

Hiperadrenokorticismam u pasa.

II dio: Dijagnostika i terapija



M. Brkljačić, I. Kiš, A. Krizman, V. Matijatko, G. Jurkić Krsteska, F. Kajin, Z. Vrbanac, K. Šimonji i N. Kučer*

Sažetak

Klinički sindrom hiperadrenokorticismam u pasa (HAC) je jedna od najčešćih endokrinopatija u veterinarskoj medicini. Kliničke manifestacije i laboratorijski nalazi odražavaju utjecaj kronično povišene razine cirkulirajućeg kortizola. Dijagnostika započinje utvrđivanjem odgovarajuće anamneze i prisustva jednog ili više karakterističnih kliničkih znakova pri čemu što je broj simptoma veći to je sumnja na HAC utemeljenija. Prema preporukama konsenzusa u veterinarskoj medicini, da bi se povećala pozitivna prediktivna vrijednost endokrinološkog testiranja na HAC, ona bi se trebala provoditi samo u pacijenata s odgovarajućim kliničkim znacima, rezultatima slikovne dijagnostike i u pacijenata s komorbiditetima koji ne reagiraju na adekvatnu terapiju. Radi lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata koji su obično posljedica prisustva drugih bolesti ili uporabe nekih lijekova, niti jedan od trenutno raspoloživih testova nije posve pouzdan. Dijagnostički se testovi za HAC zasnivaju na dokazivanju ili povećane proizvodnje kortizola ili smanjene osjetljivosti osovine hipotalamus-hipofiza-adreni na negativnu povratnu spregu glukokortikoidima. Dostupne testove dijelimo na dijagnostičke

testove (ACTH-stimulacijski test, test supresije niskom dozom deksametazona i omjer kortizola i kreatinina u urinu) i razlikovne testove (određivanje koncentracije endogenog ACTH, test supresije niskom dozom deksametazona, test supresije visokom dozom deksametazona i supresija deksametazonom s omjerom kortizola i kreatinina u urinu). Najbolji se dijagnostički rezultati postižu uporabom kombinacije testova adrenalne funkcije i slikovne dijagnostike. Svi se modaliteti slikovne dijagnostike mogu rabiti no razlikuju se, kao i testovi adrenalne funkcije, po svojoj osjetljivosti i specifičnosti. Raspoloživa slikovna dijagnostika za bolesti nadbubrežnih žlijezda uključuje ultrazvučnu pretragu te kompjuteriziranu tomografiju (CT) ili magnetsku rezonanciju (MR) abdomena, dok se za bolesti hipofize najčešće koriste CT ili MR glave. Da bi se došlo do definitivne dijagnoze najčešće se koristi kombinacija ultrazvučne pretrage abdomena s jednim od dijagnostičkih testova adrenalne funkcije. U odabiru optimalne terapije na raspolaganju su zračenje te kirurška i medikamentozna terapija. Operativni zahvati na hipofizi i adrenalnim tumorima, kao i radioterapija hipofize etiološki su oblici liječenja i iako

Dr. sc. Mirna BRKLJAČIĆ, dr. med. vet., izvanredna profesorica, dr. sc. Ivana KIŠ*, dr. med. vet., izvanredna profesorica, (dopisna autorica, e-mail: ivana.kis@vef.unizg.hr), Anđela KRIZMAN, studentica, dr. sc. Vesna MATIJATKO, dr. med. vet., redovita profesorica, Gabrijela JURKIĆ KRSTESKA, dr. med. vet., stručna suradnica, Filip KAJIN, dr. med. vet., asistent, dr. sc. Zoran VRBANAC, DECVSMR, DACVSMR, dr. med. vet., izvanredni profesor, Karol ŠIMONJI, univ. mag. med. vet., dr. med. vet., stručni suradnik, dr. sc. Nada KUČER, dr. med. vet., redovita profesorica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

su potencijalno kurativni nisu široko dostupni, skupi su i nose svoje vlastite rizike. Medikamentozna se terapija sastoji ili od davanja adrenokortikolitičkog lijeka *mitotana* ili inhibitora steroidogeneze *trilostana*. Oba su lijeka relativno skupa, a njihova primjena podrazumijeva i neki oblik doživotne terapije, a nose i neke vlastite rizike. Da bi se

odabrala optimalna terapija ovaj pregledni rad razmatra terapijske opcije HAC-a s obzirom na dostupnost, učinkovitost i moguće nuspojave te uzevši u obzir oblik bolesti, moguće napredovanje te dob i komorbiditete pojedinačnih pacijenata.

Ključne riječi: hiperadrenokorticism, pas, dijagnostika, terapija

Dijagnostika

Prema uputama konsenzusa kao što je navedeno u prvom dijelu članka (Kiš i sur., 2022.) dijagnostički endokrinološki testovi se provode samo u pasa kod kojih postoji sumnja na hiperadrenokorticism (HAC). Testovi kojima utvrđujemo HAC usmjereni su na utvrđivanje ili povećane proizvodnje kortizola ili smanjene osjetljivosti osovine hipotalamus-hipofiza-adreni (HHA) na djelovanje negativne povratne sprege glukokortikoidima (Behrend i sur., 2013., Bennaim i sur., 2019.a.). U sadašnjoj je dijagnostici dobro poznato da postoji veći broj dijagnostičkih endokrinoloških testova za HAC, a zna se da niti jedan nije potpuno pouzdan te da su često prisutni lažno pozitivni i lažno negativni rezultati (Behrend i sur., 2013., Bennaim i sur., 2019.b.), osobito uzevši u obzir utjecaj brojnih drugih bolesti i nekih lijekova (Bennaim i sur., 2019.b.). Da bi se povećala pozitivna prediktivna vrijednost testova preporuka je konsenzusa da se na HAC testiraju samo: (1) pacijenti kojima i klinički i kliničkopatološki nalazi sugeriraju prisutnost ove endokrinopatije ili (2) pacijenti koji imaju odgovarajući nalaz slikovne dijagnostike ili (3) su bolesni od komorbiditeta koji ne reagiraju adekvatno na terapiju (npr. *diabetes mellitus*) (Behrend i sur., 2013., Nelson i Della Maggiore, 2020.).

