

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra veterinárních disciplín



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

Cushingův syndrom u psů – klinická studie

Bakalářská práce

Simona Pařízková

Veterinární asistent

Prof. MVDr. Miroslav Svoboda, CSc.

© 2024 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Cushingův syndrom u psů – klinická studie" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 17. 4. 2024

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucímu mé práce prof. MVDr. Miroslavu Svobodovi, CSc. za vysoce kvalitní odbornou pomoc, čas a cenné rady, které mi věnoval. Také bych ráda poděkovala veterinární ordinaci Sova-VET, ve které byla pacientka z této práce léčena, za poskytnutí materiálů a za jejich ochotu. V neposlední řadě bych ráda poděkovala mé rodině za podporu při studiu.

Cushingův syndrom u psů – klinická studie

Souhrn

Tato bakalářská práce se zabývá sepsáním dostupných informací o Cushingově syndromu vyskytujícím se u psů a popsáním konkrétního případu Cushingova syndromu u čistokrevného stafordšírského bulteriéra jménem Cherry, kdy po dvou a půl letech užívání Vetorylu byl tento lék vysazen kvůli vážným zdravotním důvodům.

Cushingův syndrom, hyperadrenokorticismus neboli hyperkortizolismus, je jednou z nejčastějších endokrinopatií u psů. Je charakterizován nadprodukcí kortizolu, což je steroidní hormon tvořený v nadledvinách. Nadbytek glukokortikoidů způsobuje kombinaci fyzikálních a biochemických změn, které mají značný vliv na kvalitu života zvířete. HAC může být zapříčiněn buď nádory nadledvin, hypofýzy, nebo může být způsoben nadměrnou aplikací glukokortikoidů (iatrogenní příčina). Predispozici k tomuto onemocnění mají zejména starší psi a psi malých plemen. Mezi základní příznaky, kterých si všimne majitel, patří zvýšený příjem tekutin, vylučování moči a zvětšené břicho. Mezi základní příznaky jsou řazeny kromě polyurie, polydipsie a polyfagie, které jsou typické pro toto onemocnění, i ztráta srsti a zřídka se může také vyskytovat i hepatomegalie, kožní problémy, inkontinence, letargie, inzulin-rezistentní diabetes mellitus, tromboembolismus a další. Pokud majitel dostane podezření na toto onemocnění, je třeba, aby psa prohlédl a vyšetřil veterinární lékař a provedl testy krve, popřípadě moči, aby podezření potvrdil. Diagnostika je ovšem obtížná a vyžaduje různá vyšetření. Existují různé testy, které nám napomohou diagnostikovat Cushingův syndrom. Toto onemocnění nelze vyléčit, ale lze u něj pomocí léků zmírnit klinické příznaky. Jediným lékem, který je registrován pro léčbu HAC, je Vetoryl obsahující účinnou látku trilostan, který blokuje produkci kortizolu. Je zapotřebí, aby byl pes bedlivě pozorován a chodil na pravidelné kontroly. Vetoryl by se měl podávat společně s krmivem kvůli lepšímu vstřebávání. Pokud by se Cushingův syndrom neléčil, je možné, že se u psa vyvinou další poruchy, které ho oslabí a následně vyžadují nákladnější léčbu.

Předložená bakalářská práce obsahuje shrnutí informací dostupných o Cushingově syndromu. Nejprve je zde obecně popsán endokrinní systém psa. Poté zde byly popsány typy Cushingova syndromu, klinické příznaky, které je možné u psa trpícího tímto onemocněním pozorovat, diagnostické testy a terapeutické možnosti. V druhé části je popsán konkrétní případ psa trpícího Cushingovým syndromem, který musel ze zdravotních důvodů přerušit léčbu Vetorylem.

Klíčová slova: Cushingův syndrom, endokrinní systém, hyperadrenokorticismus, hypofýza, hypotalamus, kortizol, nadledviny, pes

Cushing's syndrome in dogs – clinical study

Summary

This bachelor's thesis deals with writing down the available information about Cushing's syndrome occurring in dogs and describing a specific case of Cushing's syndrome in a purebred Staffordshire bull terrier named Cherry when after two and a half years of Vetoryl use, this drug was discontinued due to serious health reasons.

Cushing's syndrome, hyperadrenocorticism, or hypercortisolism is one of the most common endocrinopathologies in dogs. It is characterized by an overproduction of cortisol, a steroid hormone produced by the adrenal glands. An excess of glucocorticoids causes a combination of physical and biochemical changes that significantly impact the animal's quality of life. HAC can be caused either by tumors of the adrenal glands, pituitary gland or it can be caused by excessive application of glucocorticoids (iatrogenic cause). Older dogs and dogs of small breeds are especially prone to this disease. Among the basic symptoms noticed by the owner are increased fluid intake, urine output, and an enlarged abdomen. In addition to polyuria, polydipsia, and polyphagia, the basic symptoms include hair loss, rarely hepatomegaly, skin problems, incontinence, lethargy, insulin-resistant diabetes mellitus, thromboembolism, etc. If the owner suspects this disease, the dog must be examined by a veterinarian who should perform blood and/or urine tests to confirm the suspicion. However, diagnosis is difficult and it requires various examinations. Various tests help us diagnose Cushing's syndrome. This disease cannot be cured, but its clinical symptoms can be alleviated with medication. The only drug registered for the treatment of HAC is Vetoryl, containing the active substance trilostane, which blocks the production of cortisol. The dog must be closely observed and regularly checked up. Vetoryl should be given together with food for better absorption. If Cushing's syndrome is left untreated, the dog can develop other disorders that weaken it, and subsequently, they require more expensive treatment.

The submitted bachelor's thesis summarizes the information available on Cushing's syndrome. First, the canine endocrine system is described in general. Then the types of Cushing's syndrome, clinical symptoms that can be observed in a dog suffering from this disease, diagnostic tests, and therapeutic options are described. The second part describes a specific case of a dog suffering from Cushing's syndrome, which had to discontinue treatment with Vetoryl for health reasons.

Keywords: Cushing's syndrome, endocrine system, hyperadrenocorticism, hypophysis, hypothalamus, cortisol, adrenal glands, dog

Obsah

1	Úvod	7
2	Cíl práce	8
3	Literární rešerše	9
3.1	Fyziologie endokrinního systému	9
3.1.1	Endokrinní onemocnění	10
3.1.2	HPA osa – osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny	11
3.2	Hyperadrenokorticismus	12
3.2.1	Primární hyperadrenokorticismus	12
3.2.2	Sekundární hyperadrenokorticismus	12
3.2.3	Iatrogenní hyperadrenokorticismus	13
3.3	Klinické projevy hyperadrenokorticismu	14
3.4	Diagnostika hyperadrenokorticismu	16
3.4.1	Screeningové testy	16
3.4.1.1	Poměr kreatinin: kortizol v moči (UCCR)	16
3.4.1.2	Test suprese nízkými dávkami dexamethasonu (LDDST)	17
3.4.1.3	ACTH stimulační test	18
3.4.1.4	Měření bazálního kortizolu a sérové alkalické fosfatázy	18
3.4.2	Diferenciační testy	19
3.4.2.1	Vysokodávkový supresní dexamethasonový test (HDDST)	19
3.4.2.2	Měření endogenního kortikotropinu	20
3.4.2.3	Radiografie	20
3.4.2.4	Ultrasonografie břicha	20
3.4.2.5	Počítačová tomografie	21
3.4.2.6	Magnetická rezonance	22
3.5	Terapie	23
3.5.1	Chirurgická operace	23
3.5.1.1	Hypofyzektomie	23
3.5.1.2	Adrenalektomie	23
3.5.2	Radioterapie	24
3.5.2.1	Radioterapie hypofýzy	24
3.5.2.2	Radioterapie nadledvin	24
3.5.3	Farmakoterapie	24
3.5.3.1	Trilostan	25
3.5.3.2	Mitotan	26
3.5.3.3	Ketokonazol	27
3.5.3.4	Selegilin	27
3.5.3.5	Kabergolin	28
4	Praktická část – kazuistika	29
4.1	Úvodní informace	29
4.2	Denní záznamy	29
5	Diskuse	39

6	Závěr	41
7	Literatura	43
8	Seznam zkratek.....	47

1 Úvod

Tato bakalářská práce je zaměřena na Cushingův syndrom u psů. V první části jsou popsány teoretické poznatky o Cushingově syndromu a v druhé části je popsán konkrétní případ psa s Cushingovým syndromem.

Cushingův syndrom, hyperadrenokorticismus nebo také hyperkortizolismus, je jedna z nejčastějších endokrinopatií u psů, charakterizovaná přebytkem glukokortikoidů (Kosková & Agudelo 2019). Cushingův syndrom je nazýván podle neurochirurga Harveyho Cushinga, který poprvé popsal lidský Cushingův syndrom v roce 1932 (Kooistra & Galac 2012). Hyperadrenokorticismus je klasifikován dle lokalizace příčiny na primární, sekundární, případně na terciární – iatrogenní. V dnešní době hraje výraznou roli iatrogenní příčina (Kosková & Agudelo 2019).

U psů může být spontánní HAC způsoben nadměrnou sekrecí ACTH hypofýzou (sekundární HAC = PDH) nebo nadměrnou autonomní sekrecí glukokortikoidů adrenokortikálním tumorem (primární HAC = AT). U lidí může být HAC také výsledkem ektopické sekrece ACTH nebo CRH (Galac et al. 2005).

Postižení psi vykazují různé kombinace polyurie, polydipsie, polyfagie, svalové slabosti, hepatomegalie, bilaterální alopecie, dermatologických změn a letargie. Tyto klinické příznaky společně s potenciálními následnými komplikacemi onemocnění, jako jsou diabetes mellitus, pankreatitida a hypertenze, zdůrazňují důležitost včasné diagnózy a kontroly Cushingova syndromu. Cushingův syndrom může být náročné diagnostikovat kvůli ne zcela určitým klinickým rysům, které ztěžují odlišení od jiných možných onemocnění. Správné a včasné stanovení diagnózy Cushingova syndromu je klíčové pro včasné zahájení vhodné terapie ke zlepšení kvality života psa trpícího tímto onemocněním. Nesprávná diagnóza Cushingova syndromu by navíc mohla vést ke zbytečné léčbě, která by mohla být potenciálně škodlivá (Schofield et al. 2021).

Byla pozorována významná predispozice HAC u starších psů a u některých plemen, jako je miniaturní pudl, boxer a jezevčík. V některých studiích byla popsána potenciální predispozice pro fený, ale takové studie trpí nedostatkem kontrolní populace. Byl popsán i HAC z jiných příčin, např. ektopická sekrece ACTH nebo hyperkortizolémie závislá na jídle, ale zdá se, že se jedná o vzácné stavy (Carotenuto et al. 2019).

Behrend & Kemppainen (2001) uvádějí, že při HAC závislém na hypofýze (PDH), což představuje přibližně 85 % případů, nádor hypofýzy autonomně vylučuje kortikotropin. Kortikotropin v tu chvíli stimuluje sekreci kortizolu nadledvinami. Nádory hypofýzy mohou pocházet buď z předního, nebo středního laloku hypofýzy. Přední lalok hypofýzy se podílí asi na 80-85 % případů PDH. Nádory nadledvin (AT), které představují zbývajících 15-20 % případů HAC, vylučují kortizol autonomně. Tyto nádory jsou přibližně z 50 % benigní a z 50 % maligní.

2 Cíl práce

Cílem této bakalářské práce je vytvořit podrobný literární přehled o Cushingově syndromu u psů a popsat možnosti diagnostiky a léčby. Dále popsat konkrétní případ Cushingova syndromu u feny a pozorovat vývoj pacientčina stavu po vysazení léčby.

3 Literární rešerše

3.1 Fyziologie endokrinního systému

Kontrolu zvířecího těla vykonávají pouze dva systémy – nervový a endokrinní. Nervový systém spojuje elektrické a chemické signály a endokrinní systém působí prostřednictvím syntézy a uvolňování chemických posílů.

Endokrinologie je věda studující sekrety produkované endokrinními žlázami. Endokrinní žlázy jsou rozmístěny po celém těle a vylučují hormony. Tyto hormony jsou uvolňovány přímo do krevního řečiště a dále k cílovým orgánům, kde vykonávají fyziologickou kontrolu, koordinují organické funkce a udržují homeostázu.

Hlavní endokrinní žlázy v těle psa jsou hypofýza, štítná žláza, příštítná tělíska, pankreas, nadledviny a pohlavní žlázy – vaječníky a varlata (Vala et al. 2013).

Endokrinní žlázy jsou morfologicky i funkčně definované útvary produkující a do krve uvolňující specifické látky, které působí na různých úrovních.

Endokrinní struktury syntetizují buď jednu skupinu specificky účinných látek (např. dřev nadledvin – katecholaminy), nebo mohou produkovat látky patřící do více skupin (např. štítná žláza – trijodtyronin, tyroxin a potom také kalcitonin).

Některé endokrinní žlázy jsou aktivní po celý život, u jiných dojde k plné aktivitě až po dosažení dospělosti, další vykazují periodickou aktivitu.

Soubor endokrinních struktur tvoří endokrinní systém. Ze splynutí nervové a humorální složky biologických regulací lze snadno odvodit, že i endokrinní systém tvoří se systémem nervovým funkčně integrovaný neuroendokrinní systém. Rychlé regulační zásahy zajišťuje nervová složka a endokrinní složka zajišťuje pomalejší zásahy – je zde určitá doba latence.

Neuroendokrinní systém spolu s imunitním systémem patří mezi základní systémy přenosu informací a regulací. Oba systémy jsou funkčně provázané (Svoboda & Doubek 1998).

Hypotalamus kontroluje činnost hypofýzy, která je nadřazená nadledvinám a sekreci kortizolu. Centrální nervový systém moduluje pomocí neurotransmiterů uvolňování statinů a liberinů v hypotalamu. Hypotalamo-hypofyzární žilní systém vede CRH předního laloku hypofýzy a zde stimuluje sekreci ACTH. (Kosková & Agudelo 2019).

U psů je hypofýza rozdělena do tří funkčních jednotek: přední hypofýza, která je tvořena *pars infundibularis* a *pars distalis*, *pars intermedia*, a zadní hypofýza neboli neurohypofýza. U zdravých jedinců je CRH, produkován hypotalamem, hlavním stimulem epizodické sekrece ACTH *pars distalis*, která stimuluje produkci glukokortikoidů a sekreci z nadledvin. Glukokortikoidy zase potlačují sekreci ACTH *pars distalis* a CRH hypotalamem. ACTH je také produkován B buňkami *pars intermedia*, kde je jeho sekrece regulována tonickou dopaminergní inhibicí (Bennaim et al. 2006).

Nadledviny jsou složeny z kůry a dřev. Kůra nadledvin má tři vrstvy: vnější – *zona glomerulosa*, střední – *zona fasciculata*, vnitřní – *zona reticularis*. *Zona glomerulosa* produkuje mineralokortikoidy, zejména aldosteron, avšak není schopna produkovat kortizol nebo androgeny. ACTH stimuluje z části syntézu aldosteronu, ale ta je regulována primárně renin-angiotensin systémem a sérovou koncentrací draslíku. *Zona fasciculata* a *zona reticularis* produkují glukokortikoidy – kortizol, kortikosteron – a androgeny. Tyto zóny jsou regulovány ACTH. Po stimulaci ACTH se během několika minut zvyšuje plazmatická koncentrace,

zejména kortizolu a také androgenů. Dřeň nadledvin produkuje katecholaminy – adrenalin a noradrenalin. Ty mají v krevním oběhu krátký poločas rozpadu, což poukazuje na krátkou dobu účinku (Kosková & Agudelo 2019).

