

imovet bg

vetproducts
laupenstrasse 33
CH-3008 Bern
switzerland
tel: 031-381-4725
fax: 031-381-3414

labor laupeneck

Postfach
CH-3008 Bern
tel: 031-381-4725
fax: 031-381-3414

HYPERADRENOKORTIZISMUS MORBUS CUSHING

DEFINITION

Hyperadrenokortizismus ist die Überproduktion von Kortisol in den Nebennieren infolge Überproduktion von ACTH in der Hypophyse (85%) oder Kortisol-produzierendem Tumor der Nebennierenrinde.(NNR)

SYMPTOME

Alter: Tiere mittleren Alters

Rasse: Pudel, Dackel, Terrier, Beagle, Boxer,

Geschlecht: beim hypophysären Cushing keine Geschlechtsprädisposition, beim adrenalen Cushing sind 70% weibliche Tiere

Zusammenstellung der pathologischen Befunde nach Häufigkeit (>):

- Polydipsie/Polyurie
- birnenförmiges Abdomen
- Lebervergrösserung
- Haarausfall
- Apathie
- Polyphagie
- Muskelschwäche
- Anöstrus
- Obesitas
- weniger als bei 50% der Fälle:
 - Muskelatrophie
 - Komedonen
 - Hecheln
 - Hodenatrophie
 - Hyperpigmentation
 - Calcinosis cutis (pathognomonisch)
 - Lähmung des N. facialis.

DIAGNOSTIK

Differentialdiagnosen

- Niereninsuffizienz
- Diabetes mellitus
- Leberproblem
- Pyometra
- Hypothyreose
- Diabetes insipidus

Labor

- Grosser Blutstatus: Leukozytose, Eosinopenie (Retention der Zellen im Knochenmark), Lymphopenie (beschleunigter Abbau)
- Chemogramm: Erhöhte AP und GPT(ALAT), Hypercholesterinämie, (Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Hypernatriämie, Hypokaliämie.)

- Harnstatus: Bakterielle Zystitis (keine Leukozyten oder Erythrozyten, nur Bakterien † bakteriologische Untersuchung empfohlen), spez. Gewicht des Urins: <1.015
- Kortisol: Siehe unter Funktionstests! Stark überlappende Bereiche des Basal-Kortison-Wertes von gesunden und erkrankten Tieren. Wenig aussagekräftig.
- Thyroxin: Oft besteht gleichzeitig ein "Thyroid-sick-syndrome". Mittels TrH-Funktionstest von einer primären Hypothyreose differenzieren

Ultraschall

- Bilaterale Adrenomegalie bei hypophysärem Cushing
- Adrenale Massen und kontralaterale Nebennierenatrophie
- ev. Metastasen
- ev. Vena cava Tumorthromben

Ist der anamnestische wie der klinische Verdacht auf einen Hyperadrenokortizismus gestellt, so muss mittels Funktionstests (ACTH-Stimulations-Test oder low-dose-Dexamethason-Test) die Diagnose erhärtet werden. Besteht ein Verdacht auf einen Hyperadrenokortizismus, doch sind die klinischen Befunde sowie die Resultate aus einer Routine-Laboruntersuchung kontrovers, so kann aus Kostengründen mittels einmaliger Kortisol-Bestimmung im Urin ein weiteres Screening durchgeführt werden.

Es wird davon abgeraten, nur anhand einer einmaligen Kortisol-Bestimmung im Urin eine Therapie mit Lysodren durchzuführen. (Ausnahme: der Wert liegt über $35-40 \times 10^{-6}$)

Screeningtest

Kortisol im Urin

- Bestimmung des Kortisol / Kreatinin-Quotients des vom Besitzer aufgefangenen Morgenurins. Liegt der Quotient im Normalbereich, kann ein Cushing ausgeschlossen werden. Im Fall von pathologischen Werten ist ein ACTH-Stimulationstest oder ein low-dose-Dexamethason-Hemmungstest angezeigt. Die Verabreichung von Lysodren an Hunde mit fehlender NNRH kann ev. zu Todesfällen führen!!
- Die Bestimmung von Kortisol im Urin wird vor allem von Rijnberk, Utrecht propagiert. Der Test eignet sich vor allem als kostengünstiges Screening, falls eine einmalige Bestimmung durchgeführt wird. Gleichzeitig wird neben der Kortisolbestimmung auch das Kreatinin im Urin bestimmt, welches als endogene Konstante Variationen in der Wasserausscheidung korrigieren soll und als Korrekturfaktor verwendet wird.
- Kortisol (in nmol/L) / Kreatinin (in nmol/L) = Quotient $\times 10^{-6}$
- Normal: $< 10 \times 10^{-6}$
- Hunde, die an einem Hyperadrenokortizismus erkrankt sind, weisen im Urin oft Werte von $30 - 250 \times 10^{-6}$ oder mehr auf. Im Zweifelsfall immer ein low-dose-Dexamethason-Hemmungstest durchführen.

