



synevovet

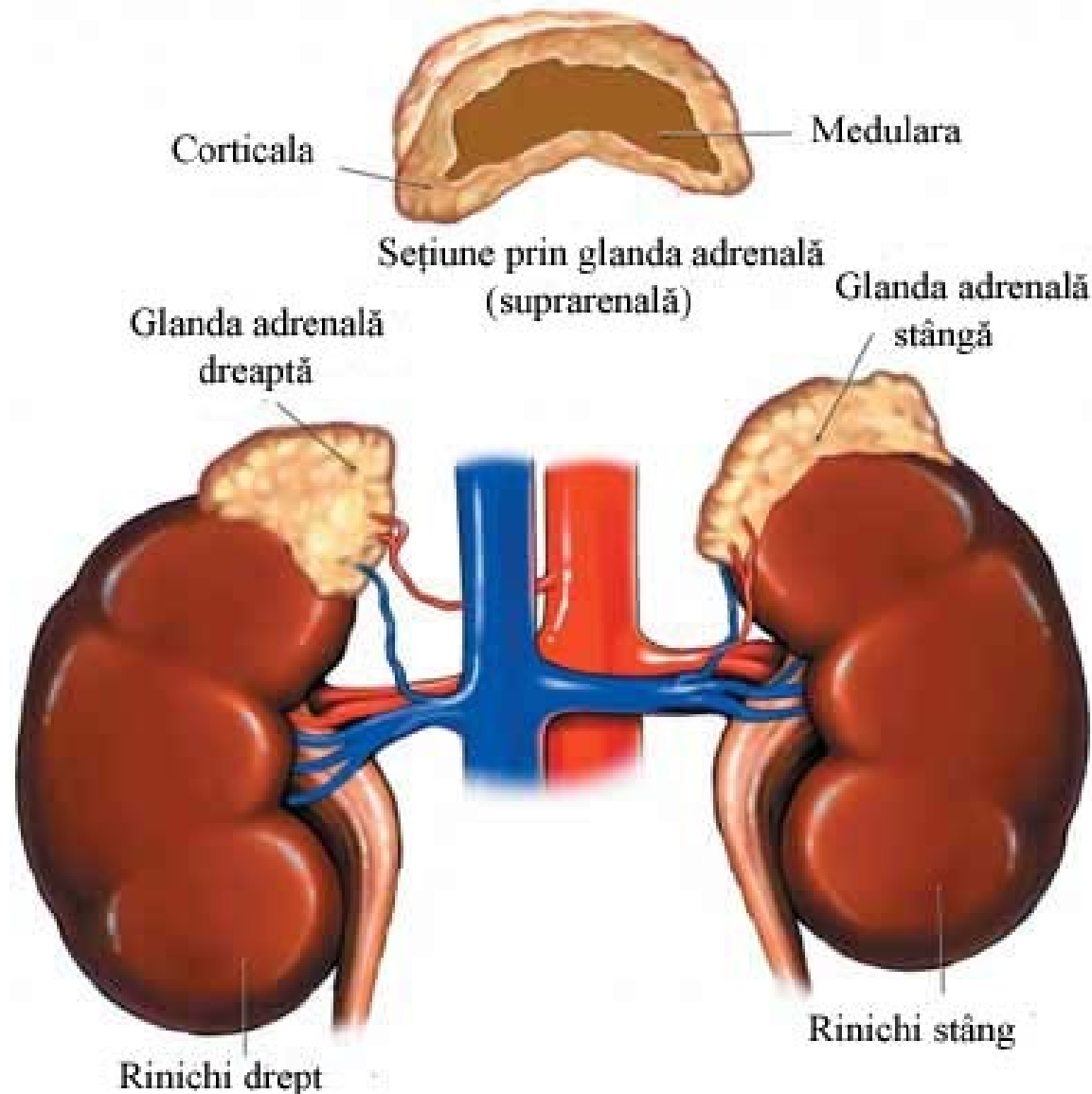
SERVICII VETERINARE DE LABORATOR

Teste funcționale și diagnostic de laborator în hiperadrenocorticism la câine și pisică

