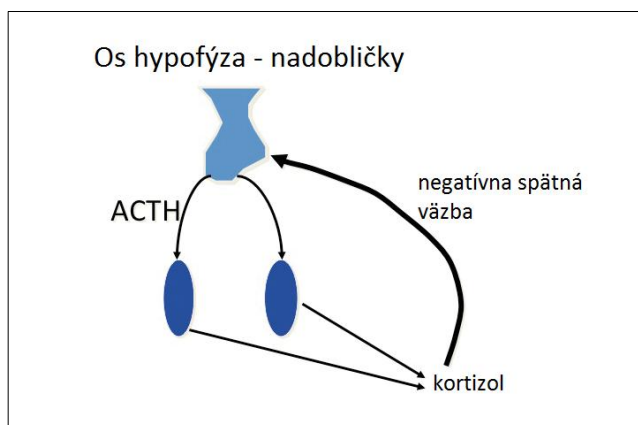


## Diagnóza hyperadrenokorticismu u psa

### Fyziológia

Kortizol je produkovaný v nadobličkách a vo fyziologických koncentráciách je pre život absolútne nevyhnutný. Kortizol o. i. reguluje metabolizmus zvyšovaním glukoneogenézy, zvyšuje reaktivitu ciev, reguluje hospodárenie s vodou a elektrolytmi a pôsobí protizápalovo.

Aby nedochádzalo k nadmernej produkcii kortizolu, je jeho vytváranie regulované osou hypotalamus-hypofýza. Pri potrebe kortizolu secernuje hypotalamus CRH (kortikotropný hormón), ktorý spôsobí uvoľnenie ACTH (adrenokortikotropného hormónu) z hypofýzy. Vplyvom ACTH sa v nadobličkách zvýši sekrécia kortizolu. Os hypotalamus-hypofýza-nadobličky podlieha kontrole prostredníctvom negatívnej spätnej väzby, ktorá zabezpečuje, aby nedochádzalo k nadmernej produkcii kortizolu. Kortizol inhibuje ďalšie vylučovanie CRH a ACTH.

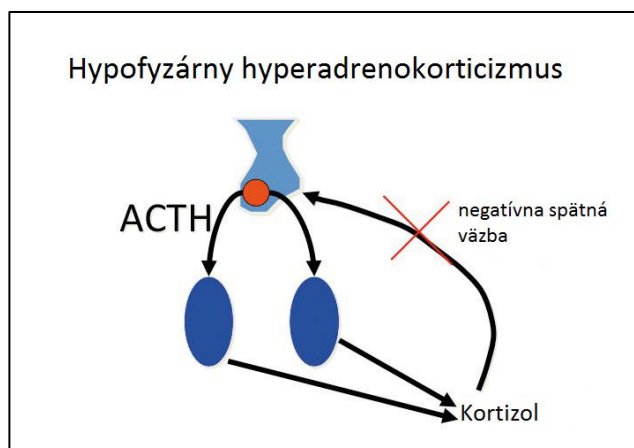


### Patofyziológia

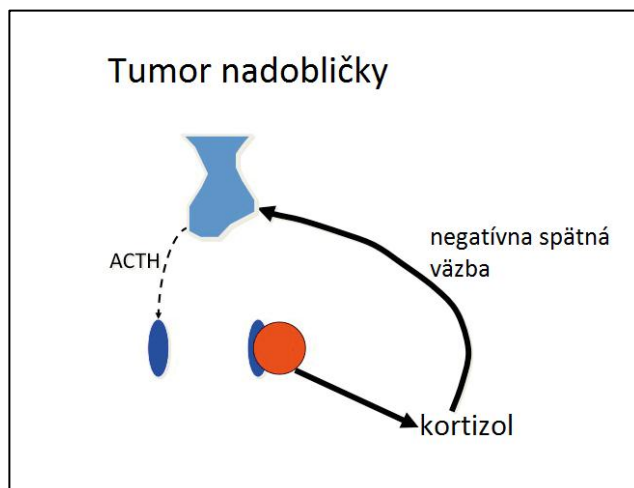
Nadprodukcia kortizolu vedie k hyperadrenokorticismu, nazývaného aj Morbus Cushing.

Vzniká primárne pri tumoroch hypofýzy (80-85%). Mikroadenómy (85%) alebo makroadenómy (15%) nekontrolovane vylučujú ACTH, čo potom vedie k sekrécii kortizolu v nadobličkách.

U týchto zvierat je kortizol zvýšený a ACTH v norme alebo zvýšený.



