

**Állatorvostudományi Egyetem**

**Belgyógyászati Tanszék és Klinika**

**A trilosztán hatékonysága kutyák centrális Cushing-szindrómájában  
(2010-2020)**

Efficacy of trilostane in the treatment of canine pituitary dependent  
hypercortisolism  
(2010-2020)

Készítette: Szögi Réka

Témavezető: Dr. Máthé Ákos, egyetemi docens, osztályvezető

Belgyógyászati Tanszék és Klinika

2023



## 1. Absztrakt

A Cushing-szindrómában szenvedő kutyák többnyire számos jellegzetes klinikai tünettel (pl. polydipsia, polyuria, polyphagia, hasterime megnagyobbodás, alopecia, elvékonyodó bőr, sorvadt izomzat), vér biokémiai eltéréssel (magas májenzimek, triglicerid, koleszterin) és ultrahangos vizsgálat során látható elváltozással (pl. hepatomegalia, epehólyag üledék, mellékvesék eltérései) bírnak. Kezelés hiányában további szövődmények jelentkezhetnek (pl. diabetes mellitus, pancreatitis, thromboembolia stb.). Napjainkban a legjobb gyógyszeres terápia a trilosztán (Vetoryl® kapszula), melynek a szakirodalomban ajánlott kezdő dózisa 1-2 mg/ttkg naponta egyszer, illetve 0,5-1 mg/ttkg naponta kétszer beadva. Általában fokozatos emelések szükségesek a hatékony egyéni adag eléréséhez, e megközelítést a gyógyszer magas ára és az esetleges túladagolás súlyos következményei (Addison-krízis) is indokolják. Ugyanakkor az állatorvos és a tulajdonos számára is hasznos lenne, ha a gyógyszeres kezelés költségeit már a diagnózis felállításakor pontosabban tudnék megbecsülni.

Ebben a kutatásban lineáris regressziós modellel vizsgáltuk, hogy az Állatorvostudományi Egyetemen 2010 és 2020 között centrális Cushing-szindrómával diagnosztizált kutyák alacsony dózisú dexametazon szuppressziós tesztje (LDDST) során mért kortizol értékek és a hatékony trilosztán dózis között van-e összefüggés (hipotézis). Megfelelő kezelésnek tekintettük, ha a kontrollvizsgálatok során végzett ACTH-stimulációs teszt legalább egyik kortizol értéke megfelelő tartományban volt. Kapcsolatot mutattunk ki az LDDST  $t_{0h}$  és  $t_{8h}$  kortizolszintjeinek átlaga, valamint a gyógyszerdózis között, ha hatékony terápiának a gyógyszerbeadás után végzett ACTHST céltartományon belüli első kortizol mérését (postpill 2-5h) vettük. A fenti összefüggés csak akkor volt szignifikáns, ha két kiugróan magas LDDST kortizol értéket mutató kutyát kizártunk a modellből. Eredményeink szerint az LDDST kortizolok átlagának mintegy 15%-os befolyása van az első hatékony trilosztán dózis nagyságára.

## 2. Abstract

Dogs suffering from Cushing's syndrome usually present with a number of characteristic clinical signs (e.g., polydipsia, polyuria, polyphagia, abdominal enlargement, alopecia, thinner skin, atrophied muscles) as well as biochemical abnormalities (elevated liver enzymes, triglycerides, cholesterol) and visible abnormalities on ultrasound examination (e.g., hepatomegaly, gallbladder sludge, adrenal gland abnormalities). Without treatment, further complications may arise (e.g., diabetes mellitus, pancreatitis, thromboembolism, etc.) Currently, the best pharmacological therapy is trilostane (Vetoryl<sup>®</sup> capsules), the recommended starting dose in the literature being 1-2 mg/kg once daily or 0,5 mg/kg twice daily. Gradual increases are usually needed to achieve an effective individual dose. This approach is justified by the high cost of the medication and the serious consequences of possible overdosing (Addisonian crisis). However, it would be beneficial for both the veterinarian and the owner to have a more accurate estimate of the costs of pharmacological treatment at the time of diagnosis.

In this research, we used a linear regression model to examine whether there is a correlation between cortisol values measured during the low-dose dexamethasone suppression test (LDDST) and the effective trilostane dose in dogs diagnosed with pituitary dependent hypercortisolism (hypothesis) at the University of Veterinary Medicine Budapest between 2010 and 2020. The treatment was considered adequate if at least one of the cortisol values during the follow-up ACTH-stimulation test was within the appropriate range. We identified a relationship between the mean of LDDST  $t_{0h}$  and  $t_{8h}$  cortisol levels and the effective drug dose, when we considered the first cortisol measurement of ACTHST (postpill 2-5 hours) within the target range as proof of successful therapy. The above correlation was only significant when we excluded two dogs with exceptionally high LDDST cortisol values from the model. Our results suggest that the mean LDDST cortisol level has an influence of about 15% on the magnitude of the first effective trilostane dose.

## Tartalomjegyzék

1. Absztrakt	3
2. Abstract	4
3. Rövidítések jegyzéke	6
4. Bevezetés	8
5. Irodalmi áttekintés	9
5.1. A hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely	9
5.2. A glükokortikoidok termelése	9
5.3. A glükokortikoidok általános hatása	10
5.4. A Cushing-szindróma formái	10
5.5. Centrális Cushing-szindróma	11
5.6. Mellékvese daganat okozta hypercortisolismus	12
5.7. A Cushing-szindróma klinikai tünetei	12
5.8. Kiegészítő vizsgálatok	14
5.9. Szűrővizsgálatok, diagnosztizálás	16
5.10. Gyógykezelés	18
6. Anyag és módszer	24
6.1. A vizsgálat alapja	24
6.2. A kutatásban résztvevő kutyák kritériumai	24
6.3. A trilosztán adagolása	25
6.4. A kutatás (a hipotézis vizsgálata)	25
6.5. Adatelemzés	25
7. Eredmények	26
8. Megbeszélés	33
9. Összefoglalás	35
10. Irodalomjegyzék	36
11. Köszönetnyilvánítás	39

### 3. Rövidítések jegyzéke

$\alpha$ -MSH = alfa-melanocita stimuláló hormon

11 $\beta$ -HSD = 11 $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz

ACE = angiotenzin-konvertáz enzim

ACTH = adrenokortikotrop hormon

ACTH-R = adrenokortikotrop hormon receptor

ACTHST = adrenokortikotrop hormon stimulációs test

ADH = antidiuretikus hormon

ALKP = alkalikus foszfatáz

ALT = alanin transzamináz

AT = adrenokortikális tumor

ATPáz = adenzin-trifoszfátáz

BID = bis in die (napi kétszer)

CDI = centrális diabetes insipidus

CRH = corticotropin-releasing hormone

CYP = citokróm-P

DCE-CT = dynamic contrast-enhanced computed tomography

DIC = disszeminált intravasalis coagulopathia

DOCP = dezoxikortikoszteron-pivalát

eACTH = endogén adrenokortikotrop hormon

EDTA = etilén-diamin-tetraacetát

ES = epesav

FRA = fruktózamin

FSH = folliculus-stimuláló hormon

FVS = fehérvérsejtszám

GIP = gastric inhibitory polypeptide

GFR = glomerulus filtrációs ráta

HDDST = high-dose dexamethasone suppression test

IL = interleukin

IV = intravénásan  
KCS = keratoconjunctivitis sicca  
LDDST = low-dose dexamethasone suppression test  
LH = luteinizáló hormon  
MR = mágneses rezonancia  
MVK = mellékvesekéreg  
NTIS = Nonthyroidal Illness Syndrome  
P/B = pituitary/brain  
PD = polydipsia  
PDH = pituitary dependent hypercortisolism  
PLT = vérlemezkeszám  
PO = per os  
POMC = proopiomelanocortin  
postACTH = adrenokortikotrop hormon (beadása) utáni  
PP = polyphagia  
PU = polyuria  
SARDS = sudden acquired retinal degeneration syndrome  
SIAP = szteroidindukált alkalikus foszfátáz  
SID = semil in die (napi egyszer)  
T<sub>3</sub> = trijód-tironin  
T<sub>4</sub> = tiroxin  
TG = triglicerid  
TKOL = totál koleszterin  
TNF $\alpha$  = tumor necrosis factor alpha  
ttkg = testtömegkilogramm  
UCCR = urinary corticoid:creatinine ratio  
UH = ultrahang  
UPCR = urine protein:creatinine ratio  
VVS = vörösvérsejtszám

## 4. Bevezetés

A Cushing-szindróma (másnéven hypercortisolismus) egy endokrinológiai megbetegedés, mellyel egyre gyakrabban találkozunk a kutyák megemelkedett átlagos életkorának köszönhetően. Öt kórformát különítünk el, de a két leggyakoribb a centrális és a perifériás. Az érintettek sokféle klinikai tünetet produkálnak, és fogékonyabbak lesznek más betegségekre is. Az összetett hormonális változások az életminőség romlásához és az élettartam megrövidüléséhez vezetnek.

A kezelést meghatározza, hogy a hypercortisolismus melyik típusával állunk szemben. A perifériás formánál a legideálisabb a daganatos mellékvese eltávolítása, a centrális eredetűnél pedig a hypophysectomia, de ez utóbbi hozzáférhetősége korlátozott, emiatt a legtöbbször inkább a farmakoterápia mellett döntenek.

A centrális Cushing-szindróma kezelésére jelenleg a Vetoryl kapszula tekinthető a legjobb gyógyszeres módszernek. A gyártó ajánlása a kezdő dózissra vonatkozóan 6 mg/ttkg SID, míg a szakirodalmi adatok nagyban eltérnek ettől. Mivel ez az érték forrásonként változik, csak a legáltalánosabbat emelném ki, ami 1 mg/ttkg BID és 2 mg/ttkg SID [5, 13, 25]. Az Állatorvostudományi Egyetem Belgyógyászati Klinikája is ez utóbbit javasolja és alkalmazza [20].

Célszerű ezeket az ajánlásokat megfogadni, és kisebb dózissal indítani, majd fokozatosan emelni. A kezelés nehézségét az jelenti, hogy egyelőre nincs olyan módszer, mellyel az állatorvosok meg tudnák becsülni azt az első gyógyszer adagot, ami kellő kontrollt nyújt a betegségben; ez egyedenként változik.

A kutatásom hipotézise arra irányult, érdemes-e felkészíteni a centrális Cushing-szindrómás kutyák tulajdonosait arra, hogy magasabb LDDST kortizol értékek esetén arányosan magasabb lehet az első hatékony trilosztán dózis.



## 5. Irodalmi áttekintés

### 5.1. A hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely

A hypothalamus szabályozza a hypophysis működését, mely a mellékvese kortizoltermelésére van befolyással. A hypothalamus szekretálja a 39 aminosavból álló polipeptid hormont, a CRH-t, amely a hypophysis portális keringésébe jutva serkenti az adenohypophysis ACTH termelését [5, 13, 26]. Az előbb említett területek hormontermelő funkcióját a kortizol negatív visszacsatolás útján képes gátolni [11].

Az ACTH egy 41 aminosavból összetevődő polipeptid hormon, aminek N-terminusa, azaz amino vége felel a biológiai aktivitásért, mely a mellékvesekéreg glükokortikoid termelésének serkentése lesz, illetve kisebb mértékben a mineralokortikoidok és szexuáliszteroidok szekréciójának fokozása is [5].

A CRH és az ACTH szekréciója embereken pulzáló jellegű, diurnális ritmusú: a csúcs a reggeli ébredés előtt mérhető. Egészséges és centrális Cushing-szindrómás kutyákban az ACTH termelődése epizódikus és pulzatilis. Az ebek esetében cirkadián ritmusról nem beszélhetünk [5, 26]. Az ACTH-nak is van gátló hatása önmaga termelődésére.

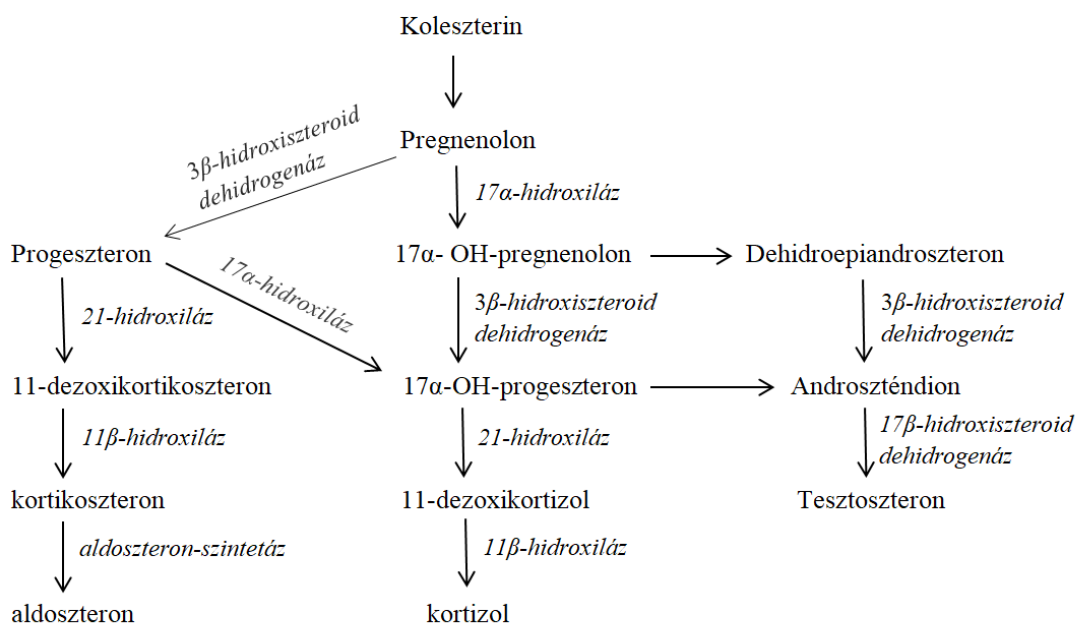
### 5.2. A glükokortikoidok termelése

A mellékvesekéreg által termelt fő hormonok a kortizol, a kortikoszteron és az aldoszteron, de kisebb mennyiségben szexuáliszteroidok is termelődnek. Kutyákban a kortizol és a kortikoszteron egyenlő mértékben szekretálódnak.

Szövettanilag a mellékvesekéregnek három rétegét különíthetjük el, melyek kívülről a velő felé haladva a következők: zona glomerulosa, zona fasciculata és zona reticularis.

