



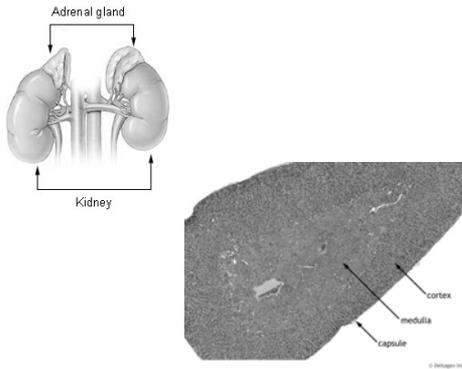
# Hyperadrenokortizismus (Cushing-Syndrom)

Iwan Burgener  
Dr.med.vet., Dipl. ACVIM  
Innere Medizin Kleintiere

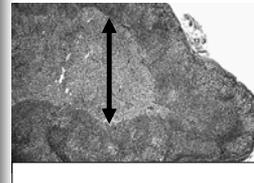
## Aufbau

- Repetition Physiologie Nebenniere
- „Cushing Syndrome“
- Aetiologie
- Wirkung des Cortisols
- Klinik
- Diagnostik
- Therapie
- Felines Cushing-Syndrom

### Adrenal Gland

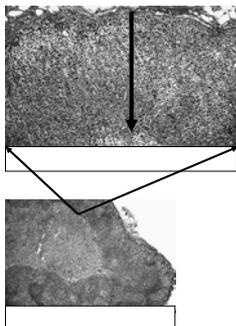


## Nebennierenmark



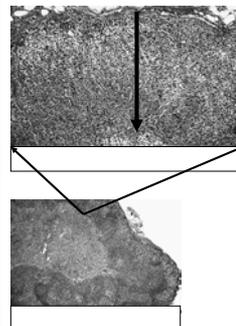
- Neuroektodermal
- Bildung der Katecholamine (z.B. Adrenalin)
- Chromaffines Gewebe
- Phäochromozytom

## Nebennierenrinde



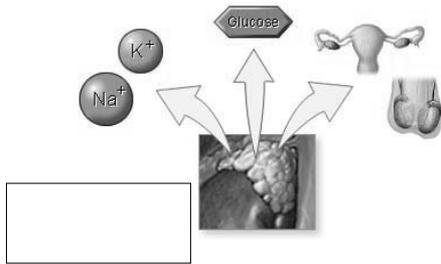
- Mesodermal
- 3 Zonen:
  - Glomerulosa > Aldosteron
  - Fasciculata > Glukokortikoide
  - Reticularis > Androgene

## Nebennierenrinde

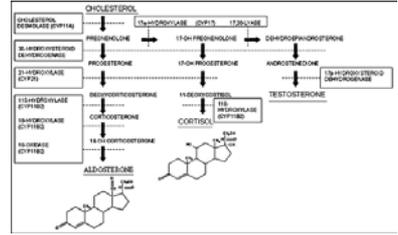


- Mesodermal
- 3 Zonen:
  - Glomerulosa > Aldosteron
  - Fasciculata > Glukokortikoide
  - Reticularis > Androgene
- GFR
- Salt, Sweet, Sex

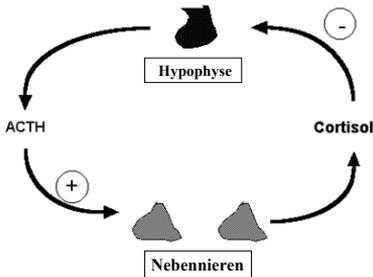
# Nebennierenrindenhormone



# Nebennierenrindenhormone



# Feedback-Mechanismus



# DR. HARVEY WILLIAMS CUSHING (1869-1939)



- Begründer der modernen Neurochirurgie
- Author von „The Pituitary Body and its Disorders“
- Begründer der Endokrinologie
- Beschrieb 1932 als erster das „Cushing's Syndrome“

# Cushing? Hyperadrenokortizismus?

- „Cushing's Syndrome“: Gesamtheit der klinischen und biochemischen Veränderungen, welche unter der Einwirkung eines chronisch erhöhten Glukokortikoidspiegels entstehen (auch iatrogen!)
- „Cushing Disease“: Hyperkortisolismus als Folge von erhöhter zentraler (=hypophysärer) ACTH-Produktion
- **Hyperadrenokortizismus**: Überproduktion in der Nebennierenrinde, unabhängig ob Ursache zentral oder peripher