Dr. Natalia Radulov

16 Martie 2012

Anatomia suprarenalelor

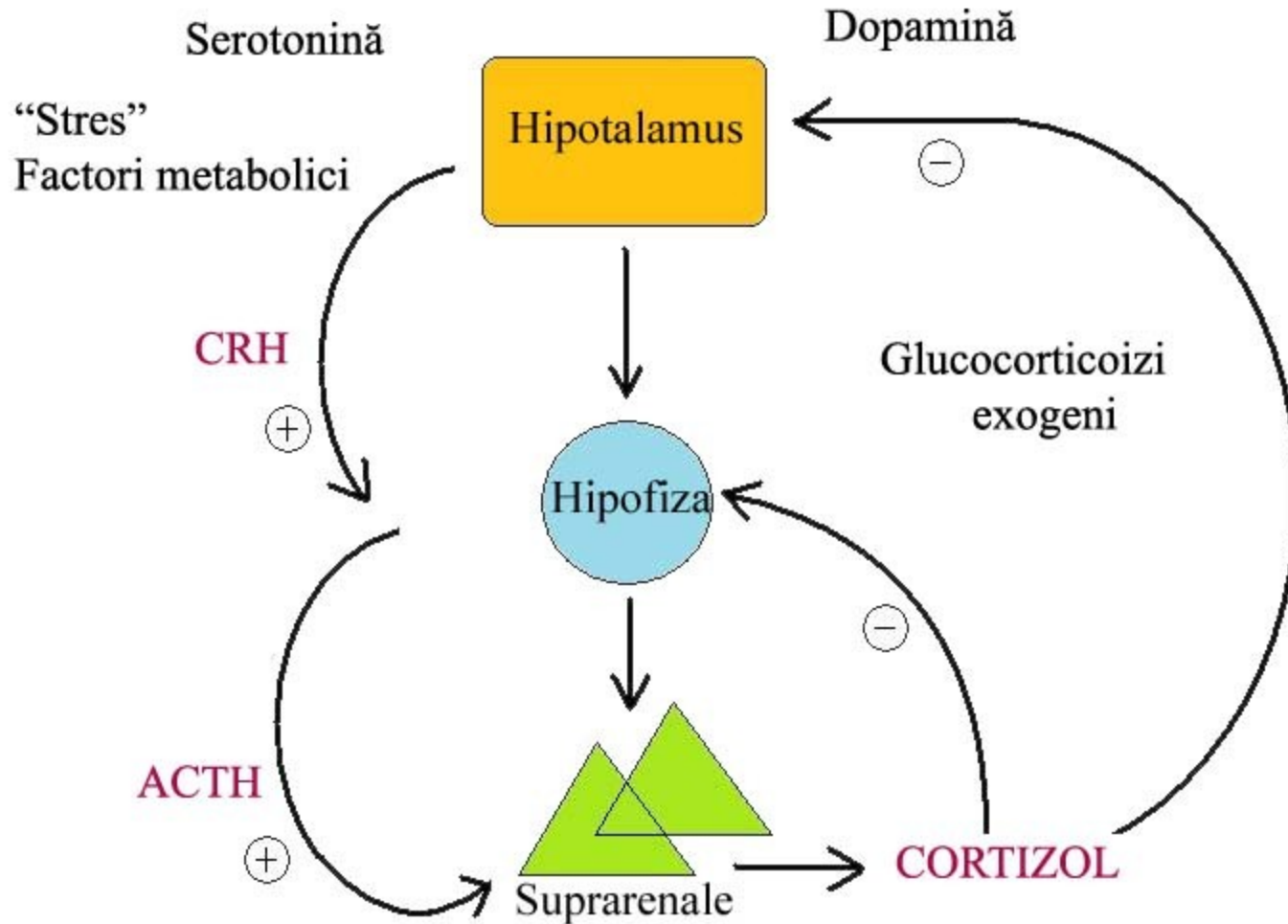


Fiziologia suprarenalelor

- **Cortexul adrenal** produce circa 30 de hormoni distincți, majoritatea fără semnificație clinică notabilă.
- Hormonii adrenali pot fi grupați în 3 categorii:
 - **Mineralcorticoizi** (*aldosteron*)
 - **Glucocorticoizi** (*cortizol*)
 - **Hormoni sexuali** (*adrogeni și estrogeni*)