Na základě studia pankreatu u psů poprvé definovali hormon Bayliss a Starling v roce 1902. Klasické pojetí hormonu je založeno na charakteristice, že hormon je produkován specializovanou žlázou a je transportován krví, má cílený účinek – působí na určité cílové tkáni, má svou specifickou a vysokou aktivitu – k vyvolání odpovědi stačí malé množství hormonu.

Jak vyplývá z charakteristiky, jsou tyto hormony vylučovány do krve a tento způsob sekrece se označuje jako endokrinní. Mohou být ale i vylučovány do bezprostřední blízkosti a pak působí na okolní buňky, tento způsob sekrece se nazývá parakrinní. Pakliže ovlivní faktory v místě svého vzniku, tak se tato sekrece nazývá autokrinní. Soubor těchto způsobů sekrece společně vytváří systém vnitřní sekrece. Hormony mohou být chemicky proteiny, peptidy, steroidy, nízkomolekulární aminy nebo aminokyseliny, oxidy nebo deriváty kyseliny arachidonové.

Základní princip endokrinních regulací je charakterizován zpětnou vazbou. To znamená, že veličina, která je regulovaná, také zpětně působí na regulátor. Prvky, které vystavují komplex zpětné vazby, jsou efektor (endokrinní žláza), hormon, změna vyvolaná hormonem v cílové tkáni, receptor registrující koncentraci hormonu nebo jím indukovanou změnu, spojení mezi receptorem a efektořem.

Zpětná vazba má negativní složku, jejíž zvýšení kvanta produktu inhibuje činnost a pozitivní složku, jejíž snížení kvanta produktu stimuluje činnost. Negativní zpětná vazba vede k vytvoření nového ustáleného stavu, zatímco uplatnění pozitivní vazby vede k nestabilitě, neboť odchylky regulované veličiny jsou zesilovány (kumulativní efekt pozitivní zpětné vazby). V endokrinologii se obvykle uvádějí tyto základní typy zpětných vazeb: 1. jednoduchá zpětná vazba, kdy hormon vyvolá změnu ve složení krve, která zpětně ovlivní produkci hormonu; 2. složitá zpětná vazba, kdy jako regulační faktor působí koncentrace hormonu periferní endokrinní žlázy v krvi; 3. vnitřní zpětná vazba, která se uplatňuje při ovlivňování sekrece hypotalamových regulačních hormonů adenohipofýzy (Svoboda & Doubek 1998).

3.1.1 Endokrinní onemocnění

Endokrinní onemocnění mohou vznikat z různých příčin. Hormony mohou být nadprodukovány, nebo naopak nedostatečně produkovány, receptory mohou selhávat a normální cesty pro odstraňování hormonů mohou být narušeny. Syndromy nedostatku nebo nadbytku hormonů mohou být důsledkem více mechanismů. U malých zvířat jsou nejčastějším důvodem nadbytku hormonů tvorba nadměrného množství hormonu buď adenomem, nebo hyperplazií zahrnující samotnou endokrinní tkáň (např. HAC závislý na nadledvinách u psů nebo hypertyreóza u koček), nebo neoplazií na sekundárním místě, která naopak stimuluje nadměrnou sekreci hormonů (např. HAC závislý na hypofýze u psů). Abnormální endokrinní tkáň často nejen nadměrně produkuje hormon, ale také nedokáže normálně reagovat na signály zpětné vazby, což přispívá k nevhodnému uvolňování hormonu. Nadprodukce hormonů z endokrinní tkáni může být také způsobena stimulací vznikající ze sekundárního

zdroje, např. onemocnění ledvin může vést k hyperplazii příštítných tělísek a nadměrné sekreci PTH (Kemppainen 2023).

3.1.2 HPA osa – osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny

HPA osa neboli osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny. Tato osa funguje tak, že CRH z hypotalamu se dostává do hypofýzy, která následně vyloučí ACTH. Jak CRH, tak ACTH mají své vlastní vlastnosti modulující kognici. ACTH stimuluje kůru nadledvin k sekreci glukokortikoidů. Glukokortikoidy jsou lipofilní hormony, a proto mohou snadno přecházet přes hematoencefalickou bariéru, kde ovlivňují více oblastí mozku. Účinky glukokortikoidů jsou zprostředkovány buď prostřednictvím specifických intracelulárních receptorů, nebo prostřednictvím interakce hormonu s receptory neurotransmiterů na povrchu buňky. Glukokortikoidní receptory byly nalezeny v mnoha oblastech mozku, které jsou relevantní pro kognici. Glukokortikoidy mají negativní zpětnou vazbu (vedoucí ke snížení aktivity HPA) na úrovni hypofýzy, hypotalamu a hipokampu (Wolf OT 2003).

Dle Spinga et al. (2014) osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny reguluje cirkulující hladinu glukokortikoidů a je hlavním neuroendokrinním systémem savců, který poskytuje rychlou reakci a obranu proti stresu. Glukokortikoidy jsou důležité hormony, které regulují mnoho fyziologických funkcí, včetně metabolismu glukózy, tuků a bílkovin. Kromě toho mají i protizánětlivý a imunosupresivní účinek a mohou ovlivňovat náladu a kognitivní funkce. Za nestresových podmínek je dynamika osy HPA charakterizována jak cirkadiánním, tak ultradiánním rytmem sekrece hormonů. Kromě toho se její aktivita zvyšuje při zátěži organismu. Tato stresová reakce je iniciována aktivací několika aferentních nervových drah, včetně těch pocházejících z limbických struktur a struktur mozkového kmene, které zase indikují uvolňování CRH a AVP. Po stimulaci se tyto neuropeptidy uvolňují z neuronových zakončení do portálních cév. Přes portální cirkulaci se CRH a AVP dostávají do adenohipofýzy, kde se vážou na své specifické receptory, aby stimulovaly uvolňování ACTH z kortikotropních buněk do celého oběhu. ACTH stimuluje nadledviny k produkci a sekreci glukokortikoidů. Jakmile se glukokortikoidy uvolní do krevního oběhu, vstupují do cílových tkání, jako jsou játra, srdce a cévní tkáň, aby uplatňovaly metabolické a kardiovaskulární účinky, a mozek, kde glukokortikoidy podporují kognitivní procesy nezbytné pro zvládnutí ohrožující situace. Glukokortikoidy také regulují aktivitu HPA osy a tím i vlastní produkci prostřednictvím zpětnovazebných mechanismů působících na úrovni hypofýzy, kde inhibují uvolňování ACTH.

3.2 Hyperadrenokorticismus

3.2.1 Primární hyperadrenokorticismus

Kortizol vylučující adrenokortikální nádory jsou zodpovědné za přibližně 15-20 % psů s NOCS (Peterson 2007).

Většina adrenokortikálních tumorů je unilaterální, avšak mohou se vyskytnout i případy s bilaterálním tumorem. Frekvence výskytu karcinomu a adenomu nadledviny je stejná. Pomocí klinických příznaků nedokážeme rozlišit adenom a karcinom nadledvin. Nebyly zaznamenány rozdíly ve frekvenci postižení levé či pravé nadledviny (Kosková & Agudelo 2019).

Adrenokortikální adenomy jsou obvykle malé, dobře ohraničené tumory, které nemetastazují a nejsou lokálně invazivní. Naproti tomu adrenokortikální karcinomy jsou obvykle velké, lokálně invazivní, hemoragické a nekrotické. Kalcifikace nádoru se také vyskytuje u více než 50 % psů s karcinomem nadledvin (Peterson 2007).

Nádory nadledvin jsou funkční a produkují nadměrné množství kortizolu nezávisle na kontrole hypofýzou. Kortizol, který se vyplaví těmito útvary, potlačuje hladinu ACTH a CRH v plazmě. Výsledkem negativní zpětné vazby dochází ke zmenšení nadledviny ležící na opačné straně.

Většina adrenokortikálních tumorů si zachovává ACTH receptory a reaguje na exogenní aplikaci ACTH. U většiny tumorů nadledvin je HPA osa nefunkční z důvodu chronického potlačení produkce ACTH hypofýzou a nereaguje na aplikaci dexamethasonu (Kosková & Agudelo 2019).

3.2.2 Sekundární hyperadrenokorticismus

HAC závislý na hypofýze je nejčastější příčinou přirozeně se vyskytujícího HAC u psů, který představuje 80–85 % případů. Většina psů s HAC závislým na hypofýze má nádor hypofýzy, přičemž nejčastějším typem nádoru jsou adenomy kortikotropních buněk *pars distalis* a *pars intermedia* (Peterson 2007). Ze všech intrakraniálních nádorů tvoří nádory hypofýzy přibližně 13 % u psů ve srovnání s 10-17 % u lidí. Nádory hypofýzy nejčastěji vycházejí z adenohipofýzy (Sanders et al. 2021). Nádory gangliových buněk hypofýzy jsou navíc údajně vzácnou příčinou PDH u lidí. Tyto nádory jsou benigní nádory vykazující neuronální diferenciaci a jsou kategorizovány jako gangliocytoomy nebo gangliogliomy. Dále jsou tyto nádory buď spojeny s adenomem hypofýzy vylučujícím hormony, nebo vzácně nádory vylučující hormony samostatně (Ishino et al. 2019).

Většina nádorů hypofýzy u psů s HAC závislým na hypofýze jsou mikroadenomy, definované jako nádory o průměru menším než 10 mm. Pouze asi 10-15 % psů má v době diagnózy velké kortikotropní adenomy (makroadenomy). Ty mohou stlačovat zbývající hypofýzu a zasahovat dorzálně do hypotalamu. Obecně však rostou pomalu a nemusí vykazovat neurologické příznaky (Peterson 2007).

Funkční nádory hypofýzy vylučují ACTH. Zvýšená sekrece ACTH způsobuje bilaterální adrenokortikální hyperplazii a zvýšenou sekreci glukokortikoidů (kortizolu) ze *zona fasciculata*. U těchto případů je vymizelá zpětná vazba inhibice sekrece ACTH nadbytkem

kortizolu a díky tomu sekrece ACTH přetrvává. Vylučování ACTH i kortizolu je v epizodách a kvůli tomu mohou být občas měřeny v referenčních hodnotách (Kosková & Agudelo 2019).

Podle studie Soler Arias et al. (2022) se u psů dosud primární bilaterální adrenokortikální hyperplazie (nezávislá na ACTH) nepovažuje za příčinu CS. Pokud je známo, pes z této studie představuje první případ primární bilaterální nodulární adrenokortikální hyperplazie spojené s intraadrenokortikálním ACTH a CS u psa.

Také bylo zjištěno, že chronická stimulace hypofýzy CRH z hypotalamu vede k nadměrné sekreci ACTH, hyperplazii hypofýzy a eventuálně k neoplastické transformaci kortikotropinů. Koncentrace CRH u psů s PDH jsou nízké, což naznačuje, že nádory hypofýzy jsou primární, případně že jsou v důsledku autonomní příčiny (Kosková & Agudelo 2019).

3.2.3 Iatrogenní hyperadrenokorticismus

Iatrogenní forma vzniká v důsledku nadměrné aplikace glukokortikoidů. Též je popisován vznik po dlouhodobém podávání očních, ušních nebo kožních léků obsahujících glukokortikoidy, zejména u menších plemen psů. Při této formě je funkce HPA osy normální. Avšak dlouhodobé podávání glukokortikoidů potlačuje cirkulaci ACTH v plazmě a dochází k bilaterální atrofii nadledvin (Kosková & Agudelo 2019).

3.3 Klinické projevy hyperadrenokorticismu

Bez ohledu na to, jaký test pro potvrzení HAC se použije, je nutné vysoké klinické podezření, aby se zabránilo falešně pozitivním výsledkům (Kooistra et al. 2012).

Spontánní hyperadrenokorticismus se vyskytuje zejména u psů středního a vyššího věku. Genderové upřednostnění neexistuje. Cushingův syndrom se vyskytuje u všech psích plemen, vyšší výskyt je u malých plemen, jako jsou jezevčáci a miniaturní pudlové. U psů se řadí mezi časté příznaky abdominální distenze, atrofie svalů a alopecie. Dominantními rysy HAC jsou polyurie, polyfagie a polydipsie. Palpace břicha může odhalit hepatomegalii (Galac 2015).

Spíše než „učebnicovou“ historii polydipsie, polyurie, polyfagie, alopecie a konformačních změn může majitel jednoduše hlásit, že zvíře v poslední době ztuhlá „zestárlo“, nebo to může prezentovat jako nesnášenlivost zátěže. Bystrý veterinář zařadí HAC na seznam potencionálních diagnóz, místo aby tyto stížnosti zavrhl jako počátek stáří. S rostoucí popularitou stolních biochemických analyzátorů v běžné praxi veterinární lékaři často provádějí rutinní screeningové biochemické testy u svých pacientů. Nález zvýšené plazmatické koncentrace ALP, hypercholesterolémie a lipémie často vede k honbě za příčinou HAC. Bez souhlasné klinické anamnézy a fyzických změn však nelze diagnózu stanovit (Braddock 2003).

Dalšími běžnými klinickými příznaky jsou dle Behrend et al. 2013 lapání po dechu, roztažení břicha a systémová hypertenze. Méně častými příznaky jsou letargie, hyperpigmentace, komedony, tenká kůže, špatný opětovný růst srsti, únik moči a diabetes mellitus rezistentní na inzulín. Neobvyklými příznaky jsou tromboembolismus, přetržení vazy, obrna lícního nervu, pseudomyotonie, testikulární atrofie a trvalý anestrus.

Polyfagie je následkem vlivu nadměrného množství glukokortikoidů. U některých jedinců je zřejmý přírůstek na váze. Centripetální obezita je u těchto pacientů v důsledku svalové slabosti, redistribuce tuku do mezenteria, obezity a hepatomegalie. Svalová slabost je způsobena katabolickým efektem glukokortikoidů.

Alopecie je většinou bilaterální a symetrická. Častá je rozsáhlá alopecie, při které zůstává ochlupení pouze na hlavě a distálních částech končetin. Alopecie je výsledkem atrofie folikulů kvůli chronické nadprodukci glukokortikoidů. Dalšími častými dermatologickými problémy jsou komedony, tenká kůže, hyperpigmentace a seborea (Kosková & Agudelo 2019).

Kalcinóza kůže je dobře známý, ale neobvyklý stav, což je pravděpodobně důsledek dystrofické mineralizace elastinu a kolagenových vláken (Guptill et al. 1997).

Letargie je spojovaná s vysokou koncentrací ACTH a účinky kortizolu na mozkové enzymy a tvorbu neurotransmiterů.

U psů s tímto onemocněním dochází ke zvýšené glukoneogenezi v játrech a snížené absorpci glukózy na periférii. Kortizol zapříčiňuje inzulínovou rezistenci a interferuje s inzulínem na buněčné úrovni, v důsledku toho se může rozvíjet diabetes mellitus a nemusí být efektivní inzulínová terapie. Proto je důležité zvážit u psů s diabetem, kteří nereagují na inzulínovou terapii, konkurenční onemocnění jako je HAC.

HAC může také vést k systémové hypertenzi, která se vyskytuje u 59-86 % jedinců s HAC. Může to být způsobeno zvýšením koncentrace reninu a tím angiotensinu I, sekrecí mineralokortikoidů a snížením vasodilatačních prostaglandinů. Renální mineralokortikoidní

receptor vykazuje stejnou afinitu jak pro kortizol, tak pro aldosteron. Cílové buňky obsahují 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázu, což je enzym, který inaktivuje přeměnu kortizolu na kortizon. Tím dochází k nadbytku kortizolu, který vykazuje mineralokortikoidní efekt, a následně dochází k hypertenzi.

