Poremećaji funkcije nadbubrežne žlijezde pasa i mačaka

Pater, Pietro Rudolph

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:178:659115

Rights / Prava: In copyright

Download date / Datum preuzimanja: 2020-11-08

Repository / Repozitorij:

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

Poremećaji funkcije nadbubrežne žlijezde pasa i mačaka

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.
Diplomska rad izrađena je u Zavodu za patološku fiziologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Predstojnica Zavoda za patološku fiziologiju: prof. dr. sc. Nina Poljičak Milas

Mentorica rada:

doc. dr. sc. Romana Turk

Članovi povjerenstva za izradu diplomskog rada:

1. izv. prof. dr. sc. Mirna Robić
2. doc. dr. sc. Romana Turk
3. doc. dr. sc. Maja Belić
4. prof. dr. sc. Nina Poljičak Milas (zamjena)
Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Romani Turk na iskazanom povjerenju i pruženoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala svim mojim prijateljima na zajedničkim uspomenama koje smo stekli.

Veliko hvala mojim roditeljima Igei i Rudolfu na ljubavi koju mi pružaju kroz život.

Pietro
# SADRŽAJ

1. UVOD ............................................................................................................................................. 1
2. GRAĐA I FUNKCIJA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE .................................................................. 2
3. POREMEĆAJI LUČENJA HORMONA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE ......................................... 6
   3.1. Hipoadrenokorticizam (Addisonova bolest) .................................................................. 6
   3.2. Hiperadrenokorticizam (Cushingova bolest) ................................................................. 10
   3.3. Hipoaldosteronizam ........................................................................................................ 18
   3.4. Hiperaldosteronizam ....................................................................................................... 19
4. PATOLOŠKI PROCESI U NADBUBREŽNOJ ŽLIJEZDI ....................................................... 22
   4.1. Kongenitalna adrenalna hiperplazija .............................................................................. 22
   4.2. Adrenokortikalna krvarenja .......................................................................................... 23
   4.3. Adrenalitis ...................................................................................................................... 23
5. TUMORI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE .................................................................................... 24
   5.1. Kortikalni adenom i karcinom ....................................................................................... 24
   5.2. Feokromocitom ............................................................................................................... 25
6. ZAKLJUČCI .................................................................................................................................... 29
7. SAŽETAK ....................................................................................................................................... 31
8. SUMMARY ................................................................................................................................. 32
9. LITERATURA ........................................................................................................................... 33
10. ŽIVOTOPIS ............................................................................................................................... 39
1. UVOD

Nadbubrežne žlijezde imaju iznimno važnu ulogu u održavanju hormonske ravnoteže i homeostaze. Pozitivnom i negativnom povratnom spregom preko osovine hipotalmus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda regulira se lučenje hormona nadbubrežne žlijezde. Poremetnja u radu bilo koje žlijezde koja je dio te osovine dovodi do hormonskog disbalansa koji pokreće kaskadu drugih metaboličkih poremećaja u tijelu, koji za posljedicu mogu imati širok raspon kliničkih znakova.

Poremećaji u funkciji nadbubrežne žlijezde mogu se očitovati kao hiperfunkcija ili hipofunkcija nadbubrežne žlijezde. Cushingov sindrom i hiperaldosteronizam nastaju zbog hiperfunkcije nadbubrežne žlijezde, dok hipofunkcija nadbubrežne žlijezde uzrokuje Addisonovu bolest. Izuzetno je važno precizno postaviti dijagnozu kako bi ako je moguće, uklonili uzrok poremećaja funkcije nadbubrežne žlijezde. Poremećaji funkcije nadbubrežne žlijezde pripadaju jednim od najčešćih endokrinoloških poremećaja u pasa i mačaka, stoga je važno na vrijeme prepoznati i pravilno liječiti životinje koje imaju premećenu funkciju nadbubrežne žlijezde. U većini slučajeva pri pravodobnom liječenju prognoza je povoljna.

Cilj ovoga diplomskog rada je opisati poremećaje funkcije nadbubrežne žlijezde odnosno etiologiju, kliničku sliku, dijagnostiku, liječenje i prognozu bolesti koje nastaju kao posljedica poremećene sekrecije hormona nadbubrežne žlijezde.
2. GRAĐA I FUNKCIJA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

Nadbubrežne žlijezde (lat. *Glandulae suprarenales*) su maleni organi, smješteni retroperitonealno u trbušnoj šupljini. Lijeva nadbubrežna žlijezda nalazi se kramio medialno u odnosu na lijevi bubreg, ventrolateralno od aorte između početka mezenterične i lijeve bubrežne arterije. Desna nadbubrežna arterija nalazi se kramio medialno od hilusa desnog bubrega, dorzalno do dorzolateralno od *vene cave caudalis* i kranijalno od desne bubrežne arterije i kranijalne mezenterične arterije. Kao produkt osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, hormoni nadbubrežne žlijezde glavni su modifikatori organizma koji omogućuju da se tijelo nosi sa stresom. Nadbubrežna žlijezda sastoji se od kore i srži koje sintetiziraju različite hormone i potjeću od različitog embrionalnog tkiva.

*Kora nadbubrežne žlijezde* (lat. *cortex glandulae suprarenales*) potječe od stanica celomičnog epitela koji je mezodermalnog porijekla, a srž nadbubrežne žlijezde (lat. *medulla glandulae suprarenales*) od ektoderma neuralnog grebena. Odnos kore i srži u zdravih pasa je 2:1, a na kori se mikroskopski i funkcionalno razlikuju tri sloja ili zone (REECE, 2015.).

*Slika 1.* Histološki prikaz nadbubrežne žlijezde
(Izvor: Dukes’ *physiology of domestic animals*, 2015.)
Zona glomerulosa je tanki vanjski sloj kore koji je vezan za kapsulu, a njene prizmatične stanice sintetiziraju mineralokortikoide. Mineralokortikoidi imaju ulogu u regulaciji elektrolita izvanstanične tekućine, osobito natrija i kalija. Najpotentniji mineralokortikoid je aldosteron koji je zaslužan za 90% cijeloukupne mineralokortikoidne aktivnosti. Pri smanjenoj perfuziji bubrega, jukstaglomerularni aparat izlučuje renin, renin utječe na pretvorbu angiotenzinogenu u angiotenzin I koji se u plućima transformira u angiotenzin II. Angiotenzin II djeluje kao snažni vazokonstrktor, a kada krvotokom stigne do zone glomerulose stimulira stanice na tvorbu aldosterona. Povišena koncentracija kalija ili snižena koncentracija natrija u ekstracelularnoj tekućini također stimuliraju sintezu aldosterona. Aldosteron povećava tubularnu reapsorbiciju natrija i sekreciju kalija u bubrezima, slinskim žlijezdama i žlijezdama znojnicama regulirajući tako krvni tlak, a djeluje i na absorpciju natrija u crijevima, naročito kolonu (REECE, 2105.).

Zona fascikulata je srednji i najširi sloj koji čini 80% pore nadbubrežne žlijezde i čije stanice sintetiziraju glukokortikosteroidne. Glukokortikoidi se sintetiziraju na podražaj ACTH iz adenohipofize koja je pod nadzorom CRH iz hipotalamusa. Kada je u krvi postignuta visoka koncentracija korizola negativnom povratnom spregom smanjuje se izlučivanje ACTH iz adenohipofize odnosno CRH iz hipotalamusa. Kortizol je najznačajniji glukokortikoid kod čovjeka i domaćih životinja. Uloga kortizola je da povisuje koncentraciju glukoze u krvi povećanjem glukoneogeneze i smanjenjem utroška glukoze većine stanica. Djeluje i protuupalno, a pri dugotrajnom lučenju ima imunosupresivan učinak. Kortizol iskazuje i mineralalkortikoidnu aktivnost u manjem obimu. Oko 90-95% kortizola vezano je za proteine u plazmi, većinom za kortizol vezajući globulin – transkortin, a djelomično i za albumine.

