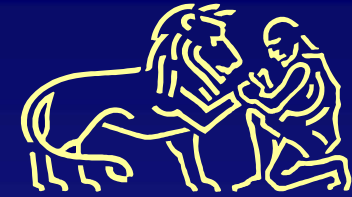




Utrecht University



Faculteit der Diergeneeskunde

Hypercortisolisme (Syndroom van Cushing)

Hans S. Kooistra

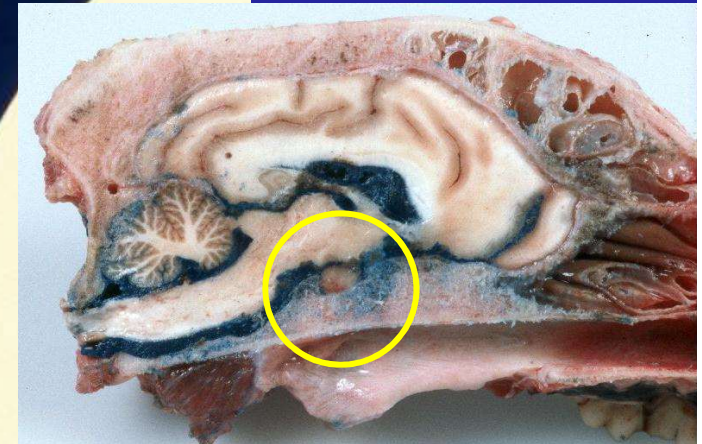
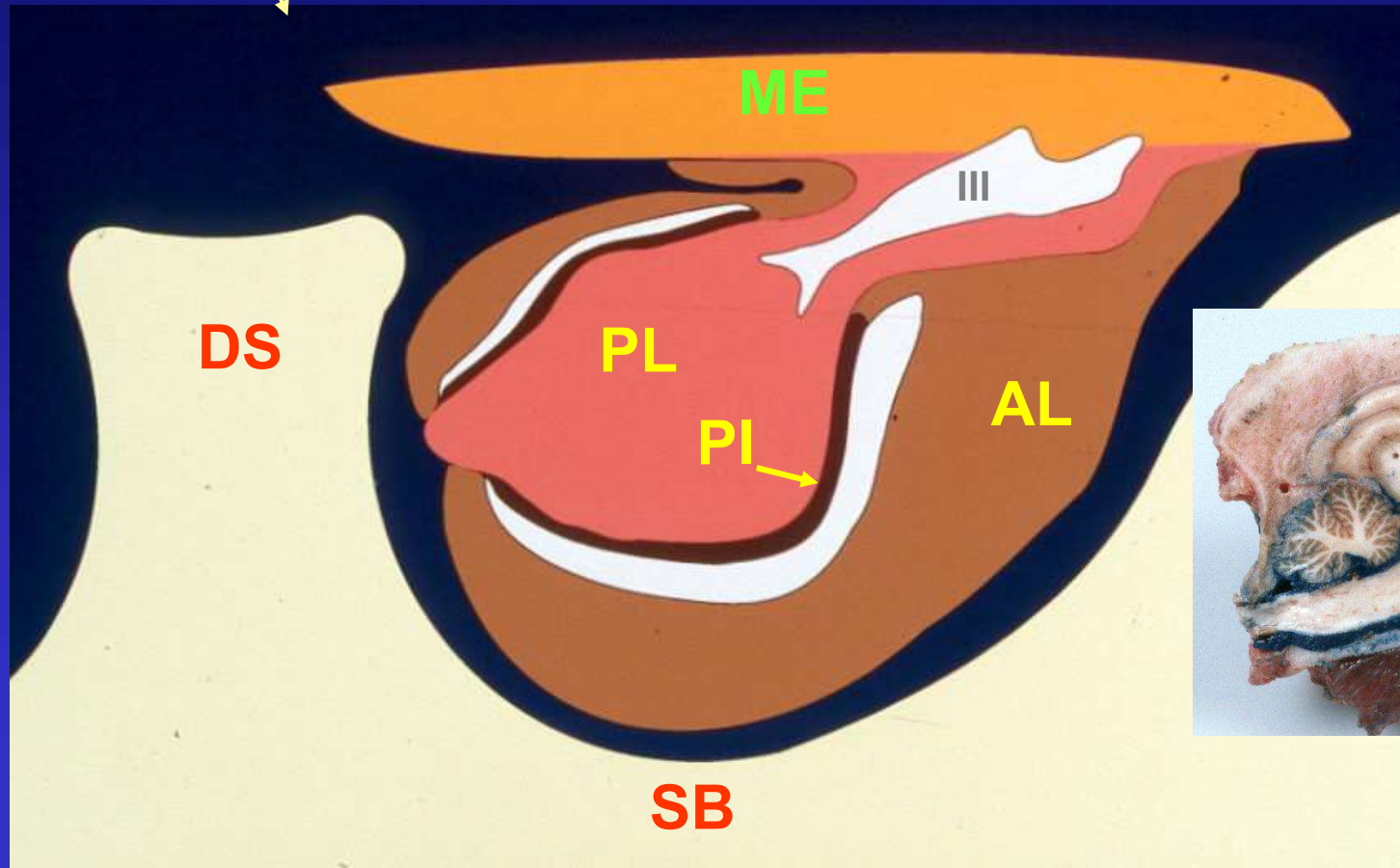
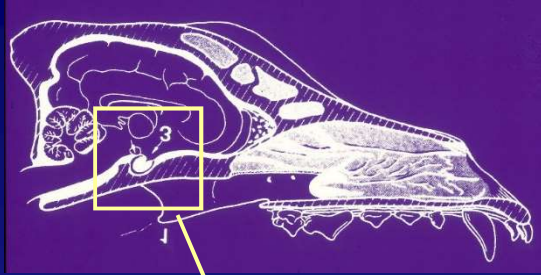
**Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht**

Incidentie

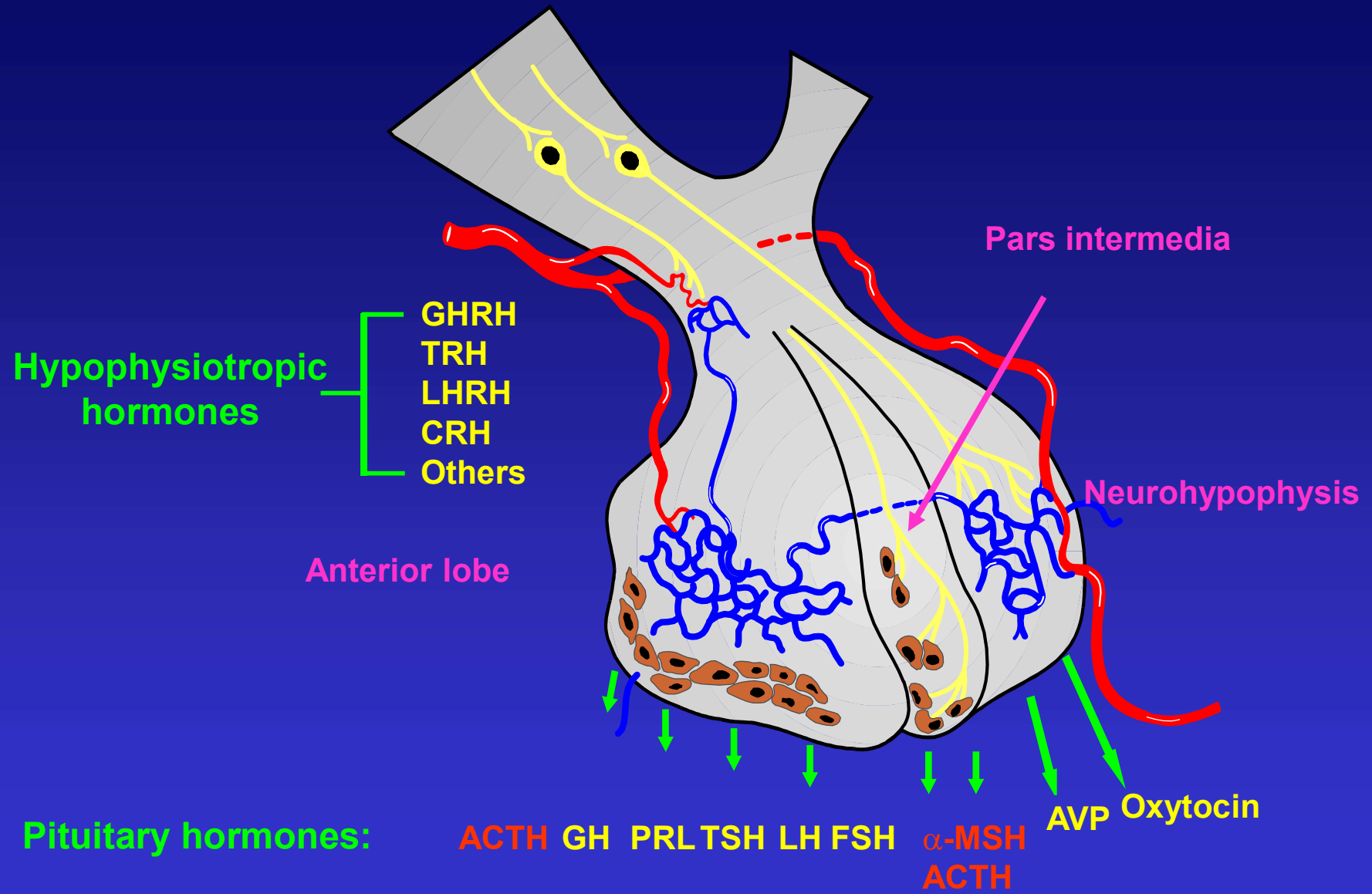
Hypercortisolisme bij de hond

1-2 cases per 1000 honden/jaar

De hypofyse

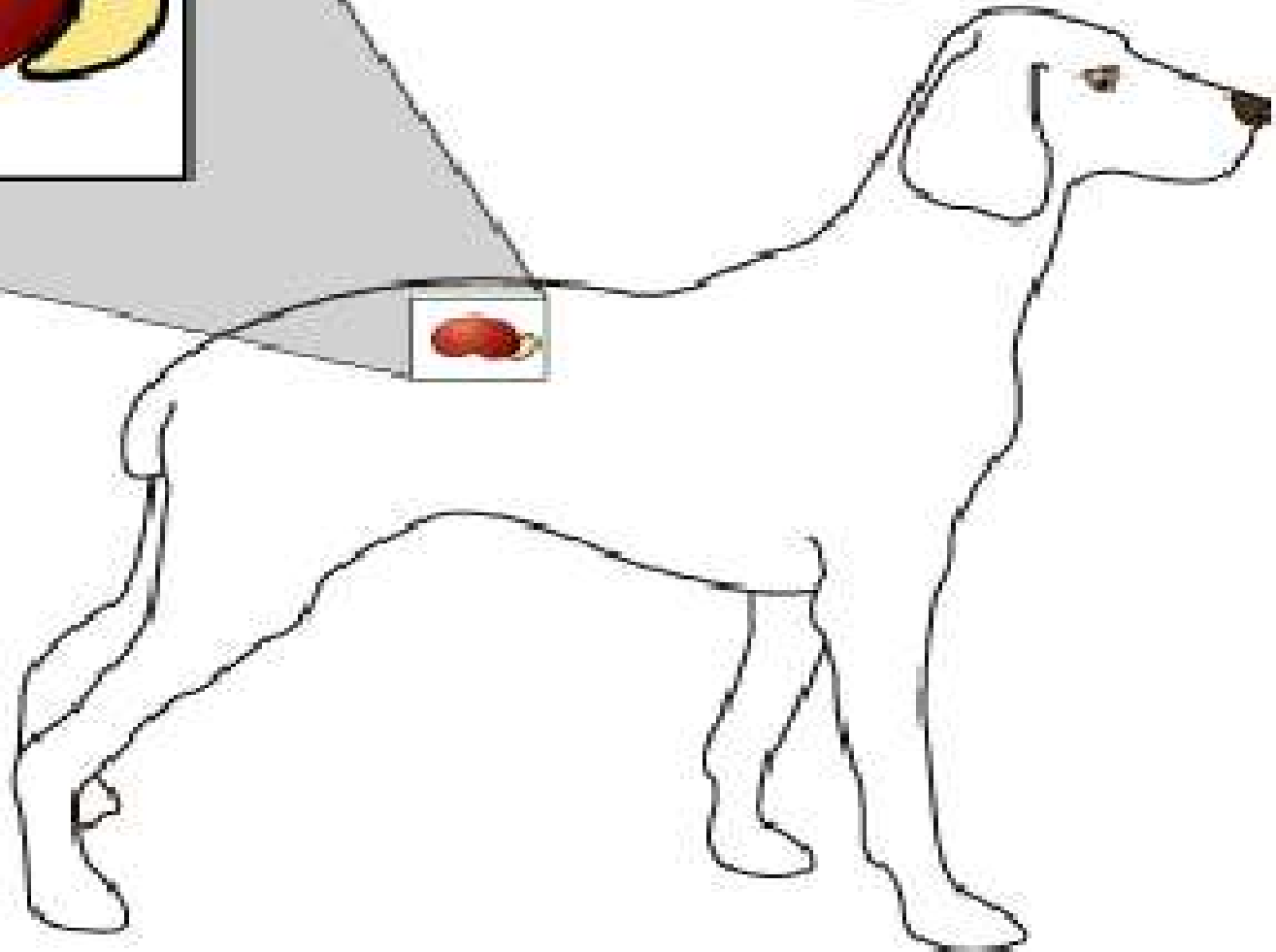
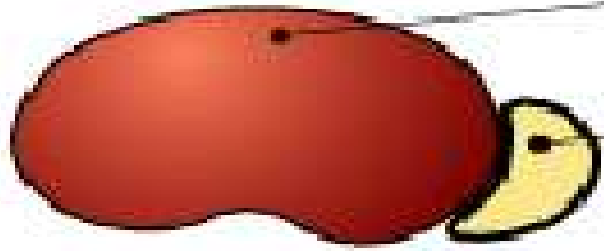


ME = median eminence of hypothalamus, PL = posterior lobe, AL = anterior lobe
PI = pars intermedia, DS = dorsum sellae, SB = sphenoid bone, III = third ventricle

