Kliničke značajke hipoadrenokorticizma u pasa - obrada kliničkih slučajeva

Palić, Magdalena

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:178:306914

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Veterinary Medicine - Repository of PHD, master's thesis

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

Magdalena Palić

KLINIČKE ZNAČAJKE HIPOADRENOKORTICIZMA U PASA

-

OBRADA KLINIČKIH SLUČAJEVA

Diplomski rad

Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

KLINIKA ZA UNUTARNJE BOLESTI

PREDSTOJNICA KLINIKE ZA UNUTARNJE BOLESTI: izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš

MENTORICA: doc. dr. sc. Mirna Brkljačić

KOMENTORICA: prof. dr. sc. Vesna Matijatko

ČLANOVI POVJERENSTVA ZA OBRANU DIPLOMSKOG RADA:

1. izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš
2. prof. dr. sc. Vesna Matijatko
3. doc. dr. sc. Mirna Brkljačić
4. doc. dr. sc. Martina Crnogaj (zamjena)

SADRŽAJ

1.UVOD 1
1.1. HIPOADRENOKORTICIZAM 1
1.2. NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA-fiziologija i patofiziologija 3
1.3. KLINIČKI ZNAKOVI HIPOADRENOKORTICIZMA 6
1.4. DIJAGNOSTIKA HIPOADRENOKORTICIZMA 7
1.4.1. Laboratorijski nalazi krvi i mokraće 7
1.4.2. Elektrokardiografske promjene 8
1.4.3. Rendgenološke promjene 10
1.4.4. Ultrazvučne promjene 10
1.4.5. Endokrinološko testiranje 11
1.5. LIJEČENJE 12
1.6. PROGNOZA 15
2. MATERIJALI I METODE 16
3. REZULTATI 18
4. RASPRAVA 25
5. ZAKLJUČCI 28
6. POPIS LITERATURE 29
7. SAŽETAK 32
8. *SUMMARY* 34
9. ŽIVOTOPIS 36

POPIS PRILOGA

SLIKE

Slika 1. Mehanizmi nastanka pojedinih oblika hipoadrenokorticizma……. 3

Slika 2. Regluacija lučenja aldosterona i kortizola iz nadbubrežne žlijezde putem osovine hipotalamus-hipofiza i renin angiotenzin sustava……. 5

Slika 3. Elektrokardiogram psa u Adisonijanskoj krizi prije i nakon terapije s pripadajućim koncentracijama kalija……..... 9

Slika 4. Lateralni radiografski prikaz psa sa mikrokardijom posljednično dehidraciji i hipovolemiji……..... 10

Slika 5. Ultrazvučni prikaz obostrane andrenopatije pasa sa hipoadrenokorticizmom…… 11

Slika 6. Koncentracije bazalnog i stimuliranog kortizola ACTH stimulacijskim testom u pasa

……. 12

Slika 7. Zastupljenost spolova u pasa s hipoadrenokorticizmom……... 18

Slika 8. Pasminska zastupljenost u istraživanoj skupini……. 19

Slika 9. Zastupljenost pasmine pudl u pasa sa hipoadrenokorticizmom…… 19

Slika 10. Učestalost simptoma u pasa s hipoadrenokorticizmom……... 21

Slika 11. Zastupljenost tipičnog i atipičnog hipoadrenokorticizma u istraživanoj skupini pasa

……. 24

TABLICE

Tablica 1. EKG promjene kod hiperkalijemije……. 9

Tablica 2. Dob i tjelesna masa u istraživanoj skupini……..... 20

Tablica 3. Učestalost simptoma u pasa s hipoadrenokorticizmom…….. 20

Tablica 4. Vrijednosti trijasa kod pasa s hipoadrenokorticizmom……... 21

Tablica 5. Promjene u krvnoj slici u pasa s hipoadrenokorticizmom……... 22

Tablica 6. Biokemjski nalazi krvi u pasa s hipoadrenokorticizmom……... 23

ZAHVALA

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Mirni Brkljačić na pomoći, sudjelovanju, vodstvu i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima, prijateljima i kolegama na podršci koju su mi pružili tijekom studija.

1.UVOD

1.1. HIPOADRENOKORTICIZAM

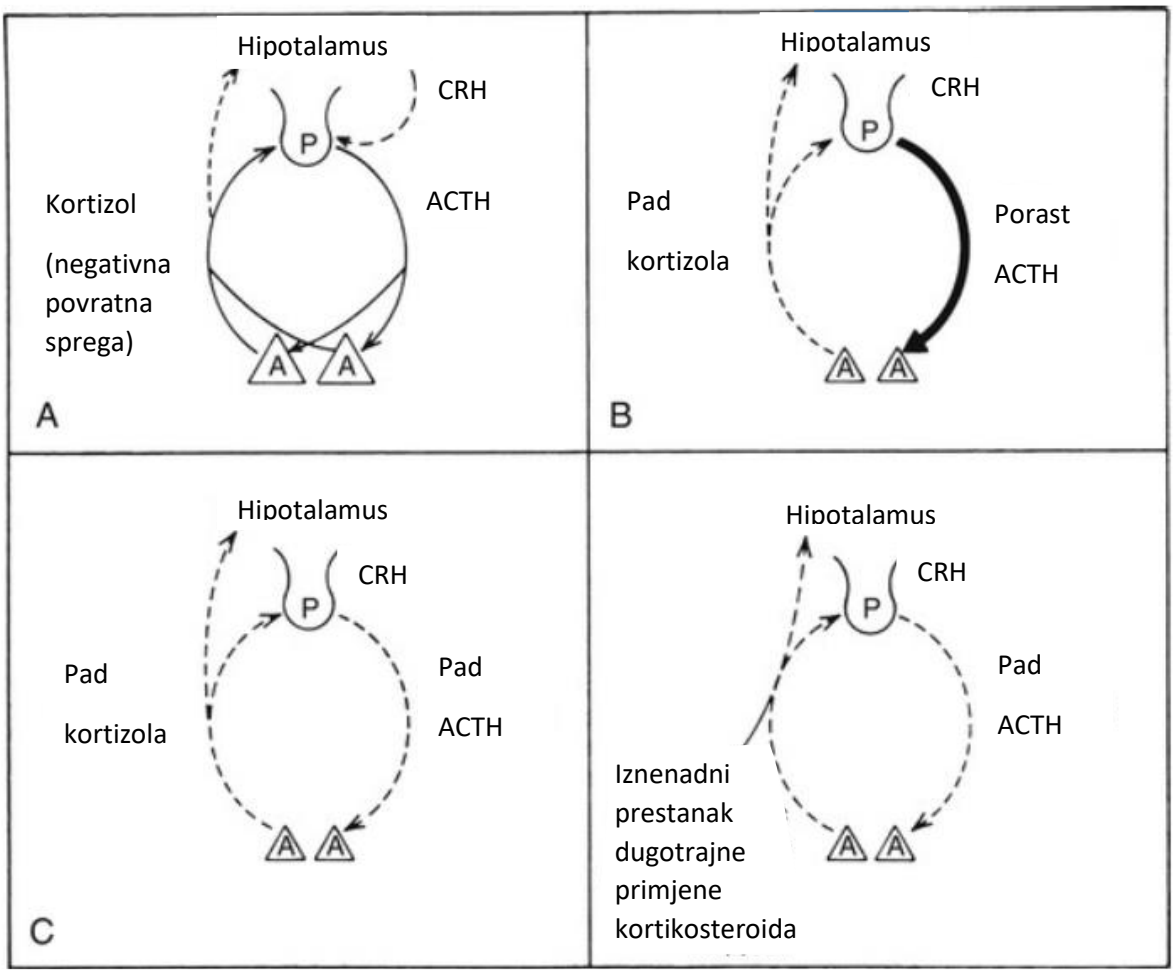
Hipoadrenokorticizam je rijedak endokrinološki poremećaj koji dovodi do pomanjkanja mineralkortikoida i/ili glukortikoida (Couto i sur., 2014.). Bolest je prvi puta opisao dr. Thomas Addison navodeći simptome u 11 ljudi oboljelih od hipoadrenokorticizma (Hess, 2017.). Postoje tri oblika hipoadrenokorticizma, primarni, sekundarni te atipični. Primarni hipoarenokorticizam je najučestaliji te je najčešće idiopatski. Smatra se da je imunosno posredovan putem limfocita, plazma stanica i fibroze nadbubrežne žlijezde. Bilateralnu destrukciju kore nadbubrežne žlijezde mogu uzrokovati neoplazije, metastatske neoplazije, granulomatozne bolesti, tromboze, infarkti te lijekovi poput mitotana i trilostana. Da bi se pojavili klinički znakovi, 90% kore nadbubrežne žlijezde mora biti uništeno. U trenutku postavljanja dijagnoze hipoadrenokorticizma najčešće je došlo do potpunog gubitka funkcije nadbubrežne žlijezde. Parcijalni gubitak funkcije kore nadbubrežne žlijezde očituje se u stanjima stresa (operacija, putovanje i sl.), dok potpuni gubitak funkcije dovodi do stalne pojave simptoma (Couto i sur., 2014.). U slučaju primarnog hipoadrenokorticizma dolazi do smanjenog lučenja mineralkortikoida i glukokortikoida iz kore nadbubrežne žlijezde (Hess, 2017.). Uz hipoadrenokorticizam moguće je da se istovremeno razviju šećerna bolest i hipoparatiroidizam koji su također imunosno posredovani. U istraživanju provedenom na 225 pasa sa hipoadrenokorticizmom, istodobna endokrinopatija dijagnosticirana je u 5% pasa (Peterson i sur., 1996). U nizu slučajeva kod pasa s istodobnim hipoadrenokorticizmom i hipotireoidizmom, hipotireoidizam je identificiran kao uzrok slabog odgovora na liječenje hipoadrenokorticizma (Melendez, 1996) stoga u svakog pacijenta s hipoadrenokorticizmom koji ima loš odgovor na početno liječenje, treba razmotriti istovremeno prisustvo hipotireoidizma (Scott-Moncrieff, 2015.).

Sekundarni hipoadrenokorticizam je rezultat nedostatnog lučenja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz adenohipofize te se vrlo rijetko javlja u domaćih životinja, a posljedica je lezija na hipofizi ili hipotalamusu (Gvozdić, 2012.). Puno češći uzrok nastanka sekundarnog hipoadrenokorticizma je ijatrogeni. Egzogena primjena glukokortikoida dovodi do prolongirane supresije lučenja ACTH (Slika 1.) (Schaer i Gaschen, 2016.).