Zvyšných 15-20% je spôsobených väčšinou jednostrannými malígnymi alebo benígnymi nádormi nadobličiek, ktoré nekontrolovane vylučujú kortizol. U týchto zvierat je kortizol zvýšený a ACTH znížený.



Psy s hypofyzárnym hyperadrenokorticismom sú vo veku 2-16 rokov, s priemerom 7-9 rokov. Choré sú psy oboch pohlaví a všetkých plemien, aj keď malé psy ako pudel, jazvečík a teriéri (jorkšírsky, jack russel, staffordshire a bulteriér) sú postihnuté vo vyššej miere.

Psy s adrenálnym hyperadrenokorticismom sú staršie: 6-16 rokov (priemerne 11-12). Vo vyššej miere sú postihnuté predovšetkým veľké plemená (>20 kg). Typický klinický obraz je spôsobený zvýšenými koncentraciami kortizolu v krvi. Rovnaké klinické príznaky napokon môžeme pozorovať aj u psov, ktoré sú liečené exogénnymi steroidmi.

## Diagnóza

Morbus Cushing je u psa klinická diagnóza. Nasledujúce symptómy sa vyskytujú u psov s hyperadrenokorticismom (Peterson, 300 psov):

• polyúria/polydypsia	82%
• pendulujúce brucho	67%
• hepatomegália	67%
• alopecia	63%
• letargia	62%
• polyfágia	57%
• svalová slabosť	57%
• anestrus	54%
• nadváha	47%
• atrofia svalstva	35%
• komedony	34%
• píznutie	31%
• atrofia semenníkov	29%
• hyperpigmentácia	23%
• calcinosis cutis (patognomická)	8%
• paresis facialis	7%

Pri klinickom podozrení na Cushingov syndróm by mali byť spravené najprv nešpecifické testy. Pomôcť môže biochémia, hematológia a vyšetrenie moču. Očakávať sa dajú nasledujúce nálezy (Peterson, 300 psov):

• ALP ↑	86%
• eozinopénia	84%
• ALT ↑	53%
• cholesterol ↑	48%
• hyperglykémia	45%
• hypofosfatémia	38%
• celkový CO <sub>2</sub> ↑	33%
• leukocytóza	32%
• erytrocytóza	17%
• lymfopénia	14%

Okrem toho majú takmer všetky psy zníženú špecifickú hmotnosť moču a recidivujúce infekcie močového traktu.

Pri silnejšom klinickom podozrení na hyperadrenokorticismus musíme toto podozrenie potvrdiť alebo vyvrátiť špecifickými testami.

## Diagnostické testy

### • Kortizol/kreatinín kvocient v moči (skrining)

#### 1. Zber ranného moču

Tento test má veľmi vysokú senzitivitu (95%). To znamená, že keď kvocient nie je zvýšený, môžeme s vysokou istotou povedať, že pes nemá hyperadrenokorticismus. Na druhej strane je špecifita testu zlá, až do 76% všetkých pozitívne testovaných zvierat nemá Morbus Cushing. Toto vyšetrenie sa odporúča, keď je Cushingov syndróm skôr nepravdepodobný a túto diagnózu chceme vylúčiť. V pozitívnom prípade je potrebný test na potvrdenie diagnózy.

### • Dexametazón supresný test s nízkou dávkou (LDDS)

#### 1. Odber krvi, bazálna hladina.

2. Aplikácia dexametazónu 0,01-0,02 mg/kg i.v. alebo i. m.

3. Druhý odber krvi 3-6 hodín po aplikácii dexametazónu.

4. Tretí odber krvi 8 hodín po aplikácii dexametazónu.

Aj tento test má veľmi vysokú senzitivitu. To znamená, že ak je výsledok testu negatívny, je veľmi nepravdepodobné, že by pes trpel na Morbus Cushing. Falošne negatívne výsledky sú spôsobené predovšetkým chybným výpočtom dávky dexametazónu. V súvislosti s tým sa poukazuje na to, že u malých psov je pred aplikáciou potrebné dexametazón vždy rozriediť. Výhodou tohto testu je, že asi v 60% pozitívnych prípadov je možné rozlíšiť hypofyzárny a adrenálny hyperadrenokorticismus.