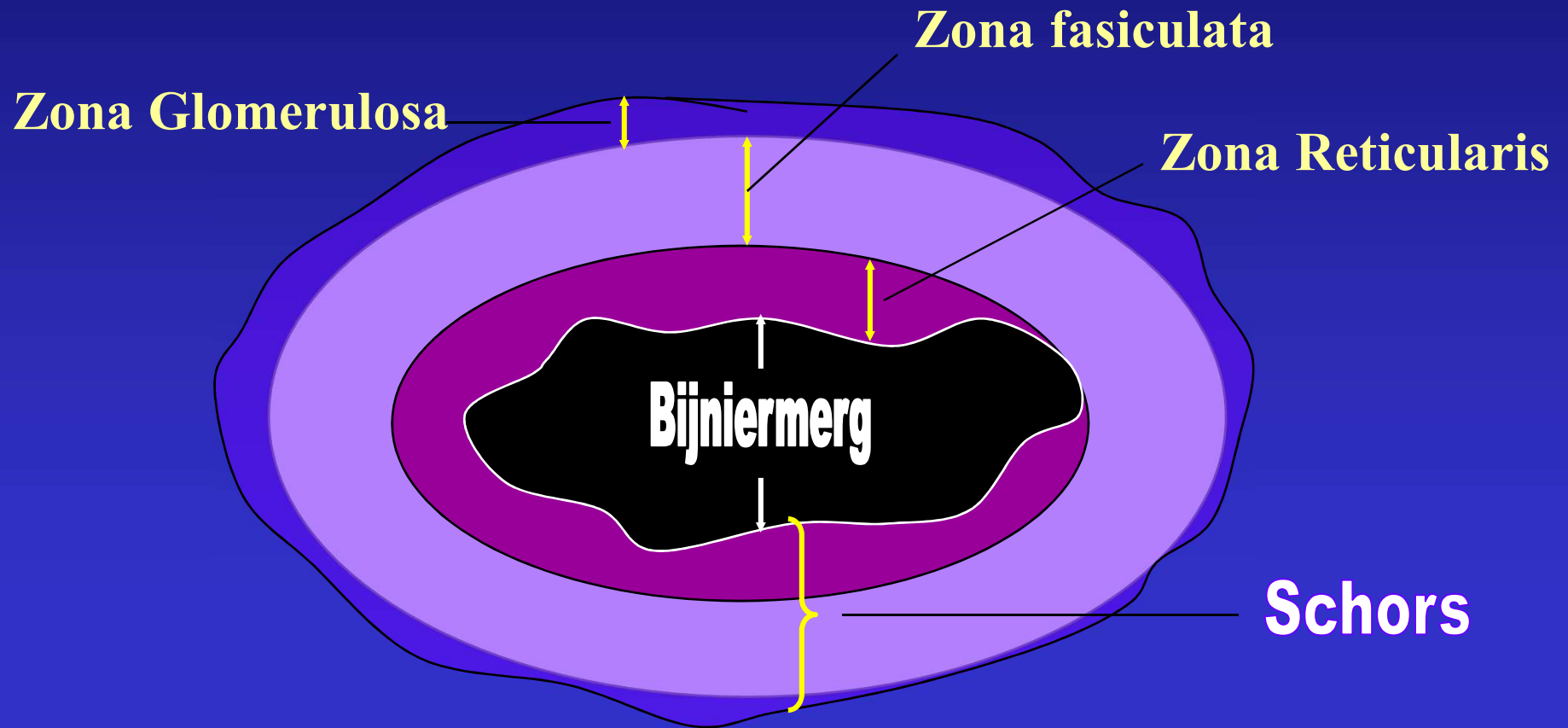


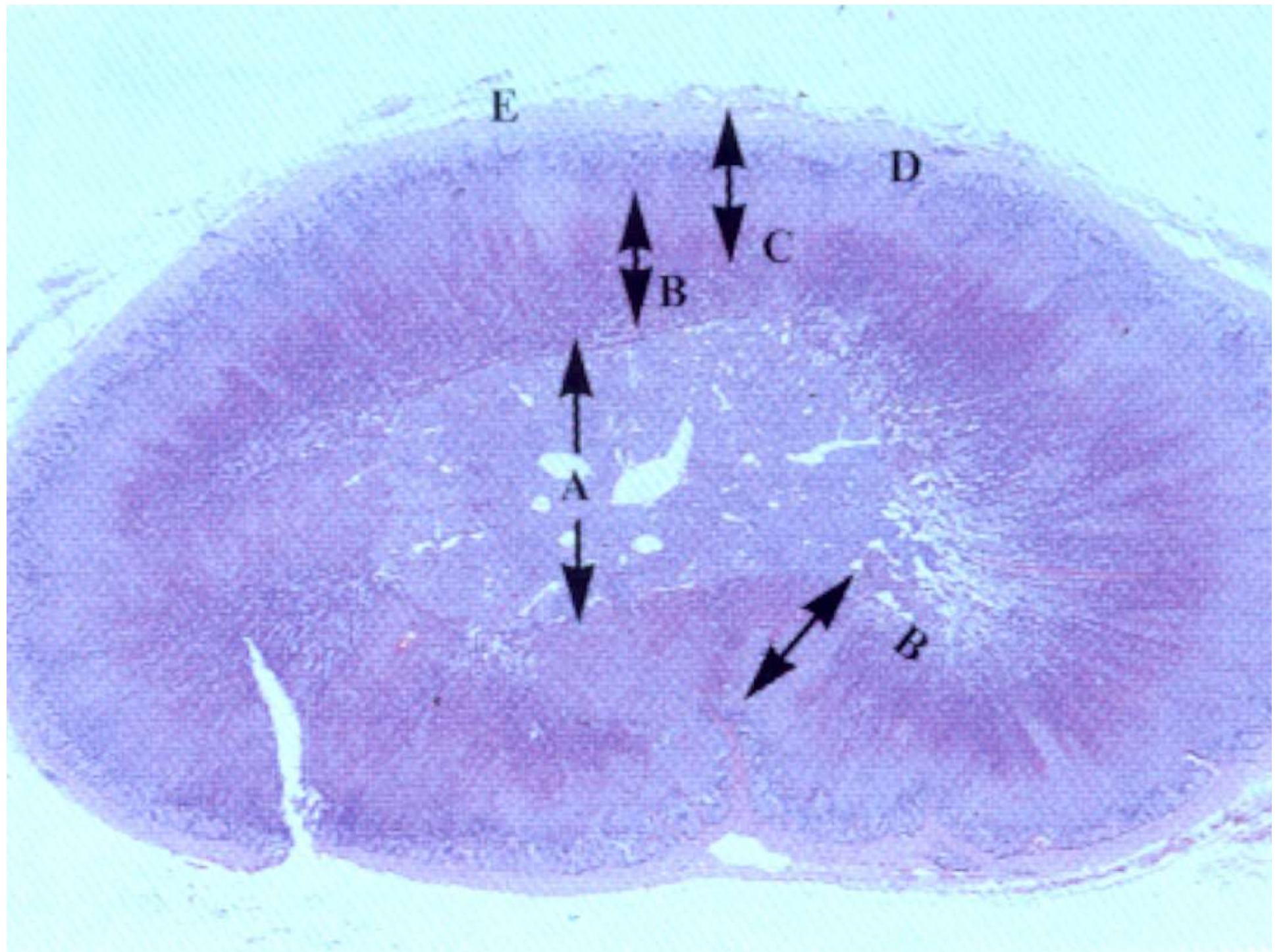
Kidney

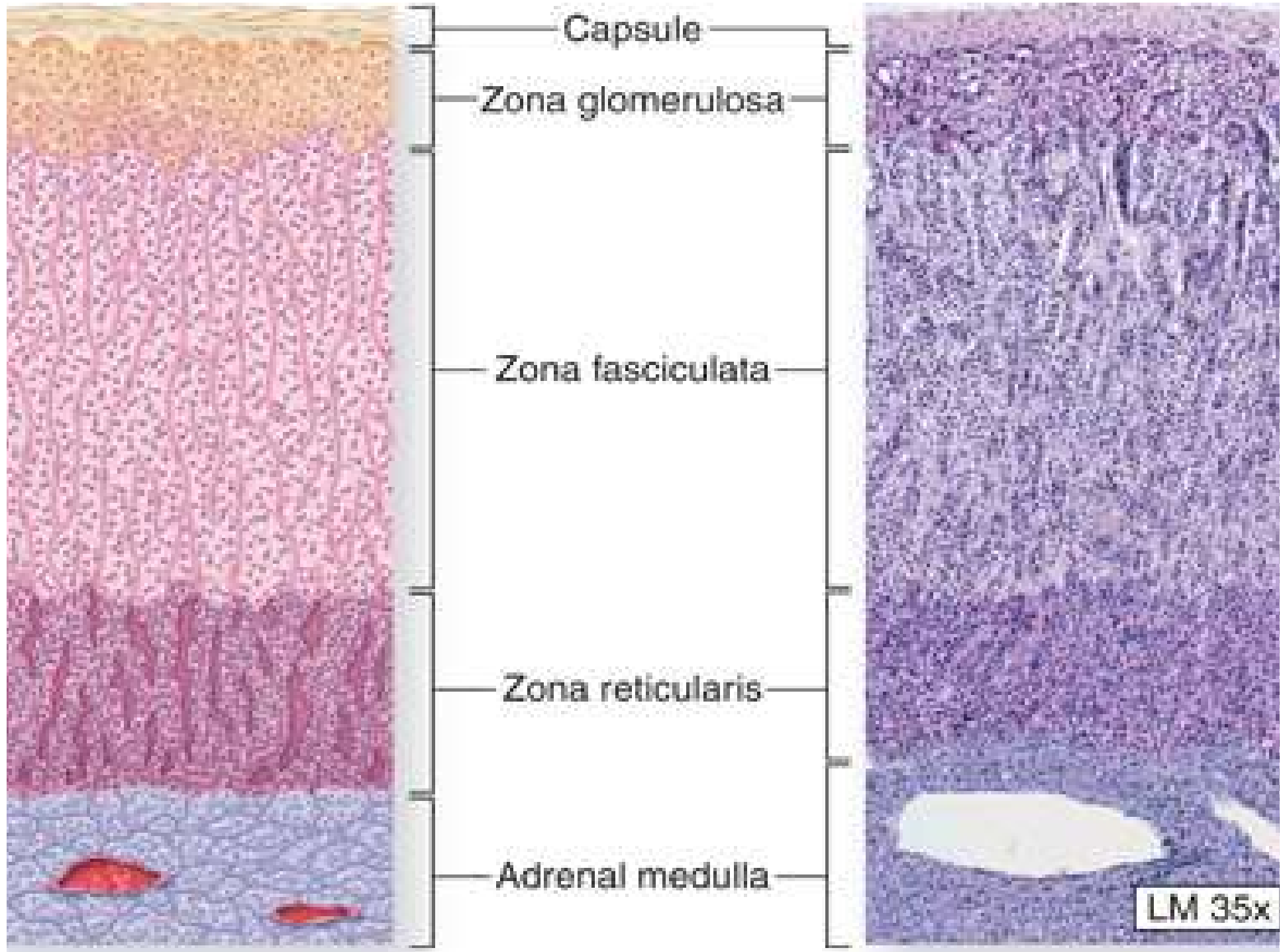
Adrenal gland



Bijnier







Bijnieren

- **bijnierschors**

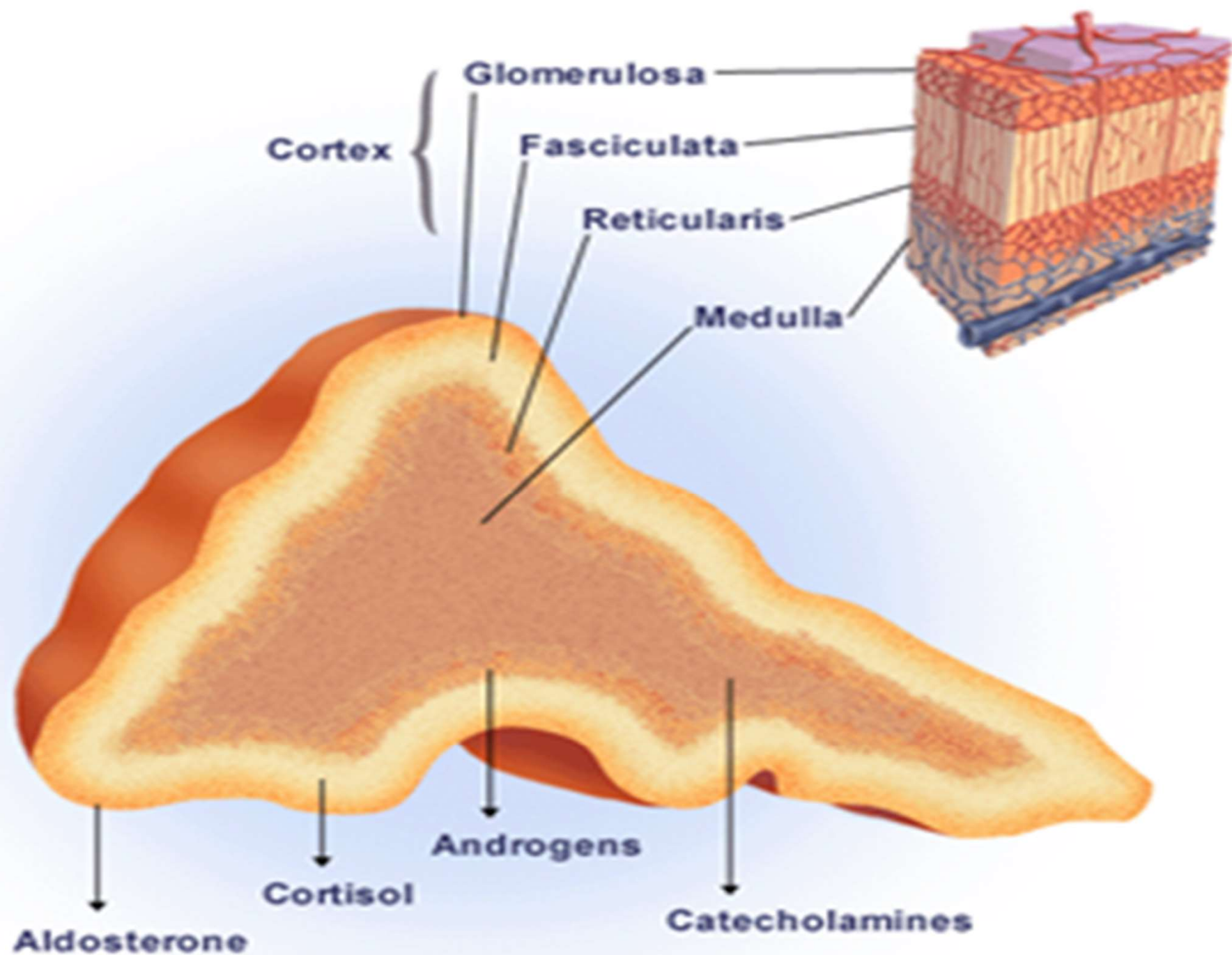
- ✓ mineralocorticoiden: aldosteron (salt)

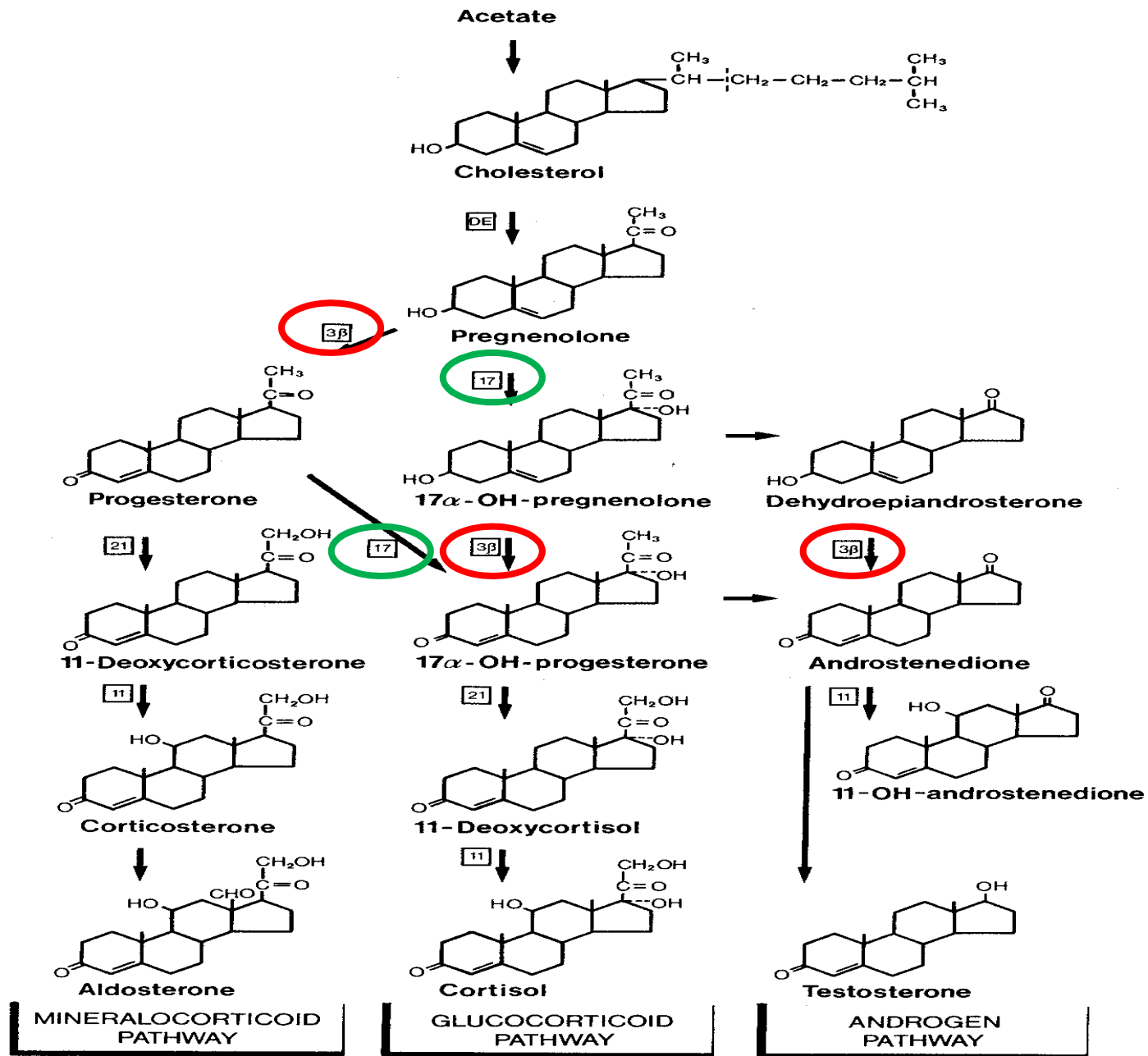
- ✓ glucocorticoiden: cortisol (sugar)

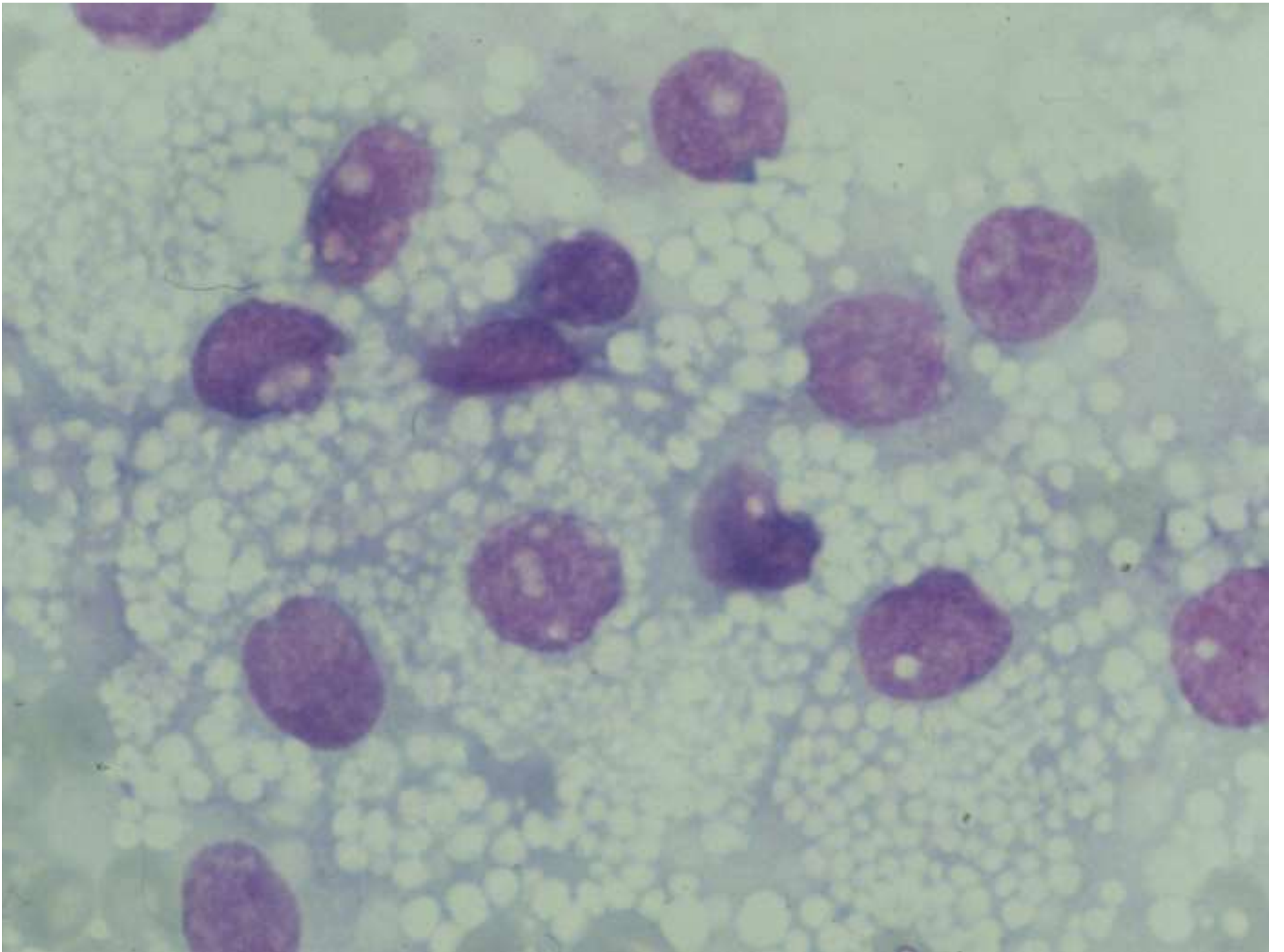
- ✓ **androgenen (sex)**

- **bijniermerg**

- ✓ **catecholamines (adrenaline)**







Bijnierschors-aandoeningen

Functionele aandoeningen:

* Bijnierschors hyperfunctie:

- mineralocorticoïdovermaat

- glucocorticoïdovermaat

 - # hypofyse-afhankelijk

 - # bijnierschors-afhankelijk

 - # iatrogeen

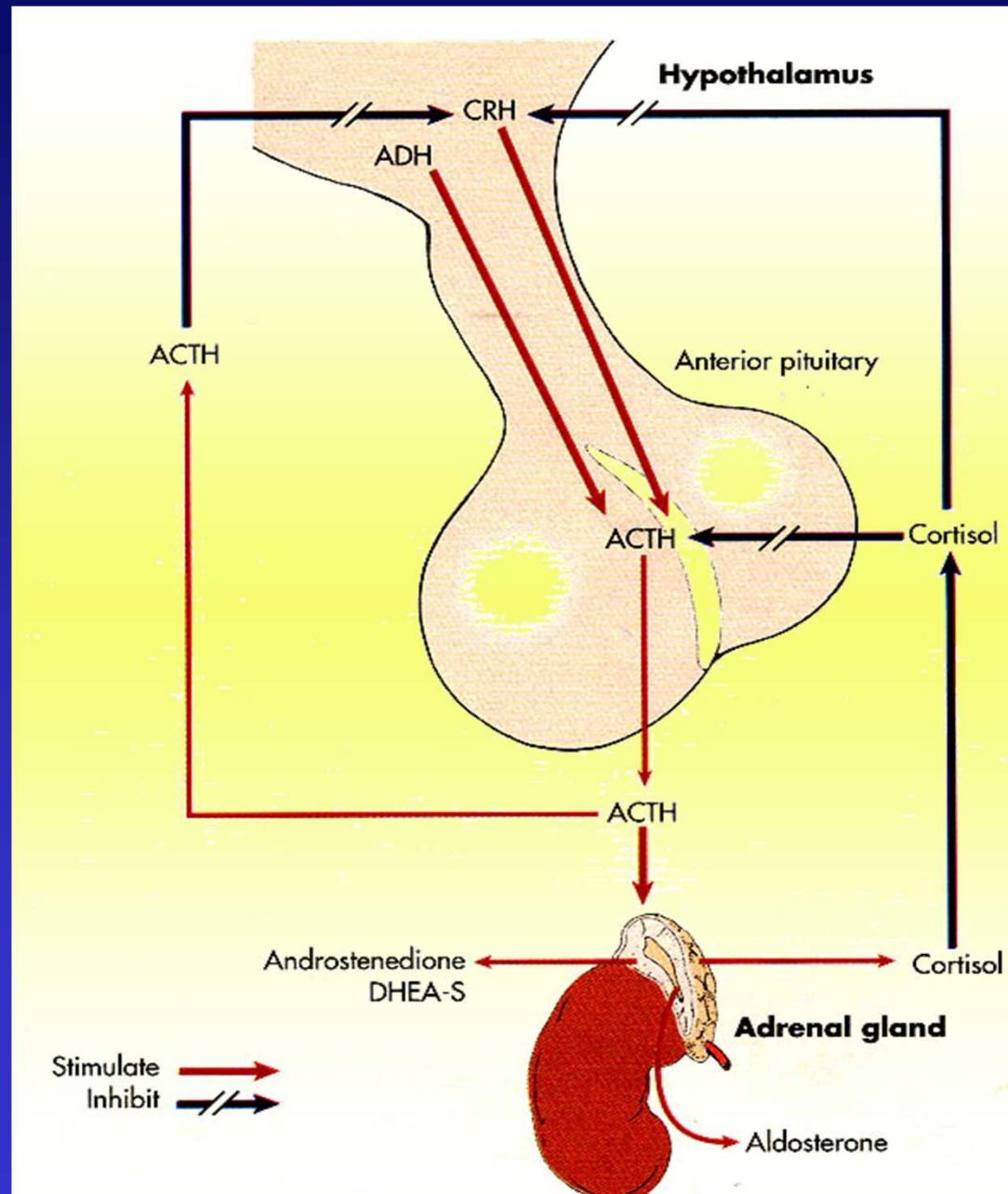
- androgenenovermaat

* Bijnierschors hypofunctie

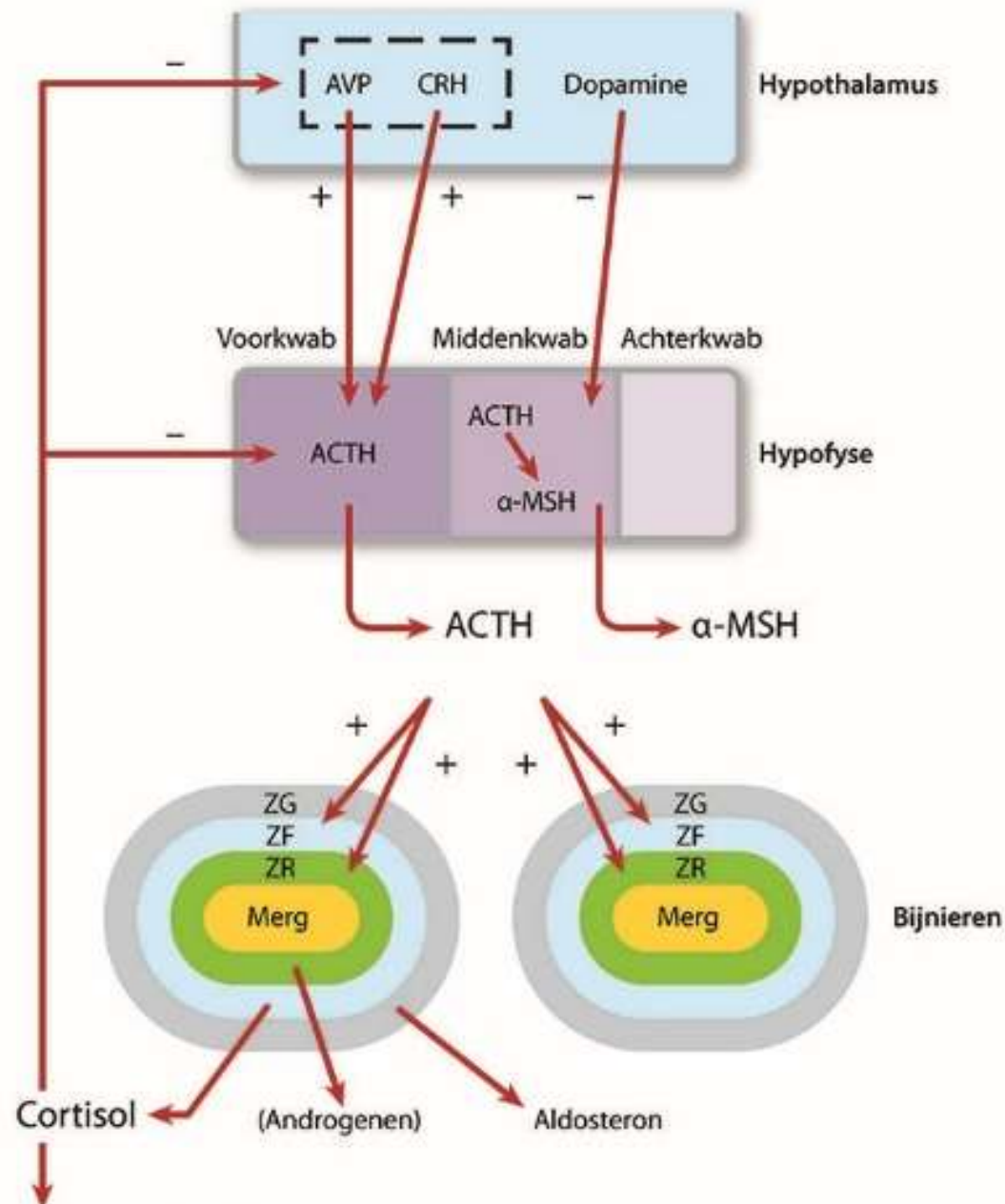
- primair (ziekte van Addison)

- secundair

Regulatie cortisol secretie



Regulatie cortisol secretie

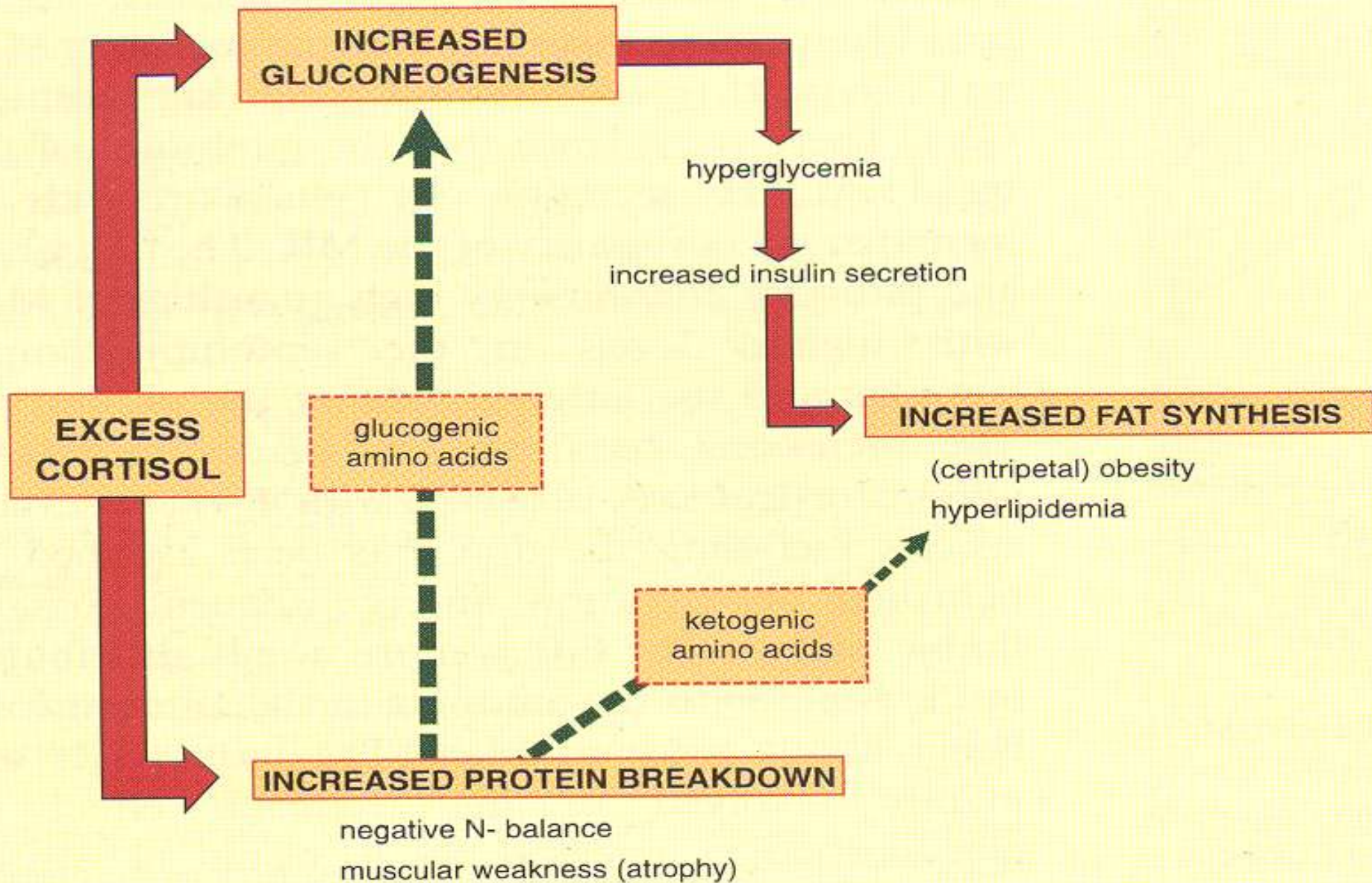


Hypercortisolisme

Definitie

De **lichamelijke** en **biochemische** veranderingen die het gevolg zijn van een **chronische glucocorticoid overmaat**

Effecten van een cortisol overmaat

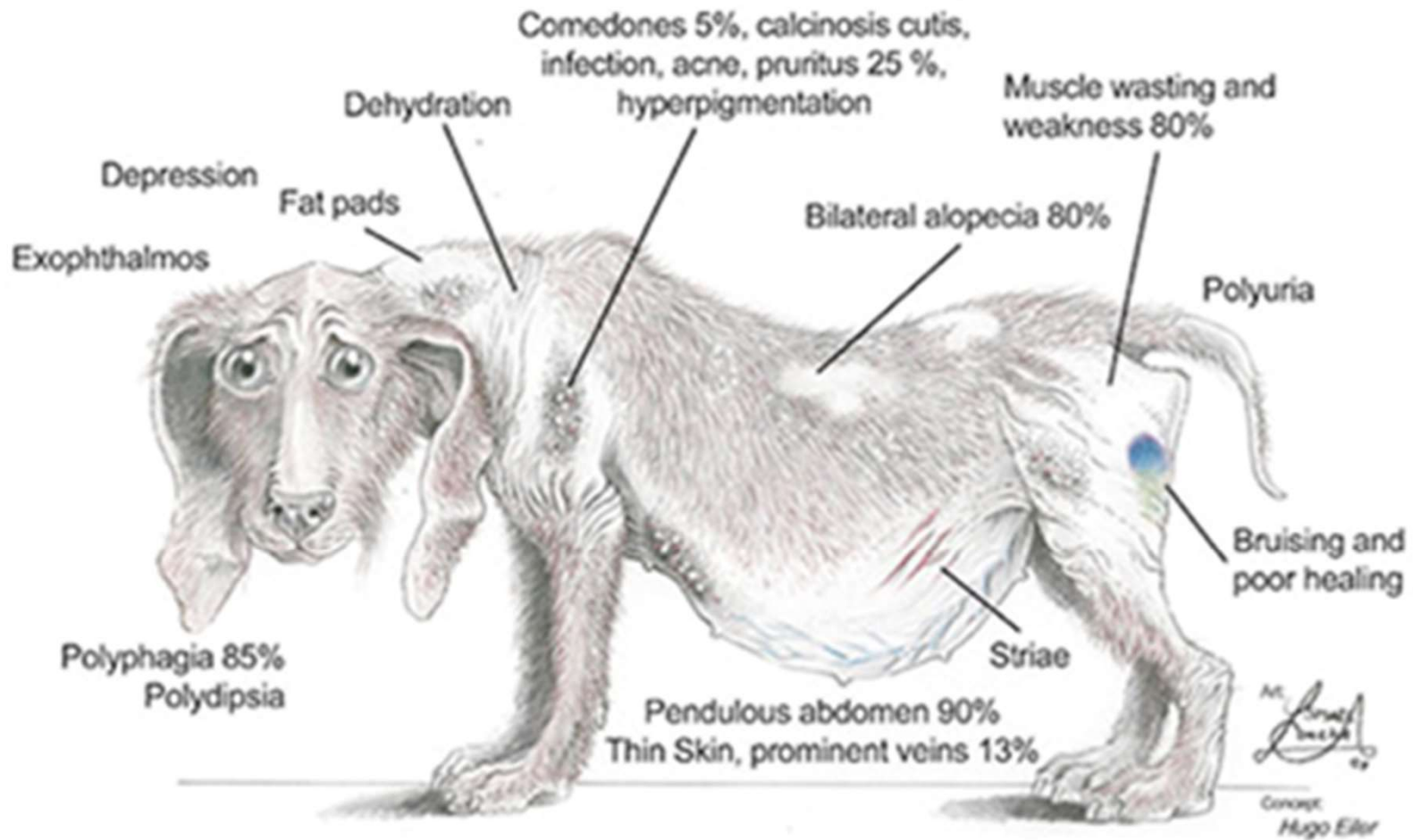


Hypercortisolisme HOND

Klinische bevindingen

- **Toename buikomvang**
- **Vergrote lever**
- **Dunne huid**
- **Veel drinken/veel plassen**
- **Goede eetlust**
- **Uithoudingsvermogen ↓**
- **Afname spiermassa**
- **Suikerziekte**
- **Kaalheid**

Hypercortisolisme



Hypercortisolisme: Calcinosis cutis



Hypercortisolisme: Calcinosis cutis voor en na behandeling



Hypercortisolisme



Hypercortisolisme

Definitie

De **lichamelijke** en **biochemische** veranderingen die het gevolg zijn van een **chronische glucocorticoid overmaat**

Hypercortisolisme

Laboratoriumonderzoek

- **verhoogde alkalische fosfatase act. in bloed**
- **verhoogde galzurenconcentratie in bloed**
- **hyperglycemie (verhoogd glucose)**
- **laag schildklierhormoon-gehalte in bloed**
- **meer witte bloedcellen (neutrofielen)**
- **minder eosinofielen**
- **minder lymfocyten**
- **laag soortelijk gewicht (SG) urine**

Hypercortisolisme

Definitie

De **lichamelijke** en **biochemische** veranderingen die het gevolg zijn van een **chronische glucocorticoid overmaat**

Hypercorticisme

- 1) Iatrogeen hypercorticisme**
 - behandeling met steroïden

- 2) Hypofyse-afhankelijk hypercortisolisme**
 - voorkwabtumor
 - middenkwabtumor