A legkülső réteg, azaz a zona glomerulosa aldoszteront termel. Itt hiányos a  $17\alpha$ -hidroxiláz aktivitása, emiatt képtelen a kortizol és a nemi hormonok produkciójára, mindazonáltal csak ennek a rétegnek a sejtjei tartalmazzák az aldoszteron szekréciójához szükséges enzimeket [5, 13, 14, 26].

A zona fasciculata főként glükokortikoidokat, a zona reticularis inkább nemi hormonokat termel. A  $17\alpha$ -hidroxiláz jelenléte miatt mindkét réteg képes  $17\alpha$ -hidroxipregnenolont és  $17\alpha$ -hidroxiprogesteront termelni, melyek a kortizol és a nemi hormonok prekursorai (1. ábra) [13]. Mind a kortizol, az aldoszteron, az androgén, az ösztrogén, és egyéb szteroid hormonok prekursora is a koleszterin. Ezek a vegyületek a mellékvesékben nem raktározódnak, de szintézisük állandó [5, 26].



1. ábra: A glükokortikoidok szintézise

Az ACTH egyike a trófikus faktoroknak, a zona fasciculata és a zona reticularisra hat. E hormon a mellékvesekéregben gyors kortizol és androgén szintézist, majd szekréciót vált ki. Az ACTH tartósan magasabb szintje mellékvesekéreg hyperplasiához és hypertrophiához vezet, krónikus hiánya pedig az említett szerv atrófiájához és megcsappant szteroidszintézishez vezet. A gyulladási faktorok (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) akár közvetlenül, vagy a CRH hatását megnövelve fokozzák az ACTH szekrécióját [13, 14, 26].

Az aldoszteron szintézisét a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer, valamint a vér K<sup>+</sup> és Na<sup>+</sup> koncentrációja befolyásolja.

### 5.3. A glükokortikoidok általános hatása

A glükokortikoidok serkentik a glükoneogenezist és a lipogenezist, melyek testtömegnövekedést okoznak, viszont ezzel ellentétes hatást vált ki a fokozódó proteolízis. Utóbbi folyamat túlsúlyos beteg fokozatos súlyvesztése következik be [13, 14, 26].

A kortikoszteroidok hosszútávon immunszuppressziót okoznak [14, 26], ezáltal a Cushing-szindrómában szenvedő páciensek fogékonyabbá válnak különféle másodlagos fertőzésekre, legyen az vírusos, bakteriális, gombás vagy parazitás eredetű.

A glükokortikoidok gyulladáscsökkentő hatással is bírnak, ezért Cushing-szindrómával élő egyedekben egyes fennálló betegségek rejtve maradhatnak.

### 5.4. A Cushing-szindróma formái

Napjainkban egyre gyakoribbá válik a kutya hypercortisolizmusa (Cushing-szindrómája), amely a különböző glükokortikoidok hosszútávon fennálló magas vérszintjére vezethető vissza. Az emelkedő esetszám oka az ebek megnövekedett átlagos élettartama, hiszen a betegség főleg középkorú és idős egyedeket érint, ilyenkor már nagyobb a daganatok kialakulásának esélye [26]. A hypercortisolizmusnak öt formáját különböztetjük meg.

A centrális formát (PDH: pituitary dependent hypercortisolism) a hypophysis hyperplasiája vagy adenomája, ritkán adenocarcinomája okozza, túlzott ACTH-termelés révén. A spontán hypercortisolismussal diagnosztizált kutyák 80-85%-a a betegségnek ennek a típusában szenved [5, 13, 18, 21, 25, 26].

A spontán hypercortisolismusban szenvedő kutyák 15-20%-a perifériás eredetű Cushing-szindrómában betegszik meg [25, 26]. Ebben az esetben a mellékvesekéregben funkcionáló (kortizoltermelő) daganat található. A kortizol szekréciója autonóm módon, ACTH-től függetlenül történik [26].

A iatrogén forma a hosszútávú exogén glükokortikoid-adminisztráció miatt alakul ki. Ebben az esetben a beteg vérében a kortizol- és ACTH-koncentráció alacsony, a mellékvesekéreg atrofizált.

A hypercortisolismus egyik ritka formája az ectopiás (nem agyalapi mirigy eredetű) ACTH-termelő sejtek által létrehozott kórkép. Ezt emberekben gyakran a kissejtes tüdőcarcinoma okozza, de összefüggésbe hozták már carcinoid tumorokkal, thymomával, a hasnyálmirigy szigetsejt-tumoraival, medullaris pajzsmirigy carcinomával és olfactoricus neuroblastomával, valamint phaeochromocytomával is. Ezek a daganatos betegségek neuroendokrin eredetűek [5, 13, 20, 26]. Kutyákban azonban rendkívül ritka ez a típus, eddig egy 8 éves németjuhászban írták le [13]. A daganatokon belüli ACTH-termelés általában autonóm, nem érzékeny a glükokortikoid-mediált negatív visszacsatolásra.

Lejegyeztek már eleségfüggő kortizoltútermelést is, melynek hátterében a GIP-receptorok mellékvesekérgen történő expressziója áll, amik így képesek a szteroidszintézisbe való bekapcsolódásra. Ebből kifolyólag az érintett egyedeknél táplálkozás után a plazma kortizolszintjében jelentős emelkedést lehet tapasztalni [13, 20].

A Cushing-szindróma leginkább a középkorú vagy idős állatokban fordul elő, jellemzően 6 éves kor felettiekénél mutatják ki. A centrális formával diagnosztizáltak 77%-a 9 évnél idősebb, átlagéletkoruk 8,6-11,7 ( $10,4 \pm 3,2$ ) [27]. A kortizoltermelő mellékvesekéreg daganattal élő kutyák java 9 éves vagy annál idősebb, az átlagéletkor  $11,1 \pm 2,3$  és  $11,4 \pm 2,1$  év a carcinomával vagy adenomával élőkénél [27].

A nemi predispozíció egyelőre nem bizonyított, de néhány publikációban több szuka volt érintett a kanokhoz képest [27, 28]. Kontroll csoporttal való statisztikai összehasonlítás hiányában nem tudni, hogy azért született-e ez az eredmény, mert a kutatásban a szukák nagyobb létszámban voltak jelen vagy sem.

Egyes fajtáknál nagyobb lehet a kockázat, ilyen például az uszkár (többnyire a miniatűr), boxer, tacsó, terrierfélék (boston terrier, yorkshire terrier, west highland white terrier), törpe schnauzer, beagle és a németjuhász kutya [5, 15, 26, 28, 29]. Gyakorlatilag minden fajtánál leírtak már centrális és perifériás Cushing-szindrómát is, de az előbbi típus jellemzően a kisebb testű egyedekre jellemző. A PDH-ban szenvedő ebek 75%-a 20 kg alatti, az adrenokortikális tumorról (AT) diagnosztizáltak majdnem 50%-a 20 kg-nál többet nyom [23, 26, 27].

## 5.5. Centrális Cushing-szindróma

Az agyalapi mirigy adenoma ACTH-szekrécióját nem, vagy csak korlátozottan lehet glükokortikoidokkal gátolni. Funkcionális hypophysis carcinoma ritkán észlelhető [26]. Alkalmanként viszont előfordulhat, hogy egyszerre több folyamat is jelen van, például a kutya két agyalapi mirigyből kiinduló daganattal is rendelkezik, és ezek különböző lebenyből fejlődnek ki, vagy épp egy tumor és hyperplasia együttes jelenléte figyelhető meg

a területen [5]. A hypophysis daganatok 71-80%-a a pars distalisban, a többi a pars intermediában található meg [5, 25]. Méret szerint beszélhetünk micro- vagy macroadenomákról, aszerint, hogy 10 mm-nél kisebbek vagy nagyobbak-e. A PDH diagnózisakor a betegek 31-50%-ának kisebb, mint 3 mm átmérőjű a daganata [5, 25]. A nagyobb tumorokban vérzések, necrosis vagy mineralizáció alakulhat ki. A daganat gyakran behatol a neurohypophysisbe, azt össze is nyomhatja. Ha a pars intermediából ered, akkor a pars distalis könnyen azonosítható és élesen elhatárolható a daganattól [5]. Az ACTH-hiperszekréció miatt kétoldali mellékvese-megnagyobbodás figyelhető meg. A centrális Cushing-szindrómában szenvedő kutyák igen nagy hányadánál nem újul ki a daganat sikeres hypophysectomia után [5, 17].

### 5.6. Mellékvese daganat okozta hypercortisolismus

Az elsődleges mellékvesekéreg tumorok egyaránt lehetnek adenomák és carcinomák is, A kortizoltermelő tumorok hormonprodukcója autonóm, függetlenek a hypophysis kontrolljától. Egyes esetekben a kortizolszintézis köztitermékei (pl. dezoxikortikoszteron és kortikoszteron) is elválasztódnak. Ezeknek, vagy magának a kortizolnak a negatív visszacsatolása miatt a CRH- és az ACTH-szekréció szuppresszálódik, csakúgy, mint más POMC peptideké is (kivéve az  $\alpha$ -MSH-t). Az alacsony szisztémás ACTH-szint miatt az ellenkező oldali mellékvesekéreg és a tumorról érintett szerv normál sejtjei atrofizálódnak [5]. A sorvadat contralateralis mellékvesekéreg (MVK) főleg a mellékvese-kapszulából és zona glomerulosából áll. Az adenomák részben vagy teljesen kötőszövetes tokkal vannak körülvéve, többnyire szoliter tumorként jelennek meg [5]. Egyes esetekben nehéz megkülönböztetni az adenomákat és a carcinomákat egymástól. Megeshet, hogy a hypercortisolismust bilaterális adenoma vagy carcinoma, vagy a kettő kombinációja okozza, valamint ritkán előfordulhat pheochromocytoma és kortizoltermelő tumor egyidejű jelenléte is [13, 26]. Olyan esetek is leírásra kerültek, ahol PDH és AT egyidejűleg fennállt [13, 30]. A kutyák kortizoltermelő tumorairól egyelőre keveset tudni. A mellékvese daganatok pathogenesisében az ACTH-R alegységeinek mutációit vizsgálják. Az ACTH-R expressziója szignifikánsan alacsonyabb volt carcinomákban, mint az egészséges szervben [5].

### 5.7. A Cushing-szindróma klinikai tünetei

Régóta fennálló esetekben jellemző a méretes, lógó has (ún. pot-belly) megjelenése és a törzstájéki elhízás [5, 13, 26, 28, 29]. A nagyobb hasterime háttérben a kített húgyhólyag, a zsír lerakódása a hasúri szervekben, valamint a hepatomegalia (glikogén felhalmozódás, ún. glükokortikoid-hepatopathia) állnak [5, 14, 26]. Az említett klinikai megjelenéshez hozzájárul az is, hogy a hasizmok ereje csökken, a vázizomzat sorvad. Az izomvesztés azért történik, mert a glükokortikoidok miatt megnövekszik a lipogenezis és a glükoneogenezis mértéke a proteinszintézis hátrányára, így a fehérje katabolizmusa kerül előtérbe [5, 26]. Főként a végtagokon látványos a hiány, de az izomatropia érintheti a hasi- vagy a rágóizomzatot is. Következmenyes gyengeség fog fellépni, az állat kevésbé mozgékonyvá válik, valamint a tulajdonos észreveheti, hogy a kutya képtelen bútorra vagy kocsiba ugrani. A vázizomokban csökken a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPáz aktivitás [5, 13].

A párhuzamosan történő izomvesztés és zsírraktározás miatt egyes kutyák testtömege nő, másoké csökken [28].

Rendkívül gyakran számolnak be a tulajdonosok polyuriáról és polydipsiáról [5, 7, 21, 26, 28, 29], melyek pontos oka nem teljesen tisztázott. Szerepet játszhat a megnövekedett GFR, továbbá az ADH-szekréció gátlása [5, 14, 26], de az ADH csökkent hatékonysága is a

vesetubulusokban. A legtöbb centrális Cushing-szindrómás kutyában a vazopresszin szekréciója alacsonyabb az egészségesekhez képest (a kortizol negatív visszacsatolása miatt).

Gyakori a polyphagia [5, 7, 21, 26, 28, 29], melynek pontos okát szintén nem ismerjük. Ez kifejezetten a kutyák tünete, nem jellemző se emberre, se macskára [5]. Megnyilvánulhat eleséglopkodásban és ételagresszióban is.

Számos bőrtünetet jegyeztek már le a betegség kapcsán, melyek közül a leggyakoribb az alopecia [5, 21, 26, 28, 29], ami a szőrtüszők atrófiája miatt jelentkezik. A szőrhullás bilaterális (szimmetrikus), többnyire a törzs és has tájékát érinti, de súlyosabb esetben a fej és lábvégek kivételével mindenhol lecsupaszodhat a páciens. A szőrzet durvává, szárazzá és fénytelené válhat. A leborotvált területeken a szőrnövekedés sokszor elmarad [5]. Comedók képződhetnek főleg a törzsön, hason, a hát középvonalában és a csecsbimbók körül [5, 28]. A bőr rugalmatlanná válik, elvékonyodik, seborrhoea figyelhető meg. A sorvadt, vékony bőr alatt kirajzolódnak az erek. Az immunszuppresszió miatt demodicosis és/vagy pyoderma alakulhat ki [5, 13, 26]. Gyakoriak a véraláfutások, melyek többnyire vérvétel, kisebb trauma vagy műtét után alakulhatnak ki [5]. A centrális Cushing-szindrómás kutyák emelkedett  $\alpha$ -MSH szintje hozzájárulhat a hyperpigmentatio megjelenéséhez, de ez a tünet AT esetén is előfordulhat [5]. A csökkent kollagén-szintézis igen gyenge sebgyógyulást eredményezhet [5]. Egyes esetekben a bőr meszesedése (calcinosis cutis) is megfigyelhető [5, 13, 29]. Ritka tünetnek számít, inkább nagyobb testű kutyáknál fordul elő. Ilyenkor diffúz, multinoduláris, disztrófikus kalciumlerakódások jelentkeznek legtöbbször a háton, nyakon és a lágyékon [5]. A proteolízis miatt létrejött fehérjetöredékek egy organikus mátrixot képeznek, ami vonzza és meg is köti a kalciumot, így apatit kristályokat hozva létre [26]. Még ha a terápia sikeres is, a calcinosis cutis nem múlik el minden esetben.

