

Hiperadrenokorticism u pasa

Doc. dr. sc. Vesna Matijatko

Hiperadrenokorticism je multisistemski organski poremećaj koji nastaje zbog kronično povišene koncentracije glukokortikoida u krvi. Glukokortikoidi su hormoni koje luči kora nadbubrežne žlijezde. Hiperadrenokorticism se još naziva i Cushingov sindrom, a naziv je dobio po dr. Harvey-u Cushing-u koji je 1932. godine prvi puta opisao ovaj poremećaj u dvanaestero ljudi.

Hiperadrenokorticism nastaje iz nekoliko razloga:

1) tumor hipofize, koji prekomjerno sintetizira i izlučuje adrenokortikotropni hormon (ACTH) posljedično uzrokujući hiperplaziju kore nadbubrežne žlijezde ili hiperplazija hipofize i kore nadbubrežne žlijezde uzrokovana prekomjernim lučenjem kortikotropin relising hormona (CRH) zbog poremećaja u hipotalamusu; sve ove nastale poremećaje zovemo hiperadrenokorticism ovisan o hipofizi;

2) tumor (karcinom ili adenom) nadbubrežne žlijezde koji autonomno luči prekomjernu količinu kortizola, a nastao poremećaj zovemo hiperadrenokorticism ovisni o nadbubrežnoj žlijezdi;

3) iatrogeni, nastao zbog dugotrajne, učestale ili prekomjerne upotrebe glukokortikoida u liječenju.

Hiperadrenokorticism može nastati kao iatrogeni ili spontani. Hiperadrenokorticism ovisan o hipofizi je najčešći uzrok spontanog hiperadrenokorticismu u pasa, a pojavljuje se u 80 - 85% slučajeva. Općenito se smatra da 90% pasa koji imaju hiperadrenokorticismom ovisan o hipofizi imaju tumor hipofize. Najčešći tip tumora hipofize u pasa su adenomi kortikotropnih stanica. Hipofiza kronično i preobilno izlučuje ACTH što rezultira bilateralnom hiperplazijom nadbubrežne žlijezde i prekomjernim izlučivanjem kortizola. Dolazi do izostanka negativne povratne sprege kortizola na izlučivanje ACTH pa stoga prekomjerno izlučivanje ACTH opstaje bez obzira na povećanu koncentraciju kortizola u krvi. Iako epizodičko izlučivanje ACTH rezultira kolebanjem koncentracije kortizola, ta se koncentracija s vremena na vrijeme može vratiti unutar fizioloških granica. Ovakve su životinje ipak izložene višoj koncentraciji kortizola na ukupnoj dnevnoj osnovi nego što je to normalno. Nadalje, preobilno izlučivanje glukokortikoida djeluje i na druge funkcije hipofize i hipotalamusa. Oni inhibiraju izlučivanje tireotropnog hormona (TSH), hormona rasta (STH) i gonadotropnih hormona (luteinizirajućeg hormona [LH] i folikulostimulirajućeg hormona [FSH]). Posljedica inhibiranja lučenja ovih hormona je sekundarni hipotireoidizam (TSH),

izostanak spolnog ciklusa u kuja ili atrofija testisa u pasa (FSH i LH), i smanjen rast u podmlatka (STH).

Adrenokortikalni tumor luči prekomjerne količine kortizola neovisno o kontroli hipofize. Na taj način kortizol kojeg luči ovaj tumor inhibira lučenje CRH i ACTH u krv i time uzrokuje atrofiju kore zdrave nadbubrežne žlijezde. Kao rezultat nastaje asimetrija u veličini nadbubrežnih žlijezdi koja može biti identificirana pretragom abdomena ultrazvukom. Iatrogeni hiperadrenokorticism se javlja zbog prekomjernog korištenja glukokortikoida u kontroli alergijskih ili imuno posredovanih poremećaja. Budući da je regulacija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda očuvana, dugotrajno apliciranje glukokortikoida potiskuje lučenje hipotalamusa CRH i koncentraciju ACTH u krvi, uzrokujući bilateralnu atrofiju nadbubrežne žlijezde. U ovih životinja rezultati ACTH stimulirajućeg testa sukladni su spontanom hipoadrenokorticismu unatoč kliničkim znakovima hiperadrenokorticizma.