# Aetiologie

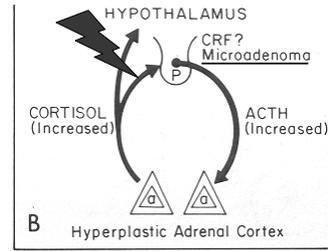
- Hypophysärer Hyperadrenokortizismus (Cushing's disease)
- Funktioneller Nebennierenrindentumor
- Iatrogenes Cushing-Syndrom

## Hypophysärer Hyperadrenokortizismus (1)



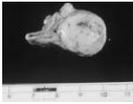
- 80-85 % aller Fälle
- Meist Mikroadenome (<1cm) im HVL
- exzessive Mengen an ACTH
- Feedback-Wirkung gestört
- >>> bilaterale Hyperplasie der Nebennieren

## Hypophysärer Hyperadrenokortizismus (2)



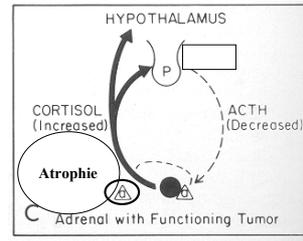
- = Zentraler Cushing
- = PDH (Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism)
- Feedback-Mechanismus gestört

## Funktioneller Nebennierenrindentumor (1)



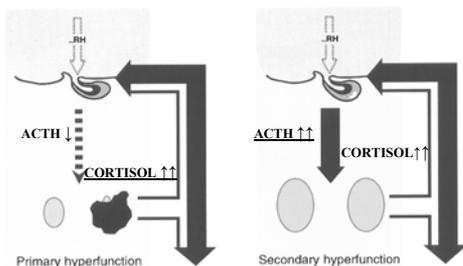
- 15-20 % aller Fälle
- Uni- oder bilateral
- ~50 % maligne (Invasion, Metastasen)
- Intaktes Feedback
- >>> Atrophie der zweiten Nebenniere

## Funktioneller Nebennierenrindentumor (2)

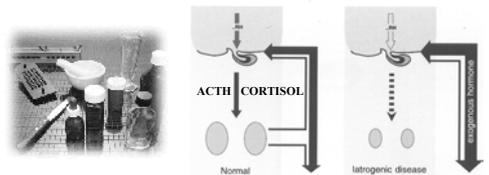


- = peripherer Cushing
- = AT (adrenal tumor)
- Intaktes Feedback (Suppression CRH und ACTH)

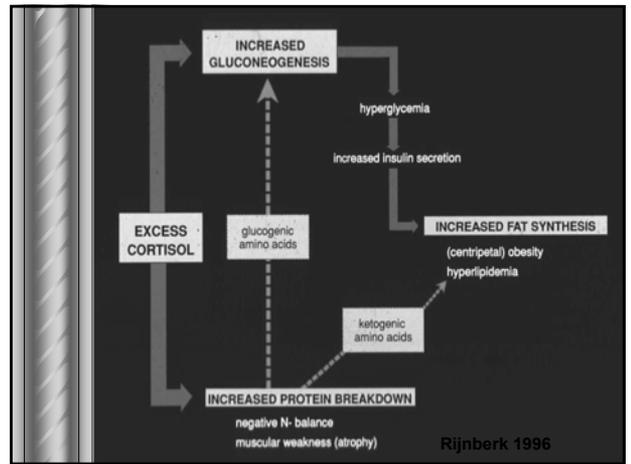
## Vergleich peripher - zentral



## Iatrogenes Cushing-Syndrom



- Durch exogene Zufuhr von Glukokortikoiden
- Suppression von Nebennierenrinde und Hypophysenfunktion



## Wichtigste Effekte von Cortisol (1)

- Steigerung Glukoneogenese:
  - erhöhte Glykogeneinlagerung Leber („Steroidleber“)
  - Verminderter zellulärer Glukoseverbrauch
  - „Insulin-Resistenz“
- Erhöhter Muskel-/Proteinabbau
- Erhöhte Fettmobilisation
  - Vermehrte Fettoxidation für Energie

## Wichtigste Effekte von Cortisol (2)

- Niere: Blockade der ADH-Wirkung
- Reduzierte Libido, persistierender Anoestrus
- Kalzium: Verminderte Darmabsorption, erhöhte renale Elimination, erhöhte Knochenresorption

