

Hiperadrenokorticismam u pasa. I dio: Definicija, klinička slika i laboratorijski nalazi



I. Kiš, M. Brkljačić, A. Krizman, V. Matijatko, G. Jurkić Krsteska, M. Efendić, N. Prvanović Babić, D. Potočnjak i N. Kučer*

Sažetak

Hiperadrenokorticismam, često nazivan još i Cushingovim sindromom, je jedna od najčešćih endokrinopatija u pasa karakterizirana kliničkim i kliničkopatološkim manifestacijama kronično povišene koncentracije kortizola u krvi. U veterinarskoj se medicini ova bolest može javiti kao posljedica davanja visokih doza kortikosteroida koji se najčešće koriste u terapiji imunoposredovanih i/ili alergijskih bolesti. Ovaj oblik naziva se ijatrogenim hiperadrenokorticismom. Spontano se bolest u pasa javlja najčešće kao posljedica (1) bolesti hipofize (tzv. o hipofizi ovisan hiperadrenokorticismam: PDH) pri kojoj dolazi do povećanja sinteze i izlučivanja ACTH ili (2) tumora kore nadbubrežne žlijezde (tzv. o adrenu ovisan hiperadrenokorticismam: ADH) koji obično proizvodi povećane količine kortizola. U rijetke uzroke hiperadrenokorticismama ubraja se i povećana proizvodnja kortizola ovisna o hrani te ektopična sinteza ACTH. Hiperadrenokorticismam je bolest odraslih i starijih pasa, najčešće se javlja u dobi od 7. do 9. godine života. Za pojavu prirodne bolesti ne postoji spolna predispozicija iako neki autori smatraju da je moguća blaga

predispozicija ženki za razvoj ADH. Prisustvo HAC-a je opisano u većine pasmina, a najčešće oboljevaju male terijerske pasmine, pudli, jazavčari, bigli, kovčavi bišoni, standardni gubičari, foksterijeri, njemački ovčari, labrador retrieveri, australski ovčari, bokseri i bostonski terijeri. Najčešće prisutni klinički znaci hiperadrenokorticismama su: poliurija i polidipsija, polifagija, povećanje tjelesne mase, povećanje abdomena, endokrine alopecije, mišićna slabost i dahtanje. Kao rjeđi simptomi se javljaju povećanje jetre, letargija, smanjeno podnošenje tjelesnih napora, anestrus u kuja ili atrofija testisa u mužjaka, miotonija, hipertenzivna retinopatija i/ili neurološki defeciti. Od dermatoloških znakova uz tipične bilateralno simetrične nepruritične alopecije na trupu mogu se javiti i stanjena koža, gubitak elasticiteta, lako ozljeđivanje sa stvaranjem modrica, komedoni, strije, kalcinoza kože i sporo cijeljenje rana. U laboratorijskim se nalazima u hemogramu zapažaju stresni leukogram s limfopenijom i eozinopenijom, blaga do umjerene neutrofilija i/ili monocitoza, blaga policitemija i/ili trombocitoza. Biokemijske promjene koje se najčešće javljaju uz HAC su: povišenje aktivnosti alkalne

Dr. sc. Ivana KIŠ, dr. med. vet., izvanredna profesorica, dr. sc. Mirna BRKLJAČIĆ*, dr. med. vet., izvanredna profesorica, (dopisna autorica, e-mail: mbrkljadic@vef.unizg.hr), Anđela KRIZMAN, studentica, dr. sc. Vesna MATIJATKO, dr. med. vet., redovita profesorica, Gabrijele JURKIĆ KRSTESKA, dr. med. vet., stručna suradnica, Maša EFENDIĆ, dr. med. vet., asistentica, dr. sc. Nikica PRVANOVIĆ BABIĆ, dr. med. vet., redovita profesorica, dr. sc. Dalibor POTOČNJAK, dr. med. vet., redoviti profesor, dr. sc. Nada KUČER, dr. med. vet., redovita profesorica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

fosfataze, povišene koncentracije kolesterola i triglicerida, blaga hiperglikemija i povišenje aktivnosti alanin aminotransferaze. U tijeku analize urina najčešće se mogu utvrditi snižena specifična težina mokraće (hipostenurija) i proteinurija. U pacijenata sa sekundarnim *diabetes mellitus*-om je prisutna glukozurija, a također u pacijenata s HAC-om česte su

i urinarne infekcije bez prisustva znakova upale. Što je veći broj kliničkih simptoma i laboratorijskih nalaza koji su kompatibilni s HAC-om to je snažnija sumnja na ovu bolest te će se prije pristupiti daljnjim dijagnostičkim postupcima.