Najdublji sloj pore nadbubrežne žlijezde čini zona retikularis, a njene stanice sintetiziraju androgene i manje količine estrogena i glukokortikoida (GUYTON i HALL, 2006.). Adrenokortikosteroidni hormoni metaboliziraju se uglavnom u jetri konjugacijom sa glukuronskom kiselinom i sulfatima u manjoj mjeri. Kortikosteroidni hormoni nisu uskladišteni unutar stanica nadbubrežne žlijezde nego se na odgovarajući podražaj sintetiziraju iz kolesterol. Kolesterol se sintetizira iz acetata najviše u jetri, a do ciljnih stanica se prenosi pomoću lipoproteina niske gustoće (LDL). ACTH povećava broj receptora za LDL na kortikotropnim stanicama i povećava aktivnost enzima koji oslobađaju kolesterol iz LDL-a. Nakon što kolesterol uđe u stanicu procesi sinteze hormona nadbubrežne žlijezde zbivaju se dijelom u mitohondriju, a dijelom u endoplazmatskom retikulumu.
Prvi korak sinteze jednak je za sve andrenokortikosteroidne hormone. Najprije dolazi do odvajanja bočnog lanca kolesterol djelevanjem enzima kolesterol desmolaze i nastaje pregnenolon. Taj korak reguliran je lučenjem ACTH iz adenohipofize na podražaj kortikotropon otpuštajućeg hormona (CRH) iz hipotalamusa. U svakoj zoni kore nadbubrežne žlijezde odvijaju se različite hidroksilacijske reakcije pregnenolola koje rezultiraju tvorbom različitih hormona (shema 1).

**Shema 1. Sinteza adrenokortikotropnih hormona**

(Izvor: Textbook of medical physiology, 2006.)
Srž nadbubrežne žlijezde građena je od kromafinskih stanica koje izlučuju adrenalin, noradrenalin i manje količine dopamina. Kromafinske stanice su modificirani postganglijski neuroni koji su izgubili svoje aksone i dendrite, a luče katekolamine na podražaj simpatičkog živčanog sustava kao odgovora na stres. Katekolamini su produkti hidroksilacije aminokiseline tirozin (shema 2). Nakon što dospiju u krvotok vežu se na adrenergične receptore u ciljnim tkivima gdje ispoljavaju svoj učinak. Većina ciljnih tkiva su simpatički inervirana pa se na podražaj sa živčanih završetaka otpušta adrenalin koji se u ulozi neurotransmitora veže na andрогene receptore ispoljavajući jednaki učinak kao da je u ulozi hormona. Tijekom stresnog odgovora, odgovora katekolamini vežući se na α-adrenergične receptore većine visceralnih organa uzrokuju konstrikciju arteriola glatkog mišića povisujući krvni tlak i preusmjeravajući krv u mišiće. Osim mišićnog sustava katekolamini ubrzavaju rad srca i pluća, te djeluju na metabolizam stimulirajući glikogenolizu i lipolizu pripremajući organizam na pojačani fizički napor potreban za preživljenje (REECE, 2015.).

![Shema 2. Sinteza katekolamina (Izvor: www.smarternootropics.com)](image-url)
3. POOREMEĆAJI LUČENJA HORMONA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

3.1. Hipoadrenokorticizam (Addisonova bolest)

Hipoadrenokorticizam tj. Addisonova bolest je sindrom uzrokovana promjenama koje najčešće zahvaćaju koru obje nadbubrežne žlijezde. Psi u odnosu na mačke, puno češće obolijevaju od Addisonove bolesti. Ukoliko se izgubi funkcija 85-90% stanica kore nadbubrežne žlijezde pojaviti će se klinički znakovi smanjenog lučenja glukokortikoida i mineralokortikoida (primarno zatajenje kore nadbubrežne žlijezde). Abnormalnosti u osovinji hipotalamus-hipofiza mogu rezultirati smanjenom sekrecijom adrenokortikotropnog hormona (ACTH). Smanjeno izlučivanje ACTH uzrokovat će atrofiju kore tj. zone glomerulose i time onesposobiti lučenje glukokortikosteroida Taj poremećaj predstavlja sekundarno zatajenje kore nadbubrežne žlijezde, rđe se javlja nego primarno zatajenje kore nadbubrežne žlijezde.

Primarno zatajenje kore nadbubrežne žlijezde nastaje zbog imunološki posredovane (autoimune) bolesti, a psima sa zatajenjem kore nadbubrežne žlijezde najčešće se dodjeljuje dijagnoza idiopatske isuficijencije nadbubrežne žlijezde. Razlog tome je činjenica da se uzrok bolesti rijetko pronalazi. Incidencija je najveća u kuja mlađe do srednje dobi. Histološki uzorak nadbubrežne žlijezde u akutnoj fazi bolesti difuzno je infiltriran makrofazima, limfocitima i plazma stanicama, a kasnije koru zamjenjuje fibrozno tkivo (FINDLING i sur., 1997.). Rjedi oblici Addisonove bolesti uključuju destrukciju kore granulomatoznim bolestima poput histoplazmoze i blastomikoze, traume, metastaze tumora u nadbubrežnu žlijezdu, amiloidoza i jatrogeno (kirurško odstranjenje nadbubrežnih žlijezda, nagli prestanak terapije glukokortikoidima ili predoziranjem lijekovima s adrenokortikolitičnim djelovanjem).

Sekundarno zatajenje kore nadbubrežne žlijezde nastaje ukoliko je poremećeno lučenje kortikortopin otpuštajućeg hormona (CRH) u hipotalamusu. Oštećenja hipotalamus a i hipoofize rezultirat će nedovoljnim lučenjem ACTH i CRH. Češći uzroci sekundarnog zatajenja kore nadbubrežne žlijezde su tumori, rijeđe traume i upale (VELARDO i sur., 1992.; THODU i sur., 1995.).

Uzrok može biti jatrogeni kod mačaka i pasa koji su kronično izloženi egzogenim kortikosteroidima u količinama dovoljnim da suprimiraju osovinu hipotalamus-hipofiza, pa su u mogućnosti razviti sekundarnu atrofiju nadbubrežne žlijezde. Inhibicija lučenja hormona
nadbubrežne žlijezde se pojavljuje nekoliko dana nakon aplikacije inhibirajuće doze ACTH koja suprimira izlučivanje kortikosteroida, premda je sama supresivnost varijabilna među jedinkama.

Klinički znakovi hipoadrenokorticizma variraju između akutnog kolapsa sa generalno slabom perfuzijom do seta nejasnih, nespecifičnih znakova. Kasniji znakovi često upućuju da životinji nije dobro, ali nisu dovoljno specifični za određeni organ ili organski sustav. Pacijenti koji pate od akutnog kolapsa uobičajeno pokazuju znakove hipovolemije i dehidracije zajedno s povraćanjem, prolojem i hipotermijom, neki mogu patiti od jakog gastrointestinalnog krvarenja s posljedičnom melenom i povremenom hematemezom. Često, životinje pate od bradikardije, nestabilne su i predstavljaju hitne slučajeve koji, barem u početku, zahtjevaju stabilizaciju s parenteralnom tekućinskom terapijom. Većina pacijenata sa primarnim hipoadrenokorticizmom imaju nespecifične znakove kao što su letargija, slabost, depresija, inapetencu, povraćanje, proljev, polidipsija i poliurija.


Utvrđivanje svih navedenih abnormalnosti nije dovoljno za postavljanje konačne dijagnoze hipoadrenokorticizma, budući da mogu biti uzrokovane drugim bolestima. Stoga je nužno ocijeniti stupanj funkcije nadbubrežne žlijezde ACTH stumulacijskim testom. U pasa ACTH stimulacijski test najbolje je izvesti na način da se uzme uzorak bluča i muko (kao i intramuskularne aplikacije sintetskog ACTH tetrakosaklida u dozi od 250 μg/kg (ili 125 μg za
mačke i pse tjelesne težine manje od 5 kg). Hidrokortizon, prednizolon i prednizon će interferirati sa testom, stoga je nužno da ACTH stimulacijski test obavimo prije aplikacije ovih lijekova. Nasuprot njima, deksametazon neće ometati ACTH stimulacijski test ukoliko ga obavimo unutar 2-3 sata nakon aplikacije deksametazona. Aplikacijom ACTH očekujemo značajni porast kortizola u plazmi. Slab odgovor na ovaj test, definiran kao koncentracija kortizola manja od 50 nmol/l, potvrđuje dijagnozu hipoadrenokorticizma. U većini slučajeva pasa s ovom bolešću nemoguće je odrediti koncentraciju kortizola prije i poslije izvođenja ACTH testa komercijalnim metodama. Iako se ACTH stimulacijski test smatra zlatnim standardom za potvrđivanje dijagnoze hipoadrenokorticizma, njime se ne može diferencirati primarni od sekundarnog zatajenja kore nadbubrežne žlijezde.

