



KARDIOONKOLOGIA: OBJAWY SERCOWO- NACZYNIOWE GUZÓW NADNERCZY U PSÓW

Karolina M. Kapturska

Przychodnia Weterynaryjna NeoVet we Wrocławiu

Cardio-oncology: cardiovascular manifestations of adrenal tumors in dogs

Adrenal tumors in dogs, originating from both the cortex and medulla, are rare but clinically significant tumours with hormonal activity leading to overproduction of cortisol, catecholamines, aldosterone or sex hormones, resulting in numerous cardiac complications. This paper discusses the mechanisms by which excessive adrenal hormone secretion impacts the cardiovascular system, with a particular emphasis on the pathophysiology of hypertension, arrhythmias, cardiomyopathy, and cardiogenic shock. Differences in the clinical picture and therapeutic management, depending on the type of tumor and the type of hormones secreted, are also presented. The importance of comprehensive cardiologic and endocrinologic diagnostics in patients with suspected adrenal tumors should be emphasized. Early diagnosis and appropriate preoperative preparation can significantly improve the prognosis and reduce the risk of perioperative complications. An interdisciplinary approach to canine patients, combining elements of cardiology, oncology and veterinary endocrinology, is important in everyday practice.

Keywords: endocrine tumors, cardiovascular complications, cardiooncology.

Guzy nadnerczy stanowią 1-2 % wszystkich nowotworów u psów, a różnicowanie pomiędzy zmianami łagodnymi i złośliwymi jest w tej lokalizacji znacząco utrudnione (1). Wyróżnia się gruczolak i gruczolakoraki kory nadnerczy (ang. adrenocortical carcinoma, ACC), barwiaki chromochłonne (ang. pheochromocytoma, PCC) rdzenia oraz guzy przerzutowe (zwykle niewidoczne makroskopowo, szczególnie chłoniaki i czerniaki) (1). Zmiany rozrostowe dotyczą w głównej mierze kory nadnerczy (80 % przypadków), a zmiany zlokalizowane w ich rdzeniu występują rzadziej (17 %). Część z tych zmian leży u podłoża obserwowanych w pierwszej kolejności objawów

Tabela 1. Mechanizm działania hormonów nadnerczowych na układ krążenia.

Hormon	Miejsce wydzielania	Efekt biologiczny	Objawy kliniczne
Kortyzol	Kora nadnerczy	Retencja sodu i wody, nasilenie produkcji katecholamin (2, 3), uwrażliwienie receptorów adrenergicznych na katecholaminy	Nadciśnienie tętnicze, poliuria, polidypsja
Aldosteron	Kora nadnerczy	Hipernatremia, hipokaliemia	Zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze
Katecholaminy (adrenalina, noradrenalina, dopamina)	Rdzeń nadnerczy	Wzrost oporu obwodowego, efekt inotropowododatni i chronotropowododatni poprzez wpływ na receptory adrenergiczne w naczyniach krwionośnych i sercu	Tachyarytmie, bradyarytmie do bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia, kardiomiopatia katecholaminowa różnego fenotypu (HCM, DCM) (4,5)

klinicznych, a część jest znaleziskiem przypadkowym podczas kontrolnych badań obrazowych, przebiegającym bezobjawowo. Identyfikacja zmiany ogniskowej lub powiększenia nadnerczy (jedno- lub obustronnego) powinna skłonić lekarza do oceny miejscowej inwazyjności, poszukiwania przerzutów odległych, a przede wszystkim ustalenia, czy rozrost jest hormonalnie czynny, a także jakie konkretnie hormony uwalniane są z komórek guza. Potencjalnie guzy te mogą prowadzić do nadprodukcji kortyzolu, katecholamin, aldosteronu (rzadko), hormonów płciowych i prekursorów hormonów steroidowych. Określenie rodzaju produkowanych hormonów pozwala przewidzieć potencjalne konsekwencje ogólnoustrojowe dla danego pacjenta, ustalić wstępne rokowanie, zlecić odpowiednie badania dodatkowe, a także wdrożyć właściwe leczenie. Aktywność hormonalna guzów nadnerczy jest szczególnie istotna w odniesieniu do powikłań dotyczących układu krążenia.

U psich pacjentów z guzami nadnerczy notuje się liczne zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu i uszkodzenie mięśnia sercowego, a rodzaj powikłań jest ściśle skorelowany z rodzajem uwalnianych hormonów (Tabela 1).

Celem artykułu jest omówienie powikłań nowotworów kory i rdzenia nadnerczy dotyczących układu krążenia, a także wskazanie różnic w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym w zależności od charakteru guza.

Nowotwory kory nadnerczy

Nowotwory kory nadnerczy cechują się produkcją kortyzolu (do 20 % klinicznych przypadków hiperkortyzolemii w populacji psów). Najczęściej są to zmiany łagodne, ale ACC jest rzadkim nowotworem złośliwym, który daje przerzuty odległe w blisko połowie przypadków. Objawy kliniczne hiperkortyzolemii obejmują poliurię, polidypsję, wzrost masy ciała oraz zmiany skórne (1, 6). Nawrót objawów po adrenalectomii obserwuje się u około 15 % psów (6-8).

Nadmierna, przewlekła produkcja kortyzolu prowadzi do wielu komplikacji – chorób nerek, zapalenia trzustki, nadciśnienia tętniczego (9-11). W zależności od badań od 20 do nawet 70 % psów z hiperkortyzolemią cierpi na nadciśnienie tętnicze ze średnim ciśnieniem skurczowym wynoszącym blisko 185 mmHg (6, 9, 10). Znacznie wyższy odsetek psów, bo aż 68 % wykazuje symetryczne pogrubienie ścian lewej komory w badaniu echokardiograficznym, niezależnie, czy jest to forma przysadkowa, czy nadnerczowa zespołu Cushinga (9). Poza pogrubieniem mięśnia sercowego u części pacjentów odnotowano zaburzenia relaksacji lewej komory (stosunek fali E/A w napływie mitralnym < 1,0), czego nie stwierdzano w przypadku psów zdrowych w grupie kontrolnej (9). U części pacjentów obserwowano również dynamiczne zawężanie drogi odpływu z lewej komory. Za przyczynę opisywanych zmian w strukturze i funkcji lewej komory odpowiada częściowo nadciśnienie

systemowe, choć obecnie uważa się że kortyzol wywiera bezpośredni wpływ na kardiomiocyty, wywołując hipertrofię i włóknienie mięśnia sercowego (9, 12). Ponadto przerost mięśnia sercowego może być odwracalny przy optymalnej terapii objawowej (9).

Należy wziąć pod uwagę, że ektopowa produkcja ACTH w przypadku innych nowotworów nabłonkowych (płuc czy guzów neuroendokrynych) była opisywana jako zespół Cushinga ACTH-zależny w medycynie człowieka (6,13). Zaburzenie to definiowane jest jako ektopowy zespół Cushinga (ang. Ectopic Cushing's Syndrome, ECS) i opisuje sytuację, w której w przypadku raka drobnokomórkowego płuc, rakowiakach oskrzeli, rakach trzustki, tarczycy, czy w przypadku PCC dochodzi do produkcji hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), prekursorów tegoż hormonu lub kortykoliberyny (ang. corticotropin releasing hormone, CRH) poza przysadką mózgową (14-17). U psów takie zjawisko opisywano w przypadkach raka wątroby i guzów neuroendokrynych (14,18-20).

Guzy kory nadnerczy wydzielające mineralokortykoidy (hiperaldosteronizm)

W przypadku nadprodukcji przez guz nadnercza jedynie aldosteronu klinicznie obserwuje się hipostenurię, zaburzenia elektrolitowe (nadmiar aldosteronu prowadzi do retencji sodu i utraty potasu) i nadciśnienie systemowe (6). Zmiany te są rzadkie u psów, częściej dotyczą kotów, u których stwierdza się niekiedy zespół Conna: osłabienie mięśni, hipokaliemię, nadciśnienie z następowym uszkodzeniem organów docelowych, w tym narządu wzroku. Terapia objawowa hiperaldosteronizmu obejmuje podawanie spironolaktonu (antagonista aldosteronu) oraz amlodypiny (bloker kanałów wapniowych) w celu stabilizacji zaburzeń wodno-elektrolitowych i normalizacji ciśnienia tętniczego krwi (6). U pacjentów, u których podejrzewa się wznowę po skutecznej adrenalectomii niezbędne jest oznaczenie jonogramu, pomiar ciśnienia tętniczego krwi i test stymulacji ACTH w celu potwierdzenia diagnozy – bardzo często występuje hipokaliemia, hipernatremia i nadciśnienie (6). Wznowy odległe nie są częste, niemniej mogą wystąpić zmiany ogniskowe w obrębie mięszu wątroby oraz limfadenopatia regionalna (6). Możliwe jest, że wznowa związana będzie z nadprodukcją

innych hormonów, takich jak androgeny, estradiol i progesteron, a niekiedy aldosteronu (6). Wtórnie może to prowadzić do przerostu prostaty, co jest nietypową patologią u psów kastrowanych.