A Cushing-szindrómás betegek fogékonnyá válnak a húgyúti fertőzésekre is az immunszuppresszió miatt, mely rendszerint tünetmentes a glükokortikoidok gyulladáscsökkentő hatásának köszönhetően [4, 10, 13]. A felhígult vizeletben megcsappan a szervezet baktericid anyagainak koncentrációja, valamint a bent tartott kutyák vizelet-visszatartása is elősegítheti a cystitis kialakulását. Fellephet inkontinencia is, mely a csökkent húgyhólyag-záróizom tónus révén jelentkezhet [26].

Ritkábban bár, de megfigyeltek heresorvadást és anoestrust is. Az LH és FSH szekréciója csökken, ez következményesen alacsony tesztoszteronszinttel jár [5, 26].

A Cushing-szindrómás betegeknél akár hypertensio is jelentkezhet, mely általában enyhe vagy közepesen súlyos, de extrém értékekkel is találkozhatunk [5, 26, 28, 29]. Kialakulása a renin megnövekedett szekréciójára vezethető vissza, ami a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódásához járul hozzá, és vazopresszorokra (katekolaminok, adrenerg agonisták) való érzékenyítést okoz. A magas vérnyomást mindenképpen kezelni kell, mert különben fennáll a vesekárosodás és a bal kamra hypertrophiájának kockázata, illetve súlyosabb esetben a pangásos szívelégtelenség veszélye is [5, 13, 26]. Általában megfelelő terápiával az állapot javul, de nem minden betegben sikerül megszüntetni a hypertensiot [29]. A Cushing-szindróma szövődményeként thromboembolia is jelentkezhet [5, 13, 26, 28, 29]. Ritkán, de kialakulhat fatális kimenetelű dyspnoe a tüdőembólia miatt, melynek hátterében a hypercoagulabilitás, vérpangás és a vérek endothel rétegének sérülése áll. A pulmonalis thromboembolia másodlagos pneumothoraxot is okozhat [5]. Mivel a légzőizmok gyengülnek, és a nagyobb hasterime miatt a diaphragmán megnő a nyomás, valamint a tüdő interstitiuma és bronchusai mineralizálódhatnak, így csökken a légzőszervek teljesítőképessége, hypoxaemia léphet fel [5, 26]. Thrombusképződés történhet a lábak és a medence vénáiban is. Előfordul, hogy az adrenocorticalis tumor betör a környező erekbe

(vena phrenicoabdominalis, vena cava caudalis), és emiatt nagymértékben megnő a thromboembolia kialakulásának esélye [26]. A hypercortisolismusos kutyákban a II-es, V-ös, VII-es, IX-es, X-es, XII-es véralvadási faktorok és a fibrinogén koncentrációja jelentősen megnő, illetve egy tanulmányban az antitrombin jelentős csökkenését figyelték meg [5, 26].

A ritka manifesztációk között megemlítendő az ectopiás calcificatio, a myotonia, a vakság, a SARDS, a mellékvese tumor megrepedése miatti akut gyengeség és anaemia, az idegrendszeri tünetek és a Nonthyroidal Illness Syndrome. A kalciumlerakódás általában a légső gyűrűit, a bronchusok falait, a tüdő interstitiumát, a veséket és a nagyobb artériákat, vénákat érinti. A jelenséget mutató betegek 90%-ának emelkedett parathormon szintje van (másodlagos hyperparathyreoidismus), ez vezethet a lágyszöveti kalcifikációhoz, mely röntgenfelvételen is látható [5]. A myotonia egy gyulladással nem járó, degeneratív myopathia. Állandó, aktív izom-összehúzódként észlelhető egy akaratlagos mozdulat megtétele után. Többnyire a nyújtott, megfeszült, merev (főleg hátsó) lábokról ismerhető fel, az érintett végtag proximalis részén megnőhet az izomzat. Elektromiográfiás felvételen ilyen esetben szokatlan, nagy frekvenciájú kisülések látszódnak [5, 26]. Az esetleírásokban főleg a kisebb testű fajták szerepelnek [24]. A vakság centrális Cushing-szindrómás kutyákban ritkán bár, de előfordul. Kialakulását az emelkedett szérumszintű triglicerid koncentrációkhoz és a megváltozott retinabeli véráramláshoz kötik [10]. Az emelkedett IL-6 és nitrogén-monoxid koncentráció gyulladásra hajlamosít, utóbbi egyéb degeneratív folyamatokat is elindíthat a szemben [5, 26]. A hypophysis daganata nyomhatja a chiasma opticumot is [26]. A SARDS egy idiopathicus, hirtelen jelentkező és végleges formája a vakságnak, a retina fotoreceptorainak degeneratív betegsége. Általában ezeknek az egyedeknek vannak Cushing-szindrómára jellemző tünetei (polyuria, polydipsia, polyphagia, hízás) [5, 16, 26], és pozitív eredményt produkálnak hypercortisolismusra történő tesztelésnél. További vizsgálatokra lenne szükség hónapokkal a SARDS diagnózisa után arra irányulóan, hogy esetleg fals kortizol eredményekhez vezetett-e az akut vaksággal járó stressz [5]. A mellékvese tumor repedése többnyire traumatikus eredetű. Ebben az esetben hasi fájdalom, súlyos letargia, gyengeség és sápadt nyálkahártyák figyelhetők meg, melyek az akut intraabdominalis vagy retroperitonealis vérzés következményei [5, 21, 26]. Aggodalomra adhat okot az is, ha idegrendszeri tüneteket észlelünk a betegen. A hypophysis daganata terjeszkedhet és nyomhatja a sella turcicatól dorsalisán helyeződő képleteket, betüremkedhet az infundibulumba (ami a hypothalamus alapjához fűzi az agyalapi mirigyet), ki is tágíthatja a recessus infundibulit, valamint elérhet a harmadik agykamrába [5]. A tünetek általában közepes vagy súlyos letargiában, anorexiában, stuporban, körözésben, céltalan járkálásban, ataxiában, adipsiában, rohamokban, vakságban, a fej tárgyához/kézhez való nyomásában és magatartásbeli változásokban nyilvánulnak meg [5, 21, 26]. Az idegrendszeri panaszokat legtöbbször macroadenoma okozza, de nem mindegyik 10 mm-nél nagyobb hypophysis daganat jár ilyesfajta problémákkal. A Cushing-szindróma lehetséges következménye az NTIS: a legtöbb hypercortisolismusos kutyában a T<sub>4</sub> hormon koncentrációja ugyanis csökken. Ez leginkább megváltozott transzportra, eloszlásra és metabolizmusra vezethető vissza, nem hyposecretiora [13]. Csökkenhet a dejodináció mértéke is, azaz a T<sub>4</sub> átalakulása a nála aktívabb T<sub>3</sub> hormonná [5]. A hypothyreoidismust és a hypercortisolismust könnyű összekeverni bizonyos tünetek alapján [28], de az előbbinél nem jellemző a polyuria és a polydipsia sem.

## 5.8. Kiegészítő vizsgálatok

A mellkas röntgenképén esetleg kalcifikált bronchusokat és légsőporcokat, valamint tüdőbeli metastasisokat lehet észrevenni. A hasról készült felvételeken a sok zsír miatt jó kontrasztot kapunk. Látható a hepatomegalia, a kitelt húgyhólyag, enyhe osteopenia, esetleg

kalcifikált adrenocorticalis adenoma vagy adenocarcinoma, calcinosis cutis, egyéb kalcium lerakódások a vese, a máj, a gyomor, valamint az aorta állományában [5, 13, 26].

A mellékvesék méretéről, felületéről, alakjáról és szerkezetéről pontosabb képet kaphatunk ultrahang diagnosztikával. A megnövekedés lehet aszimmetrikus, ami nem feltétlenül jelent daganatot, lehet ún. nodularis hyperplasia is, a kettőt nehéz egymástól megkülönböztetni [5]. PDH esetén a mellékvesék általában bilaterálisan megnagyobbodottak [5, 10, 15, 26]. AT-ban szenvedő kutyák mellékveséi közül általában csak az egyiknek a mérete nő meg, ennek a felülete szabálytalan, a daganat a környékbeli egészséges szövetekre is ráterjedhet, az ellenoldali párja viszont atrofizálódik [5, 15, 26]. Ritka a bilaterális tumor fennállása, ilyenkor egyik vagy mindkét szövetszaporulat lehet kortizoltermelő, phaeochromocytoma, aldosteronoma vagy nem funkcionáló daganat. Adrenocorticalis daganat esetén azt is vizsgálni kell, hogy a tumor belenőtt-e a környező erekbe. Fontos megjegyezni, hogy a mellékvesék normális mérete nem zárja ki a (kezdődő) hypercortisolismust. Mellékvese daganat esetén kereshetünk metastasisokat a májban [5, 13], illetve gyakran az epehólyagban besűrűsödött tartalom (ún. „sludge”) látható [1, 5].

CT vizsgálat során pontosabban igazolható a mellékvese tumorok esetleges érbetörése [5]. Hypophysis adenoma esetén látható a terjeszkedés iránya, mely többnyire dorsalisán és lateralisán történik. Kontrasztanyag nélküli vizsgálatnál a kisebb méretű daganatokat nem mindig lehet látni [5]. A macrotumorok sokkal jobban látszódnak, és ezek akár idegrendszeri tüneteket is okozhatnak [26]. A hagyományos CT vizsgálat rendkívül fontos része a mellékvese vagy hypophysis műtétek előtti képalkotásnak, ún. DCE-CT segítségével pedig igen jól lehet informálódni az adott terület vérellátásáról. A neurohypophysis vérellátása artériás (azaz direkt), az adenohipophysis közvetett ellátása pedig a hypophysis portalis keringése révén valósul meg. Intravénás kontraszt beadása után először a neurohypophysis válik láthatóvá egy hirtelen, intenzív festődés következményeképpen (ún. pituitary flush), az adenohipophysis csak később jelenik meg, perifériás felvillanásként észlelhető a hypodenz központ körül. A tumorok a pituitary flush megzavarásaként is felismerhetőek, nemcsak a P/B arány megnövekedése alapján [5, 26, 30]. Amennyiben van rá mód, pontosabb diagnózist adhat a hypophysis MR vizsgálata [17].

A hypercortisolismusban szenvedő kutyák vércépében sokszor tapasztalható ún. stressz leukogram (leukocytosis, neutrophilia, monocytosis, lymphopenia, eosinopenia), megnövekedett vérlemezkeszám és enyhe erythrocytosis [5, 10, 23, 26]. A biokémiai paraméterek közül rendkívül gyakran magas az ALKP aktivitás [5, 10, 13, 26, 28] a csak kutyákban termelődő SIAP izoenzimnek köszönhetően. Enyhe vagy közepes emelkedést láthatunk az ALT aktivitásában [5, 10, 26, 28], ez a megduzzadt hepatocyták sérülése, a glikogéntárolás, a hepatocellularis necrosis, valamint a máj vérkeringési zavara miatt történik [5]. A glükokortikoidok nemcsak a lipogenezist, de a lipolízist is fokozzák, utóbbi hypertriglyceridaemiához és hypercholesterolaemiához vezet [5, 10, 26, 28]. Nem szokatlan a hyperglykaemia sem. A glükokortikoidok antagonizálják az inzulin hatását [5, 14], emiatt hyperinsulinaemia és inzulinrezisztencia alakul ki. Ugyanakkor csak kevés hypercortisolismusos kutyának van egyértelmű diabetes mellitusa. A Cushing-szindrómások egyharmadánál hypophosphataemia lép fel, ami a glükokortikoidok által megnövelt (vizeletbe történő) foszfát exkrécióval magyarázható. A betegek mintegy 30%-ánál figyelhető meg enyhén megnövekedett epesav-koncentráció [5]. Az sem szokatlan, ha alacsony karbamidot, illetve csökkent szabad T<sub>4</sub> és teljes T<sub>4</sub> koncentrációt mutatnak ki [26].

Hypercortisolismusos betegeknél a glycosuria diabetes mellitus fennállását jelzi. A vizeletben ennél gyakrabban tapasztalható enyhe vagy közepes súlyosságú proteinuria [5, 10, 28]. Az UPCR általában az AT-s kutyáknál nagyobb, a centrális formával rendelkezőknél

pedig kevésbé kifejezett. A megnövekedett GFR a betegség kezelésével moderálható, de nem minden esetben állítható helyre. A vizeletvizsgálat során jellemző az alacsony sűrűség. A cystocentesisszel vett minta húgyúti fertőzés jelenlétének bizonyítására vagy annak cáfolására alkalmas [5].

### 5.9. Szűrővizsgálatok, diagnosztizálás

Az UCCR vizsgálat elsősorban a Cushing-szindróma kizárására lesz alkalmas [21], ugyanis kissé magas eredmények más betegségek kapcsán is kialakulhatnak. A vizsgálatához a tulajdonos reggel vizeletmintát gyűjt a páciensről 2 egymás utáni stresszmentes napon és azok átlagát vesszük figyelembe [5, 13]. Talán még hasznosabb lehet, ha 3 mintát kérünk, és azokat külön-külön elemezzük (így egyértelműbb lehet, hogy folyamatos-e a kortizoltúltermelés). A vizsgálat tükrözi a mintagyűjtést megelőző több óra alatt termelődött endogén glükokortikoid-mennyiséget. A teszt előnye, hogy viszonylag olcsó, valamint magas az érzékenysége (99%), de sajnos alacsony a specificitása (20-77%) [21, 26]. Negatív az eredmény  $26,5 \cdot 10^{-6}$  alatt, biztosan pozitív pedig  $161,2 \cdot 10^{-6}$  felett, a köztük létrejövő szürke zóna kifejezetten tág [31]. A PDH-s kutyák általában nagyobb értékeket mutatnak [26]. Önmagában az UCCR többnyire nem elég a hypercortisolismus diagnosztizálására, ugyanis a magas eredmények hátterében más betegségek is állhatnak, tehát ez a vizsgálat elsősorban a Cushing-szindróma kizárására lesz alkalmas [5, 9, 10, 23, 26]. Kombinálható dexametazon szuppressziós teszttel is.

A hypercortisolismusos egyedek szőrszálnak kortizolkoncentrációja magasabb az egészségekéihez viszonyítva, de egyelőre pusztán ez alapján nem lehet diagnosztizálni a betegséget. További vizsgálatokra van szükség például abban a tekintetben, hogy a különböző testtájékok szőrszálnak eltérő lehet-e a kortizoltartalma) [26].

