hormonproducerande tumör i eller hyperplasi av binjurebarken. Vid PHA är en ökad aldosteronkoncentration i blodet associerad med låg plasmareninaktivitet, medan det vid sekundär hyperaldosteronism ses en ökning av såväl aldosteronkoncentration som reninaktivitet (36).

HOS KATT ÄR BINJURETUMÖRER OVANLIGA (25). I en studie av 25 katter med histopatologiskt konfirmerad PHA var 13 carcinom, 7 unilaterala adenom, 2 bilaterala adenom och 3 bilateral nodulär hyperplasi (10). Rapporterade fall skiljer sig väldigt mycket från de som beskrivs på humansidan (16), där bilateral hyperplasi av zona glomerulosa står för 60–65 % av fallen. PHA kan idag diagnostiseras kliniskt genom hämningstester hos människor vilket det inte kan hos katt, där histopatologisk undersökning krävs för definitiv diagnos (31). Katter med hyperplasi av zona glomerulosa behandlas ofta medicinskt och därmed undersöks inte vävnaden histopatologiskt annat än vid eventuell obduktion. På grund av detta så misstänks bilateral nodulär hyperplasi vara vanligare än vad som idag rapporteras (10).

HOS MÄNNISKOR ÄR DET VISAT att långvarigt överskott av mineralokortikoider och angiotensin II kan trigga mikroangiopati, fibros och proliferation av endotel och glatt muskulatur i vävnader som hjärta och njurar (6). Vid hyperaldosteronism på grund av neoplas i binjurebarken är plasmaaldosteronkoncentrationen (PAC) oftast markant förhöjd. Hos katter med hyperplasi av binjurebarken är PAC endast lindrigt förhöjd eller i övre referensintervallet för analysen (10,22). Patofysiologiska konsekvenser av överdriven aldosteronfrisättning är relaterade till en ökad natrium- och vattenretention samt en ökad kaliumexkretion. Detta kan leda till grav hypertension och hypokalemi. När kalium förflyttas extracellulärt som ett svar på den ökade kaliumexkretionen över njuren förflyttas väte intracellulärt, med eventuell metabolisk alkalos som följd. I njurens distala tubuli sker också en ökad utsöndring av vätejoner i utbyte mot natrium vilket bidrar till uppkomsten av metabolisk alkalos (10).

SIGNALEMENT

Den finns ingen bekräftad köns- eller raspre disposition hos katter med primär PHA. De flesta är kastrerade (10,22). Medelåldern vid diagnos är 13 år och majoriteten av katterna är över 10 år (20,29,32,33,18,23). I enstaka fall har diagnos ställts hos katter under 5 år (27).

KLINISK BILD

Den vanligaste orsaken till att djurägare söker veterinärvård är att katten uppvisar varierande grad av svaghet. Djurägarobservationerna inkluderar cervikal ventroflexion, bakbenssvaghet, och apati (2,10,24,39). Svagheten är relaterad till hypokalemi (10,7). Den näst vanligaste orsaken till att djurägare till katter med PHA uppsöker veterinär är symtom associerade med hypertension. De allra flesta beskrivna katter med PHA har ett systoliskt blodtryck över 170 mmHg. Det är känt att kronisk systemisk hypertension orsakar skador på organ. Skadan refereras till som "target organ damage" (TOD). TOD påverkar framförallt ögon, njurar, hjärta och hjärna (4). TOD omfattande ögon kan orsaka blindhet på grund av exempelvis retinal

blödning och det är en vanlig orsak till att djurägare söker veterinärvård. I en studie om 33 katter med PHA var 11 katter blinda på grund av näthinneavlossning eller intraokulär blödning som en förmodad konsekvens av hypertension (36,7,12). Polyuri och polydipsi har beskrivits hos färre än 20 % av katter med PHA. Polyuri och polydipsi kan orsakas av nedsatt njurfunktion, men även av hypokalemi vilket kan medföra reversibel nefrogen diabetes insipidus (21). Oroväckande viktminskning förekommer hos ett antal katter (2,10,22). Hos en del katter kan en abdominal massa palperas (11).