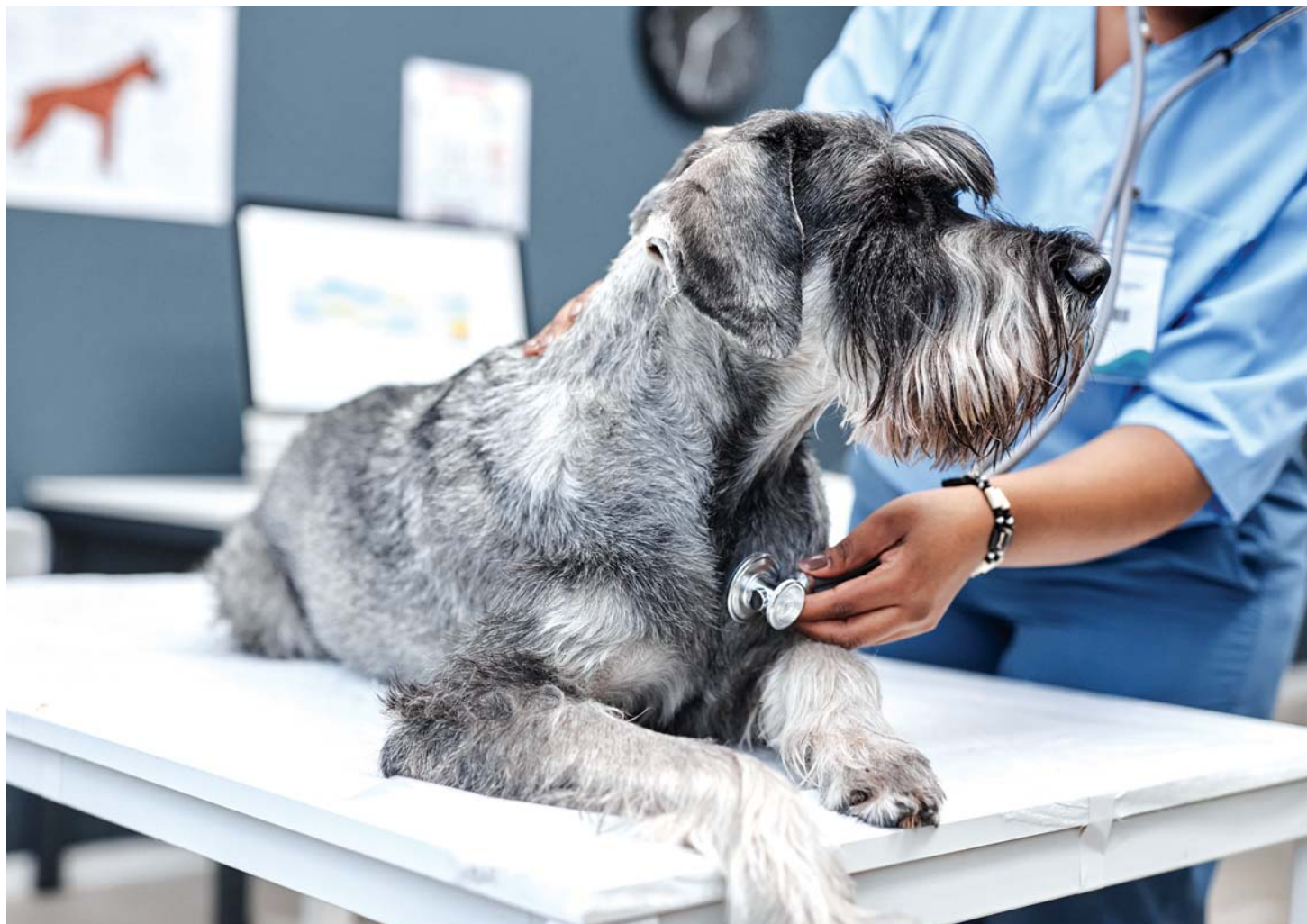
Nowotwory rdzenia nadnerczy

Nowotwory rdzenia nadnerczy u psów i kotów występują rzadziej i zwykle uznawane są za zmiany złośliwe, dające przerzuty odległe blisko w połowie przypadków. Zdecydowanie częściej niż raki, czy gruczolakoraki kory naciekają okoliczne naczynia krwionośne (inwazja miejscowa) (21). Przerzuty odległe do wątroby, płuc, śledziony, nerek i kości notowano w blisko jednej czwartej przypadków PCC u psów (4, 22-24), a odsetek ten wzrasta do jednej trzeciej w przypadku badań opartych o badania *post mortem* (4, 25). Utrudnieniem diagnostycznym jest fakt, że produkcja katecholamin przez PCC (dominujący typ histologiczny w tej lokalizacji) jest epizodyczna, stąd też objawy kliniczne nie występują stale ani w jednakowym nasileniu. Komórki chromochłonne produkują adrenalinę, noradrenalinę i dopaminę, za unieczynnienie których odpowiada katechol-O-metylotransferaza (ang. catechol-O-methyltransferase, COMT). Dzięki rozkładowi czynnych cząsteczek enzymów powstają normetanefryna i metanefryna, których stężenia można oznaczyć w mroźnym osoczu jako element nieinwazyjnej diagnostyki aktywności hormonalnej guzów nadnerczy. Wartości referencyjne zostały określone dla psów i wynoszą odpowiednio dla normetanefryny (wolna normetanefryna, ang. free normetanephrine, fNMN) 1,59-4,17 nmol/L oraz 0,68-3,08 nmol/L dla metanefryny (wolna metanefryna, ang. free metanephrine, fMN) (21,26). Kolejnym przydatnym testem przesiewowym jest oznaczenie stężenia metanefryny do kreatyniny w moczu (wartości referencyjne w zakresie od 46 do 255 nmol/mmol) (6). Wyższą czułość wykazuje jednak oznaczenie stosunku normetanefryny do kreatyniny niż metanefryny, adrenaliny czy noradrenaliny do kreatyniny w moczu u psów z PCC (2,27). Nadprodukcja katecholamin może prowadzić do zaburzonej gospodarki glukozy i w efekcie doprowadzić do cukrzycy u pacjentów z PCC (21, 28). U psów problem ten może dotyczyć nawet co drugiego pacjenta. Katecholaminy hamują wydzielanie insuliny i nasilają zjawisko insulinooporności (21, 29).

PCC należą do grupy nowotworów określanych w literaturze anglojęzycznej

jako apudoma (Amine Precursor Uptake Decarboxylase cells, APUD), gdyż mają zdolność wyłapywania prekursorów aminowych, które w procesie dekarboksylacji konwertowane są do peptydów o różnych funkcjach biologicznych. Najczęściej guzy te lokalizują się w trzustce (insulinoma, glukagonoma) lub rdzeniu nadnerczy właśnie jako PCC, choć mogą czasami występować w jelitach bądź płucach (20). W ostatnim czasie opisano przypadek zespołu Cushinga na tle hormonalnie czynnego guza krezki okrężnicy bez przerzutów odległych o średnicy ponad 5 cm wytwarzającego ACTH, wtórnie prowadząc do hiperkortyzolemii (20). W każdym przypadku obustronnej hiperplazji nadnerczy przy braku zmian w przysadce mózgowej należy poszukiwać źródła ektopowej produkcji ACTH.