Velké nádory hypofýzy mohou zapříčinit neurologické příznaky, jako je nechutenství, anorexie, stupor, ataxie a změny chování, v důsledku tlacení na nervové struktury. Psi, u kterých se rozvinuly neurologické příznaky, měli výrazně kratší dobu přežití v porovnání s pacienty bez klinických příznaků (Kosková & Agudelo 2019).

Mezi časté změny laboratorních hodnot u psů trpících HAC v kompletním vyšetření krve patří neutrofilní leukocytóza, lymfopenie, eozinopenie, trombocytóza a mírná erytrocytóza. V biochemickém vyšetření krve nalezneme zvýšené ALP a ALT, hypercholesterolemii, hypertriglyceridémii a hyperglykémii. Při vyšetření moči můžeme objevit proteinurii a parametry odpovídající infekci močového traktu (Kolevská & Svoboda 2000; Behrend et al. 2013; García San José et al. 2020).

Zvýšená ALP se nachází u většiny (≥ 75 %) psů s NOCS v důsledku steroidy indukovaného izoenzymu ALP. Cholesterol je často zvýšen kvůli lipolýze. Glukóza je často zvýšena (>30 %) vlivem antagonistických účinků na inzulín. Hyperglykémie je však obvykle mírná a pod renálním prahem pro glykosurii. Většina psů s NOCS není diabetická, ale přibližně 10 % mělo v jedné studii souběžný diabetes mellitus (Lathan 2023).

Ve studii, kde bylo sledováno 62 psů, analýza moči prokázala nízkou měrnou hmotnost moči u 54 psů (87 %) a 15/62 psů (24 %) mělo aktivní sediment. 7 psů (11 %) mělo bakteriurii, 6/62 psů (10 %) hematurii a 3/62 (5 %) mělo pyurii. Krystalurie byla přítomna u 9/62 psů (14 %), s oxalátem vápenatým u 2 z nich (3 %). Infekce močových cest hodnocená kultivací moči ($n = 50$) byla přítomna u 9 (18 %) vzorků. Proteinurie hodnocená pomocí močové měřky byla pozorována u více než poloviny psů (34/62; 55 %) (García San José et al. 2020).

Byla zaznamenána frekvence osmi komorbidit údajně spojených s HAC u všech psů s HAC v době smrti ($n = 1519$). 160 psů (10,5 %) mělo současně diabetes mellitus, 101 psů (6,6 %) mělo souběžnou infekci močových cest, 9 psů (0,59 %) mělo souběžnou infekci bakteriální nebo plísňovou infekci kůže, 9 psů (0,59 %) mělo souběžnou hypertenzi, 24 psů (1,6 %) mělo souběžnou mukokélu žlučníku, 5 psů (0,33 %) mělo souběžnou rupturu vazy nebo šlachy a 93 psů (6,1 %) mělo souběžnou tromboembolickou nemoc (Hoffman et al. 2018).

3.4 Diagnostika hyperadrenokorticismu

Všechny diagnostické testy na Cushingův syndrom mají omezení a mohou zobrazit falešně pozitivní výsledky, pokud jsou prováděny u pacientů se současným neadrenálním onemocněním nebo stresem. Proto je důležité mít oprávněné podezření na Cushingův syndrom před zahájením testování a neoprávněné podezření pravděpodobně ovlivňuje diagnostickou přesnost více než to, který konkrétní test je vybrán (Bugbee et al. 2023).

Hlavním problémem vyšetřování psiho HAC je, že žádný z aktuálně dostupných testů není zcela spolehlivý, s častými falešně pozitivními a falešně negativními výsledky. Konsenzus ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) o diagnóze HAC navrhl specifické indikace k maximalizaci prevalence HAC v testované populaci (pravděpodobnost před testem) a následně ke zvýšení pozitivní prediktivní hodnoty (PPV) testů funkce nadledvin. Patří mezi ně slučitelná anamnéza a nálezy fyzikálních vyšetření, přítomnost masy nadledvin nebo makrotumoru hypofýzy nebo špatně kontrolovatelný diabetes mellitus i přes vysoké dávky inzulinu po vyloučení jiných příčin (Bennaim et al. 2019).

Vyhodnocují se změny v produkci kortizolu v daném časovém intervalu (v závislosti na použitém testu) po podání syntetického hormonu (tj. ACTH nebo dexamethasonu v závislosti na použitém testu). Na základě změn v produkci kortizolu je také možné odlišit zdravá zvířata od zvířat s HAC stejně jako centrální a periferní formy onemocnění. Hladinu kortizolu je možné měřit buď v krevní plazmě, séru, nebo v moči. Většina kortizolu (90 %) v krevním oběhu je vázána na transkortin a v menší míře na albuminy a globuliny vázající testosteron-estradiol. Pouze méně než 10 % cirkulujícího kortizolu je přítomno jako volná fyziologicky aktivní forma, která se vylučuje močí (Kolevská & Svoboda 2000).

3.4.1 Screeningové testy

Screeningové testy jsou určeny k diagnostice HAC, tedy ke stanovení, zda je přítomen nebo není. Testy, které do této kategorie patří, jsou: poměr kreatinin: kortizol (UCCR); test suprese nízkými dávkami dexamethasonu (LDDST); test stimulace kortikotropinem a test kombinace dexamethasonové suprese/stimulace kortikotropinu. Pro pochopení těchto testů je třeba vzít v úvahu specifčnost a citlivost. Citlivost je pravděpodobnost, že pes má negativní test na nemoc, opravdu nemoc nemá, a test tak odráží falešně negativní míru. Specifčnost je pravděpodobnost, že pes má pozitivní test na nemoc, kterou skutečně má. Jinými slovy, dává falešně pozitivní test. Specifčnost se určuje v populaci, která onemocnění nemá (Behrend & Kemppainen 2001).

Vzhledem k tomu, že jde spíše o klinický syndrom než o laboratorní diagnózu, je životně důležité, aby veterinární lékař udržel vysoký index podezření na toto onemocnění (Braddock 2003).

3.4.1.1 Poměr kreatinin: kortizol v moči (UCCR)

Měření kortizolu v moči je odrazem kumulativního množství vylučovaného kortizolu během několika hodin. Koncentrace kortizolu v moči závisí na koncentraci moči. Pro standardizaci se koncentrace kortizolu v moči dělí koncentrací kreatininu, který je filtrován v ledvinách, téměř konstantní rychlostí. Testy, které měří kortizol v moči, zkříženě reagují

odlišně s různými metabolity kortizolu, které se nacházejí v moči. To vede ke značným odchylkám v referenčním intervalu pro poměr kortizolu a kreatininu v moči mezi různými laboratořemi. Referenční intervaly pro UCCR by proto měla generovat každá laboratoř samostatně a mezi nimi nelze výsledky přímo porovnávat (Gilor & Graves 2011).

UCCR je nejcitlivější (75–100 %), ale je nejméně specifický (20–25 %) test pro diagnostiku NOCS (Lathan 2023). UCCR může být používán ke screeningu HAC, protože vylučování kortizolu močí se zvyšuje jako odraz zvýšené adrenální sekrece hormonu. Citlivost UCCR je poměrně vysoká. Rozdíl mezi studii může souviset s laboratorní metodikou měření koncentrace kortizolu a kreatininu v moči nebo s použitou metodou sběru moči, protože stres při nebo kolem doby odběru může zvýšit hodnotu. Dalším faktorem je způsob, jakým byla stanovena mezní hodnota pro abnormální UCCR. Čím nižší je hodnota, která rozlišuje mezi normálním UCCR, a pokud je v souladu s HAC, tím vyšší je citlivost testu. Velkou nevýhodou UCCR je odhadovaná specifická testu. Odběr moči v domácím nestresovém prostředí může zlepšit specifickou testu. Odběr moči v domácím nestresovém prostředí může zlepšit specifickou testu, protože stres zvyšuje UCCR. U pacientů se zvýšeným UCCR se HAC musí vždy potvrdit LDDST nebo ACTH stimulačním testem.

UCCR test probíhá tak, že se použije jeden vzorek volně zachycené moči ze středního proudu. Moč by měla být odstředěna a mělo by být předloženo alespoň 1,0 ml supernatantu. Normální poměr kortizolu a kreatininu v moči je menší než přibližně $10\text{--}30 \times 10^{-6}$ v závislosti na laboratoři. Tato hodnota je bez jednotek. Očekává se zvýšený poměr s HAC, ale není diagnostický (Behrend & Kempainen 2001).

UCCR má několik výhod oproti LDDST a ACTH stimulačnímu testu. Za prvé může být tento test prováděn bez stresu, protože moč se shromažďuje doma. Za druhé odráží produkci kortizolu bez výkyvů obvykle pozorovaných při měření sérového kortizolu. A konečně, pokud je použit s perorálním supresním testem vysokých dávek dexamethasonu, může současně hodnotit jak hyperprodukcii kortizolu, tak rezistenci vůči zpětné vazbě glukokortikoidů (Miura et al. 2022).

3.4.1.2 Test suprese nízkými dávkami dexamethasonu (LDDST)

Nízkodávkový dexamethasonový supresní test (LDDST) je považován za test volby při diagnostice HAC kvůli své relativní přesnosti. Po dobu trvání LDDST je třeba vyhnout se přechodnému stresu, i když zdánlivě nepatrnému (Gilor & Graves 2011).

K provedení LDDST lze použít dexamethason nebo dexamethason fosfát sodný, pokud jsou výpočty založeny na koncentraci účinné látky. Dexamethason by měl být v případě potřeby zředěný sterilním fyziologickým roztokem. Nedostatek suprese v reakci na nízkou dávku dexamethasonu je v souladu s diagnózou HAC. Normálně se dexamethason posouvá zpět do hypofýzy, čímž vypne sekreci kortikotropinu. Když koncentrace systémového kortikotropinu klesne, sekreční stimul ke kůře nadledvin se zmenšuje a uvolňování kortizolu se snižuje. Za 4 a 8 hodin po podání dexamethasonu je plazmatická koncentrace kortizolu nízká (tj. <30 nmol/l). Určitá sekrece kortikotropinu přetrvává i přes injekci dexamethasonu a v tu chvíli pokračuje uvolňování kortizolu. Pokud je koncentrace 8 hodin po dexamethasonu větší než 30 nmol/l, výsledky jsou v souladu s HAC.

Dexamethason (0,01-0,015 mg/kg) se podává intravenózně. Krev by měla být odebrána před aplikací, 4 hodiny a 8 hodin po injekci. Normální plazmatický kortizol má hodnoty 10-160 nmol/l. Normální zvíře má hladinu kortizolu nižší než 30 nmol/l 4 a 8 hodin po podání dexamethasonu. Nedostatek suprese po 8 hodinách je v souladu s HAC. Pokud navíc 4hodinový vzorek je nižší než 30 nmol/l nebo 4hodinový nebo 8hodinový vzorek menší než 50 % výchozí hodnoty, výsledky jsou v souladu s HAC závislým na hypofýze (PDH) (Behrend & Kemppainen 2001).

Tento test trvá déle než ACTH stimulační test, je méně specifický, ale je citlivější – to znamená, že odhalí vyšší procento případů s HAC, ale falešně pozitivní jsou pravděpodobnější. Test může také indikovat příčinu HAC (Ramsey & Ristic 2007).

3.4.1.3 ACTH stimulační test

ACTH stimulační test se běžně používá pro diagnostiku HAC u psů. Při tomto testu se ACTH podává v suprafyziologické dávce, která by měla maximálně stimulovat uvolňování kortizolu z nadledvin (Gilor & Graves 2011).

Pro tento test můžeme použít kortikotropinový gel (Acthar) nebo syntetický kortikotropin (Kosyntropin). Kosyntropin (také nazývaný tetrakosatrin) lze rekonstituovat a skladovat zmražený při -20 °C v plastových stříkačkách po dobu 6 měsíců. Větší než normální odpověď na ACTH by byla v souladu s diagnózou HAC. S PDH neustálá nadměrná stimulace kůry nadledvin přebytkem kortikotropinu vede k bilaterální adrenální hyperplazii a zvýšené sekreční schopnosti. AT může podobně zvýšit kapacitu uvolňování kortizolu. U AT nemusí mít nádorová tkáň kortikotropinové receptory, a proto nereaguje na injekci kortikotropinu. ACTH stimulační test nedokáže rozlišit mezi PDH a AT. Během chronické terapie glukokortikoidy může být sekrece kortikotropinu potlačena negativní zpětnou vazbou exogenních steroidů do hypofýzy. Nedostatek kortikotropinu vede k atrofii kůry nadledvin, tím pádem nadledviny vylučují subnormální množství glukokortikoidů. Zřídka kdy je subnormální kortikotropinová odpověď pozorována u psů s AT.

Pokud se používá kortikotropinový gel (Acthar), odebere se prekortikotropinový krevní vzorek a je podána stimulační látka. Před aplikací gelu se odebírají vzorky krve a hodinu po injekci. Normální výchozí hodnota kortizolu je 10-160 nmol/l. Normální postkortikotropinová koncentrace kortizolu je 220-560 nmol/l. Větší než normální odezva je konzistentní s HAC (Behrend & Kemppainen 2001).

Tento test má několik výhod a nevýhod: jedná se o nejrychleji potvrzovací test HAC; výsledky jsou užitečné pro monitorování úspěšnosti terapie; je relativně necitlivý ve srovnání s testem suprese nízké dávky dexamethasonem; nemá žádnou hodnotu pro rozlišení PDH od AT; při interpretaci je třeba dávat pozor, protože falešně pozitivní výsledky se vyskytují u „stresových“ onemocnění, jako je nestabilní diabetes mellitus (Ramsey & Ristic 2007).

3.4.1.4 Měření bazálního kortizolu a sérové alkalické fosfatázy

Jako screeningové testy byly použity dva další testy, bazální kortizol a měření aktivity sérové ALP. Použití bazálního kortizolu se nedoporučuje. Kortizol se vylučuje epizodickým

způsobem, hodnoty se tedy neustále mění. Průměrná celková koncentrace kortizolu během dne je zvýšená u psů s HAC, což vede ke vzniku klinických příznaků, ale individuální měření může být často v normálním rozmezí. Psi s neadrenálním onemocněním mohou mít také zvýšené výchozí hladiny kortizolu.

Nejlepším způsob využití ALP může být jako prostředek k vyloučení HAC. Citlivost tohoto laboratorního testu je vysoká, protože ALP je nad normou u 90 % psů s HAC. Nicméně specifická tohoto laboratorního testu je poměrně nízká.

Byl také hodnocen kortikosteroidy indukovaný izoenzym (CAP) a navržen jako dobrý screeningový test na HAC, nicméně specifická zůstává nízká. Stejně jako u celkové aktivity ALP je aktivita CAP zvýšená u většiny psů s HAC nebo u psů, kteří dostávali exogenní kortikosteroidy. Zvýšená aktivita CAP, buď jako absolutní úroveň, nebo jako procento z celkového počtu, se vyskytuje u psů bez expozice exogenními kortikosteroidy nebo HAC. Obecně se CAP objevuje ve velkém počtu vzorků, když je ALP z jakéhokoli důvodu vysoká (Behrend & Kemppainen 2001).