Postoji i treći oblik hipoadrenokorticizma koji se opisuje kao primarni atipični hipoadrenokorticizam kod kojega dolazi prvenstveno do smanjenog lučenja kortizola dok koncentracije natrija i kalija ostaju unutar referentnih vrijednosti. Kod pojedinih pasa kod kojih je u početku bolesti dijagnosticiran atipični oblik Addisonove bolesti (temeljem pomanjkanja kortizola uz normalne vrijednosti natrija i kalija) s vremenom dolazi do nesrazmjera koncentracije natrija i kalija pa možemo reći da je kod njih atipični hipoadrenokorticizam bio samo prolaznog tijeka. Međutim, mnogi psi godinama zadržavaju normalne koncentracije natrija i kalija. Izolirani hipoaldosteronizam (bez pomanjkanja glukokortikoida) može se javiti kod pasa, ali izrazito rijetko (Hess, 2017.).

Addisonova bolest se najčešće pojavljuje kod mladih do srednje starih ženki (4 do 6 godina starosti), a može se javiti u rasponu dobi od 2 mjeseca do 12 godina (Couto i sur., 2014.). Pojedine pasmine pasa imaju povećani rizik od obolijevanja, što nam ukazuje na genetsku komponentu u etiologiji ove bolesti (Hess, 2017.).

Pasmine sa povećanim rizikom obolijevanja su: portugalski vodeni pas, standardni pudl, border collie, leonberger, rotvajler, zapadnoškotski terijer, mekodlaki pšenični terijer, novoškotski retriver lovac na patke i njemačka doga (Couto i sur., 2014.).



Slika 1. Mehanizmi nastanka pojedinih oblika hipoadrenokorticizma

CRH-kortikotropni oslobađajući hormon

ACTH-adrenokortikotropni hormon

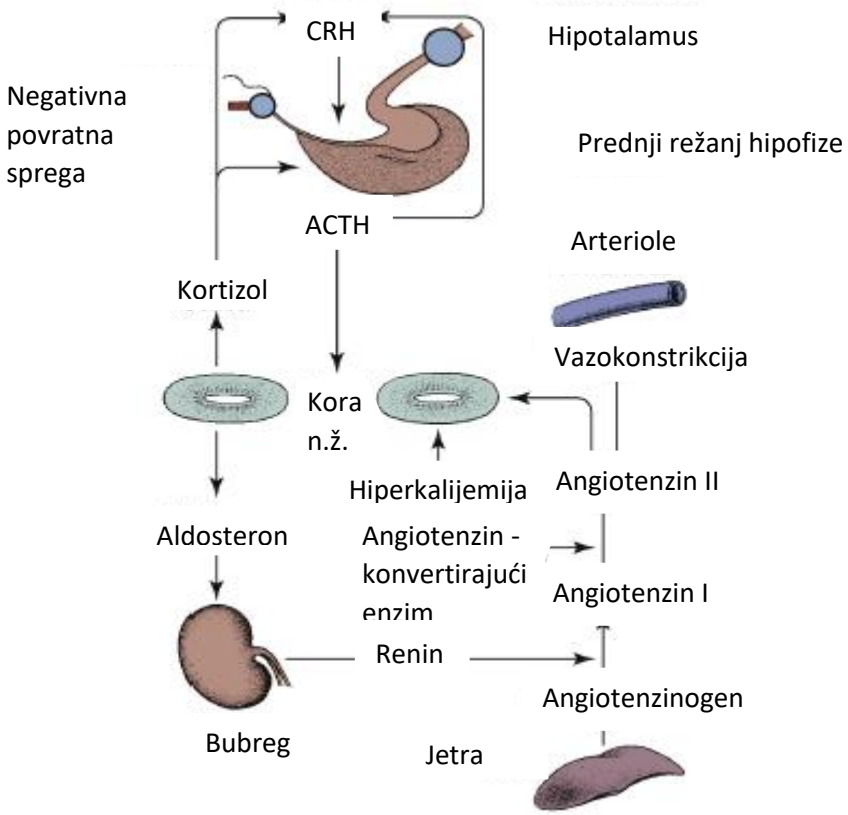
(Modificirano iz Textbook of Veterinary Internal Medicine, Stephen J. Ettinger, E.C. Feldman, E. Cote, 8. izdanje, 2017.).

1.2. NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA-fiziologija i patofiziologija

Nadbubrežna žlijezda je parna žlijezda smještena kraniomedijalno od bubrega. Sastoji se od dva funkcionalno različita dijela koji su ujedno i različitog embrionalnog porijekla. Srž nadbubrežne žlijezde sastoji se od kromafinskih stanica koje su neuroektodermalnog porijekla koje izlučuju epinefrin i norepinefrin. Srž nadbubrežne žlijezde dio je autonomnog živčanog sustava te je modificirani simpatički ganglij u kojem su postsinaptičke stanice bez aksona (Milinković-Tur i Šimpraga, 2017.). Kora nadbubrežne žlijezde potječe od mezoderma i histološki se sastoji od tri zone: *zona glomerulosa, zona fasciculata i zona reticularis*. Kora nadbubrežne žlijezde čini oko 90 % ukupne mase žlijezde (Milinković-Tur i Šimpraga, 2017.).

Svaka od triju navedenih zona kore nadbubrežne žlijezde proizvodi jednu vrstu hormona. Hormoni kore nadbubrežne žlijezde nastaju iz kolesterola, a osnovna struktura im je steroidni ugljikov kostur. U stanicama navedenih zona prisutni su različiti enzimi koji su razlog različite proizvodnje kortikosterodinih hormona različitih struktura (Milinković-Tur i Šimpraga, 2017.). *Zona fasciculata* je najdeblji sloj unutar kojega su stanice relativno velike te u svom razvoju sadrže dosta citoplazmatskih lipida koji se gube tijekom njihova sazrijevanja pa *zona fasciculata* ima vakuoliziran izgled. U toj zoni proizvode se glukokortikoidi i androgeni. *Zonu reticularis* čine kompaktne stanice sa gusto granuliranom citoplazmom te proizvode androstendion i glukokortikoide. *Zona fasciculata i zona reticularis* djeluju kao zajednička jedinica. Najvažniji glukokortikosteroidni hormon kojeg luči nadbubrežna žlijezda je kortizol. Kortizol u organizmu utječe na metabolizam ugljikohidrata, masti i proteina te na imunološki odgovor organizma. To je hormon koji povećava glukoneogenezu, inhibira iskorištavanje glukoze u tkivima te dovodi do skladištenja glukoze u obliku glikogena. Kortizol dovodi do pojačane razgradnje proteina u mišićima istovremeno potičući njihovu sintezu u jetri, stimulira lipolizu i inhibira lipogenezu te mobilizira masne kiseline i glicerol iz masnog tkiva. Protuupalno i imunosupresivno djelovanje kortizola očituje se smanjenjem broja limfocita i eozinofilnih granulocita (Gvozdić, 2012.). U krvi, kortizol je čvrsto vezan za globulin (transkortin) te je njegov poluživot značajno duži u odnosu na aldosteron (Milinković-Tur i Šimpraga, 2017.). Glukokortikoidi su važni za održavanje barijere na sluznici želudca, koja štiti od djelovanja kiselog sadržaja. Ako je želučana barijera neučinkovita uslijed hipoadrenokorticizma javljaju se razni gastrointestinalni problemi poput povraćanja, proljeva, mršavljenja i anoreksije (Hess, 2017.). Nedostatak glukokortikoida očituje se promjenama mentalnog statusa (pr. letargija) (Couto i sur., 2014.). Također, glukokortikoidi pomažu održavati krvni tlak i tjelesnu temperaturu unutar referentnih vrijednosti (Hess, 2017.), pa su hipotermija i hipotenzija nerijetko zabilježene kod dekompenziranih pacijenata s hipoadrenokorticizmom.

Sinteza i otpuštanje glukokortikoida i androgena iz *zone fasciculate* i *zone reticularis* kontrolirani su koncentracijom adrenokortikotropnog hormona (ACTH). Adrenokortikotropni hormon predstavlja jednolančani peptid kojeg sintetizira prednji režanj hipofize, a njegovo lučenje je pod utjecajem hipotalamusa i centralnog živčanog sustava putem kortikotropin – oslobađajućeg hormona (CRH) i vazopresina (Slika 2.) (Rijnberk i sur., 2010.).



Slika 2. Regluacija lučenja aldosterona i kortizola iz nadbubrežne žlijezde putem osovine hipotalamus-hipofiza i renin angiotenzin sustava (Modificirano iz Canine and Feline Endocrinology, 4. izdanje, E. C. Feldman, R. W. Nelson i surdanici, 2015.).

Zona glomerulosa proizvodi mineralkortikoide, a čine ju stanice siromašne lipidima koje su razbacane ispod kapsule nadbubrežne žlijezde. Primarno proizvodi aldosteron, čija je uloga regulacija metabolizma vode i soli u organizmu pasa, a kontrolira koncentraciju neorganskih iona, natrija kalija i klora te održava tekućinsku homeostazu u organizmu (Couto i sur., 2014.). U krvi aldosteron cirkulira vezan za globulin koji veže kortizol. Poluživot aldosterona je dvadeset minuta (Milinković-Tur i Šimpraga, 2017.). Aldosteron je hormon koji djeluje na stanice distalnih bubrežnih tubula i sabirnih kanalića, gdje stimulira resorpciju natrija i vode te izlučivanje kalija (Gvozdić, 2012.). Lučenje mineralkortikoida je pod utjecajem dva mehanizma a to su renin angiotenzin sustav te koncentracija kalijevih iona. Renin angiotenzin sustav održava normovolemiju, stimulacijom lučenja aldosterona tijekom hipovolmije te redukcijom njegova lučenja tijekom hipervolemije (Rijnberk i sur., 2010.).

Kalijevi ioni izravno reguliraju sekreciju aldosterona neovisno o renin angiotenzin sustavu. Hiperkalijemija stimulira sekreciju aldosterona depolarizacijom, a hipokalijemija

repolarizacijom na membrani stanica *zone glomerulose*. Takav način sekrecije aldosterona u oba mehanizma reguliran je negativnom povratnom spregom (Slika 2.) (Rijnberk i sur., 2010.).

Nedostatak aldosterona dovesti će do hiponatrijemije, hiperkalijemije i hipokloremije. Nemogućnost zadržavanja natrija i klora dovodi do gubitka izvanstanične tekućine, hipovolemije i hipotenzije te smanjene perfuzije bubrega kao i ostalih tkiva i organa. Hiperkalijemija dovodi do bradikardije i aritmija (Couto i sur., 2014.).

