



succidia

hundkatzepferd

Das Fachmagazin für den Tierarzt

01 | 13



Verändert

Dr. Florian K. Zeugswetter

Verirrt

Dr. Daniela Gorgas
Dr. Anna Oevermann
Dr. Christina Stahl
Anne Staudacher

Verbannt

Valeria Meier
PD Dr. Carla Rohrer Bley

Unstillbarer Durst

Das Cushing-Syndrom beim Hund

Dr. Florian K. Zeugswetter, Endokrinologische Ambulanz,
Klinik für Kleintiere, Veterinärmedizinische Universität Wien

Benannt nach dem amerikanischen Neurologen und Chirurgen Harvey Williams Cushing, ist das kanine Cushing-Syndrom eine der häufigsten und bekanntesten endokrinen Erkrankungen des Hundes. Ausgelöst durch chronischen Glukokortikoidexzess, führt es zu zahlreichen Veränderungen, die nicht selten schleichend auftreten und individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können. Da kein 100%ig verlässlicher Test zur Verfügung steht, bereitet die Diagnose den Tierärzten oft Unbehagen. Die Therapie mit dem sehr verträglichen und hochwirksamen Trilostan ermöglicht den meisten betroffenen Patienten ein langes unbeschwertes Leben.

Ursache

Das spontan auftretende kanine Cushing Syndrom bzw. der kanine Hyperadrenokortizismus (HAK) ist eine tumoröse Erkrankung meist älterer Hunde, die in über 80% der Fälle durch hormonell aktive Adenome der Hypophyse (Abb. 1) und seltener der Nebennierenrinde (Abb. 2) ausgelöst werden. In unter 10% der Fälle handelt es sich um adrenale Adenokarzinome mit starker Neigung zu lokalem, infiltrativem Wachstum. Sonderformen wie das „ektope“ Cushing Syndrom, verursacht durch ACTH-produzierende Tumore außerhalb der Hypophyse oder den fütterungsabhängigen HAK, verursacht durch abnorme GIP (glucoseabhängiges insulinotropes Peptid)-Rezeptoren auf Zellen der Nebennierenrinde, sind offenbar sehr selten.

Als Folge der autonomen Hormonsekretion kommt es in allen Fällen zu einem Versagen der physiologischen Rückkopplungsmechanismen des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems und einer pathologisch erhöhten Cortisolsekretion. Aufgrund des meist langsamen Tumorwachstums und der Fähigkeit der Zellen, Cortisol durch Oxidation zu Cortison zu inaktivieren, entstehen die Symptome oft schleichend und individuell sehr unterschiedlich. Neben den glukokortikoid-assoziierten Veränderungen sind Symptome durch lokale Masseffekte und durch Sekundärinfektionen möglich.

Symptome

Aufgrund der systemischen Wirkung der Glukokortikoide werden die Patienten meistens mit einer Kombination von Symptomen vorgestellt. Am häufigsten beobachtet werden starker, manchmal unstillbarer Durst und Hunger, exzessives Hecheln, eine Veränderung der Körperform (Stammfettsucht, großer Bauch, Senkrücken) und Schwäche. Obwohl Haarkleid und Hautveränderungen häufig sind, tritt die klassische bilaterale, nicht juckende Alopezie am Rumpf nur bei jedem dritten Patienten auf (Abb. 3, 4). Nicht selten werden Hunde wegen Adipositas, besonders im Zusammenhang mit Lethargie oder Schwäche, auf HAK untersucht. Kaum einer dieser Hunde leidet tatsächlich an HAK und die mangelnde Spezifität der zur Verfügung stehenden Tests führt bei diesen Hunden zu vielen falsch positiven Befunden und unnötigen Therapien. Zu bedenken ist, dass es beim HAK weniger zu einer Gewichtszunahme als vielmehr zu einer Fettumverteilung kommt und der große Bauch primär durch die Kombination von Bauchmuskelschwäche und Hepatomegalie verursacht wird.