- 3) Functionele bijnierschorstumor**
 - adenoom
 - carcinoom

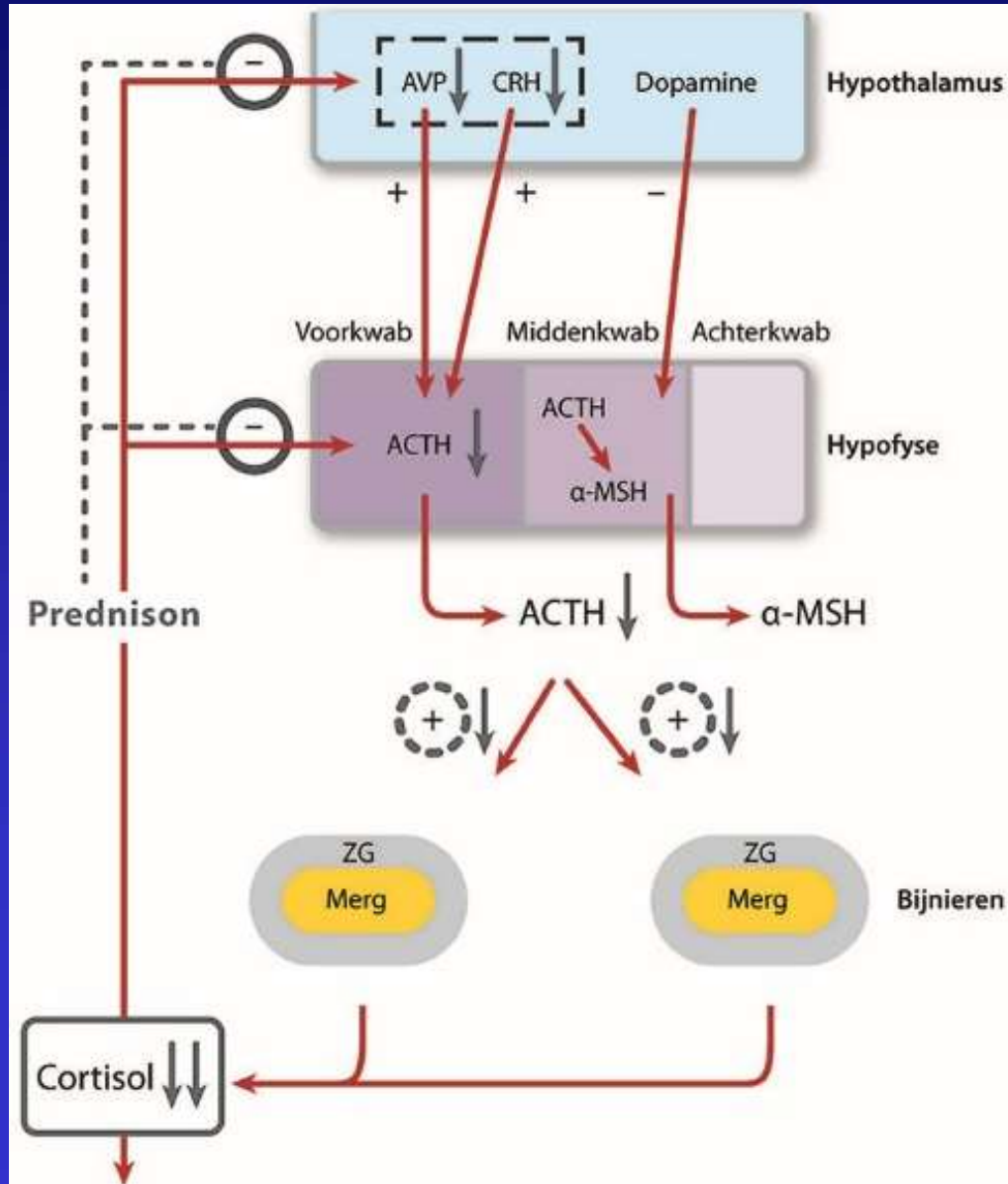
Hypercorticisme

- 1) Iatrogeen hypercorticisme**
 - **behandeling met steroïden**

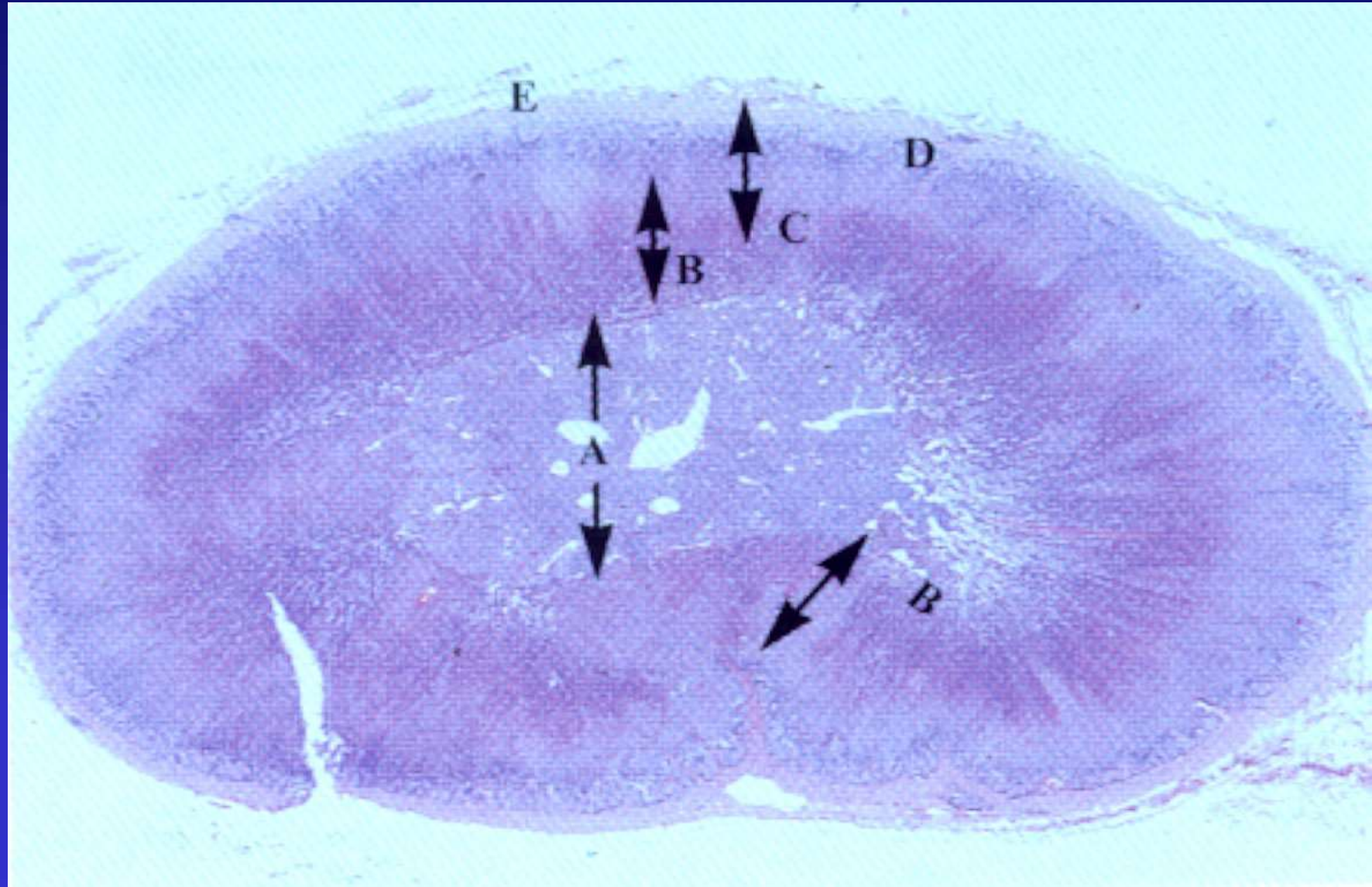
- 2) Hypofyse-afhankelijk hypercortisolisme**
 - **voorkwabtumor**
 - **middenkwabtumor**

- 3) Functionele bijnierschorstumor**
 - **adenoom**
 - **carcinoom**

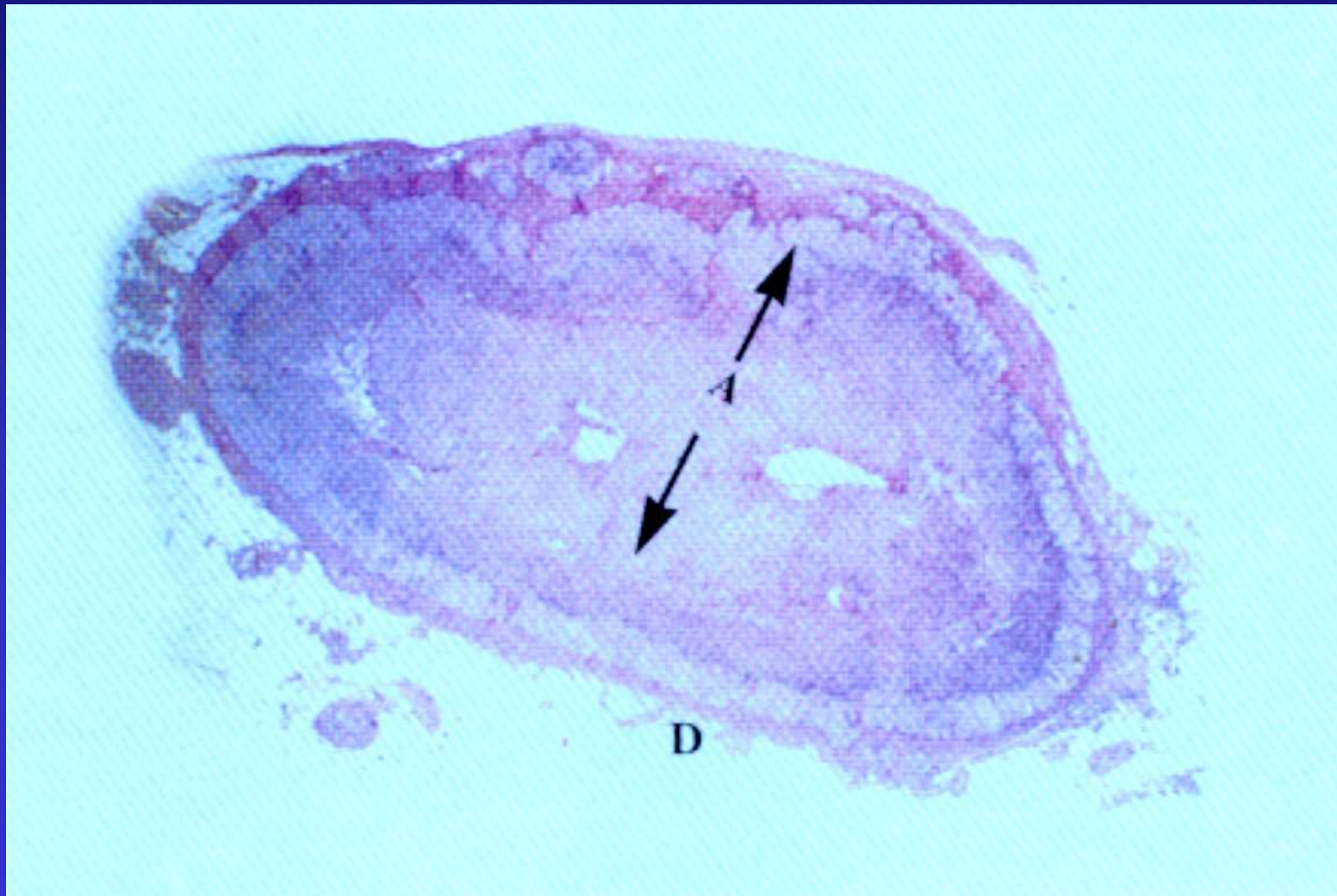
Iatrogeen hypercorticisme



Normale bijnier



Effect glucocorticoiden op bijnierschors



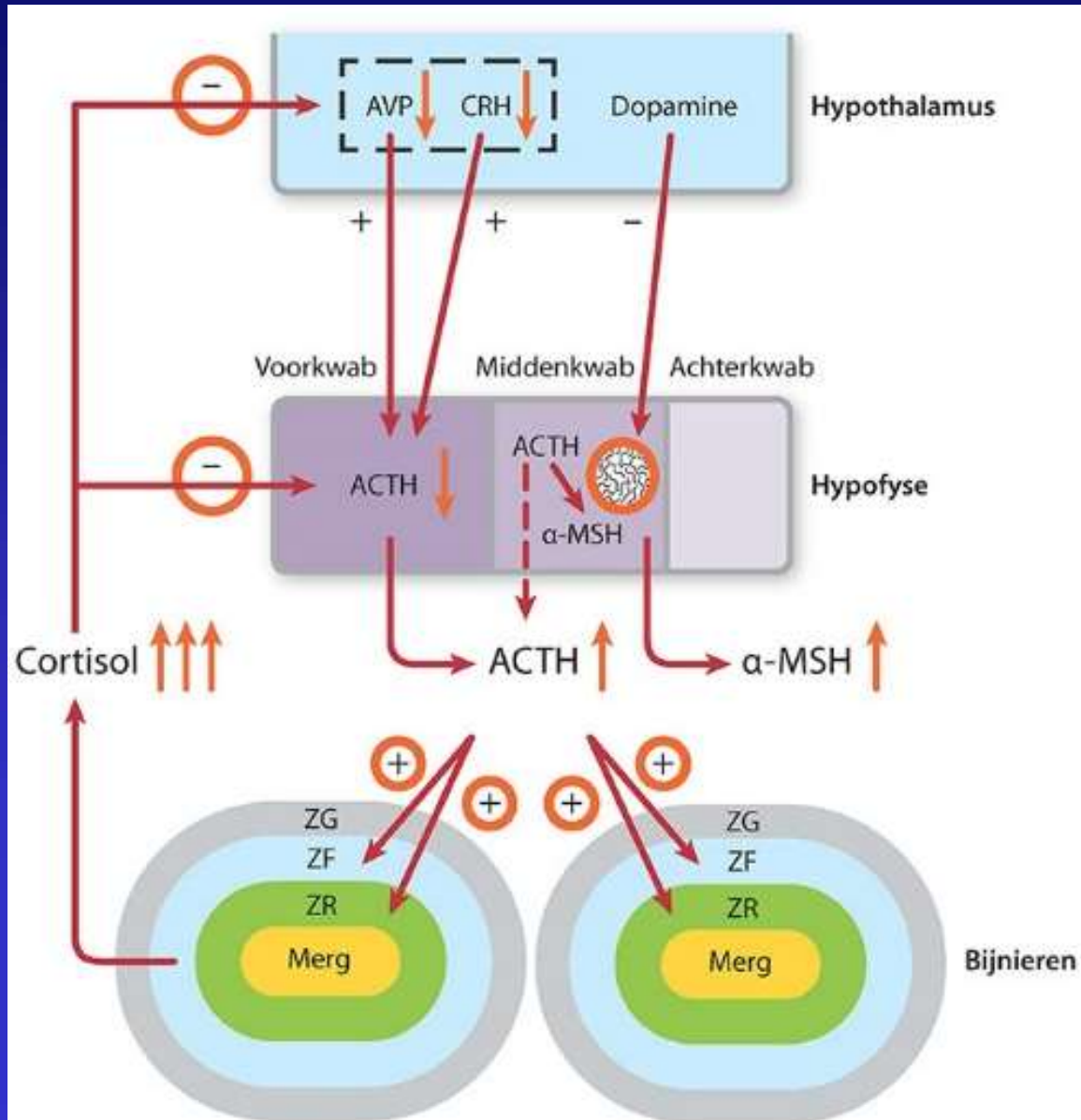
Hypercorticisme

1) Iatrogeen hypercorticisme
- behandeling met steroiden

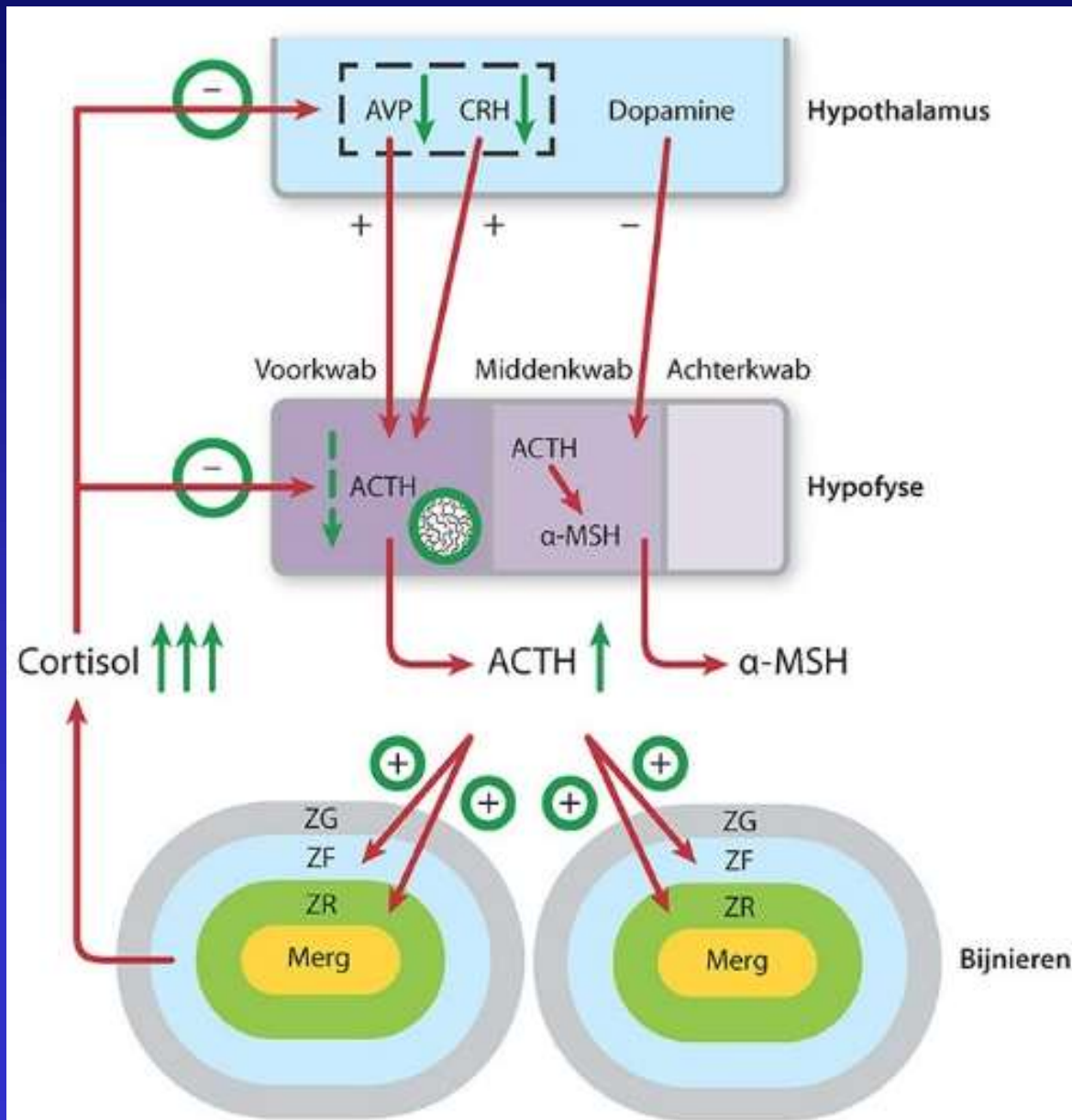
85 % 2) Hypofyse-afhankelijk hypercortisolisme
- voorkwabtumor
- middenkwabtumor