1.3. KLINIČKI ZNAKOVI HIPOADRENOKORTICIZMA

Klinička slika hipoadrenokorticizma je promjenjiva i za nju su karakteristični oscilirajući klinički znakovi, odnosno periodično pojačavanje i smanjivanje kliničkih znakova. Simptomi su nespecifični i mogu uključivati znakove od strane gotovo svih organskih sustava. Upravo zbog toga, Addisonova bolest se često i lako može pogrešno protumačiti, odnosno pogrešno proglasiti nekom drugom bolešću (pr. zatajenjem bubrega, upalnom bolesti crijeva itd.) pa se u literaturi često naziva «the great pretender» (veliki varalica) (Scott-Moncrieff, 2015.). Klinički znakovi koji se učestalo javljaju u pasa s hipoadrenokorticizmom su letargija, anoreksija, povraćanje, slabost, proljev, gubitak tjelesne težine, drhtanje, poliurija, polidipsija, abdominalna bol, gubitak dlake (Couto i sur., 2014.). Većina ovih simptoma pripisuje se nedostatku kortizola (Hess, 2017.). Jedan od znakova na temelju kojeg možemo posumnjati na hipoadrenokoriticizam je netolerancija na stres (Couto i sur., 2014.). Šok, bradikardija i mirovanje atrija karakteristični su za kritičnu fazu bolesti koju nazivamo adisonijanska kriza (Scott-Moncrieff, 2015.).

1.4. DIJAGNOSTIKA HIPOADRENOKORTICIZMA

Sumnja na hipoadrenokorticizam postavlja se na temelju anamneze, kliničkog nalaza te poremećaja elektrolita, a dijagnoza se potvrđuje nalazom ACTH stimulacijskog testa (Couto i sur., 2014.). Koprološka pretraga na parazite te bakterijska kultura na *Campylobacter spp.* i *Sallmonelu spp.* također mogu biti opravdane u slučaju anoreksije, povraćanja i proljeva kako bi se isključile u daljnjem procesu dijagnostike. U anamnezi najčešće saznajemo kako se kod pacijenata javljaju učestali nespecifični gastrointestinalni problemi različitog intenziteta. Kliničkom pretragom može se uočiti nekoliko abnormalnosti koje variraju od blagih do teških uključujući slab femoralni puls, dehidraciju, hipotenziju, bradikardiju, mišićnu slabost, abdominalnu bol, te u ekstremnim slučajevima hipovolemijski ili hipotenzijski šok te napadaje (Hess, 2017.).

1.4.1. LABORATORIJSKI NALAZI KRVI I MOKRAĆE

Laboratorijski nalazi krvi i mokraće varijabilni su i nespecifični, međutim važni su za postavljanje sumnje na Addisonovu bolest kao i za isključivanje drugih bolesti. Laboratorijskim pretragama se kod hipoadrenokorticizma može utvrditi: hiperkalemija, hiponatremija, hipoglikemija, povišene koncentracije ureje i/ili kreatinina, hiperfosfatemija i hipoholesterolemija te neregenerativna anemija i leukocitoza u krvnoj slici (Peterson i sur., 1996).

Hiponatrijemija i hiperkalijemija zabilježene su u više od 80% pasa sa hipoadrenokorticizmom zbog deficijencije aldosterona što rezultira nemogućnošću bubrega da zadrže natrij. Kako se natrijevi ioni mijenjaju sa ionima kalija ili vodika, oštećenje ove bubrežne funkcije rezultira hiponatremijom, hiperkalemijom i metaboličkom acidozom. Nadalje, dolazi do prelaska kalijevih iona u ekstracelularnu tekućinu, drastičnog gubitka tekućine, prerenalnog porasta koncentracije ureje u krvi i progresivne hipovolemije (Scott-Moncrieff, 2015.). Ako hiponatrijemija i hiperkalijemija uznapreduju, dolazi do hipovolemije, prerenalne azotemije i srčanih aritmija te životinja ulazi u tzv. Addisonijansku krizu gdje nalazimo moribundne pacijente u šoku (Couto i sur., 2014.).

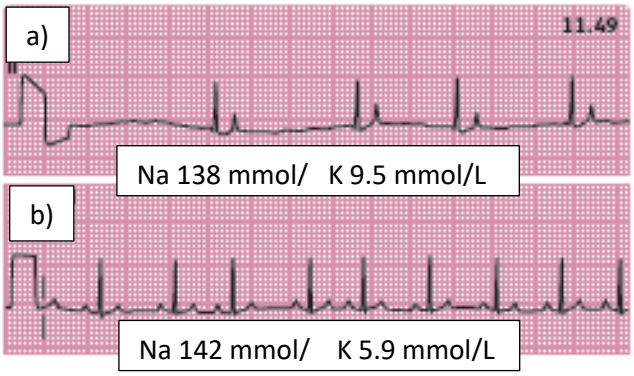
Hipokloremija je zabilježena u 40-60 % pasa, vjerojatno zbog zajedničkog prijenosa sa natrijem iz krvi u urin (Hess, 2017.). Može se naći hiperfosfatemija, povećana aktivnost alanin aminotransferaze (ALT) i alkalne fosfataze (ALP) (Couto i sur., 2014.). Hipoglikemija se javlja

u manje od 20% pasa sa hipoadrenokorticizmom te je najčešće blaga, a rjeđe može uzrokovati napadaje opasne po život (Hess, 2017.).

U dijagnosticiranju hipoadrenokorticizma bitan je natrij/kalij (Na/K) omjer koji se u zdravih životinja kreće od 27:1 do 40:1. Temeljitu sumnju na hipoadrenokorticizam postavljamo kod omjera Na/K ≤ 23:1. Kod sekundarnog i primarnog atipičnog hipoadrenokorticizma koncentracije kalija i natrija su često unutar referentnih vrijednosti. Kako koncentracije elektrolita mogu biti pod utjecajem drugih sustava kao što su hepatički, gastrointestinalni i urinarni, diferencijalno dijagnostički moramo isključiti bolesti povezane s tim sustavima. U samom postavljanju dijagnoze potrebno je razlikovati akutno zatajenje bubrega od primarnog hipoadrenokorticizma. Prerenalna azotemija uzrokovana primarnim hipoadrenokorticizmom posljedica je hipovolemije, hipotenzije i smanjene perfuzije bubrega. Specifična težina urina kod primarnog hipoadrenokorticizma raste na 1,030. Zbog kroničnog gubitka natrija i oslabljene resorpcije vode u bubrezima dio pasa može imati izostenuričnu mokraću što nam otežava diferencijalnu dijagnostiku (Couto i sur., 2014.).

1.4.2. ELEKTROKARDIOGRAFSKE PROMJENE

Hiperkalijemija usporava provođenje podražaja u srcu što se očituje na elktrokardiografu. Nalaz elektrokardiografske pretrage s mirovanjem atrija i šatorastim T-valovima je jedan od tipičnih znakova hipoadrenokorticizma, a stupanj promjena u korelaciji je sa koncetracijom kalija (Couto i sur., 2014.). Najranije promjene uočene kod blage hiperkalemije (koncentracije kalija od 6,0 do 7,0 mEq/L) uključuju povećanje amplitude T valova i skraćeni QT interval. Kako se kalij diže iznad 7,0 mEq/L, postoji produljenje PR intervala i proširenje QRS kompleksa i smanjena amplituda, proširenje i eventualni gubitak P vala pri koncentraciji kalija prelazi 7,5 do 8,0 mEq/L (Tablica 1.). Pri koncentraciji kalija iznad 10 do 11 mEq/L vidi se uzorak sinusnog vala kao prošireni QRS kompleks koji se spaja se s T valom, nakon čega slijedi ventrikularna fibrilacija ili mirovanje. Važno je upamtiti da su koncentracije kalija samo smjernice koje pomažu pri određivanju terapijskog protokola, a ostali čimbenici kao što su hiponatremija, hipokalcemija, acidemija i brza promjena koncentracije kalija povećavaju učinke hiperkalemije, dok hiperkalcemija i hipernatremija suzbijaju promjene na membrani uzrokovane hiperkalijemijom te smanjuju njezin učinak na rad srca. Stoga postoji značajna varijabilnost između pacijenta. Izrazita hiperkalemija je hitna situacija koji zahtijeva brz terapijski odgovor (Scott-Moncrieff, 2015.).



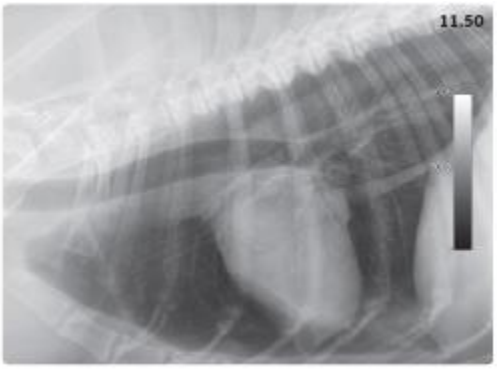
Slika 3. Elektrokardiogram psa u Adisonijanskoj krizi prije (a) i nakon terapije (b) s pripadajućim koncentracijama kalija. Vidi se smanjeni ventrikularni ritam i odsutnost P-valova (a) (Modificirano iz Clinical Medicine of the Dog and Cat, M. Schaer, F. Gaschen, 3. izdanje, 2016.).

Tablica 1. EKG promjene kod hiperkalijemije (Modificirano iz Clinical Medicine of the Dog and Cat, M. Schaer, F. Gaschen, 3. izdanje, 2016.)

KONCENTRACIJA KALIJA mmol/L (mEq/L)	**ELEKTROGARDIOGRAFSKI NALAZ**
>5.5	vrhunac T vala, skraćivanje Q-T intervala
>6.5	produženo trajanje QRS kompleksa
>7.0	smanjenje amplitude P vala, produljenje P-R intervala
>8.5	izostanak P vala, teška bradikardija (sino-ventrikularni ritam)

1.4.3. RENDGENOLOŠKE PROMJENE

Na rendgenogramu kod pasa sa teškom hipovolemijom moguće je naći mikrokardiju, spušten i sužen aortalni luk i usku *venu cavu caudalis* (Slika 4.). Vrlo rijetko na rendgenogramu uočavamo smanjenu jetru. Kod pojedinih pasa javlja se megaezofagus koji je reverzibilnog karaktera tj. gubi ukoliko se hipoadrenokorticizam terapijski stavi pod kontrolu (Couto i sur., 2014.).

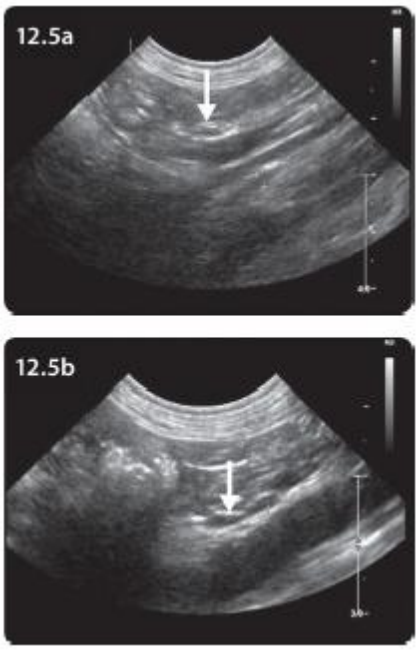


Slika 4. Lateralni radiografski prikaz psa sa mikrokardijom posljednično dehidraciji i hipovolemiji (Clinical Medicine of the Dog and Cat, M. Schaer, F. Gaschen, 3. izdanje, 2016.).