Procjena koncentracije endogenog ACTH u plazmi je najpouzdaniji način diferenciranja primarnog od sekundarnog hipoadrenokorticizma. Mačke i psi s primarnim hipoadrenokorticizmom imaju značajno povećanu koncentraciju ACTH u plazmi (obično >200 pmol/l), dok pacijenti sa sekundarnim hipoadrenokorticizmom imaju smanjenu koncentraciju ACTH u plazmi (obično <5pmol/l). Dijagnostički korisnim se pokazao i omjer koncentracije cirkulirajućeg kortizola i koncentracije cirkulirajućeg ACTH, koji je znatno manji u pasa koji boluju od primarnog hipoadrenokorticizma u odnosu na zdrave pse i pse koji boluju od bolesti u kojima nadbubrežna žlijezda nije zahvaćena (LATHAN i sur., 2014.).

Ukoliko je pacijent u adrenalnoj krizi, s tekućinskom terapijom treba započeti što prije. Pri liječenju tekućinom treba imati na umu da su pacijenti koji pate od hipoadrenokorticizma osjetljiviji na brzi porast koncentracije natrija i da može doći do strukturnih poremećaja neurona, poput mijelinolize praćenih reverzibilnim neurološkim znakovima (BRADY i sur., 1999.; MACMILLAN, 2003.). Stoga treba balansirano liječiti hipovolemiju osiguravajući da koncentracija natrija u serumu ne raste prebrzo. Tekućina izbora iz tog razloga je fiziološka otopina (0.9% NaCl) s brzinom protoka 20-40 ml/kg/h, te nakon 2-3 sata treba ju reducirati na 5 ml/kg/h uz pažljivo praćenje koncentracije natrija u plazmi. Klinička i eksperimentalna opažanja su pokazala da se problemi rijetko pojavljuju ukoliko koncentracija natrija ne pređe 10-12 mmol/l unutar prvih 24 sata od početka tekućinske terapije. Sama tekućinska terapija rezultira smanjenom koncentracijom kalija u cirkulaciji, vraćanjem renalne perfuzije i korigiranjem acidoze. Tekućinsku terapiju bi trebalo popratiti s parenteralnom aplikacijom sredstva koje posjeduje glukokortikoidno i mineralokortikoidno djelovanje. Hidrokortizon natrij sukcinat (HSS)
je jedini takav komercijalno dostupni steroid. Doza je 0.5 mg/kg/h i.v dok se ne vrati funkcija gastrointestinalnog sustava, te dok pas ne počne normalno jesti i piti. Za 2-3 sata liječenja s tom dozom koncentracija cirkulirajućeg kortizola naraste okvirno na 1000 nmol/l, što je adekvatna količina da bolesnom psu vrati mineralokortikoidno i glukokortikoidno djelovanje hormona kojeg sam ne može lučiti.

Jednom kada je pacijent stabiliziran, zamjenska terapija glukokortioida i mineralokortikoida je gotovo uvjet nužna ukoliko želimo životinji omogućiti daljnji život. Na početku koristimo zajedno polu selektivne glukokortiioide (kortizon acetat ili pednizolon/prednizon) i polu selektivan mineralokortikoid, fludrokortizon acetat. Terapija se može prekinuti nakon 1-2 mjeseca u 50% pacijenata. Pacijenti se također mogu održavati kombinacijom selektivnih mineralokortikoida, dezoksikortikosteron pivalatom (DOCP) i polu-selektivnim glukokortikosteroidom, kortizon acetatom ili prednizolonom/prednizonom (WOOLCOCK i WARD, 2015.). Bolesni psi imaju značajno manju sposobnost balansiranja vode i soli i nikad ih ne bi trebalo hraniti hranom s malom količinom soli. Dapaće, dodavanje male količine soli pomaže održavanju koncentracije cirkulirajuće količine natrija. Oralna aplikacija kortizon acetata se može koristit kao efektivna dugotrajna zamjena kortizola. Doze kortizon acetata se moraju određivati individualno po stupnju bolesti, kao i po kliničkom odgovoru životinje. Doza 0.5-1 mg/kg jednom ili dva puta dnevno najčešće je dovoljna. Prednizolon se također može koristiti u dugotrajnom liječenju hipoadrenokorticizma s dozama 0.2 i 0.5 mg/kg/dan.

Hipoadrenokorticizam je lako liječiva bolest s odličnom prognozom ukoliko se terapija održava doživotno. Pacijentima s adekvatnom terapijom održavanja omogućen je normalan život bez suzdržavanja od tjelesnih napora ili uobičajenih aktivnosti. Iruzetno je važno vlasnicima objasniti da će oboljeli psi biti zdravi samo ukoliko redovito dobivaju zamjenu mineralokortikoida i glukokortikoida. Također, ako psi obole od neke druge bolesti odnosno ako dođe do nekog stresnog događaja treba povećati dozu lijeka, budući da ne posjeđuju kompezatorne mehanizme lučenja hormona nadbubrežne žlijezde.
3.2. Hiperadrenokorticizam (Cushingova bolest)

Cushingov sindrom je skup kliničkih znakova nastalih pod utjecajem visoke razine kortizola i srodnih kortikosteroida kroz dulje vrijeme. Cushingova bolest posljedica pretjeranog lučenja ACTH iz benignog tumora hipofize, a klinički se očituje isto kao Cushingov sindrom. Tipični klinički znakovi Cushingovog sindroma su poliurija, polidispija, polifagija, otežano disanje, pendulirajući abdomen i gubitak dlake.

Etiologija hiperadrenokorticizma može biti spontana ili jatrogena. Spontani hiperadrenokorticizam će se pojaviti ukoliko hipofiza luči preveliku količinu ACTH (hiperadrenokorticizam ovisan o hipofizi), te ako nadbubrežna žlijezda luči preveliku količinu kortizola (hiperadrenokorticizam ovisan o nadbubrežnoj žlijezdi). Hiperadrenokorticizam ovisan o hipofizi može pojaviti se u više od 80% pasa u kojih je ovaj poremećaj nastao spontano. Prekomjernim lučenjem ACTH, nadbubrežne žlijezde će bilateralno hipertrofirati i pri tome će lučiti velike količine kortizola. Zbog epizodnog lučenja ACTH, koncentracija kortizola se katkad spusti unutar referentnih vrijednosti. Načelno se smatra da više od 90% pasa sa hiperadrenokorticizmom ovisnim o hipofizi ima tumor hipofize. Najčešći tumor hipofize je adenom. Ostatak od 15-20% spontane etiologije otpada na unilateralni, nekad bilateralni, tumor nadbubrežne žlijezde. Kod pasa, adrenokortikalni adenomi i karcinomi se pojavljuju podjednako često. Kontralateralna žlijezda i žlijezda koja je u doticaju s tumorom koji luči kortizol će atrofirati. Kod kirurškog odstranjenja tumora ta informacija nam je važna jer je moguće da životinja neće moći postoperativno lučiti dovoljno glukokortikoida, te ih je tada potrebno nadomjestiti. Bilateralni adrenalni tumori su zabilježeni, no oni su rijetki (FORD i sur., 1993.). Iznimno rijetko ACTH se može lučiti ektopično i na taj način uzrokovati hiperadrenokorticizam u pasa (GALAC i sur., 2003.). Adenomi hipofize češće se javljaju u pudla, jazavčara i terijera, no u većim pasmina češći su adrenalni tumori. Hiperadrenokorticizam ovisan o hipofizi razviti će se u pasa srednje do starije dobi (2-16 godina). Psi s hiperadrenokorticizmom ovisnim o nadbubrežnoj žlijezdi oboljevaju sa 6-16 godina (REUSCH i FELDMAN, 1991.). Spontani nastanak hiperadrenokorticizma u mačaka je rijedak (manje od 75 prijavljenih slučajeva), hiperadrenokorticizam ovisan o hipofizi i kortizol-secernirajući tumori su dobro prepoznatljivi poremećaji u mačaka (PETERSON i sur., 1994.; DUSBERG I PETERSON, 1997.). Okvirno 75-80% mačaka sa hiperadrenokorticizmom imaju oblik bolesti ovisan o hipofizi, dok 20-25%
otpada na unilateralne tumore nadbubrežne žlijezde. Djake treće tih tumora otpada na unilateralne adenome, ostatak na karcinom. Psi s ovim poremećajem imaju tipičnu kombinaciju kliničkih znakova. Prema pojavnosti od češćih prema rjeđim simptomima; poliurija, polidipsija, abdominalna distenzija, hepatomegalija, gubitak mišićne mase, slabost mišića, letargija, kožne promjene, alopecije, perzententni anestrus, atrofija testisa, miotonija, neurološki znakovi, te hipertenzija. Hiperadrenokorticizam ima podmukao i spori tijek koji traje nekoliko mjeseci ili čak godina. Vlasnici rane znakove bolesti povezuju s normalnim procesom starenja. Polidipsija (definirana kao unos vode veći od 100 ml/kg/dan) i poliurija (definirana kao produkacija urina veća od 50 ml/kg/dan) zapaženi su u gotovo svim slučajevima hiperadrenokorticizma. Polidipsija se javlja posljedično zbog poliurije, te vlasnici često spominju povećanu žeđ tokom anamneze. U pasa, poliurija i polidipsija je uzrokovana inhibicijom antidiuretskog hormona, dok je kod mačaka uzrokovana glikozurijom tj. osmotskom diurezom (HOEING, 2002.). Kod mačaka s hiperadrenokorticizmom je karakteristično izuzetno stanjenje kože koja lagano puca pri manipulaciji tijekom kliničkog pregleda, ostali nalazi na koži su slični onima koji se pronalaze i na psima.