## Signalement

- Mittelalte und alte Hunde (> 6 J)
- Tumoren NN zumeist älter (> 9 J)
- ♀ ~ ♂ (eher mehr Weibchen)
- PDH: Pudel, Dackel, Terrier, DSH
  - >>> 75 % < 20 kg Körpergewicht
- AT: DSH, Labrador, Pudel, Dackel
  - >>> 50 % > 20 kg Körpergewicht
- Sehr selten bei Katzen

## Anamnese

### Wichtige Fragen:

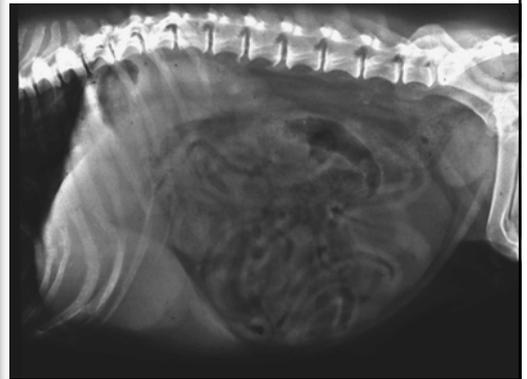
- Gewichtveränderungen?
- Fressverhalten?
- Wassermenge (> 100 ml/kg/Tag?)
- Art des Futters (trocken oder feucht?)
- Frühere/jetziges Medikamente?
  - auch Augen-/Ohrentropfen mit Steroiden!

## Ursachen der Symptome

- Glukokortikoidwirkung:
  - Glukoneogenetisch
  - Lipolytisch
  - Kataboler Proteinstoffwechsel
  - Entzündungshemmend
  - Immunsuppressiv
- Neurologisch
  - Ausdehnung Hypophysentumor
- Metastatisch
  - selten, bei Nebennierenrindenzinomen

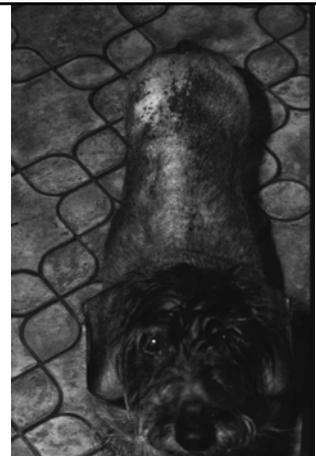
## Klinische Symptome

- Polyurie/Polydipsie (PU/PD)
- Polyphagie
- Hepatomegalie
- Hängebauch, Obesitas
- Hautveränderungen
- Leistungsschwäche, Muskelschwäche
- Anöstrus, Hodenatrophie
- Hecheln, Hypertension



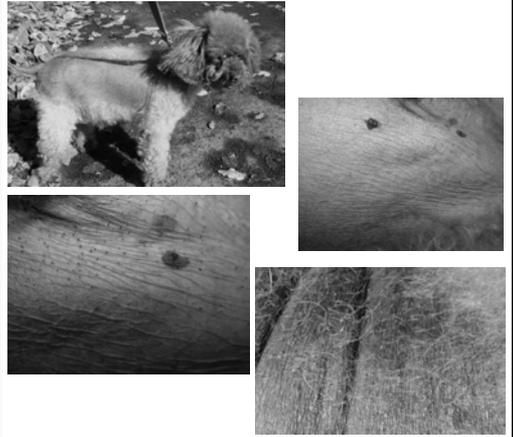
## Hautveränderungen

- Alopezie (meist symmetrisch)
- Stumpfes Fell
- Dünnes Fell
- Hyperpigmentation
- Komedonen
- Calzinosis cutis





F. Gaschen



## Diagnosestellung

- Starker klinischer Verdacht!
- Blutwerte, Harnstatus
- Röntgen, Ultraschall
- Cortisolmessungen (Blut, Urin)
- Stimulationsteste
- Seltener:
  - Endogenes ACTH
  - MRI (Hypophysentumoren)

