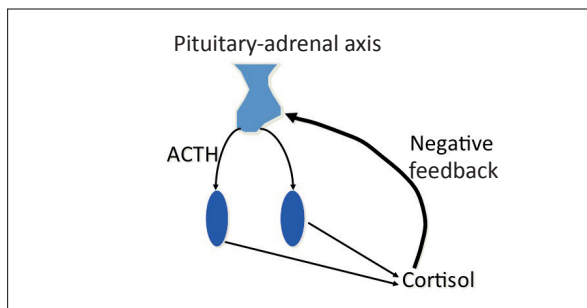


## De diagnostiek van hyperadrenocorticisme

### Fysiologie

Het hormoon cortisol, dat wordt geproduceerd in de bijnierschors, is van levensbelang in fysiologische concentraties. Het heeft o.a. effect op de stofwisseling door verhoogde gluconeogenese, een verhoogde reactiviteit van bloedvaten, de water- en elektrolytenhuishouding en het heeft een anti-inflammatoir effect.

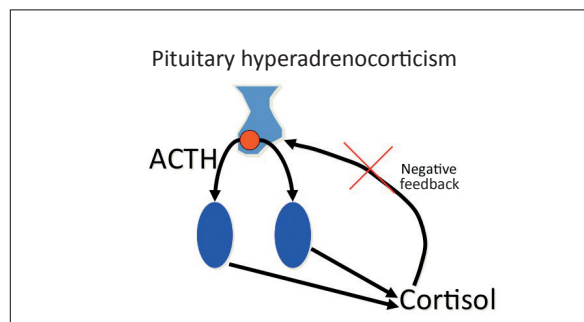
De productie van cortisol wordt gereguleerd door de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as. De hypothalamus geeft bij dalende cortisolspiegel Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) af, dat in de hypofyse zorgt voor een verhoogde afgifte van Adrenocorticotropic Hormone (ACTH). ACTH zet de bijnier aan tot een verhoogde secretie van cortisol. De hypothalamus-hypofyse-bijnier-as heeft een zelfregulerend negatieve-feedback-systeem om te zorgen dat de cortisolspiegel niet te hoog wordt: cortisol remt de productie van CRH en ACTH.



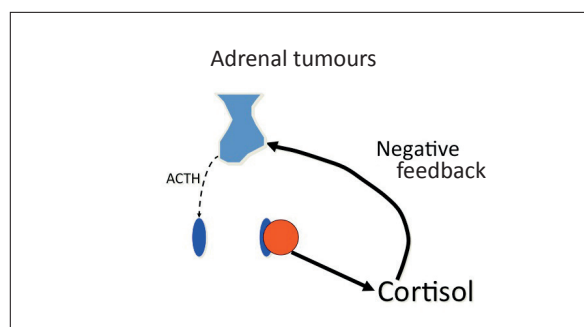
### Pathofysiologie

Een overproductie van cortisol leidt tot hyperadrenocorticisme, ook bekend als Morbus Cushing.

Dit kan primair ontstaan (80-85%) door hypofysetumoren, waarbij micro- (85%) of macroadenomen (15%) ongecontroleerd ACTH uitscheiden, met als gevolg een te hoge cortisolproductie in de bijnierschors. Bij deze dieren is cortisol verhoogd en ACTH normaal of verhoogd:



De overige 15-20% wordt veroorzaakt door een meestal eenzijdige, goed- of kwaadaardige bijnier tumor, die ongecontroleerd cortisol produceert. Bij deze dieren is de cortisol ook verhoogd, maar de ACTH verlaagd:



Honden met hypofysaire hyperadrenocorticisme zijn doorgaans 2-16 jaar oud (gemiddeld 7-9) en van ieder geslacht of ras, hoewel kleine rassen, poedels, teckels en terriërs (Yorkshire, Jack Russell, Staffordshire bull) oververtegenwoordigd zijn.

Honden met adrenale hyperadrenocorticisme zijn doorgaans 6-16 jaar oud (gemiddeld 11-12) en vaker van grotere rassen (>20 kg).

De typische klinische symptomen worden in beide gevallen veroorzaakt door de hoge cortisolconcentratie in het bloed. Deze symptomen kunnen overigens ook iatrogeen optreden door exogene glucocorticoiden.