Ključne riječi: hiperadrenokorticism, pas, klinički simptomi, laboratorijski nalazi

Uvod

Klinička endokrinologija u maloju praksi je značajno područje veterinarske medicine koje se brzo razvija zahvaljujući s jedne strane sve većem interesu vlasnika da svojim kućnim ljubimcima pruže najvišu razinu medicinske usluge, a s druge strane veterinarima koji ulažu svoje znanje i vrijeme u pacijente i opremu kako bi došli do novih spoznaja i time bili u mogućnosti provoditi bolju dijagnostiku i terapiju. Budući da se radi bolje skrbi i prehrane produljuje prosječna životna dob ljubimaca sve se više veterinari kliničari susreću s bolestima koje se javljaju u jedinki srednje i starije dobi, sve su češći pacijenti s komorbiditetima, a istovremeno raste broj novoprepoznatih bolesti u veterini koje su već dobro poznate u humanoj medicini. Tijekom posljednjih godina otkriven je veliki broj različitih dijagnostičkih testova, a otkrivaju se i novi lijekovi. Bolesti nadbubrežne žlijezde su u kliničkoj endokrinologiji od velikog značenja kako zbog učestalosti u populaciji, tako i na razini jedinke zbog utjecaja na sve organske sustave te organizam kao cjelinu. Među bolestima nadbubrežne žlijezde najčešći i najznačajniji je hiperadrenokorticism koji, zahvaljujući raznolikostima kliničke slike te brojnim raspoloživim endokrinološkim testovima i dalje predstavlja značajan dijagnostički izazov. Cilj je ovog rada podsjetiti se na brojne i raznolike kliničke manifestacije te standardne laboratorijske promjene koje se javljaju u

pasa s hiperadrenokorticismom da bismo ga lakše prepoznali, ali isto tako napraviti pregled dijagnostičkih i terapijskih postupaka kako bismo postigli bolje razumijevanje ove bolesti te višu razinu uspješnosti u dijagnostici i liječenju.

Povijest i definicija

1932. godine dr. Harvey Cushing je otkrio hiperadrenokorticism (HAC) objavivši rad u kojem je opisao osam kliničkih slučajeva bolesti u ljudima s tipičnim simptomima hiperadrenokorticisma, od kojih je šest imalo male bazofilne promjene na hipofizi (Behrend, 2015.). Od tog razdoblja hiperadrenokorticism ovisan o hipofizi nosi naziv Cushingova bolest (CB), a Cushingovim se sindromom (CS), kao širim pojmom, naziva konstelacija kliničkih i biokemijskih abnormalnosti koje nastaju kao posljedica povišenja cirkulirajuće razine kortizola i drugih glukokortikoida (Wagner-Bartak i sur., 2017.). S obzirom da se povišena razina kortizola koristi i u dijagnostičke svrhe neki od stručnjaka prirodno pojavljujuću bolest nazivaju i hiperkortizolizam, no u zadnjih je dvadesetak godina uobičajeno da se bolest naziva hiperadrenokorticism s obzirom da svi simptomi ove bolesti potječu od previsoke razine hormona kore nadbubrežne žlijezde ili njihovih sintetičkih analoga. Prema smanjenoj učestalosti mogući uzroci HAC-a su: (1) pretjerano izlučivanje adenokortikotropnog hormona (engl. *adrenocorticotropic hormone*, *ACTH*, *kortikotropin*), (2) autonomna sekrecija

kortizola posljedično karcinomu ili adenomu kore nadbubrega, (3) ijatrogena aplikacija egzogenih glukokortikoida, (4) ektopična sekrecija ACTH, (5) o hrani ovisna sekrecija kortizola i (6) hiperplazija hipofize prouzročena povišenom razinom kortikotropin oslobađajućeg hormona (engl. *corticotropin releasing hormone, CRH*) koja rezultira i adrenokortikalnom hiperplazijom (Behrend, 2015., Sanders i sur., 2018., Bennaim i sur., 2019.a).

