

Aktywne hormonalnie zmiany rozrostowe kory nadnerczy u fretek

Rafał Sapieryński

z Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Freteki należą do zwierząt towarzyszących, u których zmiany rozrostowe obejmujące gruczoły dokrewne pojawiają się zdecydowanie częściej niż u innych gatunków. Według dostępnych badań nowotwory, które pojawiają się w tej lokalizacji, stanowią od 40 do 53% wszystkich rozpoznawanych nowotworów (1, 2). Według większości opracowań wśród nowotworów gruczołów dokrewnych rozpoznawanych u fretek dominują nowotwory trzustki, jednak według ostatnich badań autorów włoskich guzy nadnerczy stanowiły aż 36,5% wszystkich nowotworów, przewyższając liczebnie zmiany zlokalizowane w trzustce (1). Co więcej,

u części pacjentów (do 20% fretek z guzami gruczołów dokrewnych) jednocześnie stwierdza się nowotwory w więcej niż jednym narządzie dokrewnym (2). Zmiany rozrostowe nadnerczy rozpoznaje się szczególnie często u osobników, które zostały poddane kastracji/sterylizacji we wczesnym okresie życia – 2–6 miesiące (rozpowszechnienie tych zmian jest zdecydowanie wyższe niż u zwierząt niesterylizowanych lub poddanych temu zabiegowi w późniejszym wieku; 3).

Bez względu na charakter zmian rozrostowych kory nadnerczy u fretek, komórki owych rozrostów (zarówno nienowotworowych, jak i nowotworów)

wykazują aktywność hormonalną, będąc przyczyną endokrynopatii nadnerczowo-zależnych – nadczynności kory nadnerczy (adrenal-associated endocrinopathy; 2). Takie endokrynopatie zostały opisane w wielu krajach świata, wydaje się też, że ich częstość zwiększa się i mogą mieć one związek z wczesną sterylizacją/kastracją zwierząt, zaburzeniami długości dnia świetlnego (u zwierząt trzymany w warunkach domowych) czy zmianami genetycznymi jakie pojawiają się w wyniku chowu wsobnego.

Szczególnie dużą rolę w powstawaniu zmian rozrostowych nadnerczy u fretek przypisuje się wczesnej gonadektomii. Mówiąc w dużym skrócie, kastracja sprawia, że u zwierząt (samiec i samic) pozbawionych gonad nadnercza „przejmują” funkcję jajników lub jąder, dzięki temu, że u fretek na powierzchni komórek gruczołów nadnerczowych znajdują się aktywne receptory dla hormonu luteinizującego (LH). Pod wpływem kastracji stężenie hormonów płciowych u fretek spada, co z kolei prowadzi do ustania mechanizmu sprzężenia zwrotnego i pobudza produkcję gonadotropin przez przysadkę. Gonadotropiny stymulują komórki kory nadnerczy do stałej proliferacji, co prowadzi do pojawienia się obszarów rozrostu guzkowego komórek gruczołu. Z czasem (średnio po około 3,5 roku od zabiegu gonadektomii) w obszarach rozrostu pojawiają się ogniska transformacji nowotworowej, która prowadzi do rozwoju gruczolaka lub raka. W przeciwieństwie jednak do podobnych rozrostów obserwowanych u psów i kotów zmienione patologicznie komórki kory nadnerczy wytwarzają i wydzielają do krwiobiegu nie glikokortykosteroidy, a estradiol 17 β , androstendion, hydroksyprogesteron i inne hormony steroidy płciowe (4). Nie ma też przesłanek sugerujących udział zaburzeń osi przysadkowo-nadnerczowej w zaburzeniach rozrostowych komórek kory nadnerczy, bowiem zarówno stężenie ACTH, jak i hormonu melanotropowego (MSH) u chorych osobników mieści się w granicach referencyjnych (2).