Endokrinološke testove dijelimo na one kojima dijagnosticiramo HAC (engl. *screening tests*), a to su: test supresije niskom dozom deksametazona (engl.

low-dose dexamethasone suppression test: LDDST), test stimulacije adrenokortikotropnim hormonom (engl. *adrenocorticotrophic hormone stimulation test*: ACTHST) te omjer kortizola i kreatinina u urinu (engl. *urinary cortisol-to-creatinine ratio*: UCCR) (tabela 1.) te na razlikovne testove koje rabimo da bismo razlikovali o hipofizi ovisan HAC (PDH) i o adrenima ovisan HAC (ADH), kao što su: koncentracija endogenog ACTH (eACTH), testovi supresije visokom i niskom dozom deksametazona (HDDST, LDDST) te supresija deksametazonom s omjerom kortizola i kreatinina u urinu. Razlikovne testove ne treba provoditi u pasa kojima nije potvrđen HAC (Behrend i sur., 2013.). Obzirom na povišenu svijest o prisustvu HAC-a u psećoj populaciji, moguće je da neki pacijenti budu lažno negativni ako su testirani u početku bolesti. Budući da se smatra da svaki dijagnostički test može biti negativan iako pacijent ima HAC, ako i nadalje postoji sumnja na prisustvo ove bolesti, treba provesti neki drugi raspoloživi dijagnostički test. Ako je pas negativan na dva endokrinološka testa treba smatrati da nema HAC, a ako klinički znaci i dalje perzistiraju, progrediraju ili se pojavljuju novi, pacijent se može ponovno testirati za 3-6 mjeseci (Behrend i sur., 2013., Behrend, 2015., Nelson i Della Maggiore, 2020.).

Za međusobno razlikovanje oblika bolesti najčešće se koristi kombinacija dijagnostičkih testova i slikovne

Tabela 1. Endokrinološki testovi koji se rabe u dijagnostici HAC-a (engl. *screening tests*), način provođenja te osjetljivost i specifičnost testova (Behrend i sur., 2013., Bennaïm i sur., 2019.a.)

Endokrinološki test	Provođenje testa	Osjetljivost	Specifičnost	Napomena
Test stimulacije adrenokortikotropnim hormonom (ACTHST)	1. uzeti uzorak krvi, aplicirati sintetski ACTH (tetrakozaktid ili kosintropin 5 µg/kg ili 250 µg/psa), IV ili IM 2. za 1 sat uzeti drugi uzorak krvi	HAC 0-95 % ADH 0-63 % PDH 80-92 %	HAC 59-95 %	D
Test supresije niskom dozom deksametazona (LDDST)	1. uzeti uzorak krvi, aplicirati deksametazon u dozi 0,01-0,015 mg/kg deksametazona 2. za 3 ili 4 sata uzeti drugi uzorak krvi 3. za 8 sati uzeti treći uzorak krvi	HAC 85-97 %	HAC 44-95 %	D, R
Omjer kortizola i kreatinina u urinu (UCCR)	1. uzeti spontani uzorak prvog jutarnjeg urina 2 dana nakon hospitalizacije	HAC 92-100 %	21-100 %	D

D- dijagnostički, R- razlikovni

dijagnostike, a slikovna dijagnostika je nezaobilazna u procjeni veličine tumorskog procesa, stupnja invazivnosti (slika 1.) te prisustva metastaza (Herrtage i Ramsey, 2015., Pérez-Alenza i Melian, 2017., Bennaïm i sur., 2019.a., Nelson i Della Maggiore, 2020.). Nalazi slikovne dijagnostike mogu znatno utjecati na odabir načina liječenja HAC-a. Najjednostavniji i najjeftiniji postupci slikovne dijagnostike obično obuhvaćaju rendgensko snimanje grudnog koša i abdomena i ultrazvučnu pretragu abdomena. Utvrđena odstupanja od normale mogu ukazivati na HAC ili čak biti dijagnostička (tabela 2.). Uobičajeni postupak pri provođenju ultrazvučne pretrage abdomena uključuje mjerenje debljine (visine) kaudalnog pola obje nadbubrežne žlijezde budući da ta mjera najtočnije predstavlja veličinu adrena i pri mjerenju ima najmanju varijabilnost

(Barberet i sur., 2010.). Iako postoji velika varijabilnost u veličini nadbubrežnih žlijezda obzirom na tjelesnu težinu, pasminu i dob (Bento i sur., 2016.), debljina adrena veća od 0,74 cm se smatra povećanjem preko gornje referentne vrijednosti (Bennaïm i sur., 2019.a.) u pasmina preko 10 kg tjelesne težine (slika 2.), a za pasmine ispod te težine predložena je vrijednost od 0,60 cm (Choi i sur., 2011.).

Općenito se očekuje da će psi s PDH imati povećane obje nadbubrežne žlijezde, dok će u pasa s adrenalnim tumorom žlijezde biti asimetrične. Na početku bolesti moguće je da su kod PDH obje nadbubrežne žlijezde unutar referentnih vrijednosti, no u pojedinim slučajevima može biti prisutna blaga asimetrija (Benčekroun i sur., 2010.). Nadalje, dio adrenalnih tumora ne mora biti vidljiv pri ultrazvučnoj pretrazi, a općenito se

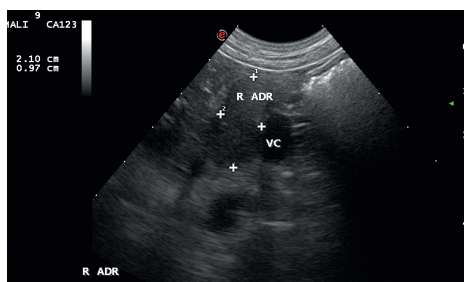
Tabela 2. Abnormalnosti kompatibilne s HAC-om koje se mogu uočiti osnovnim metodama slikovne dijagnostike