DIAGNOSTIK

Hematologi och klinisk kemi

Den vanligaste avvikelserna hos katter med PHA är hypokalemi (8,22). Om katten uppvisar hypokalemisk polymyopati, vilket oftast sker vid kaliumnivåer under 2,5 mmol/L (27,2,21), är kreatinkinas kraftigt förhöjt (1). Natriumhalten är oftast normal eller lindrigt förhöjd (17,14,34). Azotemi är ett vanligt fynd hos katter med PHA (2,3,7,8,22). Metabolisk alkalos ses hos ett antal individer men studier avseende incidensen saknas (10). Katter med kronisk njursjukdom har ofta hyperfosfatemi, medan många katter med PHA har hypofosfatemi trots samtidig kronisk njursjukdom (22,7).

Plasmaaldosteronkoncentration och plasmareninaktivitet

Vid överskott av mineralokortikoider på grund av PHA är PAC förhöjd och plasmareninaktiviteten (PRA) omätbar. Kombinationen av normal till förhöjd PAC och låg PRA indikerar ihållande aldosteronfrisättning, samtidigt som ingen eller endast svag stimulering av RAAS föreligger. (10). Aldosteron:reninkvoten i plasma (ARR) kan användas för att diagnostisera en normal aldosteronproduktion hos katt (10,22,7,10).

DÅ HYPOKALEMI I

NORMALA FALL orsakar en minskad frisättning av aldosteron är även en måttligt ökad PAC i kombination med hypokalemi att betrakta som patologiskt (19). Normokalemi bör eftersträvas vid analys av PAC, eftersom lätt sänkt kaliumvärde orsakar kraftfull hämning av aldosteronfrisättning vilket medför falskt låg ARR.

ARR ÄR DEN MEST tillförlitliga metoden att diagnostisera PHA, men analysen har flera nackdelar. Det saknas laboratorier i Sverige som analyserar PRA. Provet bör kylcentrifugeras inom minuter efter provtagning och därefter omedelbart frysas. Provet måste hållas fryst under transporten



och fram till analys. Vid felaktig provhantering kan PRA vara falskt låg (21). På grund av fluktuationer i PAC och PRA kan ARR behöva analyseras upprepade gånger hos samma patient, framförallt om värdet ligger i gräzonen (10,22).

Hämningstester

Hämningstest syftar till att hämma den endogena aldosteronproduktionen. Kännetecknande för patienter med PHA är autonom aldosteronproduktion som inte är möjlig att hämma. En mer praktiskt genomförbar diagnostik hos katt än ARR är mätning av aldosteron:kreatininkvoten i urin (UA:CR) kombinerat med ett hämningstest. Fördelen med denna analys är att provtagningen är okomplicerad och proverna behöver inte frysas omgående. En förhöjd initial UA:CR indikerar PHA men ett lågt värde utesluter inte sjukdomen. På grund av detta har ett hämningstest tagits fram för att skilja mellan katter med och utan PHA (9). Hos katt finns det ännu inget validerat test för att konfirmera PHA (10). Olika substanser har studerats och fludrokortison har visat sig vara det som mest effektivt hämmar aldosteronfrisättningen hos katt. Studier visar att fludrokortison hämmar aldosteronfrisättningen hos friska katter men inte hos katter med PHA, eftersom aldosteronfrisättningen hos dessa är autonom och oberoende av negativ feedback (9,11). Det finns även en studie

som skiljer katter med PHA med en ARR inom referensintervall från katter med hypertension eller hypokalemi av annan orsak med detta test (11). Testet genomförs enligt följande. Morgonurin samlas och analyseras avseende UA:CR. Fludrokortison administreras därefter i en dos av

0,05 mg/kg var 12:e timme under 4 dagar.