Koža, posebno na ventralnom dijelu abdomena, postaje neelastična, te nastaju strije. Abdominalne vene prominiraju pod kožom i lako su vidljive. Koža se pojačano ljubi, pogotovo oko rjadavica. Vezivno tkivo atrofira zbog katabolizma proteina, što dovodi do pretjerano velikih krvnih podljeva pri venepunkciji ili manjoj traumi. Usporena proliferacija fibroblasta i sinteza kolagena uzrokuje izuzetno sporo cijeljenje rana. Kalcifikacija kože rijetko je vidljiva pri kliničkoj pretrazi, no biopsijom se često ustanovljuje. Ispadanje dlaka dovodi do nastanka bilateralno simetričnih alopecija koje su čest nalaz kod hiperadrenokorticizma, a uzrok je inhibitori učinak kortizola na anagenu fazu ili fazu rasta dlake. Dlaka koja nije ispala je suha,
bez sjaja i često svjetlija nego obično. Alopecije se nalaze na ventralnom dijelu abdomena, prsima, perineumu i vratu, te ne uzrokuju svrbež.

Spolni ciklus se zaustavlja u nesteriliziranih kuja s hiperadrenokorticizmom. Duljina anestrusa, koja često traje godinama je indikacija koliko je bolest stara. Mužjacima oba testisa postaju mekana i spužvaste konzistencije. Promjene na spolnim organima nastaju posredstvom kortizola koji potiče negativnu povratnu spregu u hipofizi. Suprimirana hipofiza luči manje količine gonadotropnih hormona.

Rijetko životinje mogu razviti neurološke znakove uzrokovane velikim tumorom hipofize koji pritišće okolne dijelove mozga. Najčešći neurološki znakovi su; nujnost, depresija, dezorijentacija, gubitak naučenog ponašanja, anoreksija, dromomanija, anizokorija, sljepoća te konvulzije. Hipertenzija se javlja u okvirno 50% pasa u kojih hiperadrenokorticizam nije liječen.

Najkonzistentniji hematološki nalaz je stresni leukogram s relativnom i apsolutnom limfopenijom i eozinopenijom. Limfopenija je najvjerojatnije rezultat steroidne limfocitolize (FELDMAN i NELSON, 1996.). Blaga do umjerena neutrofilija i monocitoza mogu biti prisutne, smatra se da je uzrok tome smanjena kapilarna adhezija stanica i smanjena dijapedeza povezana s viškom kortikosteroida. Najvažniji biokemijski pokazatelj bolesti je serumska alkalna fosfataza (ALP) čija je aktivnost povećana u više od 90% slučajeva hiperadrenokorticizma. Aktivnost ALP u serumu su 5-40 puta veća od gornje referentne granice. Alanin aminotransferaza (ALT) je često povećana kod hiperadrenokorticizma, ali povećanje koncentracije nije jako izraženo. Smatra se da je uzrok povećanja ALT-a oštećenje jetre nakupljanjem glikogena u hepatocitima. Glukoza u krvi je obično u gornjim referentnim vrijednostima. Okvirno u 10% slučajeva hiperadrenokorticizma razvije se dijabetes melitus uzrokovani glukoneogenetskim djelovanjem viška glukokortikoida. Na početku serumska koncentracija inzulina raste kako bi se održala normoglikemija, ali beta stanice pankreasa se s vremenom iscrpe, te tako nastaje dijabetes melitus. Koncentracije kolesterolova i triglicerida su uobičajeno povećane s obzirom da glukokortikoidi stimuliraju lipolizu.

Analizom urina često utvrđujemo hipostenuriju. Urin prikupljen cisticentezom trebao bi se provjeriti na prisutstvo bakterija kao dokaz infekcije urinarnog trakta. Infekcije urinarnog trakta se pojavljuju u 50% slučajeva hiperadrenokorticizma zbog dugotrajne retencije urina uzrokovane mišićnom slabosću te zbog protuupalnog djelovanja glukokortikoida. Infekcija se može ascendentno proširiti na bubrege i uzrokovati pijelonefritis. 45% pasa sa neliječenim
hiperadrenokorticizmom ima proteinuriju bez infekcije urinarnog trakta (HURLEY i VADEN, 1998.). Proteinurija je obično umjerena i u nekim slučajevima se povezuje s hipertenzijom. Glikozurija je prisutna u 10% slučajeva. Kod mačaka rutinski laboratorijski testovi su varijabilni i nisu specifični za hiperadrenokorticizam (PETerson i sur., 1994; DUESBERG i PETerson, 1997; WATSON i HERRTAGE, 1998; HOENIG, 2002.).

Napredak slikovne dijagnostike omogućuje kliničarima dijagnostiku hiperadenokorticizma i samim time lakše određivanje individualne terapije pacijentima. Međutim, pronađak mase na hipofizi ili nadbubrežnoj žlijezdi ne označava nužno prisutnost sekernirajućeg tumora. Zato nalaze slikovne dijagnostike moramo interpretirati u kombinaciji s kliničkim znakovima i rezultatima endokrinih testova. Na rendgenogramu i ultrazvučnom pregledu abdomena i toraksa životinja koje boluju od hiperadrenokorticizma često nalazimo; hepatomegaliju, distenziju abdomena, kalcifikaciju mekih tkiva, prošireni mokraćni mjehur, povećanu nadbubrežnu žlijezdu, osteopeniju, mineralizaciju dušnika i bronha, metastaze adrenokortikalnog karcinoma, a rijetko se može naći kongestivno zatajenje srca i pulmonalna tromboembolija. Računalna tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MRI) pokazale su se korisnim u dijagnostici adrenalnih tumora, adrenalne hiperplazije i velikih tumora hipofize, ali su skupe i nisu uvjek dostupne (BERTOY i sur., 1995.; DUSBERG i sur., 1995.). U jednoj studiji koja uspoređuje efikasnost otkrivanja adrenokortikalnih tumora između pregleda CT-om i RTG-om, CT je precizno locirao sve tumore dok je RTG precizno locirao samo 55% tumora (VOORHOUT i sur., 1990.).

Sumnju na hiperadrenokorticizam možemo postaviti ukoliko životinja pokazuje kliničke znakove, kliničkim pregledom, rutinskim laboratorijskim testovima i slikovnom dijagnostikom, ali konačnu dijagnozu postavljamo tek kada napravimo endokrinološke testove. Najčešće korišteni testovi su ACTH stimulacijski test, test supresije malom dozom deskametazona kao i odnos kortizola i kreatinina u urinu. Ni jedan od ovih testova nije savršen i svi mogu dati lažno negativne odnosno lažno pozitivne rezultate. Ukoliko jedan od ovih testova da negativni rezultat u psa s kliničkim znakovima hiperadrenokorticizma provodi se drugi test.