Az ACTH-stimulációs teszt során arra vagyunk kíváncsiak, hogy a maximális ACTH-stimulációra adott válasza a mellékvesekéregnek milyen mértékű. Két dolgot lehet bizonyosan ellenőrizni vele: a gyógyszeres terápiára adott választ, valamint a iatrogén hypercortisolismus fennállását (ugyanis az ilyen egyedekben a normálnál alacsonyabb a plazma kortizolkoncentrációja). A vizsgálat meglehetősen drága, néha elérhetősége limitált. A spontán Cushing-szindróma igazolására a szenzitivitása viszonylag alacsony (60-85%) [5, 9, 23, 26], ezért erre a célra manapság már alig használják. A teszt határértékeit a mérést végző laboratóriumok szabják meg, a legtöbbször ez 469-552 nmol/l körül van, ennél magasabb eredmények már spontán hypercortisolismusra utalnak [9]. Az első vérvétel után cosyntropint vagy tetrakozaktid-acetátot ( $5 \mu\text{g}/\text{tkg}$ ) adunk be intravénásan, majd 1 órával később újra vért kell venni [5, 15]. Mindkét vegyület szintetikus polipeptid, az ACTH első 24 aminosavát tartalmazzák, azaz a biológiailag aktív részt.

Az LDDST igazolhatja a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely csökkent érzékenységét a glükokortikoidok negatív visszacsatolására, tehát a Cushing-szindrómás kutyák többé-kevésbé rezisztensek a dexametazon kortizol szekréciót gátló hatására. Azok az egyedek, melyek nem mutatnak szuppressziót a teszt során, nagyobb eséllyel bizonyulnak hypercortisolismusban szenvedőknek [6]. A teszt előnye, hogy a szenzitivitása magas (90-100%), viszonylag olcsó, habár alacsony specificitású (40-50%) és 8 óra szükséges az elvégzéséhez [9, 10, 26]. Vért kell venni közvetlenül 0,01 mg/ttkg dexametazon intravénás adminisztrációja előtt, majd azután 4 és 8 órával is. Egészséges kutyákban a beadott glükokortikoid negatív visszacsatolás révén szuppresszálja a hypophysis ACTH-szekrécióját akár 24-48 órára is, emiatt a kortizolszekréció csökken, a plazma kortizoltartalma 4 és 8 órával a teszt kezdete után is a megadott limit alatt van. A határérték laboratóriumonként változik, de általában 30-40 nmol/l körül mozog [5, 9, 13, 23, 26].



Bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a teszt eredményét, mert a dexametazon egy CYP450 enzimmel metabolizálódik, ennek aktivitását befolyásolhatják egyes barbiturátok, a fenitoin, rifampicin és karbamazepin, melyek felgyorsítják a glükokortikoid kiürülését, így esetleg fals pozitív eredményt generálva [5, 10]. A fenobarbitálnak nincs alátámasztott hatása a végeredmény alakulására [5]. Az LDDST képes lehet különbséget tenni a centrális és a perifériás forma között az esetek 30-40%-ában [10]. A gyógyszerbeadás utáni 4. órában egyes PDH-s kutyák szuppressziót mutatnak (<30-40 nmol/l), a 8. óránál viszont már magasabb a kortizolkoncentráció. Az a beteg, amelynek a kortizolszintje a 4. órában a kezdeti érték 50%-ára csökkent, nagy valószínűséggel centrális Cushing-szindrómában szenved [5, 9, 15, 23, 26].

Az UCCR-t és az LDDST-t kombinálhatjuk, melynek során 2 egymást követő reggelen vizeletmintát kell gyűjteni, ezek átlaga adja majd az alap kortizolértéket. Közvetlenül a 2. minta szerzése után a tulajdonos per os ad a kutyának 0,01 mg/ttkg dexametazont, majd az utolsó mintát 8 órával ezt követően szükséges begyűjteni. A hypercortisolismusos egyedek nem mutatnak szuppressziót [26].

A HDDST-nél a cél kifejezetten a PDH és AT elkülönítése [5, 18, 26]. Az eljárás ugyanaz, mint az LDDST-nél, csak itt a dexametazon dózisa 0,1 mg/ttkg IV. Ennél a tesztnél a centrális formában szenvedő kutyák többségében a magasabb dexametazon adag már képes a kortizoltermelés szuppressziójára. Ellenben a kortizoltermelő daganatos egyedeknél nincs szekréciógátlás, mert a tumor autonóm módon funkcionál, nem függ az ACTH-tól [5]. Ugyanakkor a PDH-s kutyák 35%-a egyáltalán nem reagál HDDST-re [26].

Az UCCR-t HDDST-vel is lehet társítani, ez annyiban tér el az előző módszertől, hogy a második vizeletgyűjtés után a tulajdonos 0,1 mg/ttkg dexametazont kell orálisan beadnia háromszor, 8 óránként. Az alapkortizol az első két mintából kerül kiszámításra, és ha a harmadikból nyert érték a kezdő kortizolkoncentráció 50%-ánál kisebb, akkor centrális Cushing-szindrómára lehet gyanakodni [26].

Az eACTH mérésére a formák elkülönítéséhez lehet szükség, mert AT vagy iatrogén forma esetén ez kicsi vagy szinte kimutathatatlan, míg PDH-nál az eACTH normál vagy emelkedett [5, 15, 26]. A centrális és perifériás formák elkülönítésére a legmegbízhatóbb módszernek bizonyult [5, 18, 23, 26]. Hátrány azonban, hogy az EDTA-s csőbe gyűjtött vérmintát 15 percen le kell centrifugálni, a plazmát műanyag csövekbe átrakni és azonnal lefagyasztani [5, 15]. A másik módszer, amivel megakadályozható az eACTH lebomlása, az egy aprotinin nevű proteáz inhibitor hozzáadása a mintához [5, 23, 26].

A mellékvesék UH vizsgálata is segíthet a két forma elkülönítésében. Bilateralis megnagyobbodás PDH-ra utalhat, de ennek a leletnek a hiánya nem kizáró tényező a betegséget illetően (főleg kezdődő esetekben). Perifériás Cushing-szindrómára kell gyanakodni, ha az egyik mellékvese normális vagy nagyobb méretű, felülete szabálytalan, állományában tumor látható, illetve ellenoldali párja atrofizálódott. A szerv nagyságának meghatározására legalkalmasabb paraméternek a vastagságot tekintjük [5, 25].

A Cushing-szindróma kórhatározását nehezíti, hogy a rendelkezésre álló vizsgálati lehetőségeknek elég nagy a tévedési lehetősége, nincs igazi "gold standard" vizsgálati módszer. Emiatt a klinikai vizsgálatnak fokozott jelentősége van. Fontos, hogy azokat az egyedeket vizsgáljuk célzottan, amik mutatják a betegség tüneteit.

## 5.10. Gyógykezelés

Alapelv, hogy a jellemző klinikai tünetekkel nem rendelkező egyedet nem kezeljük hypercortisolismusnak megfelelően. Amennyiben viszont igazoltuk a betegség jelenlétét, több eszköz is rendelkezésünkre áll a műtétektől, a sugárterápián át a gyógyszeres kezelésig.

Egyoldali kortizoltermelő MVK daganatnál optimális lehet az adrenalectomia választása. A kisebb ( $\leq 4$  cm átmérőjű) tumorok gyakrabban adenomák, jól körülhatároltak, és könnyebb eltávolítani őket, de szövettani vizsgálat mindenképpen szükséges a műtét után. Minél nagyobb a daganat, annál nagyobb az esélye, hogy az egy carcinoma, illetve a metastasisok lehetősége is jelentősebb. Az operáció előtti napon röntgenképet kell készíteni a mellkasról, hogy áttétek jelenlétét igazolhassuk vagy kizárhassuk. A hasi ultrahangvizsgálaton le kell jegyezni a mellékvese és a tumor méretét, metastasis, vagy érbetörés jelenlétét, vérzéseket a daganatban vagy a retroperitonealis térben, ha vannak [5, 26]. Áttétek felfedezésénél UH irányította biopsziát lehet végezni. Amennyiben rendelkezésre áll CT, az még pontosabb információkkal szolgálhat az érintett területekről. A műtétre jellemzők a súlyos és gyakori intra-, valamint posztoperatív komplikációk, illetve vértranszfúzióra is szükség lehet. A hypercortisolismusos betegeknek az operáció után fokozott esélyük van vérrög képződésre, ezért őket minimum 24 órás megfigyelés alatt tartják. A thrombosis megelőzése érdekében 2-3 óránként ajánlottak a kisebb séták a felépülés alatt [5]. Emiatt javasolt a műtétet olyan helyen elvégezni, ahol van posztoperatív megfigyelési lehetőség. Viszonylag gyakran alakul ki adrenalectomiát követően pancreatitis (főleg, ha a jobboldalon volt a daganat), tüdőembólia, thromboembolia, akut veseelégtelenség, DIC, hypotensio és hypoxaemia is [5, 26]. Ezek előfordulásának esélyét csökkenti, ha tapasztalt sebész operál, ha van intenzív osztály, és ha 24 órás megfigyelés áll rendelkezésre. Általában paracostalisan vagy ventralisan a középvonalban ejtett metszéssel végzik az eltávolítást. Utóbbi esetén könnyebb a vena cava caudalis vizualizációja, de nehezebb a dorsalis retroperitonealis térhez hozzáférni a mély mellkasú kutyákban. Amennyiben érbetörés van, akkor a ventralis középvonal mellett paracostalis bemetszést is ejtenek, így könnyebben elérhető a célterület. A paracostalis vágás előnye, hogy kisebb a sérv kialakulásának veszélye a nehezített sebgyógyulású egyedekben, tehát unilateralis, könnyen műthető esetekben érdemes a borda melletti megközelítést választani [5].

Akut mellékvesevérzés, meglévő azotaemia, nagyobb méretű daganat és a vena cava caudalisba való érbetörés esetén rövidebb túlélési idő várható [5, 26]. A műtét előtt 3-4 héttel trilosztán terápiát kell kezdeni annak érdekében, hogy a hypercortisolismus tüneteit és a rizikófaktorokat is csökkentsük, így a posztoperációs komplikációkat megpróbáljuk elkerülni [5, 26]. Az adminisztráció kezdete után 10-14 nappal ACTH-stimulációs tesztet végzünk és a szérum elektrolitokat ellenőrizzük. A cél az, hogy a kortizolkoncentráció 55-170 nmol/L legyen. A trilosztánnal való kezelés első alkalmától számított 30 napon belül meg kell történnie a műtétnek [5]. A legideálisabb, ha van lehetőség laparoszkópos operációra [5, 26]. Előnye, hogy kevesebb komplikáció van a műtéti sebbel, nagyobb posztoperációs komfortot, gyorsabb felépülést, alacsonyabb perioperatív mortalitást nyújt és rövidebb kórházi megfigyelést igényel. Ilyenkor a sternalis vagy ferde oldalfektetésben lévő kutyán 3-4 bemetszést kell ejteni a kamerának és a többi eszköznek. A hasúri szervek (köztük a pancreas is) a gravitáció miatt ventralis irányba mozdulnak, így nagyobb lesz a munkaterület, ami biztonságosabb műtétet eredményez. Bármelyik felsorolt módszerrel is történik is az adrenalectomia, utána mindenképpen várható hypocortisolaemia, hiszen az ellenoldali mellékvese atrofizálódott, tehát átmenetileg képtelen a normál hormontermelésre. Emiatt a műtét alatt az infúziós tasakba dexametazont (0,05-0,1 mg/ttkg) szükséges tenni, ezt 6 óráig kell csepegtetni, majd ezután a fokozatos csökkentés következik

(0,02 mg/ttkg-mal naponta). 12 óránként intravénás beadásra van szükség addig, amíg a per os adminisztráció lehetségessé nem válik, tehát már nem áll fenn a hányás veszélye [5, 26]. A prednizolon orális bejuttatását a napi kétszeri (0,25-0,5 mg/ttkg) alkalomról idővel napi egyszerire kell csökkenteni, lehetőség szerint az reggel történjen. Az adag redukálása fokozatosan, 2-4 hetes intervallumokban javallott, amíg a kutya étvágya megtartott, és nem alakul ki letargia vagy hányás. A kúra 2-3 hónapig tart [5]. Posztoperatívan és egyben 6 órával az utolsó dexametazon bolus után javasolt ACTH-stimulációs tesztet végezni. A műtét sikerességére lehet következtetni az alacsony kortizolszintből, illetve így igazolható a glükokortikoid-terápia szükségessége is. Amennyiben az eredmény hasonlít az operáció előtt tapasztalt értékhez, fennáll a gyanú, hogy még mindig van funkcionáló tumorszövet a betegben. Érdeemes észben tartani, hogy kedvező kortizolszintek ellenére is lehetnek nem funkcionális metastasisok az állat szervezetében. Szintén ezzel a vizsgálattal ellenőrizzük, hogy a prednizolon elhagyható-e vagy emelni kell-e a dózisán. A műtét utáni 72 órában enyhe hyponatraemia és hyperkalaemia előfordulhat, melyek 1-2 napon belül elmúlnak, ahogy csökken az exogén glükokortikoidok bevitele és a páciens elkezd enni [5, 26]. Abban az esetben, ha a probléma nem oldódik meg, vagy még súlyosbodik is, DOCP injekciót adunk, utána 14-25 nappal a szérum elektrolitjait ellenőrizni kell. Posztoperatívan akár adható hidrokortizon, ami glükokortikoid- és mineralokortikoid aktivitással is rendelkezik. Heparin adása is indokolt lehet az operáció után [26]. A centrális Cushing-szindrómában szenvedőknél opció lehet a bilaterális adrenalectomia, ami után élethossziglani glükokortikoid- és DOCP- vagy fludrokortizon-adminisztráció szükséges [5, 13].

A PDH-s egyedek gyógyításánál használható a transspheoidalis hypophysectomia is [5, 17, 26]. Ennek posztoperatív komplikációi közé tartoznak a CDI, a hypernatraemia, a KCS, a másodlagos hypothyreoidismus és a blepharospasmus [5, 26]. A CDI kialakulásában nagy szerepe van a daganat méretének: az minél nagyobb, annál valószínűbb, hogy az említett szövödmény kialakul, illetve meg is marad a műtét után. A posztoperatív szubsztitúciós terápiaiban levotiroxin, glükokortikoidok és szintetikus vazopresszin (desmopresszin) adminisztrációja szükséges [5, 17].