3.4.2 Diferenciační testy

Diferenciační testy jsou navrženy tak, aby rozlišovaly mezi PDH a AT. Endokrinní testy v této kategorii jsou dexamethasonový supresní test s vysokou dávkou dexamethasonu (HDDST) a měření endogenního kortikotropinu. Pomoci můžou i zobrazovací techniky, jako je USG a CT nebo MR. I když to znamená další náklady a čas, diference by se měla udělat. Při rozhodování je důležité vědět, která forma je přítomna a jakou terapii použít při poskytování prognózy. Pokud se používá mitotan pro léčbu psů s AT, měla by být podána vyšší indukce a udržovací dávky a indukce by měla pokračovat po delší dobu. Také prognóza u psů s PDH je lepší než u těch s AT (Behrend & Kemppainen 2001).

3.4.2.1 Vysokodávkový supresní dexamethasonový test (HDDST)

HDDST se provádí podobně jako LDDST s ohledem na načasování. Pokud je podána část nebo veškerý dexamethason do žíly, měl by být test zastaven a znovu zahájen po minimálně 72 hodinách. I když je schopnost kortizolu potlačovat sekreci kortikotropinu u psů s PDH abnormální, jak bylo zmíněno výše, větší dávka dexamethasonu může překonat odpor ke zpětné vazbě. Proto u psů s AT má vysoká dávka dexamethasonu malý nebo žádný účinek na sekreci kortizolu. Potlačení buď na méně než 30 nmol/l, nebo méně než 50 % výchozí hodnoty za 4 nebo 8 hodin po podání dexamethasonu je tedy v souladu s PDH.

Protokol je stejný jako u LDDST, s výjimkou dávky 0,1 mg/kg intravenózně. Lze také podat ultravysokou dávku 1 mg/kg. Psi s PDH vykazují větší než 50 % supresi nebo postdexamethasonovou koncentraci kortizolu nižší než 30 nmol/l buď za 4, nebo 8 hodin po podání dexamethasonu. Pokud také není vidět žádné potlačení, je možný PDH nebo nádor nadledvin (Behrend & Kemppainen 2001).

Senzitivita HDDST pro diagnostiku PDH (75 %) je jen nepatrně vyšší než senzitivita LDDST (65 %). Pokud by u psa, u kterého byla diagnostikován HAC na základě LDDST, nebylo možné stanovit diagnózu PDH na základě LDDST, bylo by pravděpodobně nejlepší použít k rozlišení ultrasonografii. Pokud byla diagnóza stanovena na základě ACTH stimulačního testu, bylo by možné zvážit HDDST (Gilor & Graves 2011).

3.4.2.2 Měření endogenního kortikotropinu

Měření endogenní plazmatické koncentrace ACTH je nejpřesnějším testem pro odlišení PDH od AT. U psů s AT je sekrece ACTH potlačena a jeho koncentrace v plazmě je trvale nízká. U PDH je sekrece ACTH variabilní, ale jeho plazmatická koncentrace je buď normální, nebo vysoká (Gilor & Graves 2011).

K tomuto testu je zapotřebí jediný vzorek krve, ale je potřeba speciální manipulace, protože kortikotropin je nestabilní a může se vázat na sklo. U psů s PDH by měl být endogenní kortikotropin normálně zvýšený v důsledku sekrece z nádoru hypofýzy. U psů s AT autonomní nadledvinová sekrece kortizolu potlačí hypofyzární sekreci kortikotropinu, endogenní kortikotropin by tedy měl být pod normálem. Hodnoty použité pro interpretaci testu se liší podle laboratoře a použitého testu. Výhodou tohoto testu je, že může potvrdit přítomnost AT, zatímco HDDST to nikdy nemůže udělat.

Pro tento test je rozhodující správná manipulace se vzorkem. Krev by se měla odebrat do zkumavky obsahující EDTA. Krev by se měla okamžitě smíchat s kortikotropinovým konzervačním aprotininem (Trasyol) podle pokynů dodavatele. Krev by měla být odstředěna do 15 minut po odběru a plazma by měla být oddělena a dána do plastové (ne skleněné) zkumavky. Vzorek může být krátkodobě skladován při teplotě 4 °C a zmražen, pokud je skladován déle než 1 den před odesláním. Vzorek by měl být odeslán přes noc ve dvou chladících baleních. Pokud aprotinin není k dispozici, je nutné vzorek ihned zmrazit a poté odeslat v suchém ledu. Endogenní kortikotropinová koncentrace nižší než 10 pg/ml nebo vyšší než 15 pg/ml je ve shodě s nádorem nadledvin nebo PDH (Behrend & Kempainen 2001).

3.4.2.3 Radiografie

Změny spojené s HAC, které lze pozorovat na rentgenových snímcích hrudníku nebo břicha, zahrnují hepatomegalii, převislé břicho, bronchiální mineralizaci, dystrofickou mineralizaci břišní struktury, jako je ledvinová pánvička, játra, žaludeční sliznice a břišní aorta, a osteopenii. Nicméně tato zjištění nejsou konkrétní pro HAC, osteoporóza může být snadno špatně diagnostikována u jakéhokoli obézního zvířete v důsledku radiografického artefaktu. Tyto radiografické nálezy tak mohou zvýšit podezření na HAC, ale nepomohly by při potvrzení nebo diferenciaci (Behrend & Kempainen 2001).

Radiografie břicha může být nápomocná při odlišení příčiny HAC, pokud je nalezena nadledvina. Mineralizace v oblasti nadledvin silně naznačuje možnost nádoru nadledvin. Přestože mineralizace nelze využít k rozlišení benigních nádorů od maligních, většina nádorů nadledvin s rozsáhlou kalcifikací jsou karcinomy (Peterson 2007).

3.4.2.4 Ultrasonografie břicha

Ultrasonografie může mít více uplatnění jako rozlišovací nástroj než radiografie. Mohou být detekovány malé nebo nekalcifikované AT a bilaterální zvětšení nadledvin lze zobrazit u psů s PDH. Technika je však omezena obtížností při vizualizaci nadledvin, protože jsou normálně vcelku malé a v kranální retroperitoneální poloze. Vývoj ultrasonografických

přístrojů s vyšším rozlišením tento problém zmírňuje. Kromě toho přítomnost plynu v žaludku nebo ve střevě, velká velikost těla, obezita, abdominální lymfadenopatie, břišní masy, mineralizace ledvin nebo onemocnění jater mohou zabránit nebo zkomplikovat hodnocení. Velikost těla ovlivňuje schopnost zkoumat pravou nadledvinu více než levou. Břišní lymfadenopatie má za následek mnohočetné kruhové až oválné hypoechogenní struktury podél aorty, což může být obtížné odlišit od nadledvin. U zdravých psů má levá nadledvina při zobrazení v sagitální rovině tvar „arašídů“ nebo „činky“ a pravá nadledvina má tvar „V“ nebo „čárky“, když je zobrazena v mediolaterální rovině. Obrys žláz by měl být hladký a parenchym by měl být hladký, homogenní a méně echogenní než přilehlá kůra ledviny. Mírná asymetrie tvaru v rámci jedné žlázy nebo velikosti mezi nimi by neměly být interpretovány jako nádor. U některých psů kraniální pól levé nadledviny je téměř dvakrát tak široký než ostatní oblasti. V pravé nadledvině ve tvaru V mohou mít obě strany různé délky. Délka nadledvin není obvykle stejná. U psů s PDH lze nalézt bilaterální zvětšení nadledvin. Okraje nadledvin se zdají být více zaoblené a nadledviny se subjektivně mohou zdát tlustší, což jim dává „buclatý“ vzhled ve srovnání s nadledvinami normálních psů. Typicky se struktura parenchymu a homogenita jeví jako u normálních psů, ale mohou zde existovat velké ohniskové oblasti se zvýšenou echogenitou. Tyto nálezy mohou být výsledkem bilaterální uzlovité kortikální hyperplazie, což je méně častá forma psího HAC, nebo kalcifikace tkáně nadledvin. Ultrasonografie určuje umístění, velikost a postižení nadledvin přesněji než samotná radiografie, ale AT nejsou vždy vidět. Ultrasonografický nález AT se liší. Nádor může být hypo-, izo- nebo hyperechogenní ve srovnání s kůrou ledvin, nebo má smíšenou echogenitu. Mineralizace lze zobrazit jako hyperechogenní oblasti s akustickým stínováním. Oblast nekrózy, popř. krvácení může být anechogenní, hypoechogenní nebo izoechogenní. Nadledviny se také mohou zdát zvětšené. Rozdíl mezi adenomem nadledvin a karcinomem je při ultrazvuku nepravděpodobný, protože mohou mít podobný vzhled. Nelze použít ani echogenitu, ani přítomnost mineralizace. Mohou být nalezeny také léze připomínající metastáze, zejména v játrech. Používání ultrasonografie jako screeningového testu na HAC se nedoporučuje. Biochemické testy poskytují lepší výsledky (Behrend & Kemppainen 2001).

3.4.2.5 Počítačová tomografie

CT břicha je ještě citlivější způsob hodnocení struktury nadledvin a správně rozlišuje mezi bilaterálním a unilaterálním zvětšením u psů. Hyperplastické nadledviny se mohou zdát mírně zaoblené ve srovnání s normálními nadledvinami. Může být nalezena mineralizace, která není na rentgenovém snímku patrná, a lze vidět hypoplazii nadledviny kontralaterálně k AT, ale tato technika má stále omezení. Zvětšení není vždy patrné a nadledviny mohou mít stejnou velikost jako u normálních psů. Unilaterální uzlovitou hyperplazii nelze odlišit od AT. Cévní invaze může být obtížné rozlišit. Zvětšené nadledviny mohou přilnout k duté žíle nebo ji stlačit, což naznačuje invazi, i když není přítomna. Standartní a dynamické CT lze také použít pro hodnocení hypofýzy. Biochemické vyšetření nemůže rozlišit velikost nádoru. Při standartním CT se nádory hypofýzy typicky nacházejí v *sella turcica* (prohlubeň v klínové kosti lebky) (Behrend & Kemppainen 2001).

3.4.2.6 Magnetická rezonance

MR zobrazení nebylo použito jako diferenciatní test, ale k posouzení velikosti hypofýzy u známých případů PDH. Přibližně 50 % psů s PDH, kteří nemají neurologické onemocnění, mají hmotnost detekovatelnou na MR zobrazení (Behrend & Kemppainen 2001).

3.5 Terapie

Cílem léčby Cushingova syndromu u psů by optimálně bylo odstranit zdroj ACTH nebo autonomního nadbytku kortizolu, dosáhnout normokortizolismu, odstranit klinické příznaky, snížit dlouhodobé komplikace a mortalitu a zlepšit kvalitu života. Chirurgické odstranění tumoru, který zapříčiňuje onemocnění, nebo radioterapie jsou v současnosti jedinou léčebnou možností, která má potenciál eliminovat zdroj buď ACTH, nebo autonomního nadbytku kortizolu. Tyto možnosti však nejsou bez rizik, nejsou široce dostupné a nejsou vhodné pro každého pacienta. Farmakoterapie je běžně používaná léčba, jejímž cílem je eliminovat klinické příznaky onemocnění. Je také možné kombinovat léčbu medikamenty s radioterapií. Bez léčby mají psi s PDH střední dobu přežití 359 až 506 dní (Sanders et al. 2018).

3.5.1 Chirurgická operace

3.5.1.1 Hypofyzektomie

Hypofyzektomie u psů se provádí pomocí transsfenoidálního (procházejícího klínovou kostí) přístupu, kdy je odstraněna celá hypofýza. Substituční terapie po hypofyzektomii sestává z celoživotního podávání glukokortikoidů a tyroxinu a dočasného podávání desmopresinu, syntetického analogu vazopresinu. Hlavní komplikace po hypofyzektomii jsou perioperační úmrtí, přechodná mírná pooperační hypernatremie, přechodné snížení nebo zastavení tvorby slz, prodloužený nebo trvalý diabetes insipidus a recidiva hyperadrenokorticismu.

Mezi faktory, které negativně ovlivňují prognózu, patří vysoká P/B, vysoký věk, vysoká předoperační koncentrace ACTH v oběhu a vysoké předoperační a pooperační UCCR. Přestože je vysoká hodnota P/B negativním prognostickým ukazatelem, zůstává hypofyzektomie dobrou léčebnou možností také u velkých nádorů hypofýzy. Hlavním omezením hypofyzektomie je, že je dostupná pouze ve velkých veterinárních centrech se zavedeným týmem zkušených chirurgů, anesteziologů, specialistů na kritickou péči a endokrinologů, s následnými vysokými náklady (Sanders et al. 2018).

Transfendoidální hypofyzektomie je účinná léčba PDH u psů s přijatelným dlouhodobým výsledkem. Doba přežití a frakce bez onemocnění negativně korelují s velikostí hypofýzy, takže poměr P/B je důležitým předoperačním prognostikem. S přibývajícím zkušenostmi a u velkých tumorů operace hypofýzy zůstává možností, jak kontrolovat masu hypofýzy a hyperadrenokorticismus (Van Rijn et al. 2016).

3.5.1.2 Adrenalektomie

Adrenalektomie se doporučuje u psů s uni – nebo bilaterálním AT. Uváděné střední doby přežití u psů podstupujících adrenalektomii se pohybují od 778 dnů do 953 dnů. Když přežijí perioperační období, je dlouhodobé přežití pravděpodobné. Mezi hlavní komplikace, které se mohou vyskytnout, patří menší až těžké krvácení, hypotenze, tachykardie a perioperační úmrtí. Nádorové pouzdro může prasknout, možná častěji u laparoskopických než u otevřených adrenalektomií, ale běžně nevede k opětovnému růstu nádoru. Mezi hlavní

komplikace, které se mohou pooperačně vyskytnout, patří pankreatitida a tromboembolismus. Hlášená míra recidivy hyperadrenokorticismu se pohybuje od 12 % až do 30 %, což může být buď z důvodu opětovného AT, nebo metastáz.

Adrenalektomie se nedoporučuje u pacientů, kteří mají metastázy nebo rozsáhlou cévní invazi, a proto je nezbytné důkladné předchirurgické zobrazení. Vaskulární invaze nutně nevylučuje pacienty z adrenalektomie, protože některé studie naznačují, že invaze tumoru do kaudální duté žíly neovlivňuje perioperační mortalitu. Pokud je však vaskulární invaze rozsáhlá, zejména když invaze tumoru do duté žíly přesahuje jaterní hilus, může se perioperační mortalita zvýšit. Zajímavé je, že když pacienti s vaskulární invazí přežijí perioperační období, jejich dlouhodobé přežití není horší než u pacientů bez vaskulární invaze (Sanders et al. 2018).

3.5.2 Radioterapie

3.5.2.1 Radioterapie hypofýzy

RT může být užitečná pro zmenšení velikosti nádoru a snížení neurologických příznaků u velkých nádorů hypofýzy. Obvykle se podává celková dávka 36-48 Gy ve frakcích 3-4 Gy, což vyžaduje, aby byl pes v anestezii přibližně dvanáctkrát. Velikost nádoru se po RT ve většině případů zmenšuje, ale doba do účinku a to, zda zmírní klinické příznaky hyperadrenokorticismu, se může mezi pacienty značně lišit. Ke zvládnutí HAC může být proto nutná dočasná nebo trvalá doplňková farmakoterapie. Nežádoucí účinky, které se mohou objevit po RT, jsou krvácení hypofýzy a zánět středního ucha (Sanders et al. 2018).

