



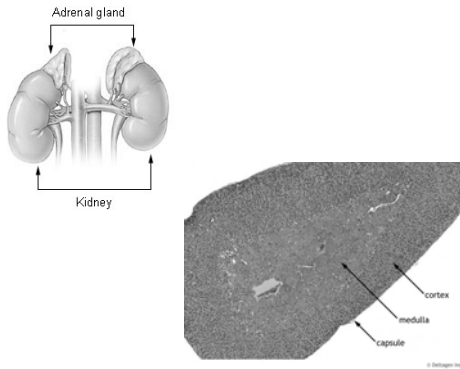
Hyperadrenokortizismus (Cushing-Syndrom)

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

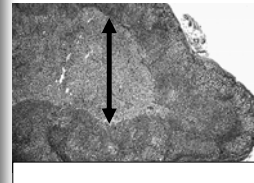
Aufbau

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

Adrenal Gland

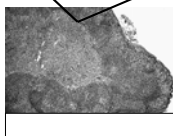
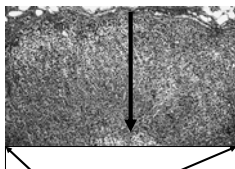


Nebennierenmark



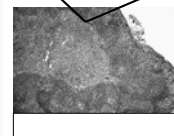
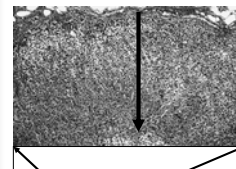
- Neuroektodermal
- Bildung der Katecholamine (z.B. Adrenalin)
- Chromaffines Gewebe
- Phäochromozytom

Nebennierenrinde



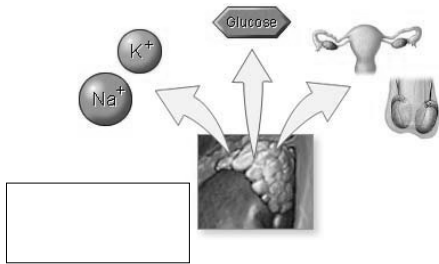
- Mesodermal
- 3 Zonen:
 - Glomerulosa > Aldosteron
 - Fasciculata > Glukokortikoide
 - Reticularis > Androgene

Nebennierenrinde

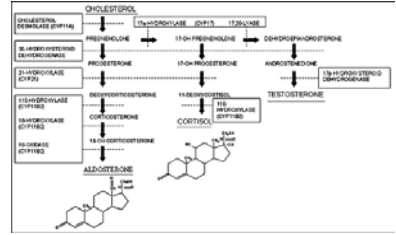


- Mesodermal
- 3 Zonen:
 - Glomerulosa > Aldosteron
 - Fasciculata > Glukokortikoide
 - Reticularis > Androgene
- GFR
- Salt, Sweet, Sex

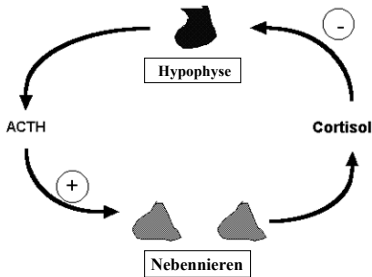
Nebennierenrindenhormone



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

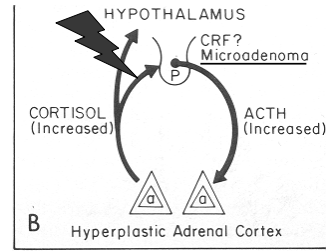
- Hypophysärer Hyperadrenokortizismus (Cushing's disease)
- Funktioneller Nebennierenrindentumor
- Iatrogenes Cushing-Syndrom

Hypophysärer Hyperadrenokortizismus (1)



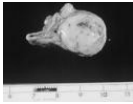
- 80-85 % aller Fälle
- Meist Mikroadenome (<1cm) im HVL
- exzessive Mengen an ACTH
- Feedback-Wirkung gestört
- >>> bilaterale Hyperplasie der Nebennieren

Hypophysärer Hyperadrenokortizismus (2)



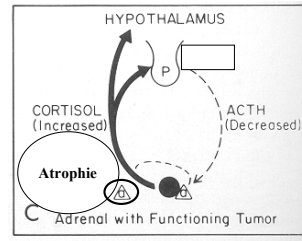
- = Zentraler Cushing
- = PDH (Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism)
- Feedback-Mechanismus gestört