Bizonyos esetekben dönthetünk a sugárterápia mellett is, aminél a kobalt 60 izotóp képes csökkenteni a daganat méretét [5, 26]. Erre az idegrendszeri tünetek megelőzése, illetve enyhítése miatt van szükség, így meg lehet nyújtani a túlélési időt. A kisebb daganattal rendelkezőknél sikeresebb a terápia, viszont 8 mm átmérő felett javasolt belevágni a procedúrába [5]. Csökken az eACTH-szint, de a hypercortisolismus tüneteit nemigen szünteti meg [5, 26]. Jó hír, hogy a hypophysis daganatai érzékenyek a sugárzásra, a javulás mégis hónapokat igénybe vehet. Az idegrendszeri tünetekkel és 20 mm átmérő feletti tumorral rendelkező betegek prognózisa sokkal rosszabb, illetve a kezelésnek csekély befolyása van a tumor hormonszekréciójára, így a párhuzamosan történő gyógyszeres terápia is szükséges [5, 18, 26]. Az ún. sztereotaxiás sugárkezelés során egy igen jól behatárolt területre érkezik a sugárdózis, így az eljárás kevesebb mellékhatással és rövidebb kórházban tartózkodással jár [5, 26]. A terápia akut hatásai a kezelt terület körül többnyire a bőrt, a gége nyálkahártyáját és a külső hallójáratot érintik alopecia, leukotrichia, mucositis, átmeneti letargia és dezorientáció formájában. A hónapokkal később jelentkező, visszafordíthatatlan következmények: a kezelés körüli infarktus, a központi idegrendszer demyelinisatioja és necrosis, agyidegsérülés, hypothalamus-hypophysis dysfunctio és a részleges vagy teljes hallásvesztés [5].

A **trilosztán** jelenleg a legmegbízhatóbb gyógyszer, mellyel kezelni lehet a Cushing-szindrómát. Ez egy szintetikus szteroid analóg, ami kompetitíven gátolja a 3- $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz enzimet [2, 5, 7, 8, 14]. Ez utóbbiról azt kell tudni, hogy inhibíciója révén gátlódik a kortizol, és csekélyebb mértékben az aldosteron szintézise is.

Teljesen biztos, hogy ezt az enzimet gátolja a trilosztán, mivel a plazma kortizolkoncentrációja csökken, miközben a prekursor 17 $\alpha$ -hidroxipregnenolon szintje megnő [26]. A trilosztán a 11 $\beta$ -hidroxiláz enzim működésére is kihathat, amely két izoenzimmel rendelkezik. Az 1-es a májban található és az inaktív vegyület aktívvá történő transzformációjáért felel, míg a 2-es típusú a vese distalis tubulusaiban ennek a folyamatnak visszafordítását végzi [13, 26]. A trilosztán metabolizációja során egy nála potensebb, ketotrilosztán nevű vegyület alakul ki [22]. Egyik legnagyobb előnye a gyógyszernek, hogy az esetek túlnyomó részében reverzibilis a hatása, csak nagyon ritkán okoz adrenocorticalis necrosist, mely visszafordíthatatlan bántalom. Számos mellékhatással rendelkezik, de kevesebbel, mint a mitotán [5, 8]. A legmagasabb plazmabeli koncentrációt a beadást követően körülbelül 2 órával éri el, majd 10-18 órán belül le is bomlik [2]. A protokoll ugyanaz a Cushing centrális és perifériás formájánál is, jelenleg az ajánlott kezdő dózis is ugyanakkora, azonban ezt a perifériás formában idővel emelni kell. A trilosztán per os, étellel adandó (így megnő a vékonybélből történő abszorpciója) naponta egy, de inkább két alkalommal, utóbbi hatékonyabbnak bizonyult [2, 3, 5, 8, 26]. Étvágycsökkenés esetén a terápiát abba kell hagyni, kisebb mellékhatásoknál pedig 3-5 napos szünetet tartani. A szükséges dózis kutyánként változik, azt igen nehéz megbecsülni. Az ajánlott indító gyógyszeradag forrásonként eltér, azonban kevesebb a mellékhatás, ha kezdetnek 1 mg/ttkg BID vagy 2 mg/ttkg SID mellett döntünk. Általában a nagyobb testsúlyú betegeknek alacsonyabb a szükséges kezdő dózis [12, 26], melyet mindig mg/ttkg-ban adunk meg. A kortizolkoncentrációt legtöbbször maximum 12 óráig szuppresszálja, ezért a napi egyszeri adás általában nem elegendő. A naponta kétszer kezelt kutyáknak magasabb a túlélési idejük azokhoz a társaikhoz képest, akiknek a trilosztánt a tulajdonos csak egyszer adja be naponta. Olyan páciensek is akadnak, akiket 8 óránként kell gyógyszerezni [7, 26]. A dózis beállításánál több tényezőt is figyelembe kell venni. A klinikai tünetek lesznek a legfontosabbak, ugyanis a jól megválasztott gyógyszeradagnál 7-10 napon belül nő az állat aktivitása, csökken a polyuria és polydipsia mértéke, illetve ezeknél lassabban bár, de a polyphagia is enyhül [25]. A tüneteken kívül teljes vérképet, szérum biokémiai profilt nézünk és ACTH stimulációs tesztet végzünk. Egy kutatás szerint az ALT és a haptoglobin koncentrációjának vizsgálata is újabb monitorozási lehetőség lehet, ugyanis ezeknek az értéke a hypercortisolismusos egyedekben nagyobb, a trilosztán terápia alatt viszont csökkenni kezd [15]. Az első ACTHST-nek mindenképpen a terápia kezdetét követő 10-14 napon belül javasolt megtörténnie, ha mellékhatás addig nem jelentkezett (mint pl. az étvágycsökkenés, hasmenés, hányás vagy a kedvetlenség) [5, 8]. Erre a túlادagolás elkerülése végett van szükség. A teszt kezdése a trilosztán beadását követően két órával javasolt egyes szakirodalmak szerint, ugyanis ekkorra teszik a maximális hatást, azaz a legalacsonyabb kortizolkoncentrációt [7, 9, 26]. Az Állatorvostudományi Egyetem Kisállatklinikáján a reggeli gyógyszer adminisztrációja utáni 2-4 órával szokás az ACTH-stimulációs tesztet elvégezni [20]. Alternatívaként megemlíthető még a trilosztán beadása előtti (prepill) és a beadás után 3 órával elért kortizolszint mérése is [15, 19].

A gyógyszer jótékony hatásai az első 30 napban nem mindig jelennek meg, de az első kontroll során nem szabad emelni a dózist, viszont, ha a kortizolkoncentráció túl alacsony, mindenképpen kisebb mennyiség kell. Amennyiben a postACTH kortizolszint 30 nmol/L alá esik, a terápiát fel kell függeszteni, majd 3-7 nap múlva csökkentett adaggal újra kell kezdeni, főleg, ha már az ACTHST-n jó értékeket produkált a beteg, ugyanis a trilosztánnak valószínűleg van elnyújtott hatása is [5]. Az ideális kortizolkoncentráció a gyógyszer szedése mellett 30-150 nmol/l pre- és postACTH [26]. Ennél nagyobb (250 nmol/l-ig) kortizolszint is elfogadható, ha a beteg jól van és a klinikai tünetei kordában vannak tartva [2, 5, 9]. Ha megfelelő intervallumban van a kortizolszint, de a tünetek nem javulnak, akkor érdemes megfontolni, hogy ezek a tünetek biztosan hypercortisolismus miatt állnak-e fent.

Minden dóziszváltozás után 10-14 nappal ACTH-stimulációs teszt szükséges [2, 5, 26]. Amennyiben a gyógyszer mennyiség jónak bizonyul, a kortizolkoncentráció ideális, és a tünetek is javulnak vagy megszűnnek, akkor erre már csak 30, majd 90 nappal később kell sort keríteni, utána pedig 3-6 havonta teljes vérkép, szérumbiokémia és elektrolitok vizsgálatával egybekötve [2, 5, 8, 9, 26]. A kisebb csökkentések és emelések általában 25%-ot jelentenek, de erősen függ a kapszula kiszerezésétől. A trilosztán (ellentétben a mitotánnal) nem hoz javulást a vérnyomásban [5, 29] és bizonyos egyedek proteinúriája sem szűnt meg egy év alatt sem, viszont az aldoszteronkoncentrációkat is kevésbé befolyásolja az említett gyógyszerrel összehasonlítva (ettől még előfordulhat hypoaldosteronismus). A centrális Cushing-szindrómások 90%-a reagált kedvezően a trilosztánkezelésre [5]. A trilosztánnak számos mellékhatása lehet, de ezek többnyire enyhék és általában túladagolással kapcsolatosak: az alacsony kortizol- és/vagy aldoszteronkoncentráció okozza őket. A terápia kezdetén előfordulhat letargia és étvágycsökkenés. A súlyosabb mellékhatások közé tartozik a depresszió, anorexia, hányás, hasmenés, reszketés, zavarodottság, az elhullás és az adrenocorticalis necrosis [2, 5, 7, 8, 26]. Ez utóbbi főleg túladagolás esetén következik be. A vérzés és a különböző fokú necrosis főleg a zona fasciculatában figyelhető meg. Egy tanulmány szerint az elhalás nem közvetlen hatása a trilosztánnak, hanem a terápia alatt kialakuló jelentősen emelkedett ACTH-koncentráció miatt következik be [26]. Hypocortisolismus esetén fel kell függeszteni a kezelést, súlyos esetben glükokortikoid-adminisztráció szükséges, 2-4 héttel később ACTHST-t végzünk. Abban az esetben, ha nincs javulás, gyanakodni kell az adrenocorticalis necrosisra [2, 26]. Amennyiben a hypocortisolismus hyperkalaemiával és hyponatraemiával jár együtt, akkor Addison-krisisnek megfelelően kell kezelni a beteget. Ilyenkor az ACTHST 1 hónap múlva lesz esedékes, majd minden 3-6 hónapban ellenőrizzük, hogy mikor hagyható abba és egyáltalán újratekinthető-e a trilosztán terápia [26]. Azt nem vizsgálták, hogy kanokra és szoptató szukákra milyen hatása van, vemhes kutyák viszont nem szedhetik a Vetorylt. ACE-gátlóval vagy aldoszteron antagonistával (spironolaktonnal) adni veszélyes, mert a szérumbiokémia koncentrációjára való szuppresszív hatás összeadódhat [2, 5].

A **mitotán** a mellékvesekéregre direkt citotoxicitással rendelkező hatóanyag, mely szelektív és irreverzibilis adrenocorticalis atrophit és necrosist okoz [5, 14, 26]. Főleg a zona fasciculatara és zona reticularisra kártékony, a zona glomerulosa kevésbé érzékeny rá, ám nagy dózisban képes a teljes mellékvesekéreg elpusztítani. Szájon át alkalmazandó, zsírolékony gyógyszer, amit mindig az étkezéssel egybekötve kell beadni [5, 8, 13]. A kisebb kutyáknak nehéz a porciózás, mert a (Lysodren) tabletták 500 mg/ttkg-os kiszerezésben kaphatóak. A mitotán terápia kétféleképpen is megvalósulhat, egyiket standard-, másikat nem-szelektív protokollnak hívjuk. Az előbb említettél a feltöltő fázis során először 40-50 mg/ttkg/nap dózist választunk az első 8 napra, mely után ACTHST-t végzünk [5, 26]. Érdemes naponta kétszer adni, így az étvágy jobban megfigyelhető. Ez egyike azon tüneteknek a vízbevitel és a kedv mellett, melyeknek negatív irányba történő megváltozása, illetve hányás vagy hasmenés előfordulása esetén a terápiát fel kell függeszteni [5, 8, 13, 26]. Amennyiben a terápiát fel kellett függeszteni, az újratekinvés előtt nem csak az előbb említett vizsgálatot, hanem szérumbiokémia mérést is végezni kell, hogy kizárható legyen az aldoszteron hiánya. Ennek a fázisnak akkor van vége, ha a pre- és postACTH kortizolszint a 30-150 nmol/L tartományban van [5, 9], mely általában 2-6 hetet vesz igénybe, esetenként akár többet is [26]. Ennél magasabb érték is megengedett, ha közben a hypercortisolismus klinikai tünetei megszűnnek. Amennyiben az ACTHST eredménye a vártnál magasabb, még 3-7 napig ugyanebben a dózisban kell adagolni a gyógyszert [5]. A fenntartó fázisban az adag már 50 mg/ttkg/hét, ezt fel kell osztani több részletre, ideálisan 3-4 napra, így csökkentve a mellékhatásokat. A mitotánt élete végéig adni kell a betegnek. ACTHST az 1., 3. és 6. hónapban esedékes, valamint, ha minden rendben van a pácienssel, akkor 3-6 havonta

kell ellenőrizni [5, 26]. Ha a postACTH kortizolkoncentráció enyhén emelkedett, a dózison emelni kell 25%-kal, 1 hónap múlva kontrollvizsgálat szükséges. Amennyiben még ezen is magas értéket kapunk, a feltöltő fázis újrakezdése javasolt [5, 8]. Glükokortikoidok alkalmazása abban az esetben megengedett, ha a kutya stresszes időszakon megy keresztül vagy megbetegszik, ugyanis az adrenocorticoliticus szer úgy van beállítva, hogy a mindennapi élethez szükséges endogén kortikoszteroidokat elő tudja állítani a mellékvesekéreg, de ez a mennyiség egy stresszes helyzetet már nem képes fedezni [5, 26]. A nemszelektív protokoll jellemzője, hogy teljesen elpusztítja mindhárom adrenocorticalis zónát, így iatrogén hypoadrenocorticismus lép fel [5, 8]. Naponta 50-75 mg/ttkg mitotán PO adandó (lehetőleg 2 vagy 3 részre bontva) mindenképpen étellel, 25 napon keresztül. A 3. naptól fludrokortizont (0,01 mg/ttkg BID) és prednizolont (0,2 mg/ttkg SID) is adminisztrálni kell szájon át, illetve szükséges egy kis konyhasóval megszórni az eledelt. Használhatunk per os hidrokortizont (1-2 mg/ttkg SID), vagy fludrokortizon helyett DOCP-t is a normonatraemia és normokalaemia fenntartására. A mineralokortikoid- és glükokortikoid-terápia élethosszig tart [5]. A standard protokollhoz (50-60%) képest ritkábban, de így is kiújulhat a betegség (30-40%) [26]. Sokaknál a mellékhatások miatt abba kell hagyni egy időre a mitotán terapiát. A kontroll itt is ACTHST-vel és a szérum elektrolitok ellenőrzésével jár. Nagy hátránya ennek a módszernek a standard protokollhoz és a trilosztánhoz képest, hogy itt akár fatális kimenetelű lehet, ha a tulaj elfelejti beadni a gyógyszereket. A mitotán mellékhatásai közé tartozik még a hányás, hasmenés, ataxia, gyengeség, anorexia, valamint hepatotoxicitást is megfigyeltek [5, 8]. A kortizoltermelő mellékvesekéreg daganattal élő kutyák rezisztensebbek a mitotánra, mint a PDH-sok, ezért náluk magasabb az esélye a toxicitásnak (magasabb kezdő dózisok, hosszabb a szükséges kezelési idő) [2, 5]. AT kezelésénél a kiújulás 66%, a mellékhatások gyakoriak [26]. Fontos megjegyezni, hogy a mitotán a metastaticus tumorok növekedését nem tudja megállítani.