U svakom je slučaju, bez obzira na podrijetlo viška hormona, u humanoj i veterinarskoj medicini prihvaćena činjenica da kronični višak glukokortikoida rezultira brojnim komorbiditetima te da nepovoljno utječe na kvalitetu života, a povećava i mortalitet (Barker i sur., 2005., Ferriere i Tabarin, 2020.).

U humanoj medicini spontani HAC je rijetka bolest i u općoj se populaciji godišnje javlja 0,7-2,4 slučaja na milijun stanovnika. U ljudi je najčešći oblik hiperadrenokortizma onaj prouzročen tumorom hipofize koji izlučuje ACTH (Sharma i sur., 2015.). Od svih slučajeva HAC-a u ljudi oko 10 % se javlja kod djece i najčešći je uzrok HAC-a egzogena administracija steroida (Lodish i sur., 2018.). U mačaka je prirodno pojavljujući HAC rijetka bolest i obično se javlja kao HAC ovisan o hipofizi, a samo oko 20-25 % mačaka ima HAC ovisan o nadbubrežnoj žlijezdi (Peterson, 2015.). Ijatrogeni je hiperadrenokortizam opisan i u mačaka, iako su one kao vrsta relativno otpornije od pasa na učinke kortikosteroida (Lowe i sur., 2008.).

Osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde i mehanizam povratne sprege

Hipotalamus u portalni sustav hipofize izlučuje CRH čija je uloga stimuliranje sekrecije ACTH-a iz *pars distalis* hipofize. Poluvrijeme CRH-a

u plazmi je oko 60 minuta. ACTH koji izlučuje hipofiza ima poluvrijeme života oko 10 minuta, a osnovna mu je uloga stimulacija kore nadbubrežnih žlijezda na izlučivanje ponajprije glukokortikoida, a u ograničenom opsegu i na izlučivanje spolnih hormona (Pérez-Alenza i Melián, 2017.). U ljudi postoji dokazan pulzatilni diurnalni ritam s najvišim vrijednostima lučenja CRH prije buđenja ujutro, za pse se i nadalje smatra da je izlučivanje pulzatilno i sporadično (Kooistra i sur., 1997., Castillo i sur., 2009., Behrend, 2015.). Kod pojave HAC-a ovisnog o hipofizi u ljudi i pasa ne dolazi do gubitka osnovnog ritma izlučivanja nego se trajanje i amplituda sekretornih valova povećavaju. Pri pokušaju terapijske uporabe retinoične kiseline u pasa nije se uspjelo dokazati postojanje diurnalnog uzorka izlučivanja, ali su zabilježene više vrijednosti ACTH u plazmi u kasnom popodnevju (Castillo i sur., 2006.). U mačaka su zabilježene najviše vrijednosti kortizola u večernjim satima (Herrtage i Ramsey, 2015.). U pasa se osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde aktivira putem dva sustava: jedan je aktiviranjem suprahijazmatskog nukleusa koji održava energetske ravnoteže odgovornu za cirkadiarno izlučivanje hormona, a drugi je stimulacija stresorima prisutnim u okolini pasa (Castillo i sur., 2009.).

Pod pojmom stresora iz okoline podrazumijevaju se izlaganje hladnoći, bolu, operativnim zahvatima te pojava hipoglikemije, hipoksije i prisustvo upalnih medijatora (Behrend, 2015.). Izlučivanje glukokortikoida je gotovo u potpunosti regulirano djelovanjem ACTH, a proizvedeni kortizol mehanizmom povratne sprege ima negativni utjecaj na hipotalamus i hipofizu (Herrtage i Ramsey, 2015.). Uloge kortizola su mnogobrojne i raznovrsne te nema organa niti organskog sustava koji nije zahvaćen učinkom razlika u cirkulirajućim koncentracijama ovog

hormona. Osnovna aktivnost kortizola je usmjerena na reakcije organizma na dugoročnu prisutnost stresa izazvanog gladovanjem, infekcijama i kroničnim upalama. U tim situacijama dolazi do nadjačavanja mehanizma povratne sprege pa stoga koncentracije ACTH i kortizola ostaju dugo povišene. Prouzročeno time dolazi do glukoneogeneze iz neugljikohidratnih izvora s posljedičnim katabolizmom bjelančevina i masti što rezultira sniženjem koncentracije proteina te redukcijom masnih rezervi u svim organima, osim u jetri, gdje se odvija intenzivni metabolizam (Bennaim i sur., 2019.a).