## Blutveränderungen

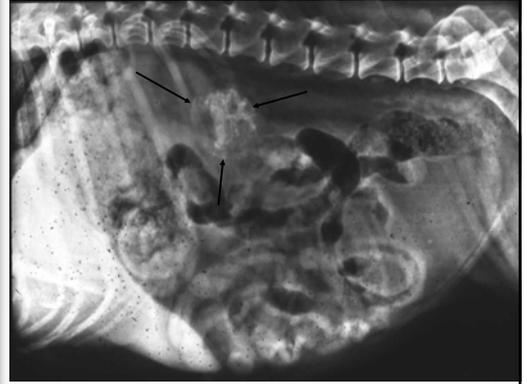
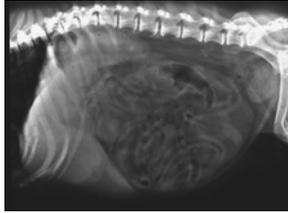
- Stressleukogramm
- Erhöhung AP (meist deutlich)
  - Glukokortikoid-induziertes Isoenzym Hd
- Erhöhung ALT (mild, meist < 3x)
- Hypercholesterinämie, Lipämie
- Hyperglykämie
  - Hd: ~20 % entwickeln Diabetes mellitus
  - Kz: Cushing häufig erst durch DM erkannt

## Harnuntersuchungen

- Hypo- oder Isosthenurie
  - SG < 1.012-1.015
- Häufig bakterielle Zystitis
  - Selten klinisch (Pollakisurie etc.)
  - Selten aktives Sediment (Leukozyten ↑)
  - >>> wegen Cortisolwirkung!
- Teils milde Proteinurie

## Röntgen

- Guter Kontrast
- Hepatomegalie
- Hängebauch
- Weniger häufig:
  - mineralisiertes Bronchialskelett
  - Osteopenie
  - mineralisierte NN bei ~50% Tumoren



J. Lang, Radiologie

## Ultraschall

- Nebennieren:
  - PDH: bilateral symmetrische NN (evtl. ↑)
  - AT: unilaterale Masse und kontralateral Atrophie oder normal
- Hepatomegalie
  - Diffuse Veränderungen
  - Keine Masseneffekte



Normalbefund

## Cortisolbestimmungen

- Basalwert Serum
  - Nicht aussagekräftig (Schwankungen)
- Cortisol-Creatininverhältnis im Urin:
  - Spontanurin am Morgen, *stressfrei!*
  - *Sehr sensitiv*: negatives Resultat schließt Cushing ziemlich sicher aus
  - *Nicht sehr spezifisch*: bis zu 75 % aller kranken Hunde haben erhöhtes Verhältnis

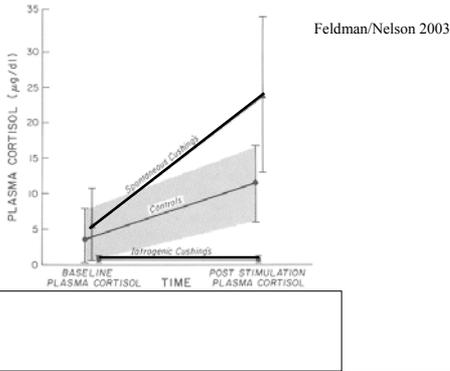
## Stimulationsteste

- ACTH-Stimulationstest
- Dexamethasonsuppressionsteste
  - Low Dose (LDDST)
  - High Dose (HDDST)

## ACTH-Stimulationstest

- Prinzip:
  - Hyperplastische oder tumörös entartete NN-Rinden produzieren mehr Cortisol nach supraphysiologischer ACTH-Dosis
  - Durch exogene Glukokortikoidgaben suprimierte NN-Rinden sind nicht stimulierbar
- Ausführung:
  - Synthetisches ACTH IM oder IV (Synacthen®)
  - Cortisolbestimmungen 0 und 1 Stunde
  - Screening Test

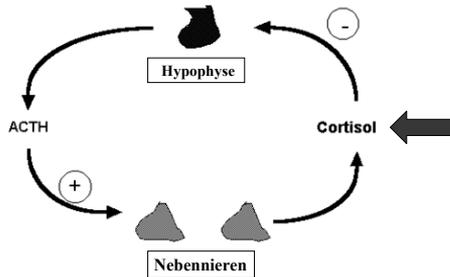
## ACTH-Stimulationstest



## Dexamethasonsuppressionsteste

- **Prinzip:**
  - Applikation von Dexamethason führt im Normalfall zu einem Abfall des Cortisolspiegels
  - Bei Cushingpatienten bleibt dieses Feedback aus bzw. wird unterdrückt
- **Ausführung:**
  - **LDDST:**
    - 0.01 mg/kg Dexamethason IV
    - Cortisolbestimmungen 0 / 4 / 8 Stunden
    - Screening Test, evtl. Differenzierung
  - **HDDST:**
    - 0.1 mg/kg Dexamethason IV
    - Cortisolbestimmungen 0 / 8 Stunden
    - Differenzierung

