

**UVDL**Nieuwsbrief mei 2014  
Informatie: [uvdl.nl](http://uvdl.nl)**Ziekte van Cushing / Hypercortisolisme**

Overmatige productie van het AdrenoCorticoTroopHormoon (ACTH) door de hypofyse wordt de ziekte van Cushing genoemd. De meerderheid van de klinische symptomen (syndroom van Cushing) wordt veroorzaakt door te hoge productie van het bijnierschors hormoon cortisol. Naast ACTH-producerende hypofysetumoren kunnen ook bijnierschorstumoren of iatrogene behandeling met corticosteroiden het syndroom van Cushing veroorzaken.

**Paard**

De ziekte van Cushing bij het paard wordt "Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID)" genoemd omdat de ACTH-producerende adenomen bij het paard voornamelijk in de hypofyse-middenkwab (Pars Intermedia) worden gevonden. De twee meest in het oog springende klinische symptomen bij een paard met PPID zijn vachtveranderingen en hoefbevangenheid.

Met de bepaling van de concentratie ACTH in heparine plasma kan PPID worden uitgesloten. Verhoogde waarden worden veroorzaakt door hypofyse-adenomen, maar kunnen ook het gevolg zijn van fysieke stress. Bekend is dat bij paarden het gebruik van een praam ook leidt tot activering van hypofysecellen die proopiomelanocortine aanmaken (zie achtergrond informatie).

**Hond**

Ongeveer 80-85% van honden met klinische verschijnselen van hypercortisolisme hebben een ACTH-producerend adenoom in de hypofyse, de overige dieren hebben een bijniertumor of zijn behandeld met corticosteroiden. De meerderheid van de hypofyse-adenomen van de hond bevinden zich in de pars distalis hoewel ook bij de hond pars intermedia adenomen worden gevonden. Het hypercortisolisme wordt vastgesteld aan de hand van de corticoïd:kreatinine ratio in urine in combinatie met een hoge-dosis dexamethason suppressie test. Als deze testen geen helderheid geven over de oorzaak van het hypercortisolisme (een hypofysetumor of een bijniertumor), kan bepaling van de plasma ACTH concentratie behulpzaam zijn. Tevens kan bij honden met hypercortisolisme die worden behandeld met trilostane de ACTH bepaling behulpzaam zijn bij het instellen van de juiste dosering trilostane.

**Corticoïd:kreatinine ratio in urine**

Bevestiging van de verdenking hypercortisolisme kan bij hond en kat worden verkregen door de corticoïd:kreatinine ratio te bepalen in ochtend urine. Afname moet zo stress-vrij mogelijk gebeuren; in de thuissituatie van het dier, tenminste 2 dagen na een bezoek aan de dierenartspraktijk. De basale ratio's moeten op 2 achtereenvolgende dagen worden bepaald om toevallige stress invloeden uit te sluiten. Na het opvangen van de ochtendurine op dag 2 wordt gestart met het oraal toedienen van 3 hoge doseringen (0,1 mg/kg) dexamethason (met ongeveer 6 uur tussentijd). De urine van dag 3 wordt gebruikt om onderscheid te maken tussen hypofyseadenomen en bijnierschorstumoren.

**Dexamethason suppressie test**

Alternatief voor de urinetest is een lage-dosis dexamethason suppressie test (LDDST). Voor, 4 en 8 uur na de toediening van 0,01 mg dexamethason/kg (i.v.) wordt plasma cortisol gemeten. Is na 8 uur de plasma cortisol concentratie >40 nmol/L, dan is er sprake van hypercortisolisme. In dat geval wordt gekeken of na 4 uur de plasma cortisol waarde >50% is onderdrukt en zo ja dan is het hypofyseafhankelijk. Anders wordt gemeten of de plasma ACTH concentratie is onderdrukt.