Mögliche Funktionstests

Low-dose Dexamethason-Test (Sensitivität 90 – 95%)

1. Leerwert Kortisol (Serum einfacher, schnell zentrifugieren!)
2. 0,015 mg/kg Dexamethason iv (Vorsicht: ganz geringe Mengen an Dexamethason, nicht verdünnen, genau dosieren)
3. Kortisolwert nach 4 Stunden (Serum)
4. Kortisolwert nach 8 Stunden (Serum)

Beurteilung: Dexamethason hemmt die Kortisolausschüttung bei einem gesunden Hund länger als 8 Stunden.

Die normalen Hemmungswerte von Kortisol $< 1\mu\text{g Kortisol} / 100 \text{ ml}$

In 90% der Fälle mit Cushing hemmt das Dexamethason die Nebenniere nur 4 Stunden lang.

Typische Werte bei Cushing:

Basalwert: $2-10\mu\text{g} / 100\text{ml} (>1.5 \text{ g/dl})$

4-Std. Wert: $< 1\mu\text{g Kortisol} / 100 \text{ ml}$

8-Std. Wert: $>1,5\mu\text{g Kortisol} / 100 \text{ ml}$

Weitergehende differentialdiagnostische Erklärungen zur Unterscheidung einer hypophysär bedingten Nebennierenrindenhyperplasie von einem Nebennierenrindentumor (High dose Dexamethason-Test, Ultraschall) sind nur sinnvoll, wenn an Stelle einer Lysodren-Therapie eine chirurgische Entfernung der Nebennieren in Betracht gezogen wird. (siehe Spezialliteratur)

ACTH-Stimulationstest

- Basalwerte Kortisol (Serum bevorzugt)
- Hund: 1 Ampulle Synacthen i.v. (sFr. 15.--)
- Katze: 1/2 Ampulle Synacthen i.v.

- Hund: Kortisolbestimmung im Serum nach 60 Minuten
- Katze: Kortisolbestimmung im Serum nach 30 und 60 Minuten

Beurteilung:

Normal Hund: Stimulationswert: 8-20 µg/100ml

Nicht ganz zuverlässig. Bei 85% der Fälle mit hypophysär bedingtem Cushing und nur bei 50 % der Fälle mit NNR-Tumor bewirkt die Stimulation der NNR eine übermäßige Ausschüttung von Kortisol.

- Vorteil: billiger

Test nach Rijnberk

Dieser Funktionstest wird vom Tierbesitzer durchgeführt und die Harnproben werden gesammelt dem Tierarzt übergeben. Er ist bezüglich der Aussagekraft mit dem low-dose-Dexamethason-Test vergleichbar.

Vergleichsuntersuchungen unserer Kortisol-Messungen mit denjenigen der Universität Utrecht ergaben identische Werte.

1. Tag Morgenurin (Kortisol / Kreatinin-Quotient)
2. Tag Morgenurin (Kortisol / Kreatinin-Quotient)
2. Tag Je 08.00 Uhr, 14.00 Uhr und 22.00 Uhr 0.1 mg/kg Dexamethason po (z.B. Millicorten®, Dexacortin® (Streuli))
3. Tag Morgenurin (s. oben)

Nach Rijnberk liegt bei einem Quotient $> 10 \times 10^{-6}$ ein Hyperadrenokortizismus vor. Vermindert sich die übermäßige Kortisol-Ausscheidung nach der Verabreichung des Dexamethasons um mehr als 50%, so liegt eine Nebennierenhyperplasie vor.

THERAPIE

Allgemeines: Kostspielig und nicht immer einfach.