Rendgenologija		Ultrazvučna dijagnostika
Grudni koš	Abdomen	Abdomen
Kalcifikati traheje i/ili bronha	Naglašena vidljivost detalja	Bilateralna adrenomegalija*
Pulmonalne metastaze AT	Hepatomegalija	Adrenalna masa – adrenalni tumor*
Pulmonalna tromboembolija	Prerastegnuti mjehur	Tumorski trombi
	Uroliti u mokraćnom mjehuru	Hepatomegalija
	Masa na nadbubrežnoj žlijezdi*	Hiperehoična jetra
	Kalcifikati nadbubrežne žlijezde*	Prerastegnut mjehur
Osteoporotični procesi na kralješcima	Osteoporotični procesi na kralješcima	Kamenci u mokraćnom mjehuru
Distrofične mineralizacije mekih česti, <i>calcinosis cutis</i>	Distrofične mineralizacije mekih česti, <i>calcinosis cutis</i>	Kalcifikati nadbubrežne žlijezde*
		Distrofične mineralizacije mekih česti

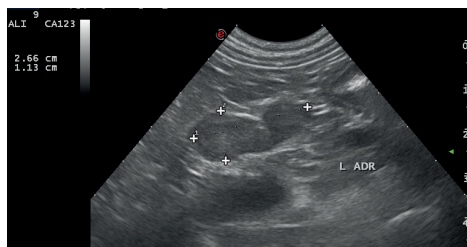
* označava abnormalnosti visoko sugestivne na adrenalni tumor

smatra da ultrazvučni nalaz jedne manje i druge veće nadbubrežne žlijezde najbolje doprinosi razlikovanju AT od PDH s osjetljivošću od 100 % i specifičnošću od 96 % (Benchekroun i sur., 2010., Bennaim i sur., 2019.a.). U relativno rijetkim slučajevima pasa u kojih se utvrdi masa na jednoj nadbubrežnoj žlijezdi, a imaju pozitivni hormonalni test te s normalnom ili povećanom drugom nadbubrežnom žlijezdom diferencijalno dijagnostički je moguće da se radi o feokromocitomu ili funkcionalno aktivnim ili neaktivnim tumorima druge nadbubrežne žlijezde (Nelson i Della Maggiore, 2020.). U bliskoj se budućnosti može očekivati da će zahvaljujući napretku tehnologije u izradi ultrazvučnih uređaja još bolja vidljivost nadbubrežnih žlijezda dovesti do novih mjerenja ili novih usporedbi s drugim anatomskim strukturama u istog

pacijenta da bi se postigla veća točnost mjerenja (Agut i sur., 2020.), odnosno da će se moći bolje odrediti ehogenost i ehostuktura samih adrena te da će to dodatno doprinijeti dijagnostičkom značenju abdominalnog ultrazvuka. U ultrazvučnu se dijagnostiku uključuju



Slika 1. Ultrazvučna pretraga abdomena: povećana desna nadbubrežna žlijezda („R ADR“) naslanja se na v. cava („VC“)



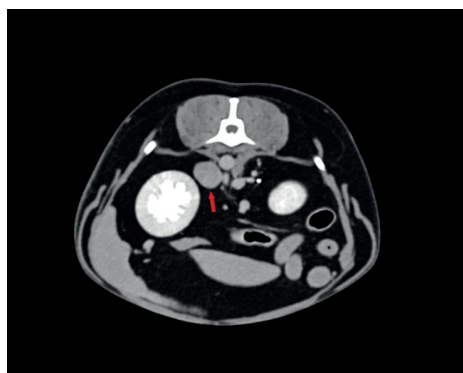
Slika 2. Ultrazvučna pretraga abdomena: povećan kranijalni pol lijeve nadbubrežne žlijezde („L. ADR“). Izvor: Arhiva Klinike za unutarnje bolesti, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

i dodatne tehnologije te se smatra da je jedna od najobčavajucijih tehnika uvođenje kontrastne ultrazvučne pretrage (Ohlerth i O'Brien, 2007., Pey i sur., 2013.).

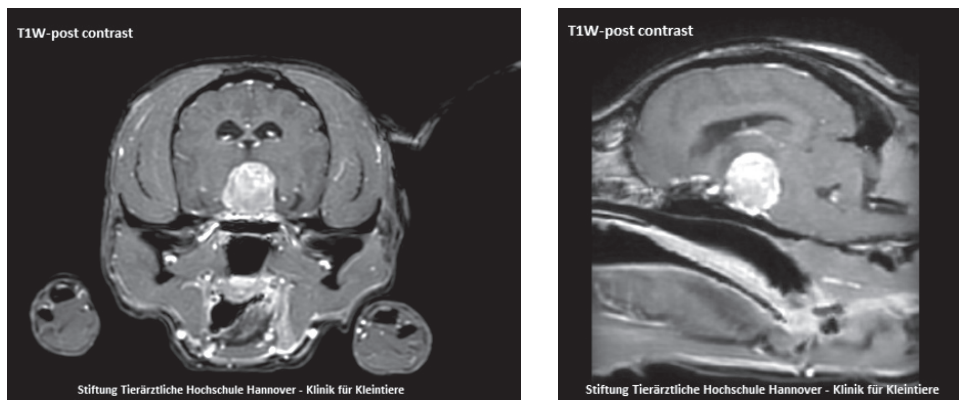
Veća dostupnost kompjuterske tomografije (CT) i magnetske rezonancije (MR) u svakodnevnoj veterinarskoj praksi rezultirala je time da se ove dvije metode napredne slikovne dijagnostike rabe za pretragu abdomena na sve više pacijenata, osobito za slučajeve u kojih primjena jednostavnijih i jeftinijih metoda nije rezultirala definitivnom dijagnozom. S obzirom na kratkoću trajanja pretrage prvenstveno se koristi CT (slika 3.), a u svakom bi slučaju bio preporučljiv u obradi svih pacijenata s ADH kojima se ili provodi određivanje stadija bolesti (engl. *staging*) ili planira kirurški zahvat (Bennaim i sur., 2019.a.). S obzirom na superiornost metode prilikom provođenja CT pretrage relativno su česti slučajni nalazi masa (tzv. incidentaloma) na nadbubrežnim žlijezdama (Baum i sur., 2016.), što uvijek treba rezultirati daljnjom laboratorijskom dijagnostikom (Melian, 2015.).