Neurologische Symptome sind bei nach dorsal wachsenden Hypophysentumoren möglich und bestehen aus Apathie, Inappetenz, Desorientierung, Drangwandern, Problemen beim Niederlegen und Ataxie. Selten werden „head pressing“, Kreisbewegungen oder epileptiforme Anfälle beobachtet.

Aufgrund der Distanz zur Sehnervenkreuzung wird diese nur selten beeinträchtigt und die manchmal beobachtete Blindheit wird nur bei einem von sechs erblindeten Hunden durch den Tumor selbst verursacht.

Labordiagnostik

Häufige Blutveränderungen beinhalten ein Stressleukogramm und erhöhte Leberwerte. Besonders interessant sind die alkalische Phosphatase (ALP meist 2,5-fach höher als das obere Ende des Referenzbereiches) und das hitzeresistente Isoenzym der cortisolinduzierten ALP (cALP), die bei 95% der Hunde mit HAK erhöht sind. Diese Erhöhungen sind jedoch nicht spezifisch und werden auch bei einer Vielzahl von anderen Erkrankungen beobachtet. Warum 5% der Hunde mit HAK normale cALP-Werte aufweisen, ist unbekannt. Das alleinige Vorliegen einer erhöhten ALP ist bei einem Fehlen von klinischen Symptomen keine Rechtfertigung für endokrine Tests. Die häufigste Ursache hierfür sind noduläre Hyperplasien der Leber. Eine Rassespezifität gibt es beim Scotch Terrier. Die bei diesen Hunden oft zufällig entdeckte Erhöhung der ALP wird wahrscheinlich durch eine spezielle subklinische Form des HAK verursacht.

Die Bindung von Cortisol an den Aldosteronrezeptor führt zu den manchmal beobachteten Hyponatriämien und Hypoka-



Abb. 1 Deutlich sichtbar ist hier die bräunliche, leicht asymmetrisch vergrößerte Hypophyse kaudal der Sehnervenkreuzung. Tumore der Hypophyse sind in ~85% die Ursache des spontanen Cushing-Syndroms

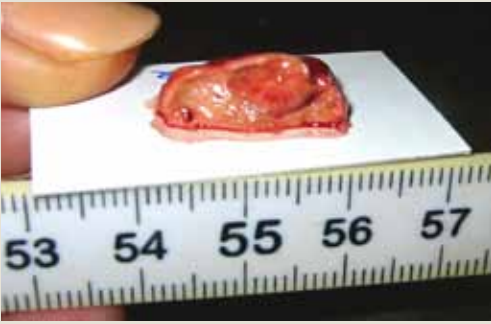


Abb. 2 Das kleine Nebennierenadenom hebt sich deutlich vom gesunden Nebennierenewebe ab. In so einem Fall ist die Adrenalektomie die Therapie der Wahl



Abb. 3 Fortgeschrittene Form der bilateral symmetrischen, nicht juckenden Alopezie bei einem Terriermischling mit Hyperadrenokortizismus



Abb. 4 Typische Haarkleidveränderungen bei einem 12 Jahre alten weiblichen Maltener mit Polyurie, Polydipsie und Apathie. Die Ursache war ein hormonell aktives hypophysäres Mikroadenom

lämien. Obwohl Hyperglykämien bei ~30% der Hunde mit HAK gemessen werden, entwickeln nur wenige einen echten Diabetes mellitus.