Provođenje ACTH stimulacijskog testa započinjemo uzimanjem uzorka krvi za mjerenje bazalne koncentracije kortizola, zatim intravenski apliciramo 250 μg sintetskog ACTH - kosintropina, pričekamo 30-60 minuta i na kraju uzimamo još jedan uzorak krvi kako bi izmjerili koncentraciju kortizola. ACTH stimulacijski test je najbolji test za diferenciranje spontanoga od
Jatrogenog hiperadrenokorticizma. U mačka se ACTH stimulacijski test provodi tako da se uzima uzorak krvi za određivanje koncentracije kortizola u krvi, zatim se intravenski aplicira sintetički ACTH, te da se uzima još jedan uzorak krvi nakon 60-90 minuta, također kako bi se odredila koncentracija kortizola. Kod spontanog hiperadrenokorticizma ACTH stimulacijski test pouzdano dokazuje više od 50% pasa s hiperadrenokorticizmom ovisnim o nadbubrežnoj žlijezdi i 85% pasa s hiperadrenokorticizmom ovisnim o hipofizi. Test je brz i jednostavan za izvođenje i dokazuje povećano stvaranje glukokortikoida u kori nadbubrežne žlijezde. Informacije koje dobijemo ovim testom mogu nam koristiti u praćenju terapije trilostanom i mitotanom. Zdravi pas će prije aplikacije ACTH imati koncentraciju kortizola između 20 i 250 nmol/l, a nakon aplikacije ACTH između 200 i 450 nmol/l. Neovisno o koncentraciji kortizola prije aplikacije ACTH, dijagnoza hiperadrenokorticizma se uvijek potvrđuje ukoliko koncentracija kortizola premašuje 600 nmol/l u pasa koji pokazuju kliničke znakove bez dokaza drugih bolesti.

Protokol izvođenja testa supresije malom dozom deksametazona započinjemo uzimanje uzorka krvi radi utvrđivanja koncentracije kortizola, zatim intravenski apliciramo 0.01-0.015 mg/kg deksametazona, nakon toga za 3-4 sata uzimamo drugi uzorak krvi, te treći uzorak nakon 8 sati od aplikacije deksametazona. Test supresije malom dozom deksametazona je pouzdaniji od ACTH stimulacijskog testa u potvrđivanju hiperadrenokorticizma. Međutim nije precizan kao ACTH stimulacijski test za potvrđivanje jatrogenog hiperadrenokorticizma te nije pouzdan za razlikovanje hiperadrenokorticizma ovisnog o hipofizi od onog ovisnog o nadbubrežnoj žlijezdi. Ukoliko aplicirana doza deksametazona ne smanji koncentraciju cirkulirajućeg kortizola ispod 40 nmol/l psu koji pokazuje kliničke znakove, dijagnoza hiperadrenokorticizma je potvrđena. Najvažniji podaci u ovom testu za interpretaciju nalaza su koncentracija kortizola u prvom uzorku te koncentracija kortizola u uzorku uzetom 8 sati nakon aplikacije deksametazona. Ako je koncentracija kortizola u uzorku uzetom 3-4 sata poslije aplikacije deksametazona u razini koncentracije kortizola zdrave životinje (evidentna supresija), te zatim naraste u uzorku uzetom 8 sati nakon aplikacije deksametazona (50% veća koncentracija nego u prvom uzetom uzorku) potvrđujemo dijagnozu hiperadrenokorticizma ovisnom o nadbubrežnoj žlijezdi (PETERSON, 1984.). Princip izvođena testa supresije malom dozom deksametazona jednak je u pasa i mačaka. Evaluacija omjera kortizola i kreatinina u urinu se pokazala kao jednostavna i pouzdana metoda dijagnostike hiperadrenokorticizma (RIJNBERK i sur., 1988.). Kortizol i njegovi metaboliti se izlučuju putem urina. Mjerenjem koncentracije kortizola u jutarnjem uzorku urina dobivamo
uvid u izlučivanje kortizola kroz period od nekoliko sati što reflekira koncentraciju kortizola u krvi. Povezujući koncentraciju kortizola s koncentracijom kreatinina, korigiramo razlike u koncentriranju urina. Odnos koncentracije kortizola i kreatinina u urinu se određuje na način da podjelimo vrijednosti koncentracije kortizola (μmol/l) s koncentracijom kreatinina (μmol/l). Referentna vrijednost za zdrave pse je <10 x 10⁻⁶ (STOLP i sur., 1983.). Omjer kortizola i kreatinina >10 x 10⁻⁶ prisutan je kod pasa s hiperadrenokorticizmom. Ovaj omjer je povećan i kod drugih bolesti koje nisu vezane s nadbubrežnom žlijezdom (SMILEY i PETERSON, 1993.). Iz toga proizlazi da je test visoko osjetljiv u potvrđivanju hiperadrenokorticizma u pasa, ali da nije dovoljno specifičan. Princip izvođenja pretrage omjera koncentracije kortizola i kreatinina u urinu jednak kod pasa i mačaka.

Za liječenje se koristi trilostan, sintetski steroid koji nema hormonsko djelovanje. Djele kao kompetitivni inhibitor enzimskog sustava 3-beta hidroksisteroidne dehidrogenaze i na taj način blokira sintezu glukokortikoida, mineralokortikoida i spolnih hormona. Preliminarna istraživanja pokazala su njegov uspjeh u liječenju hiperadrenokorticizma ovisnog o hipofizi u pasa (NEIGER i sur., 2002.). Početne doze trilostana su 2-12 mg/kg tjelesne mase peroralno.

Kontraindikacije za trilostan su primarne bolesti jetre i renalna isuficijencija. Tijekom terapije trilostanom potrebno je pomno promatrati životinje. Klinički pregled i laboratorijska pretraga treba se napraviti 10. dana, 4. tjedna, 12. tjedna, a kasnije svaka 3 mjeseca. Polurija i polidipsija nestaju nekoliko dana nakon terapije, kožne promjene i alopecije često nestaju nakon više mjeseci.

Uzorci krvi se uzimaju za hematološke i biokemijske pretrage te za test ACTH stimulacije. Doza trilostana se treba povećati ili smanjiti kako bi dobili ciljanu koncentraciju kortizola poslije ACTH stimulacijskog testa. Koncentracija kortizola nakon ACTH stimulacijskog testa je veća od 20nmol/l, ali manja od 150 nmol/l (4-6 sati nakon aplikacije trilostana). Klinički znakovi polurije i polidipsije nestaju u 70% pasa tretiranih trilostanom, dok kožne promjene nestaju u 60% slučajeva. Odgovor na liječenje trilostanom je slabiji nego na mitotan. Međutim, ozbiljne nuspojave se rijede pojavljaju kod terapije trilostanom. Nuspojave kod liječenja trilostanom se pojavljivaju u 10-15% pasa i većina ih je blaga i reverzibilna ako se terapija prekine ili korigira. Predoziranje će se očitovati hipokortizolemijom sa znakovima depresije, letargije povraćanja i anoreksije. Komplikacije u liječenju pasa s trilostanom uključuju proljev, akutni pankreatitis, iznenadnu smrt (unutar nekoliko dana od početka liječenja),

Mitotan je supstanca koja se koristi kao alternativni lijek u slučaju ako trilostan nije djelotvoran, ili ako se ne smije primijeniti zbog primarnih bolesti jetre i bubrega. Tijekom evaluacije mitotana kao insekticida zamijećen je njegov adrenokortikolitički efekt. On razara zonu fasciculatu i zonu reticularis, dok zona glomerulosa ostaje očuvana. Daje se doza mitotana 50 mg/kg/dan peroralno s hranom, jer je liposolubilan i slabo se resorbira ako se daje životinji natašte (WATSON i sur., 1987.). Terapija se zaustavlja ako se uzimanje vode smanji ispod 60 ml/kg/dan, ako psu treba dulje vrijeme da pojede istu količinu hrane u odnosu na prije terapije, ako povraća, ima proljev i ako postane depresivan. Nakon zaustavljanja terapije pas se mora podvrgnuti testu ACTH stimulacije i prebaciti na terapiju održavanja. Doza terapije održavanja je 50 mg/kg/ mitotana tjedno u hrani. Duljina života na terapiji mitotanom prosječno je 30 mjeseci (DUNN i sur., 1995.). Psi s hiperadrenokorticizmom ovisnim o nadbubrežnoj žlijezdi nose najbolju prognozu ukoliko se tumor može cijeli kirurški otkloniti, međutim, ti psi su često loši kandidati za operaciju. Terapija mitotanom se preporuča kod hiperadrenokorticizma ovisnim o nadbubrežnoj žlijezi (KINTZER i PETERSON, 1994.).