Magnetska rezonancija i CT glave se rabe kad se planiraju kirurški postupci kod PDH, u pasa s neurološkim simptomima i u onih kod kojih postoji nesuglasje između rezultata testova (Behrend, 2015., Bennaim i sur., 2019.a.). U novije se vrijeme obje metode provode

uz uporabu kontrastnih sredstava što znatno povećava osjetljivost i specifičnost ovih pretraga (Auriemma i sur., 2009.). Dobro su opisani CT i MR nalazi kod adenoma, invazivnih adenoma i adenokarcinoma u pasa (Pollard i sur., 2010.). U veterinarskoj je medicini povećanje hipofize prisutno u samo oko 43-70 % pasa (slika 4.), a glavnim se uzrocima smatraju još uvijek nedovoljna osjetljivost kontrastne CT pretrage te često prisustvo mikrotumora što je dijagnostički problem i u humanoj medicini (Raff i Carroll, 2015., Bennaim i sur., 2019.a.). Uvođenjem nove tehnike dinamičkog CT-a ustanovljeno je da se u oko 5 % pasa javljaju istovremeno promjene na hipofizi i adrenima (Van Bokhorst i sur., 2019.), a u istoj je studiji utvrđeno i da u 36 % pasa nije bilo povećanja hipofize uz pozitivan LDDST. Nova istraživanja u veterinarskoj patologiji (Beatrice i sur., 2018.) potvrđuju da su u pasa od istovremenih promjena na endokrinim organima najčešće prisutne one na hipofizi i nadbubrežnim žlijezdama, a opisane su i različite patohistološke promjene, koje su samo dijelom bile očekivane obzirom na rezultate hormonalnih testova (Miller



Slika 3. Kompjutorizirana tomografija [CT] abdomena: post kontrastni aksijalni presjek, strelica pokazuje okruglasti nodul lijeve nadbubrežne žlijezde. Izvor: Arhiva Zavoda za rendgenologiju, ultrazvučnu dijagnostiku i fizikalnu terapiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu



Slika 4. Magnetska rezonancija [MR] glave: makroadenom hipofize, transversalni i sagitalni presjek, sekvenca T1W nakon kontrasta. Izvor: Arhiva Klinike za male životinje, Sveučilište veterinarske medicine u Hannoveru

i sur., 2018., Polledo i sur., 2018.). U pacijenata s potvrđenim HAC-om bi bilo preporučljivo uvijek provesti CT ili MR glave, no to u veterinarskoj medicini radi ograničene dostupnosti ove opreme, broja pacijenata te ukupne cijene koju ovakva temeljita dijagnostika dosiže u ovom trenutku nije moguće.

Terapija

Terapija doprinosi kvaliteti i produženju života pacijenata s HAC-om (Kiš i sur., 2016., Nagata i sur., 2017., Sanders i sur., 2018.). Izbor terapije za svakog pacijenta posebno ovisi o sljedećim čimbenicima: oblik HAC-a, težina bolesti, moguće prisustvo komplikacija ili komorbiditeta, dostupnost pojedinih oblika liječenja, želje te financijske i organizacijske mogućnosti vlasnika (Herrtage i Ramsey, 2015., Pérez-Alenza i Melian, 2017., Nelson i Della Maggiore, 2020.). Optimalna bi terapija HAC-a bila ona koja bi omogućila da se u potpunosti ukloni izvor suvišnog ACTH ili kortizola s ciljem da se postignu normalne vrijednosti kortizola čime bi se uklonili i simptomi i kliničkopatološke promjene, a u duljem tijeku bolesti spriječila pojava komplikacija te mortalitet (Sanders i

sur., 2018.). Teoretski adenektomija i hipofizektomija omogućavaju uklanjanje uzroka. U realnoj kliničkoj praksi oba zahvata nose ozbiljne rizike, dostupna su u relativno malom broju institucija te nisu medicinski optimalno rješenje za značajan postotak pacijenata. Općenito, osim kirurških zahvata na raspolaganju su i radijacijska terapija hipofize te medikamentozna terapija (Herrtage i Ramsey, 2015., Nelson i Della Maggiore, 2020.).

Transsfenoidalna je hipofizektomija metoda izbora u liječenju PDH u ljudi i pasa (Raff i Carroll, 2015., Sanders i sur., 2018.). Ovaj se zahvat izvodi samo u rijetkim institucijama koje raspolažu odgovarajućim stručnjacima i opremom, kako za sam operativni zahvat tako i radi postoperativnog tijeka (Meij i sur., 1998., Sanders i sur., 2018.). Nakon hipofizektomije potrebna je doživotna medikamentozna terapija glukokortikoidima i tiroksinom te privremena terapija sintetskim analogom vazopresina. Pogreške u liječenju su intraoperativna smrt te nepotpuno uklanjanje hipofize (Hanson i sur., 2005.). Nepovoljni prognostički čimbenici za dugotrajnost remisije su: veličina hipofize, debljina sfenoidne

kosti, povišenje aktivnosti melanocit stimulirajućeg hormona (α -MSH) te preoperativno visok UCCR (Hanson i sur., 2007.). U pacijenata koji prežive perioperativni period (91 %) remisija je dugotrajna s medijanom od 951 dan (Van Rijn i sur., 2016.). Nova mikrokirurška tehnika uz uporabu video teleskopa bi se u budućnosti mogla pokazati kao vrlo uspješna modifikacija već poznatih tehnika (Mamelak i sur., 2014.).

U terapiji PDH provodi se i radioterapija koja je dostupnija od kirurške, no također općenito rjeđe dostupna te relativno skupa. Ova metoda podrazumijeva uporabu kobalta 60, a najčešće se provodi kroz 11 ciklusa, u frakcijama od 3-4 Gy/ciklusu. Preporuča se kao terapija izbora za pse s tumorima hipofize debljine ≥ 8 mm na najvećem vertikalnom presjeku (Pérez-Alenza i Melian, 2017.). Radijacijska je terapija uspješna u smanjivanju veličine promjena na hipofizi, no ne utječe ili prolazno utječe na razine hormona te se uz nju treba provoditi medikamentozna terapija (Pérez-Alenza i Melian, 2017., Sawada i sur., 2018., Nelson i Della Maggiore, 2020.). U humanoj se medicini u najnovije vrijeme provodi tzv. fokusirana stereotaktička radiokirurgija pri kojoj se koristi gama-nož te je ta metoda primijenjena i u veterinarskoj medicini u pasa, također s obećavajućim rezultatima (Zwingerberger i sur., 2016.).