Endokrine Tests

Die Aufarbeitung von Hunden mit HAK-Verdacht beinhaltet zwei Schritte. Zuerst muss festgestellt werden, ob das Tier tatsächlich an dieser Erkrankung leidet. Die drei gängigen Tests sind nach wie vor der niedrig dosierte „low dose“-Dexamethason-test (LDDT), die Corticoid/Kreatinin-Ratio-Bestimmung im Harn (CCR) und der ACTH-Stimulationstest. Hier ist zu beachten, dass jeder dieser Tests eine gewisse Sensitivität (Wahrscheinlichkeit, dass ein erkranktes Tier positiv getestet wird) und Spezifität (Wahrscheinlichkeit, dass ein nicht erkranktes Tier negativ getestet wird) aufweist. Leider gibt es keinen einzelnen „Goldstandardtest“ mit perfekter Sensitivität und Spezifität. Der Erfolg hängt somit unter anderem stark von einer guten Vorselektion der untersuchten Patienten ab. Je mehr Tests angewendet werden, desto sicherer ist die Diagnose. In einer eigenen Studie hatten nur 40% der getesteten Tiere tatsächlich einen HAK und das, obwohl nur Tiere mit mindestens zwei klassischen Symptomen oder einem Symptom in Kombination mit einer erhöhten ALP getestet wurden. Um falsch positive Tests zu vermeiden, sollten endokrine Tests niemals bei Tieren mit Symptomen einer akuten nicht adrenalen Erkrankung (z.B. Durchfall oder Erbrechen) durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Sensitivität sollten der LDDT und die CCR-Bestimmung als erste Screening-Tests verwendet werden. Zur CCR-Bestimmung ist zu sagen, dass die meisten Labore auf eine chemiluminometrische Cortisolbestimmung umgestellt haben, die nach eigenen Studien deutlich weniger spezifisch ist als der ursprüngliche Radioimmunoassay. Ein positiver Harnbefund reicht für die Diagnose HAK nur bei sehr hohen Werten aus. Der immer häufiger zitierte orale LDDT kann aufgrund mangelnder Daten noch nicht empfohlen werden. Der Vorteil des ACTH-Stimulationstests liegt in seiner hohen Spezifität. Während ein negativer Test einen HAK keinesfalls ausschließt, stellt ein positiver Test eine ausgezeichnete Basis für einen Therapiebeginn dar.

Nach dem Befund auf HAK sollte in Hinblick auf die optimale Therapie zwischen adrenalem und hypophysärem Ur-

sprung unterschieden werden (Schritt zwei der Diagnostik). Bei den meisten, aber bei Weitem nicht allen Hypophysentumoren bleibt eine gewisse Regulationsfähigkeit erhalten und sie reagieren im LDDT mit einer teilweisen Reduktion der ACTH-Cortisolsekretion. In diesen Fällen ist kein weiterer Differenzierungstest notwendig. Der früher übliche hoch dosierte Dexamethason-Suppressionstest wurde inzwischen weitgehend vom Ultraschall und von der ACTH-Messung abgelöst. Da es in vielen Fällen des hypophysären HAK zu asymmetrischen Vergrößerungen der Nebenniere kommt (z.B. knotige Hyperplasien), ist der Ultraschall alleine häufig nicht ausreichend. Eine runde Nebenniere und ein Durchmesser der kontralateralen Nebenniere unter 5mm sprechen aber klar für eine Nebennierenautonomie. Bei der ACTH-Messung ist zu beachten, dass es sich um ein labiles Hormon handelt und das abzentrifugierte EDTA-Plasma gleich nach der Blutabnahme eingefroren werden sollte. Der Proteinaseinhibitor Aprotinin stabilisiert zwar das Plasma, führt aber zu einem Messfehler (negativer Bias), wenn mit dem jetzt üblichen chemiluminometrischen Assay gemessen wird. Während Werte über der Messgrenze bei Hunden mit diagnostiziertem HAK den hypophysären Ursprung beweisen, sind Werte unter der Nachweisgrenze bei adrenalem und hypophysärem HAK möglich.

Therapie

Die Therapie der Wahl beim hypophysären HAK ist derzeit Trilostan (Vetoryl®). Diese hormonähnliche Substanz hemmt kompetitiv und reversibel die Cortisolsynthese. Die anfänglichen häufigen Berichte über Nebenwirkungen wurden wahrscheinlich durch viel zu hohe Anfangsdosierungen verursacht. Auch wurde die Regel, dass die HAK-Therapie erst nach der Behandlung von akuten, nicht adrenalen Erkrankungen begonnen werden sollte, nicht immer eingehalten. Da es im Laufe der Therapie aber zu dosisunabhängigen Nebennierennekrosen kommen kann, muss auch nach langer stabiler Therapie immer mit der Entwicklung einer Addisonkrise gerechnet werden. Da zuerst die Cortisol- und erst später die Aldosteronsynthese abnehmen, sind diese Krisen oft nur durch den ACTH-Stimulationstest, nicht aber durch Elektrolytbestimmungen erkennbar. Momentan wird, anders als im Beipackzettel angegeben, eine Initialtherapie von 2mg/kg/Tag mit