15 % 3) Functionele bijnierschorstumor
- adenoom
- carcinoom

Middenkwab tumor



Voorkwabtumor

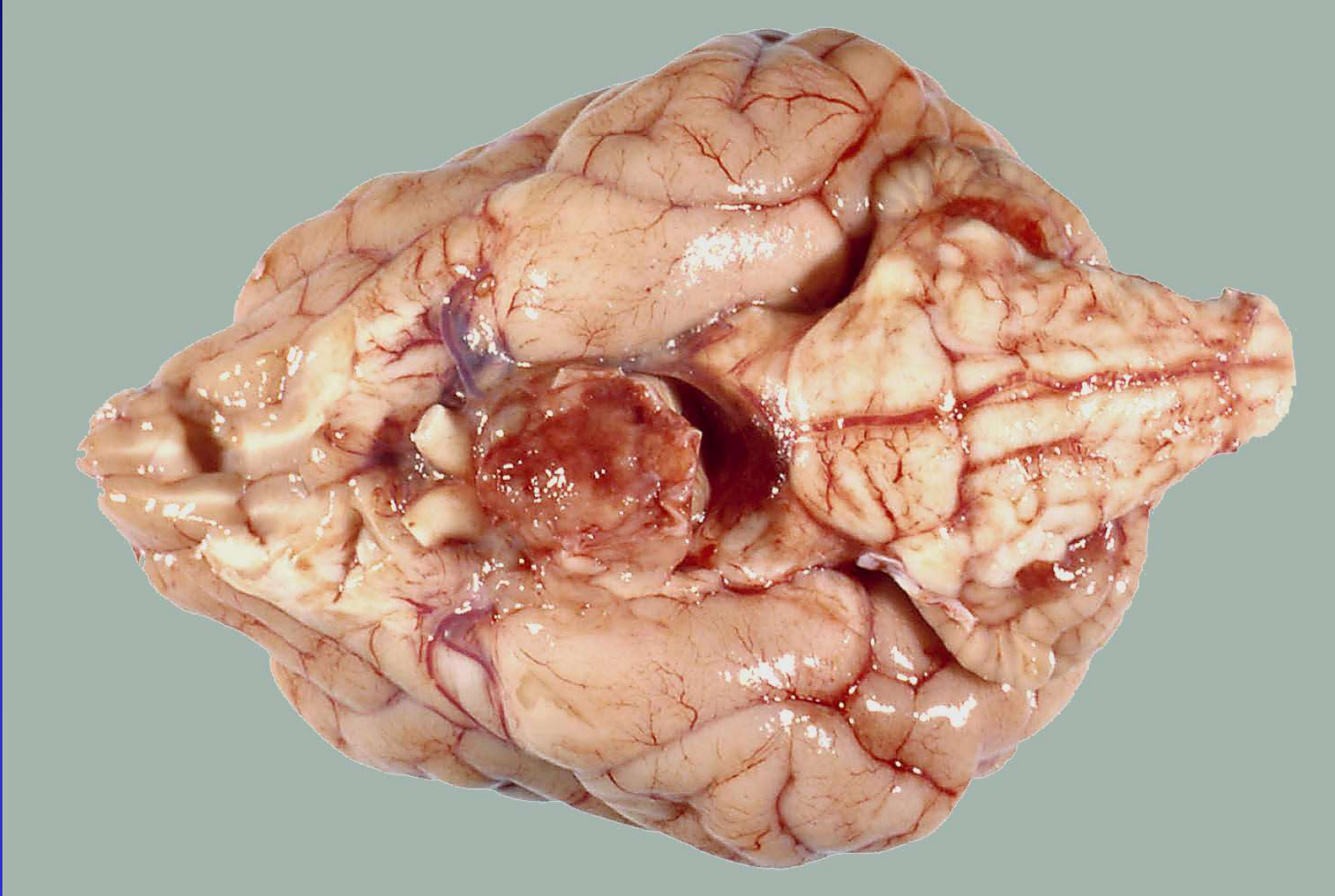


Hypofysetumor

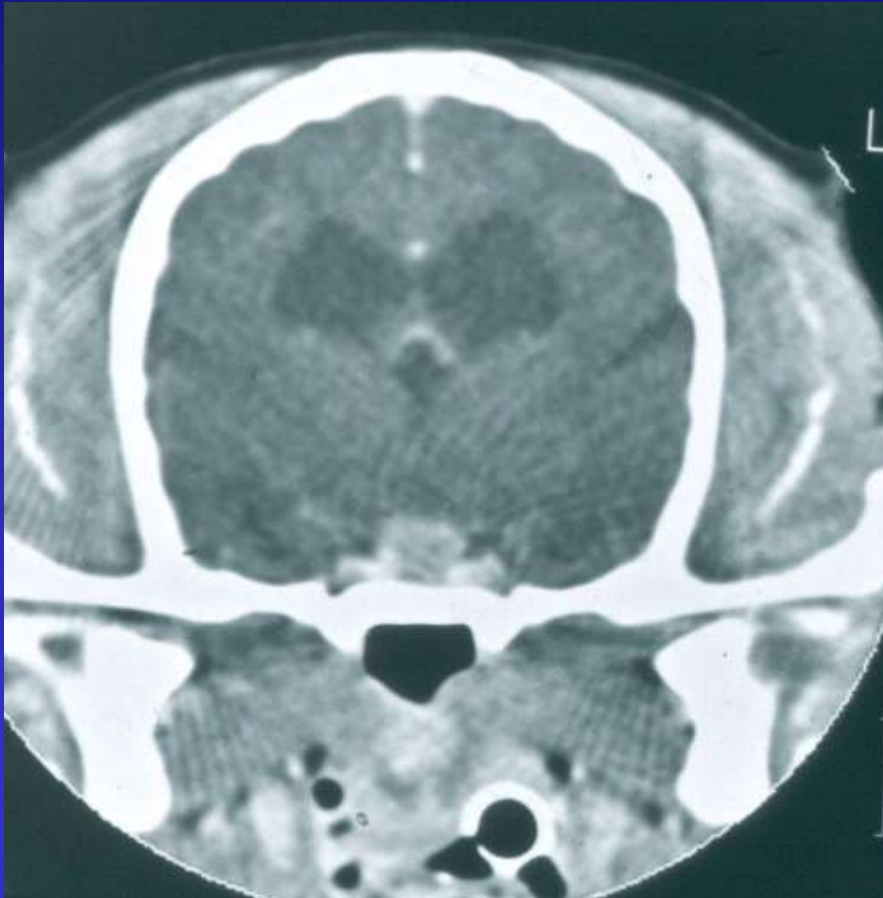
→ Dikke bijnierschors(sen)



Hypofysetumor: massa effect



CT scans van de hypofyse van 2 honden met de ziekte van Cushing



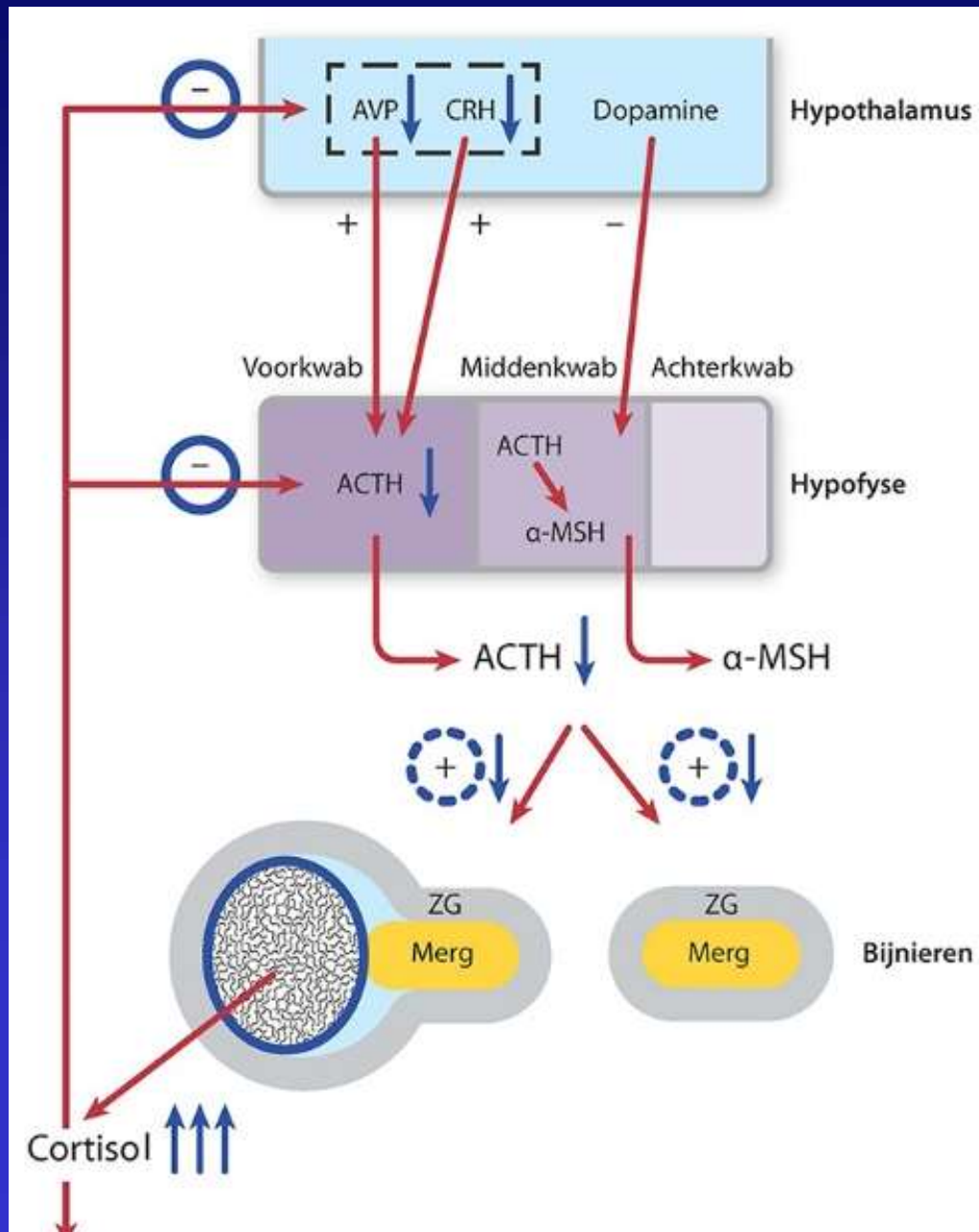
Hypercorticisme

- 1) **Iatrogeen hypercorticisme**
 - behandeling met steroïden

- 2) **Hypofyse-afhankelijk hypercortisolisme**
 - voorkwabtumor
 - middenkwabtumor

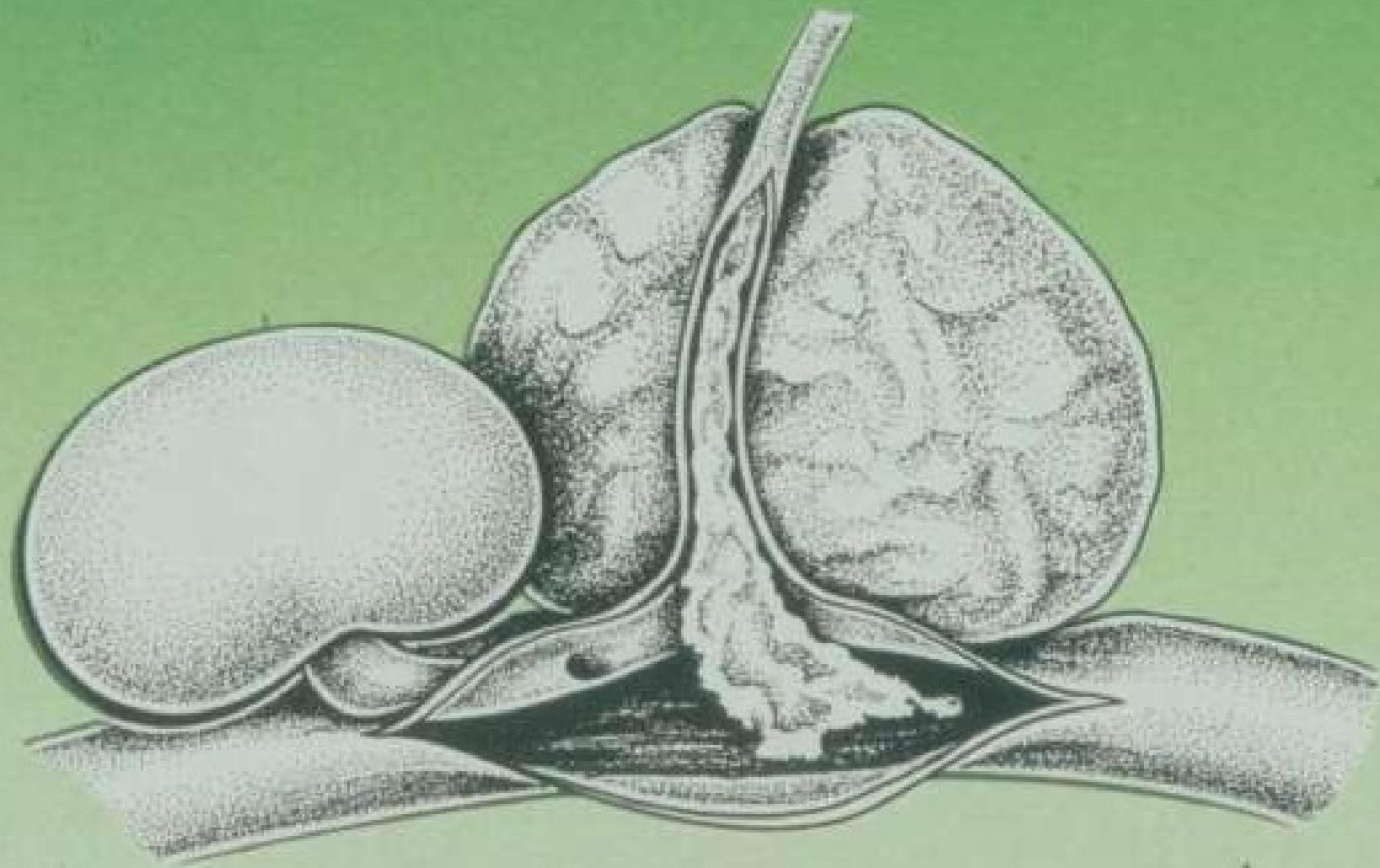
- 3) **Functionele bijnierschorstumor**
 - adenoom
 - carcinoom

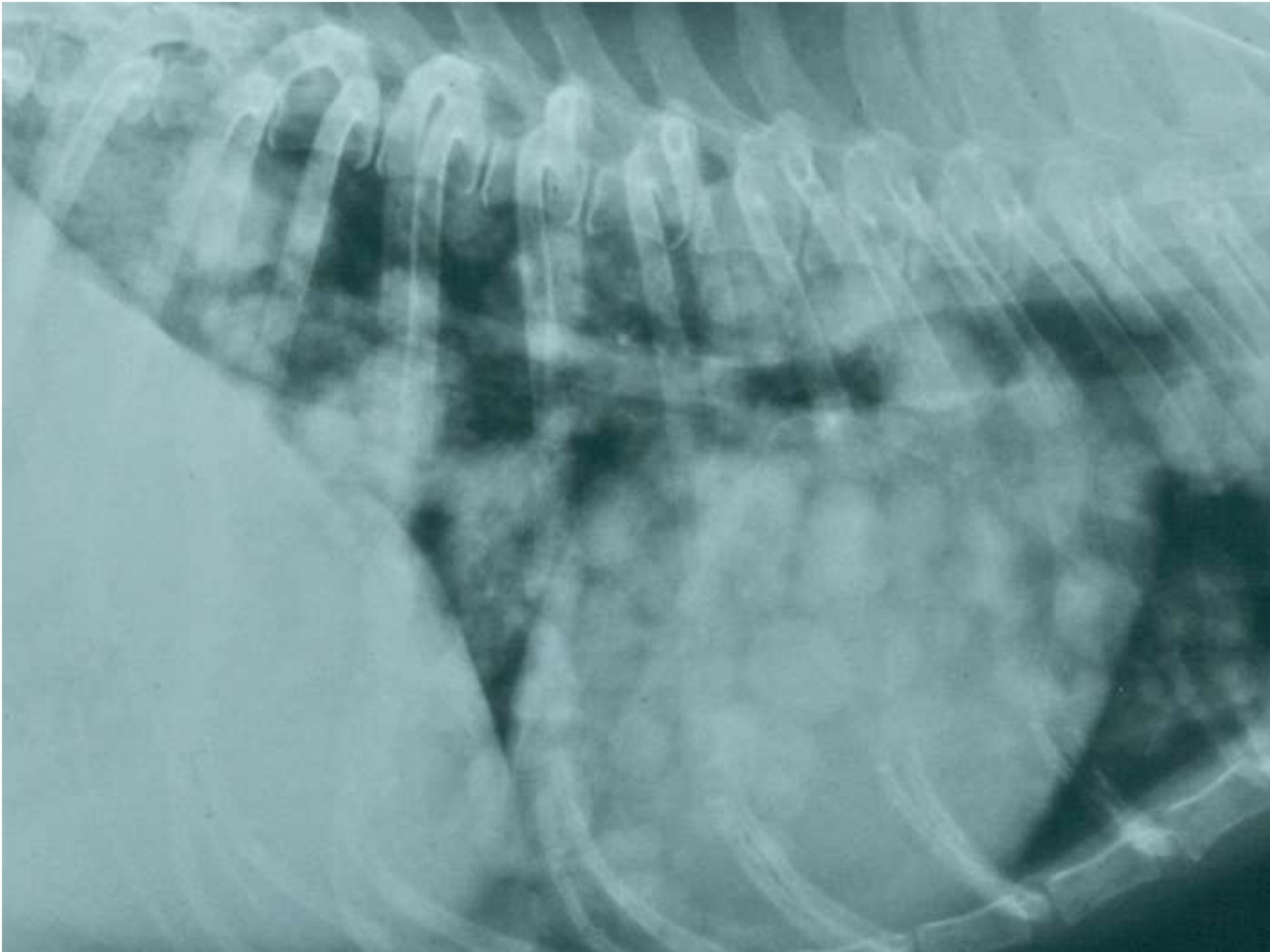
Bijnierschorstumor



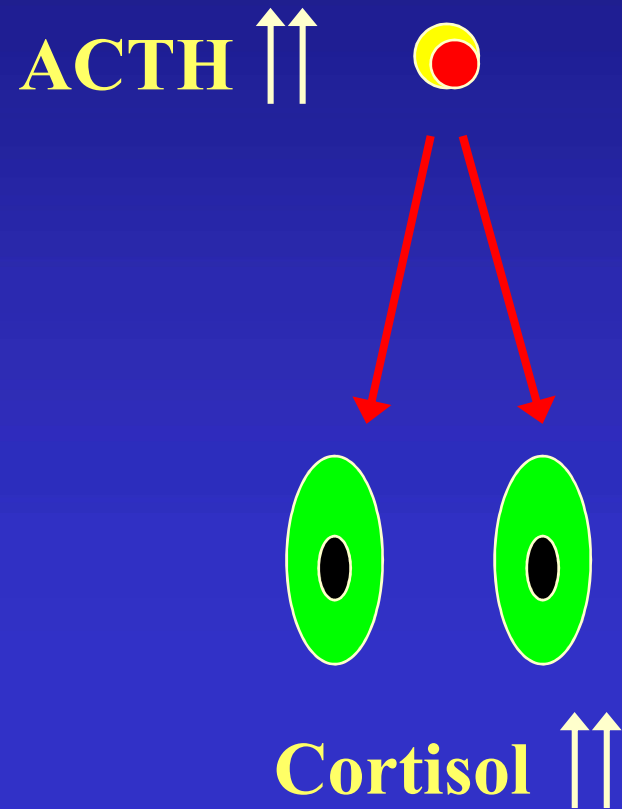
Bijnierschorstumor met onderdrukking gezonde bijnierschorscellen