Fiziologia suprarenalelor

Reglarea secreției de cortizol



Hiperadrenocorticismul

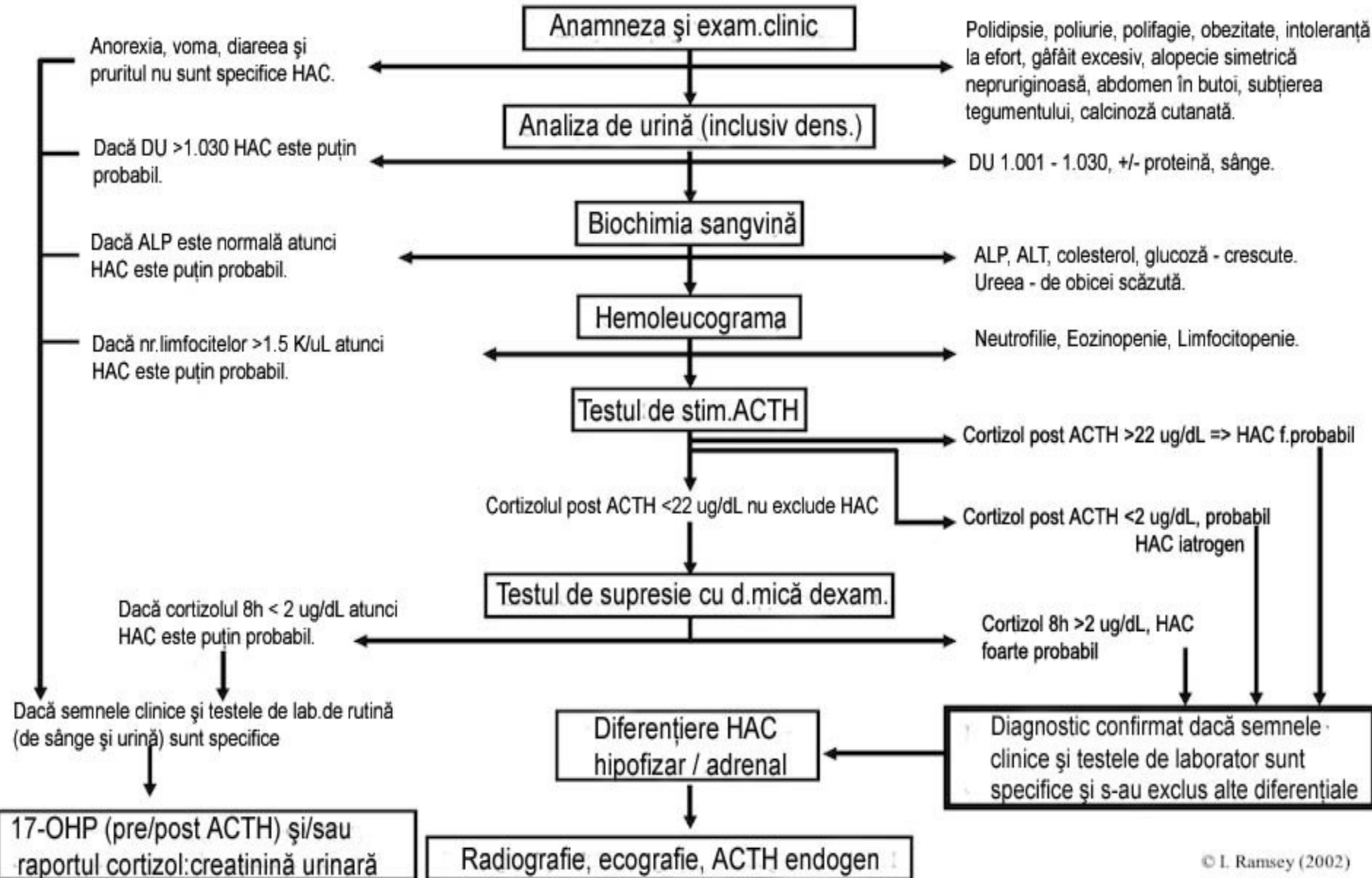
- Excesul glucocorticoid sau hipercortizolismul (*sindromul Cushing*)
- Excesul mineralcorticoid sau hiperaldosteronismul (*sindromul Conn*)
- Excesul androgen (*sindromul adrenogenital*)

Clasificarea HAC

- HAC spontan
 - HAC hipofizar – *Cushing* (85%)
 - Microadenom benign (90%)
 - Macroadenom benign (10%)
 - Hiperplazia difuză a celulelor corticotrofe (?%)
 - HAC adrenal (15%)
 - Tumoră adrenală benignă (50%)
 - Tumoră adrenală malignă (50%)
- HAC iatrogen
 - Istoria medicală a pacientului este f.importantă.
 - Este aproape inevitabil la pacienții cu boli autoimune tratați cu doze imunosupresive de steroizi.