Objawy kliniczne i rozpoznawanie

Objawy kliniczne obserwowane u fretek ze zmianami rozrostowymi nadnerczy są wynikiem aktywności biologicznej hormonów wydzielanych przez komórki zmiany (2). Powoduje to powstawanie zmian dermatologicznych, które przejawiają się występowaniem wyłysień, najczęściej symetrycznych, obustronnych, obejmujących tułów, z utratą włosów na



Ryc. 1. Fretka, którą doprowadzono do lecznicy z powodu rozległego niezapalnego wyłysienia skóry, zaniku skóry i obrzękiem sromu. Rozpoznanie różnicowe w takich przypadkach powinno uwzględnić hormonalnie aktywne zmiany rozrostowe nadnerczy

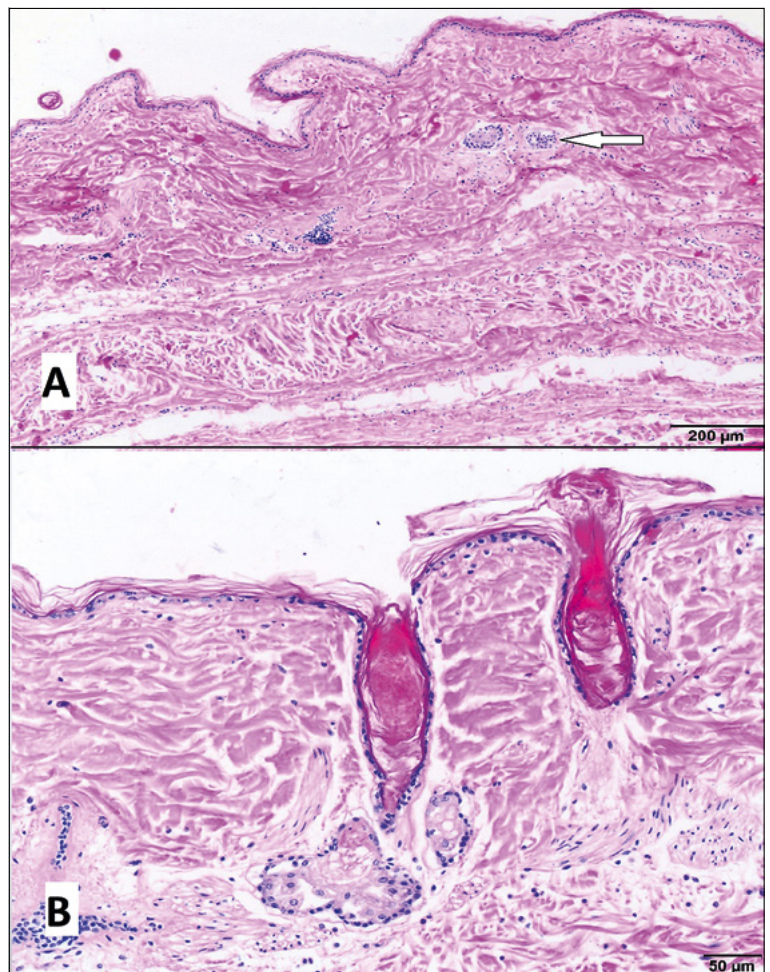
Functional adrenocortical proliferations in ferrets

Sapierzyński R. Department of Pathology and Veterinary Diagnostics
Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The ferret is a popular companion animal, often suffering from endocrine tumors, especially affecting adrenal glands and pancreatic islets. The pathogenesis leading to adrenal gland lesions is controversial, however early gonadectomy seems to be involved in the tumor development. Cells of proliferative lesions of adrenal cortex, regardless of their character (non-neoplastic, benign or malignant tumors), are usually hormonally active with production of various sex-hormones. Clinically, signs related to hyperestrogenism in female and feminization syndrome in male ferrets are observed, including bilateral symmetrical alopecia, myelotoxicity, vulvar swelling, and mammary gland lesions. This article aims at the presentation of endocrinopathies in ferrets, quite frequently identified in small animals clinic.