Morgonurin samlas dagligen och analyseras avseende UA:CR. En basal UA:CR $< 7,5 \times 10^{-9}$ utesluter PHA och ett värde $> 45,9 \times 10^{-9}$ bekräftar PHA. Värden mellan $7,5 \times 10^{-9}$ och $45,9 \times 10^{-9}$, med hämning $< 50\%$ bekräftar också PHA.

Varken UA:CR eller graden av hämning kan påvisa etiologin till PHA. Tillgängliga tester har förhållandevis hög sensitivitet medan specificiteten är lägre (11,28). Studier har även genomförts där serumaldosteron mätts efter hämning med

fludrokortison oralt som ett alternativ till UA:CR. Den maximala hämningen i serum sker på dag två, efter endast tre doser, vilket betyder att testet går snabbare att genomföra. Resultaten i övrigt är likvärdiga. Båda metoderna hämmar effektivt aldosteronfrisättningen hos friska katter men endast UA:CR har använts för att kontrollera hämning med fludrokortison hos katter med PHA (9,11). Att använda sig av UA:CR efter hämning med fludrokortison är relativt säkert för att utesluta PHA hos katter med ARR inom referens och kan bekräfta de flesta fall av PHA. I fall av bilateral binjurehyperplasi är testet inte tillräckligt sensitivt (10,11,28).

Bilddiagnostik

Bilddiagnostiska undersökningar kan bidra i diagnostiken hos alla katter där PHA misstänks och är nödvändiga innan kirurgisk behandling (2,10,24). Vid ultraljudsundersökning av katter med PHA ses varierande förändringar i binjurarnas storlek och ekogenicitet, samt i vissa fall förkalkningar i vävnaden (2,27). Såväl datortomografi (DT) som magnetisk resonanstomografi (MR) kan användas för att bättre visualisera binjurarna (2). Bilddiagnostik kan hjälpa till att finna förändrade binjuror, samt diagnostisera eventuella metastaser. I en studie omfattande 11 katter med histologiskt bekräftad PHA hade endast 2 normalt utseende vid ultraljudsundersökning eller DT av binjurarna (22).

FUNKTIONELLA MASSOR OCH HYPERPLASIER behöver inte vara stora för att ha klinisk relevans och kan lätt missas vid ultraljudsundersökning, DT och MR. Omvänt kan non-funktionella massor växa sig stora och lätt upptäckas trots att de saknar klinisk relevans. Bilddiagnostik bör av den anledningen inte ensamt användas som diagnostik för planering av operation. Det finns fall av PHA beskrivna där bilddiagnostiken inte har väglett rätt (10). Hos en katt, där ultraljudsundersökning visade förstoring av höger binjure och en normal vänster binjure hade vid postmortem undersökning bilateral adrenokortikalt adenom (2). Den vänstra binjuren hos en annan katt avlägsnades på grund av att det vid ultraljuds- och datortomografisk undersökning syntes en asymmetrisk förstoring men histologiskt sågs bilateral nodulär hyperplasi av zona glomerulosa (22). Hos två andra katter sågs inga förändringar i binjurarna vid ultraljudsundersökning men nodulär hyperplasi konfirmerades histologiskt (22).

BEHANDLING

Vid konstaterad unilateral aldosteronutsöndrande binjuretumör utan tecken till metastasering är adrenalectomi förstahandsval, då denna behandling är kurativ för såväl adenom som adenocarcinom (2,35,24). Det föreligger en risk för postoperativa komplikationer såsom sepsis, blödning och tromboembolism varför adrenalectomier endast bör utföras av specialiserade kirurger och på djursjukhus med möjlighet till kontinuerlig postoperativ övervakning och vid behov intensivvård (24,8). Komplikationer har i studier rapporterats i 8 av 18 kirurgifall, varav sex hade dödlig utgång (27,34,2,8). Vid bilateral binjurehyperplasi, bila-