Rezultat katabolizma bjelančevina je gubitak mišića i opća slabost. Djelovanju kortizola na masne rezerve u organizmu se suprotstavlja djelovanje inzulina koji inhibira lipolizu te dolazi do redistribucije masnog tkiva u abdomen i na područje vrata. Ukoliko se učinci inzulina nadmaše kortizolom dolazi do ketogeneze. U slučajevima kroničnog imunološkog i/ili upalnog stresa da bi se prevenirala pretjerana reakcija na upalu i time oštećivanje tkiva, manifestira se protuupalno i imunosupresivno djelovanje kortizola (Herrtage i Ramsey, 2015.).

Osnovni podatci

Najčešći oblici HAC-a u pasa koje susrećemo u kliničkoj praksi su: HAC ovisan o hipofizi (PDH) i HAC ovisan o nadbubrežnim žlijezdama (ADH). Hiperadrenokorticism ovisan o hipofizi se javlja u oko 80-85 % slučajeva i karakterizira ga autonomna sekrecija ACTH, bilateralna adrenokortikalna hiperplazija te kronično pretjerano izlučivanje glukokortikoida (Barker i sur., 2005., Pérez-Alenza i Melián, 2017., Sanders i sur., 2018., Bennaim i sur., 2019.a). Adrenalni se tumori koji autonomno izlučuju kortizol javljaju u oko 15-20 % pasa, a u njih se aktivira

mehanizam negativne povratne sprege na hipotalamus i hipofizu što rezultira smanjenom proizvodnjom ACTH-a, s posljedičnom atrofijom kortizol-secenirajućih stanica u obje kore nadbubrežnih žlijezda, ali tumor nastavlja rasti (Rodríguez Piñeiro i sur., 2009., Pérez-Alenza i Melián, 2017., Sanders i sur., 2018.).

Prema izvješćima dvije velike studije koje su zajedno obuhvatile preko 230 000 pasa opće populacije HAC se javlja u oko 0,20-0,28 % slučajeva (O'Neil i sur., 2016., Carotenuto i sur., 2019.a), tj. u 1-2 slučaja godišnje na 1000 pasa (Sanders i sur., 2018.). Navedena su istraživanja do sada jedina koja ne dolaze isključivo iz specijalističkih referalnih centara. Naime, budući da se u referalnim centrima koncentriraju dijagnostički zahtjevniji slučajevi u tim je populacijama učestalost HAC-a veća te stoga ne odražava stanje u stvarnoj populaciji. Općenito, većina se autora slaže da je HAC bolest pasa srednje i starije dobi s medijanom 7-9 godina. Psi s adrenalnim HAC-om su unutar te populacije ili nešto stariji sa srednjom dobi od 11 godina (Herrtage i Ramsey, 2015.). HAC je bolest koja zahvaća oba spola, pri čemu se u nekim studijama smatra da su spolovi podjednako zastupljeni, a u drugima da postoji predispozicija u ženki (Bennaim i sur., 2019.a, Carotenuto i sur., 2019.). Postupci kastracije povećavaju rizik za pojavu HAC-a u pasa (Hoffman i sur., 2018., Carotenuto i sur., 2019.). Iako bilo koja pasmina može oboljeti od hiperadrenokorticism, u znanstvenostručnoj literaturi posljednjih se godina kao pasmine s najvećom prevalencijom spominju: kovrčavi bišon (O'Neil i sur., 2016.), standardni gubičar i foksterijer (Carotenuto i sur., 2019.). U udžbeničkoj se literaturi i nadalje najčešće spominju pudli, jazavčari te razne pasmine malih terijera. Prema tjelesnoj masi navodi se da male pasmine češće imaju o hipofizi ovisan HAC, a da veće pasmine pasa, čija je težina veća od 15 ili 20 kg, imaju

češće adrenokortikalne tumore (Herrtage i Ramsey, 2015., Bennaim i sur., 2019.a).