dem Futter empfohlen. Aufgrund der kurzen Wirkdauer ist das Aufteilen der Dosis auf zweimal pro Tag von Vorteil und bei manchen Hunden notwendig. Kontrolliert wird der Therapieerfolg mittels ACTH-Stimulationstest vier bis sechs (evtl. schon nach zwei) Stunden nach Gabe des Medikaments. Bei kontrollierter Therapie entstehen Probleme meist durch demaskierte Begleiterkrankungen und nicht durch das Medikament selbst. In solchen Fällen empfiehlt es sich, die Begleiterkrankung zu behandeln und die HAK-Therapie nicht zu verändern.

Eine alternative Therapie des hypophysären HAK bietet die Hypophysektomie. Der Erfolg dieser invasiven Methode ist sehr von der Erfahrung des Chirurgen abhängig und selbst im besten Fall liegt die perioperative Sterblichkeit bei 10%. Bei neurologischen Symptomen, verursacht durch hypophysäre Makroadenome, ist die Bestrahlungstherapie sehr erfolgreich.

Die Therapie der Wahl bei Hunden mit Nebennierentumoren ist die Adrenalectomie. Minimalinvasive endoskopische Methoden stehen hierfür zur Verfügung. In einer neueren Studie lag die perioperative Sterblichkeit selbst bei infiltrativ wachsenden Tumoren unter 10%. Bei inoperablen Tumoren kann man sowohl mit dem zytotoxischen Mitotan (Lysodren®) als auch mit Trilostan (Vetoryl®) gute und vergleichbare Erfolge erzielen. Diese Therapien sind jedoch grundsätzlich bei Hunden mit akuten gastrointestinalen Symptomen, Inappetenz oder Nierenversagen kontraindiziert.

→ florian.zeugswetter@vetmeduni.ac.at

Screening Tests

- Alkalische Phosphatase
- Cortisolinduzierte Alkalische Phosphatase
- Corticoid/Kreatinin Ratio im Harn
- Niedrig dosierte Dexamethason Suppressions-Tests
- ACTH-Stimulationstest (wenig sensitiv)

Differenzierungstests

- Niedrig dosierte Dexamethason-Suppressions-Tests
- Hoch dosierte Dexamethason-Suppressions-Tests (intravenös oder oral)
- Ultraschall
- Endogenes ACTH



Florian Zeugswetter studierte an der Veterinärmedizinischen Universität Wien (VMU-Wien) und erhielt 1998 seine Sponion zum Mag. med. vet. Bis 2001 war er Studienassistent und Doktorand an der Klinik für Interne Medizin und Seuchenlehre. 2001 erfolgte die Promotion zum Dr. med. vet. Bis 2002 war er Angestellter in einer Kleintierpraxis in Wien. Seitdem ist er Assistenzarzt an der Klinik für Kleintiere, VMU-Wien und seit 2004 Leiter der „Endokrinologischen Ambulanz“. Sein Publikationsschwerpunkt sind diagnostische Tests beim Diabetes mellitus und Hyperadrenokortizismus.

take home

Die Diagnose des kaninen Hyperadrenokortizismus (HAK) beruht auf einer Kombination von Tests. Diese sollten auf keinen Fall bei Tieren mit akuten nicht adrenalen Erkrankungen durchgeführt werden. Die gute Vorselektion der getesteten Patienten ist der Schlüssel zum Erfolg. Die Therapien der Wahl sind die orale Gabe von Trilostan beim hypophysären HAK und die Adrenalectomie beim adrenalen HAK. Nach neuen Erkenntnissen waren die ursprünglich zu Therapiebeginn empfohlenen Trilostandosierungen zu hoch.