Funktioneller Nebennierenrindentumor (1)



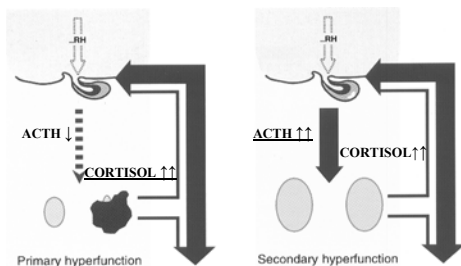
- 15-20 % aller Fälle
- Uni- oder bilateral
- ~50 % maligne (Invasion, Metastasen)
- Intaktes Feedback
- >>> Atrophie der zweiten Nebenniere

Funktioneller Nebennierenrindentumor (2)

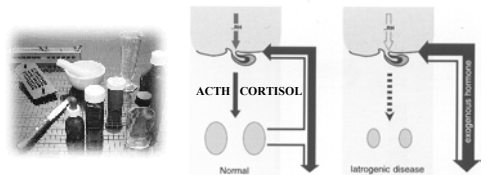


- = peripherer Cushing
- = AT (adrenal tumor)
- Intaktes Feedback (Suppression CRH und ACTH)

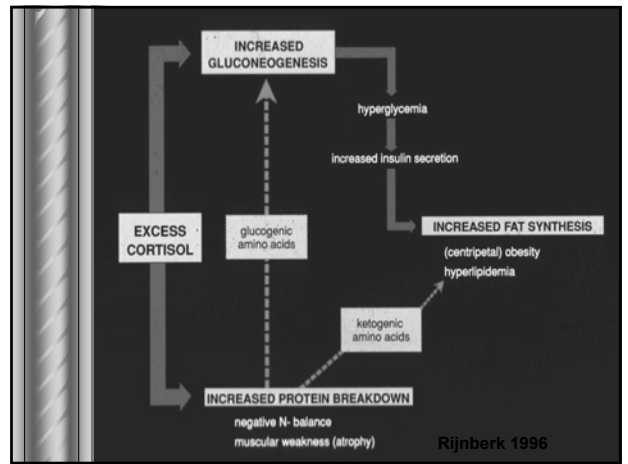
Vergleich peripher - zentral



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:

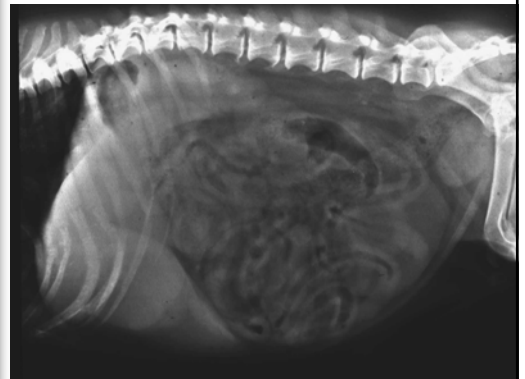
- Gewichtveränderungen?
- Fressverhalten?
- Wassermenge (> 100 ml/kg/Tag?)
- Art des Futters (trocken oder feucht?)
- Frühere/jetziges Medikamente?
 - auch Augen-/Ohrentropfen mit Steroiden!