1.4.4. ULTRAZVUČNE PROMJENE

Većina pasa sa hipoadrenokorticizmom ima ultrazvučno vidljive smanjene nadbubrežne žlijezde, a ponekad ih se ne može identificirati, pogotovo desnu nadbubrežnu žlijezdu (Slika 5.). U studiji provedenoj na 30 pasa sa hipoadrenokorticizmom, 14 zdravih pasa te 10 pasa sa drugim uzrocima hiperkalijemije i hiponatrijemije, psi sa hipoadrenokorticizmom imali su značajno tanje i kraće nadbubrežne žlijezde od preostale dvije skupine (Wenger i sur., 2010).

Nalaz smanjenih nadbubrežnih žlijezdi upućuje na hipoadrenokorticizam, ali nalaz normalne veličine ga ne isključuje (Couto i sur., 2014.). Normalna veličina nadbubrežnih žlijezdi kod pasa sa hipoadrenokorticizmom može biti rezultat prijašnjih upala ili rjeđe granulomatoznog razaranja, nekroze ili infiltracijske bolesti (pr. limfom ili metastatske promjene) (Scott-Moncrieff, 2015.)

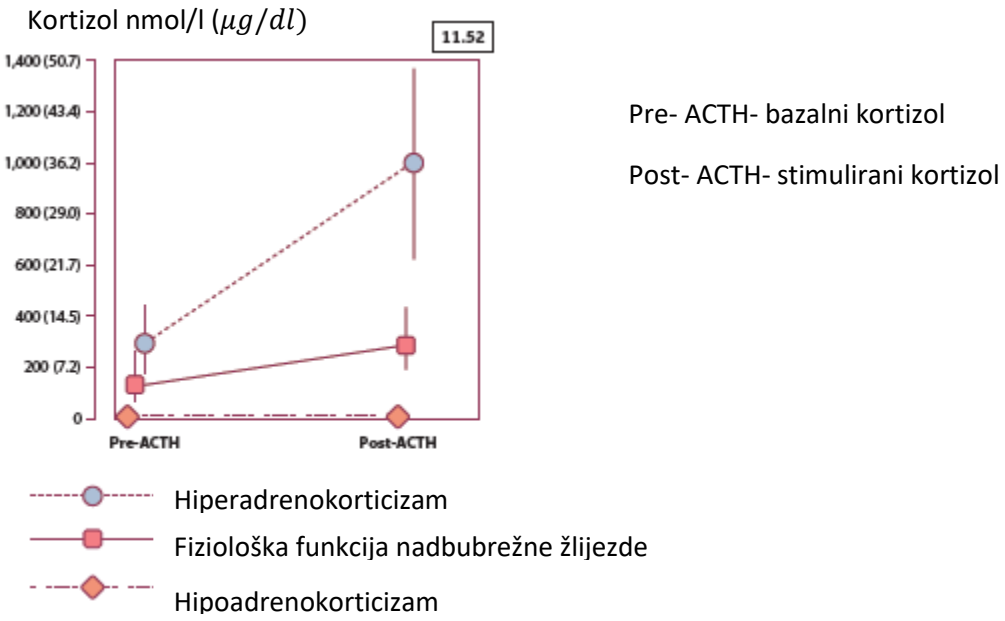


Slika 5. Ultrazvučni prikaz obostrane andrenopatije pasa sa hipoadrenokorticizmom (12.5a-desna nadbubrežna žlijezda, 12.5b-lijeva nadbubrežna žlijezda (Michael Schaer, Clinical Signs in Small Animal Medicine, 2. izdanje, 2017.).

1.4.5. ENDOKRINOLOŠKO TESTIRANJE

Konačna dijagnoza hipoadrenokorticizma postavlja se ACTH stimulacijskim testom. ACTH stimulacijski test predstavlja zlatni standard u dijagnosticiranju hipoadrenokorticizma. Osjetljivost testa za pse koji boluju od hipoadrenokorticizma ovisnom o hipofizi (PDH) je 80-83%, a za one koji boluju od hipoadrenokorticizma ovisnom o nadbubrežnoj žlijezdi (ATH) je 57-63%. Specifičnost testa je 85-90 %. Test se provodi na način da se uzme uzorak krvi u kojem se određuje koncentracija kortizola (bazalni kortizol) nakon čega se odmah intravenski aplicira sintetski adrenokortikotropni hormon (ACTH). Nakon jednog sata od davanja sintetskog adrenokortikotropnog hormona (ACTH), uzima se uzorak krvi u kojem se ponovno određuje koncentracija kortizola (stimulirani kortizol). Koncentracije bazalnog kortizola veće od 55 nmol ne podupiru dijagnozu hipoadrenokorticizma (Couto i sur., 2014.). Ako je bazalni kortizol manji ili blizu 20 nmol/L i koncentracija kortizola ostane niska i u stimuliranom uzorku, tada se može postaviti dijagnoza hipoadrenokorticizma. Poststimulacijski kortizol može varirat od 55 do 110 nmola u slučaju sekundarnog hipoadrenokorticizma te kod relativne adrenalne insuficijencije koja se javlja kao sindrom povezan sa neadekvatnom proizvodnjom kortizola u vrijeme kritičnih stanja poput sepse (Slika 6.). Produžena ili prekomjerna upalna aktivnost

citokina može suprimirati rad hipofize i nadbubrežne funkcije kod ljudi, a postoji mogućnost da se isto dešava i u pasa. Rezultati testa ACTH stimulacije ne razlikuju se značajno u pasa s primarnim hipoadrenokorticizmom od onih sa sekundarnim hipoadrenokorticizmom (uzrokovanim nedostatnom funkcijom hipofize) kao niti u onih u kojih je bolest rezultat koji produljenog davanja egzogenih glukokortikoida i pasa s primarnom adrenalnom destrukcijom uzrokovanom predoziranjem mitotanom ili trilostanom (Couto i sur., 2014.).



Slika 6. Koncentracije bazalnog i stimuliranog kortizola ACTH stimulacijskim testom u pasa (Modificirano iz Clinical Medicine of the Dog and Cat, M. Schaer, F. Gaschen, 3. izdanje, 2016.).

1.5. LIJEČENJE

Agresivnost terapije ovisi o kliničkom stanju životinje te obliku hipoadrenokorticizma (Couto i sur., 2014.). Addisonijanska kriza smatra se najozbiljnijim stanjem a nastaje uslijed prolongiranog hipoadrenokorticizma pri čemu manjak glukokortikoida i minerakoritkoida izaziva promjene opasne po život. Naime, takvi su pacijenti hipoglikemični, hiperkalijemični, bradikardični, hipotermični i u šoku, te zahtijevaju agresivnu stabilizaciju i intenzivnu skrb. Terapija Addisonijanske krize uključuje tekućinsku terapiju (prva i najvažnija), a tekućina koja se preporučuje je fiziološka otopina u koncentraciji od 20 do 40 ml/kg/h prva dva do tri sata te se kasnije može smanjiti na 5 ml/kg/h temeljem praćenja kliničkih znakova i hidracijskog statusa pacijenta. Koloidne otopine također su indicirane u slučaju izražene hipovolemije i

hipotenzije. U stabilizaciji pacijenata u stanju Addisonijanske krize aplicira se deksametazon 0,5 do 1 mg/kg iv. Deksametazon je lijek izbora jer ne interferira s rezultatima ACTH-stimulacijskog testa, pa ne odgađa dijagnostički postupak dok se u slučaju primjene prednizolona u terapiji treba pričekati sa dijagnostikom 24 sata. Brzodjelujući, vodotopivi glukokortikoidi kao što su hidrokortizon natrijev sukcinat, hidrokortizon hemiskucinat, hidrokortizon fosfat i prednizolon natrijev sukcinat mogu interferirati s rezultatima ACTH testa te ih se ne preporučuje davati prije provođenja ACTH stimulacijskog testa (Couto i sur., 2014.). U slučaju hipoglikemije može se intravenski ili peroralno aplicirati 5%-tna dekstroza. Natrijev bikarbonat rijetko je indiciran i ovisi o acidobaznom statusu pacijenta. Pacijenti u Addisonijanskoj krizi obično imaju blagu metaboličku acidozu koja se može regulirati tekućinskom terapijom. U slučaju jake metaboličke acidoze te kada je koncentracija bikarbonata u krvi snižena na manje od 12 mmol/L indicirana je primjena bikarbonata. Količina bikarbonata koja se daje se izračunava prema formuli: težina životinje x 0,5 x bazni deficit. Jedna četvrtina izračunate doze daje se intravenski kroz 6 do 8 sati. Terapija natrijevim bikarbonatom pomaže u korigiranju metaboličke acidoze te snižava koncentraciju kalija u krvi. Intracelularno povlačenje kalija nakon aplikacije bikarbonata u kombinaciji sa tekućinskom terapijom i poboljšanjem renalne perfuzije dovodi do efektivnog smanjenja koncentracije kalija u krvi što je vidljivo i na elektrokardiogramu. Hiperkalemični učinak na miokard moguće je ublažiti s intravenskim protokolom inzulina i glukoze. Alternativno, moguće je koristiti intravenozno kalcijev klorid ili kalcijev glukonat. Pacijenti s potvrđenim sekundarnim hipoadrenokorticizmom zahtijevaju samo glukokortikoid (prednizon 0,1-0,2 mg / kg / dan). Pacijenti u Addisonijanskoj krizi zahtijevaju 24-satnu njegu i stalni nadzor. Nakon stabilizacije takvih pacijenata pristupa se dugotrajnoj terapiji hipoadrenokorticizma.