## Pathofysiologie

Morbus Cushing is bij de hond een klinische diagnose. De volgende symptomen treden op bij honden met hyperadrenocorticisme (Peterson, 300 honden):

- Polyurie/polydipsie	82%
- Toegenomen buikomvang	67%
- Hepatomegalie	67%
- Alopecia	63%
- Lethargie	62%
- Polyphagie	57%
- Spierzwakte	57%
- Anoestrus	54%
- Overgewicht	47%
- Spieratrofie	35%
- Comedones	34%
- Hijgen	31%
- Testikelatrofie	29%
- Hyperpigmentatie	23%
- Calcinosis cutis (pathognomonisch)	8%
- Facialisparalyse	7%

Wanneer bij een patiënt de klinische verdenking van de ziekte van Cushing bestaat, is het verstandig om eerst niet-specifieke testen uit te voeren. Nuttig zijn klinische chemie, een bloedbeeld en urineanalyse. De volgende parameters zijn vaak afwijkend (Peterson, 300 honden):

- ALP (AF) ↑	86%
- Eosinopenie	84%
- ALT ↑	53%
- Hypercholesterolemie	48%
- Hyperglycemie	45%
- Hypofosfatemie	38%
- Totaal CO <sub>2</sub> ↑	33%
- Leukocytose	32%
- Erythrocytose	17%
- Lymfopenie	14%

Bijna alle honden hebben daarnaast een verlaagd soortelijk gewicht van de urine en recidiverende urineweginfecties. Wanneer de verdenking van hyperadrenocorticisme nog steeds bestaat, kan deze met specifieke testen worden bevestigd of uitgesloten. De verschillende testen worden hierna besproken.

## Testen voor de diagnose

### - Urine cortisol/creatinine ratio (screening)

#### 1. Verzamelen van ochtendurine

Deze test heeft een zeer hoge sensitiviteit (95%), dat wil zeggen dat wanneer de ratio niet verhoogd is, hyperadrenocorticisme vrijwel uitgesloten is. Daarentegen is de specificiteit slecht; tot 76% van de positief geteste honden heeft niet de ziekte van Cushing. Deze test wordt dan ook aangeraden wanneer Cushing minder waarschijnlijk is, dus om de diagnose uit te sluiten. Bij een positieve uitslag dient extra diagnostiek te worden gedaan.

### - Lage-dosis-dexamethason-suppressietest (LDDST)

1. Eerste bloedafname, basaalwaarde
2. Toediening dexamethason 0,01-0,02 mg/kg IV of IM
3. Tweede bloedafname 3-6 uur na toediening dexamethason
4. Derde bloedafname 8 uur na toediening dexamethason

Ook voor deze test is de sensitiviteit erg hoog (95%), dus een negatieve testuitslag maakt zeer onwaarschijnlijk dat de hond Morbus Cushing heeft. Vals negatieve uitslagen worden vooral veroorzaakt door een rekenfout in de dosering van de dexamethason. Daarom is het bij kleine honden sterk aan te raden om de dexamethason te verdunnen vóór toediening. Een voordeel van deze test is dat in ca. 60% van de gevallen hypofysair hyperadrenocorticisme kan worden onderscheiden van een bijnier-afhankelijke vorm.

Om het aantal vals positieve testresultaten zo klein mogelijk te maken, wordt in het Consensus Statement "Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement Small Animal" (J Vet Intern Med 2013; 27: 1292-1304) aangeraden deze test alleen uit te voeren wanneer een hond minstens drie van de genoemde klinische symptomen en een duidelijk verhoogd alkalisch fosfatase heeft.

Wanneer dit advies wordt opgevolgd en het klinisch dus waarschijnlijk is dat er sprake is van de ziekte van Cushing, dan wordt deze test beschouwd als de gouden standaard.