Aby bol počet falošne pozitívnych výsledkov čo najmenší, odporúča sa testovať len také zvieratá, ktoré vykazujú aspoň 3 vyššie uvedené symptómy a majú zreteľne zvýšenú alkalickú

fosfatázu („Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement Small Animal“ (J Vet Intern Med 2013; 27: 1292 - 1304)). Pri dodržiavaní tohto odporúčania, t. j. pri testovaní len tých zvierat, u ktorých je Cushingova choroba pravdepodobná, sa tento test považuje za zlatý štandard v diagnostike Morbus Cushing. Supresný test s nízkou dávkou dexametazónu nie je možné použiť v diagnostike iatrogénnej Cushingovej choroby.

	<b>1.vzorka (bazálna)</b>	<b>2. vzorka (3-6 h)</b>	<b>3. vzorka (8 h)</b>
<b>zdravý</b>	normálny alebo zvýšený	<10 ng/ml	<10 ng/ml
<b>hypofyzárny Cushing</b>	normálny alebo zvýšený	menej ako 50% bazálnej hodnoty	>10 ng/ml
<b>Cushing, nerozlíšiteľný</b>	normálny alebo zvýšený	len slabá supresia	>10 ng/ml

#### • ACTH stimulačný test

1. Prvý odber krvi, bazálna hodnota.
2. Injekcia ACTH (Synacthen®) 5 µg/kg i.v. Alternatívou je podanie celej ampulky i. v. alebo i. m. (0,25 mg). Synacthen®, ktorý zostane navyše, je možné zamraziť až na 6 mesiacov v plastovej nádobe (napr. striekačke).
3. Druhý odber 1 hodinu po aplikácii ACTH.

Výhodou ACTH stimulačného testu je, že trvá len jednu hodinu. Okrem toho je testom voľby pri podozrení na iatrogénnu Cushingovu chorobu alebo ako kontrola terapie. Špecifita ACTH stimulačného testu je porovnateľná so supresným testom s nízkou dávkou dexametazónu. To znamená, že prvotný výber zvierat pre testovanie je veľmi dôležitý. Najväčšou nevýhodou v porovnaní s LDDS je významne nižšia senzitivita (80%). Čiže falošne negatívne výsledky sa vyskytujú často a negatívny výsledok nevylučuje výskyt ochorenia tak, ako u vyššie spomínaných testov. Pri ACTH stimulačnom teste nie je možné odlíšiť hypofyzárny a adrenálny hyperadrenokorticismus.

	<b>1. vzorka (bazálna)</b>	<b>2. vzorka (1h)</b>
<b>zdravý</b>	normálny alebo zvýšený	<200 ng/ml
<b>Cushing, nerozlíšiteľný</b>	normálny alebo zvýšený	>200 ng/ml

#### • Kortizol/kreatinín kvocient v moči (diagnóza)

1. Odber ranného moču prvý deň (prvá vzorka).
2. Odber ranného moču druhý deň (druhá vzorka).
3. Aplikácia dexametazónu druhý deň perorálne, 3x denne 0,1 mg/kg.
4. Odber ranného moču tretí deň (tretia vzorka).

Tento test má v porovnaní s ostatnými najvyššiu senzitivitu, ale špecifita je nízka. Prvá a druhá vzorka slúžia na diagnostiku hyperadrenokorticismu, na základe tretieho kvocientu je možné u niektorých psov odlíšiť hypofyzárnu a adrenálnu Cushingovu chorobu.

	<b>1. a 2. kv.</b>	<b>3. kvocient</b>
<b>zdravý</b>	normálny <math>15 \times 10^{-6}</math>	
<b>hypofyzárny Cushing</b>	zvýšený >math>25 \times 10^{-6}</math>	< 50% strednej hodnoty prvých dvoch vzoriek
<b>Cushing, nerozlíšiteľný</b>	zvýšený >math>25 \times 10^{-6}</math>	> 50% strednej hodnoty prvých dvoch vzoriek
<b>otázny výsledok</b>	math>15 \times 10^{-6}</math> - math>25 \times 10^{-6}</math>	

#### Testy na diferenciáciu

Keď je diagnóza Morbus Cushing stanovená, môžu pri diferenciácii medzi hypofyzárnou a adrenálnou formou pomôcť nasledujúce testy:

#### • Endogénny ACTH

Meranie endogénneho ACTH slúži výhradne pre diferenciáciu, nemôže byť použité pre stanovenie diagnózy. U psov s adrenálnym hyperadrenokorticismom je endogénny ACTH znížený, u psov s hypofyzárnym adrenokorticismom je normálny alebo zvýšený.