Arbore decizional diagnostic HAC



Biochimia sangvină

Testul

Rezultatul în HAC

ALP

Crescută de 5-40 ori în 90% din cazuri.

c-ALP

Crescută în aproape 100% din cazuri.
Foarte sensibil, însă nu foarte specific.

ALT

Moderat crescută.

Acizi biliari

Crescuți pre- și post-prandial în unele cazuri, datorită hepatopatiei steroidiene.

Glucoza

În limita superioară a normalului.
10% din pacienți dezvoltă diabet zaharat franc.

Urea

Variază datorită creșterii catabolismului proteic și diurezei glucocorticoid-induse (de obicei scăzută)

Creatinina

În limita normală sau inferioară a normalului.

Colesterol

De obicei >310 mg/dL.

Trigliceride

Se pot înregistra valori crescute.

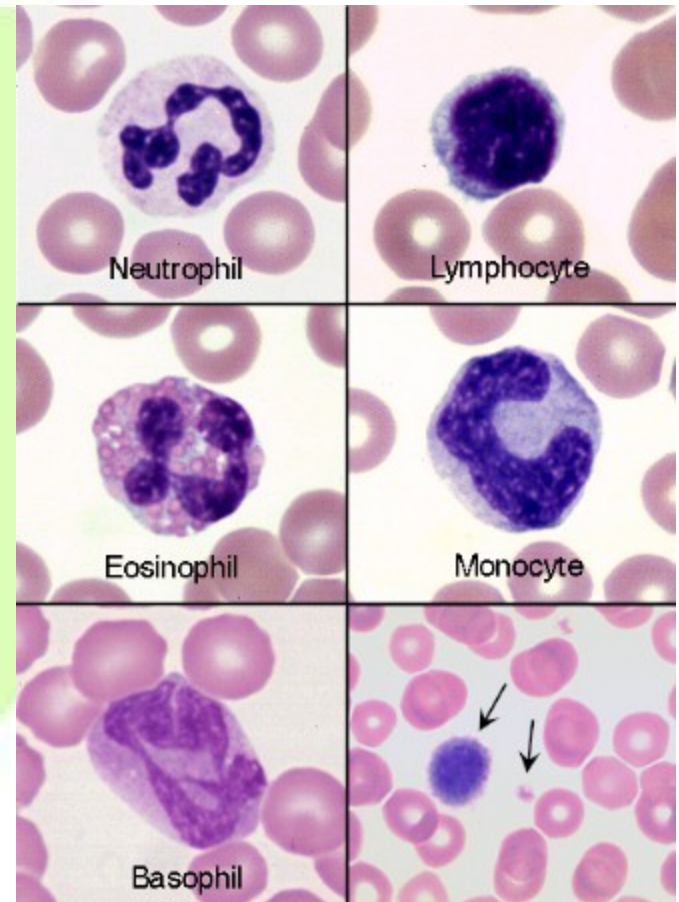
Electroliti

Na, K, Ca – de obicei în limitele normale.

Leucograma în HAC

- Leucocitoză
- Neutrofilie
- Eozinopenie
- Limfocitopenie
- Monocitoză

= *Leucogramă clasică de stres*



Analize de urină

- **Densitatea urinară specifică**

- De obicei <1.015 , deseori hipostenurie $<1.008 \Rightarrow$ diabet insipid nefrogenic.
- În unele cazuri de HAC-hipofizar (macroadenom) \Rightarrow diabet insipid central.

- **Urocultura**

- Infecții ale tractului urinar la aprox.50% din cazuri.
- Semnele clinice sunt șterse și leucocitele urinare scăzute (acțiunea imunisupresivă a glucocorticoizilor).