Kako bi se pacijenti sa hipoadrenokorticizmom dugoročno stabilizirali potrebna je terapija sintetskim mineralkortikoidima i/ili glukokortikoidima (Couto i sur., 2014.). Oralnu suplementaciju lijekova treba započeti kada su pacijenti stabilizirani, kada više ne povraćaju i imaju dobar apetit (Scott-Moncrieff, 2015.). Preferirana mineralkortikoidna terapija zasniva se na suplementaciji injekcijskog dezoksikortikosteron pivalata (DOCP-Percorten V, Novartis, corp.) koji se polako oslobađa brzinom od 1mg/dan. Početna doza je 2,2 mg/kg tjelesne mase intramuskularno ili potkožno svakih 25 dana. Doza se dalje prilagođava ovisno o koncentraciji elektrolita koja se mjeri 12-ti do 25-ti dan nakon prve dvije do tri doze DOCP-a (Couto i sur., 2014.). Ako pas ima hiponatrijemiju ili hiperkalijemiju 12-tog dana, sljedeću dozu potrebno je povećati za 10%. Ako je koncentracija elektrolita normalna 12-tog dana, a 25-tog dana je

abnormalna, interval između dviju doza treba smanjiti za 48 sati. Dezoksikortikosteron pivalat je učinkovit u normalizaciji koncentracije elektrolita u krvi. Jedina nuspojava nakon primjene toga lijeka su poliurija i polidipsija. Većina pasa uz terapiju DOCP-om prima i nisku dozu glukokortikoida 0,25mg/kg svakih 12 sati. Problemi prilikom liječenja pasa sa DOCP-om su troškovi liječenja te posjete veterinaru svakih mjesec dana. Kada se koncentracija elektrolita normalizira te kad pacijent više ne pokazuje kliničke znakove, doza DOCP-a se može smanjit za 10 %, a učestalost primjene na svakih 21 dan (1,5 mg/kg). Cilj terapije je pronaći najnižu dozu koja će pacijentu održavati normalnu koncentraciju elektrolita u krvi (Couto i sur., 2014.). U jednoj od studija provedenoj na psima sa hipoadrenokorticizmom potrebna doza DOCP-a za dobru kontrolu bolesti bila je od 0,8-3,4 mg/kg u rasponu aplikacije od 14 do 35 dana. Samo 6 pasa od 33, zahtijevalo je veću dozu DOCP-a od 2,2 mg/kg (Kintzer i Peterson, 1997.). Drugi najčešći lijek koji se koristi za suplementaciju mineralkortikoida je fludrokortizon acetat. Početna doza je 0,02 mg/kg peroralno na dan podijeljena u dvije doze. Daljnje podešavanje doza ovisi o koncentraciji elektrolita koji se mjere svakih jedan do dva tjedna (Couto i sur., 2014.). U istraživanju provedenom na 190 pasa potrebna doza fludrokortizona za kontrolu kliničkih znakova kretala se od 0,01 do 0,08 mg/kg na dan (Kintzer i Peterson, 1997.). Glavni nedostatci oralne primjene fludrokortizona uključuju širok raspon u dozama potrebnim za održavanje koncentracije elektrolita u serumu; razvoj poliurije, polidipsije i inkontinencije kod nekih pasa (vjerojatno izazvane glukokortikoidnom aktivnošću ovog lijeka); otpornost na učinke lijeka u nekim slučajevima; i trajna blaga hiperkalemija i hiponatrijemija kod nekih pacijenata. Na nedjelotvornost fludrokortizon acetata treba sumnjati kada vlasnici pacijenata ne primjećuju poboljšanje unatoč terapiji, te kod ustrajne hiponatrijemije i hiperkalemije unatoč visokim dozama mineralokortikoida. Istodobno davanje peroralnih soli (kuhinjske soli) može pomoći u ublažavanju elektrolitskih poremećaja kod pasa i mačaka u kojima terapija fludrokortizon acetatom nije potpuno učinkovita (Couto i sur., 2014.). U dugotrajnom liječenju hipoadrenokorticizma moguća je primjena hidrokortizon acetata. Primjena tog lijeka jeftinija je u odnosu na DOCP ili fludrokortizon. Nažalost, omjer mineralkortikoidne i glukokortikoidne aktivnosti mu je 1:1, tako da je potrebno primijeniti prekomjernu količinu glukokortikoida kako bi se zadovoljila terapijska količina mineralkortikoida što može dovesti do ijatrogenog hiperadrenokorticizma (Scott-Moncrieff, 2015.).

Glukokortikoidna terapija indicirana je kod svih pasa sa primarnim hipoadrenokorticizmom. Prednizon se daje u početnoj dozi od 0,25 mg/kg dnevno podijeljeno u dvije doze peroralno. Doza glukokortikoida smanjuje se kroz jedan do dva mjeseca do najniže doze pri kojoj nisu prisutni klinički znakovi (Couto i sur., 2014.). U studiji provedenoj na 205

pasa doza prednizona koja se koristila za liječenje kretala se od 0,05-0,4 mg/kg/dan (Kintzer i Peterson, 1997.). Tijekom terapije glukokortikoidima treba imati u vidu da se doza mora povećati za vrijeme stresnih stanja životinje, operacija te nekih drugih sistemskih bolesti ne vezanih za hipoadrenokorticizam. U vrijeme očekivanog stresa dozu glukokortikoida potrebno je udvostručiti (Couto i sur., 2014.). Primjena prednizona može se u potpunosti prekinuti u 50% pasa liječenih fludrokortizonom, zbog njegove intrinzične glukokortikoidne aktivnosti. Nasuprot tome DOCP nema glukokortikoidnu aktivnost te je psima liječenim DOCP-om potrebna terapija prednizonom (svakodnevno ili svaki drugi dan) (Scott-Moncrieff, 2015.). Najčešći razlog perzistiranja kliničkih znakova unatoč terapiji je neodgovarajuća doza glukokortikoida (Couto i sur., 2014.).

1.6. PROGNOZA

Prognoza Addisonove bolesti u pasa je izvrsna (Couto i sur., 2014.). U istraživanju provedenom na 205 pasa oboljelih od hipoadrenkorticizma, medijan vremena preživljavanja bio je 4,7 godina (raspon je bio od 7 dana do 11,8 godina) (Kintzer i Peterson, 1997). Čimbenici kao što su dob, pasmina, spol i tjelesna težina nisu značajno utjecali na vrijeme preživljavanja pasa (Scott-Moncrieff, 2015.). Vlasnike pacijenata potrebno je upoznati sa bolesti te je izrazito bitna njihova posvećenost liječenju. Ako je komunikacija između veterinara i vlasnika dobra te se provode redovite kliničke kontrole i korekcija terapije, pacijenti sa hipoadrenokorticizmom mogu imati normalan i kvalitetan život (Couto i sur., 2014.). Međutim, ponekad visoka cijena liječenja i suplementacije mineralkortikoida kod velikih pasmina pasa navodi vlasnike na odluku da se pacijent eutanazira (Scott-Moncrieff, 2015.).

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi pojavnost, metode dijagnostike, liječenja te ishod pacijenata s hipoadrenokorticizmom na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta u Zagrebu.

2. MATERIJALI I METODE

Za potrebe ovog istraživanja korišteni su podatci iz arhive Klinike za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Podatci su bili prikupljeni od ukupno 14 pasa kojima je na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, dijagnosticiran hipoadrenokorticizam, u razdoblju od 30. studenog 2005. do 24. kolovoza 2018. godine (neovisno o tome jesu li prethodno već zaprimljeni/liječeni drugdje). U istraživanje je bilo uključeno 6 mužjaka i 8 ženki različitih dobnih kategorija.

Podatci su uključivali pasminu, spol, dob, tjelesnu masu, trajanje simptoma do postavljanja dijagnoze hipoadenokorticizma, vremenski period od postavljanja sumnje na Addisonovu bolest do početka adekvatne terapije, anamnezu, nalaze kliničkih pregleda, nalaze hematoloških i biokemijskih pretraga, ultrazvučne i rendgenološke nalaze, terapijske postupke, vrijeme koje je bilo potrebno za stabilizaciju pacijenata i ishod.

Uzorci krvi uzimani su iz *venae cephalice antebrachii* za hematološke pretrage u epruvete s kalij-etilendiaminotetraoctenom kiselinom (EDTA) i obrađeni upotrebom hematološkog aparata Horriba ABX Hematology Analyser, Diagnostics, Montpellier, Francuska, te za biokemijske pretrage u epruvete bez antikoagulansa i analizirani upotrebom uređaja Olympus Diagnostica GMBH, Hamburg, Njemačka. Od biokemijskih parametara u istraživanju su analizirani sljedeći: ureja (mmol/L), kreatinin (µmol/L), ALT-alanin aminotransferaza (U/L), AST-aspartat aminotransferaza (U/L), AP- alkalna fosfataza (U/L), CK-kreatin kinaza (U/L), bilirubin (mmol/L), kolesterol (mmol/L), trigliceridi (mmol/L), CRP-can (mg/L), ukupni proteini (g/L), albumini (g/L), glukoza (mmol/L), natrij (mmol/L), kalij (mmol/L) te omjer natrija i kalija.

ACTH stmulacijski test proveden je u svih 14 pasa (prema ranije opisanom postupku, str. 14) uz određivanje koncentracije bazalnog i stimuliranog kortizola u akreditiranom veterinarskom laboratoriju (Synlab, München, Njemačka; Laboklin, Bad Kissingen, Njemačka), a jednom psu je određena i koncentracija endogenog ACTH u veterinarskom akreditiranom laboratoriju (Synlab, München, Njemačka).

Ultrazvučna dijagnostika pacijenata rađena je na uređaju MyLabTM 40, Esaote, Italy.

Rendgenski uređaj kojim su rađena snimanja pacijenata bio je Eichermeyer EDR HP (IMD Geneators s.r.l.. Italy), a digitalna obrada i distribucija uređajem : Agfa CR 30-X (Agfa, Japan).

Svi su psi liječeni tekućinskom terapijom (najčešće fiziološkom otopinom). Terapija deksametazonom primjenjena je u 64%, dok je 36% liječeno prednizolonom kao inicijalnim kortikosteroidnim pripravkom. U nastavku liječenja svim psima je ordiniran prednizolon peroralno. Suplementacija mineralokortikoida provedena je fludrokortizonom u 64%, te dezoksikortikosteron pivalatom u preostalih 36%.

Deskriptivna statistika izrađena je uobičajenim statističkim metodama u programu Statistica (Statistica 8 for Windows, StatSoft Inc.). Prosječne vrijednosti prikazane su kao medijan ± dvije standardne devijacije.

3. REZULTATI

Istraživanu skupinu činilo je 43% mužjaka i 57% ženki (Slika 7.). Od ukupnog broja pasa sa hipoadrenokorticizmom 29% su bili križanci, a 71% činili su čistokrvni psi (pudli, američki golokoži pas, crveni irski seter, chihuahua, bernski planinski pas, njemački ovčar, švicarski bijeli ovčar) (Slika 8.). Od ukupnog broja pasa s Addisonovom bolesti 29% bili su pudli (Slika 9.). Rezultati kliničkog pregleda i laboratorijskih pretraga krvi prikazani su u tablicama 2 – 6. Broj eozinofila (koji nije prikazan u tablici 5.) kretao se unutar referentnih vrijednosti (2-10%) kod svih pasa uključenih u istraživanje.



Slika 7. Zastupljenost spolova u pasa s hipoadrenokorticizmom

U istraživanoj skupini dob i tjelesna masa bile su izrazito varijabilne (tablica 2.). Najučestaliji klinički znakovi bili su od strane probavnog sustava (tablica 3.).