Egyéb gyógyszerek is rendelkezésünkre állnak, ha az eddig felsorolt kezelési módszerek és hatóanyagok nem érhetőek el, vagy nem reagál rájuk a beteg. Felmerülhet a ketokonazol használata, ha se a trilosztán, se a mitotán nem érte el a kívánt hatást [18]. Ez a gombaellenes szer a glükokortikoidok és a nemi hormonok szintézisét gátolja a CYP enzimek inhibíciója révén, így csökkenti a keringő kortizolkoncentrációt, hatása minimális a mineralokortikoidok termelődésére [5, 8, 14, 26]. A legtöbb Cushing-szindrómás kutya nem reagál rá, csupán néhányban hatékony. Mellékhatásai közé tartozik az icterus (hepatopathia), az étvágycsökkenés, a hányás és a hasmenés [5, 18, 26]. Az ACTH-stimulációs teszttel ellenőrizzük hatékonyságát, illetve 2-3 hetente szérum biokémiai vizsgálat esedékes a hepatotoxicitás felismerése érdekében. A gyógyszer költséges, élethosszig adandó naponta kétszer, etetéssel egybekötve, de a legnagyobb hátránya az, hogy a legtöbb esetben nem hat megfelelően, illetve hozzászokást is meg lehet figyelni [5]. Ketokonazzal kombinálható, vagy magában is alkalmazható a **kabergolin**, mely egy D2 dopaminerg receptor agonista, tehát az ACTH és az  $\alpha$ -MSH szintézisét gátolja. Antiproliferatív és apoptotikus hatással rendelkezik, így elérve a hypophysis daganat méretének csökkenését. A hypercortisolismusos kutyák közül az 5 mm-nél kisebb daganatokkal rendelkezőknél érte el a legjobb eredményeket. Szuppresszív hatása érvényes a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengelyre is. Használatának következményeképpen írtak már le hypotensiot. Mellékhatásként okozhat hányást, gátolt szőrnövekedést, a kültakaró színének megváltozását és száraz szőrzetet. Néhány kutya rezisztensnek bizonyult rá [26]. Kombinációs partnerei közé tartozik a **retinsav** és a **ketokonazol**, ez utóbbival a D2 receptorok fokozott kifejeződését és a hypophysis daganat érzékenyítését tudják elérni a kabergolin iránt [26]. Olyan centrális Cushing-szindrómás betegeknél, akiknek sem a trilosztán, sem a mitotán nem vált be, meg lehet próbálni a **szelegilint**. Ez a monoaminoxidáz gátló általában antidepresszánsként használatos, de a hypothalamus

dopaminszekréciónak is gátló hatással van, így csökkentheti az adenohypophysis pars intermediajának ACTH-termelését. A magas dopaminkoncentráció emiatt hasznára válhat a PDH-s betegeknek [5]. A szakirodalmi adatok szerint az ilyen egyedek 20-30%-a reagál a szelegilinre [18], valószínűleg csak azok, akiknek a pars intermediából eredeztethető a daganata [5, 26]. A beteg aktivitása nő, mely annak köszönhető, hogy a szelegilin metabolizációja során amfetamin és metamfetamin keletkezik [5, 8, 26]. ACTH-stimulációs teszttel nem lehet monitorozni, ugyanis annak eredményei nem változnak meg, így csak a megfigyeléssel lehet következtetni a kezelés sikerére vagy kudarcára [5, 18]. A retinsav gátolja a sejtosztódást, a sejtnövekedést, valamint apoptózist és differenciálódást indukál a tumorban. In vitro eredmények alapján kisebb mértékűvé válik az ACTH transzkripciója és termelődése a daganatos sejtekben. Képes szignifikánsan csökkenteni a hypophysis tumor méretét [5, 26], ám további kutatások szükségesek, hogy erről többet lehessen tudni. Hátránya, hogy drága és nehezen beszerezhető szerről van szó. Mellékhatásként hyperkeratosist, bőrszárazságot, enyhe hasmenést és hepatotoxicitást írtak le, de volt olyan egyed, akinek a féléven át tartó terápiája alatt semmilyen probléma sem merült fel. A tulajdonosnak mindenképp különös figyelemmel kell eljárnia ezzel a gyógyszerrel, ugyanis emberekre nézve teratogén és főtotoxikus [26]. A kabergolinnal szinergista hatása van, így már nem csak pars intermedia eredetű daganatot, hanem a pars distalis tumorait is kezelni lehet [26]. A **pazireotidról** (mely egy szintetikus szomatostatin analóg) kimutatták, hogy alkalmas a Cushing-szindróma kezelésére. A hypophysis daganatának receptoraira hat, ezek közül az 1-es, 2-es, 3-as és 5-ös altípusúhoz nagy affinitása van. Ez azért érdekes, mert a PDH-nál a kortikotróf sejtek nagymértékben expresszálnak 5-ös altípusút. Amennyiben ezt gátolja a pazireotid, így lecsökken az ACTH termelődése. Nem csak szekréciónak gátló, hanem antiproliferatív is. Klinikai javulás érhető el vele, kevés mellékhatással, melynek kapcsán megemlítendő, hogy előfordulhat hyperglykaemia, ugyanis a szomatostatin-analógok gátolják a hasnyálmirigy inzulinszekréciónak [26] Kutyák Cushing-szindrómájánál az **aminoglutetimid** és a **metirapon** is a terápiás lehetőségek listájának alján szerepel. A metirapon a 11 $\beta$ -hidroxiláz enzimet gátolja [14], macskák PDH-s megbetegedésében alkalmazták már, de arról még nincs információ, hogy az ebek esetében hatékony-e [5]. A negatívumok közé tartozik az is, hogy emberekben nagyon gyakoriak a mellékhatások és nehéz hozzáférni a gyógyszerhez. Az aminoglutetimid a koleszterin pregnenolonná alakítását akadályozza meg, de az eredmények nem biztatóak, igen kevesen reagálnak rá. Mellékhatásként hányást, anorexiát, gyengeséget okoz, illetve a májenzimek koncentrációját is megemeli [5]. A gyakorlatban a **ciproheptadin** (mely antiszerotonin, antihisztamin és antikolinerg hatással rendelkezik) sem volt képes csökkenteni az ACTH szekréciónak, ami az elméletben a központi idegrendszerbeli szerotoninkoncentráció megcsappanásával párhuzamosan következne be [5]. A legkevésbé javasolt farmakon a **bromokriptin**, amiről úgy tartották, hogy alacsonyabb plazmabeli ACTH-szintet lehet elérni használatával. Elméletben is valószínűleg csak a pars intermediára hat, ráadásul hányást okoz és a gyakorlatban nem reagáltak rá a betegek, így alkalmatlannak tekinthető a Cushing-szindróma kezelésére [5, 18].

Bármilyen kezelési forma mellett döntünk is, általánosságban elmondható, hogy bizonyos tünetek enyhülése vagy megszűnése hosszú időbe is telhet. A bőrgyógyászati problémák terén hónapok elteltével látunk csak javulást, illetve az alopecia eleinte még kifejezettebbé is válik, hámlás jelentkezhet, valamint a calcinosis cutis és a myotonia pedig nem mindig szüntethető meg [5]. Az anoestrus, a hipertensio és a proteinuria hasonlóan sokáig fennállhat, ez utóbbi pedig akár meg is maradhat. A gyógyulás során előtérbe kerülhetnek addig elfedett gyulladásos betegségek, például az arthritis [5].

## 6. Anyag és módszer

### 6.1. A vizsgálat alapja

A Cushing-szindrómában szenvedő ebek adatai és leletei a "DokiforVets" szoftverben (a Kisállatklinika betegnyilvántartó rendszerében) voltak rögzítve, így a keresési halmaz összeállítása és közvetve az eredmények feldolgozása is ennek a programnak a segítségével történt. Kutatásom a 2010. január 1-je és 2020. december 31-e között az Állatorvostudományi Egyetem Belgyógyászati Klinikáján hypercortisolizmussal diagnosztizált kutyák trilosztánnal való kezelésével foglalkozik.

Az általunk vizsgált állatok esetében a Cushing-szindróma diagnózisát LDDST vizsgálattal erősítettük meg, a kortizol meghatározásokat a PraxisLab laboratóriumban végeztettük el.

A retrospektív tanulmány azért zárul le 2021. előtt, mert 2020. végén a Siemens Healthineers megváltoztatta az antitestet az IMMULITE® 2000/XPi immunkémiai rendszereken futtatható kortizol reagensben, mivel a korábbi poliklonális ellenanyag-készlet kimerült. Az antitestváltás előtti és utáni reagensekkel mért kortizolértékek eltértek, így egy új referenciatartomány került bevezetésre a PraxisLab-ban. A megváltozott határértékek miatt a reagensváltás előtt és után mért kortizolértékek nem vethetők össze.

### 6.2. A kutatásban résztvevő kutyák kritériumai

A beválogatott ebeknek egyrészt olyan PraxisLab LDDST lelettel kellett rendelkezniük, melyben a  $t_{8h}$  kortizolszintje határérték felett volt mérhető, másrészt esetükben a hasi UH vizsgálat során a mellékvesék képe PDH-ra jellemző volt: a mellékvesék vagy szimmetrikusan megnagyobbodtak, vagy átmérőjük a normál mérettartományban volt, és mellékvese daganat nem ábrázolódott.

A kutatásban résztvevő ebek korábban nem kaptak kezelést, az általuk produkált klinikai tünetek és laboratóriumi eredmények a kezeletlen Cushing-szindróma következményei. Az elkezdett trilosztán terápia után legalább egy alkalommal megjelentek az előírt kontrollvizsgálaton, amely során a kezelőorvos vérmintákat vett a PraxisLab ACTHST vizsgálathoz. Csak azokat a leleteket tekintettük relevánsnak, amikor a teszt elvégzése a kapszula beadását követően 2-5 órával történt meg.



### 6.3. A trilosztán adagolása

A centrális Cushing-szindrómával diagnosztizált ebeknek kezdetben a trilosztán napi egyszeri (reggeli) adagolását írták elő. Amennyiben a kontrollvizsgálat során a gyógyszer mennyiség, illetve a hatástartam nem bizonyult elegendőnek, akkor a napi adag kétfelé osztását javasolták. Ezzel sokszor önmagában is megfelelő eredményt lehetett elérni, nem kellett emelni a dózison. Az így kialakult tapasztalatok miatt az utóbbi években többnyire napi kétszeri gyógyszerbeadással indult a terápia.

### 6.4. A kutatás (a hipotézis vizsgálata)

A hipotézisünk az volt, hogy a PDH-s kutyákban az LDDST során tapasztalható hypercortisolaemia mértéke alapján megbecsülhető az első hatékony trilosztán dózis (az a gyógyszeradag, ami először csökkenti a céltartományba a kortizol szintjét).

Az előző alpontban felsorolt feltételeknek eleget tevő állatok ACTHST során mért két kortizolértékét ( $t_{0h}$  és [ $t_{1h}$  vagy  $t_{1,5h}$ ]) figyeltük. A két kortizolérték alapján a kapszula hatékonyságát három módon értelmezhetjük:

1. a gyógyszer beadása (postpill) után 2-5 órával mért érték (ACTHST  $t_{0h}$ ) a laboratórium által meghatározott céltartományban van,
2. a poststimulációs ( $t_{1h}/t_{1,5h}$ ) eredmény a céltartományban van, vagy
3. mindkét kortizolszint a laboratórium által meghatározott céltartományban van.

### 6.5. Adatelemzés

Az adatelemzéshez lineáris regressziós modellt használtunk, melyben az első hatékony trilosztán dózis a függő, az LDDST kortizol a független változó. Utóbbinál a  $t_{0h}$  és  $t_{8h}$  értékeket, valamint a kettő átlagát mind összevetettük a dózissal külön modellekben. Ezeket az elemzéseket a korábban említett mindhárom interpretációs lehetőség szerint elvégeztük.

A résztvevők közt két kutyának kiugróan magas kortizolértékei voltak. Az egyiknek a  $t_{0h}$  és a  $t_{8h}$  1379 nmol/l feletti (nem számszerűsíthető pontosan, mérési tartomány feletti érték), a másikkal a  $t_{0h}$  kortizolja jelentett torzító pontot, a  $t_{8h}$  értéke már nem. Az adatelemzéseket (2. ábra) elvégeztük minden kutya figyelembevételével („A” oszlop), a legnagyobb („B” oszlop), illetve mindkét torzító pontként megjelenő beteg nélkül („C” oszlop) is a fentebb leírtakkal egyetemben.

## 7. Eredmények

2010 és 2020 között 82 Cushing-szindrómában szenvedő, korábban kezeletlen állat került be a Belgyógyászati Klinika adatbázisába. A betegség formáinak elkülönítése a pozitív LDDST után elvégzett UH vizsgálat eredménye szerint történt. Az ADH-s egyedeknek az egyik mellékveséjük tumoros, megnagyobbodott, a másik sorvadt volt. A diagnózis PDH lett, ha a mellékvesék bilaterálisan megnagyobbodtak vagy normális méretűek voltak.

55 betegnek volt igazoltan centrális, 15-nek perifériás kórformája. Érdekesség, hogy az egyik ADH-s beteget (mellékvese-tumorának eltávolítása után két évvel) centrális formával diagnosztizáltak, őt viszont csak egy betegként kezeltük a hetvenből, hiszen egyszer volt kezeletlen állapotban. Egy páciensnek feltehetően ectopiás ACTH-termelő daganat okozta panaszait (kiugróan magas ACTH koncentráció, UH vizsgálat során a húgyhólyagban szövetszaporulat sejthető, de koponya CT nem készült). A többi beteg nem tért vissza a pozitív LDDST után UH vizsgálatra, emiatt náluk pontos diagnózis nem született, illetve adataikat sem lehetett feldolgozni.