- **Proteinele urinare**

- Până la 45% din câinii cu HAC netratat au proteinurie.
- Raport Proteina:Creatinină Urinară > 1.0 (în absența infecției urinare).
- De obicei RPCU <5.0 , dar poate fi mare >10 și asociată cu hipertensiune

- **Glucoza urinară**

- Glucozuria apare la 10% din câinii cu HAC (cazurile cu diabet zaharat).
- Glucozuria este mai comună la pisici.

Teste funcționale endocrine specifice – câine

Testele funcționale consacrate pentru diagnosticul HAC la câine sunt:

Testul de stimulare cu ACTH (mai specific)

Testul de supresie cu doză mică de dexametazonă (mai sensibil)

Dintre câinii cu HAC:

- 80% sunt pozitivi la testul cu ACTH
- 90 – 95% sunt pozitivi la testul cu doză mică de dexametazonă

Rezultate fals pozitive se pot obține în: diabet zaharat, IR, piometru.

Semne clinice specifice + rezultate echivoce/negative = posibil HAC atipic.

- *Dozarea doar a cortizolului bazal nu are nicio relevanță în diagnosticul HAC, deoarece atât câinii sănătoși, cât și cei cu HAC sau alte boli cronice, prezintă variații considerabile ale cortizolului.*

Testul de stimulare cu ACTH

Principiu: *ACTH-ul exogen administrat pacienților sănătoși inhibă prin feedback negativ secreția endogenă de ACTH, suprimând astfel secreția endogenă de cortizol.*

Avantaje:

- Cel mai bun test de screening pt.diferențierea HAC spontan de HAC iatrogen.
- Oferă informația de bază în monitorizarea terapiei cu mitotan (Lysodren®) sau trilostan (Vetoryl®, Modrenal®).
- Screening pt.HAC atipic sau alopecia X (se dozează și 17-OHP)

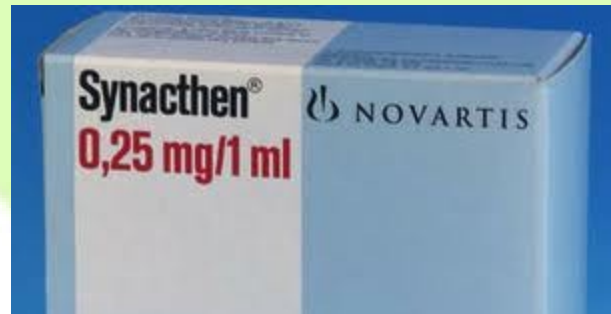
Dezavantaje:

- Pe baza lui nu se poate diferenția HAC hipofizar de HAC adrenal
- Se pot înregistra rezultate fals negative (ex.răspuns normal), mai ales în HAC adrenal
- Se pot înregistra rezultate fals pozitive (ex.un răspuns exagerat) datorită stresului cronic asociat unei boli non-adrenale.

**Răspunsul tumorilor adrenale la ACTH poate fi imprevizibil, deoarece în cazul acestora secreția cortizolului este parțial independentă de ACTH.*