Do ras predysponowanych do PCC należą terriery, w szczególności Irish soft coated wheaten terrier, wyżeł niemiecki krótkowłosa i sznauce miniaturowy (30). Chorują zwykle psy w wieku średnim i starszym, bez predyspozycji płciowej. Najczęściej wyrzutowi adrenaliny i noradrenaliny towarzyszą zaburzenia rytmu, tachykardia i nadciśnienie dzięki oddziaływaniu z receptorami adrenergicznymi w licznych tkankach docelowych (Tab. 1). Opisano również przypadek psa z atypowym zespołem Cushinga i cukrzycą na tle PCC. Wśród przyczyn atypowego zespołu Cushinga należy wymienić ektopową nadprodukcję ACTH oraz współwystępowanie guza nadnercza nie produkującego kortyzolu (21). W takim przypadku zastosowane leczenie objawowe w pierwszej kolejności miało na celu regulację nadciśnienia i cukrzycy (21). W opisywanym przypadku podano hydralazynę z uwagi na ryzyko rozwoju powikłań dotyczących równowagi wodno-elektrolitowej, w szczególności hiperkaliemii (21). Fenoksybenzamina jest nieselektywnym antagonistą receptorów alfa-adrenergicznych (alfa 1 i alfa 2) i jest podawana w celu kontroli nadciśnienia i zwiększenia tolerancji glukozy na kilka tygodni przed leczeniem chirurgicznym, co skutecznie zmniejsza odsetek śmiertelności okołozabiegowej u psów (21, 31). Do działań niepożądanych należą niedociśnienie, *miosis*, tachykardia (21, 32). Najnowsze badania retrospektywne podważają jednak konieczność zastosowania blokady farmakologicznej receptorów alfa adrenergicznych przed zabiegiem adrenalectomii, dowodząc, że takie postępowanie nie zwiększa istotnie przeżywalności (33). Co ciekawe, wyniki badań Willette i wsp. (2024) sugerują, że



terapia przygotowująca z wykorzystaniem fenoksybenzaminy może nawet sprzyjać powikłaniom kardiogenym w okresie okołozabiegowym (34). Dotąd nie rozstrzygnięto zatem, czy takie przygotowanie jest konieczne, a co istotne, czy nie jest szkodliwe – wymaga to dalszych badań randomizowanych, prospektywnych na dużej grupie badawczej. Niemniej wiadomo z pewnością, że zabieg obarczony jest dużym ryzykiem powikłań, a epizody nadciśnienia występują częściej (87 % operowanych psów) niż zaburzenia rytmu (30 %) (33). Ogólny czas przeżycia psów po resekcji PCC wynosił ponad 3 lata z odsetkiem wznowy miejscowej lub przerzutów odległych nie wyższym niż 20 % (33). Dodatkowo warto wziąć pod uwagę rodzaj wykonywanej procedury i czas jej trwania, gdyż guzy do 5 cm średnicy bez naciekania na żyłę główną doogonową mogą być operowane laparoskopowo, a otwarta adrenalectomia wskazana jest w każdym przypadku wzrostu o charakterze naciekowym (2, 35-37). W przypadkach nieoperacyjnych leczeniem z wyboru jest stosowanie fenoksybenzaminy.

PCC cechują się przebiegiem subklinicznym lub występowaniem niespecyficznych objawów u ludzi, takich jak przemijające bóle głowy, pocenie się, palpacje, napady lękowe czy napady duszności, które są trudne do wykrycia u zwierząt towarzyszących. U psów najczęściej wyraźnie widoczne są poliuria, polidypsja i apatia (21). Dodatkowo występują objawy niespecyficzne, takie jak osłabienie, omdlenia czy zaburzenia neurologiczne (38). Ogółem zachowanie biologiczne PCC jest bardziej agresywne u psów niż w przypadku człowieka (21, 23).

Uwalnianie katecholamin może być stymulowane przez zmiany postawy ciała, wysiłek, stres, uraz czy ból, jak również przez pokarmy bogate w tyraminę (sery, piwo, wino), niektóre leki (leki trójcykliczne antydepresyjne, anestetyczne czy fenotiazynę) (39). Szczególnie istotne jest zwrócenie uwagi na leki o zdolności do uwalniania histaminy (morfina czy doksorubicyna(!)) oraz leki wpływające na układ nerwowy – ketamina, efedryna i metoklopramid (40). Epizody nadciśnienia mogą występować parę razy w ciągu dnia lub kilka razy w miesiącu,

a trwają od kilku minut do ponad godziny (23, 23, 39).

Brak nadciśnienia nie wyklucza obecności PCC, gdyż objaw ten rozwija się u 43 % psów z PCC (23, 41). Powikłania kardiologiczne stwierdzono u 14,5 % psów w postaci fenotypu kardiomiopatii przerostowej (badanie echokardiograficzne) i/lub degeneracji mięśnia sercowego z ogniskami martwicy (badanie histopatologiczne) (41). Wskutek nadmiaru katecholamin krążących we krwi może dojść do zapalenia, przerostu koncentrycznego, martwicy oraz włóknienia mięśnia sercowego (41-43). Patofizjologia zjawiska opiera się na wywołanym przez adrenalinę i noradrenalinę (a także inne biologicznie czynne cząsteczki sygnałowe) skurczu naczyń wieńcowych skutkującym niedokrwieniem, a wtórnie niedotlenieniem kardiomiocytów z nieodwracalnym ich uszkodzeniem (41, 44). Istotnym aspektem patofizjologii PCC dotyczącej układu krążenia jest nadciśnienie – przewlekłe przeciążenie ciśnieniowe wywołuje przerost koncentryczny lewej komory. Ponadto u ludzi opisywano również przypadki PCC z powikła-

niami w postaci kardiomiopatii rozstrzeniowej i tachykardiomiopatii (41, 45-47).

Leczenie z wyboru polega na zastosowaniu fenoksybenzaminy, doksazosyny z dodatkiem lub bez blokerów kanałów wapniowych (39). Leki z grupy beta-blokerów nigdy nie powinny być pierwszym wyborem z uwagi na ryzyko wtórnej nadmiernej stymulacji receptorów alfa-adrenergicznych i skutkować wzrostem ciśnienia tętniczego krwi. Możliwe jest zastosowanie labetalolu – nieselektywnego leku adrenolitycznego o aktywności inhibitora receptorów alfa i beta adrenergicznych (38).

Paraganglioma, chemodectoma

Drugim nowotworem wywodzącym się z komórek chromochłonnych jest przyzwójak (ang. paraganglioma, PGL), u psów najczęściej endokrynologicznie cichy. Przyzwójaki mogą rozwijać się ze splotów nerwowych układu współczulnego, jak i przywspółczulnego. W medycynie człowieka obserwuje się aktywność hormonalną w przypadku PGL, szczególnie rozwijających się na terenie klatki piersiowej, jamy brzusznej i jamy miednicy, nadprodukcję noradrenaliny, podczas gdy zmiany zlokalizowane w okolicy głowy i szyi są często biochemicznie nieaktywne (2,48). PGL mają niski potencjał rozwoju przerzutów odległych nie przekraczający 10 % przypadków, choć uważa się, że te zlokalizowane w rozwidleniu tętnicy szyjnej wykazują wyższą złośliwość kliniczną. Blisko 70 % psów z guzem rozwidlenia tętnicy szyjnej ma jednocześnie PGL u podstawy serca (49). Ogólnie u psów PGL są rzadkimi nowotworami nie przekraczającymi 0,2 % wszystkich zmian rozrostowych występujących u tego gatunku (2, 50). Predysponowane są psy ras brachycefalicznych – bokserzy, boston teriery, bullmastify i psy rasy chow-chow, a ryzyko występowania PGL jest blisko czterokrotnie wyższe u kastrowanych suk, niż u samców z zachowaną aktywnością układu rozrodczego (49). W ocenie stopnia złośliwości PGL pomocne są barwienia immunohistochemiczne, w szczególności S-100 i chromogranina A (50).

Powikłania kardiologiczne guzów rdzenia nadnerczy

Sztorm katecholaminowy to ostry, gwałtowny i niekontrolowany wzrost aktywności układu współczulnego, w którym dochodzi do wyrzutu katecholamin skutkującego zaburzeniami hemodynamicznymi

Tabela 2. Uproszczona charakterystyka receptorów adrenergicznych i ich funkcji (39).