Radioterapie hypofýzy prodlužuje přežití ve srovnání s lékařskou léčbou nebo bez léčby a prokázala svou účinnost při snižování velikosti nádoru. Zůstává nejasné, zda RT hypofýzy snižuje sekreci hormonů nebo zlepšuje klinickou kontrolu HAC, přičemž většina studií naznačuje nekonzistentní účinek (Rapastella et al. 2023).

3.5.2.2 Radioterapie nadledvin

Informace o použití RT u psích AT jsou omezené: dosud byla publikována pouze jedna studie o RT u psích AT, do které bylo zařazeno devět psů s AT s vaskulární invazí. AT vykazovaly progresivní smršťování v různé míře u všech psů, což je v souladu s částečnou odpovědí. Ke stanovení účinnosti RT u psů s AT je zapotřebí více výzkumu (Sanders et al. 2018).

3.5.3 Farmakoterapie

Farmakoterapie se často používá ke kontrole klinických příznaků hyperadrenokorticismu. Trilostan je lékem volby pro psy s PDH a v případě AT lze použít buď trilostan, nebo mitotan (Sanders et al. 2018).

3.5.3.1 Trilostan

Trilostan, s komerčním názvem Vetoryl, byl v posledních 20 letech lékem volby pro HAC. Lék je kompetitivním inhibitorem systému 3β -hydroxysteroid dehydrogenázy potřebným k syntéze kortizolu, aldosteronu a androstendionu. Vhodná dávka a frekvence podávání umožňuje trilostanu kontrolovat klinické příznaky a klinicko-patologické abnormality spojené s HAC (Golinelli et al. 2021).

Trilostan je syntetický steroidní analog, který kompetitivně inhibuje steroidogenní enzym 3β -hydroxysteroid dehydrogenázu, který je nezbytný pro produkci všech tříd adrenokortikálních hormonů, jak již bylo zmíněno výše. Trilostan proto inhibuje jak produkci kortizolu, což má za následek ztrátu negativní zpětné vazby a kompenzační zvýšení plazmatické koncentrace ACTH, tak produkci aldosteronu, která způsobuje kompenzační zvýšení plazmatické aktivity reninu. Trilostan navíc možná také inhibuje další enzymy v kaskádě steroidogeneze, jako je 11β -hydroxyláza.

Trilostan je registrován jak pro léčbu PDH u psů, tak AT produkujících kortizol, ale většina studií o použití trilostanu byla provedena u psů s PDH. Trilostan se rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu. Podávání s jídlem výrazně zvyšuje rychlost a rozsah absorpce, proto by měl být trilostan vždy podáván s jídlem.

Existují výrazné rozdíly v optimální dávce trilostanu. Současná doporučení jsou začít s mnohem nižšími dávkami, než původně doporučoval výrobce, které mohou být stejně účinné, ale vyvolávají méně nežádoucích účinků než vyšší dávky. Větší psi obecně potřebují nižší dávku na kg tělesné hmotnosti než menší psi. Vzhledem k tomu, že trvání suprese kortizolu je u většiny psů kratší než 12 hodin, podávání trilostanu dvakrát denně může významně snížit nežádoucí účinky.

Během týdnů může dostatečná dávka trilostanu zvýšit aktivitu psa a snížit polyurii, polydipsii a polyfagii. K pozorování výrazných zlepšení na kůži a srsti je potřeba více času, což může trvat i měsíce. Někdy se může zpočátku zdát, že se srst zhorší v důsledku vypadávání telogenních chlupů a suchých kožních šupin.

Trilostan je obvykle dobře snášen. Hlavním nežádoucím účinkem, který se může vyskytnout, je přechodný hypokortizolismus (nedostatek glukokortikoidů), případně kombinovaný s následným úplným hypoadrenokorticismem (nedostatek glukokortikoidů i mineralokortikoidů). U většiny psů nežádoucí účinky vymizí po ukončení léčby trilostanem. V takových případech se doporučuje pokračovat v léčbě nižší dávkou, když se klinické příznaky hyperadrenokorticismu opakují. U některých psů může však být hypoadrenokorticismus trvalý, což je pravděpodobně důsledek nekrózy nadledvin, a v závažných případech může být smrtelný. Uváděné střední doby přežití psů s PDH léčených trilostanem se pohybují od 662 do 852 dnů.

Pro úspěšnou léčbu trilostanem je nezbytné časté sledování. U psů s PDH trilostan účinně kontroluje klinické příznaky nadbytku glukokortikoidů, ale neovlivňuje přímo růst nádoru hypofýzy. To je zpočátku irelevantní u psů s nezvětšenou hypofýzou, ale nádor hypofýzy se může časem zvětšovat. U psů s AT vylučujícím kortizol je důležité si uvědomit, že zatímco tyto nádory jsou většinou maligní, trilostan pouze zmírní klinické příznaky a neovlivní růst nebo možné metastázy AT. Paliativní léčba trilostanem se ukázala být účinná

při kontrole klinických příznaků. Uváděné střední doby přežití psů s AT léčených trilostanem se pohybují od 353 dnů do 427 dnů (Ramsey 2010; Sanders et al. 2018).

Trilostan je nyní dodáván v 5-, 10-, 30-, 60- a 120- mg tobolkách (Vetoryl). V současné době je výrobcem doporučená dávka trilostanu 2,2-6,6 mg/kg tělesné hmotnosti p.o. každých 24 hodin na základě tělesné hmotnosti a velikosti tobolky. Předchozí pokyny na štítku pro trilostan doporučovaly počáteční dávkování podle kategorií tělesné hmotnosti (<5 kg, 30 mg; 5-20 kg, 60 mg a >20 kg, 120 mg; každých 24 hodin) (Lemetayer & Blois 2018).

3.5.3.2 Mitotan

Mitotan je adrenokortikolytická látka s přímým cytotoxickým účinkem na kůru nadledvin, jejímž výsledkem je selektivní progresivní nekróza a atrofie. Systémová dostupnost mitotanu podávaného jako neporušené tablety hladovějícím psům je špatná. Jedna studie prokázala, že dostupnost mitotanu byla zlepšena emulzí léčiva v oleji, ještě lepší s neporušenou tabletou podávanou v jídle a nejlepší s mletými tabletami v oleji podávanými v jídle (Peterson 2001).

Mitotan byl historicky nejčastěji používaným lékem pro léčbu PDH. Ve srovnání s jinými možnostmi léčby vyžaduje vyšší míru komfortu při jeho používání a také velkou edukaci klienta ohledně jeho účinků a toxicity. Je to rozhodně účinný prostředek pro řízení PDH (Reine 2007).

Mitotan působí tak, že způsobuje nekrózu nebo atrofii kůry nadledvin, přičemž *zona reticularis* (část, která vylučuje kortizol) je citlivější než *zona glomerulosa* (část, která vylučuje aldosteron). Neznámým mechanismem také zasahuje do biosyntézy steroidů (Reine 2007).

Mitotan má obecně špatnou systémovou dostupnost. To lze zlepšit podáváním s jídlem, protože je rozpustný v tucích. Je distribuován po celém těle, ale ukládá se převážně v tukové hmotě. Musí být aktivován v játrech systémem cytochromu P450 a předpokládá se, že je metabolizován v játrech a vylučován žlučí a močí (Reine 2007).

Mitotan je adrenokortikolytická látka, která vede k progresivní adrenokortikální nekróze a atrofii. Mitotan také inhibuje steroidogenní enzymy cytochromu P450 štěpící enzym bočního řetězce cholesterolu a CYP11B1, což přispívá k inhibici syntézy kortizolu. Indukuje i další enzymy cytochromu P450, jako je enzym cytochromu P450 3A4, což vede ke zvýšené metabolické clearanci glukokortikoidů (Sanders et al. 2018).

Použití mitotanu k léčbě psího PDH bylo z velké části nahrazeno trilostanem. Je to většinou proto, že trilostan je stejně účinný, je bezpečnější s ním manipulovat a je spojen s menším počtem nežádoucích účinků než mitotan. V případě AT je však léčba mitotanem stále dobrou volbou, protože jeho další výhodou je, že může zničit buňky AT (Sanders et al. 2018).

Protože cílem mitotanové terapie v případech s AT není pouze snížit produkci kortizolu, ale také zničit co nejvíce neoplastických buněk, je třeba zvážit neselektivní protokol, který ovlivňuje celou kůru nadledvin. Tento léčebný protokol sestává z 50 až 77 mg/kg mitotanu denně, nejdříve každý den po dobu 5 dnů a poté každý druhý den po dobu 40 dnů. U psů malých plemen může být zapotřebí vyšší dávka, a to až 100 mg/kg. Každá denní dávka je rozdělena do tří nebo čtyř porcí. Pro dostatečnou absorpci by měl být mitotan podáván s jídlem. Substituční léčba začíná třetím dnem a skládá se z glukokortikoidů, mineralokortikoidů a soli, vše rozděleno alespoň do dvou dávek. Po podání úvodní kůry mitotanu se dávka glukokortikoidů

sníží, ale zdvojnásobí se na jeden až dva dny v případě poranění, těžké fyzické zátěže nebo anestezie. Aby se předešlo recidivě, měl by být mitotan podáván v počáteční denní dávce jednou týdně po dobu nejméně 6 měsíců, nebo dokonce celoživotně (Sanders et al. 2018).

Nežádoucí účinky mitotanu zahrnují anorexii, letargii, slabost a průjem. Pokud se u psa projeví nežádoucí účinky, musí být léčba mitotaniem dočasně přerušena, ale ne substituční léčba. Pokud jsou tyto nežádoucí účinky ignorovány a majitel pokračuje v podávání mitotanu, může to vést k potencionálně fatální hypoadrenokortikoidní krizi. Vzhledem k cytotoxicitě mitotanu by se neměl používat, pokud jsou v domácnosti malé děti nebo těhotné ženy (Sanders et al. 2018).

Nejčastějšími vedlejšími účinky jsou gastrointestinální potíže projevující se nevolností, zvracením a průjemem, které se obvykle objeví během krátké doby po podání. Po krátkém vysazení lze léčbu obnovit, ale s dalším rozdělením dávky. Nejčastější nežádoucí účinky spojené s užíváním mitotanu jsou zvracení, průjem, nechutenství, slabost a ataxie. To vše jsou příznaky nedostatku glukokortikoidů. Psi s těžkým nedostatkem glukokortikoidů se mohou vyskytnout v akutní Addisonově krizi (tj. šok, poruchy elektrolytů, hypoglykémie) (Reine 2007).

Aby bylo možné vyhodnotit, zda byl AT zcela zničen, lze UCCR měřit v ranní moči po počátečním cyklu mitotanu a poté každých 6 měsíců. Před ranním sběrem moči pro toto měření UCCR je třeba vynechat večerní dávky glukokortikoidů a mineralokortikoidů. Úplné zničení AT má za následek velmi nízké, nebo dokonce nedetekovatelné UCCR. Kromě měření UCCR jsou nutná měření sodíku a draslíku v krvi, která pomáhají regulovat dávku podávaných mineralokortikoidů. Uváděné střední doby přežití psů s AT léčených mitotaniem se pohybují od 102 dnů do 476 dnů a významně se nelišily od doby přežití psů léčených trilostanem (Sanders et al. 2018).

3.5.3.3 Ketokonazol

Ketokonazol je syntetický derivát imidazolu, který byl původně vyvinut jako antifungální činidlo. Ketokonazol inhibuje více enzymů cytochromu P450 včetně CYP11A1, 17 α -hydroxylázy/17,20 lyázy (CYP17) a CYP11B1, což vede k inhibici produkce kortizolu. Ketokonazol se používá k léčbě hyperkortizolismu u psů, ale procento nereagujících pacientů bylo relativně velké (přibližně 25 %). Způsobil více nežádoucích účinků než trilostan (Sanders et al. 2018).

Ketokonazol byl kvůli své hepatotoxicitě a dostupnosti jiných léků v několika zemích stažen z trhu. V Evropě je stále schválen pro použití na CS, i když ve Spojených státech je doporučován pro off-label použití téměř na CS. Kvůli potencionálním přínosům pro hyperadrenokorticismus byl ketokonazol nahrazen levoketokonazolem, který Evropská unie nedávno schválila pro CS s nižší očekávanou hepatotoxicitou (Viecceli et al. 2022).

3.5.3.4 Selegilin

Selegilin (L – deprenyl) je inhibitor monoaminoxidázy B, a tak inhibuje degradaci biogenních aminů, zejména dopaminu. Zvýšené hladiny dopaminu a dopaminový agonismus potlačují sekreci kortikotropinu, alespoň ze středního laloku hypofýzy. Zvyšující se

koncentrace dopaminu tedy mohou inhibovat nadměrnou sekreci kortikotropinu a být užitečné pro léčbu PDH. Selegilin může být účinný pouze u PDH. Protože je endogenní sekrece kortikotropinu u pacientů s AT potlačena, dopaminový agonismus nebo změna metabolismu dopaminu by měly malý, pokud vůbec nějaký, účinek na uvolňování kortikotropinu. Navíc, protože AT fungují nezávisle na kortikotropinu, snížení hladiny kortikotropinu by nezměnilo sekreci kortizolu.

Zásadní otázkou je, zda účinek na snížení kortikotropinu dopaminem je na přední nebo střední lalok hypofýzy. Pokud dopamin inhibuje pouze sekreci kortikotropinu ve středním laloku, jak se obecně předpokládá, bylo by použití selegilinu účinné pouze v případech PDH, které lze připsat nádorům středního laloku (tj. přibližně 20 % případů PDH u psů). Jedna studie s 10 psy skutečně naznačila pouze 20% míru odpovědi. Novější studie zjistila, že selegilin je v léčbě PDH neúčinný (Behrend 2006).

3.5.3.5 Kabergolin

Kabergolin, zkráceně Cbg, je agonista dopaminového D2 receptoru. U lidí byla prokázána jeho účinnost a tolerance při léčbě prolaktinomů a adenomů vylučujících růstový hormon. Jediným vedlejším účinkem u psů, kteří dostávali Cbg, bylo zvracení, ke kterému došlo jednu hodinu po požití první dávky u 90 % (36/40) psů. Pouze 10 % opakovalo zvracení s druhou dávkou a u třetí dávky nebylo hlášeno žádné zvracení. Ze 40 psů léčených Cbg 24 (60 %) reagovalo po prvním měsíci a 16 (40 %) nereagovalo po 2 měsících od zahájení studie, a proto byli převedeni na podávání ketokonazolu (Ktz). Ze psů, kteří reagovali na léčbu, vykazovalo 7/24 (29 %) příznivou počáteční odpověď (zlepšení klinických příznaků), která trvala 4 až 6 měsíců v závislosti na psovi. Po této době se stali nereagující (s návratem klinických příznaků a přetrváváním vysokého UCCR) a byli převedeni na léčbu pomocí Ktz. Tito psi byli ze studie vyřazeni. Psi s plnou odpovědí na léčbu Cbg (CbgRT) tedy nakonec tvořili 17/40 (42,5 %) složených ze 6 nekastrovaných fen a 4 kastrovaných. Nejprůkaznější odpovědí na léčbu Cbg byla normalizace příjmu vody, již majitelé zmiňovali do dvou měsíců od zahájení léčby, a následně snížená frekvence močení doprovázená významným zvýšením hustoty moči po jednom roce léčby ve srovnání s výchozí hodnotou před léčbou. Snížení hmotnosti bylo také významné po jednom roce léčby. Tato zlepšení byla předvídatelně přítomna také ve skupině Ktz a mezi oběma skupinami nebyly nalezeny žádné významné rozdíly. Pokud jde o dermatologické příznaky, 3 psi ve skupině CbgRT, kteří vykazovali hyperpigmentaci, když bylo onemocnění diagnostikováno, se po 3 měsících léčby vrátili k normální barvě kůže (2 z nich měli zvýšené kortikotropní buňky (*pars intermedia*)). V následujících letech zůstaly hodnocené klinické příznaky nezměněny ve srovnání s příznaky pozorovanými při klinické diagnóze onemocnění. Přežití po zahájení léčby bylo významně delší ve skupině CbgRT ve srovnání se skupinou Ktz. 7/17 psů ve skupině CbgRT dokončilo 4 roky studie a sledování. Po jednom roce léčby již byla míra přežití mezi oběma skupinami odlišná.