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



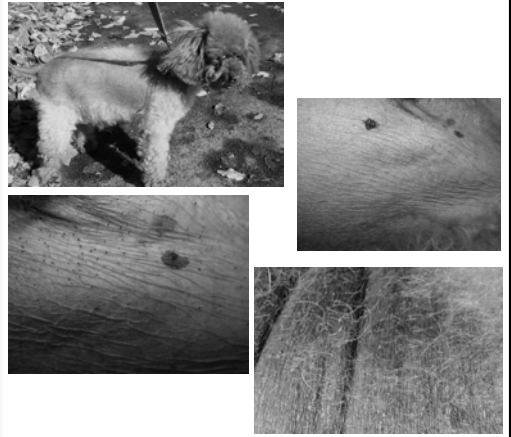
Hautveränderungen

- 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

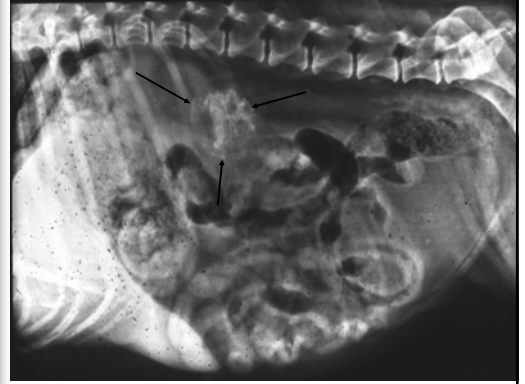
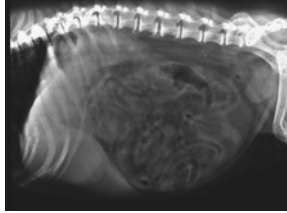
- Stressleukogramm
- Erhöhung AP (meist deutlich)
 - Glukokortikoid-induziertes Isoenzym Hd
- Erhöhung ALT (mild, meist < 3x)
- Hypercholesterinämie, Lipämie
- Hyperglykämie
 - Hd: ~20 % entwickeln Diabetes mellitus
 - Kz: Cushing häufig erst durch DM erkannt

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

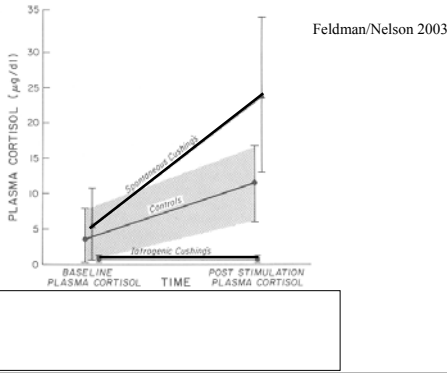
Stimulationsteste

- 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

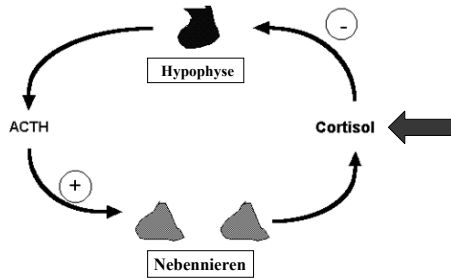
ACTH-Stimulationstest



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

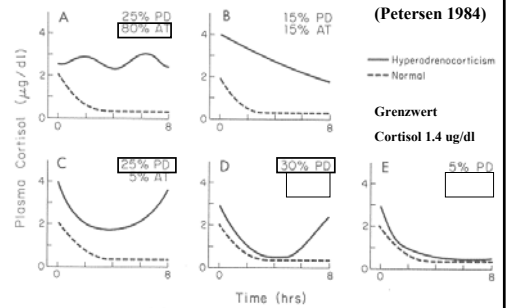


Figure 1. Patterns of plasma cortisol responses during low-dose dexamethasone testing in normal dogs and dogs with hyperadrenocorticism. PD = pituitary-dependent hyperadrenocorticism; AT = adrenal tumor.

HDDST

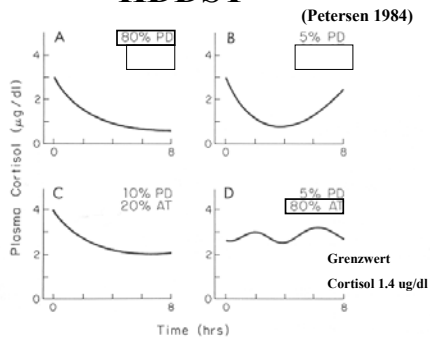
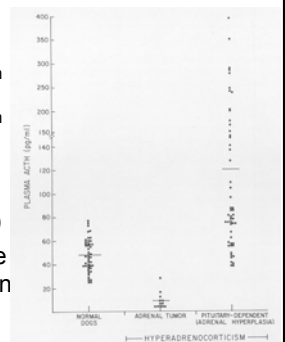


Figure 3. Patterns of plasma cortisol responses during high-dose dexamethasone suppression testing in dogs with hyperadrenocorticism. PD = pituitary-dependent hyperadrenocorticism; AT = adrenal tumor.