Alfa 1	Receptor postsynaptyczny	Skurcz mięśni gładkich i naczyń krwionośnych
Alfa 2	Receptor presynaptyczny	Hamuje uwalnianie norepinefryny
Beta 1	Receptor postsynaptyczny	Efekt inotropowo- i chronotropowoodatni, stymuluje uwalnianie reniny i lipolizę
Beta 2		Rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli, naczyń krwionośnych i macicy, stymuluje glikogenolizę i uwalnianie norepinefryny
Beta 3		Lipoliza
Dopaminowy 1	Postsynaptyczny	Rozkurcz naczyń i łożyska naczyniowego
Dopaminowy 2	Presynaptyczny	Hamuje uwalnianie norepinefryny

nymi (tachykardia, nadciśnienie, arytmie, hipertermia) i metabolicznymi (niewydolność wielonarządowa) ze zgonem włącznie (40). Takie zjawisko może zostać wywołane jatrogennie, np. przy próbach wykonania biopsji guza. Konieczny jest uważny monitoring anestezjologiczny, by w porę zareagować na wyrzut katecholamin i następujący po nim skok ciśnienia tętniczego mogący skutkować uszkodzeniem narządów docelowych (mózg, nerki, siatkówka oka). Jednym z podstawowych objawów przełomu nadciśnieniowego u ludzi jest ostry obrzęk płuc, który odnotowano również u psa z barwiakiem chromochłonnym (40). Nagły wzrost stężenia katecholamin w surowicy krwi może wywołać zwiększenie ciśnienia włośniczkowego w obrębie krążenia płucnego wtórnie do rozległego skurczu naczyń oraz zwiększyć przepuszczalność śródbłonna, prowadząc do przesączania płynów z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni zewnątrznaczyniowej (tkanki śródmiąższowej i pęcherzyków płucnych). Obraz radiograficzny obrzęku w przebiegu kryzysu nadciśnieniowego jest tożsamy z obrazem neurogennego obrzęku płuc. Błede błony śluzowe, ciśnienie skurczowe powyżej 200 mmHg i saturacja w zakresie 70-80 % sugerowały w tym przypadku przełom nadciśnieniowy – zastosowano dożylnie acepromazyne (aktywność inhibitora receptorów alfa1 adrenergicznych) co 4 godziny i tlenoterapię. Pacjenta poddano znieczuleniu dożylnemu przy pomocy propofolu i butorfanolu, a następnie znieczuleniu wziewnemu z wykorzystaniem izofluranu. W związku z rozpoznaniem obrzęku płuc podano furosemid

w dawce 1 mg/kg dożylnie wraz z krystaloidami hipotonicznymi w dawce 1 ml/kg/godz. Dodatkowo profilaktycznie zastosowano cefazolinę dożylnie (40).

Zaburzenia rytmu

W medycynie człowieka 50-70 % pacjentów z PCC doświadcza zaburzeń rytmu, w głównej mierze tachykardii zatokowej, migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków, a także migotania komór, tachykardii w mechanizmie reentry, a nawet asystolii komorowej (39). W stanach nagłych leczeniem z wyboru są beta-blokery, jednak istotna jest stabilizacja ciśnienia przy użyciu leków o działaniu alfa-adrenolitycznym. W przypadku arytmii komorowych lekiem z wyboru jest lidokaina. W medycynie człowieka wykorzystywane są blokery receptorów alfa i beta adrenergicznych, kaptopril i blokery kanałów wapniowych (41, 51).

U psów z PCC najczęściej notuje się przedwczesne pobudzenia nadkomorowe oraz przedwczesne pobudzenia komorowe i tachykardię. Nierzadko obserwuje się zaburzenia przewodzenia wtórne do włóknienia i niedokrwienia mięśnia sercowego. Opisywano przypadki rytmu idiowentrikularnego, przedwczesne komorowe i nadkomorowe pobudzenia, jak również blok przedsionkowo-komorowy III stopnia (4,4,22). Dodatkowo w badaniu histopatologicznym obserwowano arteriosklerozę i przerost warstwy mięśniowej naczyń w obrębie serca (41). Katecholaminy i ich metabolity wykazują bezpośrednie działanie kardiotoksyczne (4, 51).

Hipotensja i wstrząs kardiogeny u pacjentów z PCC

Kolejnym ważnym, choć bardzo rzadkim powikłaniem u ludzi występującym maksymalnie w 2 % przypadków PCC, jest epizod spadku ciśnienia, a nawet wystąpienia wstrząsu kardiogenego (39, 52). Do objawów zalicza się ból jamy brzusznej, sinicę, obrzęk płuc, rozszerzenie źrenic, osłabienie, hiperglikemię i leukocytozę. Mechanizm tego zjawiska nie jest do końca wyjaśniony – podejrzewa się, że wpływ ma stosunkowo silniejszy efekt adrenaliny na receptory beta-adrenergiczne oraz spadek objętości krwi krążącej w fazie wyrzutu katecholamin (39, 53, 54). Spadek ekspresji receptorów beta w mięśniu sercowym przy stale podwyższonym stężeniu adrenaliny wpływa dodatkowo inotropowo ujemnie, obniżając frakcję wyrzutową (39, 55).

Wstrząs w przypadku psów z PCC może mieć różne podłoża, m.in. występowanie zatoru w świetle dużych naczyń czy nacisk z zewnątrz na ścianę jam serca (efekt masy), co prowadzi do obstrukcji w przepływie krwi i następowej dysfunkcji układu krążenia będącej bezpośrednim zagrożeniem życia (56). Zatorowość w przypadku PCC dotyczy głównie żyły głównej doogonowej i może występować nawet u połowy psich pacjentów (56-58). W ciężkich przypadkach obstrukcja napływu prawokomorowego może doprowadzić do wstrząsu naczyniopochodnego (56).

Kardiomiopatia indukowana katecholaminami

Skurcz naczyń krwionośnych zaopatrujących serce prowadzi do jego niedokrwienia mogącego skutkować kardiomiopatią (przerostową, rozstrzeniową lub typu Takotsubo) lub zapaleniem mięśnia sercowego. Uszkodzenie kardiomiocytów może być bezpośrednie, przez działanie katecholamin na receptory beta 1 i przesładowanie jonami wapnia lub pośrednie przez produkcję wolnych rodników tlenowych, mających potencjał uszkadzający wobec makrocząstek w kardiomiocytach. Spada liczba aktywnych, zdolnych do skurczu jednostek kurczliwych, a lokalna martwica rozpoczyna kaskadę reakcji zapalnej organizmu skutkującej naciekiem neutrofilii, włóknieniem i nieodwracalnymi zmianami histologicznymi (22, 39, 51). Histopatologicznie obserwuje się ogniska degeneracji kardiomiocytów, włóknienia i martwicy skrzepowej (56). Postępowanie w takich przy-

padkach obejmuje wprowadzenie terapii objawowej do czasu usunięcia guza, a tym samym eliminacji przyczyny pierwotnej obserwowanych zaburzeń. Klinicznie może wystąpić również zaciskające zapalenie worka osierdziowego na tle zapalenia naczyń z wysiękiem do jamy osierdza i cechami tamponady (22). Leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń jako zespół paranowotworowy był opisywany u ludzi, częściej w przypadkach nowotworów hematopoetycznych niż guzów litych (22, 59, 60). Nadmiar katecholamin prowadzi do wzrostu stężenia markerów zapalenia – białek ostrej fazy, cytokin prozapalnych – doprowadzając do zapalenia wielosuwrowiczego (w tym zapalenia osierdza) i gorączki (22, 61).

Przewlekłe pobudzenie receptorów beta 1 adrenergicznych zlokalizowanych w węzłach zatokowo-przedsionkowym i przedsionkowo-komorowym wywiera efekt inotropowo- i chronotropowoodatni. Desensytyzacja tych samych receptorów i wywołany katecholaminami napływ jonów wapnia do kardiomiocytów przyczyniają się do dekompensacji funkcjonowania układu krążenia i jego niewydolności (22, 62).

U psa z encefalopatią nadciśnieniową wtórną do PCC opisano przerost koncentryczny lewej komory z poszerzeniem aorty, niedomykalnością zastawek półksiężycowatych aorty, jako ciężką kardiomiopatię nadciśnieniową (38). Każdy pies z PCC powinien zostać poddany pełnej diagnostyce kardiologicznej, włączając pomiar ciśnienia tętniczego krwi, badanie elektrokardiograficzne oraz echokardiograficzne, gdyż blisko 15 % z nich wykazuje poważne patologie dotyczące układu krążenia (41). Przy odpowiednim leczeniu zmiany te mogą być odwracalne, co obserwuje się u ludzi.