Slika 8. Pasminska zastupljenost u istraživanoj skupini



Slika 9. Zastupljenost pasmine pudl u pasa sa hipoadrenokorticizmom

Tablica 2. Dob i tjelesna masa u istraživanoj skupini

	Raspon	Medijan ± 2sd
DOB (MJESEC)	12-144	36± 79.66
TJELESNA MASA (KG)	2.7-56	21.35±29.34

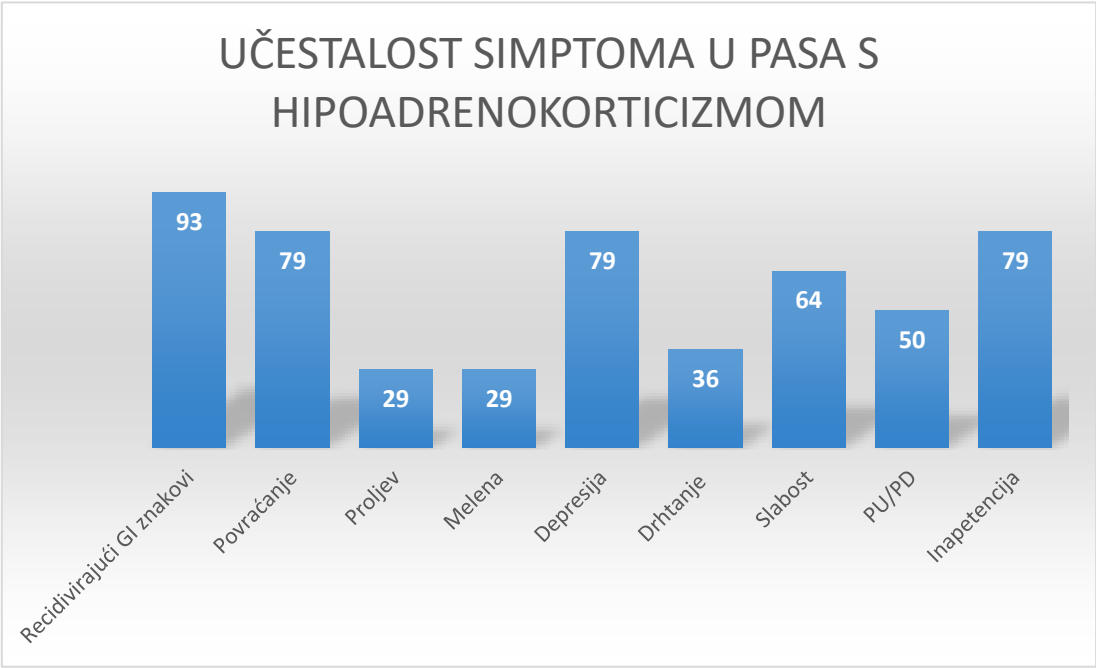
2 sd – dvije standardne devijacije

Tablica 3. Učestalost simptoma u pasa s hipoadrenokorticizmom

SIMPTOMI I KLINIČKI ZNAKOVI	POJAVNOST (%)
Recidivirajući GI znakovi	93
Povraćanje	79
Depresija	79
Inapetencija	79
Slabost	64
PU/PD	50
Drhtanje	36
Proljev	29
Melena	29

GI- gastro intestinalni, PU/PD – poliurija/polidipsija

Obzirom na vrijednosti trijasa pri zaprimanju 14% pasa bilo je bradikardično, a 36% hipotermično (tablica 4.).



Slika 10. Učestalost simptoma u pasa s hipoadrenokorticizmom

Tablica 4. Vrijednosti trijasa kod pasa s hipoadrenokorticizmom

	Fiziološke vrijednosti	**Raspon**	**Medijan ± 2sd**	**↑ (%)**	**↓ (%)**	**√ (%)**
T (˚C)	37.5-38.5	35.6-39.4	37.8±2.56	21	36	43
B (o/min)	60-120	30-140	100±60.52	14	14	72
D (u/min)	10-30	8-36	20±16.67	14	7	79

T – tjelesna temperatura, B – frekvencija bila, o/min – otkucaji u minuti, D – frekvencija disanja, u/min – udisaji u minuti, ↑- udio pasa sa povišenim vrijednostima, ↓ - udio pasa sa sniženim vrijednostima, √ - udio pasa sa fiziološkim vrijednostima. 2sd – dvije standardne devijacije

Rendgenološkom pretragom u 29% slučajeva ustanovljena je mikrokardija i cirkulatorni kolaps, a u 14% gastroenteritis, dok je u preostalih 57 % rendgenološki nalaz bio nespecifičan. Ultrazvučnom pretragom u 64% pasa uočene su stanjene i izdužene nadbubrežne žlijezde.

Tablica 5. Promjene u krvnoj slici u pasa s hipoadrenokorticizmom

Parametar		**Referentne vrijednosti**	**Raspon**	**Medijan ± 2sd**	**↑ (%)**	**↓ (%)**	**√ (%)**
E [x 10^{12}/L]		5.5-8.5	5-8.8	7.05± 2.91	21	21	58
Hb [g/L]		120-180	108-207	169.5 ±69.85			
HMT [%]		37-55	31-61	47 ±20.26			
L [x 10^{9}/L]		6-17	5.1-24.8	8.7± 10.62	7	7	86
T [x 10^{9}/L]		200-700	114-471	339.5± 228.14	0	14	86
DKS	**Sg [%]**	60-77	42-84	66.5 ±28.80	14	36	50
	Nsg [%]	-1	1-4	3±3.06	14	0	86
	Limf [%]	12-33	6-46	27 ±25.30	36	7	57
	Mono [%]	3-10	1-10	4 ±6.41	0	21	79

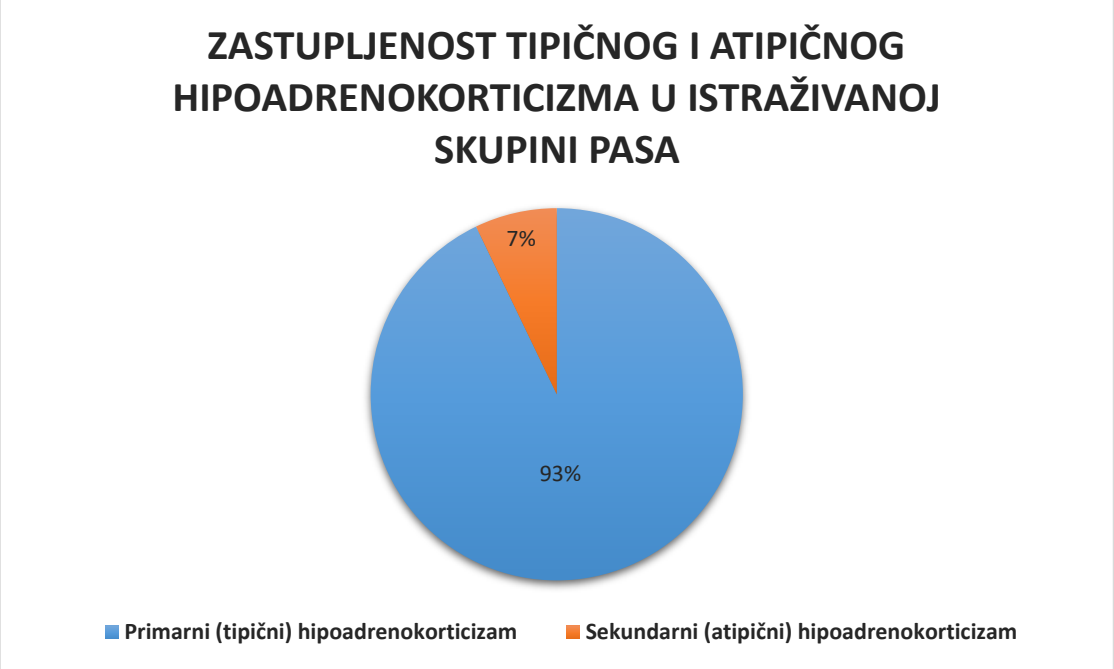
↑- udio pasa sa povišenim vrijednostima istraživanih parametara, ↓ - udio pasa sa sniženim vrijednostima istraživanih parametara, √ - udio pasa sa fiziološkim vrijednostima istraživanih parametara, E – broj eritrocita, Hb – koncentracija hemoglobina, HMT – hematokrit, L – ukupni broj leukocita, T –broj trombocta, DKS – diferencijalna krvna slika, Sg – udio segmentiranih neutrofila, Nsg – udio nesegmentiranih neutrofila, Limf – udio limfocita, Mono – udio monocita

Tablica 6. Biokemjski nalazi krvi u pasa s hipoadrenokorticizmom

Parametar	**Referentne vrijednosti**	**Raspon**	**Medijan ± 2sd**	**↑ (%)**	**↓ (%)**	**√ (%)**
Ur [mmol/L]	3.3-8.3	4.3-51.3	29.5± 29.85	86	0	14
Kre [μmol/L]	44-140	73-675	168± 402.43	57	0	43
Chol [mmol/L]	3.5-7.1	1.6-8.3	4 ±4.54	14	21	64
GUK [mmol/L]	3.6-6.5	1.7-5.9	4.8± 2.77	0	21	79
AST [U/L]	-82	23-1195	83±794.76	29	0	71
ALT [U/L]	-88	28-185	47± 89.55	14	0	86
AP [U/L]	20-156	10-241	26.5± 109.27	7	14	79
Pr [g/L]	55-75	51-76	68 ±16.71	7	7	86
Alb [g/L]	26-33	17-36	30 ±12.71	29	29	43
Na [mmol/L]	140-155	117-154	128.5± 21.69	0	79	21
K [mmol/L]	3.6-5.8	4-10.5	7.25 ±3.68	79	0	21
Na/K	27:1-40:1	12.2857-3	18.1247±14.35	0	79	21

Ur – koncentracija ureje, Kre – koncentracija kreatinina, Chol – koncentracija holesterola, GUK – koncentracija glukoze, AST – aktivnost aspartat aminotransferaze, ALT – aktivnost alanin aminotranferaze, Ap – aktivnost alkalne fosfataze, Pr – koncentracija ukupnih proteina, Alb – koncentracija albumina, Na – koncentracija natrija, K – koncentracija kalija, Na/K – omjer natrija kalija, ↑ - udio pasa sa povišenim vrijednostima istraživanih parametara, ↓ - udio pasa sa sniženim vrijednostima istraživanih parametara, √ - udio pasa sa fiziološkim vrijednostima istraživanih parametara

Rezultati ACTH-stimulacijkog testa pokazali su kod svih pasa nemjerljivo niske vrijednosti bazalnog i stimuliranog kortizola. Koncentracija endogenog ACTH (provedena u jednog psa) bila je također nemjerljivo niska. Temeljem rezultata u trinaest pasa (93%) postavljena je dijagnoza primarnog (tipičnog) hipoadrenokorticizma, a u samo jednom slučaju (7%) sekundarnog (atipičnog) hipoadrenokorticizma (slika 11.). U dekompenziranom hipovolemijskom šoku nalazilo se 6 (43%) pasa. Trajanje simptoma do provedbe ACTH-stimulacijskog testiranja kretalo se od 2 – 2190 (10±1195,5) dana), a vremenski period od postavljanja sumnje na hipoadrenokorticizam do postavljanja dijagnoze i početka adekvatne terapije iznosio je 0 - 11 dana (3,5±8,3). U svih je pasa nakon uvođenja terapije ishod bio povoljan.