	1 <sup>e</sup> waarde (basaal)	2 <sup>e</sup> waarde (3-6 uur)	3 <sup>e</sup> waarde (8 h)
<b>Gezond</b>	Normaal of verhoogd	<10 ng/ml	<10 ng/ml
<b>Hypofysaire Cushing</b>	Normaal of verhoogd	<50% van de basale waarde	>10 ng/ml
<b>Cushing, niet te differentiëren</b>	Normaal of verhoogd	>50% van de basale waarde	>10 ng/ml

### - ACTH-stimulatietest

1. Eerste bloedafname, basaalwaarde
2. Toediening van 5 µg/kg ACTH (Synacthen®) IV (eventueel kan de hele ampul (0,25 mg) IV of IM worden toegediend). Resterend Synacthen® kan in een plastic verpakking (bijvoorbeeld een spuit) nog 6 maanden bevroren worden bewaard.
3. Tweede bloedafname 1 uur na toediening ACTH

Het voordeel van de ACTH-stimulatietest is dat het slechts een uur duurt tot de tweede bloedafname. Het is de eerste keus test bij verdenking van iatrogene Cushing of voor de therapiecontrole. De specificiteit van de ACTH-stimulatietest is vergelijkbaar met de lage-dosis-dexamethason-suppressietest, dus alvorens te testen is een voorselectie o.b.v. klinische en klinisch chemische criteria belangrijk. Een nadeel in vergelijking met de LDDST is de duidelijk lagere sensitiviteit (80%): vals negatieve uitslagen komen dus regelmatig voor en een negatieve uitslag kan de ziekte van Cushing niet uitsluiten, zoals bij de hiervoor besproken testen. Tot slot kan ook geen differentiatie worden gemaakt tussen de hypofysaire of adrenale vorm van Cushing.

	1 <sup>e</sup> waarde (basaal)	2 <sup>e</sup> waarde (1 uur)
<b>Gezond</b>	Normaal of verhoogd	<200 ng/ml
<b>Cushing, niet te differentiëren</b>	Normaal of verhoogd	>200 ng/ml

### - Urine cortisol/creatinine ratio (diagnose)

1. Opvangen ochtendurine op dag 1 (monster 1)
2. Opvangen ochtendurine op dag 2 (monster 2)
3. Toediening van dexamethason op dag 2, 3dd 0,1 mg/kg PO.
4. Opvangen ochtendurine op dag 3 (monster 3)

Deze test heeft in vergelijking met de andere testen de hoogste sensitiviteit, maar de specificiteit is beperkt. De eerste en tweede monsters dienen voor de diagnose van hyperadrenocorticisme, terwijl het derde monster in een deel van de gevallen onderscheid kan maken tussen de hypofyse- of bijnier-afhankelijke vorm.

	1 <sup>e</sup> en 2 <sup>e</sup> waarde	3 <sup>e</sup> waarde
<b>Gezond</b>	Normaal >15x10 <sup>-6</sup>	
<b>Hypofysaire Cushing</b>	Verhoogd >25x10 <sup>-6</sup>	<50% van gemiddelde van 1 <sup>e</sup> en 2 <sup>e</sup> waarden
<b>Cushing, niet te differentiëren</b>	Verhoogd >25x10 <sup>-6</sup>	>50% van gemiddelde van 1 <sup>e</sup> en 2 <sup>e</sup> waarden
<b>Grijze gebied</b>	15x10 <sup>-6</sup> - 25x10 <sup>-6</sup>	

### Testen voor de differentiatie

Wanneer de diagnose Cushing syndroom gesteld is, dan kunnen de volgende testen helpen om de hypofysaire en bijnierafhankelijke vormen van hyperadrenocorticisme te onderscheiden:

#### - Endogeen ACTH

De bepaling van de endogene ACTH-concentratie kan alleen helpen bij de differentiatie, niet bij de diagnose van Morbus Cushing. Bij honden met adrenale hyperadrenocorticisme is de ACTH verlaagd tot normaal, terwijl bij hypofysaire Cushing de ACTH verhoogd is.

Na de bloedafname in een kunststof EDTA-bloedbuis (ACTH bindt aan glas), dient het bloed direct te worden gecentrifugeerd, waarna het afgepipetteerde plasma gekoeld naar het laboratorium kan worden gestuurd.