Klinička slika

HAC se smatra kroničnom progresivnom bolešću. Moguće su brojne i raznolike kliničke manifestacije i laboratorijske promjene koje se mogu javljati u raznim kombinacijama (Pérez-Alenza i Melián, 2017., Nelson i Della Maggiore, 2020.). Najčešće sistemske manifestacije HAC-a su: poliurija/polidipsija, polifagija i povećanje tjelesne mase, distenzija abdomena (slika 1.) te slabost mišića i gubitak mišićne mase. Od sistemskih manifestacija nešto se rjeđe

javljaju letargija i pojačano dahtanje. U najčešće dermatološke simptome ubrajaju se istanjanje kože i gubitak elasticiteta sa stvaranjem specifičnog kožnog nabora (slika 2.), pojave strija te prisustvo prominentnih abdominalnih vena. Na najmanje ozljede koža postaje osjetljiva i kod najmanjih ozljeda poput vađenja krvi ili pritiska ostaju podljevi, a koža općenito sporije zacjeljuje. Uz ove se simptome često se javljaju komedoni (slika 3.), ljuskanje kože i *calcinosis cutis* (slika 4.). Prisustvo bilateralno simetričnih alopecija je često, a preostala prisutna dlaka je mutna i bez sjaja čija boja može postati svjetlija. U reproduktivne se poremećaje ubrajaju pojava anestrusa u



Slika 1. Pas s povećanim visećim abdomenom i prorijeđenom dlakom



Slika 3. Detalj kože uz mliječnu žlijezdu sa suhom slabije odlakanom kožom i komedonima



Slika 2. Abdomen Jorkširskog terijera s istanjom kožom i kožnim naborima



Slika 4. Calcinosis cutis

ženki i pojava atrofije testisa u mužjaka. Neurološki simptomi se mogu javljati, no nisu tako česti kao sistemski ili dermatološki poremećaji, a obično se radi o miotoniji ili o parezi *n. facialis-a*.

U novijim se istraživanjima spominjalo da bi velike pasmine pasa mogle imati suptilnije znakove od malih pasmina, ali novo istraživanje Bennaim i sur. (2019.b) nije potvrdilo ovu pretpostavku. Navedenim se simptomima mogu pridružiti i simptomi koji su posljedica lokalnog rasta tumora bilo na nadbubrežnim žlijezdama i/ili na hipofizi (tzv. sindrom pituitarnog makrotumora). U tim se slučajevima javljaju tupost, depresija, dezorijentacija, besciljno lutanje, epileptički napadaji, kruženje, anizokorija i/ili sljepoća posljedično PDH, a u slučajevima ADH se obično javlja akutna slabost do kolapsa, bol u abdomenu te slabost stražnjih ekstremiteta (Herrtage i Ramsey, 2015., Bennaim i sur., 2019.a, Bennaim i sur., 2019.c). U tabeli 1. prikazani su simptomi koji se javljaju kod hiperadrenokortizma, raspodijeljeni prema učestalosti pojavljivanja prema Behrend i sur. (2013.) te Behrend (2015.). Ukoliko je prisutan samo jedan simptom to

je obično poliurija/polidipsija ili alopecije koje sugeriraju endokrinološko oboljenje (Zur i White, 2011.). U najvećem broju oboljelih prisutna je neka kombinacija većine navedenih općih simptoma, a u nekih pacijenata mogu biti prisutni samo dermatološki simptomi. Što je broj simptoma veći to je snažnija klinička sumnja na hiperadrenokortizam (Nelson i Della Maggiore, 2020.). U suvremenoj veterinarskoj medicini savjesna obrada pri svakoj sumnji na endokrinološku bolest obuhvaća kompletnu analizu krvi i urina s ciljem da se identificiraju nespecifični indikatori bolesti, isključe drugi uzroci sindroma poliurije/polidipsije te identificiraju komorbiditeti koji mogu utjecati na terapiju (Ramsey i Herrtage, 2016.). Promjene koje se opažaju u standardnim laboratorijskim analizama krvi i urina prikazane su u tabeli 2. Ako se u tijeku standardnih laboratorijskih analiza krvi i urina utvrde kompatibilne promjene, kako je navedeno u tabeli 2. to dodatno osnažuje sumnju na HAC (Bennaim i sur., 2018., Sanders i sur., 2018.). U pacijenata koji su dovedeni veterinaru, a u kojih je osnovni problem bio jedna od rijetkih manifestacija HAC-a poput

Tabela 1. Kliničke manifestacije hiperadrenokortizma u pasa prema učestalosti pojavljivanja u populaciji (Behrend i sur., 2013., Behrend, 2015.)