Keywords: adrenal-associated endocrinopathy, cortico-adrenal hyperplasia, cortico-adrenal tumors, ferret.

ogonie – „szczurzy ogon” oraz ścięciem skóry (ryc. 1; 3, 5). W badaniu histopatologicznym skóry obserwuje się telogenizację i zanik mieszków włosowych, zanik przydatków skóry oraz hiperkeratozę, szczególnie w obrębie mieszków włosowych (ryc. 2). Owym



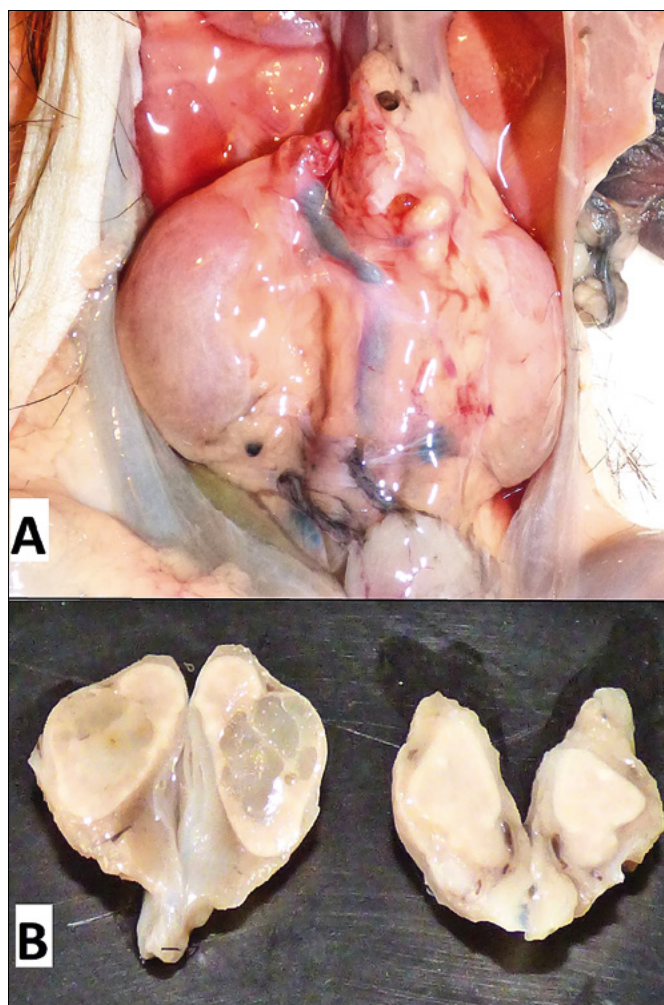
Ryc. 2. Obraz mikroskopowy wycinków skóry fretki z ryc. 1. Na ryc. A widoczny jest zanik mieszków włosowych oraz zanik naskórka (pojedyncze zanikowe mieszki włosowe oznaczone strzałką). Na ryc. B widoczny zanik naskórka oraz hiperkeratoza w obrębie mieszków włosowych. Barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 40 \times (A) i 100 \times (B)

wyłysieniom zazwyczaj nie towarzyszy świąd, chociaż w niektórych przypadkach swędzenie występuje szczególnie w okolicy grzbietowej i barkowej, co przejawia się samouszkodzeniami - rumień, przeczasy, uszkodzenie pozostałości włosów. Dodatkowo wysokie stężenie estradiolu może prowadzić do uszkodzenia szpiku kostnego (estrogeny w dużej koncentracji wywołują efekt mielotoksyczny), choć się u fretek z hormonalnie aktywnymi rozrostami nadnerczy, to powikłanie obserwuje się raczej rzadko (2). U sterylizowanych samic dochodzi do stale utrzymującego się obrzęku sromu, niekiedy z obecnością śluzowego wypływu z pochwy, a także powrotu zachowań seksualnych oraz zmian rozrostowych gruczołu sutkowego. U chorych samców fretek obserwuje się zmiany zachowania: agresja, nawrót aktywności płciowej oraz zaburzenia będące wynikiem zmian w obrębie gruczołu krokowego, co może objawiać się zwiększeniem pragnienia, poliurią, zatrzymaniem moczu (4). Zmiany patologiczne prostaty są spowodowane metaplastją płaskonabłonkową komórek nabłonka prostaty pod wpływem estrogenizacji. Nagromadzenie złuszczonej komórki w obrębie pęcherzyków wydzielniczych tkanki gruczołowej gruczołu krokowego wyzwała proces zapalny oraz prowadzi do