## Feedback-Mechanismus



## LDDST

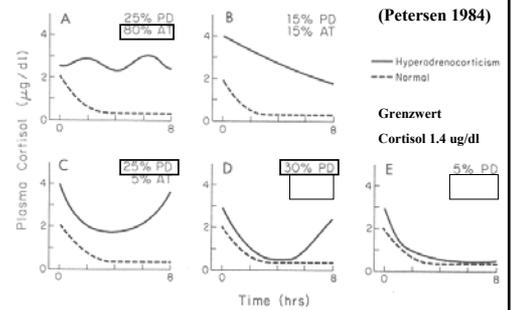


Figure 1. Patterns of plasma cortisol responses during low-dose dexamethasone testing in normal dogs and dogs with hyperadrenocorticism. PD = pituitary-dependent hyperadrenocorticism; AT = adrenal tumor.

## HDDST

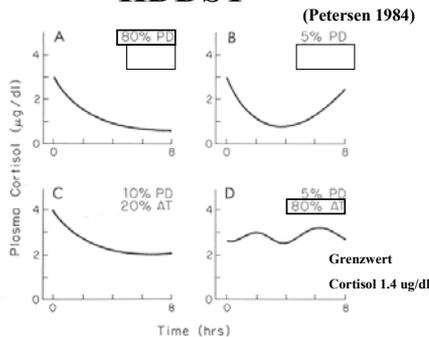
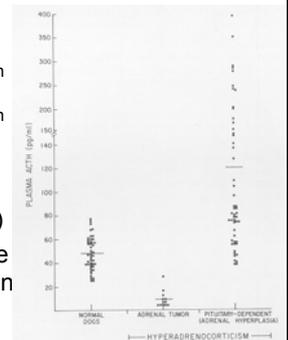


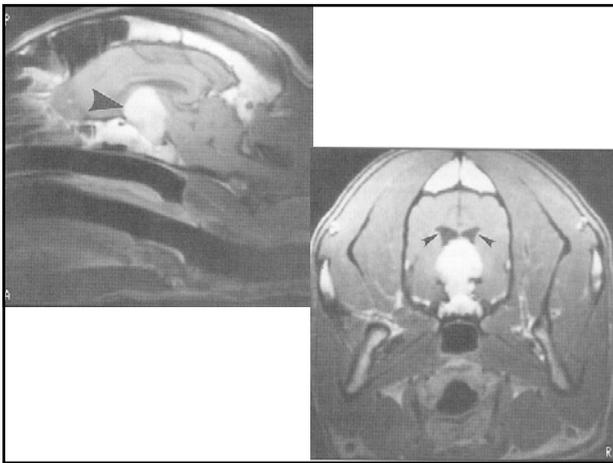
Figure 3. Patterns of plasma cortisol responses during high-dose dexamethasone suppression testing in dogs with hyperadrenocorticism. PD = pituitary-dependent hyperadrenocorticism; AT = adrenal tumor.

## Endogenes ACTH

- **Prinzip:**
  - ACTH-Konzentration hoch bei PDH
  - ACTH-Konzentration sehr tief bei AT
- Entnahme sehr aufwendig (Eis etc.)
- Für Hunde validierte Tests nur in wenigen Labors erhältlich

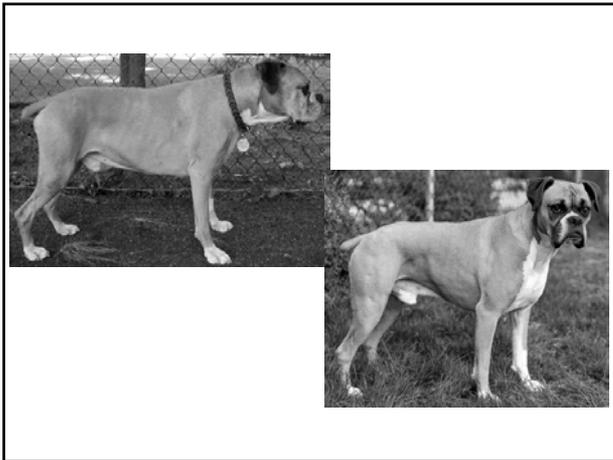






## Therapie

- **Medikamentell:**
  - o,p'-DDD (**Lysodren®**)
  - **Trilostane (Modrenal®)**
  - L-Deprenyl (Selegilin; Selgian®)
  - Ketokonazol
- **Chirurgie:**
  - **Adrenalektomie**
    - Therapie der Wahl bei AT, Heilung möglich
    - Supplementation nötig mit Glukokortikoiden, evtl. Mineralokortikoiden (Wo-Mte)
  - transspenoidale Hypophysektomie (v.a. Utrecht)
- **Bestrahlung**