Możliwe jest występowanie PCC w sercu – wywodzi się on z komórek chromochłonnych obecnych fizjologicznie w przywójach współczulnego układu nerwowego. Objawy kliniczne uzależnione są od rozmiaru guza oraz jego wpływu na otaczające tkanki – od braku objawów klinicznych przez zaburzenia rytmu do niewydolności serca. W tej lokalizacji PCC pierwotne lub przerzuty z nadnerczy są szczególnie trudne w diagnostyce i często wymagają zastosowania zaawansowanych metod diagnostycznych (rezonans magnetyczny).

Rozwarstwienie aorty

U ludzi, jak i zwierząt domowych rozwarstwienie aorty to rzadko spotykana pato-

logia. Opisano jedynie kilka takich przypadków w medycynie człowieka i choć teoretycznie możliwe jest leczenie chirurgiczne – nie jest to rozpowszechniona praktyka w chirurgii małych zwierząt, a dostęp do leczenia jest istotnie ograniczony.

Ektopowy zespół Cushinga

Niedawno opisano przypadek pacjenta z objawami poliurii, polidypsji, zwiększenia obwodu powłok brzusznych i ropnego zapalenia skóry. Potwierdzono nadprodukcję kortyzolu w teście przesiewowym stosunku kortyzolu do kreatyniny w moczu, niemniej pacjent miał również podwyższone stężenie metanefryny i normetanefryny, co sugeruje PCC, który został potwierdzony w badaniach immunohistochemicznych po resekcji guza (14). Kryteria diagnostyczne w rozpoznaniu PCC wydzielające ACTH obejmują: kliniczne i laboratoryjne objawy hiperkortyzolemii, wzrost stężenia ACTH w surowicy krwi, biochemiczne lub obrazowe podejrzenie PCC i eliminacja objawów klinicznych po usunięciu zajętego nadnercza wraz z szybkim powrotem stężenia ACTH do wartości referencyjnych po zabiegu. W takich przypadkach, podobnie jak w klasycznej nadczynności kory nadnerczy, wycofanie objawów klinicznych hiperkortyzolemii możliwe jest przy zastosowaniu leczenia trilostanem (14). Dodatkowo należy pamiętać, że w przypadku ECS wynik testu hamowania wysoką dawką deksametazonu może być zafałszowany, z powodu już występującej inhibicji osi nadnerczowej (zgodnie z patofizjologią choroby podstawowej) (14).

Zespół MEN

Termin mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza (ang. multiple endocrine neoplasia, MEN) odnosi się do grupy wrodzonych zaburzeń charakteryzujących się rozwojem licznych guzów o aktywności hormonalnej. U ludzi funkcjonuje kilka typów MEN z konkretnymi mutacjami leżącymi u podłoża obserwowanych klinicznie zaburzeń, w tym typów histologicznych nowotworów – i tak np. MEN2 związany jest z ciągłą nadmierną produkcją adrenaliny i często towarzyszy mu nadciśnienie, gdyż większość pacjentów rozwija PCC. Jak dotąd nie poznano wszystkich mutacji genetycznych leżących u podłoża zespołów MEN, niemniej u ludzi z PGL obecność mutacji w genie SDHD

Tabela 3. Krótka charakterystyka zespołów MEN u ludzi. W przypadku dziedzicznych zespołów MEN typu 2 obustronne PCC występują w 50–80 % przypadków, podczas gdy u psów obustronne PCC nadnerczy występują jedynie w 10 % przypadków (2, 58, 63, 64).

	MEN1	MEN2A	MEN2B	FMTc
Nazwa alternatywna	Zespół Wermera	Zespół Sipple'a	Zespół Wagenmanna-Froboese'a	brak
Nowotwory trzustki	Gastrinoma, insulinoma, VIPoma, glukagonoma, PPoma			
Gruzołaki przysadki	66 %			
Naczyniakowłókniak	64 %			
Tłuszczak	17 %			
Hiperplazja przytarczyc	90 %	50 %		
Rak tarczycy		100 %	85 %	100 %
Barwiak chromochłonny		>33 %	50 %	
Budowa ciała charakterystyczna dla zespołu Marfana			80 %	
Nerwiak (neuroma) błon śluzowych			100 %	

warunkuje wyższe ryzyko rozwoju przerzutów odległych, a obecność tej samej mutacji u psów predysponuje do rozwoju zarówno PGL, jak i PCC (50, 65, 66). Najczęściej w onkologii weterynaryjnej identyfikowane są nowotwory endokrynne wywodzące się z nadnerczy, tarczycy lub trzustki (50, 67). Choć doniesienia o przypadkach zespołów MEN u psów i kotów są rzadkie, około połowa psów z PCC ma dodatkowe zmiany o charakterze nowotworowym, np. guzy przysadki, przytarczyc, tarczycy, trzustki oraz inne – poza układem wydzielania wewnętrznego, np. naczyniakomięsaki czy chłoniaki (2, 23, 24, 68–71). Niedawno opisano również dwa przypadki MEN-podobnych zaburzeń u dwóch psów rasy bokser – u 10-letniego samca (guz podstawy serca – PGL + rak tarczycy + Leydigoma prawego jądra + hiperplazja prawego nadnercza) oraz 12-letniej samicy (PGL rozwidlenia tętnicy szyjnej + rak tarczycy + rak trzustki) (50). W jednym z badań oceniono częstość występowania różnych guzów endokrynnych u psów na 2,1 % – z pewną predyspozycją u West highland white terrierów, pudli i golden retrieverów (72). Nie stwierdzono predyspozycji płciowej.

Choć przypadki MEN-podobne identyfikowane w populacji psów różnią się nieco od klasyfikacji tych zmian funkcjonującej w onkologii człowieka, wydaje się że mogą być nawet częstsze u psów niż u ludzi. Najczęściej dotyczą nadnerczy, jąder, przysadki i trzustki oraz przyzwojaków występujących u podstawy serca lub w rozwidleniu tętnic szyjnych (72). Należy pamiętać, że często bez potwierdzenia badaniem pośmiertnym nie mamy pewności, czy u danego pacjenta występuje guz nadnercza. Nawet ocena metodą rezonansu magnetycznego nie pozwala zidentyfikować wszystkich guzów, a takie rozpoznanie możliwe jest dopiero po wnikliwym badaniu histopatologicznym (72, 73). Dodatkowo, pomimo że dotychczas uważało się PGL u psów za endokrynologicznie ciche, badanie sprzed roku (listopad 2024 r.) pokazuje, że PGL rozwidlenia tętnicy szyjnej mogą również być aktywne hormonalnie i wydzielać adrenalinę, noradrenalinę i dopaminę dające dokładnie te same objawy kliniczne, co PCC nadnerczy (49).

Guzy nieczynne hormonalnie nie wywierają bezpośredniego wpływu na układ krążenia – jedynie poprzez efekt masy

mogą prowadzić do ucisku na naczynia krwionośne i wtórnej zakrzepicy.

Podsumowanie

Nowotwory nadnerczy wywierają liczne efekty uboczne związane z bezpośrednim wpływem produkowanych przez nie hormonów na układ sercowo-naczyniowy. W diagnostyce istotne jest zebranie szczegółowego wywiadu z opiekunami psa, wnikliwe badanie kliniczne ze szczególnym uwzględnieniem osłuchiwania serca i płuc oraz oceny tętna. Niezbędnym elementem diagnostyki jest pomiar ciśnienia tętniczego krwi, oznaczenie jonogramu, stężenia kortyzolu, normetanefryny i metanefryny w surowicy krwi, badanie moczu (w szczególności oznaczenie stosunku normetanefryny i/lub kortyzolu do kreatyniny) oraz wykonanie niezbędnych testów czynnościowych (test hamowania niską dawką deksametazonu). Ważnym elementem oceny pacjentów z guzami nadnerczy są badania obrazowe – podstawowe badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i radiograficzne klatki piersiowej, często wymagające rozszerzenia o bardziej dokładne badanie metodą tomografii komputerowej w celu dokładnej oceny rozległości zmiany pierwotnej i potwierdzenia, tudzież wykluczenia obecności przerzutów odległych (przygotowanie do adrenalektomii). Rozumiejąc patofizjologię guzów aktywnych hormonalnie, a także efektów biologicznych poszczególnych hormonów uwalnianych przez nadnercza, oczywista wydaje się konieczność wnikliwej oceny układu krążenia w badaniu echokardiograficznym uzupełnionym o badanie elektrokardiograficzne. Dzięki dobrze przeprowadzonej diagnostyce lekarze mogą odpowiednio przygotować pacjentów do zabiegu chirurgicznego poprzez stabilizację nadciśnienia czy eliminację innych objawów klinicznych o istotnym negatywnym wpływie na jakość życia chorych psów. Specjaliści z zakresu kardiologii winni uwzględnić w diagnostyce różnicowej psich pacjentów z nadciśnieniem i zaburzeniami rytmu serca nowotwory nadnerczy, a przed podjęciem inwazyjnych procedur terapeutycznych (przykładowo implantacja stymulatora serca) zalecić dodatkowe badania, takie jak USG jamy brzusznej i RTG klatki piersiowej, szczególnie u psów w starszym wieku. Adrenalektomia nie jest zabiegiem prostym ani pozbawionym ryzyka okołoperacyjnego, niemniej jako jedyne postępowanie zapewnia długi czas remisji bez konieczności długotrwałej

Tabela 4. Farmakoterapia powikłań kardiologicznych u psów i kotów z nowotworami nadnerczy.