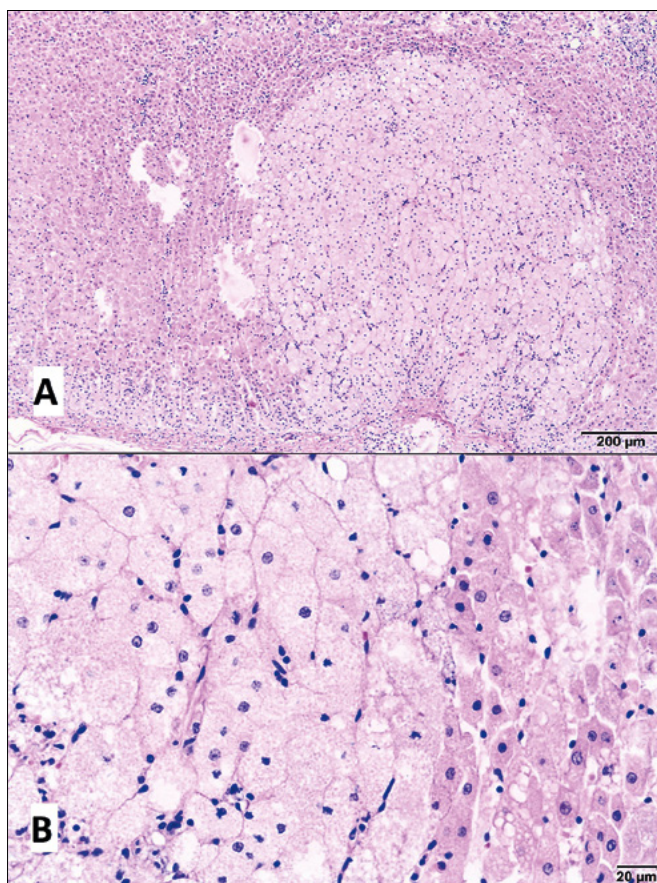
zatkania ujścia pęcherzyków z ich rozcięciem i tworzeniem struktur torbielowatych (4). Niekiedy u kastrowanych samców obserwuje się zmiany rozrostowe gruczołu sutkowego (6).

U części osobników, bez względu na ich płęć, zmiany rozrostowe nadnerczy, szczególnie zmiany nowotworowe można wykryć badaniem palpacyjnym lub też obserwuje się powiększenie zarysu brzucha z powodu obecności dużego guza nadnercza (nawet do 5 cm średnicy; 3).

Podstawą przyżyciowego rozpoznania zmian rozrostowych nadnerczy u fretek są specyficzne objawy kliniczne, a potwierdzeniem ocena stężenia wymienionych wyżej steroidów płciowych. Ocena stężenia kortyzolu oraz testy oparte na pomiarach zmian jego stężeń nie mają przydatności diagnostycznej u fretek z nadczynnością kory nadnerczy. Dobrą metodą potwierdzenia obecności zmian rozrostowych w korze nadnerczy jest badanie ultrasonograficzne, wykonane przez specjalistę radiologa (7). Badanie ultrasonograficzne wykonane w takich przypadkach ujawnia powiększenie i zmianę kształtu nadnercza/nadnerczy, co sprawia, że są one łatwiejsze do uwidocznienia. Zmiany dotyczą najczęściej jednego gruczołu, a w części przypadku proces obejmuje



Ryc. 3. Obraz sekcyjny nerek i nadnerczy fretki z ryc. 1. Na ryc. A widoczne nerkę i leżące ponad nimi powiększone nadnercza. Na ryc. B widoczny przekrój podłużny przez wyizolowane nadnercza – widoczna jest zmiana kształtu gruczołów, szczególnie nadnercza lewego, z obecnością zmian torbielowatych



