

Zespół Cushinga u psów

Zespół Cushinga u psów może wywoływać bardzo zróżnicowane objawy. Często już podczas badania klinicznego zwierzęcia zostanie postawione podejrzenie choroby Cushinga u pacjenta wykazującego więcej objawów tego zespołu (otyłość, poliuria, polidypsja, polifagia, cienka skóra, zwapnienia skóry, zaniki mięśni). U 80-85% psów syndrom Cushinga wywołany jest przez guz przysadki, do 20% zwierząt cierpi z powodu występowania guza nadnerczy.

Istnieje tendencja do częstszego występowania u dużych ras guzów nadnerczy, natomiast u mniejszych ras spotyka się częściej syndrom Cushinga przysadkowy. Najczęściej spotyka się to schorzenie u jamników, terierów, pudli i bokserów, których średni wiek to ponad osiem lat. W celu diagnostyki różnicowej z innymi zaburzeniami endokrynologicznymi oferuje się różne badania laboratoryjne. Aby ocenić które badania diagnostyczne osiągnąć są dzięki badaniom funkcjonalnym, powinien być znany mechanizm zaburzeń osi przysadkowo-podwzgórzowej.

Oś podwzgórzowo-przysadkowa jest centralnym systemem sterowania i regulacji wielu układów endokrynowych. Przede wszystkim w trakcie rozwoju embrionalnego różnicują się komórki korykotropowe części gruczołowej przysadki, przy czym najpierw będzie syntetyzowana propiomelanokortyna (POMC), z której przez odszczepienie powstaje hormon adrenokortykotropowy (ACTH), a także dalsze hormony peptydowe (melanotropina, endorfina). Dalej powstają komórki somatotropowe części gruczołowej przysadki, które wydzielają hormon somatotropowy (STH), komórki laktotropowe, które wytwarzają prolaktynę, a także tyreotropowe (wydzielające TSH) i gonadotropowe (wydzielają LH i FSH). Podwzgórze jako centrum nadrzędne produkuje specyficzne hormony uwalniające, które powodują doręczanie hormonów tropowych. Najważniejszym hormonem uwalniającym podwzgórze jest CRH (hormon korykotropowy,

który stymuluje wydzielanie ACTH), TRH (hormon uwalniający tyreotropinę, stymulujący wydzielanie TSH) i SRA do produkcji hormonów somatotropowych. Potem hormony produkowane w obwodowych gruczołach hamują z niewielkimi wyjątkami, dalsze wydzielanie hormonów uwalniających w układzie podwzgórze-przysadka. Ten mechanizm nazywany jest sprzężeniem zwrotnym ujemnym.

U zdrowego zwierzęcia w wyniku stresu, dzięki centralnej stymulacji neurohormonalnej, następuje zwiększone uwalnianie CRH (hormonu uwalniającego korykotropinę) w podwzgórze. W ten sposób przysadka zostanie pobudzona do wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). ACTH wpływa na nadnercza, tzn. wzmacnia wydzielanie kortyzolu. Kiedy poziom kortyzolu rośnie we krwi, natychmiast w podwzgórze, a także w przysadce hamowane jest dalsze wydzielanie CRH i ACTH.

W przedłużonej sytuacji stresowej (np. w chronicznym bólu lub innych chorobach przewlekłych) w niektórych przypadkach dochodzi do zmniejszania ujemnego sprzężenia zwrotnego, a potem do ciągłej stymulacji nadnerczy, prowadzące do ich przerostu.