**Slika 2**: Pas koji boluje od hiperadrenokorticizma

(Izvor: http://www.cailsilorin.com)

**Slika 3**: Mačka koja boluje od hiperadrenokorticizma

(Izvor: www.petplace.com)
3.3. Hipoaldosteronizam


Smanjena aktivnost renin-angiotenzin-aldosteron sustava povezuje se s aplikacijom lijekova kao što su ACE inhibitori, ciklosporin i nesteroidni protuupalni lijekovi. Rezistencija na aldosteron može biti stečena ili naslijeđena, ali i uzrokovana lijekovima kao što su diuretici koji štede kalij. Rezistencija na aldosteron dovodi do povećane koncentracije aldosterona u plazmi. Kongenitalna deficijencija adrenalnih enzima koji su dio sinteze aldosterona opisana je u ljudi (ROSE, 2001.).

Addisonova bolest se može isključiti ukoliko je koncentracija kortizola unutar referentnih vrijednosti ili je povišena, dok je koncentracija aldosterona snižena isključuje Addisonovu bolest. Uzrok hipoaldosteronizmu koji nije dio Addisonove bolesti je deficit renina tj. hiporeninemija.

U znanstvenom radu koji opisuje hipoaldosteronizam u pasa uzrokovani hiporeninemijom (KREISSLER i LANGSTONE, 2011.) uočeni su sljedeći klinički znakovi; kolaps traheje, povremeni napadaji, povišene aktivnosti enzima alanin aminotransferaze 75 U/L (5–60 U/L), kreatin kinaze 232 U/L (10–200 U/L), azotemija 71 mg/dL (7–27 mg/dL), povišen kreatinin 2.0 mg/dL (0.4–1.8 mg/dL), hiperkalcemija 12.7 mg/dL (8.2–12.4 mg/dL), hiperkalemija 7.5 mEq/L (4.0–5.6 mEq/L) te smanjen omjer natrija i kalija 19.9 (27–40). Addisonova bolest je isključena zbog adekvatne bazalne koncentracije kortizola u krvi i koncentracije kortizola u krvi nakon ACTH stimulacije. Liječenje je uključivalo aplikaciju fludrokortizona u dozi od 0.1 mg peroralno svakih 24 sata, ali pas je ipak uginuo nakon dva mjeseca. Ipak, opisan je i slučaj
uspješnog liječenja hipoaldosteronizma kada je aplikacija fludrokortizona uravnotežila elektrolitski status i tekućinski disbalans (LOBETTI, 1998.).

3.4. Hiperaldosteronizam

Primarni hiperaldosteronizam poznat i kao Connov sindrom je poremećaj nadbubrežne žlijezde i dijeli se na dva podtipa: unilateralni adenom ili adenokarcinom koji luči aldosteron i bilateralna hiperplazija nadbubrežnih žlijezda tzv. idioptatski hiperaldosteronizam (WHEELER i HARRIS, 2003.). Većina slučajeva primarnog hiperaldosteronizma u pasa uzrokovana je hiperplazijom ili neoplazijom kore nadbubrežne žlijezde (JHONSON i sur., 2006.), no ipak je rjede nego u mačaka. Oba podtipa rezultiraju povišenom koncentracijom aldosterona u krvi. Povišen aldosteron u cirkulaciji pospješuje izlučivanje kalija urinom i retenciju natrija u tijelu, što posljedično dovodi do hipokalemije, hipernatrijemije i hipervolemije. Logično, glavni simptomi hiperaldosteronizma su polimiopatija i očni znakovi povezani s hipertenzijom (zavojite krvene žile mrežnice, krvarenja, edem mrežnice i ablacija mrežnice). Nedavno se pokazalo da je primarni hiperaldosteronizam bio čest uzrok idiopatske hipertenzije u pasa (REUSCH i sur., 2010.). Treba biti na oprezu budući da hipokalemija nije uvjek prisutna kod pacijenata s hiperaldosteronizmom.

Tipični biokemijski nalaz u mačaka s hiperaldosteronizmom uključuju umjerenu do jako izraženu hipokalemiju i normalnu koncentraciju natrija u krvi do blago izraženu hipernatrijemiju. Retencija natrija će uzrokovati resorpciju vode koja dovodi do razrjeđivanja natrija u plazmi, iz tog razloga rijetko pronalazimo povišenu koncentraciju natrija. Koncentracija kreatin kinaze je značajno povećana u serumu kod mačaka sa polimiopatijom uzrokovanim hipokalemijom (ASH i TASKER 2005.). Dokaz oštećenja bubrega biti će povećana koncentracija kreatinina i ureje u krvi. Mačke koje u početku ne pokazuju znakove bubrežnih bolesti ili blagu azotemiju, mogu kasnije razviti patološke promjene na bubrezima poput glomerularne skleroze, tubularne atrofije i intersticijske fibroze (JAVADI i sur., 2005.). U pasa, najčešći laboratorijski nalaz kod primarnog hiperaldosteronizma je metabolička alkaloza, povišena koncentracija aldosterona u plazmi, hipernatrijemija i hipokalemija (DONNELLY i sur., 2012.). Rezultati analize urina u pasa pokazuju nisku specifičnu težinu urina.


Važno nam je utvrditi postoje li promjene na jednoj ili obije nadbubrežne žlijezde, jer se unilateralni hiperaldosteronizam liječi kirurški, a bilateralan, odnosno metastaze se liječe medikamentozno. Ultrazvuk abdomena, magnetska rezonanca i računalna tomografija se koriste za pronalaženje promjena na nadbubrežnim žlijezdam i eventualnih metastaza na drugim organima tj. invazije okolnog tkiva. Radiološki je poželjno pretražiti toraks s ciljem pronalaženja metastaza na plućima. Najčešći ultrazvučni nalaz u mačaka s primarnim hiperaldosteronizmom su mase na nadbubrežnim žlijezdam, kalcifikacija i promjene ehtogenosti nadbubrežne žlijezde (MOORE i sur., 2000.). U slučaju unilateralne mase na nadbubrežnoj žlijezdi, kontralateralna nadbubrežna žlijezda može izgledati normalno ili se uopće ne može naći ultrazvučno. Pronalazak povećane nadbubrežne žlijezde ili mase ne daje definitivnu dijagnozu primarnog
hiperaldosteronizma, budući da isti možemo naći kod feokromocitoma, tumora koji luče kortizol i tumora koji luče progesteron (DECLUE i sur., 2000.).

Kada jednom dođemo do definitivne dijagnoze primarnog hiperaldosteronizma uočavanjem kliničkih znakova, rezultatima laboratorijskih testova i nalazima slikovne dijagnostike, možemo birati između medikamentoznog ili kirurškog načina liječenja. Medikamentoznu terapiju odabiremo kada nam druge bolesti ili financijska nemoć vlasnika ne dopuštaju kirurško liječenje životinje. Spironolakton je antagonist aldosteronu, djeluje na distalne savijene tubule i sabirne kanale bubrega na način da potiče retenciju kalija i izlučivanje natrija. Doza za životinje s hipokalemijom je 2-4 mg/kg/dan. Spironolakton se koristi u kombinaciji s kalijevim glukonatom (doza 2-6 PO mEq svaka 12-24 sata) u slučajevima kada spironolakton sam nije djelotvoran u liječenju hipokalemije. Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona iz skupine dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) koji inhibira transmembranski dotok iona kalcija u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila te time smanjuje krvni tlak. Kod mačaka s hipertenzijom primjenjuje se u dozi 0.625-1.25 mg svaka 24 sata. Cilj medikamentone terapije je smanjivanje i na koncu eliminiranje kliničkih znakova miopatije i održavanje normalnog krvnog tlaka kako bi se smanjila šteta na organima zbog stalne hipertenzije. Često je potrebno povećavati tj. smanjivati doze lijekova kako bi se postigle ciljane vrijednosti krvnog tlaka i koncentracije kalija u krvi. Nakon svakog mjenjanja doze potrebno je provjeriti vrijednosti koncentracije elektrolita i krvni tlak u razmaku 5-7 dana. Kada se vrijednosti stabiliziraju sljedeći pregledi bi trebali biti svaka 3 mjeseca.