Slika 11. Zastupljenost tipičnog i atipičnog hipoadrenokorticizma u istraživanoj skupini pasa

4. RASPRAVA

U ovom istraživanju uočene su podudarnosti u skupini pasa oboljelih od Addisonove bolesti u usporedbi s podatcima iz literature obzirom na širok raspon dobi (Peterson i sur., 1996), povećan udio ženki (57% u ovom istraživanju) i pasminsku predominaciju pudli (Scott-Moncrieff, 2015).

U 93% pasa zabilježeni su (različiti) recidivirajući simptomi od strane probavnog sustava, od kojih se u 78% slučajeva javljali povraćanje i inapetencija, dok su proljev i melena zabilježeni u 28% slučajeva. Slabost je uočena u 64% pasa. Kako se radi o nespecifičnim simptomima od kojih ni jedan nije patognomoničan za hipoadrenokorticizam, postavljanje dijagnoze predstavlja veliki izazov za kliničara. Naime, nerjetko se dešava da se u pacijenata s navedenim gastrointestinalnim simptomima, pogotovo ako nisu izraziti, ne postavi niti sumnja na mogući hipoadrenokorticizam sve dok bolest ne uzme maha. Iz navedenog se dade zaključiti da bi u pacijenata s epizodičnom pojavom gastrointestinalnih simptoma koji povoljno reagiraju na potpornu terapiju tekućinama trebalo na listu diferencijalnih dijagnoza, između ostalog, uvrstiti i hipoadrenokorticizam (Scott-Moncrieff, 2015).

U dekompenziranoj fazi hipovolemičnog šoka zaprimljeno je 43 % pasa, a 36% je bilo hipotermično u trenutku zaprimanja.

Bradikardija je zabilježena u samo 14% što je očekivani nalaz kompatibilan s hiperkalemijom koja je česta u pacijenata s hipoadrenokorticizmom. Međutim, u većini je slučajeva (72%) zabilježena fiziološka frekvencija bila iz čega proizlazi da odsustvo bradikardije ne smije odvratiti kliničara od sumnje na hipoadrenokorticizam. Ostali simptomi koji se mogu javljati u pasa sa hipoadrenokorticizmom su raznoliki i vrlo često neprimjetni.

U ovom istraživanju zabilježena je anemija u 21% pasa, neutrofilija u 14%, te limfocitoza u 36%. Navedene promjene zabilježene su i u dosadašnjim istraživanjima (Scott-Moncrieff, 2015), međutim nalazi hematoloških pretraga općenito se nisu pokazali relevantnima u dijagnostici hipoadrenokorticizma. Najčešća odstupanja u biokemijskim parametrima bila su povišena koncentracija ureje (86%) i kreatinina (57%) koji su u pasa s hipoadrenokorticizmom posljedica hipovolemije, hipotenzije i smanjene renalne perfuzije. Međutim, važno je istaknuti da u ovakvih pacijenata, ukoliko bolest traje dugo i nije započeto adekvatno liječenje, može doći do sekundarnog oštećenja ili čak trajnog zatajenja bubrega (Scott-Moncrieff, 2015).

Jedna od mogućih promjena u biokemijskim nalazima pasa s Addisonovom bolesti je snižena koncentracija glukoze zbog manjka glukokortikoida. Hipoglikemija je zabilježena u različitim istraživanjima s udjelom sve do 30%, a u nekim slučajevima je koncentracija glukoze toliko niska da uzrokuje konvulzije (Levy, 1994; Syme i Scott-Moncrieff, 1998; Lifton i sur., 1996). Navedeno je u suglasnosti s rezultatima ovog istraživanja u kojem je hipoglikemija uočena u 21% pasa, a u jednog psa je izrazito niska koncentracija glukoze u krvi (1,7 mmol/L) uzrokovala konvulzije.

Pad koncentracije natrija uz porast koncentracije kalija tipični su nalaz kod primarnog hipoadrenokorticizma. U ovom istraživanju hiponatremija i hiperkalemija zabilježene su u 79% slučajeva. U istraživanju provedenom na 225 pasa s hipoadrenokorticizmom (Peterson i sur., 1996) hiperkalemija je zabilježena u 96% pasa, a hiponatremija u 81%. Na/K omjer, kao dijagnostički parametar u pasa s hipoadrenokorticizmom pokazao se donekle kontroverznim. Naime, razni autori su postavili različite granice Na/K omjera kao pokazatelje temeljite sumnje na Addisonovu bolest u pasa; primjerice Na/K omjer <24:1 (Adler i sur., 2007), te Na/K omjer <15-24:1 (Roth i Tyler, 1999). Međutim, ustanovilo se da i različita druga stanja dovode do smanjivanja Na/K omjera u jednakom ili čak većem opsegu od navedenog, primjerice: abdominalni ili torakalni izljevi, bubrežne bolesti, sepsa, kardiorespiratorne bolesti i invazija trihurisima (Roth i Tyler, 1999; Nielsen i sur., 2008). Tako se u jednom od istraživanja (Nielsen i sur., 2008) pokazalo da je samo 16,7% Na/K omjera < 27:1 uzrokovano Addisonovom bolesti, a 83,3% svim drugim bolestima. U ovom istraživanju 79% pasa imalo je Na/K omjer <27:1. Kako određeni dio pasa sa hipoadrenokorticizmom ima normalnu koncentraciju elektrolita uz posljedično normalan Na/K omjer (u ovom istraživanju 21%), kod takvih pacijenata potrebno je posumnjati na mogući sekundarni (atipični) hipoadrenokorticizam. Međutim, neki psi s primarnim hipoadrenokorticizmom u početku bolesti imaju normalne koncentracije elektrolita, a tek kasnije, ukoliko se bolest u međuvremenu ne liječi, dolazi do poremećaja njihovih koncentracija i pojave simptoma od strane narušenog Na/K omjera (Thompson i sur., 2007). Upravo zbog toga, jedini objektivni dokaz sekundarnog hipoadrenokorticizma je snižena koncentracija endogenog ACTH u serumu.

U ovom istraživanju udio pasa s hipoholesterolemijom (21%) bio je znatno viši od onog navedenog u literaturi (7%) (Scott-Moncrieff, 2015).

Smatra se da je hipoholesterolemija zajedno s hipoalbuminemijom (u ovom istraživanju 29%) prouzročena akutnom ishemijom gastrointestinalnog trakta (Adler i sur., 2007; Peterson i sur., 1996). Nesrazmjer između postotka hiperholesterolemije između ovog i ostalih istraživanja može se objasniti činjenicom da su svi psi u ovom istraživanju zaprimljeni mahom nakon brojnih recidivirajućih epizoda gastrointestinalnih poremećaja u akutnoj fazi gastroenteritisa te je udio pasa sa akutnom ishemijom probavnog sustava bio znatno veći nego u drugim istraživanjima. Navedenome u prilog govori i značajno veće prisustvo recidivirajućih gastrointestinalnih simptoma u našem istraživanju (93%) u usporedbi sa drugim sličnim istraživanjima (oko 50%) (Seth i sur., 2011).

Temeljem rezultata svih provedenih pretraga (klinički pregled, hematološke i biokemijske pretrage krvi, ACTH-stimulacijski test, određivanje koncentracije endogenog ACTH) u 13/14 pasa (93%) dijagnosticiran je primarni, a u 1/14 pasa (7%) sekundarni hipoadrenokorticizam. Trajanje simptoma do provedbe ACTH-stimulacijskog testa je bilo varijabilno, od 2 – 2190 dana i prosječno prilično dugo (10±1195,5) što ukazuje na činjenicu da hipoadrenokorticizam često biva previđen od strane veterinara tj. prerijetko uvršten u u listu mogućih diferencijalnih dijagnoza. Temeljem navedenog, razvidno je da bi se kod svih pasa s recidivirajućim probavnim poremećajima trebale provesti nužne pretrage (pr. određivanje koncentracija natrija i kalija) koje će pobuditi sumnju na hipoadrenokorticizam jer je ovo istraživanje pokazalo da čak 79% pasa s hipoadrenokorticizmom pokazuje odstupanja u navedenim nalazima. Međutim, kako su u 21% pasa zabilježene normalne vrijednosti natrija i kalija te njihovog omjera, kliničari trebaju imati na umu da i psi sa gastrointestinalnim simptomima bez poremetnji u koncentraciji elektrolita mogu bolovati od Addisonove bolesti. Shodno tome, preporučuje se također i češće provođenje ACTH-stimulacijskog testa u pasa s gastrointestinalnim simptomima kako bi se na vrijeme potvrdila dijagnoza i započelo promptno liječenje koje osigurava povoljni ishod.

5. ZAKLJUČCI

1. Hipoadrenokorticizam je relativno rijetka endokrinološka bolest u pasa.

2. Zbog varijabilne kliničke slike i nespecifičnih kliničkih i laboratorijskih promjena, hipoadrenokorticizam često biva zanemaren i izostavljen s liste diferencijalnih dijagnoza, a nerijetko i krivo proglašen nekom drugom bolešću (najčešće zatajenjem bubrega).

3. Ukoliko se pravovremeno dijagnosticira i promptno liječi, hipoadrenokorticizam ima izvrsnu prognozu.

4. Hipoadrenokorticizam koji nije pravovremeno prepoznat i liječen može dovesti do životno ugrožavajućih simptoma s posljedičnim uginućem.

5. Kod svih pasa s recidivirajućim probavnim poremećajima potrebno je prvotno odrediti koncentraciju natrija i kalija jer je poremećaj Na/K omjera jedna od najčešćih laboratorijskih značajki kod pasa s hipoadrenokorticizmom.

6. Izostanak poremećaja Na/K omjera ne isključuje hipoadrenokorticizam.

7. Konačna dijagnoza Addisonove bolesti u pasa temelji se na provođenju ACTH-stimulacijskog testa u slučaju primarnog oblika bolesti te određivanjem koncentracije endogenog ACTH u slučaju sekundarnog/atipičnog oblika.

6. POPIS LITERATURE

1. ADLER, J. A., J. K. DROBATZ, R. S. HESS (2007): Abnormalities of Serum Electrolyte Concentrations. In: Dogs with Hypoadrenocorticism. J. Vet. Intern. Med. 21, 1168-1173.

2. COUTO, C.G. I SUR., (2014): Hypoadrenocorticism. In: Small animal internal medicine, 5th edition, ELSEVIER MOBBY, St. Louis, Missouri, pp: 849-855

3. GVOZDIĆ D. (2012): Poremećaji funkcije kore nadbubrežne žlijezde. U: Patološka fiziologija domaćih životinja (Tatjana Božić, 2012.), 2 izdanje, Beograd, 2012, pp: 391-394

4. KINTZER P, PETERSON ME (1997): Treatment and long-term follow up of 205 dogs with hypoadrenocorticism. J Vet Intern Med. 1997;11:43-49.