Lze tedy usoudit, že u 42,5 % případů vykazujících příznivou odezvu je použití Cbg jako léčby PDH oprávněné, zvláště vezmeme-li v úvahu účinky tohoto léku jak na nádor, tak na funkci dopaminergního systému (Castillo et al. 2008).

4 Praktická část – kazuistika

Cílem praktické části je pozorovat stav vybraného psa v průběhu léčby Vetorylem a po jeho vysazení.

4.1 Úvodní informace

Sledovaným psem byla nekastrovaná čistokrevná fena stafordšírského bulteriéra jménem Cherry, narozená 7. 2. 2011, u které byl na jaře roku 2020 diagnostikován Cushingův syndrom. Ze zdravotních důvodů byl lék volby (Vetoryl) vysazen 29. 8. 2022. Fena byla pravidelně vakcinována.

4.2 Denní záznamy

Dne 20. 4. 2020 bylo u Cherry pojata podezření na Cushingův syndrom. Majitelé sdělili, že fena je polyfágní - hodně žravá, má povislé břicho, je pozorována polydipsie – nadměrný příjem tekutin. Byl objednan Synacthen, syntetický kratší analog ACTH, využívaný k ACTH stimulačnímu testu. Jeho účinnou látkou je tetrakosaktid acetát, přípravek určený k podání pro diagnostické účely vyšetření nadledvinné nedostatečnosti. Odebere se vzorek krve (heparizovaná krev nebo sérum) pro zjištění bazální hodnoty kortizolu před aplikací stimulační látky. Psovi lze odebrat krev z žíly na přední noze z vena cephalica antebrachii, na zadní noze z vena saphena nebo z žíly na krku z vena jugularis. Optimálně se krev psovi odebírá, když stojí nebo sedí, klidného psa lze jen přidršet, aktivnějšího psa je potřeba obejmout pevně z boku a jednou rukou ho chytit kolem hlavy, kterou majitel fixuje sám, a druhou rukou je nutné fixovat psa zezadu, aby necouvl. Místo odběru je dobré vyholit pro lepší vizualizaci cévy, následně vydezinfikovat a připravit optimální jehlu dle velikosti psa, škrtdlo, gázu, koban na zakrytí rány (stačí ponechat cca 20 minut na ráně) a dále si připravit potřebné zkumavky na krev. Pokud při odběru krev ušpinila pacienta, použijeme peroxid vodíku k jeho očištění. Po odběru prvního vzorku se podá stimulační látka. Další krevní vzorek se odebere za 30-90 minut při i.v. aplikaci nebo za 2 hodiny při i.m. aplikaci stimulační látky.

Od 11. 5. 2020 byl podáván dexamethason třikrát denně ½ tablety, poté byl proveden kontrolní odběr. Dexamethason je syntetický glukokortikoid, který používáme při diagnostice Cushingova syndromu.

Od 19. 5. 2020 byla zahájena terapie Cushingova syndromu. Pro terapii byl zvolen Vetoryl 30 mg, jehož účinnou látkou je trilostan, s podáváním jedenkrát denně jednu tabletu p.o. s jídlem. Cherry byla objednána za měsíc na ACTH stimulační test. Psi s Cushingovým syndromem by měli chodit na pravidelné vyšetření každé 3 měsíce.

Dne 28. 1. 2021 majitel sdělil, že fena byla včera v pořádku, ale tento den ráno našli na pohovce krvavé skvrny. Nevědí, odkud krvácela, ráno močila, apetit byl zachován, fena nedefekovala, hárala naposledy loni v srpnu. Byla změřena teplota 38,3 °C, což je fyziologická teplota. Teplota se u psa měří v rektu, teploměr se zavádí zhruba do hloubky 1-2 cm. Před zasunutím je dobré konec teploměru potřít trochou oleje pro lepší zavádění. Po palpačním vyšetření bylo břicho mírně distendované (roztažené), majitelé uvádějí, že to už má delší dobu,

spojivky byly růžové. Na ultrazvuku byla děloha bez náplně, jaterní parenchym byl bez nálezu. Pro ultrazvukové vyšetření není třeba speciální příprava. Pes se vyšetřuje vleže na boku nebo ve stoje, záleží na tom, jakou pozici pes lépe toleruje. Je potřeba před vyšetřením vyholit v daném místě srst, protože srst nevede ultrazvukové vlny. Pro lepší vedení vln se oholené místo ještě potřeba gelem. V případě Cherry nebylo potřeba srst holit, protože byla v oblasti břicha alopetická. Moč byla vyšetřena pomocí testovacích proužků. Na proužek se nanese moč a poté se pomocí balení proužků odečítají hodnoty. Z moči byly zjištěny pouze bílkoviny na jeden křížek, to znamená, že byla lehce zvýšená hodnota bílkovin v moči, moč byla jinak bez nálezu. Proběhl odběr krve. Po vyšetření byla aplikována Cerenia 1,7 ml s.c., jejíž účinná látka je maropitanti citras monohydricus a funguje tak, že blokuje vazbu substance P na NK-1 receptory v emetickém centru, čímž inhibuje zvracení.

26. 7. 2021 byl při pravidelném klinickém vyšetření slyšen při auskultaci srdce kardiální šelest, z tohoto důvodu byla fena objednána na kardiologické vyšetření.

21. 8. 2021 se uskutečnilo první kardiologické vyšetření. Byla naměřena teplota 38,5 °C, což je fyziologická teplota. Anamnéza: zátěž toleruje, je aktivní a veselá, fena je bez synkop (synkopa je krátká porucha vědomí, která může být prvním příznakem onemocnění srdce), v noci se vyspí. Po klinickém vyšetření bylo zjištěno, že sliznice byly růžové, CRT bylo do 2 sekund, plicní pole bylo poslechově bez patologického nálezu, eupnoe – normální, klidné a pravidelné dýchání. Kardiální systolický šelest byl III/VI (jakkoli hlučný šelest, ale bez víru) slyšitelný ve všech oddílech, nejvíce vlevo. Abdomen byl volně prohmataný, nebolestivý. Po zhodnocení ultrasonografického vyšetření srdce byl výsledek vyšetření DCM (dilated cardiomyopathy = dilatační kardiomyopatie) a v důsledku toho mitrální nedomykavost. Následně byla nasazena terapie: 1) Cardisure 2,5 mg 1,5-0-1,5 ideálně 60 minut před jídlem, s účinnou látkou pimobendan, který má kombinovaný účinek, který je podobný ACE-inhibitorům a způsobuje tak výrazné rozšíření cév a tím také prokrvení zejména ledvin a srdce a současně navyšuje citlivost srdečního svalu.; 2) Benamax 5 mg 14 dní 1-0-0 poté 1,5-0-0, s účinnou látkou benazepril-hydrochlorid. Benazepril-hydrochlorid je lékový prekurzor hydrolyzovaný *in vivo* na svůj aktivní metabolit benazeprilát. Benazeprilát je vysoce potentní selektivní inhibitor ACE a kvůli tomu brání záměně neaktivního angiotensinu I na aktivní angiotensin II a tím také snižuje syntézu aldosteronu. Díky tomu benazepril blokuje účinky zprostředkované angiotensinem II a aldosteronem, včetně vazokonstrikce tepen a žil, zadržování sodíku a vody ledvinami a remodelačních účinků. Bylo doporučeno za 3 měsíce podstoupit kontrolní kardiologické vyšetření, nyní zachovat normální režim, jen když majitelé vidí, že vyvíjí nadměrnou aktivitu a už nemůže, tak ji zbrzdit.

11. 12. 2021 proběhlo kontrolní kardiologické vyšetření. Výsledek vyšetření byl stejný jako na minulém vyšetření, proto v terapii pokračovat jako doposud.

12. 3. 2022 se uskutečnilo kardiologické vyšetření. V terapii pokračovat jako doposud.

6. 6. 2022 majitelé uvádějí, že fena kulhá na levou přední končetinu. Anamnéza: Čtyři dny kulhá na levou přední končetinu. Byl nasazen Alavis CBD $\frac{3}{4}$ - 0 - $\frac{3}{4}$ po dobu dvou týdnů, poté jedenkrát denně. Alavis CBD obsahuje methylsulfonylmethan a kanabidiol. Kanabidiol působí na receptory CB1 a CB2. CB1 má terapeutický vliv na CNS a koordinaci pohybu, bolest, náladu a chuť k jídlu. Methylsulfonylmethan je organicky vázaná síra zapojená do procesu tvorby kolagenu, dále zpevňuje vazy a šlachy, působí relaxačně a regeneračně na svaly

a potlačuje svalové křeče. Majitelé byli poučeni o možnosti chirurgického ošetření, ale vzhledem ke komorbiditám není doporučitelné.

29. 6. 2022 proběhla kontrola levé přední končetiny kvůli předchozímu kulhání. Nastalo mírné zlepšení, při klidné chůzi došlapuje na končetinu zcela, při poklusu ji vylehčuje. Na RTG byla patrná mírná efuze a mírné artrotické změny. Byl doporučen klidový režim, dále zamezit skokům a výskokům. Dále bylo doporučeno, aby fena brala Alavis CBD dlouhodobě.

29. 8. 2022 byla diagnostikována suspektní ulcerózní gastritis (suspektní = podezřelý; ulcerózní = vředovitý; gastritis = zánět žaludeční sliznice). Anamnéza: Fena zvrací krev, stolice je zbarvena do černa. Pro terapii byl zvolen Helicid infuze s účinnou látkou omeprazol, která patří do skupiny „inhibitory protonové pumpy“ a účinkuje tak, že snižuje množství kyseliny, která se tvoří v žaludku, dále Noroclav s účinnými látkami amoxicilin a kyselina klavulanová. Amoxicilin je β -laktamové antibiotikum používané k léčbě bakteriálních infekcí, působí prostřednictvím inhibice transpeptidázových proteinů vázících penicilin, přičemž narušuje zasíťování peptidoglykanů při syntéze buněčné stěny jak u gramnegativních, tak u grampozitivních mikroorganismů. Klavulanová kyselina je inhibitor β -laktamázy působící zpočátku kompetitivně a v závěru ireversibilně. Klavulanová kyselina se po penetraci přes buněčnou stěnu bakterie váže na její extra i intracelulární β -laktamázy. Amoxicilin je v kombinaci s účinným inhibitorem β -laktamázy kyselinou klavulanovou vysoce účinný proti široké řadě grampozitivních i gramnegativních mikroorganismů včetně β -laktamázu produkujících kmenů. Noroclav se používá k léčbě infekčních dermatitid, infekcí měkkých tkání, gingivitid, enteritid, infekcí urogenitálního a respiračního systému). Dále byl podán Degan s účinnou látkou metoklopramid, který ovlivňuje část mozku, která spouští pocity nevolnosti - používá se jako antiemetikum a povzbuzuje pohyby žaludku, dvanáctníku a tenkého střeva. Také byla podána Cerenia. Bylo aplikováno: Helicid infuze 1,7 ml, Noroclav 3 ml s.c., Degan 1,7 ml s.c. a Cerenia 1,7 ml s.c. K jídlu nasadit Calibra GIT konzervy. Vetoryl vysadit kvůli jeho nežádoucím účinkům.

30. 8. 2022 proběhla kontrola. Anamnéza: pes je mnohem lepší, škemrá jídlo, stolice se formuje, ale je ještě tmavá. Klinické vyšetření: Sliznice jsou bledší, CRT trvá 2 vteřiny, je slyšitelný kardiální dmýchavý šelest, pocíťována palpační citlivost epigastria. Terapie: Noroclav – 3 ml s.c., Degan – 1,7 ml s.c., Cerenia – 1,7 ml s.c. Nasazený Helicid tablety 20 mg 1-0-1, Famosan ½-0-½. GIT konzervy dávkovat v malém množství.

31. 8. 2022 proběhla kontrola. Anamnéza: Majitelé popisují, že stolice je žluto-hnědá bez krve. Klinické vyšetření: Sliznice jsou bledé. Terapie: Noroclav – 3 ml s.c. a Degan – 1,7 ml s.c.

1. 9. 2022 a 2. 9. 2022 se konala kontrolní vyšetření.

3. 9. 2022 se uskutečnilo kardiologické vyšetření. V terapii pokračovat jako doposud. Další kardiologické vyšetření dle stavu, nyní stabilní, ke zhoršení nedošlo.

5. 9. 2022 proběhla kontrola gastritis. Stolice bez krve, pes nezvrací. Byl podán Noroclav 3 ml s.c.

6. 9. 2022 proběhla kontrola. Fena je dobrá. Byl podán Noroclav 3 ml s.c.

9. 9. 2022 fena je dobrá. Tento den naposledy podán Noroclav 3 ml s.c., pokračovat v podávání Entizol. Entizol má účinnou látku metronidazol, který působí proti řadě prvků

vyvolávajících infekční onemocnění. Metronidazol proniká dovnitř bakteriálních buněk, kde napadá jejich buněčné enzymy a poškozuje jejich bakteriální DNA.

14. 9. 2022 proběhla kontrola, další kontrola za 10 dní, pokračovat v medikaci bez Vetorylu, tedy nadále užívat Omeprazol, Famosan, který má účinnou látku famotidin, ten blokuje H₂-receptory v buňkách žaludeční sliznice, čímž inhibuje sekreci žaludeční kyseliny, snižuje tvorbu kyseliny chlorovodíkové a trávicího enzymu pepsinu v žaludku a tím dochází ke snížení jejich obsahu v žaludeční šťávě, dále podávat Entizol, Cardisure a Benamax.

27. 9. 2022 proběhla kontrola. Stav psa je dobrý.

19. 10. 2022 se konal kontrolní odběr krve. Zjištěn úbytek hmotnosti. Fena se tento týden dohárala. Byl podán Diarsanyl (pasta na akutní průjem pro psy), předepsána 2 plata Kefavet 500 1-0-1. Kefavet má účinnou látku cefalexinum monohydricum, která funguje jako inhibitor syntézy buněčné stěny bakterií. Kefavet se používá při léčbě infekcí močových a opakovaných závažných kožních infekcí způsobených bakteriemi citlivými na cefalexin. Výsledky krve dopadly nad očekávání dobře.

31. 10. 2022 proběhl kontrolní odběr krve. Pes je před dobráním Kefavetu.

5. 12. 2022 bylo k dosavadní terapii přidáno WeHemo, což je potravní doplněk při anémii, 1,7 ml 1x denně.

17. 12. 2022 byla aplikována Librela 10 mg, což je injekční roztok, který se podává s.c. jednou za měsíc proti bolesti kloubů. Librela má účinnou látku bedinvetmab, což je vysoce specifický protein imunitního systému, který cílí na klíčový mediátor bolesti NGF a neutralizuje jej. Vazbou na něj snižuje množství volného NGF schopného vázat se na receptory v neuronech, imunitních a dalších buňkách, což má za následek redukci bolesti, snížené uvolňování prozánětlivých mediátorů a dalšího NGF a redukci neurogenního zánětu. Dále se ještě uskutečnilo kardiologické vyšetření. V terapii DCM pokračovat jako doposud.