Es bieten sich theoretisch mehrere Möglichkeiten an:

1. Trilostane (Vetoryl®) zur Therapie eines hypophysären Cushings
2. o,p—DDD (Lysodren® = Mitotane: meist verbreitetes Verfahren zur Behandlung der hypophysär bedingten Nebennierenrindenhypertrophie (80-85% der Fälle von Hyperadrenokortizismus). (Im Dunkeln aufzubewahren, mit fettreichen Mahlzeiten geben). **In der Schweiz nicht mehr erhältlich.**
3. Ketokonazol (Nizoral®): Alternative zu Lysodren bei Lysodren-Unverträglichkeit; Therapie der Wahl bei Nebennierenrindentumoren, wenn eine chirurgische Entfernung nicht in Frage kommt; Vorbehandlung von 4—8 Wochen vor chirurgischer Entfernung der Nebennieren. (Keine eigenen Erfahrungen mit Ketokonazol).
4. Hypophysektomie (Fall für erfahrenen Chirurgen; Probleme mit vielfältiger Substitution von diversen Hormonen?).
5. Chirurgische Entfernung der Nebennieren (Für erfahrenen Chirurgen, der vertraut ist, nachfolgende hormonelle Ausfälle zu kontrollieren; aufwendig?)
6. Bestrahlung der Hypophyse (Zugang zu entsprechender Anlage, mit Radioonkologie Zürich besprechen)

Standard-Therapie

Therapie eines hypophysären Cushings mit Trilostane (Vetoryl®)

Trilostane ist ein kompetitiver Inhibitor der 4-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase und hemmt die Synthese von Aldosteron, Kortisol und Androstendion.

• Dosierung:

<5 kg KG 30 mg (1/2 Kapsel) PO alle 24 h

5-20 kg KG 60 mg (1 Kapsel) PO alle 24 h

>20 kg KG 120 mg (2 Kapseln) PO alle 24 h

wichtig: Tablettengabe immer morgens. ACTH-Test 2-6 Std. später.

• Kontrolluntersuchungen:

Kontrolle 1 Woche nach Therapiebeginn

Kontrolle 3 Wochen nach Therapiebeginn

Kontrolle 6 Wochen nach Therapiebeginn

Kontrolle 3 Monate nach Therapiebeginn

Kontrolle 6 Monate nach Therapiebeginn

Kontrolle 12 Monate nach Therapiebeginn

Zu jedem Kontrollzeitpunkt Kortisol im Urin oder ACTH-Stimulationstest durchführen.

- Ziel: Kortisol post ACTH 1-2 µg/dl.

Lysodrentherapie bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus und Polydipsie

1. Mehrere Tage Trinkwassermenge bestimmen lassen. Meistens mehr als 100 ml/kg KG/Tag.
2. Beginn der Lysodrentherapie mit 1 x 25mg /kg KG/Tag.
3. Zusätzlich erhalten die Besitzer Prednisolon-Tabletten oder -Tropfen als Notfall-Medikament (0.25 – 0.5 mg/kg)(normalerweise NICHT verabreichen). Addisonkrise!
4. Täglich Verabreichung des Lysodrens stoppen wenn: Trinkwasserverbrauch unter 60 ml/kg/Tag oder Hund Inappetenz zeigt, langsam oder lustlos frisst, Erbrechen oder/und Durchfall zeigt, oder sehr unruhig ist.
5. Die Wasseraufnahme normalisiert sich innert 5 -14 Tagen (möglicherweise zwischen 2 bis 35 Tagen!)
6. Besitzer gut informieren, regelmässige Kontrolle oder alle 1-2 Tage anrufen lassen.
7. Nach 7- 10 Tagen Kontrolle, Kortisol im Urin (ev. ACTH-Stimulationstest)
8. Kortisol im Urin: Normal: $< 10 \times 10^{-6}$ Die Kortisol-Werte bei ACTH-Stimulationstest vor und nach Stimulation sollten unter $5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ liegen, Ist der Kortisol-Wert nach Stimulation noch deutlich erhöht, muss mit der täglichen Gabe von Lysodren weitergefahren werden.
9. Verschwindet Polydipsie und fällt der ACTH-Stimulationstest wie gewünscht aus, kann auf die Erhaltungstherapie übergegangen werden.

Lysodrentherapie bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus ohne Polydipsie

1. Urin Kortisol vor Therapiebeginn. (Überwachung mit Wasser nicht möglich)
2. Lysodren wird täglich verabreicht. Diese Therapie muss genau verfolgt und kontrolliert werden. 6. 9. 12. + 15. Tag Kortisol im Urin bestimmen, Falls Inappetenz auftritt, Alternative ACTH-Test.
3. Grösste Vorsicht ist bei Auftreten von Inappetenz, Unruhe, Erbrechen und Durchfall walten zu lassen. Erholt sich der Hund innert 3 Stunden nach Gabe von Prednisolon (0,25-0,5 mg/kg), muss eine Überdosierung von Lysodren angenommen werden.
Urin Kortisol (Alternative ACTH-Test).