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



Differenzierung PDH vs. AT

- ACTH-Stimulationstest **NICHT** zur Differenzierung brauchbar, nur Screening!
- Ultraschall der Nebennieren
- HDDST (v.a. bei NN-Massen)
- Plasma ACTH-Messung
- Evtl. MRI bei Verdacht auf Hypophysentumor

MRI normaler Schädel

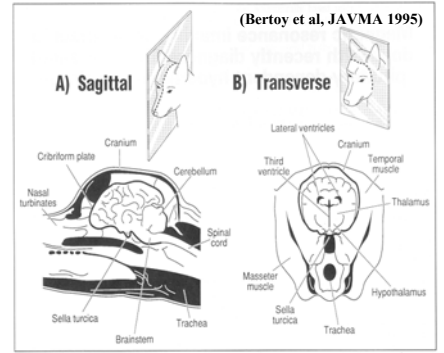
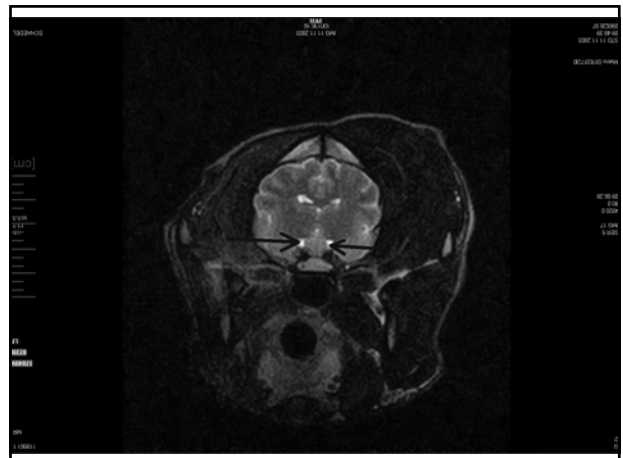
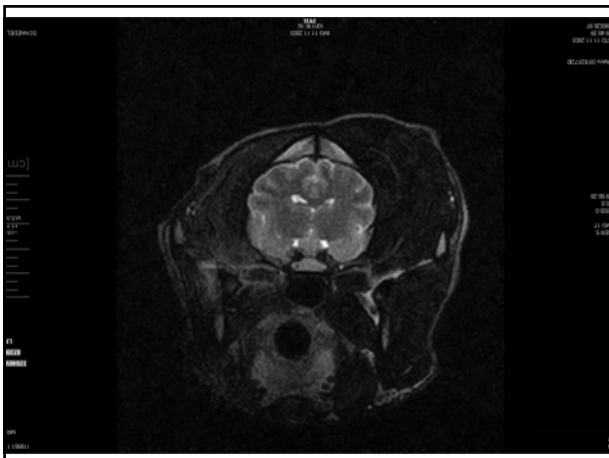
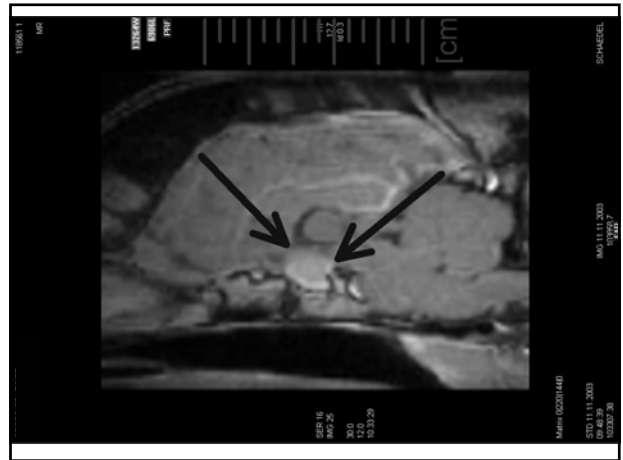
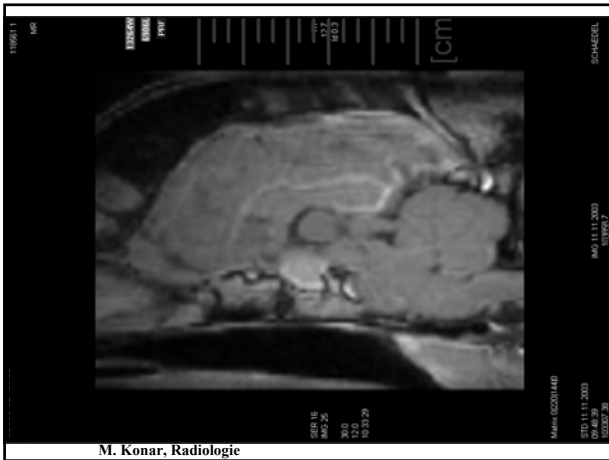
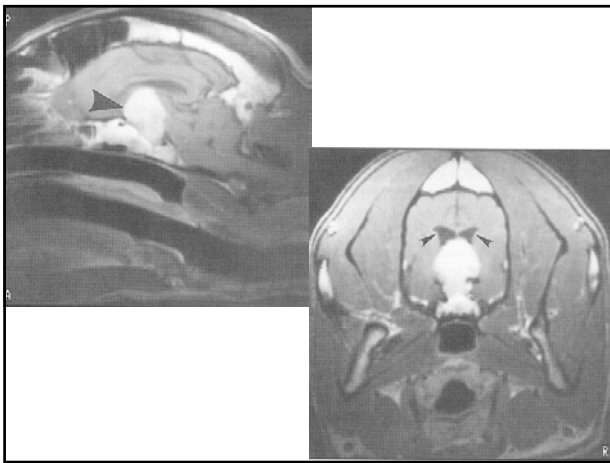