6. 1. 2023 byla nabrána krev na kontrolní hematologii. Bylo aplikováno 0,42 ml erythropoetinu (Epo), hormonu podporujícího tvorbu červených krvinek, který vzniká v ledvinách.

9. 1. 2023 a 11. 1. 2023 bylo podáno Epo 0,42 ml.

17. 1. 2023 proběhla kontrolní hematologie, byla aplikována Librela 10 mg.

17. 2. 2023 proběhla kontrolní krev, byla zjištěna hraniční anémie.

26. 2. 2023 se konalo pravidelné kardiologické vyšetření. Anamnéza: Suspektně větší abdomen než mívala, hodně měkký. Sonografické vyšetření abdomenu: Močový měchýř měl anechogenní (místo s velmi malou odezvou při ultrazvukovém vyšetření – tekutina) náplň a byl tenkostěnný, bez sedimentu. Pravá i levá ledvina byla mírně změněna, kůra byla ztenčena, místy dilatovaná pánvička, ale pouze drobně. Ledviny bez nálezu masy. Jaterní parenchym měl patrnou dilataci cév a suspektně mírnou kongesci. Játra bez nálezu mas. Játra obrovská. Bez nálezu volné tekutiny. GIT bez patologického nálezu. V terapii DCM pokračovat jako doposud. Dále byl přidán Verospiron 25 0-0-1. Verospiron má účinnou látku spironolakton, ta umí v organismu blokovat účinek hormonu aldosteronu, který je produkován v kůře nadledvin. V ledvinách se díky tomu zvýší vylučování vody a sodíku, ale zároveň se snižuje vylučování draslíku, svým efektem se proto podílí na snižování krevního tlaku.

17. 3. 2023 proběhla kontrolní krev, aplikována Librela 10 mg.

19. 6. 2023 se konalo kontrolní vyšetření krve, kvůli podezření na sníženou funkci štítné žlázy. Výsledek: Od dnešního dne nasazen Letrox 150 mg, který obsahuje syntetický hormon

štítné žlázy levothyroxin. Jeho účinek je stejný jako hormon štítné žlázy tyroxin vytvořený přirozeným způsobem v organismu.

14. 8. 2023 majitelé přijeli s ránou na boku psa (viz obrázek č. 1). Byla diagnostikována pyodermie (hnisavá kožní infekce). Fena byla objednána 15.8. 2023 na kontrolní odběr krve. Majitelům bylo sděleno, ať ránu 2 - 3x denně čistí roztokem Betadine (jodovaný povidon). Byla nasazena antibiotika Augmentin 625 mg (amoxicilin a kyselina klavulanová) $\frac{3}{4}$ tablety dvakrát denně.



Obrázek 1: Pyodermie u Cherry 14. 8. 2023 (vlastní fotografie)

15. 8. 2023 byla nabrána kontrolní krev kvůli probíhající pyodermii.

18. 8. 2023 proběhla kontrola pyodermie. Rána se hojí. Dále čistit roztokem Betadine.

16. 11. 2023 byla aplikována Librela 10 mg.

15. 1. 2024 byla aplikována Librela 10 mg. Na obrázku č. 4 lze vidět stav rány po pyodermii ze dne 14. 8. 2023.



Obrázek 2: Komedony u Cherry 16. 1. 2024 (vlastní fotografie)



Obrázek 3: Kožní problémy u Cherry 16. 1. 2024 (vlastní fotografie)



Obrázek 4: Stav rány po pyodermii (proběhlé 14. 8. 2023) 15. 1. 2024 (vlastní fotografie)

Tabulka 1: Hematologie hodnoty

Parametr	Hodnota 19. 6. 2023	Hodnota 15. 8. 2023	Hodnota 16. 10. 2023	Hodnota 15. 12. 2023	Referenční rozmezí
WBC	9,49 G/l	21,2 G/l	14,98 G/l	13,31 G/l	6,0 – 17,0 G/l
NEU	8,31 G/l	19,6 G/l	12,96 G/l	11,48 G/l	3,5 – 11,0 G/l
NEU %	87,6 %	92,5 %	86,5 %	86,3 %	55,0 – 75,0 %
LYM	0,74 G/l	1,02 G/l	1,38 G/l	1,12 G/l	1,0 – 3,6 G/l
LYM %	7,8 %	4,8 %	9,2 %	8,4 %	13,0 – 30,0 %
MONO	0,41 G/l	0,5 G/l	0,58 G/l	0,66 G/l	0,0 – 0,5 G/l
MONO %	4,3 %	2,4 G/l%	3,9 %	5,0 %	1,0 – 10,0 %
EOS	0,01 G/l	0,05 G/l	0,04 G/l	0,03 G/l	0,0 – 0,6 G/l
EOS %	0,01 G/l	0,2 %	0,3 %	0,2 %	0,01 – 0,6 %
BASO	0,02 G/l	0,03 G/l	0,02 G/l	0,02 G/l	0,0 – 0,1 G/l
BASO %	0,2 %	0,1 %	0,2 %	0,1 %	0,001 – 1,0 %
RBC	4,73 T/l	5,25 T/l	6,08 T/l	5,83 T/l%	5,5 – 8,5 T/l
HGB	108,0 g/l	115,0 g/l	112,0 g/l	112,0 g/l	150,0 – 190,0 g/l
HCT	0,349 l/l	0,395 l/l	0,377 l/l	0,364 l/l	0,37 – 0,55 l/l
MCV	73,8 fl	75,2 fl	62,0 fl	62,0 fl	60,0 – 77,0 fl
MCH	22,8 pg	21,9 pg	18,4 pg	19,2 pg	17,0 – 23,0 pg
MCHC	309,0 g/l	291,0 g/l	297,0 g/l	307,0 g/l	300,0 – 340,0 g/l
PLT	345,0 G/l	317,0 G/l	475,0 G/l	440,0 G/l	200,0 – 500,0 G/l

Tabulka 2: Biochemie hodnoty

Parametr	Hodnota 19. 6. 2023	Hodnota 15. 8. 2023	Hodnota 16. 10. 2023	Hodnota 15. 12. 2023	Referenční rozmezí
ALT	77,6 U/l	92,2 U/l	54,0 U/l	54,0 U/l	1,0 – 80,0 U/l
ALB	34,1 g/l	30,3 g/l	40,0 g/l	39,0 g/l	25,0 – 44,0 g/l
AMY	711,1 U/l	-	726,0 U/l	738,0 U/l	372,0 – 1506,0 U/l
ALP	468,0 U/l	321,0 U/l	234,0 U/l	234,0 U/l	1,0 – 186,0 U/l
AST	65,7 U/l	52,9 U/l	-	-	1,0 -76,0 U/l
PHOS	1,33 mmol/l	1,30 mmol/l	1,67 mmol/l	1,85 mmol/l	1,0 – 2,1 mmol/l
TP	66,7 g/l	67,1 g/l	73 g/l	71 g/l	55,0 – 75,0 g/l
TBIL	5,6 µmol/l	3,8 µmol/l	5,0 µmol/l	7,0 µmol/l	0,0 - 7,0 µmol/l
Cholesterol	8,38 mmol/l	10,4 mmol/l	-	-	3,5 – 8,6 mmol/l
CK	460,0 U/l	-	-	-	25,0 – 470,0 U/l
CRE	48,8 µmol/l	46,9 µmol/l	48,0 µmol/l	72,0 µmol/l	35,0 – 110,0 µmol/l
LDH	2269,0 U/l	-	-	-	0,1 – 497,0 U/l
GLU	5,05 mmol/l	3,59 mmol/l	7,4 mmol/l	7,1 mmol/l	3,1 – 6,7 mmol/l
GLDH	11,9 U/l	8,67 U/l	-	-	0,01 – 10,6 U/l
γ-GT	17,6 U/l	-	-	-	0,0 – 9,6 U/l
BUN	2,94 mmol/l	3,51 mmol/l	3,9 mmol/l	5,6 mmol/l	3,2 – 10,3 mmol/l
Triacylglyceroly	0,76 mmol/l	-	-	-	0,3 – 3,9 mmol/l
Chloridy	108 mmol/l	-	-	-	96,0 – 113,0 mmol/l
K ⁺	5,45 mmol/l	5,76 mmol/l	5,2 mmol/l	5,3 mmol/l	4,0 – 5,5 mmol/l
NA ⁺	148 mmol/l	145 mmol/l	146 mmol/l	151 mmol/l	140 – 155 mmol/l
CA	2,46 mmol/l	2,45 mmol/l	2,53 mmol/l	2,55 mmol/l	2,3 – 3,0 mmol/l
MG	0,64 mmol/l	-	-	-	0,6– 1,3 mmol/l
Poměr: albumin/globuliny	1,05	0,823	-	-	0,59 – 1,1
GLOB	32,6 g/l	36,8 g/l	33,0 g/l	32,0 g/l	25,0 – 45,0 g/l
Fruktosamin	350,8 µmol/l	-	-	-	160,0 – 374,0 µmol/l
LIP	116,9 U/l	-	228,0 U/l	316,0 U/l	90,0 – 528,0 U/l
T ₄ celkový	1,28 µg/dl	-	-	-	1,5 – 4,5 µg/dl
Kortizol	50,3 ng/ml	-	-	-	5 – 65 ng/ml

Tabulka 3: Hodnoty kortizolu

Datum odběru	Hodnoty kortizol ng/ml	Hodnoty kortizol nmol/l
Referenční hodnota	5 - 65	27,6 – 165,5
23.06.2020	35	96,6
14.09.2020	30,9	85,2
08.12.2020	32,8	90,5
16.03.2021	33,7	93
24.06.2021	29	80
21.09.2021	28	77,2
06.01.2022	46,2	127,4
15.02.2022	36,9	101,8
19.05.2022	32,5	89,7
19.06.2023	50,3	138,8

Tabulka 4: Hmotnost psa

Datum vážení	Hmotnost (kg)
19.05.2020	18,0
21.08.2021	17,8
06.06.2022	17,6
29.08.2022	17,4
19.10.2022	16,4
31.10.2022	16,6
05.12.2022	16,6
17.12.2022	16,6
06.01.2023	16,8
17.01.2023	16,6
17.02.2023	16,8
17.03.2023	16,2
15.01.2024	16,4

5 Diskuse

Při interpretaci výsledků krve nelze spoléhat pouze na referenční rozmezí, avšak jsou zapotřebí rozsáhlé znalosti veterinárního personálu. Je potřeba brát v potaz, že fena měla od 29. 8. 2022, kdy prodělala suspektní ulcerózní gastritis, hodnoty krve, které odpovídaly hraniční anémii.

U výsledků krve (viz tabulka č. 1 a 2) ze dne 19. 6. 2023 byly zvýšené hodnoty NEU %, GLDH, γ -GT a ALP a snížené hodnoty LYM, LYM %, RBC, HGB, HCT, ALP, BUN a celkového T₄. Je potřeba brát v úvahu, že vzorek z tohoto dne byl hemolytický. Zvýšené hodnoty NEU % mohou být např. v důsledku šoku, stresu, hyperadrenokorticismu, infekce, zánětu a hemolytických stavů. U této pacientky jsou tyto hodnoty zvýšené pravděpodobně v důsledku hyperadrenokorticismu nebo hemolýzy vzorku. Zvýšené hodnoty GLDH mohou být zkresleny hemolýzou ve vzorku, malé zvýšení GLDH nemá klinický význam, více než trojnásobné zvýšení by už klinický význam mělo. Zvýšené hodnoty γ -GT jsou zapříčiněné nadbytkem kortikosteroidů, takže jsou v souladu s hyperadrenokorticismem. Výrazně zvýšené hodnoty ALP jsou typické při hyperadrenokorticismu. Snížené hodnoty LYM a LYM % odpovídají jednak akutní systémové infekci nebo virové infekci, ale snížené hodnoty jsou také typické při stresu, hyperadrenokorticismu nebo při aplikaci kortikoidů. V tomto případě se dá opět předpokládat, že za snížení hodnot zodpovídá hyperadrenokorticismus. Příčinou nízkých hodnot RBC (anémie) je snížená produkce erytrocytů, např. kvůli chronickým onemocněním nebo zánětu, tedy hodnoty jsou v souladu s HAC. Cushingův syndrom je jedna z možných příčin, které předcházejí anémii. Snížené hodnoty HGB odpovídají anémii stejně jako snížené hodnoty HCT. Anemie je snížené množství hemoglobinu, hematokritu a červených krvinek. Snížené hodnoty BUN jsou běžné při hyperadrenokorticismu. Tento odběr krve se konal hlavně kvůli podezření na sníženou funkci štítné žlázy. U nízkých hodnot celkového T₄ je ale důležité mít na paměti, že některé stavy, které nejsou spojeny se štítnou žlázou, jako je Cushingův syndrom, mohou způsobit snížení hladiny hormonů štítné žlázy.

U výsledků krve ze dne 15. 8. 2023 (viz tabulka č. 1 a 2), kdy se odběr konal kvůli probíhající pyodermii, měly zvýšené hodnoty WBC, NEU, NEU%, ALT, ALP, cholesterolu a K⁺ a snížené hodnoty LYM %, RBC, HGB a MCHC. Hodnoty WBC, NEU a NEU % odrážely zánětlivou reakci organismu vzhledem k probíhající pyodermii, což je hnisavá kožní infekce. Jak již bylo zmíněno, výrazně zvýšené hodnoty ALP jsou typické pro hyperadrenokorticismus, stejně jako je pro něj typická mírně až středně zvýšená hladina ALT a zvýšená hodnota cholesterolu. Zvýšené hodnoty K⁺ mohou poukazovat na šokové stavy nebo na přesun draslíku z buněk kvůli zhmoždění tkáně nebo hemolýze. Snížené hodnoty LYM % odpovídají akutní systémové infekci. Hodnoty RBC mohou být snížené v důsledku zánětu, ale také mohou být snížené, protože fena se potýkala dlouhodobě s hraniční anémií kvůli Cushingovu syndromu. Ze stejného důvodu byly snížené hodnoty HGB a MCHC.

Odběr krve ze dne 16. 10. 2023 (viz tabulka č. 1 a 2) byl pouze kontrolní. Zvýšené hodnoty ALP, GLU, NEU a NEU % byly v důsledku HAC, stejně jako snížená hodnota LYM %. Snížené hodnoty HGB a MCHC byly v důsledku anémie zapříčiněné Cushingovým syndromem.

Výsledky krve 15. 12. 2023 (viz tabulka č. 1 a 2) poukazovaly na zvýšené hodnoty NEU, NEU %, ALP, GLU a snížené hodnoty LYM % v důsledku HAC. Snížené hodnoty HGB a HCT

byly v důsledku anémie, která byla zapříčiněna Cushingovým syndromem (IDEXX VML & Cymedica 2013; Macháčková et al. 2015).

Tabulka s hodnotami kortizolu (tabulka č. 3) ukazuje, že hladina kortizolu se během užívání Vetorylu kontrolovala pravidelně každé 3 měsíce. Po vysazení Vetorylu se hladina kortizolu přestala měřit, sledoval se spíše klinický stav pacientky. Hladina kortizolu se po vysazení Vetorylu zvedla, ale paradoxně byla nadále v referenčním rozmezí. Ovšem klinický stav pacientky se po jeho vysazení zhoršil. Došlo k atrofii svalů, kvůli které mohlo dojít k úbytku hmotnosti feny, dále došlo k vytvoření mnoha komedonů (viz obrázek č. 2), polyfagii a alopecii. U Cushingova syndromu je typické, že se k němu připojuje mnoho dalších komorbidit. U této feny například došlo k tomu, že fena musela začít užívat léky na sníženou funkci štítné žlázy a také byla zjištěna anémie.