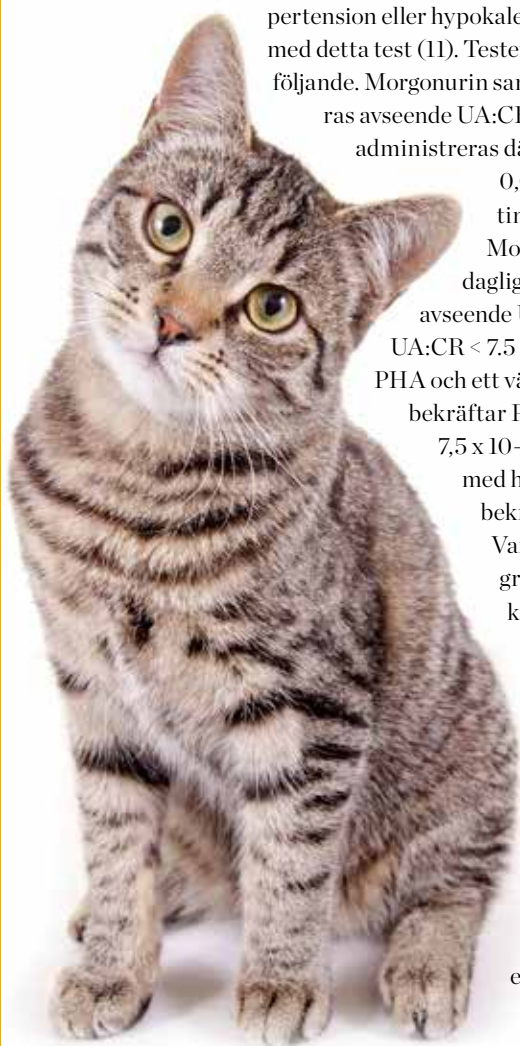


FOTO: ADOBESTOCK

terala neoplasier eller om möjlighet till kirurgi saknas är medicinsk behandling med kaliumsparande diuretikum, kaliumsupplementering och antihypertensiva läkemedel möjligt (10). Spironolakton är en aldosteronreceptorantagonist verksam i distala njurtubuli, vilken främjar kaliumretention och natriumexkretion. Rekommenderad initial dos är 2 mg/kg q12h (30). Dosen kan behöva ökas, men doser över detta medför ofta biverkningar som anorexi, kräkning, diarré och ibland ulceratös facial dermatit (30, 26). Kaliumtillskott kan ges per oralt i form av kaliumgluconat i en dos av 2-6 mmol/kg q12h (2,21). I akuta skeden kan kalium behöva administreras intravenöst. För behandling av hypertension rekommenderas kalciumblockerande substansen amlodipin i en dos av 0,1-0,25 (upp till 0,5) mg/kg q24h (4).

PROGNOS

Den långsiktiga prognosen anses vara god för katter med enkelsidig binjuretumör vilka genomgår adrenalectomi (7,27,2,24). I en retrospektiv studie av 10 katter som genomgått adrenalectomi var medianöverlevnaden 1297 dagar. Medianåldern hos katterna som opererades var 12,3 år (24). Den peri-operativa mortaliteten var hög (2,7,24). Prognosen är, oberoende av etiologi, sämre för katter som behandlas medicinskt, men flera studier anger att prognosen för medicinskt behandlade katter är relativt god (22,21). Överlevnaden för katter som behandlas medicinskt är månader till år (2,17).

VID ADRENALEKTOMI AV affekterad binjure har källan till aldosteronöverskottet avlägsnats och detta förhindrar troligtvis fortsatt mineralokortikoidinducerad arteriell skleros och interstitiell fibros i njuren. Vid medicinsk behandling kan detta inte förhindras helt och hållet (19,22).

DISKUSSION

PHA hos katt har tidigare ansetts vara en ovanlig sjukdom men nyare studier talar för att det förmodligen är den vanligaste binjuresjukdomen hos katt (10). Antalet fall av andra binjuresjukdomar är hos katt sannolikt mycket lågt varför PHA, trots det fåtal fall som finns beskrivna, bedöms kunna vara den vanligaste.