4. PATOLOŠKI PROCESI U NADBUBREŽNOJ ŽLIJEZDI

4.1. Kongenitalna adrenalna hiperplazija

Kongenitalna adrenalna hiperplazija ili adrenogenitalni sindrom je nasljedna bolest koja se prenosi autosomno recesivno, a očituje se istovremeno simptomima hipoadrenokorticizma i hiperadrenokorticizma. Uzrok sindroma je deficit jednoga ili više enzima potrebnih za sintezu mineralokortikoida i glukokortikoida (NIMKARN i NEW, 2008.). Disfunkcija bilo kojega od pet adrenalnih enzima potrebnih za sintezu mineralokortikoida i glukokortikoida rezultirat će kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom. Deficit enzima nastaje zbog mutacije gena koji kodiraju enzime. Ovaj sindrom se jako rijetko pojavljuje u domaćih životinja, kod mačke je uočen zbog deficita 11β-hidroksilaze, a kod psa zbog deficit 17-hidroksilaze (KNIGHTON, 2004.). Kod ljudi kongenitalna adrenalna hiperplazija je najčešći genetski endokrini poremećaj (ARLT i sur., 2010.).

4.2. Adrenokortikalna krvarenja

Adrenokortikalna krvarenja poznata i pod imenom Waterhouse-Fridrischsenov sindrom, mogu nastati kao posljedica infekcije Gram pozitivnim bakterijama, ali mogu biti i neinfektivne prirode kao posljedica traume ili antikoagulacijske terapije. Krvarenja su često jaka, difuzna, mogu biti unilateralna ili bilateralna i mogu završiti uginućem zbog sepse, a često se viđaju i u sklopu endotoksičnog šoka (McGAVIN i ZACHARY, 2008.).

Slika 4. Mikroskopski prikaz krvarenja u kori nadbubrežne žlijezde

(Izvor: Specijalna veterinarska patologija, 2008.)

4.3. Adrenalitis

Adrenalitis je upala nadbubrežne žlijezde koja u različitim stupnjevima može nastati kao posljedica kolonizacije bakterija, parazita ili autoimunog procesa. Žarišni upalni procesi nastaju kao posljedice bakterijske septikemije i najčešće su gnojni. Iako je funkcija kapsule nadbubrežne žlijezde da štiti od širenja upalnih procesa iz okoline, povremeno se u pasa i mačaka pojavljuju granulomatoznii adrenalitis uzrokovani gljivicama Histoplasmom capsulatum, Coccidioides immitis ili Cryptococcus neoformans. Multipli granulomi s centralnim područjem nekroze i kalcifikacije mogu imati razarajući učinak na koru nadbubrežne žlijezde. Toxoplasma gondii, protozoa koja kod mnogih vrsta životinja uzrokuje nekrozu i histiocitnu infiltraciju u kori nadbubrežne žlijezde može biti uzrok adrenalitisu. Dokazano je da velike doze lokalno
primijenjenih protuupalnih steroidnih lijekova u koru nadbubrežne žlijezde suprimiraju lokalnu staničnu imunost i tako omogućavaju rast nekih vrsta gljivica (*Histoplasma capsulatum*), protozoa (*Babesia darlingi*) i bakterija (*Mycoplasma tuberculosis*). Autoimuni adrenalitis je stanje kada imunosne stanice infiltriraju i uzrokuju destrukciju nadbubrežne žlijezde. Kada je žljedano tkivo destruirano u većoj mjeri razvija se Addisonova bolest.

5. TUMORI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

5.1. Kortikalni adenom i karcinom

Tumori nadbubrežne žlijezde kod psa su općenito rijetki i obuhvaćaju svega 0,17 do 0,76 % svih tumora, a kod mačaka se pojavljuju još rjeđe i obuhvaćaju 0,03 % svih tumora. Kortikalni adenomi i kortikalni karcinomi najčešći su tumori kore nadbubrežne žlijezde, a mogu biti funkcionalni i nefunkcionalni. Nefunkcionalni tumori su oni koji ne luče hormone i najčešće ne dolazi do pojavе kliničkih znakova te ih se otkriva tijekom razudbe kao slučajni nalaz. Funkcionalni tumori su oni koji luče hormone i dovode do pojavе različitих klinичких znakова ovisno о vrsti hormona kojeg luče. Adenomi u kori nadbubrežne žlijezde često nastaju zajedno s multiplom nodularnom hiperplazijom i nije ih lako makroskopski razlikovati od hiperplastičnih čvorića koji su u obliku malih žarišta bez kapsule, često prisutni u obje žlijezde. Kortikalni adenomi su oštro ograničeni unilateralni čvorovi i najčešće se pojavljuju u starijih pasa. Kortikalni adenomi najčešće su slučajni nalaz na razudbi, ali mogu biti i endokrinološki aktivni. Većii kortikalni adenomi narušavaju strukturu žlijezde i pritišću parenhim kore, žute su do crvene boje, mogu biti inkapsulirani djelomično ili potpuno. Kortikalni adenomi sastavljeni su od dobro diferenciranih stanica koje nalikuju na normalne stanice zone fascikulate i zone reticularis i djelomično su ili potpuno okruženi fibroznom ili vezivnotkivnom kapsulom različite debljine. Kortikalni karcinomi također se najčešće pojavljuju u starijih pasa, ali s rjeđom učestalošću nego kortikalni adenomi. Nije uočena pasminska ni spolna predispozicija. Kortikalni karcinomi za razliku od adenoma obično su bilateralni, većii su od adenoma i mogu narasti oko 10 cm u promjeru, te mogu imati više područja kalcifikacije i osifikacije. Karcinom obično zahvati čitavi parenhim žlijezde, a može imati trabekularni, lobularni ili fokalni rast. Dodatne komplikacije moguće su ako karcinom postane jako veliki i pritišće okolne organe, a može se
širiti i u aortu i venu cavi caudalis, te izazvati intraabdominalno krvarenje i metastaze u udaljenim organima. Funkcionalni unilateralni adenomi i karcinomi izazivaju atrofiju kore kontralateralne nadbubrežne žlijezde zbog lučenja velike koliciine kortizola koji negativnom povratnom spregom inhibira lučenje ACTH. Atrofiranu nadbubrežnu žlijezdu čini kapsula i zona glomerulosa zbog čega igleda da srl zauzima veći dio nadbubrežne žlijezde (McGAVIN i ZACHARY, 2008.). U mačaka s adrenokortikalnim tumorima može se pojaviti hipersekrecija više od jednog hormona nadbubrežne žlijezde. Zato u slučaju pojave adrenokortikalnih tumora u mačke treba se provjeriti da li tumor izlučuje glukokortikoide, mineralokortikoide, androgene ili kombinacije hormona (SIMONE i sur., 2015.). Većina primarnih tumora nadbubrežne žlijezde mačaka luči aldosteron (ROSSMEISL i sur., 2000.).


5.2. Feokromocitom

Feokromocitom je tumor kromafinskih stanica srži nadbubrežne žlijezde i najčešći je tumor nadbubrežne žlijezde, a može se pojaviti jednostrano ili obostrano. S obzirom da se na srž nadbubrežne žlijezde može gledati kao na postganglijski simpatički neuron bez aksona možemo reći da je feokromocitom tumor simpatičkog živčanog sustava. Rijetko se pojavljuje i extra-adrenalini feokromocitom odnosno paragangliom, tumor kromafinskih stanica koji se nalazi izvan nadbubrežne žlijezde. Feokromocitom se češće pojavljuje kod pasa nego kod mačaka.
Prosječna dob u kojoj se najčešće javlja je 10,5 godina, iako je zabilježena pojavnost u dobi od 1 do 15 godina. Nije zabilježena pasinska ni spolna predispozicija. Zabilježena je lokalna invazivnost u 40-60% slučajeva, dok je metastaziranje zabilježeno u 15-30% slučajeva (PAGE, 2001.).

Feokromocitomi mogu narasti preko 10 cm u promjeru i uzrokovati veliku destrukciju nadbubrežne žlijezde. Veliki feokromocitomi su multilobularne građe, šarene boje zbog područja krvarenja i nekroze, a maligni mogu prodijeti i kroz kapsulu nadbubrežne žlijezde u okolno tkivo i mogu metastirati u udaljene organe. Kod pasa trebali bi se smatrati malignim jer kod 40% pasa feokromocitom invadira u lumen vene cave caudalis, aorte, bubrežnih žila, nadbubrežnih žila ili jetrenih vena (BOUAYAD i sur., 1987.). Kod 30 % pasa pronalaze se tumorske metastaze za vrijeme obdukcije. Metastaze se mogu pronaći u jetri, plućima, regionalnim limfnim čvorovima, slezeni, srcu, bubrezima, kostima, gušterači, SŽS-u (GILSON i sur., 1994.; BARTHEZ i sur., 1997).

pronalaze slučajno tijekom ultrazvuke pretrage i obdukcije, dok veliki feokromocitomi izazivaju kliničke značajne i često komprimiraju ili invadiraju okolne krvne žile.