Kortykosterydy egzogenne powodują zmniejszanie sekrecji CRH i ACTH i sekrecję ACTH w podwzgórze i przysadce, w następstwie czego zmniejsza się wydzielanie kortyzolu przez nadnercza. Ważnym czynnikiem w tym systemie są nadnercza, w których występują różne pod względem hormonalnym strefy. W strefie ziarnistej ma miejsce produkcja mineralokortykoidów, w strefie pęczkowej glikokortykoidów i hormonów płciowych (niewiele), a w strefie siateczkowej również glikokortykoidów (niewiele) i hormonów płciowych (więcej). Biosynteza kortyzolu następuje poprzez hydrolizę cholesterolu przez kilka substancji pośrednich (17 α -hydroksypregnenolon, 17 α -hydroksyprogesteron, dezoksykortyzol). Na drodze dalszej syntezy jest tworzenie kortyzolu przez pregnenolon i progesteron pod wpływem 3- β -

hydroksysteroiddehydrogenazy (punkt uchwytu w terapii trilostanem). ACTH działa tropowo na strefę pęczkową i strefę siateczkową i jest głównym regulatorem produkcji kortyzolu i androgenów w nadnerczach. Uwalnianie hormonów sterydowych następuje epizodycznie i bezpośrednio po syntezie.

Fizjologia i patofizjologia działania glikokortykoidów

Podstawowe zadanie i działanie hormonów na tkanki docelowe skierowane jest na optymalną adaptację przemiany materii i funkcjonowania narządów w sytuacjach stresowych. W narządach docelowych kortyzol działa na drodze mechanizmów niegenomowych (działanie bezpośrednie) i genomowych (opóźnione rozpoczęcie działania). Glikokortykoidy wpływają na zatrzymywanie wody i elektrolitów, przez co tłumią wydzielanie ADH (hormonu antydiuretycznego) i zwiększają stopień filtracji kłębuszkowej. Fizjologiczne stężenie kortykoidów jest istotne dla maksymalnego rozcieńczenia moczu, ekstremalne podwyższenie glikokortykoidów prowadzi dlatego do nadciśnienia i hypokaliemii (efekt mineralokortykoidów). Dalej glikokortykoidy wpływają na metabolizm glukozy, nasilając glukoneogenezę i doprowadzają w ten sposób do zwiększonego rozpadu białek i zmienionej przemiany tłuszczów (efekt antyinsulinowy).

Wpływ kataboliczny kortykoidów zmienia się w zwiększonej produkcji glukozy z aminokwasów glukoplastycznych. W dłuższej trwających schorzeniach dochodzi w konsekwencji do rozpadu mięśni tułowi, mięśni międzybrownych i przepony.

Wpływ syndromu Cushinga na ważniejsze narządy

Narząd	Działanie
Tarczycza	T4 obniżone
Męskie gruczoły płciowe	Obniżony poziom testosteronu
Żeńskie gruczoły płciowe	Niski poziom estrogenu/progesteronu

Poza tym kortykoidy mają także działanie na układ kostny i metabolizm wapnia. Podwyższone stężenia kortykosterydów pociągają za sobą zmniejszone wchłanianie wapnia w jelitach. W konsekwencji dochodzi do osłabienia budulca kostnego, jednocześnie obniżonej syntezy kolagenu, białek i kwasu hialuronidowego. Często obserwowanym w praktyce objawem jest obustronne wyłysienie, będące wynikiem przedłużonej fazy telogenu we wzroście włosa pod wpływem działania glikokortykosterydu.

Często właściciele zwierząt opisują także zmienione zachowanie swoich pupili. Mogą pojawiać się objawy neurologiczne w wyniku naciekowego wzrostu guzów przysadki, z których blisko 50% wykazuje tendencje wzrostu w kierunku dogrzebietowym. Obszar dotyczy szczytkowej części przysadki, podwzgórza, wzgórze wzrokowego i w końcu trzeciej komory. Również nadmiernie podwyższone stężenia kortykosterydów prowadzi do zmian funkcji poznawczych i zachowania ludzi i zwierząt.

Dlatego podczas oddychania pobierana jest zbyt mała ilość tlenu i utrudnione jest oddychanie. Synteza glikogenazy w wątrobie będzie podwyższona, co przez przedłużoną nadwyżkę kortykoidów prowadzi do steroidohepatopatii, czego nie da się na USG odróżnić od stłuszczenia wątroby. Metabolizm tłuszczów ulega zmianom pod wpływem glikokortykoidów: dzięki stymulacji wrażliwej na hormony lipazy, uwalniane będą kwasy tłuszczowe. Na drodze przedłużonej nadwyżki kortykoidów dochodzi do gromadzenia tłuszczów na brzuchu, co prowadzi do typowego gruszkowatego wyglądu pacjentów z obwisłym brzuchem. Pacjenci o obniżonej zdolności sekrecji insuliny mogą rozwinąć, w wyniku nadmiernej nadwyżki glikokortykoidów, cukrzycę.