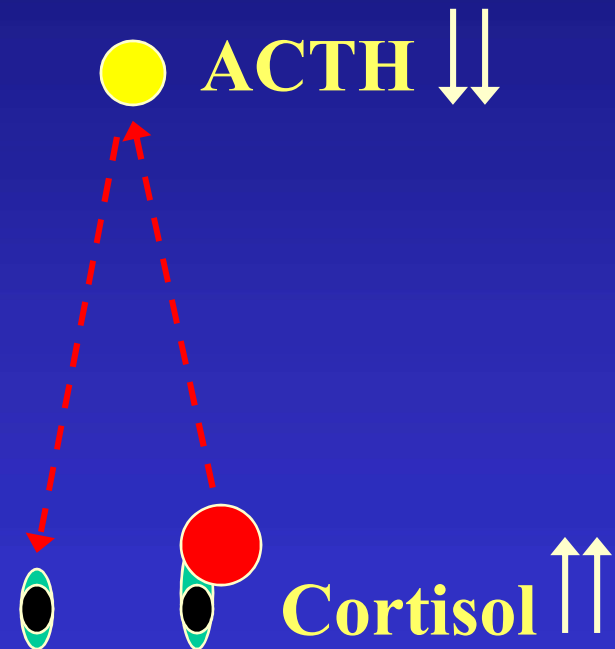




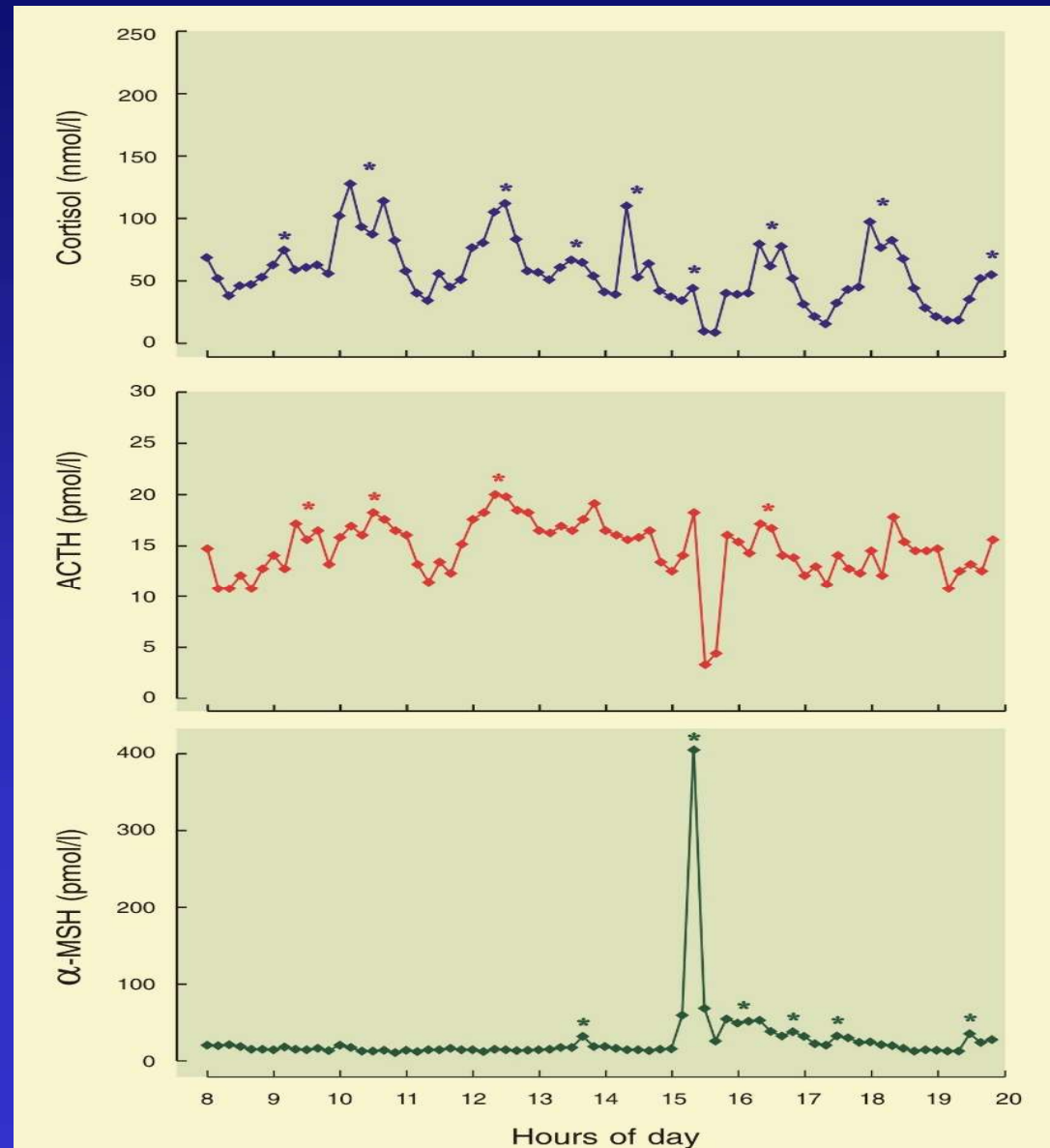
- Hypofysetumor



- Bijnierschorstumor



Hypercortisolisme: Diagnose



Hypercortisolisme

Diagnose

Diagnose hypercortisolisme:

- Corticoid/kreatinine ratio in de urine
- Lage-dosis dexamethason suppressie test
- (ACTH stimulatie test)

Differentiatie:

- Hoge-dosis dexamethason suppressie test
- Plasma ACTH concentratie
- Diagnostische beeldvorming

Hypercortisolisme

Diagnose

Diagnose hypercortisolisme:

- Corticoid/kreatinine ratio in de urine
- Lage-dosis dexamethason suppressie test
- (ACTH stimulatie test)

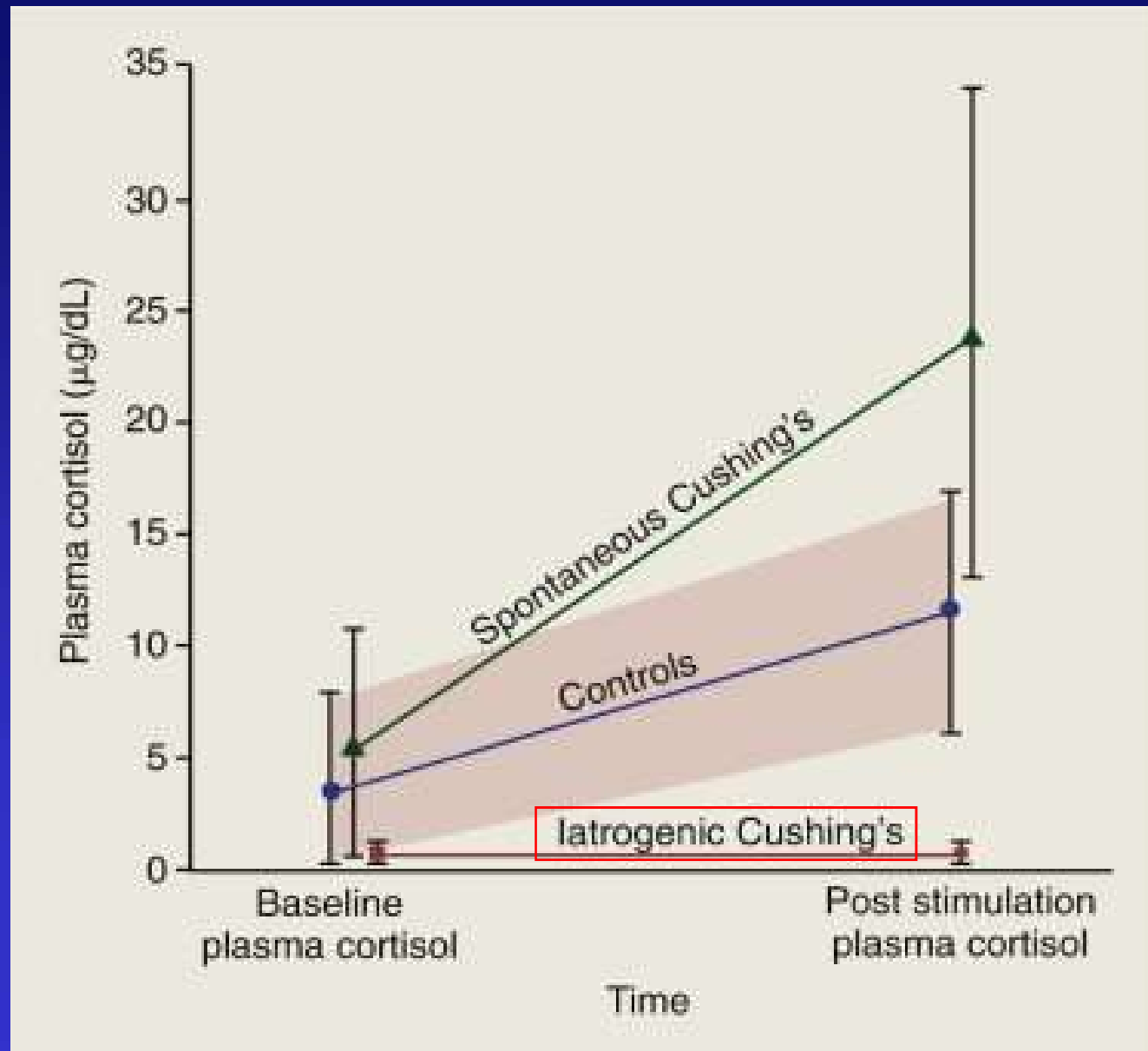
Differentiatie:

- Hoge-dosis dexamethason suppressie test
- Plasma ACTH concentratie
- Diagnostische beeldvorming

ACTH stimulatie test Protocol

- **Synthetisch ACTH (in bloedbaan of in spierweefsel)**
 - ✓ **5 $\mu\text{g}/\text{kg}$**
- **Bloed afname voor plasma cortisol concentratie**
 - ✓ **op tijdstip = 0 (uitgangswaarde)**
 - ✓ **60 tot 90 min na stimulatie ($> 270 \text{ nmol/l}$)**

Hypercortisolisme: diagnosis



ACTH stimulatie test

Vreemde test voor diagnosticeren van hypercortisolisme, want:

- 1) Hyperfunctie hoort te worden vastgesteld met suppressie test
- 2) Minder betrouwbaar dan LDDST en UCKR (minder sensitief)
- 3) Onbekende test bij diagnostische aanpak bij mensen met hypercortisolisme

ACTH stimulatie test

E.C. Feldman:

“In my opinion, the lack of sensitivity of the ACTH stimulation test makes it a test that the profession should abandon”

Hypercortisolisme

Diagnose

Diagnose hypercortisolisme:

- Corticoid/kreatinine ratio in de urine
- Lage-dosis dexamethason suppressie test
- (ACTH stimulatie test)

Differentiatie:

- Hoge-dosis dexamethason suppressie test
- Plasma ACTH concentratie
- Diagnostische beeldvorming

Hypercortisolisme

Kenmerk:

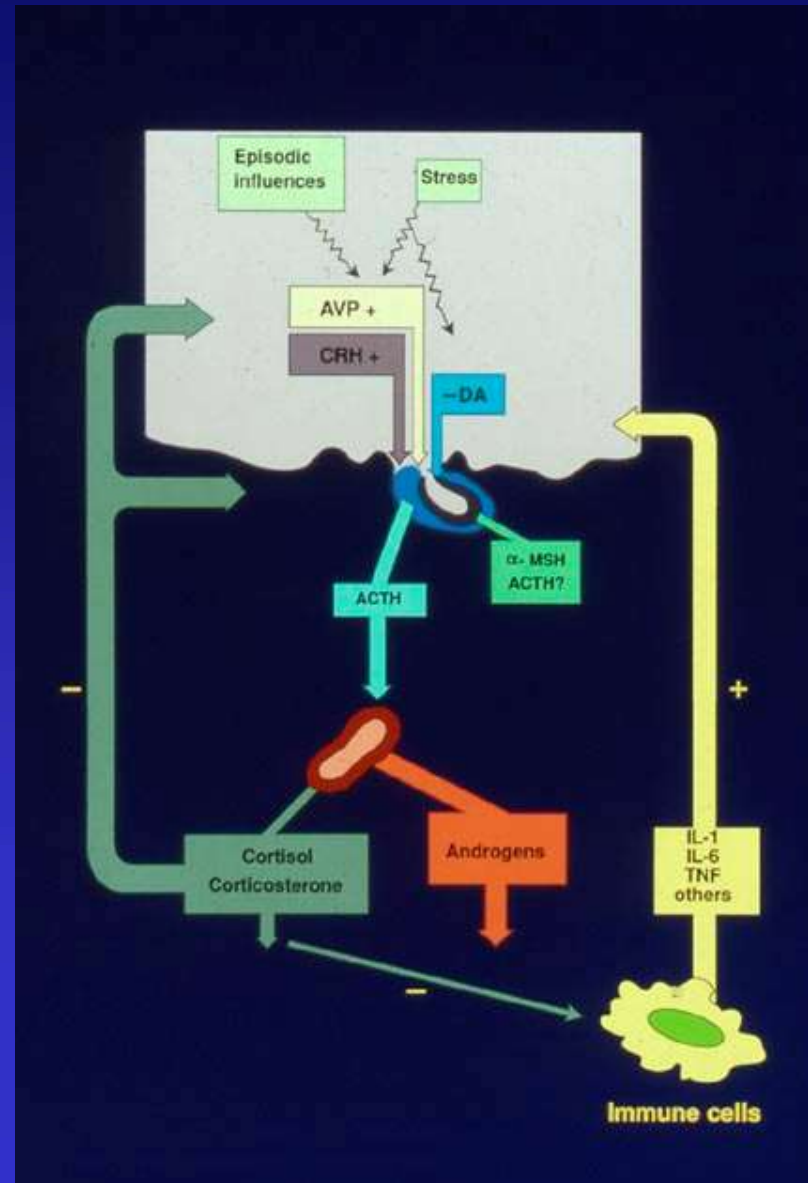
Verminderde gevoeligheid voor terugkoppeling
van glucocorticoïden

(Lage-dosis) dexamethason suppressie test:
test integriteit van feedback system

Lage-dosis dexamethason suppressie test: Protocol

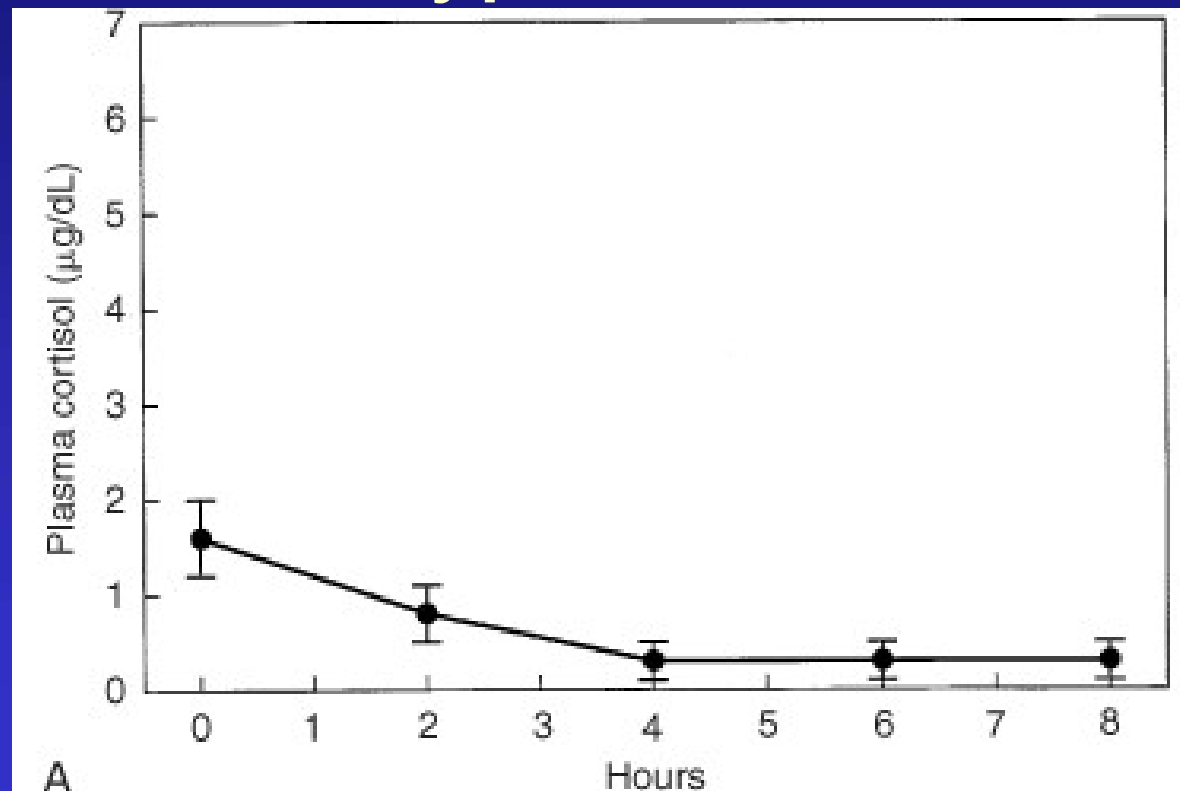
- **0.01 mg dexamethason/kg in de bloedbaan**
- **Dexamethason wordt niet meegemeten door cortisol assay**
- **Bloedafname voor plasma cortisol concentratie**
 - ✓ **Op tijdstip = 0 uur (voor dex) → Uitgangswaarde**
 - ✓ **Op tijdstip = 4 uur (na dex) → Voor de differentiatie**
 - ✓ **Op tijdstip = 8 uur (na dex) → Voor de diagnose**

Dexamethason feedback



Diagnose van hypercortisolisme LDDST (0.01 mg/kg)

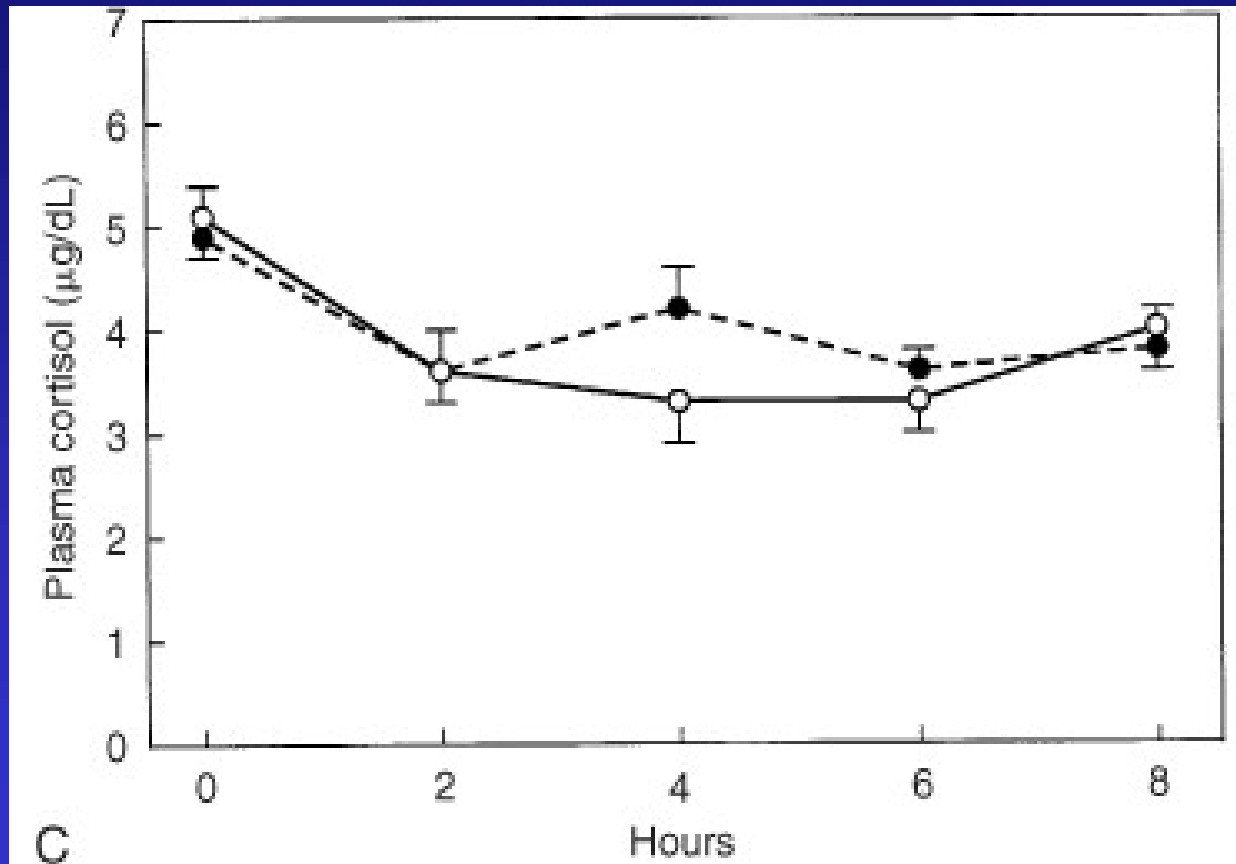
Zonder hypercortisolisme



Copyright © 2005, 2000, 1995, 1989, 1983, 1975 by Elsevier Inc.