Adrenalektomija se preporuča u slučajevima s uni- ili bilateralnim funkcionalnim tumorima. Tehnike su tijekom vremena napredovale te je znatno smanjen inicijalni relativno visoki perioperativni mortalitet na sadašnjih oko 6-8 %, a na raspolaganju su laparoscopska i klasična metoda (Mayhew i sur., 2014.). Svi pacijenti koji prežive perioperativni period obično postižu dugotrajno preživljavanje do čak 1590 dana, a uspješnost hitnih adrenalektomija kod akutnih krvarenja je oko 50 % (Lang i sur., 2011.). Iskustveno

se pokazalo da uraštanje tumora u *v. cava* ne utječe na perioperativni mortalitet, osobito nakon poboljšanja tehnika za uklanjanje tromba (Mayhew i sur., 2018.), no i dalje se ne preporuča operacija u pacijenata kojima se tromb proteže ispred jetrenog hilusa ili u onih s opsežnim metastazama (Barrera i sur., 2013., Sanders i sur., 2018.). Najčešće komplikacije zahvata su tromboembolija i pankreatitis, a povrat se bolesti javlja u 12-30 % slučajeva posljedično ili metastazama ili povratu samog tumora (Sanders i sur., 2018.). Dio pacijenata koji bi se mogao liječiti adrenalektomijom ipak se liječi medikamentozno: u tijeku pripreme za operaciju da se popravi opće stanje pacijenta (što se i redovito preporuča), pacijenti s već prisutnim meta-promjenama ili neoperabilnim tumorima utvrđenim pri postavljanju dijagnoze, ili pak loši kirurški kandidati te prema odluci vlasnika. U literaturi su opisani pokušaji da se uporabom *mitotana* uništi tumor, no ti su postupci rijetko rezultirali uspjehom (Nelson i Della Maggiore, 2020.).

Medikamentozna terapija je trenutno najčešće primjenjivan oblik terapije u veterinarskoj medicini, a od svih lijekova najčešće se rabi *trilostan* za terapiju PDH, a za terapiju ADH rabe se ili *trilostan* ili *mitotan* (Sanders i sur., 2018.).

Mitotan je adrenokortikolitički lijek koji ima direktni citotoksični učinak na stanice kore nadbubrega pa primjena rezultira apoptozom stanica (Sbiera i sur., 2015.) što uzrokuje nekrozu i atrofiju *zona glomerulosa* i *zona fasciculata*. Manje je poznato da *mitotan* istovremeno doprinosi inhibiciji sinteze kortizola te da inducira enzime koji ubrzavaju uklanjanje kortizola (Veytsman i sur., 2009.). *Mitotan* se rabi u dva različita protokola: (1) neselektivnom: u kojem je cilj prvenstveno uništiti što više tumorskih stanica u kojem se rabe visoke doze i (2) parcijalnom: u kojem je cilj djelomično uništiti stanice kore da bi se

smanjila proizvodnja kortizola. Nakon postizanja cilja, prelazi se na višestruko manje doze održavanja, a u pasa u kojih je provođen neselektivni protokol potrebna je doživotna supstitucija glukokortikoida i mineralokortikoida (Arenas i sur., 2014.). *Mitotan* je topiv u mastima pa ga treba uvijek davati uz obrok, a nepovoljni su mu učinci anoreksija, proljevi, slabost i letargija, te ukoliko se oni pojave treba privremeno prekinuti terapiju, no ne i supstitucijsku terapiju. Ukoliko vlasnici ignoriraju ove simptome i nastave s aplikacijama *mitotana* može doći do po život opasne hipoadrenokortikalne krize. Nadalje, radi citotoksičnosti uopće sene preporuča njegova uporaba u kućanstvima s trudnicama i malom djecom (Sanders i sur., 2018.). U Republici Hrvatskoj postoje samo oskudna iskustva s *mitotanom* radi njegove visoke cijene te dugoročno izrazito slabe dostupnosti na tržištu.

Zbog jednake učinkovitosti, većeg stupnja sigurnosti u radu s *trilostanom* te znatno manjeg postotka štetnih učinaka u najnovije je vrijeme *mitotan* zamijenjen *trilostanom* koji je trenutačno najčešće upotrebljavani lijek u terapiji HAC-a (Galac i sur., 2010., Ramsey, 2010., Arenas i sur., 2014.).

Trilostan je sintetički steroid, kompetitivni inhibitor enzima 3β -hidroksisteroid dehidrogenaze, te dovodi do smanjene proizvodnje svih steroidnih hormona, od kojih su najznačajniji kortizol i aldosteron te posljedično njihovoj sniženoj koncentraciji dolazi do povišenja koncentracije ACTH i renina u krvi (Galac i sur., 2010.). *Trilostan* se brzo resorbira iz probavnog sustava, a ukoliko se daje s hranom resorpcija je brža i potpunija, obično najvišu koncentraciju doseže za manje od 2 sata od primjene (Pérez-Alenza i Melian, 2017.). Trajanje supresije kortizola je obično kraće od 12 sati, a velikim su

pasminama potrebne relativno manje doze lijeka u odnosu na male pasmine. U prošlosti su primjenjivane znatno više terapijske doze koje su se s vremenom smanjivale, tako da su danas uobičajene doze lijeka ili dvaput dnevno 0,5-1 mg/kg ili jednom dnevno 1-2 mg/kg (Feldman i Kass, 2012., Sanders i sur., 2018.). Najčešća komplikacija terapije je prolazni hipokortizolizam ili potpuni hipoadrenokorticism te su šanse da pacijent razvije ove komplikacije unutar prve dvije godine terapije oko 15 %. U ovakvim slučajevima treba napraviti pauzu terapije do pojave znakova HAC-a, a zatim dati nešto niže početne doze *trilostana*. Samo su rijetki slučajevi u kojima je hipoadrenokorticism trajan, te oni sa smrtnim ishodom (King i Morton, 2017.). U velikom istraživanju iz 2014. godine (Fracassi i sur.) dokazano je da psi s PDH mogu imati srednje vrijeme preživljavanja od čak 852 dana te da su jedini negativni prognostički čimbenici za preživljavanje bili starija dob i vrijednost fosfora pri postavljanju dijagnoze.