Kriteriji za kiruško odstranjenje feokromocitoma su: starost životinje, veličina tumora, prisutnost ili odsutnost metastaza i invazija u okolno tkivo te da li je životinja sposobna podnijeti anesteziju. Operacija može biti problematična jer životinje s feokromocitomom imaju visoki anesteziološki rizik zbog hipertenzije i aritmija koje mogu progredi rati tijekom operacije (GILSON i sur., 1994.b; ROBERTSON, 2003.). Prije operacije trebalo bi normalizirati metabolički status životinje, smanjiti pojavnost srčanih aritmija i hipertenziju. Fenoksibenzamin je alfa adrenergički blokator koji se koristi za regulaciju krvnog tlaka u dozi 0,2-1,5 mg/kg peroralno i lijek je izbora jer ima dugotrajno djelovanje (MAHER, 1994.; NORTON i sur., 2001.). Prazosin je alternativa fenoksibenzaminu, a koristi se u dozi od 0,5-2,0 mg/kg dva ili tri puta dnevno. Beta blokatori se mogu koristiti za kontrolu aritmija, ali nikada se ne smiju koristiti bez alfa adrenergičnih agonista, jer manjstveni volumen može biti smanjen previsoko ako ne sudjeluje alfa posredovan vazokonstrikcija (FELDMAN i NELSON, 1987.; MAHER, 1994.). Ako je operacija bila uspješna i tumor nije metastazirao životinje najčešće prežive od jedne do dvije godine poslije operacije.
Slika 5: Feokromocitom unutar nadbubrežne žlijezde psa

(Izvor: http://www.ecvpath.org/)

Slika 6. Feokromocitom u mačke

(Izvor: http://vetbook.org/)
6. ZAKLJUČCI

1. Nadbubrežna žlijezda je mala parna žlijezda značajna za održavanje elektrolitskog statusa, regulaciju stresnog odgovora i održavanje homeostaze tijela.
2. Poremećaji funkcije nadbubrežne žlijezde jedni su od najčešćih endokrinoloških poremećaja u pasa i mačaka.
3. Hipoadrenokorticizam ili Addisonova bolest je sindrom uzrokovani promjenama koje najčešće obuhvaćaju obje nadbubrežne žlijezde i koje dovode do deficita lučenja glukokortikoida i mineralokortikoida.
4. Psi u odnosu na mačke, puno češće obolijevaju od Addisonove bolesti.
5. Cushingov sindrom je skup simptoma nastalih pod utjecajem visoke razine kortizola i srodnih kortikosteroida kroz dulje vrijeme, a Cushingova bolest posljedica pretjeranog lučenja ACTH iz benignog tumora hipozne, a klinički se očituje isto kao Cushingov sindrom.
6. Pendulirajući abdomen čest je kod pasa s hiperadrenokorticizmom, a uzrokovani je preraspodjelom masti u abdomen, hepatomegalijom i slabljenjem abdominalne muskulature.
7. Mačke s hiperadrenokorticizmom imaju specifično stanje kožu koja lagano puca pri manipulaciji tijekom kliničkog pregleda.
8. Hiperaldosteronizam je stanje u kojem je povećano stvaranje aldosterona u kori nadbubrežne žlijezde. Primarni hiperaldosteronizam je onaj kojemu je uzrok u nadbubrežnoj žlijezdi, a sekundarni je onaj kojemu se uzrok nalazi izvan nadbubrežne žlijezde.
9. Većina slučajeva primarnog hiperaldosteronizma u pasa uzrokovana je hiperplazijom ili neoplazijom kore nadbubrežne žlijezde.
10. Kod mačaka s hiperaldosteronizmom nema spolne ni pasminske predispozicije, a oboljevaju u prosjeku one starosti oko 13 godina.
11. Kongenitalna adrenalna hiperplazija ili adrenogenitalni sindrom je nasljedna bolest koja se prenosi autosomno recesivno, a očituje se istovremeno simptomima hipoadrenokorticizma i hiperadrenokorticizma. Uzrok sindroma je deficit jednoga ili više enzima potrebnih za sintezu mineralokortikoida i glukokortikoida.
13. Tumori nadbubrežne žlijezde u pasa su općenito rijetki i obuhvaćaju svega 0,17 do 0,76 % svih tumora, a kod mačaka se pojavljuju još rjeđe i obuhvaćaju 0,03 % svih tumora. Kortikalni adenomi i kortikalni karcinomi najčešći su tumori kore nadbubrežne žlijezde, a mogu biti funkcionalni i nefunkcionalni.

14. Feokromocitom je tumor kromafinskih stanica srži nadbubrežne žlijezde i najčešći je tumor nadbubrežne žlijezde. Češće se pojavljuje u pasa nego u mačaka. U pasa bi se trebao smatrati malignim jer u 40% pasa feokromocitom invadira u lumen vene cave caudalis, aorte, bubrežnih žila, nadbubrežnih žila ili jetrenih vena.

15. Izuzetno je važno precizno postaviti dijagnozu kako bi uklonili uzrok hiperfunkcije ili hipofunkcije nadbubrežne žlijezde i produžili život životinji. U većini slučajeva pri pravodobnom liječenju prognoza je povoljna.
Jedni od najčešćih endokrinoloških poremećaja u pasa i mačaka su poremećaji u funkciji nadbubrežne žlijezde koji se mogu pojaviti u obliku hiperfunkcije ili hipofunkcije nadbubrežne žlijezde. Uzrok hipofunkcije i hiperfunkcije nadbubrežne žlijezde može biti unutar nadbubrežne žlijezde, izvan nadbubrežne žlijezde odnosno jatrogeni. Unutarnji čimbenici koji dovode do poremećene sekrecije glukokortikoida i mineralokortikoida su hiperplazija kore nadbubrežne žlijezde, kortikalna krvarenja, funkcionalni kortikalni adenomi i karcinomi te funkcionalni feokromocitomi. Vanjski čimbenici mogu biti tumor hipofize ili jatrogena aplikacija kortikosteroida. Hiperfunkcija nadbubrežne žlijezde može se manifestirati Cushingovim sindromom, hiperaldosteronizmom i simptomima koji su posljedica pretjeranog lučenja katekolamina iz feokromocitoma. Hipofunkcija nadbubrežne žlijezde uzrokuje Addisonovu bolest. Izuzetno je važno precizno postaviti dijagnozu kako bi uklonili uzrok hiperfunkcije ili hipofunkcije nadbubrežne žlijezde i produžili život životinji. U većini slučajeva pri pravodobnom liječenju prognoza je povoljna.

**Ključne riječi:** nadbubrežna žlijezda, Cushingova bolest, Addisonova bolest, hiperaldosteronizam, feokromocitom.
8. SUMMARY

Disorders of the adrenal gland function in dogs and cats

One of the most common endocrine disorders in cats and dogs are disorders in the function of the adrenal gland that may occur as a hypofunction or hyperfunction of the adrenal gland. Cause of hypofunction and hyperfunction of the adrenal glands may be within, or outside the adrenal glands or iatrogenic. Internal factors that lead to impaired secretion of glucocorticoids and mineralocorticoid are hyperplasia of adrenal cortex, cortical hemorrhage, functional cortical adenomas and carcinomas and functional pheochromocytomas. External factors may be pituitary tumor or iatrogenic administration of corticosteroids. Hyperfunction of the adrenal glands can be manifested as Cushing's syndrome, hyperaldosteronism, and symptoms resulting from excessive secretion of catecholamines from pheochromocytoma. A hypofunction of the adrenal gland causing Addison's disease. It is extremely important to set accurately diagnose in order to eliminate the cause hyperfunction or hypofunction of the adrenal glands and extend the life of the animal. In most cases with appropriate treatment the prognosis is favorable.

Keywords: adrenal gland, Cushing's disease, Addison's disease, hyperaldosteronism, pheochromocytoma.
9. LITERATURA


10. ŽIVOTOPIS