Substancja czynna	Aktywność	Działania niepożądane	Dawka
Acepromazyna	Antagonista receptorów alfa adrenergicznych, rozszerza naczynia krwionośne	Uspokojenie, neurolepsja, objawy pozapiramidowe, wzmożone napięcie n. błędnego (szczególnie u ras brachycefalicznych), hipotensja	0,025 – 0,1 mg/kg <i>i.m.</i> , <i>i.v.</i>
Amlodypina	Bloker kanałów wapniowych, rozszerza naczynia krwionośne i łagodzi przebieg zapalenia mięśnia sercowego (74)	Hipotensja, bradykardia, przerost dziąseł	0,2 – 0,4 mg/kg m.c. co 24 godz., <i>p.o.</i>
Doksazosyna	Antagonista receptorów alfa 1 adrenergicznych (postsynaptyczny), rozszerzenie naczyń krwionośnych	Hipotensja	0,5 – 1,0 mg/kg masy ciała co 24 godz., <i>p.o.</i>
Fenoksybenzamina	Nieselektywny antagonist receptorów alfa 1 i 2 adrenergicznych, silny i długodziałający	Hipotensja	0,25 mg/kg co 8-12 godz. lub 0,5 mg/kg co 24 godz. lub 0,6 mg/kg m.c. co 12 godz. <i>p.o.</i>
Hydralazyna	Nieznany mechanizm działania – rozszerza naczynia krwionośne, może pobudzać uwalnianie tlenu azotu	Hipotensja, tachykardia, spadek pojemności minutowej serca, aktywacja osi renina-angiotensyna-aldosteron	0,5 mg/kg do 2 mg/kg co 12 godz. <i>p.o.</i>
Irbesartan	Rozszerza naczynia krwionośne, antagonist receptoru angiotensynowego (AT II), przy braku tolerancji ACEI	Hipotensja przy przedawkowaniu, zaburzenia elektrolitowe	Ekstrapolowane z medycyny człowieka, brak badań potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność u psów, potencjalnie 30-60 mg/kg co 12 godz. <i>p.o.</i>
Kaptopril	Inhibitor konwertazy angiotensyny – rozszerza naczynia krwionośne, zmiatacz wolnych rodników, nasila syntezę kinin i prostaglandyn	Hipotensja, azotemia, anoreksja, działanie teratogenne	0,5-2 mg/kg co 8-12 godz. <i>p.o.</i>
Klopidogrel	Hamuje aktywację płytek krwi zależną od difosforanu adenozyliny (ADP)	Spontaniczne krwawienia	0,5-1 mg/kg m.c. co 24 godz. <i>p.o.</i> (czasami dawka nasycająca 2-4 mg/kg zredukowana po kilku dniach)
Labetalol	Nieselektywny lek adrenolityczny wykazujący hamowanie receptorów alfa 1, beta 1 i beta 2 adrenergicznych, rozszerza naczynia, obniża ciśnienie tętnicze	Hipotensja	0,2-0,4 mg/kg <i>i.v.</i> , okołooperacyjnie (75)
Spirololakton	Diuretyk oszczędzający potas, konkurencyjnie hamuje działanie aldosteronu, antagonist aldosteronu z niewielką aktywnością antyandrogenną	Hiperkaliemia, sterydopodobne działania niepożądane	2-4 mg/kg co 24 godz. lub 1-2 mg/kg co 12 godz. <i>p.o.</i> (maksymalnie 4 mg/kg m.c./dobę)
Telmisartan	Wybiórczy antagonist receptoru 1 dla angiotensyny II obniżający ciśnienie i białkomocz, rozszerza naczynia krwionośne, hamuje retencję sodu i wody	Wymioty, biegunka, wzrost stężenia enzymów wątrobowych	1 mg/kg m.c. co 24 godz. <i>p.o.</i>
Trilostan	Hamuje syntezę kortyzolu, kortykosteronu, progesteronu i androstendionu. Stosowany również w przypadku wznowy do stabilizacji objawów klinicznych (tylko jeśli hiperkortyzolemia lub kortyzol w zakresie norm referencyjnych) (6)	Letarg, anoreksja, wymioty, zaburzenia elektrolitowe, hiponatremia, hipokaliemia	3-6 mg/kg m.c. co 24 godz., <i>p.o.</i> , najczęściej zaczyna się terapię od dawek niższych (1-2 mg/kg), które zwiększa się w zależności od odpowiedzi klinicznej

farmakoterapii, oczywiście u pacjentów kwalifikujących się do tej procedury. Objawy sercowo-naczyniowe guzów nadnerczy mogą być pierwszymi lub dominującymi zaburzeniami odnotowanymi podczas badania klinicznego, a wczesne rozpoznanie ich podłoża i prawidłowe pokierowanie diagnostyką i terapią gwarantuje psim pacjentom długotrwałe przeżycie w komforcie. Rokowanie uzależnione jest od rodzaju guza, stopnia zaawansowania choroby w momencie diagnozy, a także stopnia nasilenia powikłań sercowo-naczyniowych, choć jest szansa, by po eliminacji przyczyny pierwotnej zmiany wtórne dotyczące układu krążenia w dużej mierze uległy regresji. ●