Doba přežití u neléčených psů s PDH je dle Sanders et al. (2018) 359 až 506 dní. U psů léčených trilostanem byla doba přežití podle Nagata et al. (2017) 292 až 564 dnů. Ke dni 6. 3. 2024 je pacientka z této práce neléčena 556 dní, což je skoro stejně dlouhá doba jako u psů léčených trilostanem. Takto dlouhá doba přežití je ovšem pouhou výjimkou a terapie je při tomto onemocnění žádoucí k zachování kvality života.

6 Závěr

Tato bakalářská práce byla zaměřena na sepsání dostupných informací o Cushingově syndromu u psů. Jejím cílem bylo vytvořit ucelený literární přehled o Cushingově syndromu u psů, který by zahrnoval klinické příznaky, typy hyperadrenokorticismu, dostupné možnosti diagnostiky a terapie. Dále bylo cílem popsat konkrétní případ Cushingova syndromu, kdy byla vysazena léčba po dvou a půl letech z vážných zdravotních důvodů, a pozorovat tak stav psa po vysazení léčby na CS. Oba cíle se podařilo splnit.

V práci byly podrobně popsány dostupné možnosti screeningové a diferenciační diagnostiky. U screeningových testů byly rozdíly ve specifičnosti a citlivosti. Dále se také lišila doba, po kterou trvá test provést. U všech screeningových testů je ale potřeba myslet na to, že se při odběru musí minimalizovat stres u psa, protože ten může způsobit falešně pozitivní výsledky. Diferenciální testy rozlišují mezi PDH a AT. Provedení diferenciačních testů sice znamená další čas strávený u veterináře, přesto by se ale měly udělat, aby byla nasazena správná terapie a dávka léků. Do těchto testů patří i zobrazovací diagnostiky, které nám přímo neukážou, jaký typ hyperadrenokorticismu pes má, ale mohou nám pomoci zobrazením různých abnormalit.

Dále byly v práci vypsány možnosti terapie HAC zahrnující chirurgické odstranění, radioterapii a farmakoterapii. Chirurgické odstranění a radioterapie jsou jediné léčebné možnosti. Chirurgické odstranění zahrnuje hypofyzektomii a adrenalektomii. Nevýhodou obou zákroků je, že si, jako každá operace, nesou svá rizika, nejsou široce dostupné a je jen malé procento veterinářů, kteří se těmito operacemi zabývají. Další nevýhodou je, že tyto operace nejsou vhodné pro každého pacienta s tímto onemocněním. Radioterapie hypofýzy má bohužel také své nežádoucí účinky a její dostupnost je nízká. Radioterapie nadledvin dosud není příliš prozkoumána. Farmakoterapie není určena k vyléčení Cushingova syndromu, je určena pouze k tlumení klinických příznaků a zlepšení kvality života psa. V dnešní době se již skoro výhradně používá lék s aktivní složkou trilostan, který nahradil ostatní léky z důvodu jejich mnohých nežádoucích účinků a toxicity.

V praktické části byl sledován vývoj pacientova stavu po diagnostikování CS a po vysazení Vetorylu ze zdravotních důvodů. Fena trpí i dalšími komorbiditami, ke kterým je třeba přihlížet. Po nasazení Vetorylu se její stav zlepšil. Vymizela polydipsie, polyurie a zmírnila se i polyfagie, také zmizela letargie, kterou fena před nasazením Vetorylu trpěla. Bohužel musel být Vetoryl po zhruba roce a půl vysazen z důvodu suspektní ulcerózní gastritis. Fena byla od této doby bez terapie Cushingova syndromu. Hodnoty kortizolu se zvýšily, byly ovšem stále v referenčním rozmezí. Zhoršil se jí stav kůže (viz obrázek č. 3), místy se objevila alopetická místa a vytvořilo se mnoho komedonů. Došlo k atrofii svalů, opět se projevila polyfagie a pro Cushingův syndrom typicky povislé břicho. Dne 19. 6. 2023 byla u feny objevena snížená funkce štítné žlázy, a proto od tohoto dne byla nasazena terapie léčebným přípravkem Letrox. Fena doposud užívá léky Letrox, Benamax, Cardisure, Famosan, Helicid a Verospiron. Bylo tedy zjištěno, že stav pacientky se po vysazení Vetorylu zhoršil a omezil kvalitu života psa, ačkoliv kvalita života psa je stále na uspokojivé úrovni vzhledem k věku a jeho komorbiditám.

Podle mého názoru by bylo dobré v této problematice probádat více možnosti léčebné terapie a u farmakoterapie minimalizovat nežádoucí účinky léků, které se používají pro eliminaci klinických příznaků Cushingova syndromu.

7 Literatura

Carotenuto G, Malerba E, Dolfini C, Brugnoli F, Giannuzzi P et al., 2019. Cushing's syndrome – an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. *Open Veterinary Journal* **9**(1): 27-32.

Castillo VA, Gómez NV, Lalia JC, Cabrera Blatter MF, García JD, 2008. Cushing's disease in dogs: Cabergoline treatment. *Research in Veterinary science* **85**(1): 26-34.

Behrend EN, 2006. Update on Drugs Used to Treat Endocrine Diseases in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **36**(5): 1087-1105.

Behrend EN, Kemppainen RJ, 2001. Diagnosis of Canine Hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **31**(5): 985-1003.

Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC, 2013. Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine* **27**(6): 1292-1304.

Bennaim M, Shiel RE, Mooney CT, 2019. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *The Veterinary Journal* **252**.

Bennaim M, Shiel RE, Mooney CT, 2019. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 2: Adrenal function testing and differentiating tests. *The Veterinary Journal* **252**.

Braddock JA, 2003. Diagnosis of hyperadrenocorticism in the dog. *Australian Veterinary Journal* **81**(1-2): 25-27.

Bugbee A, Rucinsky R, Cazabon S, Kvitko-White H, Lathan P et al., 2023. 2023 AAHA Selected Endocrinopathies of Dogs and Cats Guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association* **59**(3): 113-135.

Galac S, 2015. Selecting The Best Treatment Option For A Dog With Cushing's Syndrome. *Acta Veterinaria* **65**(1): 1-19.

Galac S, Kooistra HS, Voorhout G, Van Den Ingh TSGAM, Mol JA et al., 2005. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotropic hormone. *Domestic Animal Endocrinology* **28**(3): 338-348.

García San José P, Arenas Bermejo C, Clares Moral I, Cuesta Alvaro P, Pérez Alenza MD, 2020. Prevalence and risk factors associated with systemic hypertension in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **34**(5): 1768-1778.

Gilor Ch, Graves TK, 2011. Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome. *Topics in Companion Animal Medicine* **26**(2): 98-108.

Golinelli S, De Marco V, Leal RO, Barbarossa A, Anibaldi C et al., 2021. Comparison of methods to monitor dogs with hypercortisolism treated with trilostane. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **35**(6): 2616-2627.

Guptill L, Scott-Moncrieff JC, Widmer WR, 1997. Diagnosis of Canine Hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **27**(2): 215-235.

Hoffman JM, Lourenco BN, Promislow DEL, Creevy KE, 2018. Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, Selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *Journal of Small Animal Practice* **59**(11): 681-690.

IDEXX VML, Cymedica. 2013. Profilová vyšetření. IDEXX VML a Cymedica Team. Available from https://cms4.netnews.cz/files/attachments/67030/25752-CZ_Profilova_vysetreni_tisk.pdf (accessed March 2024).

Ishino H, Takekoshi S, Teshima T, Uchida K, Sakonju I et al., 2019. Hyperadrenocorticism Caused by a Pituitary Ganglioglioma in a Dog. *Veterinary Pathology* **56**(4): 609-613.

Kemppainen RJ. 2023. MSD Manual Veterinary Manual. College of Veterinary Medicine, Auburn University. Available from <https://www.msdivetmanual.com/endocrine-system/endocrine-system-introduction/endocrine-diseases-in-animals> (accessed February 2024).

Kolevská J, Svoboda M, 2000. Immunoreactive Cortisol Measurement in Canine Urine and its Validity in Hyperadrenocorticism Diagnosis. *Acta Veterinaria Brno* **69**(3): 217-223.

Kooistra HS, Galac S, 2010. Recent Advances in the Diagnosis of Cushing's Syndrome in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **40**(2): 259-267.

Kosková B, Agudelo CF. 2019. Vybrané endokrinopatie psa a kočky. Projekt IVA VFU 2019FVL/1660/18, Brno. Available from https://www.vfu.cz/files/1660_18_vystup.pdf#page4 (accessed April 2023).

Lathan P, 2023. Laboratory Diagnosis of Thyroid and Adrenal Disease, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **53**(1): 207-224.

Lemetayer J, Blois S, 2018. Update on the use of trilostane in dogs. *The Canadian Veterinary Journal* **59**(4): 397-407.

Macháčková, Uhríková, Ramešová, Lacinová. 2015. Atlas interpretací laboratorních nálezů. Projekt IVA VFU 2015FVL/1200/03, Brno. Available from https://www.vfu.cz/files/1200_03_interpretace_iva_2015fvl_1200_03_verze_pro_tisk.pdf (accessed March 2024).

Miura K, Sunahara H, Sakai Y, 2022. Effective treatment with mitotane for a canine case of Ectopic Cushing's syndrome-related pheochromocytoma. *Open Veterinary Journal* **12**(5): 762-767.

Nagata N, Kojima K, Yuki M, 2017. Comparison of Survival Times for Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in a Primary-Care Hospital: Treated with Trilostane versus Untreated. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **31**(1): 22-28.

Peterson ME, 2001. Medical Treatment of Canine Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism (Cushing's Disease). *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **31**(5): 1005-1014.

Peterson ME, 2007. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* **22**(1): 2-11.

Ramsey IK, Ristic J, 2007. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *In Practice* **29**(8): 446-454.

Ramsey IK, 2010. Trilostane in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **40**(2): 269-283.

Rapastella S, Morabito S, Sharman M, Benoit J, Schiavo L et al., 2023. Effect of pituitary-dependent hypercortisolism on the survival of dogs treated with radiotherapy for pituitary macroadenoms. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **37**(4): 1331-1340.

Reine NJ, 2007. Medical Management of Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism: Mitotane versus Trilostane. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* **22**(1): 18-25.

Sanders K, Galac S, Meij BP, 2021. Pituitary tumour types in dogs and cats. *The Veterinary Journal* **270**.

Sanders K, Kooistra HS, Galac S, 2018. Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future prospects. *The Veterinary Journal* **241**: 42-51.

Schofield I, Brodbelt DC, Kennedy N, Niessen SJM, Church DB, Geddes RF, O'Neill DG, 2021. Machine-learning based prediction of Cushing's syndrome in dogs attending UK primary-care veterinary practice. *Scientific Reports* **11**(1).

Schofield I, Geddes R, Fenn J, Ramsey I, 2020. Update on the treatment options for canine hyperadrenocorticism. *In Practice* **42**(10): 540-546.

Schofield I, O'Neill DG, Brodbelt DC, Church DB, Geddes RF, Niessen SJM, 2019. Development and evaluation of a health-related quality-of-life tool for dogs with Cushing's syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **33**(6): 2595-2604.

Soler Arias EA, Castillo VA, Louiset E, Lefebvre H, 2022. Cushing's syndrome caused by intraadrenocortical adrenocorticotrophic hormone in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **36**(1): 264-271.

Spiga F, Walker JJ, Terry JR, Lightman SL, 2014. HPA axis-rhythms. *Comprehensive Physiology* **4**(3): 1273-1298.

Svoboda M, Doubek J, 1998. *Endokrinologie psa a kočky*. Brno: Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat.

Vala H, Mesquita JR, Esteves F, Santos C, Cruz R, Mega C, Nóbrega C, 2013. *The Endocrine Gland in the Dog: From the Cell to Hormone*. Insights from Veterinary Medicine.

Van Rijn SJ, Galac S, Tryfonidou MA, Hesselink JW, Penning LC et al., 2016. The Influence of Pituitary Size on Outcome After Transsphenoidal Hypophysectomy in a Large Cohort of Dogs with Pituitary-Dependent Hypercortisolism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **30**(4): 989-995.

Viecceli C, Mattos ACV, Costa MCB, De Melo RB, Da Costa Rodrigues T et al., 2022. Evaluation of ketoconazole as a treatment for Cushing's disease in a retrospective cohort. *Frontiers in Endocrinology* **13**.

Wolf OT, 2003. HPA axis and memory. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **17**(2): 287-299.

8 Seznam zkratek

γ -GT	– gama-glutamyltransferáza
ACTH	– adrenokortikotropní hormon/kortikotropin
ALB	– albumin
ALP	– alkalická fosfatáza
ALT	– alaninaminotransferáza
AMY	– α amyláza
AST	– aspartátaminotransferáza
AT	– funkční adrenokortikální tumor
AVP	– arginin-vasopresin
BASO	– bazofily
BUN	– močovina/urea
CA	– vápník
CAP	– katabolitový aktivátorový protein
Cbg	– kabergolin
CK	– kreatinkináza
CNS	– centrální nervová soustava
CRE	– kreatinin
CRH	– kortikotropin uvolňující hormon
CRT	– capillary refill time = doba kapilárního návratu
CS	– Cushingův syndrom
CT	– počítačová tomografie
DCM	– dilatační kardiomyopatie
EDTA	– kyselina ethylendiamintetraoctová
EOS	– eozinofily
Er	– erytrocyt
GIT	– gastrointestinální trakt
GLDH	– glutamátdehydrogenáza
GLOB	– globuliny
GLU	– glukóza
Gy	– Gray
HAC	– hyperadrenokorticismus
HCT	– hematokrit
HDDST	– tests suprese vysokými dávkami dexamethasonu
HGB	– hemoglobin
HPA osa	– osa hypothalamus-hypofýza-nadledviny (hypothalamic-pituitary-adrenal)
i.m.	– intramuskulárně = do svalu
i.v.	– intravenózně = do žíly
K ⁺	– draslík
LDDST	– low dose dexamethasone suppression test = test suprese nízkými dávkami dexamethasonu
LDH	– laktátdehydrogenáza
LIP	– lipáza

LYM	– lymfocyty
MCV	– střední objem erytrocytu
MG	– hořčík
MCH	– střední množství HGB v Er
MCHC	– střední koncentrace HGB v Er
MONO	– monocyty
MR	– magnetická rezonance
NA ⁺	– sodík
NEU	– neutrofily
NGF	– nervový růstový faktor
NOCS	– přirozeně se vyskytující Cushingův syndrom
P/B	– výška hypofýza/plocha mozku
PDH	– hyperadrenokorticismus závislí na hypofýze
PHOS	– fosfor anorganický
PLT	– krevní destičky/trombocyty
p.o.	– perorálně = do úst
PTH	– parathormon
RBC	– červené krvinky/erytrocyty
RT	– radioterapie
RTG	– rentgenové vyšetření
s.c.	– subkutánně = pod kůží
T ₄	– tyroxin
TBIL	– bilirubin celkový
TP	– bílkovina celková
UCCR	– urine cortisol: creatinine ratio = poměr kreatinin: kortizol
USG	– ultrasonografie
WBC	– bílé krvinky/leukocyty