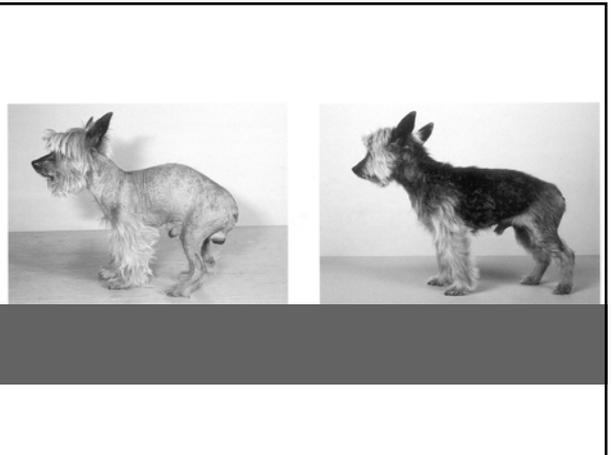


## o,p'-DDD (**Lysodren®**)

- **Prinzip:**
  - selektive Zerstörung der Nebennierenrinde
  - Meist Erhalt der Z. glomerulosa (Aldosteron)
  - Cave: Addison bei Überdosierung
- **2 Protokolle**
  - Partielle Zerstörung (Tx der Wahl)
  - Totale Zerstörung mit Supplementation (Utrecht)

## Lysodren®: Partielle Zerstörung

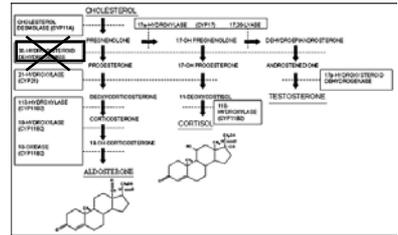
- **Vor Therapie bestimmen:**
  - Fressverhalten
  - Wasseraufnahme pro Tag
- **Einleitungsphase:**
  - 25 mg/kg q12h (meistens 5-10 Tage)
  - Beenden, sobald Appetit / Wasseraufnahme ↓ oder Durchfall/Erbrechen (Addison!)
  - >>> ACTH-Stimulationstest (Cortisol < 5 ug/dl)
- **Erhaltungsphase:**
  - 25-50 mg/kg/Woche (auf 2-3x verteilt)



## Trilostane (Modrenal®)

- Prinzip:
  - Kompetitive Hemmung eines Enzyms der Steroidsynthese (3 $\beta$ -OH-Steroid-DH)
  - Auch Aldosteron und Geschlechtshormone ↓
- Hemmung reversibel
  - >>> geringe Addison-Gefahr
- Bedarf sehr unterschiedlich:
  - Ziel: Cortisol 1-2.5 ug/dl nach ACTH-Stimulationstest
- Weniger Nebenwirkungen

## Trilostane (Modrenal®)



## Alternative Therapien

- Bestrahlung:
  - ~20 % der PDH entwickeln neurologische Symptome (Wachstum Hypophysentumor)
  - Apathie, Verhaltensstörungen, Krisen,...
  - Je früher bestrahlt, desto besser...
- Ketokonazol:
  - Imidazolderivat, Antimykotikum
  - Hemmung Steroid-Biosynthese (P450)
- L-Deprenyl:
  - Inhibitor Monoaminoxidase B (MAOB)
  - Dopamin hemmt ACTH-Produktion bei PDH???

## Felines Cushing-Syndrom (1)

- Viel seltener als beim Hund
- **Katzen weniger anfällig auf Glukokortikoid-Nebenwirkungen!**
- ~80 % PDH, ~20 % AT
- Hauptproblem: therapieresistenter Diabetes mellitus
- mittelalte bis alte Katzen (~10 J)

## Felines Cushing-Syndrom (2)

- PU/PD, Polyphagie, Gewichtsverlust
- **Kein** Glukokortikoid-induziertes Isoenzym der AP wie beim Hund
- Therapie:
  - Hypophysektomie (PDH)
  - Bestrahlung (PDH)
  - Metyrapone (Enzymhemmer)
  - Bilaterale Adrenalectomie + Supplementation
  - Lysodren und Ketokonazol wenig hilfreich

## Noch Fragen?