Hyperadrenokortizismus und Diabetes mellitus

Beide Stoffwechselstörungen treten nach Literatur in ca 10% der Fälle von Hyperadrenokortizismus gleichzeitig auf. Beide Störungen müssen gleichzeitig behoben werden.

1. Insulindosierung: 0,5 (- 1,0) E/kg Insulin 2 x täglich
2. Falls mehr Insulin benötigt, muss bei Beginn der Lysodrentherapie die Dosis auf die angegebene Menge (siehe 1.) reduziert werden.
3. Glukose im Urin 1-3 x täglich kontrollieren. Falls keine Glukose im Urin festgestellt wird, muss die Insulindosierung um 10-20% reduziert werden. Später erfolgt die Kontrolle mit Fruktosamin im Serum.
4. Die genaue Einstellung des Blutzuckers erfolgt erst nach stabiler Kontrolle des Hyperadrenokortizismus.
5. Nach Literatur benötigen ca 1/3 der Hunde später kein Insulin mehr.

Erhaltungstherapie mit Lysodren

Wird eine Lysodrentherapie komplett abgesetzt, treten die Symptome eines Hyperadrenokortizismus innert einigen Wochen bis Monaten wieder auf.

- Hunde, die innert 10 Tagen auf die tägliche Lysodrentherapie ansprechen, benötigen in der Regel eine Erhaltungsdosis von 25 mg/kg pro Woche. (d.h. die wöchentliche Dosis wird auf eine zweimalige Gabe aufgeteilt).
- Hunde, die länger als 10 Tage benötigen, erhalten eine Dosis von 50 mg/kg pro Woche, aufgeteilt in zwei Gaben.
- Alle 3-6 Monate, je nach Hund, Krankheitsverlauf und Hundebesitzer sollte Kortisol im Urin/ACTH-Stimulationstest durchgeführt werden.

Hunde , die einem aussergewöhnlichen Stress (operativer Eingriff, Verletzung oder schwere Erkrankung) ausgesetzt werden, benötigen zusätzlich zur Lysodrentherapie vorübergehend eine grössere Menge an Glukokortikoiden.

Therapieerfolge

- Muskelschwäche und das birnenförmige Abdomen verschwinden innert einigen Tagen bis 2 Monaten.
- Alopezie, dünne Haut, Akne, Calcinosis cutis, Hecheln verschwinden innert 1-6 Monaten.
- Massive Seborrhoe, Zunehmen der Alopezie und Auftreten von Juckreiz können 1 - 2 Monate andauern.
- Pudel weisen oft zu Beginn der Therapie ein Welpenfell mit dunklen Haaren auf.
- **Lahmheiten, chronischer Husten als Folge von Herzinsuffizienz, usw. die infolge des Ueberangebotes von Kortisol verschwanden, treten oft wieder auf.**

Alternative Lysodrentherapie nach Stephen White

Stephen White benützt in groben Zügen das gleiche Therapieschema wie oben erwähnt. Sein abgeändertes Protokoll ist mehr praxisbezogen und in der Durchführung sicherer, dauert aber etwas länger bis der Hund auf eine stabile Erhaltungsdosis gebracht werden kann.

1. Lysodrendosierung:

Hunde unter 20 kg zu Beginn: 1 x 25 mg/kg/Tag oder 2 x 12,5 mg /kg KG/Tag.

Hunde über 20 kg zu Beginn: 1 x 15 mg/kg/Tag

2. Die tägliche Verabreichung dauert 7 Tage lang, vorausgesetzt, dass vorher keine Probleme einer Überdosierung auftreten.

3. Erhaltungstherapie:

Hunde unter 20 kg: 25 mg /kg pro Woche (ev. aufgeteilt in 2 Gaben)

Hunde über 20 kg: 15 mg /kg pro Woche (ev. aufgeteilt in 2 Gaben)

4. Erhaltungstherapie wird 3 Wochen lang durchgeführt; anschliessend ACTH-Stimulationstest: die Kortisol-Werte vor und nach ACTH sollten zwischen 1,0 und 5,0 µg Kortisol / 100 ml liegen.

5. Liegen einzelne Werte unter bzw. über dieser Limite, muss die Dosis von Lysodren um 50% reduziert bzw. erhöht werden.

6. Diese Kontrollen werden 1 x pro Monat durchgeführt, bis die KortisolWerte in den entsprechenden Limiten liegen.

7. Abschliessend wird alle 6 Monate eine Kontrolle empfohlen.

Labor Laupeneck, Juni 2008