Ryc. 4. Obraz mikroskopowy zmian rozrostowych nadnerczy komórek kory nadnerczy fretki z ryc. 1. Na ryc. A widoczne jest okrągłe ognisko rozrostu komórek, wyraźnie odgraniczonych od otaczającego mięszu, w którym komórki mają obfitą cytoplazmę, jaśniejszą od cytoplazmy komórek prawidłowych. Na ryc. B widoczna granica pomiędzy obszarem rozrostu (po stronie lewej i na środku) i prawidłowym mięszem (po stronie prawej) – komórki rozrostu są większe, mają jaśniejszą cytoplazmę. Barwienie hematoxylina-eozyna, powiększenie 40× (A) i 200× (B)

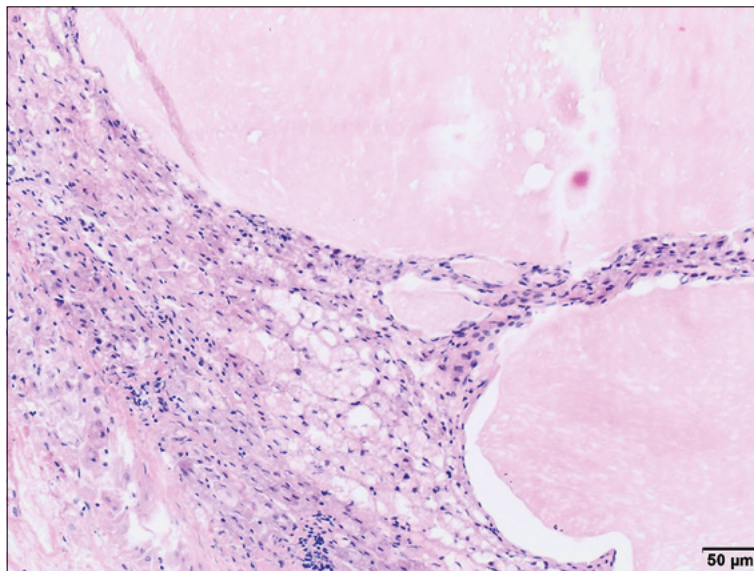
oba nadnercza. Przydatnym wskaźnikiem w rozpoznawaniu aktywnych hormonalnie rozrostów kory nadnerczy u kastrowanych samców jest wykazanie keratynizacji nabłonka wewnętrznej powierzchni napełka (8).

Obraz patologiczny

Około 45–56% aktywnych hormonalnie zmian rozrostowych nadnerczy u fretek to rozrosty nienowotworowe, około 26–45% to raki wywodzące się z komórek kory nadnerczy i około 10–16% zmian rozrostowych ma charakter gruczolaków wywodzących się z tych komórek (2). W ostatnio opublikowanych badaniach epidemiologicznych obejmujących nowotwory u fretek dużą grupę zmian (36% nowotworów) stanowiły guzy nadnerczy, w większości przypadków zmiany wywodziły się z kory gruczołu i zdecydowanie najczęściej były to raki (79% nowotworów kory nadnerczy; 1). Częściej zmiany rozrostowe pojawiają się w obrębie lewego nadnercza, niekiedy obejmują oba gruczoły jednocześnie (ryc. 3; 3). Zdecydowana większość z tych rozrostów jest hormonalnie aktywna, dlatego są one określane mianem funkcjonalnych zmian rozrostowych u fretek (functional adrenocortical proliferations/neoplasms).

Rozrosty kory nadnerczy mają charakter mnogich guzkowatych zmian, mniej lub bardziej odgraniczonych od otaczającego miąższu gruczołu, zazwyczaj niepowodujących wyraźnego powiększenia gruczołu. Guzki rozrostowe utworzone są z dobrze zróżnicowanych komórek o zaokulizowanej cytoplazmie, bez cech atypii i aktywności proliferacyjnej (ryc. 4; 2). Z kolei gruczolaki osiągają większe rozmiary i powodują wyraźne powiększenie zajętego gruczołu, komórki tych rozrostów wykazują łagodną anizokariozę, a figury mitotyczne obserwuje się rzadko.