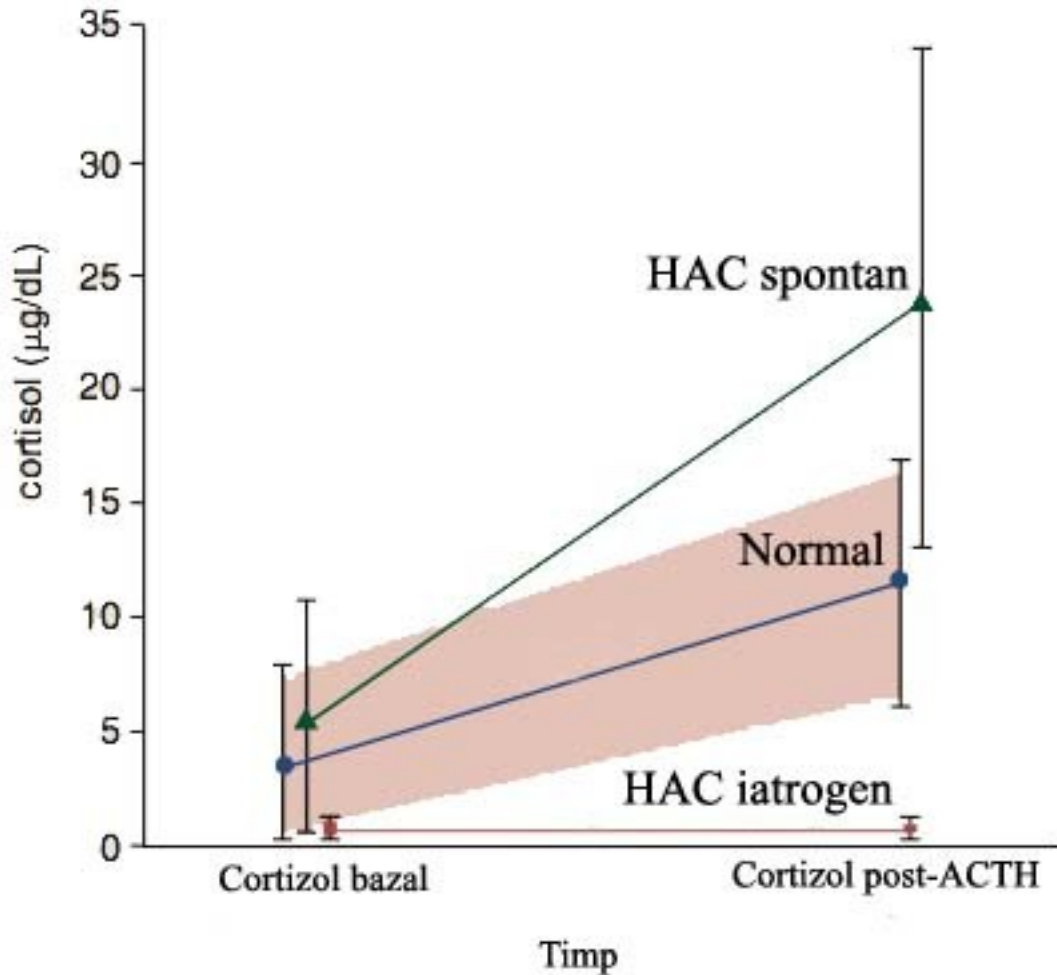
Testul de stimulare cu ACTH

1. Se recoltează proba de sânge bazală.
2. Se inj. ACTH sintetic – Synachten iv/im, Cortrosyn: 0.25 mg/câine, 0.125 mg/pisică.
3. La câine se recoltează a doua probă la 30-90 min după inj.de ACTH iv sau după 1-2 h după ACTH im. Aproximând urmați regula de **1h**. La pisică se recoltează după 30 min și 1 h.
4. Se separă serul de coagul și se supune dozării de cortizol.



Testul de stimulare cu ACTH

- Interpretarea rezultatelor -



Cortizol post-ACTH:

<2 ug/dL: HAC iatrogen*

2-6 ug/dL: Neconcludent, se repetă testul

6 – 18 ug/dL: Normal

18-22 ug/dL: Disfuncție adrenală, însă

cauza (HAC sau stresul) nu poate fi identificată.

>22 ug/dL: HAC spontan*

**corelat cu semne clinice specifice*

Testul de supresie cu doză mică de dexametazonă

Principiu: *Glucocorticoizii exogeni administrați pacienților sănătoși inhibă prin feedback negativ secreția de CRH și ACTH, suprimând astfel secreția endogenă de cortizol. Animalele cu HAC sunt deosebit de rezistente la acest feedback negativ.*

Avantaje:

- **Mai sensibil în confirmarea HAC** decât testul de stimulare cu ACTH.
- **Diferențiază HAC adrenal de HAC hipofizar** (poate confirma diagnosticul de HAC hipofizar).

Dezavantaje:

- Este **mai puțin specific decât TS ACTH** (mai mare probabilitatea rezultatelor fals pozitive, mai ales la animalele cu boli cronice concurente sau ținute într-un mediu stresant pe parcursul testului).
- Nu furnizează informația pre-tratament care să poată fi folosită în monitorizarea terapiei cu mitotan, trilostan sau ketokonazol.
- **Nu identifică HAC iatrogen.**