Po odbere do plastovej skúmavky (ACTH sa viaže na sklo) musí nasledovať okamžitá

centrifugácia a následne sa schladená plazma posiela do laboratória.

	endogénny ACTH
hypofyzárny Cushing	normálny (6,0 - 58,0 pg/ml) alebo zvýšený (> 58,0 pg/ml)
adrenálny Cushing	znížený (> 58,0 pg/ml)

- **Dexametazón supresný test s vysokou dávkou**

1. Prvý odber krvi, bazálna hodnota.
2. Aplikácia dexametazónu 0,1 mg/kg i. v. alebo i. m.
3. Druhý odber krvi 4 hodiny po aplikácii dexametazónu.

Rozlíšenie medzi hypofyzárnym a adrenálnym hyperadrenokorticismom je možné, keď je koncentrácia kortizolu v druhej vzorke nižšia aspoň o 50% v porovnaní s bazálnou hladinou. Pri supresii pod 50% nie je diferenciácia pomocou tohto testu možná.

	1. vzorka (bazálna)	2. vzorka (4 h)
hypofyzárny Cushing	normálny alebo zvýšený	menej ako 50% bazálnej hodnoty
Cushing, nerozlíšiteľný	normálny alebo zvýšený	len slabá supresia

- **Ultrazvuk nadobličiek**

Pri hypofyzárnom hyperadrenokorticisme sú zväčšené obidve nadobličky, pri adrenálnom hyperadrenokorticisme je jedna nadoblička zväčšená (kvôli tumoru) a druhá je atrofovaná.

### Špeciálne prípady

- **Diabetes a Morbus Cushing**

Cushingova choroba môže byť príčinou zlej glykemickej kontroly. Diagnóza je v tomto prípade veľmi problematická. Odporúča sa najprv liečiť diabetes a Cushingovu chorobu vyšetrovať až po dosiahnutí určitej kontroly glykémie. Uprednostňuje sa supresný test s nízkou dávkou dexametazónu. Nekontrolovaný diabetes mellitus je hlavnou príčinou falošne pozitívneho dexametazón supresného testu

s nízkou dávkou. V týchto prípadoch je potrebné venovať pozornosť predovšetkým klinickému obrazu.

- **Morbus Cushing u epileptického psa liečeného fenobarbitalom**

Vedľajším účinkom dlhodobo podávaného fenobarbitalu môžu byť tie isté klinické a laboratórne nálezy, ako sa vyskytujú pri Cushingovej chorobe. Preto sa pred vyšetrením Cushinga odporúča vysadiť fenobarbital na minimálne 6 týždňov (Canine & Feline Endocrinology, Feldman and Nelson, 4th Edition). Je možné použiť imepitoin a kaliumbromid.

- **Atypická Cushingova choroba**

Ak sa u psa prejavujú typické klinické symptómy Cushingovej choroby, ale všetky špecifické testy sú negatívne, mal by sa spraviť ACTH stimulačný test s meraním 17- $\alpha$ -hydroxyprogesterónu. Pri pozitívnom výsledku je potrebné zvážiť liečbu trilostanom (Vetoryl®). Aj tu sú možné falošne pozitívne výsledky.

### Terapia

V Európe je schváleným prípravkom Vetoryl® (trilostan). Reverzibilne inhibuje hydroxysteroiddehydrogenázu, hlavný enzým syntézy steroidov. Novšie výsledky výskumov ukazujú, že konečná dávka pre klinickú kontrolu Cushingovej choroby je signifikantne nižšia, pokiaľ je počiatočná dávka nízka (ECVIM 2012 a 2015). Tú je v prípade potreby možné pomaly zvyšovať. Výrobca odporúča podávať 2,2-6,7 mg/kg jedenkrát denne s krmivom. Naše odporúčanie je pri počiatočnej dávke 1-2 mg/kg 1 x denne. Cca 80% všetkých zvierat stačí podávanie 1 x denne. U psov so srdcovou insuficienciou alebo diabetes mellitus by sa malo liečivo podávať aspoň 2x denne. Vyšetrenia pre kontrolu terapie sa robia pomocou ACTH stimulačného testu po 10 dňoch, 4 týždňoch, 12 týždňoch a potom každé 3 mesiace od začiatku terapie alebo vždy po zmene dávky. ACTH stimulačný test sa musí robiť 4-6 hodín po podaní tablety. Diskutuje sa o tom, či nemá vyššiu výpovednú hodnotu meranie bazálnej hladiny kortizolu 24 h po podaní tablety (Ramsey, ECVIM 2015).