A legfiatalabb egyed 6, a legidősebb 17 éves, a 70 beteg átlagéletkora 10,32 év volt. Az ivarok megoszlása a következőképp alakult: 11 ivaros szuka (8 PDH, 3 ADH), 24 ivartalanított szuka (19 PDH, 5 ADH), 14 kan (11 PDH, 3 ADH) és 21 kasztrált eb (17 PDH, 4 ADH).

Számos fajta képviseltette magát, kis- és nagytestűek egyaránt (1. táblázat), de a kisebbek gyakrabban fordultak elő.

**1. táblázat:** A betegek fajta szerinti megoszlása a Cushing-szindróma két fő formájában

<b>Fajták</b>	<b>PDH</b>	<b>ADH</b>	<b>Összesen</b>
Keverék	10	6	16
Yorkshire terrier	9	1	10
Tacskó	8	1	9
Beagle	2	2	4
Magyar vizsla	3	-	3
Bichon havanese	2	1	3
Bichon frisé	2	-	2
Bichon bolognese	1	1	2
Shih-tzu	2	-	2
Csivava	2	-	2
Labrador retriever	2	-	2
West Highland White terrier	1	1	2
Törpe uszkár	1	1	2
Foxterrier	1	-	1
Törpe spicc	1	-	1
Golden retriever	1	-	1
Border collie	1	-	1
Akita	1	-	1
Újfunlandi	1	-	1
Husky	1	-	1
Angol bulldog	1	-	1
Boxer	1	-	1
Német juhászkutya	1	-	1
Német vizsla	1	-	1

A 70-ből 31 kutya 10kg alatti kistestű, 18 közepes testű (10-20kg közötti), illetve 21 egyed 20kg-nál nagyobb testtömegű volt.

Az állatok adatainak feldolgozása során a tulajok különböző tünetekről számoltak be, ezeket a 2. táblázatban mutatom be.

**2. táblázat:** A hypercortisolismusra jellemző tünetek előfordulása

	<b>n</b>	<b>%</b>
Polyphagia	57	81
Polyuria	53	76
Polydipsia	52	74
Kitelt has (pot belly)	51	73
Alopecia/hypotrichosis	42	60
Elvékonyodott bőr	38	54
Comedó	29	41
Gyengeség	21	30
Lihegés	15	21
Hyperpigmentatio	9	13
Sorvadt izomzat	8	11
Calcinosis cutis	7	10
Agyi tünetek	3	4
Sorvadt herék	2	3
Remegés	1	1

A 70 kutya egy része a Cushing-szindrómához köthető más, illetve ahhoz nem kapcsolódó egyéb betegségektől is szenvedett (3. táblázat).

**3. táblázat:** A Cushing-szindrómával egyidejűleg fennálló egyéb betegségek

	<b>n</b>	<b>%</b>
Cataracta	8	11
Pyoderma	8	11
Diabetes mellitus	6	9
Hypertonia	6	9
NTIS	5	7
Dermatomycosis	2	3
Mitralis insuffitientia	2	3
Cystitis	2	3
Epilepszia	1	1
Hyposomatotropismus	1	1
Keratoconjunctivitis sicca	1	1
Otitis externa	1	1

A rutin laboratóriumi vizsgálatok közül vércép és szérumbiokémia minden Cushing-szindrómás betegnél készült (epesavat viszont csak 26 egyednél mérték), vizeletvizsgálat csupán 38 esetben történt (az eredmények a 4. táblázatban láthatók). A vizeletminták sűrűségének átlaga 1018 g/l volt.

**4. táblázat:** A vér és vizelet paraméterek eltérései

	<b>Paraméterek</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Vérkép (n=70)	Lymphopenia	21	30
	Leukocytosis	18	26
	Neutrophilia	12	17
	Eosinopenia	11	16
	Thrombocytosis	11	16
	Monocytosis	5	7
Szérum biokémia (n=70)	ALKP ↑	53	76
	ALT ↑	49	70
	TKOL ↑	35	50
	TG ↑	33	47
	Lipáz ↑	15	21
	Glükóz ↑	10	14
	ES ↑	7	27
	FRA ↑	6	9
	Amiláz ↑	3	4
	Vas ↑	3	4
Vizeletvizsgálat (n=38)	Proteinuria	27	71
	Glycosuria	4	11
	Haematuria	4	11
	Haemoglobinuria	4	11
	Pyuria	3	8
	Ketonuria	2	5
	Bacteriuria	1	3

UH vizsgálat szintén mind a 70 állatnál készült. A mellékvesék elváltozásain kívül más abnormalitásokra is fény derült, ezeket az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat: Az UH segítségével talált egyéb szervi elváltozások

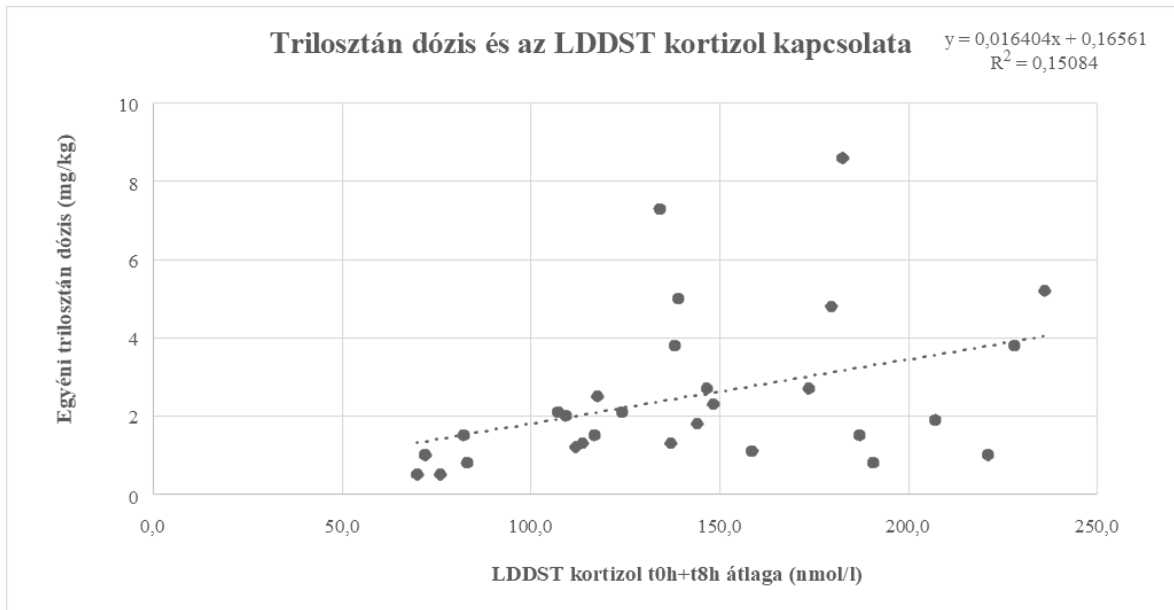
	n	%
Hepatopathia	46	66
Hepatomegalia	25	36
Epehólyag üledék (sludge)	25	36
Nephropathia	14	20
Gócos/tumoros lép	11	16
Kitágult epehólyag	9	13
Meszes góccok (máj, lép, vese, prosztata, erek)	6	9
Splenomegalia	5	7
Mucocele	2	3
Húgykőesség	1	1

A hipotézisünk vizsgálatára az előző fejezetben leírtaknak megfelelően 24 modell készült el. Szignifikáns eredménynek tekintettük, ha a p-érték  $\leq 0,05$ .

6. táblázat: Az LDDST során mért kortizolszintek és a hatásos trilosztán dózis összefüggésének vizsgálata (lineáris regressziós modellekben kapott p-értékek, \*szignifikáns)  
 „A” oszlop: minden kutya, „B” oszlop: legnagyobb torzító beteg nélkül,  
 „C” oszlop: mindkét torzító pontként megjelenő beteg nélkül

LDDST	ACTHST postpill 2-5h kortizol megfelelő			ACTHST poststimulációs 1-1,5h kortizol megfelelő			ACTHST mindkét kortizol megfelelő		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
t <sub>0h</sub>	0,2698	0,4858	0,0724	0,2517	0,785	0,1583	0,987	0,6345	0,1259
t <sub>8h</sub>	0,2203	0,1319	-	0,1554	0,1577	-	0,9084	0,1228	-
átlag	0,2353	0,2221	<b>0,03736*</b>	0,1912	0,4055	0,07325	0,96	0,3013	0,05578

Szignifikáns lineáris kapcsolat volt kimutatható egy esetben, amikor a két torzító pontot kivettük a vizsgálatból, és az LDDST t<sub>0h</sub> és t<sub>8h</sub> kortizoljainak átlagával vetettük össze a gyógyszer adagját. Ez alapján megbecsülhetőnek bizonyult az első hatékony trilosztán dózis, amennyiben a céltartományban lévő postpill kortizolt tekintettük megfelelő kontrollnak (2. ábra).



**2. ábra:** A szignifikáns eredményt adó modell

Az ábrán feltüntetett egyenes egyenlete szerint az LDDST kortizolok átlaga (x) alapján ki lehet számítani a várhatóan hatékony gyógyszer adagot (y), mg/kg-ban megadva. A determinációs együttható ( $R^2$ ) megmutatja, hogy az első hatékony trilosztán dózist mintegy 15%-ban határozza meg az LDDST során kapott két kortizolérték átlaga.



## 8. Megbeszélés

Az ivari eloszlás alátámasztotta a szakirodalmi adatokat, a szukák és kanok egyenlő arányban fordultak elő [5, 13, 25], de a vizsgált beteganyagban jellemző volt az ivartalanított kutyák magas aránya. A betegek között sok volt a keverék kutya, a fajtatiszta egyedek java viszont - a publikációkkal megegyezően - a terrierek, tacsók, beagle-ök és egyéb kistestű fajták közül került ki [5, 13, 25]. A testtömeg tekintetében a kistestűek voltak többségben, a közepes- és nagytestű kategóriába besoroltak közel azonos arányban fordultak elő. Érdekes a testtömegnél elvonatkoztatni a fajtára jellemző normális testmérettől, ugyanis a kutatásban szerepelt 25 kg-os beagle és 25 kg-os labrador is.

A kezeletlen állapotban lévő Cushing-szindrómás kutyák leggyakoribb tünetei a PD, PU, PP, a kitélt has, az alopecia, az elvékonyodott bőr és comedók a szakirodalmi források szerint és a mi kutatásunkban is. A lihegés és a látható izomsorvadás kissé ritkábban fordultak elő (vagy kerültek megfigyelésre), viszont az izomzat elvesztésével magyarázható gyengeségről rendszeresen beszámoltak a tulajdonosok. Az immunszuppresszióval összeköthető betegségek (pl. cystitis, pyoderma, dermatomycosis, demodicosis) a várttal szemben kevesebbszer voltak jelen, a szőrtüszőatkásság pl. egyetlen esetben sem igazolódott. Érdekes, hogy a kifejezetten ritkának számító calcinosis cutis hasonló számban fordult elő, mint a pyoderma és a hyperpigmentatio, míg utóbbi kettőt gyakoribbnak tartják a tudományos források [5].

A rutin vérvizsgálati paraméterek eltérései többnyire a szakirodalmi adatoknak megfeleltek, pl. a megemelkedett ALKP, ALT, TG, TKOL, ES, FVS, lipáz és glükóz tekintetében [5, 13, 25]. A leírtakhoz képest (75-80%) [5] kevésbé volt gyakori a thrombocytosis, mely 16%-ot ért el ebben a kutatásban.

A vizeletvizsgálat eredményei a tudományos anyagokat nagyrészt alátámasztják [5, 10, 26]. Általában híg vizeletsűrűséget és 71%-ban kóros mértékű proteinuriát lehetett kimutatni. Pyuria 8%-ban fordult elő, ami némileg kisebb a szakirodalmi adatokban leírtaknál (18%) [5]. Glycosuria csak a Cushing-szindrómában és cukorbetegségben egyszerre szenvedő egyedekben igazolódott (4/38 állat, azaz 11%). A vizsgálatunkban összesen 6 cukorbeteg szorult inzulinkezelésre, és ugyanennyinek volt megemelkedett FRA szintje.

Az UH vizsgálat során 35,7%-ban azonosítottak üledéket az epehólyagban, 65,7%-ban hepatopathiát, 35,7%-ban kifejezett hepatomegaliát találtak, mindezek az adatok, valamint a meszesedés predilekciós helyei is a szakirodalomban leírtakkal összhangban vannak [5].

A vérnyomásmérést csak azoknál a kutyáknál végezték el, amelyeknél felmerült a hypertonia gyanúja. Emiatt nem tekinthető reprezentatívnak a magas vérnyomás előfordulásával kapcsolatos eredményem összevetése a szakirodalmi adatokkal, melyek a gyakoriságot nem egy esetben 71-82%-ra teszik [5, 28, 29]. A megvizsgált kutyák (n=14) többségének vérnyomása élettani volt, náluk némileg kevesebb betegnél lehetett kimutatni hypertoniát (n=6).

Az a hipotézisünk, hogy a hypercortisolaemia kezelés előtti mértéke alapján megbecsülhető a trilosztán hatékonynak bizonyuló dózisa, beigazolódott vizsgálatunk során. Ahhoz azonban, hogy elismert módszerként lehessen alkalmazni az állatorvoslásban a trilosztán első hatékony dózisének az LDDST  $t_{0h}$  és  $t_{8h}$  kortizolszintek átlaga alapján történő megbecslését, további, nagyobb esetszámmal dolgozó kutatások szükségesek. A mi statisztikai vizsgálatunkban a trilosztánhatás megfelelőségének megítéléséhez hasznosabbnak bizonyult a gyógyszerbeadás után 2-5 órával mért (postpill) kortizolérték, mint a poststimulációs kortizolszint. A trilosztán terápia kontrolljához jelenleg is többféle módszert használnak és javasolnak az endokrinológusok (pl. ACTHST, prepill kortizol, postpill kortizol, prepill és postpill kortizol stb.) [7, 15, 19]. A gyógyszerdózis becsléséhez általunk szignifikánsnak talált modell értékét csökkenti, hogy ebben a két kiugróan magas kortizolszintekkel rendelkező kutyát kizártuk a vizsgálatból. Véleményem szerint az általunk kifejlesztett eszköz elsősorban azért lehet hasznos a Cushing-szindrómás betegek ellátása során, mert a trilosztán majdani hatékony dózisének megbecslése segíthet az állatorvosnak és a tulajdonosnak a kezelés várható költségeinek kiszámolásában. Ugyanakkor nem javasolt a kezelést rögtön a kiszámított dózissal kezdeni, mert az adott betegben kisebb dózis is megfelelő lehet. Célszerű ezért továbbra is a jelenleg javasolt kezdő dózissal (0,5-1 mg/kg naponta kétszer) kezdeni a trilosztán terápiát.