Tipični klinički znakovi hiperadrenokorticizama u pasa su slijedeći:

- poliurija-polidipsija
- polifagija
- povećanje obujma abdomena
- alopecije
- hipertenzija
- neurološki znakovi
- poremećaj energetskeg metabolizma koji može rezultirati gubitkom težine, mišićne mase ili abnormalnom distribucijom masti.

Klinički znakovi nastupaju i napreduju neprimjetno, a posljedica su kombiniranog glukoneogeničkog, protuupalnog, imunosupresivnog, lipolitičkog djelovanja i učinaka razgradnje proteina koji nastaju zbog utjecaja glukokortikoida na razne organske sustave.

Polidipsija je definirana kao unošenje tekućine u organizam u volumenu većem od 100 ml/kg tjelesne težine, a poliurija je produkcija urina u volumenu većem od 50 ml/kg tjelesne mase.

Polidipsija samo djelomično odgovara na gubitak vode, a nastupa sekundarno zbog poliurije.

Povećan apetit je čest znak hiperadrenokorticizma ali ga mnogi vlasnici ne zamjećuju jer ga smatraju znakom dobra zdravlja životinje. Bačvasto proširen trbuh je česta pojava kod hiperadrenokorticizma. Povećanje obujma trbuha je povezano sa redistribucijom masti u abdomen, povećanjem jetre i gubitkom mišićja abdomena. Gubitak mišićja je posljedica pojačane razgradnje proteina. Letargija, ubrzano i plitko disanje i slaba podnošljivost tjelesnog treninga vjerojatno su odraz gubitka mišićne mase i slabosti. Gubitak mišićja vidljiv je oko udova, kralježnice i temporalne regije.

Koža, osobito ventralnog abdomena, postaje tanka i neelastična, pa se zbog smanjenog elasticiteta kožni nabor usporeno ispravlja. Abdominalne vene su istaknute i lako vidljive kroz kožu. Često je vidljivo ljuštenje kože, osobito oko bradavica. Razgradnja proteina uzrokuje atrofiju kolagenih vlakana i također dovodi do prekomjernog nastajanja podljeva nakon venepunkcije ili manjih trauma. Zaraštavanje rana je jako usporeno. Alopecije su često prisutne kod hiperadrenokorticisma, a javljaju se zbog inhibitornog efekta kortizola na fazu rasta dlačnih folikula. Preostala dlaka je suha i bez sjaja. Alopeciju često ne prati pruritus i pretežno zahvaća ventralni abdomen, prsa, perineum i vrat. Na ošišanim ili obrijanim mjestima dlaka često više ne raste ili je ponovan rast dlake oskudan.

Na bolest možemo posumnjati na osnovu kliničke slike, nekih rutinskih laboratorijskih testova (hematološka i biokemijska pretraga krvi, analiza urina) te temeljem RTG i UVZ nalaza. Objektivna dijagnostika hiperadrenokorticisma zahtjeva provedbu specifičnih endokrinoloških testova koji uključuju ACTH stimulacijski test, deksametazon supresijski test i omjer kortizola i kreatinina u urinu.

ACTH stimulacijski test je najbolji "screening" test za razlikovanje spontanog i iatrogenog hiperadrenokorticisma. Test možemo započeti u bilo koje doba dana. Test se provodi na način da se uzme uzorak krvi u kojem se određuje razina kortizola (bazalni kortizol) nakon čega se odmah intravenski aplicira sintetski ACTH. Nakon jednog sata se uzima uzorak krvi u kojem se ponovno određuje razina kortizola (stimulirani kortizol). Interpretacija rezultata ACTH stimulacijskog testa prikazana je u tablici 1.

Tablica 1. Interpretacija rezultata ACTH stimulacijskog testa

	BAZALNI KORTIZOL	STIMULIRANI KORTIZOL
FIZIOLOŠKI	20-200	200-400
SPONTANI H	20-	>600
IATROGENI H	Blizu 20	Blizu 20

H - hiperadrenokorticismam

Post stimulacijske vrijednosti između 400 - 600 nmol/L smatraju se graničnim vrijednostima, tzv. sivom zonom.