Kliničke manifestacije hiperadrenokortizma u pasa		
Česte	Umjereno česte	Rijetke/neuobičajene
Poliurija/polidipsija	Letargija	Laka pojava modrica
Polifagija	Hiperpigmentacija	Tromboembolija
Dahtanje	Komedoni	Ruptura ligamenata
Povećanje obujma abdomena	Piodermija	Pareza <i>n. facialis-a</i>
Bilateralno simetrične alopecije	Tanka koža	<i>Calcinosis cutis</i>
Hepatomegalija	Slabi rast dlake	Pseudomiotonija
Mišićna slabost	Kapanje urina	Atrofija testisa
Gubitak mišićne mase	Na inzulin rezistentan DM*	Perzistirajući anestrus
Sistemska hipertenzija		

*Diabetes mellitus

Tabela 2. Laboratorijske promjene kod hiperadrenokortizma u pasa prema vrsti rutinskih laboratorijskih analiza (Herrtage i Ramsey, 2015., Ramsey i Herrtage, 2016., Bennaim i sur., 2019.b, Bennaim i sur., 2019.c)

Laboratorijske promjene kod hiperadrenokortizma u pasa		
Hematološki parametri	Biokemijski parametri	Analiza urina
Povećani broj leukocita	Povišenje alkalne fosfataze	Niska specifična težina
Neutrofilija	Povišenje alanin aminotransferaze	Proteinurija
Eozinopenija	Hiperglikemija	Glukozurija
Limfopenija	Hiperkolesterolemija	Infekcije urinarnog trakta
Monocitoza	Hipertrigliceridemija	
Trombocitoza	Povišene vrijednosti žučnih kiselina	

rupture ligamenata ili pareze *n. facijalis-a*, potrebno je potražiti u povijesti bolesti, klinički i laboratorijski druge poznate simptome ili promjene kompatibilne s HAC-om kako bi se moglo procijeniti ima li smisla provoditi daljnju dijagnostiku HAC-a ili ne.

Literatura

1. BARKER, E. N., S. CAMPBELL, A. J. TEBB, R. NEIGER, M. E. HERRTAGE, S. W. J. REID and I. K. RAMSEY (2005): A comparison of the survival times of dogs treated with trilostane or mitotane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.* 19, 810-815. 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02769.x
2. BEHREND, E. N., H. S. KOOISTRA, R. NELSON, C. E. REUSCH and J. C. SCOTT-MONCRIEFF (2013): Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *J. Vet. Intern. Med.* 27, 1292-1304. 10.1111/jvim.12192
3. BEHREND, E. N. (2015): Canine hyperadrenocorticism. In: Feldman, E. C., R. W. Nelson, C. E. Reusch, J. C. R. Scott-Moncrieff and E. N. Behrend: *Canine and feline endocrinology*, 4th ed. St. Louis, Elsevier Saunders, pp. 377-451. 10.1016/B978-1-4557-4456-5.00010-9
4. BENNAIM, M., R. E. SHIEL, C. FORDE and C. T. MOONEY (2018): Evaluation of individual low-dose dexamethasone suppression test patterns in naturally occurring hyperadrenocorticism in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 32, 967-977. 10.1111/jvim.15079
5. BENNAIM, M., R. E. SHIEL and C. T. MOONEY (2019a): Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *Vet. J.* 252:105342. 10.1016/j.tvjl.2019.105342
6. BENNAIM, M., S. CENTOLA, I. RAMSEY and M. SETH (2019b): Clinical and clinicopathological features in dogs with uncomplicated spontaneous hyperadrenocorticism diagnosed in primary care practice (2013-2014). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 55, 178-186. 10.5326/JAAHA-MS-678
7. BENNAIM, M., R. E. SHIEL and C. T. MOONEY (2019c): Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 2: Adrenal function testing and differentiating tests." *Vet. J.* 252:105343. 10.1016/j.tvjl.2019.105343
8. CAROTENUTO, G., E. MALERBA, C. DOLFINI, F. BRUGNOLI, P. GIANNUZZI, G. SEMPRINI, P. TOSOLINI and F. FRACASSI (2019): Cushing's syndrome - an epidemiological study based on a canine population of 21281 dogs. *Open Vet. J.* 9, 27-32. 10.4314/ovj.v9i1.5
9. CASTILLO, V., D. GIACOMINI, M. PÁEZ-PEREDA, J. STALLA, M. LABEUR, M. THEODOROPOULOU, F. HOLSBOER, A. B. GROSSMAN, G. K. STALLA and E. ARZT (2006): Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs. *Endocrinology* 147, 4438-4444. 10.1210/en.2006-0414
10. CASTILLO, V., M. F. CABRERA BLATTER, N. V. GÓMEZ, V. SINATRA, M. F. GALLELLI and M. C. GHERSEVICH (2009): Diurnal ACTH and plasma cortisol variations in healthy dogs and in those with pituitary-dependent Cushing's syndrome before and after treatment with retinoic acid. *Res. Vet. Sci.* 86, 223-229. 10.1016/j.rvsc.2008.06.006
11. FERRIERE, A. and A. TABARIN (2020): Cushing's syndrome: treatment and new therapeutic approaches. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 34, 101381. 10.1016/j.beem.2020.101381
12. HERRTAGE, M. E. and I. K. RAMSEY (2015): Canine hyperadrenocorticism. In: BSAVA Manual of canine and feline endocrinology. (Eds. Mooney, C. T., M. E. Peterson), 4th ed. BSAVA. Quedgeley. Pp. 167-189. 10.22233/9781905319893.16
13. HOFFMAN, J. M., B. N. LOURENÇO, D. E. L. PROMISLOW and K. E. CREEVY (2018):

- Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *J. Small Anim. Pract.* 59, 681-690. 10.1111/jsap.12904
14. KOOISTRA, H. S., S. H. GREVEN, J. A. MOL and A. RIJNBERK (1997): Pulsatile secretion of alpha-MSH and differential effects of dexamethasone and haloperidol on the secretion of alpha-MSH and ACTH in dogs. *J. Endocrinol.* 152, 113-121. 10.1677/joe.0.1520113
 15. LODISH, M. B., M. F. KEIL and C. A. STRATAKIS (2018): Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 47, 451-462. 10.1016/j.ecl.2018.02.008
 16. LOWE, A. D., K. L. CAMPBELL, A. BARGER, D. J. SCHAEFFER and L. BORST (2008): Clinical, clinicopathological and histological changes observed in 14 cats treated with glucocorticoids. *Vet. Rec.* 162, 777-783. 10.1136/vr.162.24.777
 17. NELSON, R. W. and A-M. DELLA MAGGIORE (2020): Disorders of the adrenal gland. U: *Small animal internal medicine.* (Eds. Nelson, R. W., C. G. Couto) 6th ed. Elsevier, St. Louis, pp. 857-897.
 18. O'NEILL, D. G., C. SCUDDER, J. M. FAIRE, D. B. CHURCH, P. D. MCGREEVY, P. C. THOMSON and D. C. BRODBELT (2016): Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *J. Small Anim. Pract.* 57, 365-373. 10.1111/jsap.12523
 19. PÉREZ-ALENZA, D. and C. MELIÁN (2017): Hyperadrenocorticism in dogs. In: *Textbook of veterinary internal medicine Diseases of the dog and the cat.* (Eds. Ettinger, S. J., E. C. Feldman i E. Côté), 8th ed. Elsevier, St. Louis, pp. 4345-4389.
 20. PETERSON, M. E. (2015): Feline hyperadrenocorticism. In: *BSAVA Manual of canine and feline endocrinology.* (Eds. Mooney, C. T, M. E. Peterson), 4th ed. BSAVA, Quedgeley, pp. 190-198. 10.22233/9781905319893.17
 21. RAMSEY, I. K. and M. HERRTAGE (2016): Laboratory evaluation of adrenal diseases. In: *BSAVA Manual of canine and feline clinical pathology.* (Eds. Viliers, E., J. Ristić), 3rd ed. BSAVA, Quedgeley, pp. 353-372. 10.22233/9781910443255.18
 22. RODRÍGUEZ PINEIRO, M. I., G. BENCHEKROUN, P. DE FORNEL-THIBAUD, C. MAUREY-GUENEC, F. GARNIER and D. ROSENBERG (2009): Accuracy of an adrenocorticotrophic hormone (ACTH) immunoluminometric assay for differentiating ACTH-dependent from ACTH-independent hyperadrenocorticism in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 850-855. 10.1111/j.1939-1676.2009.0328.x
 23. SANDERS, K., H. S. KOOISTRA and S. GALAC (2018): Treating canine Cushing's syndrome: current options and future prospects. *Vet. J.* 241, 42-51. 10.1016/j.tvjl.2018.09.014
 24. SHARMA, S. T., L. K. NIEMAN and R. A. FEELDERS (2015): Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin. Epidemiol.* 7, 281-293. 10.2147/CLEP.S44336
 25. WAGNER-BARTAK, N. A., A. BAIOMY, M. A. HABRA, S. V. MUKHI, A. C. MORANI, B. R. KORIVI, S. G. WAGUESPACK and K. M. ELSAYES (2017): Cushing syndrome: diagnostic workup and imaging features, with clinical and pathologic correlation. *Am. J. Roentgenol.* 209, 19-32. 10.2214/AJR.16.17290
 26. ZUR, G. and S. O. WHITE (2011): Hyperadrenocorticism in 10 dogs with skin lesions as the only presenting clinical sign. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 47, 419-427. 10.5326/JAAHA-MS-5623