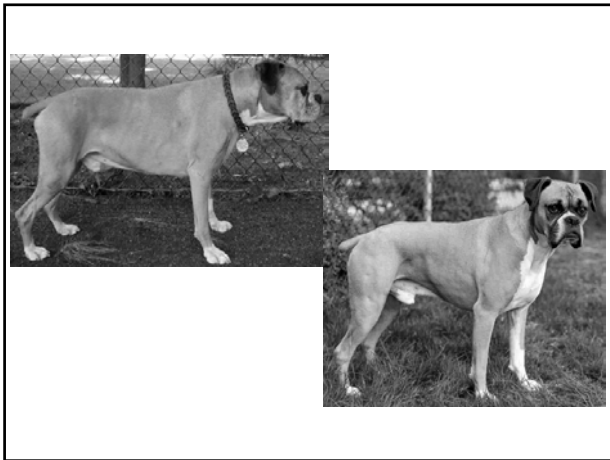
Figure 1—Orientation of sagittal (A) and transverse (B) sections on the magnetic resonance imaging sets and anatomic structures seen on each view. The shaded area on the sagittal view represents the pituitary gland.





Therapie

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

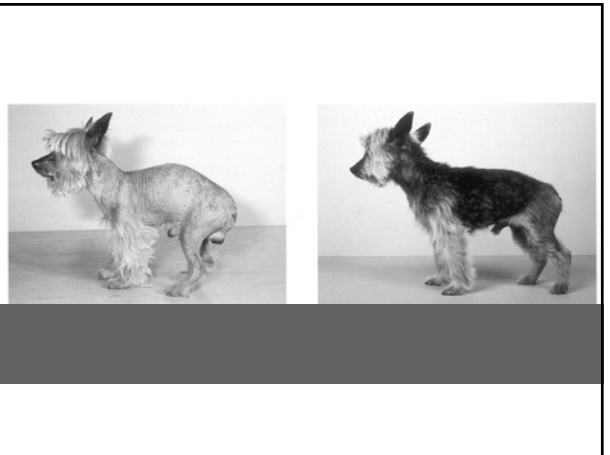


o,p'-DDD (Lysodren®)

- **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

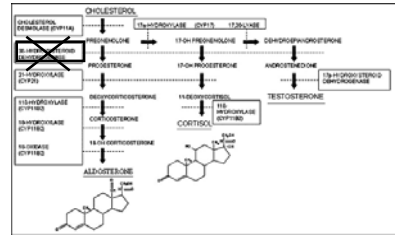
- **Vor Therapie bestimmen:**
 - Fressverhalten
 - Wasseraufnahme pro Tag
- **Einleitungsphase:**
 - 25 mg/kg q12h (meistens 5-10 Tage)
 - Beenden, sobald Appetit / Wasseraufnahme ↓ oder Durchfall/Erbrechen (Addison!)
 - >>> ACTH-Stimulationstest (Cortisol < 5 ug/dl)
- **Erhaltungsphase:**
 - 25-50 mg/kg/Woche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



Trilostane (Modrenal®)

- Prinzip:
 - Kompetitive Hemmung eines Enzyms der Steroidsynthese (3 β -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, Kreisen,...
 - 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?