Testul de supresie cu doză mică de dexametazonă

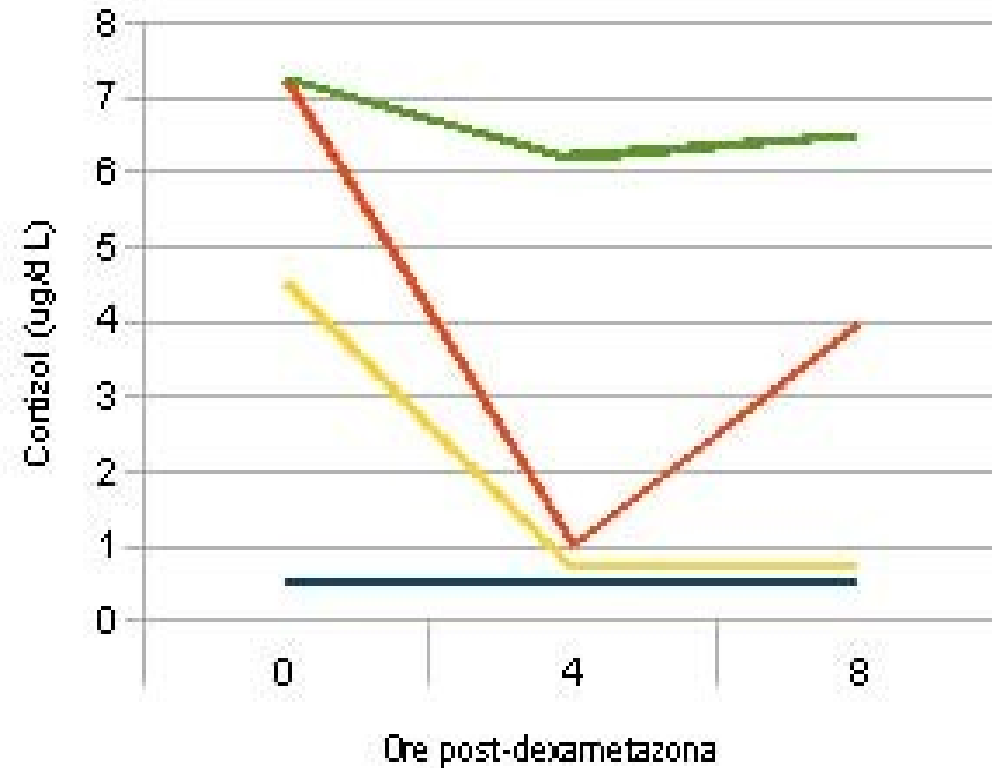
1. Se recoltează proba de sânge bazală.
2. Se injectează dexametazonă iv 0.01 mg/kg – câine, 0.1 mg/kg – pisică.
3. Se recoltează probe la 4h și la 8h după inj.dexametazonei.
4. Se separă serul de coagul și se supune dozării de cortizol.

Test foarte sensibil la stres! Atenție la cazarea și manipularea animalului pe timpul testării!

Proba bazală și cea de 8h sunt cele mai importante în interpretarea testului. Proba de 4h nu este esențială, însă pe baza ei se poate face diferența între HAC hipofizar și HAC adrenal.



TSDmD – Interpretarea rezultatelor



- boala Addison sau HAC iatrogen
- HAC hipofizar
- Normal
- HAC adrenal sau hipofizar

Câinii normali înreg.o supresie >50% a conc.cortizolului la 4h și o supresie până la <1 ug/dL la 8h.

Dacă cortizolul de 8h >1.5 ug/dL la un câine cu semne clinice concludente, se confirmă **HAC**.

Dacă cortizolul de 4h < 1.5 ug/dL , iar cel de 8h >1.5 ug/dL, se confirmă **HAC hipofizar** *(fără a mai fi necesare teste supimentare).

Dacă cortizolul de 4h și cel de 8h sunt > 1.5 ug/dL, ceea ce indică lipsa supresiei, nu ne ajută în determinarea tipului de HAC (poate fi atât adrenal, cât și hipofizar).

Evaluati cu prudență cazul animalelor ușor stresabile a căror cortizolul de 8h este situat între 1.5 – 2.5 ug/dL.

**60% din câinii cu HAC hipofizar înregistrează acest tip de răspuns.*

Teste suplimentare pentru HAC atipic

Raportul cortizol urinar : creatinină urinară

- Un test **foarte sensibil pentru excluderea HAC** (f.puține fals negative), însă **puțin specific**.
- Reflectă cortizolul secretat pe parcursul a câtorva ore și raportarea la creatinină asigură corecția necesară pentru diferențele în conc.urinei.
- Proprietarul recoltează 3 probe de urină în 3 dimineți consecutive. Se supun analizei toate cele 3 probe sau amestecul celor 3.
- Câinii și pisicile normale au RCCU $< 10 \times 10^{-6}$.