	Endogeen ACTH
<b>Hypofysaire Cushing</b>	Normaal (6,0 - 58,0 pg/ml) of verhoogd (> 58,0 pg/ml)
<b>Adrenale Cushing</b>	Verlaagd (< 6,0 pg/ml)

### - Hoge-dosis-dexamethason-suppressietest (HDDST)

1. Eerste bloedafname, basaalwaarde
2. Toediening dexamethason 0,1 mg/kg IV of IM
3. Tweede bloedafname 4 uur na toediening dexamethason

Het onderscheid tussen hypofysaire en bijnierafhankelijke hyperadrenocorticisme is mogelijk wanneer de cortisolconcentratie in het tweede monster minstens 50% lager is dan de basaalwaarde. Bij een suppressie van minder dan 50% is een differentiatie met deze test niet mogelijk.

	1 <sup>e</sup> waarde (basaal)	2 <sup>e</sup> waarde (4 uur)
<b>Hypofysaire Cushing</b>	Normaal of verhoogd	< 50% van basale waarde
<b>Cushing, niet te differentiëren</b>	Normaal of verhoogd	Slechts geringe suppressie

### - Echografie bijniere

Bij hypofysaire Cushing zijn beide bijniere vergroot, bij een bijnierafhankelijke Cushing is meestal één bijnier vergroot door de tumor en de andere bijnier vertoont atrofie.

### Bijzondere gevallen

#### - Diabetes mellitus en Morbus Cushing

De diagnose kan in dit geval erg lastig zijn. De ziekte van Cushing kan een reden zijn voor een slechte glycemische controle. Het is echter toch aan te raden eerst de Diabetes te behandelen en pas over te gaan tot diagnostiek voor Morbus Cushing wanneer er een goede controle van de glucosespiegel is. De eerste-keus test is namelijk de lage-dosis-dexamethason-suppressietest en een ongecontroleerde Diabetes mellitus is een belangrijke oorzaak voor vals positieve uitslagen. Een klinisch beeld passend bij de ziekte van Cushing is in deze gevallen dus nog meer van belang.

#### - Morbus Cushing en epilepsie

Een langdurige behandeling met fenobarbital bij patiënten met epilepsie kan dezelfde kliniek en laboratoriumdiagnostische uitslagen veroorzaken als Morbus Cushing. Het is daarom aan te bevelen de behandeling met fenobarbital gedurende minstens 6 weken te stoppen voordat met diagnostiek voor Cushing wordt begonnen (Canine & Feline Endocrinology, Feldman and Nelson, 4th Edition). Voor de epilepsie kunnen dan (tijdelijk) imepitoïne en kaliumbromide worden ingezet.

#### - Atypische Morbus Cushing

Indien een hond de typische klinische symptomen van de ziekte van Cushing heeft, maar alle specifieke testen negatief zijn, dan dient een ACTH-stimulatie-test te worden uitgevoerd en daarnaast een 17- $\alpha$ -hydroxyprogesteron bepaling. Als deze uitslag positief is, dan kan de behandeling met trilostane worden begonnen. Ook hier zijn echter vals positieve uitslagen mogelijk.

### Therapie

Het enige medicament dat in Europa is toegelaten, is trilostane (Vetoryl®). Het zorgt voor een reversibele remming van het enzym hydroxysteroid dehydrogenase, een sleutelenzym in de steroïdsynthese. Nieuwe onderzoeksresultaten laten zien dat de onderhoudsdosering die nodig is om de ziekte van Cushing onder controle te krijgen, significant lager is wanneer met een lage startdosering wordt begonnen (ECVIM 2012 en 2015). Bij onvoldoende resultaat kan de dosering langzaam worden verhoogd. De fabrikant raadt aan 2,2-6,7 mg/kg 1dd met de voeding te geven. Onze aanbeveling is een startdosering van 1-2 mg/kg 1dd. Ca. 80% van de dieren heeft voldoende aan een toediening van eenmaal per dag. Honden met een hartinsufficiëntie of Diabetes mellitus dienen de dosering verdeeld over tweemaal daags te krijgen. Therapiecontrole dient na 10 dagen, 4 weken, 12 weken en dan elke 3 maanden en na iedere verandering van de dosis plaats te vinden via de ACTH-stimulatie-test. Deze test kan 4-6 uur na toediening van trilostane worden uitgevoerd, hoewel er enige discussie is of de basale cortisol 24 uur na toediening van trilostane wellicht zinvoller is (Ramsey, ECVIM 2015).