Piśmiennictwo

- Withrow S. J., Vail D. M., Page R. L.: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5th wyd. Elsevier; 2020.
- Galac S, Korpershoek E.: Pheochromocytomas and paragangliomas in humans and dogs. „Vet Comp Oncol.”, 2017, 15 (4): 1158-70.
- Eisenhofer G., Kopin I. J., Goldstein D. S.: Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. „Pharmacol Rev.” 2004, 9, 56 (3): 331-49.
- Mak G., Allen J.: Simultaneous pheochromocytoma and third-degree atrioventricular block in 2 dogs. „J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)”, 2013, 23 (6): 610-4.
- Brilakis E. S., Young W. F., Wilson J. W., Thompson G. B., Munger T. M.: Reversible catecholamine-induced cardiomyopathy in a heart transplant candidate without persistent or paroxysmal hypertension. „J Heart Lung Transplant”, 1999, 18 (4): 376-80.
- Cheung C., Giori L., Griebisch C., Courtman N., Podadera J., Thompson M.: Case Report: Trilostane therapy in a dog with recurrent adrenocortical carcinoma producing an array of steroid hormones. „Front Vet Sci.”, 2025, 12: 1632432.
- Traverson M., Zheng J., Tremolada G., Chen C. L., Cray M., Culp W. T. N.: Adrenal tumors treated by adrenalectomy following spontaneous rupture carry an overall favorable prognosis: retrospective evaluation of outcomes in 59 dogs and 3 cats (2000-2021). „J Am Vet Med Assoc.”, 2023, 261 (12): 1-9.
- Crucitti F., Bellantone R., Ferrante A., Boscherini M., Crucitti P.: The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multistitutional series of 129 patients. „The ACC Italian Registry Study Group. Surgery”, 1996, 119 (2): 161-70.
- Takano H., Kokubu A., Sugimoto K., Sunahara H., Aoki T., Fijii Y.: Left ventricular structural and functional abnormalities in dogs with hyperadrenocorticism. „J Vet Cardiol.”, 2015, 17 (3): 173-81.
- Ortega T. M., Feldman E. C., Nelson R. W., Willits N., Cowgill L. D.: Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. <https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/209/10/javma.1996.209.10.1724.xml>.
- Whitworth J. A., Williamson P. M., Mangos G., Kelly J. J.: Cardiovascular Consequences of Cortisol Excess. „Vasc Health Risk Manag”, 2005, 1 (4): 291-9.
- Muiesan M. L., Lupia M., Salveti M., Grigoletto C., Sonino N., Boscaro M.: Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. „J Am Coll Cardiol.”, 2003, 41 (12): 2275-9.
- Castro Oliveira S., Neves J. S., Souteiro P., Belo S., Oliveira A. I., Moreira H.: Ectopic Cushing's Syndrome Unveiling a Metastatic Parotid Carcinoma. „Case Rep Endocrinol.”, 2019, 2019: 3196283.
- Lee S., Lee A., Chai S. H., Lee S., Kweon O. K., Kim W. H.: Ectopic Cushing's syndrome associated with a pheochromocytoma in a dog: a case report. „BMC Vet Res.”, 2020, 16 (1): 35.
- Aniszewski J. P., Young W. F., Thompson G. B., Grant C. S., van Heerden J. A.: Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. „World J Surg.”, 2001, 25 (7): 934-40.
- Isidori A. M., Kaltsas G. A., Pozza C., Frajese V., Newell-Price J., Reznak R. H.: The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. „J Clin Endocrinol Metab.”, 2006, 91 (2): 371-7.
- Alexandraki K. I., Grossman A. B.: The ectopic ACTH syndrome. „Rev Endocr Metab Disord.”, 2010, 11 (2): 117-26.
- Galac S., Kooistra H. S., Voorhout G., van den Ingh T. S. G. a. M., Mol J. A., van den Berg G.: Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. „Domest Anim Endocrinol.”, 2005, 28 (3): 338-48.
- Churcher R. K.: Hepatic carcinoid, hypercortisolism and hypokalaemia in a dog. „Aust Vet J.”, 1999, 77 (10): 641-5.
- Castillo V. A., Pessina P. P., Garcia J. D., Hall P., Gallelli M. F., Miceli D. D.: Ectopic ACTH syndrome in a dog with a mesenteric neuroendocrine tumour: a case report. „Veterinärmedizin”, 2014, 59 (7): 352-8.
- Lee G. W., Yoo C. R., Lee D., Park H. M.: Favorable outcome of pheochromocytoma in a dog with atypical Cushing's syndrome and diabetes mellitus following medical treatment: a case report. „BMC Vet Res.”, 2020, 16 (1): 3.
- Poldy J., Gelendi S., Starybrat D., Del-Pozo J.: Pheochromocytoma associated with cardiomyopathy and leukocytoclastic vasculitis in a dog. „J Comp Pathol.”, 2023, 204: 30-4.
- Barthez P. Y., Marks S. L., Woo J., Feldman E. C., Matteucci M.: Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). „J Vet Intern Med.”, 1997, 11 (5): 272-8.
- Gilson S. D., Withrow S. J., Wheeler S. L., Twedt D. C.: Pheochromocytoma in 50 dogs. „J Vet Intern Med.”, 1994, 8 (3): 228-32.
- Toujani S., Abida R., El Ouni A., Belhassen A., Abdelkefi C., Meddeb Z.: Pheochromocytoma presenting as an authentic small vessel vasculitis and complicated with pulmonary embolism: An original presentation. „Ann Cardiol Angeiol (Paris)”, 2021, 70 (3): 168-70.
- Gostelow R., Bridger N., Syme H. M.: Plasma-free metanephrine and free normetanephrine measurement for the diagnosis of pheochromocytoma in dogs. „J Vet Intern Med.”, 2013, 27 (1): 83-90.
- Quante S., Boretti F. S., Kook P. H., Mueller C., Schellenberg S., Zini E.: Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in dogs with hyperadrenocorticism or pheochromocytoma, and in healthy dogs. „J Vet Intern Med.”, 2010, 24 (5): 1093-7.
- Beninato T., Kluijfhout W. P., Drake F. T., Lim J., Kwon J. S., Xiong M.: Resection of Pheochromocytoma Improves Diabetes Mellitus in the Majority of Patients. „Ann Surg Oncol.”, 2017, 24 (5): 1208-13.
- Mesmar B., Poola-Kella S., Malek R.: The physiology behind diabetes mellitus in patients with pheochromocytoma: a review of the literature. „Endocr Pract.”, 2017, 23 (8): 999-1005.
- Litviakov M., O'Neill D. G., Brodbelt D. C., Galac S., Buishand F. O.: Incidence and risk factors for pheochromocytoma diagnosis in dogs under primary veterinary care in the UK. „PLOS ONE”, 2025, 20 (10): e0332811.
- Herrera M. A., Mehl M. L., Kass P. H., Pascoe P. J., Feldman E. C., Nelson R. W.: Predictive factors and the effect of phenoxybenzamine on outcome in dogs undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma. „J Vet Intern Med.”, 2008, 22 (6): 1333-9.
- Syme H. M., Scott-Moncrieff J. C., Treadwell N. G., Thompson M. F., Snyder P. W., White M. R.: Hyperadrenocorticism associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical tumor in two dogs. „J Am Vet Med Assoc.”, 2021, 219 (12): 1725-8, 1707-8.
- Enright D., Dickerson V. M., Grimes J. A., Townsend S., Thieman Mankin K. M.: Short- and long-term survival after adrenalectomy in 53 dogs with pheochromocytomas with or without alpha-blocker therapy. „Vet Surg.”, 2022, 51 (3): 438-46.
- Willette C., Bini G., Traverson M., Liptak J. M., Hollenbeck D., Maxwell E. A.: Retrospective evaluation of the influence of phenoxybenzamine pretreatment on intraoperative cardiovascular variables in dogs with pheochromocytoma. „Can Vet J.”, 2024, 65 (12): 1293-301.
- Lang J. M., Schertel E., Kennedy S., Wilson D., Barnhart M., Danielson B.: Elective and emergency surgical management of adrenal gland tumors: 60 cases (1999-2006). „J Am Anim Hosp Assoc.”, 2011, 47 (6): 428-35.
- Louvet A., Lazard P., Denis B.: Phaeochromocytoma treated by en bloc resection including the suprarenal caudal vena cava in a dog. „J Small Anim Pract.”, 2005, 46 (12): 591-6.
- Massari F., Nicolì S., Romanelli G., Buracco P., Zini E.: Adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumors: 52 cases (2002-2008). „J Am Vet Med Assoc.”, 2011, 239 (2): 216-21.
- Recchia A., Digiaro S., Colella A., Greco B., Paradies P.: Acute onset of hypertensive encephalopathy in a dog with right adrenal pheochromocytoma and neoplastic invasion of the caudal vena cava: Case report and review of the literature. „Open Vet J.”, 2024, 14 (7): 1716-25.
- Gu Y. W., Poste J., Kunal M., Schwarcz M., Weiss I.: Cardiovascular Manifestations of Pheochromocytoma. „Cardiol Rev.”, 2017, 25 (5): 215-22.
- Tamura J., Yoshida S., Nagata N., Shimbo G., Oyama N.: Successful treatment of acute respiratory failure following hypertensive crisis in a dog with presumed pheochromocytoma or paraganglioma. „Open Vet J.”, 2023, 13 (11): 1465-70.
- Edmondson E. F., Bright J. M., Halsey C. H., Ehrhart E. J.: Pathologic and cardiovascular characterization of pheochromocytoma-associated cardiomyopathy in dogs. „Vet Pathol.”, 2015, 52 (2): 338-43.
- Todd G. L., Baroldi G., Pieper G. M., Clayton F. C., Eliot R. S.: Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis. I. Morphology, quantification and regional distribution of acute contraction band lesions. „J Mol Cell Cardiol.”, 1985, 17 (4): 317-38.
- Todd G. L., Baroldi G., Pieper G. M., Clayton F. C., Eliot R. S.: Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis. II. Temporal development of isoproterenol-induced contraction band lesions correlated with ECG, hemodynamic and biochemical changes. „J Mol Cell Cardiol.”, 1985, 17 (7): 647-56.
- Simons M., Downing S. E.: Coronary vasoconstriction and catecholamine cardiomyopathy. „Am Heart J.”, 1985, 109 (2): 297-304.
- Jacob J. L., da Silveira L. C., de Freitas C. G., Cêntola C. A., Nicolau J. C., Lorga A. M.: Pheochromocytoma with echocardiographic features of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A case report. „Angiology”, 1994, 45 (11): 985-9.
- Dagartzikas M. I., Sprague K., Carter G., Tobias J. D.: Cerebrovascular event, dilated cardiomyopathy, and pheochromocytoma. „Pediatr Emerg Care.”, 2002, 18 (1): 33-5.
- Redfield M. M., Kay G. N., Jenkins L. S., Mianulli M., Jensen D. N., Ellenbogen K. A.: Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. „Mayo Clin Proc.”, 2000, 75 (8): 790-5.
- Eisenhofer G., Pacak K., Huynh T. T., Qin N., Bratslavsky G., Linehan W. M.: Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. „Endocr Relat Cancer.”, 2011, 18 (1): 97-111.
- Ecatarina S., Hodor D., Sall I. M., Toma C., Tăbăran A. F.: Comparative exploration of the carotid body