DÅ SJUKDOMEN FÖRETRÄDES VIS DRABBAR äldre katter föreligger risk att katten har flera samtidiga sjukdomar som kronisk njursjukdom och hypertyreos, vilket kan försvåra diagnostiken.

Kliniska och kliniskt patologiska fynd överlappar vid dessa sjukdomar och vid bekräftandet av exempelvis kronisk njursjukdom kan vidare diagnostik avseende PHA förbises. Katter med hypokalemi eller hypertension bör utredas avseende PHA (10). Detta gäller i synnerhet katter över 10 år. Då prognosen vid såväl kirurgisk som medicinsk behandling av sjukdomen anses god är det av största vikt att ställa en korrekt diagnos hos dessa katter (7,27,2,24,21). Den största utmaningen vid utredning av katter med misstänkt PHA är att skilja sjukdomen från sjukdomar med hypertoni av andra orsaker. Hypokalemi kan inte användas

i detta syfte eftersom många katter med PHA är normokalemiska. Ett flertal andra tillstånd kan orsaka hypertoni och hypokalemi. Relativt vanliga är renovaskulär hypertoni på grund av njursjukdom. Det är viktigt att ställa diagnos då ett långvarigt överskott av mineralokortikoider leder till skador på blodkärl och glatt muskulatur i bland annat njurar, vilket kan förvärra en redan existerande njurskada. Med korrekt diagnos och behandling av PHA kan njursjukdomens progress hejdas (22). Ett stort problem idag är att det saknas validerade diagnostiska tester för katt och att de tester som finns att tillgå har flera felkällor. Eftersom screening genom ARR idag är svårt används istället tester som mäter UA:CR. Dessa skiljer inte katter med PHA och de med hypertoni eller hypokalemi av andra orsaker varför hämningstester behövs för att bekräfta diagnosen. Idag finns två studier avseende kemisk diagnostik av PHA hos katt och de använder sig av UA:CR. Båda studierna har ett lågt patientantal. I den ena användes 19 katter varav 9 hade PHA och i den andra 43 katter varav endast 1 hade PHA (11,9). Med det låga patientantalet är det svårt att dra slutsatser om metodernas sensitivitet och specificitet. Det finns än så länge ingen studie inkluderande katter med PHA där serumaldosteron analyserats vid hämning, utan serumaldosteron efter hämning har endast studerats hos friska katter. Det kan finnas flera fördelar med blodprovstagning kontra urinprovstagning av katt. Ett antal djurägare har svårt att samla urinprov hemma, i synnerhet i flerkattshushåll, och urinprovstagning av katter inlagda på djursjukhus kan kräva cystocentes. Serumanalysen går snabbare att genomföra. Detta är fördelaktigt hos svårmedicinerade katter. Då det saknas studier avseende annat än friska katter erbjuds detta alternativ inte idag.

Mer forskning behövs för att säkert bestämma effekten av fludrokortison och på ett säkert sätt kunna skilja mellan katter med PHA och katter med njursjukdom, hypertension och andra orsaker till RAAS aktivering via ett urinprov eller blodprov.

KATTER INKLUDERADE I FALLBESKRIVNINGAR har i de flesta fall genomgått kirurgisk behandling. Det finns endast ett fåtal fall där medicinsk behandling har studerats. Det är därför svårt att dra en reell konklusion om prognos hos dessa katter (2,17).

DE STUDIER SOM FINNS AVSEENDE PHA hos katt är få till antalet. Flertalet publicerade artiklar har samma artikel-författare vilket talar för ett smalt forskningsområde. En ökad medvetenhet om PHA och dess betydelse skulle kunna leda till fler dokumenterade fall och ett bredare underlag för vidare studier i ämnet. Med det kommer förhoppningsvis snart validerade analyser för katt. Om analyserna blir mer tillgängliga i Sverige kan det medföra att fler katter får en korrekt diagnos och därmed en ökad livskvalitet och överlevnad.

För referenslista kontakta författaren