Kortykosterydy wpływają dalej na funkcje leukocytów i zmniejszają produkcję cytokin. Zmniejszona ilość interleukiny II prowadzi do apoptozy (programowanej śmierci komórki) limfocytów, przy obniżonej produkcji przeciwciał. Podwyższone stężenia glikokortykoidów wykazują także pośrednio działanie endokrynowe, prowadząc do tłumienia stężenia ACTH, TSH i hormonu wzrostu oraz wydzielania hormonów męskich i żeńskich gruczołów płciowych. U samców zmniejsza się wydzielanie gonadotropin, a w konsekwencji u zwierząt z syndromem Cushinga spadają wartości testosteronu. U samic obserwujemy podwyższone uwalnianie LH, a w następstwie zmniejszone stężenia estrogenu, względnie progesteronu. Następstwem mogą być osłabione, ewentualnie stłumione owulacje.

Parametry laboratoryjne często ulegające zmianie w zespole Cushinga

Zmienione wartości laboratoryjne	Częstotliwość
Leukogram (leukocytoza, limfopenia, monocytoza, eozynopenia)	prawie u wszystkich zwierząt
Trombocytoza	prawie u wszystkich zwierząt
ALT – wzrost wartości	> 90% zwierząt
Fosfataza alkaliczna termo-stabilna – wzrost wartości	> 85% zwierząt
Cholesterol – wzrost wartości	> 50% zwierząt
Ciężar właściwy moczu < 1.020	> 50% zwierząt
Proteinuria	> 50% zwierząt
Bakteryjne zapalenie pęcherza (często bez osadu)	> 50% zwierząt

Które badania pomagają w postawieniu diagnozy?

Na początek pomocne są: biochemia krwi, badanie morfologii krwi i badanie ogólne moczu. Kiedy rośnie podejrzenie zespołu Cushinga następnym krokiem będzie badanie funkcji nadnerczy. Diagnostyka początkowa wykorzystuje test stymulacji ACTH, test hamowania deksametazonem oraz stosunek kortyzolu do kreatyniny w moczu. Moc diagnostyczna tych testów różni się w zależności od wrażliwości, specyficzności i prevalencji choroby, dlatego szczególnie ważny jest odpowiedni dobór badań.

O postawieniu diagnozy syndromu Cushinga można zdecydować przy wynikach dalszych badań – testu screeningu (2 próbki, następna po 4 godzinach), ewentualnie testu hamowania deksametazonem (injektacja 0,1 mg deksametazonu/kg masy ciała). Uzyskamy odpowiedź czy mamy do czynienia z formą przysadkową, czy nadnerczową schorzenia.

Następnie można wykonać pomiar endogennego ACTH (potrzebne schłodzone osocze z EDTA, bezpośrednio po pobraniu krwi odwirować!), a także badanie ultrasonograficzne nadnerczy.

Pojedynczy poziom stężenia kortyzolu jest mało przydatny w celu postawienia diagnozy, ponieważ samo chore zwierzę wykazuje podwyższone stężenie kortyzolu w ciągu dnia, a nie stale podwyższone (fałszywie ujemne wartości po pojedynczym pomiarze hormonu).

Test screeningu oraz hamowania deksametazonem niskimi dawkami – (dobra wrażliwość i specyficzność):

1. Pobranie krwi = wartości podstawowe
2. Injektacja 0.01 mg* deksametazonu/kg masy ciała, domięśniowo.
3. Pobranie krwi: 8 godzin po podaniu deksametazonu = wartości tłumione

Pobranie krwi po 4 godzinach daje wskazówkę o odkładaniu pozostałości i pozwala na ostateczne określenie formy syndromu Cushinga: przysadkowej lub nadnerczowej.