Općenito se smatra da je kod terapije *trilostanom* izrazito važno provoditi redovite kontrole koje se sastoje od temeljite anamneze, kliničkog pregleda i provođenja ACTH stimulacijskog testa pri čemu je od velikog značenja da se test provodi uvijek u isto vrijeme u odnosu na davanje terapije i to obično za vrijeme maksimalnog učinka što je 2-4 sata od aplikacije (Bonadio i sur., 2014.). S obzirom na varijabilnost rezultata dio stručnjaka predlaže da se umjesto ACTH stimulacijskog testa provodi mjerenje kortizola prije davanja terapije i po terapiji u vrijeme maksimalnog učinka (MacFarlane i sur., 2016.). U tijeku terapije se ne smije zaboraviti da iako *trilostan* kontrolira kliničke znakove bolesti, nema utjecaja na progresiju tumora na hipofizi ili nadbubrežnoj žlijezdi niti na eventualno širenje metastaza.

U prošlosti su se rabili i drugi lijekovi poput *ketokonazola*, *fosfatidilserina*, *retinoične kiseline*, *kabergolina* i *metirapona*, no svi su se pokazali manje učinkovitim i/ili sigurnim od *trilostana* i *mitotana*, a neki su imali neprihvatljive nuspojave (Herrtage i Ramsey, 2015.). Trenutno se u humanoj medicini istražuju *levoketokonazol*, antagonisti *melanokortin* 2 receptora te analozi dopaminskih i somatostatinskih receptora koji, neki u kliničkim, a neki u pretkliničkim istraživanjama daju vrlo obećavajuće rezultate (Sanders i sur., 2018.).

Literatura

- AGUT, A., M. MARTINEZ, A. ANSON and M. SOLER (2020): Ultrasonographic measurement of adrenal gland-to-aorta ratio as a method of estimating adrenal size in dogs. *Vet. Rec.* 186: e27. 10.1136/vr.105188
- ARENAS, C., C. MELIÁN and M. D. PÉREZ-ALENZA (2014): Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 473-480. 10.1111/jvim.12303
- AURIEMMA, E., P. Y. BARTHEZ, R. H. VAN DER VLUGT-MEIJER, G. VOORHOUT and B. P. MEIJ (2009): Computed tomography and low-field magnetic imaging of the pituitary gland of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 11 cases (2001-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 235, 409-414. 10.2460/javma.235.4.409
- BARBERET, V., P. PEY, L. DUCHATEAU, A. COMBES, S. DAMINET and J. H. SAUNDERS (2010): Intra- and interobserver variability of ultrasonographic measurements of the adrenal glands in healthy Beagles. *Vet. Radiol. Ultrasound* 51, 656-660. 10.1111/j.1740-8261.2010.01722.x
- BARRERA, J. S., F. BERNARD, E. J. EHRHART, S. J. WITHROW and E. MONNET (2013): Evaluation of risk factors for outcome associated with adrenal gland tumors with or without invasion of caudal vena cava and treated via adrenalectomy in dogs: 86 cases (1993-2009). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 242, 1715-1721. 10.2460/javma.242.12.1715
- BAUM, J. I., S. E. BOSTON and J. B. CASE (2016): Prevalence of adrenal gland masses as incidental findings during abdominal computer tomography in dogs: 270 cases (2013-2014). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 249, 1165-1169. 10.2460/javma.249.10.1165
- BEATRICE, L., F. S. BORETTI, N. S. SIEBER-RÜCKSTUHL, C. MUELLER, C. KÜMMERLE-FRAUNE, M. HILBE, P. GREEST and C. E. REUSCH (2018): Concurrent endocrine neoplasia in dogs and cats: a retrospective study (2004-2014). *Vet. Rec.* 182, 323-331. 10.1136/vr.104199
- 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
- BEHREND, E. N. (2015): Canine hyperadrenocorticism. In: Feldman, E. C., R. W. Nelson, C. E. Reusch, J. C. R., Scott-Moncrieff, 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
- BENCHEKROUN, G., P. DE FORNEL-THIBAUD, M. I. RODRIGUEZ PIÑEIRO, D. RAULT, J. BESSO, A. COHEN, J. HERNANDEZ, F. STAMBOULI, E. GOMES, F. GARNIER, D. BEGON, C. MAUREY-GUENEC and D. ROSENBERG (2010): Ultrasonography criteria for differentiating ACTH dependency from ACTH independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and equivocal adrenal asymmetry. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 1077-1085. 10.1111/j.1939-1676.2010.0559.x
- BENNAIM, M., R. E. SHIEL and C. T. MOONEY (2019a): Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 2: Adrenal function testing and differentiating tests." *Vet. J.* 252: 105343. 10.1016/j.tvjl.2019.105343
- 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-6789
- BENTO, P., S. CENTER, J. F. RANDOLPH, A. E. YEAGER and R. C. BICALHO (2016): Associations between sex, body weight, age, and ultrasonographically determined adrenal gland thickness in dogs with non-adrenal illness. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 248, 652-660. 10.2460/javma.248.6.652
- BONADIO, C. M., E. C. FELDMAN, T. A. COHEN and P. H. KASS (2014): Comparison of adrenocorticotrophic hormone stimulation test results started 2 versus 4 hours after trilostane administration in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 1239-1243. 10.1111/jvim.12357
- CHOI, J., H. KIM and J. YOON (2011): Ultrasonographic adrenal gland measurements in clinically normal small breed dogs and comparison with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J. Vet. Med. Sci.* 73, 985-989. 10.1292/jvms.10-0479
- FELDMAN, E. C. and P. H. KASS (2012): Trilostane dose versus body weight in the treatment of naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 26, 1078-1080. 10.1111/j.1939-1676.2012.00956.x
- FRACASSI, F., S. CORRADINI, D. FLORIANO, A. BOARI, G. ASTE, M. PIETRA, P. F. BERGAMINI