Afkapwaarde Cortisol < 1.4mcg/dl of < 40 nmol/l

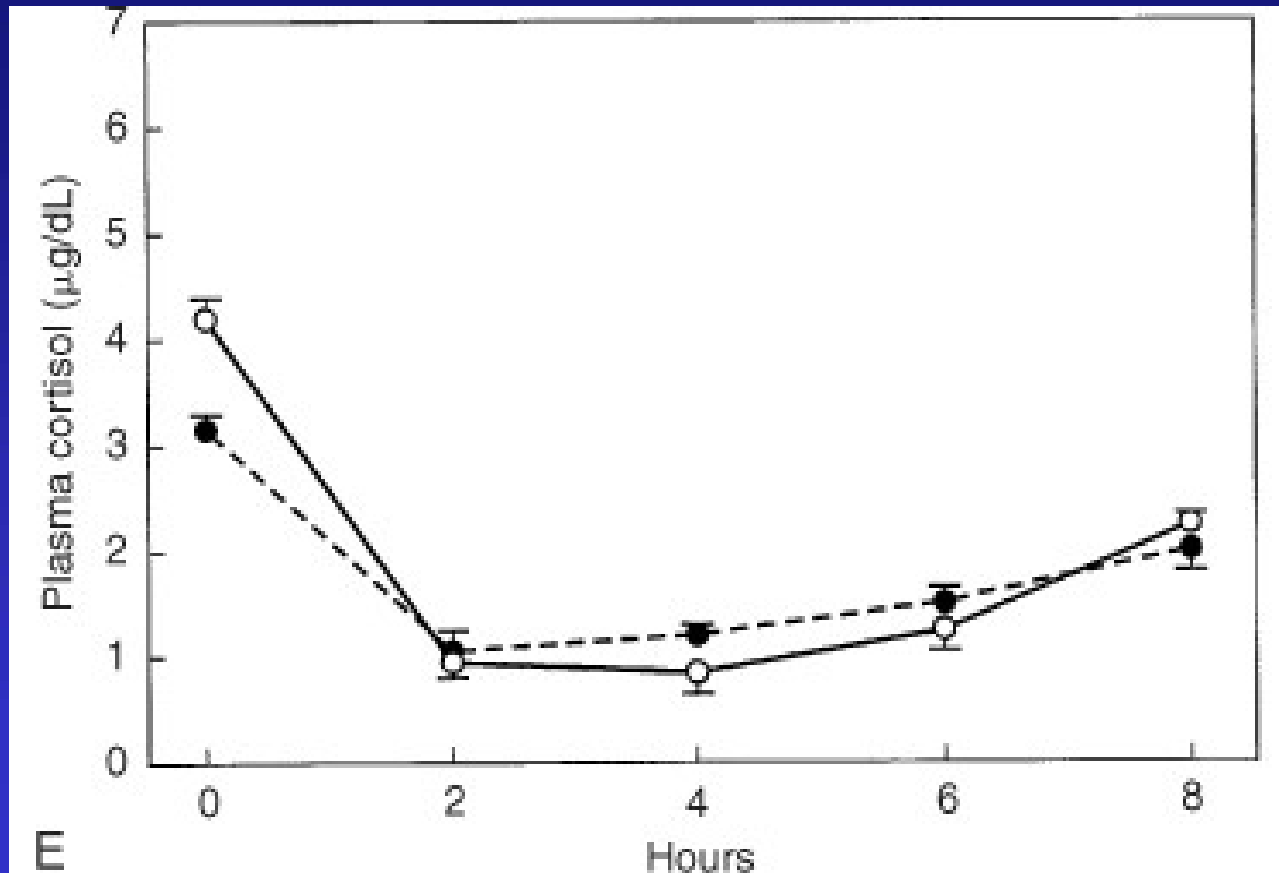
Diagnose van hypercortisolisme LDDST (0.01 mg/kg)



Copyright © 2005, 2000, 1995, 1989, 1983, 1975 by Elsevier Inc.

Afkapwaarde Cortisol < 1.4mcg/dl of < 40 nmol/l

Diagnose EN Differentiatie van hypercortisolisme met LDDST



Copyright © 2005, 2000, 1995, 1989, 1983, 1975 by Elsevier Inc.

Afkapwaarde Cortisol < 1.4mcg/dl of < 40 nmol/l

Differentiatie van hypercortisolisme

Lage-dosis dex. suppr. (0.01 mg/kg)

Suppressie > 50% wijst op een hypofyse(voorkwab)tumor

Suppressie minder dan 50%:

- 1) middenkwabtumor**
- 2) resistente voorkwabtumor**
- 3) Bijnierschorstumor**

Hypercortisolisme

Diagnose

Diagnose hypercortisolisme:

- Corticoid/kreatinine ratio in de urine
- Lage-dosis dexamethason suppressie test
- (ACTH stimulatie test)

Differentiatie:

- Hoge-dosis dexamethason suppressie test
- Plasma ACTH concentratie
- Diagnostische beeldvorming

Waarom de urine corticoid- kreatinine ratio (UCKR)?

- Niet invasief
- Eenvoudig uit te voeren, THUIS !!!
- Kan gecombineerd worden met een suppressietest (HDDST)
- Sensitieve test, maar ook heel specifiek (indien goed uitgevoerd)

Hypercortisolisme

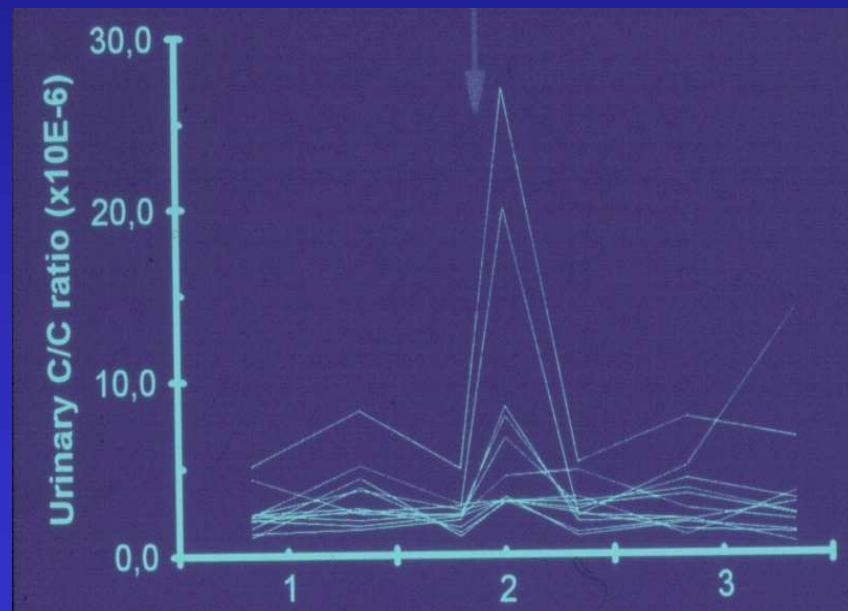
Diagnose

Corticoid/kreatinine ratio

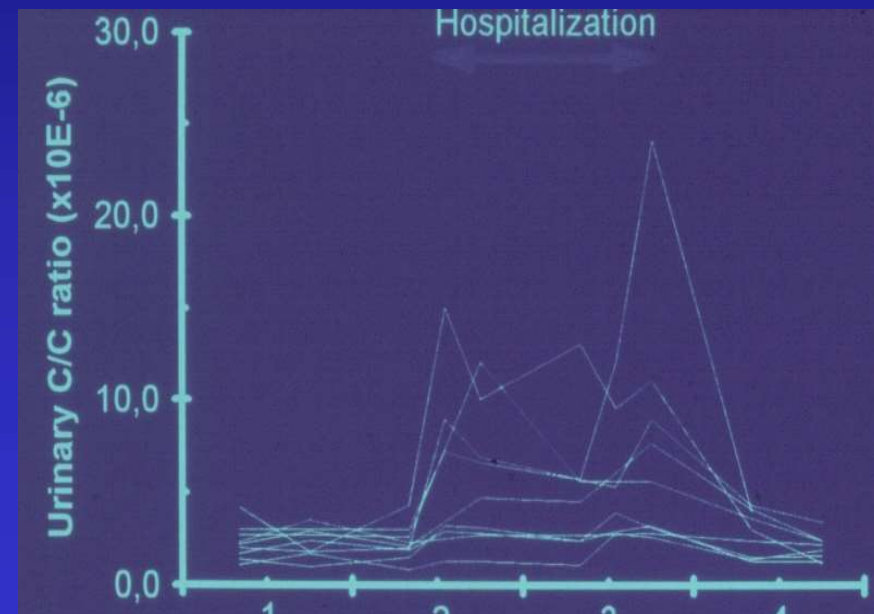
- UCKR is een erg sensitieve parameter voor cortisol secretie
 - Bij stress zijn ook verhoogde UCKR's te verwachten
 - Urine moet THUIS worden opgevangen!
(tenminste 2 dagen na bezoek aan dierenarts)

Invloed van stress op urine C/K ratio

Orthopedisch onderzoek

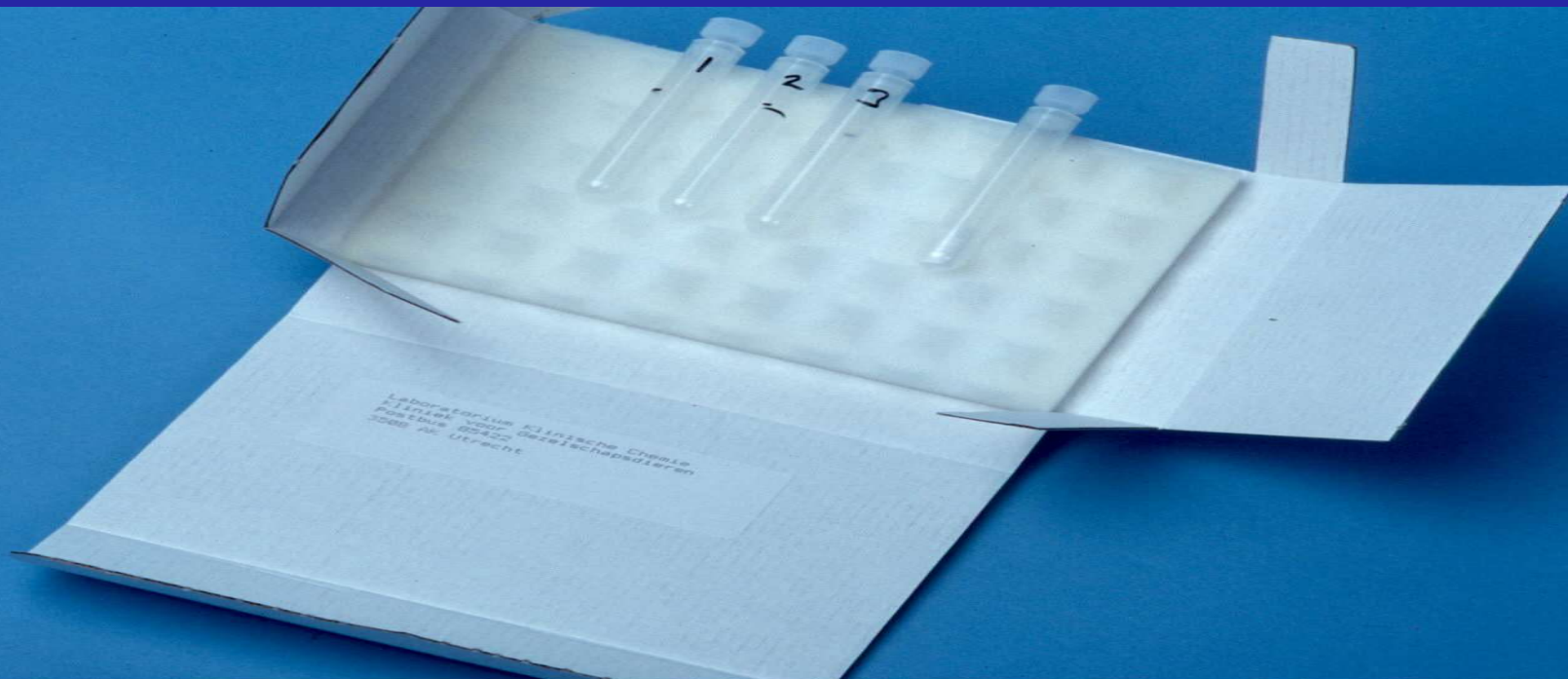


Kliniek-opname



Urine corticoid/kreatinine ratio

- Ochtend-urine, 3 dagen, thuis opgevangen
- Na opvangen tweede urinemonster, **drie** maal dexamethasone tabletten toedienen:
0.1 mg/kg: om 12.00 uur, 18.00 uur en vlak voor het naar bed gaan



Urine corticoid/kreatinine ratio

Interpretatie:

Stap 1: Afkapwaarde voor hypercortisolisme:

Honden: basale UCKR $> 10 \times 10^{-6}$ (Utrecht)

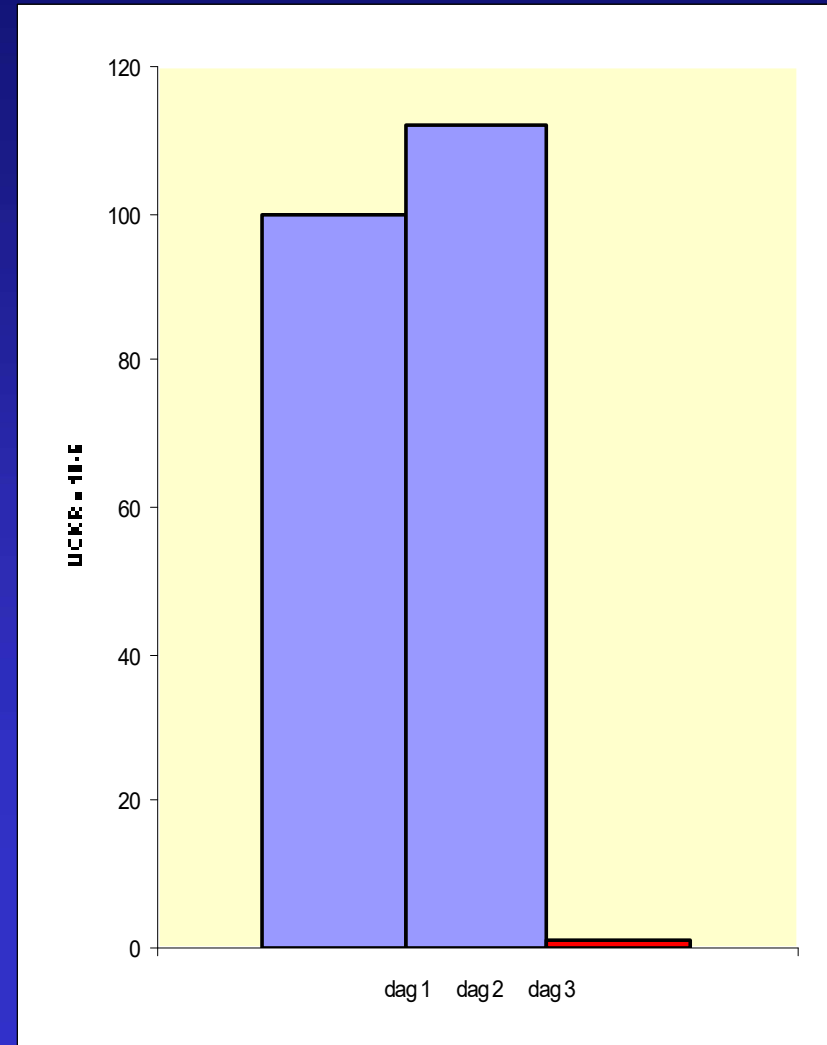
Katten: basale UCKR $> 42 \times 10^{-6}$ (Utrecht)