* Wyższa Szkoła Medycyny Weterynaryjnej w Hanowerze zaleca po przeprowadzeniu nowszych badań dawkę 0.02 mg deksametazonu

Ocena testu hamowania deksametazonem

	Wartości podstawowe	Tłumienie po 4 godz.	Tłumienie po 8 godz.
Zwierzę zdrowe	Prawidłowe lub nieco podwyższone (stres)	50% wartości podstawowych, względnie < 10 ng/ml	< 10 ng/ml(1µg/dl)

Przysadkowy syndrom Cushinga	Prawidłowe lub podwyższone	około 50% wartości podstawowych, względnie < 10 ng/ml	> 10 ng/ml (1µg/dl)
Nadnerczowy syndrom Cushinga	Prawidłowe lub podwyższone	Niewielkie tłumienie do 50% wartości podstawowych	> 10 ng/ml (1µg/dl)

Test stymulacji ACTH – (najwyższa specyficzność, przy niskiej wrażliwości):

1. Pobieranie krwi = wartości podstawowe
2. Iniekcja 0.25 mg ACTH (Synacthen®) i.v./i.m.
3. drugie pobranie krwi następuje w godzinę po stymulacji przez ACTH

Ocena testu stymulacji ACTH:

Zespół Cushinga: wartości po stymulacji > 150 ng/ml, ewentualnie ponad trzykrotnie powyżej wartości podstawowej (przy podstawowym stężeniu kortyzolu w średnim zakresie referencyjnym).

Kontrola terapii: wartości po stymulacji pod terapii trilostanem powinny leżeć w zakresie 15-55 ng/ml.

Stosunek kortyzolu do kreatyniny w moczu – (najwyższa wrażliwość, przy niskiej specyficzności):

1. zebranie moczu porannego pierwszego dnia = pierwsza próbówka
2. zebranie moczu porannego drugiego dnia = druga próbówka
3. doustne podanie deksametazonu drugiego dnia: 3 x dziennie – 0.1 mg/kg masy ciała
4. zebranie moczu porannego trzeciego dnia

Dzięki ustaleniu stosunku wartości kortyzol/kreatynina trzeciego dnia można ustalić, czy mamy do czynienia z przysadkowym czy nadnerczowym syndromem Cushinga.

Ocena:

Stosunek wartości – dzień 1 i 2: $< 15 \times 10^{-6}$ nie stanowi wskazówki o występującym syndromie Cushinga

Stosunek wartości – dzień 1 i 2: pomiędzy 15×10^{-6} i 25×10^{-6} wynik wątpliwy

Stosunek wartości – dzień 1 i 2: $> 25 \times 10^{-6}$ – zespół Cushinga

Stosunek (S) dzień 3: (podwyższenie dnia 1 i 2)

Q > 50% wartości średniej pierwszych dwóch próbek przemawia za formą nadnerczową

Q < 50% wartości średniej pierwszych dwóch próbek przemawia za formą przysadkową

Leczenie syndromu Cushinga

Środkiem z wyboru jest trilostan (Vetoryl®), który dzięki blokadzie hydroksysteroidhydrogenazy hamuje odwracalnie syntezę steroidów.

Stosowanie leczenia według Fa. Janssen:

< 5 kg m.c.	30 mg 1 x dziennie
5-20 kg m.c.	60 mg 1 x dziennie
20-40 kg m.c.	120 mg 1x dziennie
> 20 kg m.c.	120-240 mg 1 x dziennie

Objawy poliurii/polidypsji mogą już w pierwszym tygodniu terapii ulec zanikowi, badanie kontrolne przy użyciu testu stymulacji ACTH powinno być przeprowadzane w 1., 3., 6. tygodniu terapii, potem w 3., 6. i 12. miesiącu po rozpoczęciu terapii. Podawanie tabletek powinno mieć miejsce zawsze rano, a test ACTH powinien być wykonywany 2-6 godzin po przyjęciu tabletek (Uniwersytet Zurich).