Teste suplimentare pentru HAC atipic

Stimularea cu ACTH a 17-hidroxiprogesteronului

- Pentru identificarea tumorilor adrenocorticale funcționale care nu au ca principal hormon secretat cortizolul, ci precursorii acestuia.
- Pentru creșterea ratei de încredere în rezultatele pozitive sau negative ale testelor standard.
- Protocolul este identic cu cel din cadrul testului de stim.cu ACTH, și se poate doza odată cu cortizolul din aceeași probă de ser.
- Conc.17-OHP câine normal: 1.0 – 8.0 nmol/L.
- Conc.17-OHP în HAC: 6.5 – 38 nmol/L.
- Nu se folosește ca test de screening pentru HAC, ci pentru identificarea unor dovezi certe a disfuncției metabolismului steroidian la animalele cu semne clinice evidente și specifice.

Diferențierea între HAC hipofizar și HAC adrenal

ACTH-ul endogen

- Conc.mare sau normală în HAC hipofizar (> 25 pg/mL).
- Conc.scăzută în HAC adrenal (< 5 pg/mL).
- Rezultat echivoc (5-25 pg/mL) – se repetă testarea.
- Excepțional se poate înreg.o conc.mică în HAC hipofizar, însă în HAC adrenal nu s-a înreg.niciodată o conc.mare.

Extrem de instabil! Manipularea corectă a probei este esențială!

Testul de supresie cu doză mică de dexametazonă

- Supresia cortizolului la 4h și lipsa supresiei la 8h -> HAC hipofizar.

Diferențierea între HAC hipofizar și HAC adrenal

Testul de supresie cu doză mare de dexametazonă

- Doza dexametazonă: câine 0.1 mg/kg, pisică 1 mg/kg.
- Normal: cortizolul de 8h este supresat până la limita inferioară de detecție.
- 75% din pacienții cu **HAC hipofizar** prezintă o supresie la fel de accentuată.
- Pacienții cu **HAC adrenal** prezintă o supresie inadecvată a secreției de cortizol și la aprox.25% din pacienții cu HAC hipofizar.

Acest test nu se poate folosi pentru a diferenția pacienții normali de cei cu HAC (spre deosebire de cel cu doză mică de dexametazonă).

Mențiuni asupra HAC la pisică

- Disfuncțiile adrenale la pisică sunt rare comparativ cu incidența lor la câine, HAC fiind cea mai des întâlnită – dar s-a documentat la un nr.extrem de mic de pisici (sub 100).
- Majoritatea (80%) pisicilor cu HAC confirmat au diabet zaharat insulino-rezistent.
- **Hiperglicemie** (aprox.80%) și **hipercolesterolemie** (aprox.50%)
- Atrofie severă a tegumentului.
- Doar 1/3 din pisici au activitate crescută a ALP.
- Densitatea specifică urinară < 1.020.
- TSDmD nu este considerat util în diag.HAC la pisică.
- TSDMD se poate folosi ca test de screening – sensibilitatea 78%
- Pentru diferențierea tipului de HAC se poate folosi TSDMD* (la toate pisicile cu HAC adrenal și majoritatea celor cu HAC hipofizar cortizolul nu este suprimat nici la 4h, nici la 8h) și dozarea ACTH-ului endogen.




Alte disfuncții adrenocorticale la pisică

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn)

- Primul caz documentat la pisică în 1983.
- De obicei la pisicile > 10 ani.
- Determinat de o tumoră adrenală sau de hiperplazia bilaterală a țesutului zonei glomeruloasă.
- Semne: hipokaliemie severă (< 3.0 mEq/L), slăbiciunea episodică, ventroflexiunea cervicală, hipertensiunea arterială și cecitatea.
- S-au raportat și cazuri cu sindrom Cushing și sindrom Conn concurent.
- Forma netumorală de hiperaldosteronism la pisică este asociată cu IRC.
- Test endocrin specific: **dozarea aldosteronului în cadrul testului de stimulare cu ACTH.**





Va multumesc pentru atentie!