5. LEVY, J. K. (1994): Hypoglycemic seizures attributable to hypoadrenocorticism in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. 204, 526-528.

6. LIFTON, S. J., L. G. KING, C.A. ZERBE (1996): Glucocorticoid deficient hypoadrenocorticism in dogs: 18 cases (1986-1995). J. Am. Vet. Med. Assoc. 209, 2076-2081.

7. MILINKOVIĆ-TUR S., M. ŠIMPRAGA (2017): Nadbubrežne žlijezde. U: Fiziologija domaćih životinja, Naklada Slap, Zagreb, pp: 243-249

8. NIELSEN, L., R. BELL, A. ZOIA, D. J. MELLOR, R. NEIGER, I. RAMSEY (2008): Low ratios of sodium to potassium in the serum of 238 dogs. Vet. Rec. 162, 431-435.

9. PETERSON, M. E., P. P. KINTZER, P. H. KASS (1996): Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). J. Am. Vet. Med. Assoc. 208, 85-91.

10. RIJNBERK, A., S. GALAC, CLAUDIA E. REUSCH, HANS S. KOOISTRA (2010): Adrenals, Adrenocortical insufficiency. In: Clinical Endocrinology of Dogs and Cats, 2nd edition (AD RIJNBERK, HANS S. KOOISTRA., 2010), Schluetersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Hans-Blocker-Allee 7, 30173 Hannover, Germany, pp: 39-110

11. S. HESS REBECKA (2017): Hypoadrenocorticism. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8th edition (STEPHEN J. ETINGER, EDWARD C. FELDMAN, ETIENNE COTE ., 2017), Elsevier, Amsterdam, pp: 4423-4435

12. SCHAER M. (2017): Hypoadrenocorticism. In: Clinical Signs in Small Animal Medicine, 2nd edition, CRC PRESS, Boca Raton, Florida, SAD, pp: 279

13. SCHAER M., FREDERIC G. (2016): Clinical Medicine of the Dog and Cat, 3rd edition, CRC PRESS, Boca Raton, Florida, SAD, pp: 414-419

14. SCOTT-MONCRIEFF, J. C. R. (2010): Hypoadrenocorticism. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat. (Ettinger, S. J., E. C. REBECKA S. Feldman, Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp: 1847-1857.

15. SCOTT-MONCRIEFF, J. C. R. (2015): Hypoadrenocoricism. In: Canine And Feline Endocrinology. (Feldman, E. C., R. W. Nelson, C. E. Reusch, J. C. Scott-Moncrieff Eds.), Elsevier, Saunders, St. Louis, pp: 485-516.

16. SETH, M., K. J. DROBATZ, D. B. CHURCH, R. S. HESS (2011): White Blood Cell Count and the Sodium to Potassium Ratio to Screen for Hypoadrenocorticism in Dogs. J. Vet. Intern. Med. 25, 1351-1356.

17. SYME, H. M., J. C. SCOTT-MONCRIEFF (2008): Chronic hypoglycaemia in a hunting dog clue to secondary hypoadrenocorticism. J. Small Anim. Pract. 39, 348-351.

18. THOMPSON, A.L., J.C. SCOTT-MONCRIEFF, J.D. ANDERSON (2007): Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). J. Am. Vet. Med. Assoc. 230, 1190-1194.

19. WENGER M, MELLER C, KOOK PH, I SUR., (2010.): Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrencoriticism or mimicking disease. VetRec. 2010;167:207-210.

7. SAŽETAK

Hipoadrenokorticizam (Addisonova bolest) je rijedak endokrinološki poremećaj koji nastaje zbog djelomičnog ili potpunog gubitka funkcije kore nadbubrežne žlijezde. Klinička slika hipoadrenokorticizma je promjenjiva i karakterizirana oscilacijama u pojavnosti i jačini simptoma koji su nespecifični a mogu uključivati znakove od strane gotovo svih organskih sustava. Upravo zbog toga Addisonova bolest se često i lako može previdjeti od strane kliničara, odnosno biti pogrešno protumačena nekom drugom bolešću zbog čega se u literaturi često naziva «the great pretender» (veliki varalica).

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati arhivske podatke pasa kojima je dijagnosticiran hipoadrenokorticizam na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, te utvrditi pojavnost, metode dijagnostike, liječenja te ishod bolesti.
Detaljnom analizom arhivskih podataka «Vef. Protokola» od 30. studenog 2005. do 24. kolovoza 2018. godine izdvojeno je ukupno četrnaest pasa s hipoadrenokorticizmom od kojih je u 13 (93%) dijagnosticiran primarni, a u jednog pasa (7%) sekundarni oblik.
Istraživanu skupinu činilo je 8 ženki (57%) i 6 (43%) mužjaka, a najučestalija pasmina su bili pudli (29%). U 93% pasa zabilježeni su različiti recidivirajući gastrointestinalni simptomi, od kojih su najčešći bili povraćanje i inapetencija s učestalosti od 78%.

Nalazi hematoloških parametara bili su nespecifični, dok su najčešća odstupanja u biokemijskim nalazima bila su povišena koncentracija ureje (86%) i kreatinina (57%), te hiponatremija i hiperkalemija (79%), a većina pacijenata (79%) imala je Na/K omjer <27:1. U svih je pasa nakon uvođenja terapije ishod bio povoljan. Zabilježeni rezultati u suglasnosti su sa dosadašnjim literaturnim podatcima o Addisonovoj bolesti u pasa.

Trajanje simptoma do provedbe ACTH-stimulacijskog testa pokazalo se izrazito varijabilnim (2–2190 dana) i prosječno prilično dugim (10±1195,5), dok je vremenski period od postavljanja sumnje na hipoadrenokorticizam do postavljanja dijagnoze i početka adekvatne terapije iznosio od 0 - 11 dana (3,5±8,3). Iz navedenog proizlazi da se hipoadrenokorticizam, usprkos relativno jednostavnim i brzim dijagnostičkim mogućnostima, i dalje prerijetko uvrštava u listu mogućih diferencijalnih dijagnoza te je broj pacijenata koji bivaju dijagnosticirani tek po razvoju dramatičnih simptoma od strane hipovolemičnog šoka uslijed Adisonijanske krize razmjerno velik (43%). Stoga je kod svih pasa s recidivirajućim probavnim poremećajima nužno prvenstveno provesti pretrage koje će pobuditi sumnju na

hipoadrenokorticizam (pr. određivanje koncentracija natrija i kalija). Također, kako dio pasa s hipoadrenokorticizmom ne pokazuje odstupanja u koncentraciji elektrolita, preporučuje se češće provođenje ACTH-stimulacijskog testiranja u pasa s gastrointestinalnim simptomima kako bi se na vrijeme potvrdila dijagnoza i započelo promptno liječenje koje osigurava povoljni ishod.

Ključne riječi: hipoadrenokorticizam u pasa, Addisonova bolest, ACTH- stimulacijski test

8. SUMMARY

Clinical characteristics of hypoadrenocorticism in dogs-clinical cases

Hypoadrenocorticism (also known as Addison's disease) is a rare endocrine disorder which occurs because of the partial or total loss of function of the cortex of the adrenal gland. The clinical manifestation of hypoadrenocorticism is varied and is characterized by oscillations in the incidence and strength of symptoms which are non-specific, and can include simptoms caused by almost every organ system in the body. As a result of this, Addison's disease is easily overlooked by clinicians, that is, it can be wrongly interpreted as another disease, which is why it is known in literature as 'the Great Pretender'.

The goal of this study was to analize arhived data about dogs who have been diagnosed with hypoadrenocorticism at the Clinic of Internal Diseases of the Veterinary Faculty in Zagreb, and determine the incidence, methods of diagnosis, therapy and outcome of the disease.

With the detailed analysis of arhived data 'Vef. protokoli' from the 30th of December 2005 to the 24th of August 2018, there have been isolated 14 dogs in total with hypoadrenocorticism, of which 13 (93%) dogs have been diagnosed with the primary form and 1 (7%) dog with the secondary form.

The researched group is made up of 8 (57%) females and 6 (43%) males, with the most common breed being poodles (29%). In 93% of dogs, there have been various recurrent gastrointestinal symptoms noted, of which vomiting and inappetence have been the most common with a prevalence of 78%.

The results of haematological findings have been non-specific, while the most common deviations in biochemical findings have been a higher level of urea (86%) and creatinine (57%), hyponitraemia and hyperkalemia (79%), and most patients (79%) had a Na/K ratio of <27:1. In all of the dogs , after the administration of therapy, the outcome was postive. These recorded results are in agreement with literature data about Addison's disease in dogs thus far.

The length of time from the duration of symptoms to the execution of the ACTH-stimulation test has shown to be pronouncedly variable (2-2190 days), and rather long on average (10±1195,5), while the time period from the moment of suspicion that it could be hypoadrenocorticism to the moment of concrete diagnosis and the beginning of adequate

therapy, was 0-11 days (3,5±8,3). From this we can assume that hypoadrenocorticism, notwithstanding its relatively quick and easy diagnostic potential, is still too rarely included in the list of potential differential diagnoses. The number of patients who are diagnosed only when they are showing dramatic symptoms such as hypovolemic shock while in Addisionian crisis is rather large (43%). Therefore, in all dogs with recurrent digestive disorders it is necessary to first conduct tests that will awaken a suspicion that it could be hypoadrenocorticism (such as determining the concentrations of sodium and potassium). In addition to this, as a percentage of dogs with hypoadrenocorticism don't show deviations in electrolites, it is recommended that the ACTH-stimulation test is done more frequently in dogs with gastrointestinal problems so that a diagnosis can be established on time and so that therapy can start promptly, which ensures a better outcome.

Keywords: hypoadrenocorticism in dogs, Addison's disease, ACTH-stimulation test

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 22. svibnja 1993. godine u Zagrebu, Republika Hrvatska. Pohađala sam osnovnu školu „Mate Lovraka“ u Zagrebu te sam nakon završetka osnovnoškolskog obrazovanja upisala XII. Gimnaziju. Maturirala sam 2012. godine, kada sam upisala integrirani preddiplomski i diplomski studij veterinarske medicine na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija bila sam demonstrator na Zavodu za anatomiju, histologiju i embriologiju iz kolegija Anatomija s organogenezom domaćih životinja I, II i III. Isticala sam se marljivošću, radom i odličnim uspjehom. Težinski prosjek ocjena s kojim završavam studij je 4,75. Dobitnica sam stipendije Sveučilišta u Zagrebu za 2013./2014. i 2014./2015. godinu, 5 nagrada za izvrstan uspjeh na studiju i Dekanove nagrade.

.