## 9. Összefoglalás

A 2010 és 2020 között Cushing-szindrómával diagnosztizált 70 egyedből álló betegcsoportban (ADH és PDH egyaránt) a hímek és nőtények ugyanakkora arányban fordultak elő, viszont az ivartalanított kutyák nagyobb mértékben képviselték magukat ivaros társaikhoz képest. A leggyakrabban előforduló fajták a szakirodalmi adatokkal megegyeznek. Betegeink között a kis testtömegűek egyedszáma lényegesen nagyobb volt a közepes-, valamint a nagytestű csoportokhoz képest.

A kezeletlen állatok leggyakoribb tünetei (PP, PU, PD, hasterime megnagyobbodás, alopecia, elvékonyodott bőr, comedók) azonosak voltak a tudományos forrásokban leírtakkal, azonban egyes tünetek a vártnál ritkábban fordultak elő (pl. lihegés, izomsorvadás). A biokémiai paraméterek eltérései szintén a korábban leírt adatokhoz hasonlítottak, azonban a vérkép általában megfelelő volt, a klasszikus stressz leukogram és a thrombocytosis ritkán mutatkozott. A vizelet- és UH vizsgálatok eredményei alátámasztják a szakirodalmi adatokat.

A Cushing-szindróma gyógyszeres terápiájában a trilosztán kezelés bizonyult az egyik legeredményesebbnek, a mitotánhoz képest kevesebb mellékhatással. A szakirodalmi forrásokban találunk ajánlott kezdődózisokat, de olyan módszert egyelőre nem, mellyel meg lehetne becsülni az első hatékony gyógyszeradagot. A kutatásom során azt vizsgáltuk, hogy a centrális Cushing-szindrómás betegek diagnosztizálásához használt LDDST kortizolértékei és a hatékony trilosztán dózis között van-e kapcsolat. Lineáris regressziós modellt készítettünk, amiben a trilosztán-beadás után 2-5 órával mért céltartományon belüli (postpill) kortizolt tekintettük hatásos terápiának. A szükséges gyógyszeradag ( $y$ ; mg/kg) kiszámítható az LDDST  $t_{0h}$  és  $t_{8h}$  kortizolértékek átlagának ( $x$ ) birtokában a következő képlettel:  $y = 0,0164x + 0,1656$ . Igazolódott, hogy az LDDST  $t_{0h}$  és  $t_{8h}$  kortizolértékek átlaga mintegy 15%-ban határozza meg az első hatékony trilosztán dózist, tehát ez utóbbi – ha nem is túl pontosan – de bizonyos mértékben megbecsülhető a kezelés előtti kortizolszintek alapján.

## 10. Irodalomjegyzék

- [1] Allerton F, Swinbourne F, Barker L, Black V, Kathrani A, Tivers M, Henriques T, Kisielwicz C, Dunning M, Kent A (2018) Gall bladder mucoceles in Border terriers. *J Vet Intern Med* 32(5) 1618-1628: <https://doi.org/10.1111/jvim.15249>
- [2] Archer T (2016) Medical Management of Canine Hyperadrenocorticism. 21<sup>st</sup> American Board of Veterinary Practitioners Symposium, 6-9 October 2016, San Antonio, Texas, USA: <https://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=7549494&pid=16051> & Accessed 9 December 2021.
- [3] Arenas C, Melián C, Pérez-Alenza MD (2013) Evaluation of 2 Trilostane Protocols for the Treatment of Canine Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism: Twice Daily versus Once Daily. *J Vet Intern Med* 27(6) 1478-1485: <https://doi.org/10.1111/jvim.12207>
- [4] Barsanti JA (2012) Genitourinary Infections. In: Greene CE: Infectious diseases of the dog and cat, 4th Edition, Elsevier Inc., St. Louis, pp 1013-1044.
- [5] Behrend E (2015) Section 4 The Adrenal Gland: Chapter 10 Canine Hyperadrenocorticism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JC, Behrend E (eds): Canine and Feline Endocrinology, 4th Edition, Elsevier Inc., St. Louis, pp 377-451.
- [6] Bennaim M, Shiel RE, Forde C, Mooney CT (2018) Evaluation of individual low-dose dexamethasone suppression test patterns in naturally occurring hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med* 32(3) 967-977: <https://doi.org/10.1111/jvim.15079>
- [7] Bermejo CA, Pérez-Alenza D, San José PG, Llauet L, Pérez-Lopez L, Melián C, Feldman EC (2020) Laboratory assessment of trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 34(4) 1413-1422: <https://doi.org/10.1111/jvim.15830>
- [8] Brooks W (2020) Treatment of Pituitary Form of Cushing's Syndrome. *Veterinary Partner*  
<https://veterinarypartner.vin.com/default.aspx?pid=19239&id=4951512> Accessed 9 December 2021.
- [9] Burton S (2011) Frequently Asked Canine and Feline Adrenal and Thyroid Questions at the Atlantic Veterinary College Endocrinology Laboratory. In: Semantic Scholar [https://files.upei.ca/avc/diagnosticservices/AVCDS\\_FAQ\\_Canine-Feline-AdrenalThyroid.pdf](https://files.upei.ca/avc/diagnosticservices/AVCDS_FAQ_Canine-Feline-AdrenalThyroid.pdf) Accessed 25 August 2021.
- [10] Cook A (2019) The Diagnosis of Canine Hyperadrenocorticism. *Today's Vet Pract* 9(1) 44-50:  
<https://mydigitalpublication.com/publication/?m=60565&i=597035&p=2&ver=html5>  
Accessed 25 August 2021.
- [11] Fehér Gy (2000) A belső elválasztású (endocrin) mirigyek, glandulae endocrinae. In: Fehér Gy: A háziállatok funkcionális anatómiája, Mezőgazda Kiadó, Budapest pp 649-656.

[12] Feldman EC, Kass PH (2012) Trilostane Dose versus Body Weight in the Treatment of Naturally Occurring Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in Dogs. *J Vet Intern Med* 26(4) 1078-1080: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00956.x>

[13] Galac S, Reusch CE, Kooistra HS, Rijnberk A (2010) Adrenals. In: Rijnberk A, Kooistra HS (eds): *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats: An Illustrated Text*, 2nd Edition, Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover, pp 93-154.

[14] Gálfi P, Csikó Gy, Jerzsele Á (2014) A glükokortikoidok gyógyszerterápiája. In: *Állatorvosi gyógyszerterápia I, Második, javított kiadás*. Robbie-vet Kft., Budapest pp 246-268.

[15] Golinelli S, de Marco V, Leal RO, Barbarossa A, Anibaldi C, Maietti E, Tardo AM, Galac S, Fracassi F (2021) Comparison of methods to monitor dogs with hypercortisolism treated with trilostane. *J Vet Intern Med* October 2021 <https://doi.org/10.1111/jvim.16269>

[16] Komáromy AM, Abrams KL, Heckenlively JR, Lundy SK, Maggs DJ, Leeth CM, MohanKumar PS, Petersen-Jones SM, Serreze DV, van der Woerd A (2015) Sudden acquired retinal degeneration syndrome (SARDS) – a review and proposed strategies toward a better understanding of pathogenesis, early diagnosis, and therapy. *Vet Ophthalmol* 19(4) 319-331: <https://doi.org/10.1111/vop.12291>

[17] Lehner L, Jakab Cs, Czeibert K (2019) Centrális Cushing-kór műtéti megoldása: hipofízis-mikroadenoma sikeres endoszkópos eltávolítása egy Boxer kutyában. *Magy Állatorvosok Lapja* 141. 289-300.

[18] Lunn KF (2016) Canine Pituitary Dependent Hyperadrenocorticism: Other Treatment Options. 34th Annual Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine, 9-11 June 2016, Denver, Colorado, USA

<https://www.vin.com/doc/?id=7345859> vagy <https://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=7345859&pid=15025&>  
Accessed 9 December 2021.

[19] Macfarlane L, Parkin T, Ramsey I (2016) Pre-trilostane and three-hour post-trilostane cortisol to monitor trilostane therapy in dogs. *Vet Rec* 179(23) 597-606: <https://doi.org/10.1136/vr.103744>

[20] Magdus M, Máthé Á (2019) 11. fejezet: Endokrin eredetű belgyógyászati kórformák: Hypercortisolismus. In: Vörös K, Bende B, Dudás Györki Z, Falus F, Gaál T, Heteyi Cs, Jerzsele Á, Kungl K, Magdus M, Manczur F, Máthé Á, Pápa K, Psáder R, Sterczér Á, Tarpataki N, Vajdovich P, Vizi Zs (eds): *Állatorvosi Belgyógyászat I.: A kutyák és macskák betegségei*. Magyar Állatorvosi Kamara, Budapest, pp 738-744.

[21] Maggiore AD, Nelson R (2014) Canine Hyperadrenocorticism: Challenges Establishing the Diagnosis. *Today's Vet Pract* 4(1) 18-22: <https://mydigitalpublication.com/publication/?m=60565&i=597068&p=20&ver=html5>  
Accessed 25 August 2021.

[22] McGraw AL, Whitley EM, Lee HP, Boothe DM, Behrend EN (2011) Determination of the concentrations of trilostane and ketotrilostane that inhibit ex vivo canine adrenal gland synthesis of cortisol, corticosterone, and aldosterone. *Am J Vet Res* 72(5) 661-665: <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.5.661>

[23] Mooney CT (2008) How to Interpret Tests for Canine Hyperadrenocorticism. 33rd Congress of the World Small Animal Veterinary Association & 14<sup>th</sup> FECAVA, 20-24 August, 2008, Dublin, Ireland

<https://www.vin.com/doc/?id=3866502> Accessed 25 August 2021.

[24] Nagata N, Yuki M (2015) Long-term outcome of myotonia associated with hyperadrenocorticism in 2 dogs. *Can Vet J* 56(9) 931-933

<https://www.researchgate.net/publication/281623083> Long-term outcome of myotonia associated with hyperadrenocorticism in 2 dogs Access 12 November 2021.

[25] Nelson RW (2014) Disorders of the Adrenal Gland. In: Nelson RW, Couto CG: *Small Animal Internal Medicine*, 5th Edition, Elsevier Mosby, St. Louis, pp 824-862.

[26] Pérez-Alenza D, Melián C, 2017 Chapter 306: Hyperadrenocorticism in Dogs. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté É (eds): *The Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8th Edition, Elsevier Inc., St. Louis, pp 4345-4389.

[27] Reusch CE, Feldman EC (1991) Canine Hyperadrenocorticism Due to Adrenocortical Neoplasia. *J Vet Intern Med* 5(3) 3-10: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1991.tb00922.x>

[28] San José PG, Bermejo CA, Alonso-Miguel D, Moral IC, Cuesta-Alvaro P, Pérez-Alenza MD (2020) Prevalence and risk factors associated with systemic hypertension in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 34(3) 1768-1778: <https://doi.org/10.1111/jvim.15841>

[29] San José PG, Bermejo CA, Alonso-Miguel D, Moral IC, Cuesta-Alvaro P, Pérez-Alenza MD (2021) Changes in systolic blood pressure in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism during the first year of trilostane treatment. *J Vet Intern Med* 35(1) 130-141: <https://doi.org/10.1111/jvim.15978>

[30] van Bokhorst KL, Kooistra HS, Boroffka SAEB, Galac S (2019) Concurrent pituitary and adrenocortical lesions on computed tomography imaging in dogs with spontaneous hypercortisolism. *J Vet Intern Med* 33(1) 72-78: <https://doi.org/10.1111/jvim.15378>

[31] Zeugswetter F, Bydzovsky N, Kampner D, Schwendenwein I (2010) Tailored reference limits for urine corticoid:creatinine ratio in dogs to answer distinct clinical questions. *Vet Rec* 167(26) 997-1001

<https://doi.org/10.1136/vr.c4010>

<https://www.researchgate.net/publication/49781449> Tailored reference limits for urine corticoid Creatinine ratio in dogs to answer distinct clinical questions

## 11. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm a közös munkát, a rengeteg segítséget és útmutatást témavezetőmnek, Dr. Máthé Ákosnak!

Köszönet illeti Bajcsayné Fábíán Ibolyát, aki a statisztika elkészítésében segített.

Hálával tartozom közeli hozzátartozóim támogatásáért, türelméért is.



Diplomamunka konzultációs lap állatorvostan hallgatók részére

A hallgató neve: Szög: Dóra

Neptun-kódja: GUS7W1

A témavezető neve és beosztása: Dr. Máthé Alos, egyetemi docens, osztályvezető

Tanszék: Belgyógyászati Tanszék és Klinika

A diplomadolgozat címe: A trilosztán hatékonysága kutyák  
centális Cushing-szindrómájában (2010 - 2020)

Konzultáció - 1. félév

	Időpont			Téma/Témavezető megjegyzése	Témavezető aláírása
	Év	Hó	Nap		
1.	2022	11	04		
2.	2022	11	11		
3.	2022	11	15		
4.					
5.					

Érdemjegy az első félév végén: 5

Konzultáció - 2. félév

	Időpont			Téma/Témavezető megjegyzése	Témavezető aláírása
	Év	Hó	Nap		
1.	2023	01	27		
2.	2023	01	30		
3.	2023	03	14		
4.	2023	03	22		
5.	2023	06	26		

Érdemjegy a második félév végén: 5

A nyomtatvány a hallgatói és a tanszéki ügyintézői aláírás, valamint az átvétel dátuma nélkül nem érvényes. A konzultációs lap a diplomamunka mellékletét képezi!





A diplomamunka - a szakra vonatkozóan - a Tanulmányi- és Vizsgaszabályzatban, valamint az Útmutató a szakdolgozatok/diplomamunkák készítéséhez című mellékletében leírt követelményeknek megfelel.

A diplomamunka befogadható, védésre alkalmasnak találtam.

Hallgató aláírása: *Székely Dóra*

*B. Zsuzsanna*

témavezető aláírása

Tanszéki előadó aláírása: *Katalin-Sóter Anikó* Átvétel dátuma: *2023.11.06.*