- in domestic animals: morphology, physiology, histology, and pathology. „Front Vet Sci.”, 2024, 11: 1409701.
50. Semzenisi E., Popa R., Toma C., Bălteanu V. A., Scurtu I. C., Pop R.: Multiple Endocrine Neoplasia with Multiple PGLs in Two Boxer Dogs: Morphological Features, Immunohistochemical Profile and SDHD Gene Mutation Screening. „Vet Sci.”, 2024, 11 (11): 586.
 51. Kassim T. A., Clarke D. D., Mai V. Q., Clyde P. W., Mohamed Shakir K. M.: Catecholamine-induced cardiomyopathy. „Endocr Pract.”, 2008, 14 (9): 1137-49.
 52. Yu R., Nissen N. N., Bannykh S. I.: Cardiac complications as initial manifestation of pheochromocytoma: frequency, outcome, and predictors. „Endocr Pract.”, 2012, 18 (4): 483-92.
 53. Bergland B. E.: Pheochromocytoma presenting as shock. „Am J Emerg Med.”, 1989, 7 (1): 44-8.
 54. Brunjes S., Johns V. J., Crane M. G.: Pheochromocytoma: postoperative shock and blood volume. „N Engl J Med.”, 25 1960, 262: 393-6.
 55. Cryer P. E.: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. „N Engl J Med.”, 1980, 303 (8): 436-44.
 56. Robveille C., Smart L., Boyd C. J.: Obstructive shock caused by right atrial thrombosis secondary to malignant pheochromocytoma in a dog. „Aust Vet J.”, 2020, 98 (9): 462-6.
 57. Barrera J. S., Bernard F., Ehrhart E. J., Withrow S. J., Monnet E.: Evaluation of risk factors for outcome associated with adrenal gland tumors with or without invasion of the caudal vena cava and treated via adrenalectomy in dogs: 86 cases (1993-2009). „J Am Vet Med Assoc.”, 2013, 242 (12): 1715-21.
 58. Kyles A. E., Feldman E. C., De Cock H. E. V., Kass P. H., Mathews K. G., Hardie E. M.: Surgical management of adrenal gland tumors with and without associated tumor thrombi in dogs: 40 cases (1994-2001). „J Am Vet Med Assoc.”, 2003, 223 (5): 654-62.
 59. Solans-Laqué R., Bosch-Gil J. A., Pérez-Bocanegra C., Selva-O'Callaghan A., Simeón-Aznar C. P., Vilardell-Tarres M.: Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. „J Rheumatol.”, 2008, 35 (2): 294-304.
 60. Kurzrock R., Cohen PR.: Vasculitis and cancer. „Clin Dermatol.”, 1993, 11 (1): 175-87.
 61. Heidarpour M., Haghighatpanah M., Rezvanian H., Yadegarfar M., Mozafari A. M., Vakhshoori M.: Polyserositis: An Extremely Rare Life-Threatening Manifestation of Pheochromocytoma. Case Reports. „Encrinology”, 2020.
 62. Garla V. V., Gosi S., Kanduri S., Lien L.: A case of catecholamine-induced cardiomyopathy treated with extracorporeal membrane oxygenation. „BMJ Case Rep.”, 2019, 12 (9): e230196.
 63. Rosenstein D. S.: Diagnostic imaging in canine pheochromocytoma. „Vet Radiol Ultrasound.”, 2000, 41 (6): 499-506.
 64. Petri B. J., van Eijk C. H. J., de Herder W. W., Wagner A., de Krijger R. R.: Phaeochromocytomas and sympathetic paragangliomas. „Br J Surg.”, 2009, 96 (12): 1381-92.
 65. Korpershoek E., Dieduksman D. A. E. R., Grinwis G. C. M., Day M. J., Reusch C. E., Hilbe M.: Molecular Alterations in Dog Pheochromocytomas and Paragangliomas. „Cancers (Basel)”, 2019, 11 (5): 607.
 66. Holt D. E., Henthorn P., Howell V. M., Robinson B. G., Benn D. E.: Succinate dehydrogenase subunit D and succinate dehydrogenase subunit B mutation analysis in canine phaeochromocytoma and paraganglioma. „J Comp Pathol.”, 2014, 151 (1): 25-34.
 67. Athey J. M., Vieson M. D., Bailey K., Rudmann D., Baumgartner W. A., Selting K. A.: Canine thyroid carcinomas: A review with emphasis on comparing the compact subtype of follicular thyroid carcinomas and medullary thyroid carcinomas. „Vet Pathol.”, 2024, 61 (1): 7-19.
 68. Peterson M. E., Randolph J. F., Zaki F. A., Heath H.: Multiple endocrine neoplasia in a dog. „J Am Vet Med Assoc.”, 1982, 180 (12): 1476-8.
 69. Thuróczy J., van Sluijs F. J., Kooistra H. S., Voorhout G., Mol J. A., van der Linde-Sipman J. S.: Multiple endocrine neoplasias in a dog: corticotrophic tumour, bilateral adrenocortical tumours, and pheochromocytoma. „Vet Q.”, 1998, 20 (2): 56-61.
 70. Wright K. N., Breitschwerdt E. B., Feldman J. M., Berry C. R., Meuten D. J., Spodnick G. J.: Diagnostic and therapeutic considerations in a hypercalcemic dog with multiple endocrine neoplasia. „J Am Anim Hosp Assoc.”, 1995, 31 (2): 156-62.
 71. Arias EAS, Castillo VA, Trigo RH.: Addison disease and normocalcemic primary hyperparathyroidism in a dog with multiple endocrine neoplasia. „Open Vet J.”, 2017, 7 (4): 332-6.
 72. Beatrice L., Boretti F. S., Sieber-Rückstuhl N. S., Mueller C., Kümmerle-Fraune C., Hilbe M.: Concurrent endocrine neoplasias in dogs and cats: a retrospective study (2004-2014). „Vet Rec.”, 2018, 182 (11): 323.
 73. Caraffi O. A., Imlau M., Dalla Serra G., Puggioni A., Shorten E., Cloack B.: Ex vivo MRI and histological comparison of the canine adrenal glands. „Vet Radiol Ultrasound.”, 2024, 65 (6): 735-44.
 74. Proye C., Thevenin D., Cecat P., Petillot P., Carnaille B., Verin P.: Exclusive use of calcium channel blockers in preoperative and intraoperative control of pheochromocytomas: hemodynamics and free catecholamine assays in ten consecutive patients. „Surgery”, 1989, 106 (6): 1149-54.
 75. Zublena F., De Gennaro C., Corletto F.: Retrospective evaluation of labetalol as antihypertensive agent in dogs. „BMC Veterinary Research.”, 2020, 16 (1): 256.

Karolina M. Kapturska,
e-mail: karolina.kapturska@upwr.edu.pl

Analizatory **Weterynaryjne.pl**

Real-time PCR System

Wykrywanie kodu genetycznego zwierzęcych patogenów

- ▶ Parametry
 - dla psa:** 26 patogenów
 - dla kota:** 21 patogenów
 - dla zwierząt egzotycznych:** 21 patogenów
 - dla koni:** 9 patogenów
 - W tym między innymi:
 - FIV/FelV - panel odkleszczowy
 - *Chlamydia* - panel oddechowy
 - *Leptospira spp.* i wiele innych
 - *Hemotropic Mycoplasma*

- ▶ Koszt badania od 32 zł
- ▶ Łatwy w użyciu - przetestuj u siebie
- ▶ Prosta obsługa w 2 krokach
- ▶ Wynik po ~ 50 min
- ▶ Specyficzność/czułość 99,9%



Zadzwoń po więcej informacji: Marek 601 845 055 Dominika 726 300 777 Jolanta 695 554 430