- and F. DONDI (2014): Prognostic factors for survival in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism treated with trilostane. *Vet. Rec.* 176, 49. 10.1136/vr.102546
18. GALAC, S., J. J. C. W. M. BUIJTELS, J. A. MOL and H. S. KOOISTRA (2010): Effects of trilostane on the pituitary-adrenocortical and renin-aldosterone axis in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *Vet. J.* 183, 75-80. 10.1016/j.tvjl.2008.10.007
 19. HANSON, J. M., M. M. VAN 'T HOOFF, G. VOORHOUT, E. TESKE, H. S. KOOISTRA and B. P. MEIJ (2005): Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.* 19, 687-694. 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02747.x
 20. HANSON, J., E. TESKE, G. VOORHOUT, S. GALAC, H. S. KOOISTRA and B. P. MEIJ (2007): Prognostic factors for outcome after transsphenoidal hypophysectomy in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J. Neurosurg.* 107, 830-840. 10.3171/JNS-07/10/0830
 21. 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) reprint of the 4th ed. BSAVA. Quedgeley. Pp. 167-189. 10.22233/9781905319893.16
 22. KING, J. B. and J. M. MORTON (2017): Incidence and risk factors for hypoadrenocorticism in dogs treated with trilostane. *Vet. J.* 230, 24-29. 10.1016/j.tvjl.2017.10.018
 23. KIŠ, I., M. BRKLJAČIĆ, M. TORTI, I. MAYER, I. ŠMIT, J. GOTIĆ, D. VNUK, V. GUSAK, V. TURKOVIĆ and V. MATIJATKO (2016): Clinical findings, laboratory data and outcome in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism in Croatia. *Vet. arhiv* 86, 77-94.
 24. KIŠ, I., M. BRKLJAČIĆ, A. KRIZMAN, V. MATIJATKO, G. JURKIĆ KRSTESKA, M. EFENDIĆ, N. PRVANOVIĆ BABIĆ, D. POTOČNJAK and N. KUČER (2022): Canine hyperadrenocorticism (Part I: Definition, clinical signs and laboratory findings). *Vet. stn.* 53, (In Croatian). doi.org/10.46419/vs.53.5.8
 25. LANG, L. M., E. SCHERTEL, S. KENNEDY, D. WILSON, M. BARNHART and B. DANIELSON (2011): Elective and emergency surgical management of adrenal gland tumors: 60 cases (1999-2006). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 47, 428-435. 10.5326/JAAHA-MS-5669
 26. MACFARLANE, L., T. PARKIN and I. RAMSEY (2016): Pre-trilostane and three-hour post-trilostane cortisol to monitor trilostane therapy in dogs. *Vet. Rec.* 179, 597. 10.1136/vr.103744
 27. MAMELAK, A. N., T. J. OWEN and D. BRUYETTE (2014): Transsphenoidal surgery using a high definition video telescope for pituitary adenomas in dogs with pituitary dependent hypercortisolism: methods and results. *Vet. Surg.* 43, 369-379. 10.1111/j.1532-950X.2014.12146.x
 28. MAYHEW, P. D., W. T. N. CULP, G. B. HUNT, M. A. STEFFEY, K. N. MAYHEW, M. FULLER, A. DELLA-MAGGIORE and R. W. NELSON (2014): Comparison of perioperative morbidity and mortality rates in dogs with noninvasive adrenocortical masses undergoing laparoscopic versus open adrenalectomy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 245, 1028-1035. 10.2460/javma.245.9.1028
 29. MAYHEW, P. D., W. T. N. CULP, I. BALSALSA and A. L. ZWINGENBERGER (2018): Phrenicoabdominal venotomy for tumor thrombectomy in dogs with adrenal neoplasia and suspected vena caval invasion. *Vet. Surg.* 47, 227-235. 10.1111/vsu.12728
 30. MEIJ, B. P., G. VOORHOUT, T. S. G. A. M. VAN DEN INGH, H. A. W. HAZEWINDEL, E. TESKE and A. RIJNBEEK (1998): Results of transsphenoidal hypophysectomy in 52 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet. Surg.* 27, 246-261. 10.1111/j.1532-950X.1998.tb00123.x
 31. MELIAN, C. (2015): Investigation of adrenal masses. In: *BSAVA Manual of canine and feline endocrinology*. (eds. Mooney, C. T., M. E. Peterson), reprint of the 4th ed. BSAVA. Quedgeley. Pp. 272-277. 10.22233/9781905319893.27
 32. MILLER, M. A., D. S. BRUYETTE, J. C. SCOTTMONCRIEFF, T. J. OWEN, J. A. RAMOS-VARA, H-Y. WENG, A. L. VANDERPOOL, A. V. CHEN, L. G. MARTIN, D. M. DuSOLD and S. JAHAN (2018): Histopathologic findings in canine pituitary glands. *Vet. Pathol.* 55, 871-879. 10.1177/0300985818766211
 33. NAGATA, N., K. KOJIMA and M. YUKI (2017): Comparison of survival times for dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a primary-care hospital: treated with trilostane versus untreated. *J. Vet. Intern. Med.* 31, 22-28. 10.1111/jvim.14617
 34. NELSON, R. W. and A-M. DELLA MAGGIORE (2020): Disorders of the adrenal gland. In: *Small animal internal medicine*. (Eds. Nelson, R. W., C. G. Couto), 6th ed. Elsevier, St. Louis, pp. 857-897.
 35. OHLERTH, S. and R. T. O'BRIEN (2007): Contrast ultrasound: general principles and veterinary clinical applications. *Vet. J.* 174, 501-512. 10.1016/j.tvjl.2007.02.009
 36. PÉREZ-ALENZA, D. and MELIÁN C. (2017): Hyperadrenocorticism in dogs. In: *Textbook of veterinary internal medicine diseases of the dog and the cat*. (Eds. Ettinger, S. J., E. C. Feldman, E. Côté), 8th ed., Elsevier, St. Louis, pp. 4345-4389.
 37. PEY, P., S. DAMINET, P. M. Y. SMETS, L. DUCHATEAU, P. DE FORNEL-THIBAUD, D. ROSENBERG and J. C. H. SAUNDERS (2013): Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Am. J. Vet. Res.* 74, 417-425. 10.2460/ajvr.74.3.417
 38. POLLARD, R. E., C. M. REILLY, M. R. UERLING, F. D. WOOD and E. C. FELDMAN (2010): Cross-sectional imaging characteristics of pituitary adenomas, invasive adenomas and adenocarcinomas in dogs: 33 cases (1998-2006). *J. Vet. Intern. Med.* 24, 160-165. 10.1111/j.1939-1676.2009.0414.x