Stap 2: Indien hypercortisolisme: Urine 3

suppressie $> 50\%$ = hypofysetumor

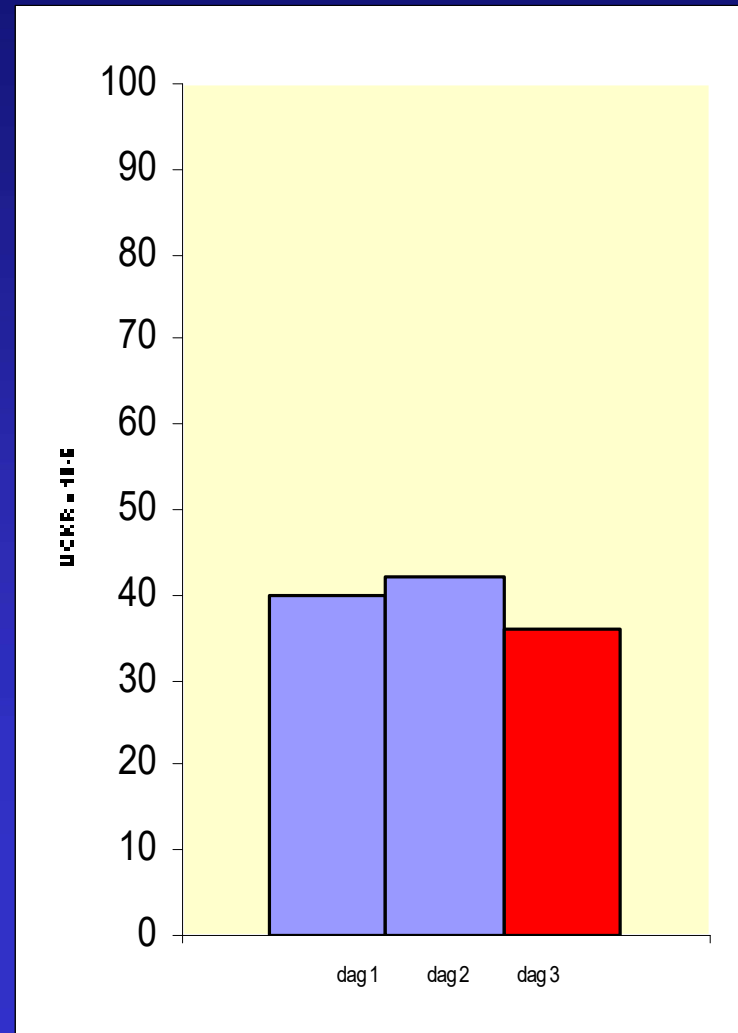
Urine corticoid/kreatinine ratio's (UCKR)

- Hond met klinisch en biochemisch beeld dat wijst op hypercortisolisme
- Basale UCKR $>10 \times 10^{-6}$:
→ Hypercortisolisme
- Suppressie $> 50\%$:
→ Hypofysetumor



Urine corticoid/kreatinine ratio's (UCCR)

- **Basale UCCR $>10 \times 10^{-6}$:**
→ hypercortisolisme
- **Suppressie $< 50\%$:**
→ Bijniertumor of
hypofysetumor



Urine corticoid/kreatinine ratio (UCKR x 10⁻⁶)

Patient	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Diagnose
1	100	112	1.2	HT
2	40	42	36	HT of BNT
3	6	7	12	HT of BNT

Hypercortisolisme

Differentiatie

Diagnose hypercortisolisme:

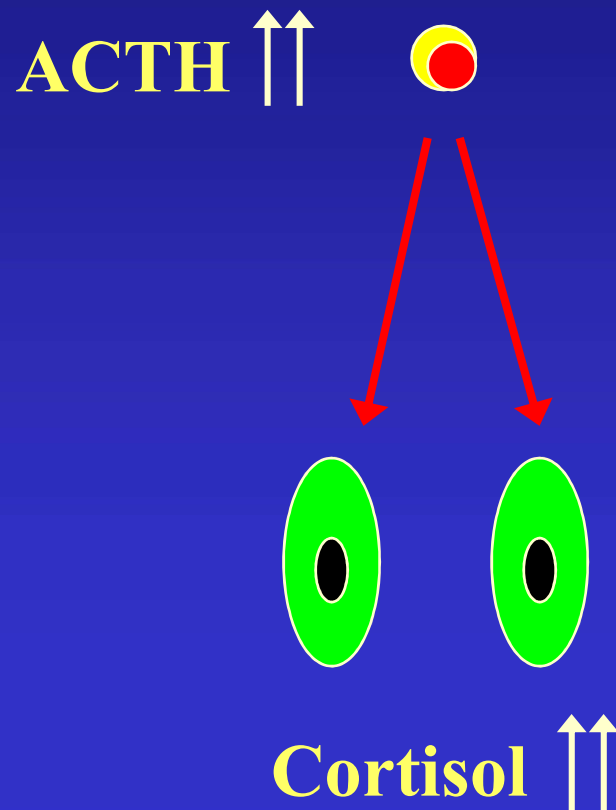
- Corticoid/kreatinine ratio in de urine
- Lage-dosis dexamethason suppressie test
- (ACTH stimulatie test)

Differentiatie:

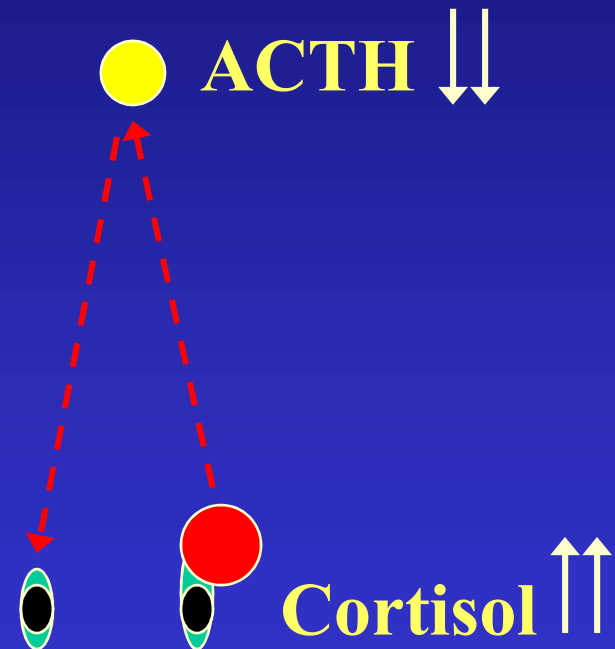
- Hoge-dosis dexamethason suppressie test
- Plasma ACTH concentratie
- Diagnostische beeldvorming

Diagnostische stappen wanneer er geen onderdrukking is met $> 50\%$

- Hypofysetumor

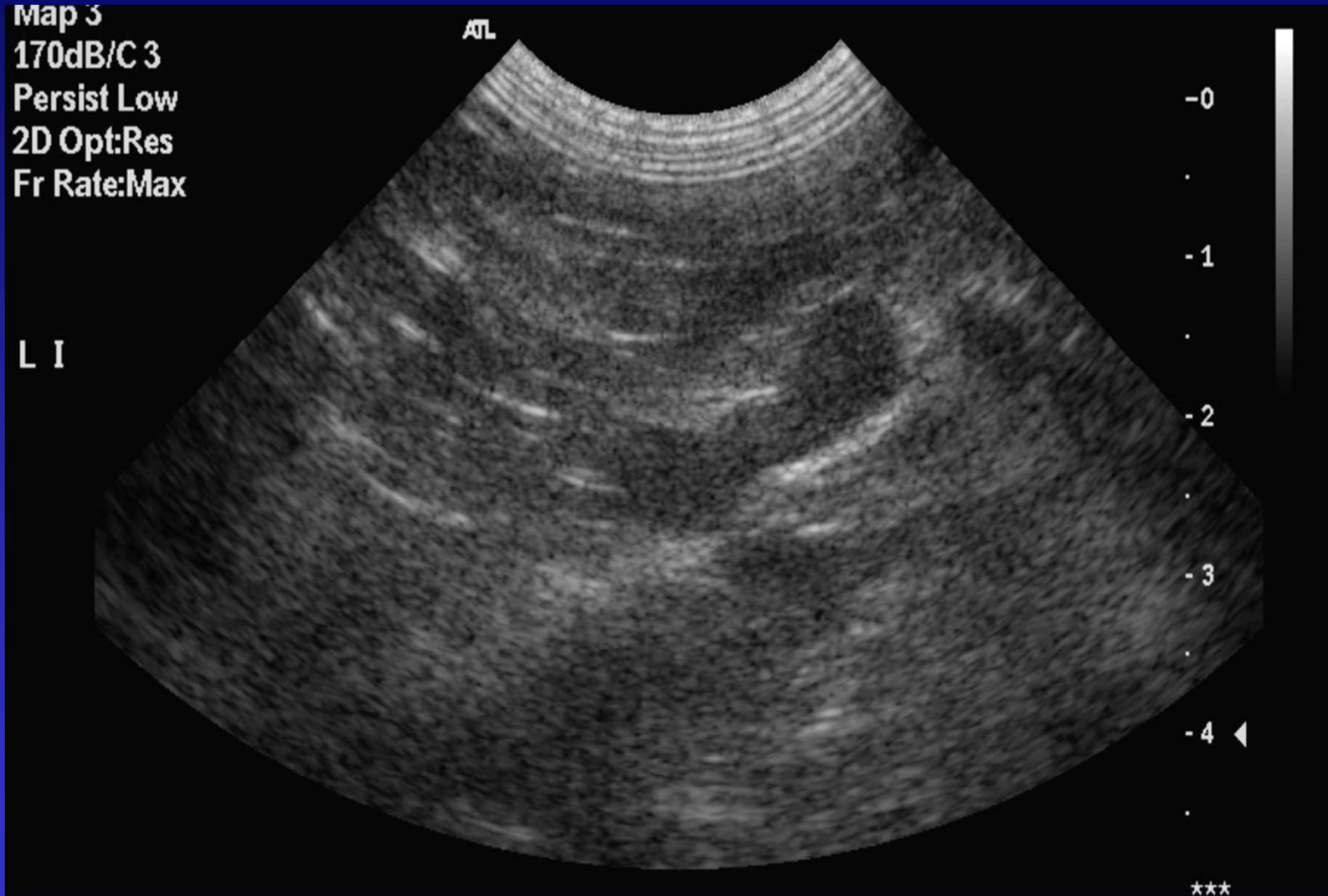


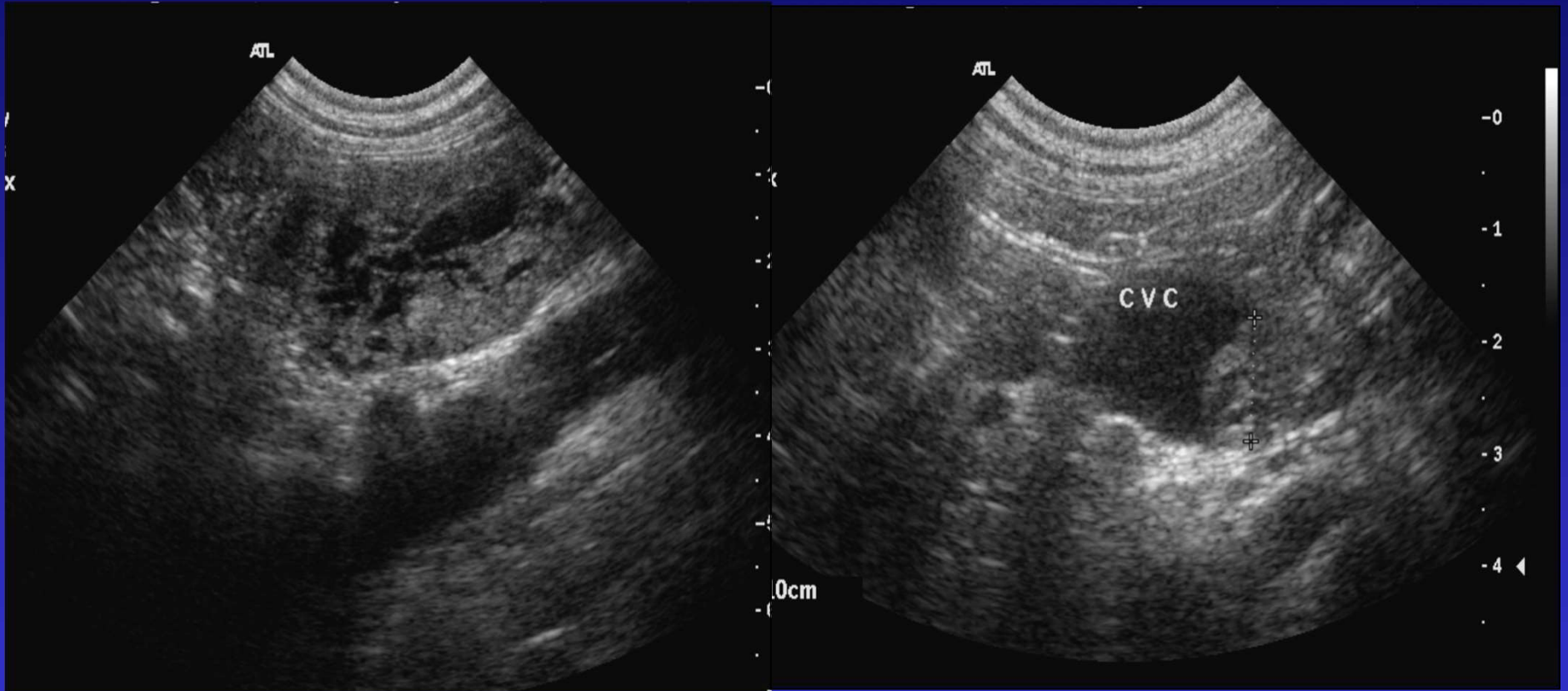
- Bijnierschors tumor



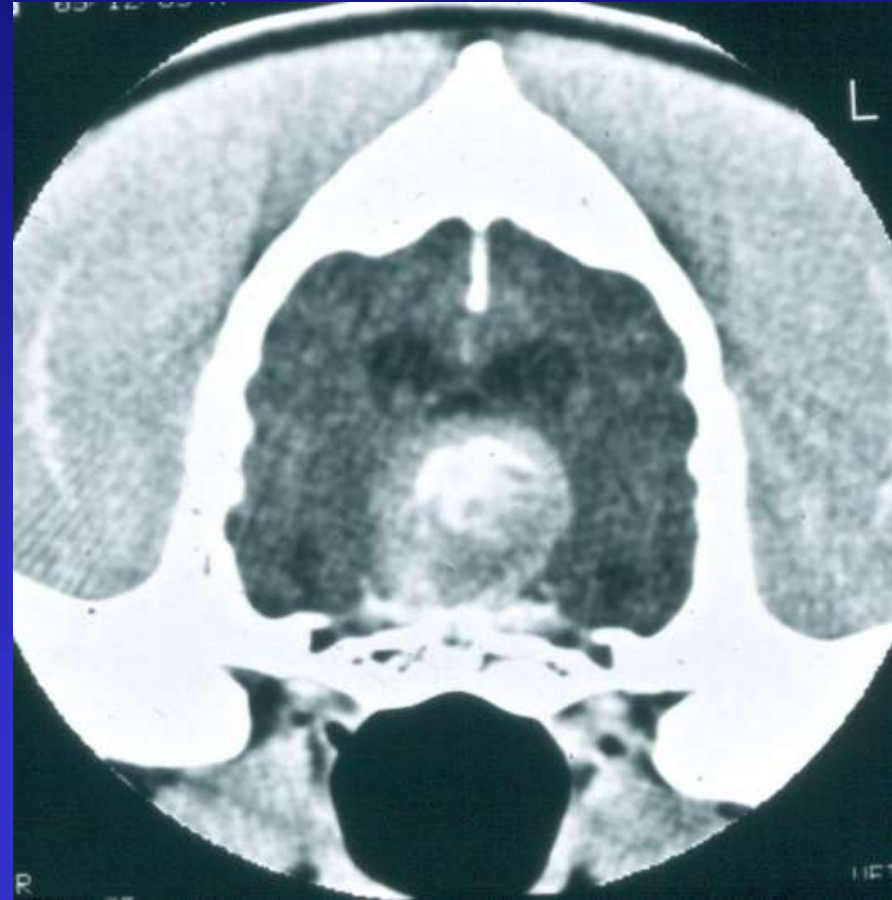
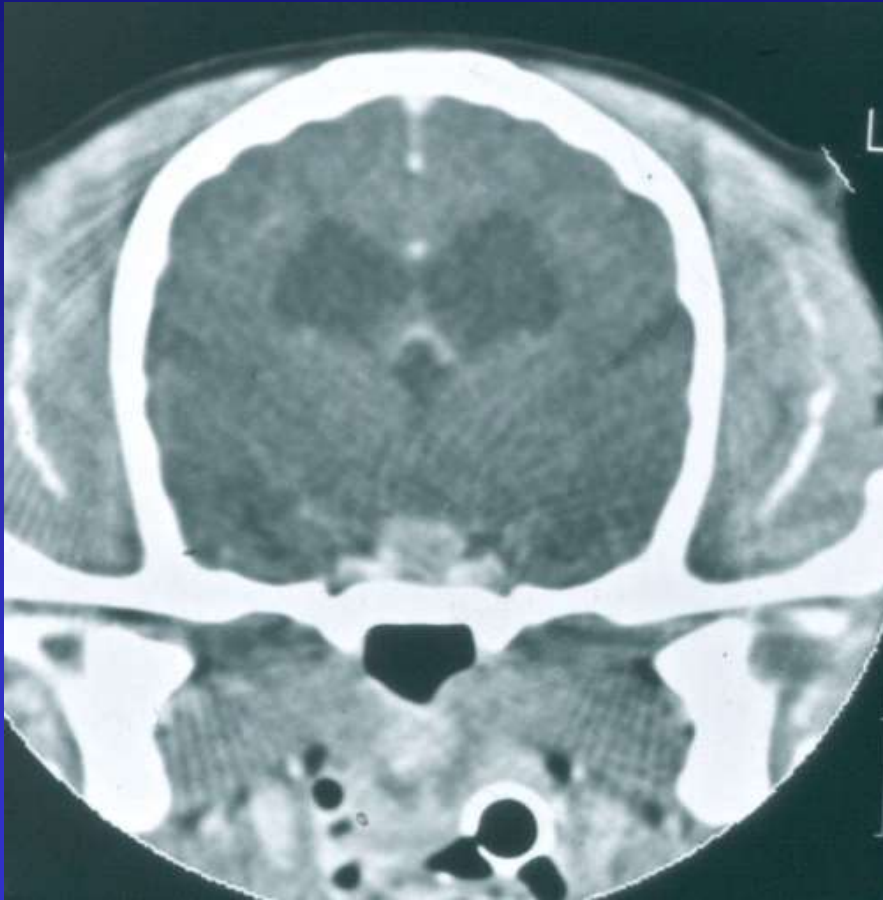
Map 3
170dB/C 3
Persist Low
2D Opt:Res
Fr Rate:Max

L I





Computer tomografie hypofyse van 2 honden met hypercortisolisme



CT



MRI