Canine hyperadrenocorticism (Part I: Definition, clinical signs and laboratory findings)

Ivana KIŠ, DVM, PhD, Associate Professor, Mirna BRKLJAČIĆ, DVM, PhD, Associate Professor, Anđela KRIZMAN, student, Vesna MATIJATKO, DVM, PhD, Full Professor, Gabrijela JURKIĆ KRSTESKA, DVM, Expert Associate, Maša EFENDIĆ, DVM, Assistant, Nikica PRVANOVIĆ BABIĆ, DVM, PhD, Full Professor, Dalibor POTOČNJAK, DVM, PhD, Full Professor, Nada KUČER, DVM, PhD, Full Professor, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Croatia

Naturally occurring hyperadrenocorticism (HAC), often referred to as Cushing's syndrome, is one of the most common endocrinopathies in dogs characterised by clinical and clinico-pathological manifestations of chronically increased concentration of circulating cortisol. The disease can be the consequence of excessive glucocorticoid administration, i.e., iatrogenic, due to therapy of immune-mediated or

allergic diseases. Naturally occurring disease is caused by either pituitary disease (pituitary dependent hyperadrenocorticism: PDH) producing increased amounts of ACTH, or by a cortisol-secreting adrenal tumour (adrenal dependent hyperadrenocorticism: ADH). Rare causes of HAC are food-dependent cortisol secretion and ectopic ACTH production. Hyperadrenocorticism is a disease of adult and old dogs, with a median

of 7–9 years. There is no obvious sex-related predisposition, although there may be a mild predisposition for ADH in female dogs. HAC has been reported in many breeds. PDH is more frequently diagnosed in smaller dog breeds, with most (75%) patients weighing less than 20 kg, whereas about 50% of dogs with ADH weigh more than 20 kg. The most commonly affected breeds are: various Terrier breeds, all Poodle breeds, Dachshunds, Beagles, Bichon Frisé, Standard Schnauzers, Fox Terriers, German Shepherds, Labrador Retrievers, Australian Shepherds, Boxers and Boston Terriers. The most common clinical signs are polyuria and polydipsia, polyphagia, weight gain, abdominal enlargement, endocrine alopecia, muscle weakness and/or panting. Less common clinical signs are: liver enlargement, lethargy, exercise intolerance, persistent anoestrus or testicular atrophy, myotonia, hypertensive retinopathy and/or neurological signs. Along with bilaterally symmetrical nonpruritic truncal alopecia, common dermatological signs are thin skin, loss of elasticity, skin bruising, comedones,

striae, calcinosis cutis and slow wound healing. The most consistent haematological laboratory findings in decreasing order are: stress leucogram with lymphopenia and eosinopenia, mild to moderate neutrophilia and/or monocytosis, mild polycythaemia and/or thrombocytosis. The most consistent biochemical findings in decreasing order are: increased alkaline phosphatase activity, increased cholesterol and triglyceride concentrations, mild hyperglycaemia and increased alanine aminotransferase activity. Urinalysis usually reveals low specific gravity of urine (hypostenuria) and Proteinuria. If the dogs have concurrent *diabetes mellitus*, glucosuria is present, and dogs with HAC can have urinary tract infections without signs of inflammation. The greater the number of present clinical symptoms and laboratory changes, the stronger the suspicion of HAC and therefore the need to proceed with diagnostics.

Key words: *hyperadrenocorticism; dog; clinical manifestations; laboratory findings*