Test supresije niskom dozom deksametazona smatra pouzdanijim od ACTH stimulacijskog testa u potvrđivanju dijagnoze hiperadrenokorticisma. Test supresije niskom dozom deksametazona nije pouzdan za utvrđivanje iatrogenog Cushingova sindroma kao što je to ACTH stimulacijski test. Test se provodi tako da se ujutro uzme uzorak krvi u kojemu se određuje koncentracija kortizola, nakon čega se intravenski aplicira 0.01 mg/kg deksametazona. Uzorci za mjerenje kortizola ponovno se uzimaju četiri i osam sati nakon aplikacije deksametazona (interpretacija rezultata prikazana je u tablici 2.).

Tablica 2. Interpretacija rezultata testa supresije niskom dozom deksametazona

	KONCENTRACIJA KORTIZOLA (nmol/L)		
	bazalna	nakon 4 sata	nakon 8 sati
FIZIOLOŠKI	20-200	<40	<40
HOH	20-	<40	>40
HONŽ	20-	>40	>40

HOH – hiperadrenokorticismam ovisan o hipofizi, HONŽ – hiperadrenokorticismam ovisan o nadbubrežnoj žlijezdi

Prosudivanje omjera kortizola i kreatinina pokazalo se jednostavnim i vrijednim testom pri dijagnosticiranju hiperadrenokorticismama. Urin se skuplja ujutro za mjerenje kortizola i kreatinina. Omjer kortizol:kreatinin se utvrđuje dijeleći koncentraciju kortizola ($\mu\text{mol/L}$) sa koncentracijom kreatinina ($\mu\text{mol/L}$) u urinu. Referentna vrijednost omjera kortizola i kreatinina u zdravih pasa je $<10 \times 10^{-6}$ dok je omjer iznad 10×10^{-6} u pasa potvrda hiperadrenokorticismama.

RTG i ultrazvuk abdomena, CT/MRI abdomena i glave mogu se koristiti u diferencijaciji hiperadrenokorticismama ovisnog o hipofizi od hiperadrenokorticismama ovisnog o nadbubrežnoj žlijezdi. Slikovna dijagnostika se također može koristiti u razlikovanju malignog od benignog tumora nadbubrežne žlijezde.

Liječenje se može provoditi medikamentozno ili kirurški. Hiperadrenokorticismam ovisan o hipofizi se liječi isključivo medikamentozno, dok se hiperadrenokorticismam ovisan o nadbubrežnoj žlijezdi može liječiti kirurški ili medikamentozno.

Medikamentozno liječenje se danas najčešće provodi trilostanom. Trilostan je sintetski steroid. On djeluje kao kompeticijski inhibitor sistema enzima 3- β hidroksisteroidne dehidrogenaze i tako blokira nadbubrežnu žlijezdu u sintezi glukokortikoida, mineralokortikoida i spolnih hormona. Početna doza trilostana je 2-12 mg/kg tjelesne mase peroralno jednom dnevno koristeći kapsule od 60 do 120 mg prema režimu navedenom u tablici 3. Trilostan se ne bi smio koristiti kod pasa sa bolestima jetre ili srca, zatajenjem bubrega, skotnih i kuja u laktaciji ili u životinja koje su namijenjene za rasplod.

Tablica 3. Doze trilostana

Tjelesna težina (kg)	Početna doza (mg)
< 5	nije preporučena
5 -20	60
20 - 40	120
> 40	120 - 240

Tijek liječenja trilostanom treba pomno nadzirati. Životinju treba klinički pregledati i provesti laboratorijsko testiranje 10. dana, 4. tjedna, 12. tjedna i zatim opet za 3 mjeseca od zadnjeg testiranja. Treba uzeti uzorke za hematološku i biokemijsku pretragu i provesti ACTH stimulacijski test prilikom svakog posjeta. ACTH supresijski test trebalo bi provoditi 4 - 6 sati nakon aplikacije trilostana jer su učinci lijeka kratkotrajni. Post-ACTH koncentracija kortizola od 20 do 150 nmol/L, 4 - 6 sati nakon aplikacije trilostana, ukazuje na odgovarajući utjecaj lijeka. Klinički znakovi polidipsije, poliurije i polifagije nestaju u oko 70 % slučajeva, a promjene na koži u otprilike 60% slučajeva u pasa liječenih trilostanom. Neki slučajevi mogu zahtijevati povišenje doze lijeka radi kontrole kliničkih znakova bolesti, dok drugi slučajevi pokazuju spontanu remisiju zahtijevajući niže doze ili čak prestanak liječenja.