Raki kory nadnerczy są najczęściej nowotworami dobrze zróżnicowanymi histologicznie, o ich złośliwym potencjale świadczy naciekanie okołonadnerczowej tkanki tłuszczowej, naciekanie dużych naczyń krwionośnych w sąsiedztwie guza oraz słabe odgraniczenie nowotworu od tkanek otaczających (1). U niektórych osobników stwierdza się też obecność przerzutów do wątroby, rzadziej węzłów chłonnych i do płuc (3). W badaniu histopatologicznym nowotworów kory nadnerczy oprócz składowej nabłonkowej obserwuje się też komponent wrzecionowatokomórkowy (komórki te wykazują ekspresję aktyny mięśni gładkich, wimentyny i α -inhibiny), który podobnie jak komponent nabłonkowy wykazuje cechy złośliwości histologicznej – komórki wrzecionowate także naciekają tkanki okoliczne (3). W przypadkach raków ze składową wrzecionowatokomórkową obserwuje się też obszary różnicowania śluzakowatego, co przejawia się obecnością pseudotorbielowatych struktur jamistych wypełnionych białkowym śluzakowatym materiałem (ryc. 5; 3). Obecność składowej wrzecionowatokomórkowej w miąższu raków kory nadnerczy u fretek nie ma znaczenia rokowniczego, z kolei różnicowanie śluzakowate może wskazywać na zwiększoną inwazyjność nowotworu (większa skłonność



Ryc. 5. Obraz mikroskopowy zmian rozrostowych nadnerczy komórek kory nadnerczy fretki z ryc. 1. – widoczny jest obszar zmiany z obecnością pseudotorbielowatych struktur wypełnionych bogatobiałkowym płynem. Barwienie hematoksylina-eozyjna, pow. 100×

do naciekania tkanek i dawania przerzutów, wyższa aktywność proliferacyjna; 3).

Piśmiennictwo

1. Avallone G., Forlani A., Tecilla M., Riccardi E., Belluco S., Santagostino S.F., Grilli G., Khadvi K., Roccabianca P.: Neoplastic diseases in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) in Italy: classification and tissue distribution of 856 cases (2000–2010). *BMC Vet. Res.* 2016, 12, 275. DOI: 10.1186/s12917-01600901-7.
2. Bakthavatchalu V., Muthupalani S., Fox J.G.: Endocrinopathy and aging in ferrets. *Vet. Pathol.* 2016, 53, 349–365.
3. Peterson II R.A., Kiupel M., Capen C.C.: Adrenal cortical carcinomas with myxoid differentiation in the domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet. Pathol.* 2003, 40, 136–142.
4. Coleman G.D., Chavez M.A., Williams B.H.: Cystic prostatic disease with adrenocortical lesions in the ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet. Pathol.* 1998, 35, 547–549.
5. Krzyżewska A., Max A.: Wpływ gonadektomii na występowanie hiperadrenokortycyzmu i możliwość jego leczenia u fretki domowej. *Życie Wet.* 2010, 85, 41–44.
6. Mor N., Qualls C.W., Hoover J.P.: Concurrent mammary gland hyperplasia and adrenocortical carcinoma in a domestic ferret. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, 201, 1911–1912.
7. Bożan-Zdeb M.: Badanie ultrasonograficzne u fretek. *Życie Wet.* 2007, 82, 936–938.
8. Protain H.J., Kutzler M.A., Valentine B.A.: Assessment of cytologic evaluation of preputial epithelial cells as a diagnostic test for detection of adrenocortical disease in castrated ferrets. *Am. J. Vet. Res.* 2009, 70, 619–623.

Dr hab. Rafał Sapieryński, prof. nadzw. SGGW,
e-mail: sapiech@wp.pl