**Ziekte van Addison / Hypoadrenocorticisme**

Een te lage productie van de bijnierschorssteroiden cortisol en aldosteron is de oorzaak van de ziekte van Addison. Ter bevestiging kan een ACTH-stimulatie test worden uitgevoerd. Als 60 min na toediening van 5 µg synthetisch ACTH/kg de reeds lage plasma cortisol concentratie minder dan 50 nmol/L stijgt is sprake van hypoadrenocorticisme.

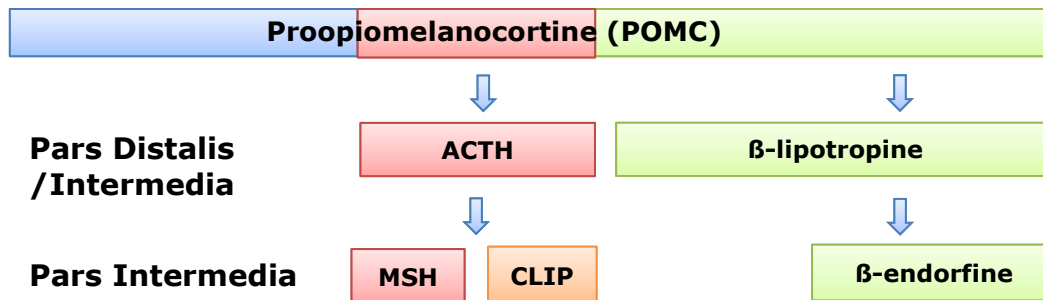
## Achtergrond informatie ACTH bepaling

### Referentiewaarden

Test	Eenheid	Paard	Hond	Kat
<b>ACTH</b>	ng/L	Nov-Juli <29 Aug-Okt <47	10 - 100	50 - 150
<b>Corticoïd:Kreatinine ratio</b>	-	-	<10*10 <sup>-6</sup>	<42*10 <sup>-6</sup>

### ACTH-producerende hypofyse tumoren

De hypofyse bevat ACTH-producerende cellen die tumoreus kunnen ontaarden. Deze ACTH-producerende cellen worden gevonden in de pars distalis. De afgifte van ACTH wordt daar gestimuleerd door CRH en Vasopressine uit de hypothalamus, en geremd door negatieve feedback door plasma cortisol. De pars intermedia bevat naast MSH- ook ACTH-producerende cellen. De afgifte van dit ACTH wordt voornamelijk door dopamine gereguleerd en is ongevoelig voor feedback met plasma cortisol. Bij het paard is bekend dat het gebruik van een praam de afgifte van  $\beta$ -endorfine stimuleert, de effecten op ACTH afgifte zijn niet bekend.



*Figuur 1: Vorming van ACTH uit het voorloper molecuul proopiomelanocortine. In de pars distalis wordt vooral ACTH gevormd, terwijl in de pars intermedia ook MSH en  $\beta$ -endorfine kan worden aangemaakt.*

### ACTH bepaling

De aminozuurvolgorde van ACTH bij het paard is identiek aan die van de mens, waardoor goed gebruik kan worden gemaakt van testen ontwikkeld voor de mens. ACTH van hond en kat wijken met 1 of 2 aminozuren af in het CLIP gedeelte. Dit heeft geen invloed op de biologische activiteit, maar kan problemen geven in gevoeligheid en specificiteit van de bepaling. Het UVDL heeft een snelle methode voor het meten van ACTH bij paard en hond die echter voor de hond minder gevoelig is. Voor metingen van lage concentraties ACTH bij de hond wordt voor research doeleinden een gevoeliger test gebruikt.

### Cortisol bepaling

De bepaling van cortisol in urine wordt gestoord door metabolieten van cortisol en voor de uitscheiding door de nier water-oplosbaar gemaakte sulfaat en glucuronide conjugaten. Veel commerciële bepalingen meten die conjugaten mee waardoor veel hogere waarden worden gemeten in vergelijking met de UVDL methode die specifiek alleen corticoïden meet en daarmee een meer betrouwbaardere C/K-ratio. Referentiewaarden vanuit het UVDL kunnen daarom niet worden gebruikt voor bepalingen elders.