39. POLLEDO, L., G. C. M. GRINWIS, P. GRAHAM, M. DUNNING and K. BAIKER (2018): Pathological findings in the pituitary glands of dogs and cats. *Vet. Pathol.* 55, 880-888. 10.1177/0300985818784162
40. RAFF, H. and T. CARROL (2015): Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J. Physiol.* 593,493-506. 10.1113/jphysiol.2014.282871
41. RAMSEY, I. K. (2010): Trilostane in dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 40, 269-283. 10.1016/j.cvs.2009.10.008
42. 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
43. SAWADA, H., A. MORI, P. LEE, S. SUGIHARA, H. ODA and T. SAKO (2018): Pituitary size alteration and adverse effects of radiation therapy performed in 9 dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *Res. Vet. Sci.* 118, 19-26. 10.1016/j.rvsc.2018.01.001
44. SBIORA, S., E. LEICH, G. LIEBISCH et al. (2015): Mitotane inhibits sterol-o-acyl transferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma cells. *Endocrinol.* 156, 3895-3908. 10.1210/en.2015-1367
45. VAN BOKHORST, K. L., H. S. KOOISTRA, S. A. E. B. BOROFFKA and S. GALAC (2019): Concurrent pituitary and adrenocortical lesions on computed tomography imaging in dogs with spontaneous hypercortisolism. *J. Vet. Intern. Med.* 33, 72-78. 10.1111/jvim.15378
46. VAN RIJN, S. J., S. GALAC, M. A. TRYFONIDOU, J. W. HESSELINK, L. C. PENNING, H. S. KOOISTRA and B. P. MEIJ (2016): The influence of pituitary size on outcome after transsphenoidal hypophysectomy in a large cohort of dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *J. Vet. Intern. Med.* 30, 989-995. 10.1111/jvim.14367
47. VEYTSMAN, I., L. NIEMAN and T. FOJO (2009): Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 27, 4619-4629. 10.1200/JCO.2008.17.2775
48. ZWINGENBERGER, A. L., R. E. POLLARD, S. L. TAYLOR, R. X. CHEN, J. NUNLEY and M. S. KENT (2016): Perfusion and volume response of canine brain tumors to stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *J. Vet. Intern. Med.* 30, 827-835. 10.1111/jvim.13945

Canine hyperadrenocorticism (Part II: Diagnostics and therapy)

Mirna BRKLJAČIĆ, DVM, PhD, Associate Professor, Ivana KIŠ, DVM, PhD, Associate Professor, Anđela KRIZMAN, student, Vesna MATIJATKO, DVM, PhD, Full Professor, Gabrijela JURKIĆ KRSTESKA, DVM, Expert Associate, Filip KAJIN, DVM, Assistant, Zoran VRBANAC, DVM, PhD, DECVMR, DACVMR, Associate Professor, Karol ŠIMONJI, MSc, DVM, Expert Associate, Nada KUČER, DVM, PhD, Full Professor, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Croatia

The clinical syndrome of naturally occurring hyperadrenocorticism (HAC) in dogs is one of the most common endocrinopathies in veterinary medicine. The clinical manifestations and laboratory findings reflect the influence of a chronically increased concentration of circulating cortisol. The diagnosis is based upon a compatible history and the presence of one or more clinical signs. The greater the number of clinical symptoms and laboratory changes, the stronger the suspicion of HAC. According to a consensus in veterinary medicine, diagnostic tests should be carried out only in patients with appropriate clinical signs, results of diagnostic imaging and in patients with comorbidities not responding to adequate therapy in order to enhance the positive predictive value of endocrinological tests. None of currently

available adrenal function tests are reliable due to frequent false-positive and false-negative results mainly originating from non-adrenal diseases or medications that can influence the results. The diagnostic tests for HAC are based on proving either increased production of cortisol or decreased sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to negative glucocorticoid feedback. The available tests are subdivided into screening tests (ACTH-stimulation test - ACTHST, low-dose dexamethasone suppression test - LDDST, and urine corticoid-to-creatinine ratio - UCCR) and differentiating tests (endogenous ACTH concentration - eACTH, LDDST, high-dose dexamethasone suppression test - HDDST, and dexamethasone suppression with UCCR). The best diagnostic yield is achieved with a combination of adrenal

function tests and diagnostic imaging (DI). All modalities of DI can be used, though the methods differ in specificity and sensitivity, much like the adrenal function tests. Suitable DI methods for adrenal diseases are ultrasound, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) of the abdomen, while CT and MRI of the head are taken to determine pituitary diseases. Usually, abdominal ultrasound is used in combination with a screening test to establish a definitive diagnosis. To determine the optimal therapy, it is necessary to distinguish between pituitary dependent HAC (PDH) and adrenal tumours (ADH). Available treatment options are radiation, medical or surgical therapy. The surgery of the hypophysis or adrenal tumour, and radiotherapy in cases of PDH, are aimed

at removing the cause of the disease, and although they are potentially curative, they are expensive, not widely available, and include inherent risks. Medical therapy consists of either the adrenocorticolytic drug mitotane or trilostane that inhibits steroidogenesis. Both medications are also expensive, are taken life-long, and have their own inherent risks. This review considers the current treatment options regarding availability, efficacy and adverse effects of therapy, while also taking into account the form and spread of the disease, and the age and comorbidities of the patient, with the goal of selecting the most optimal treatment plan.

Key words: *hyperadrenocorticism; dog; diagnostics; therapy*