
Welkom

zoolyx 



Cushing

LabIntermezzo 14-10-14

Pierre Simard, Dr.



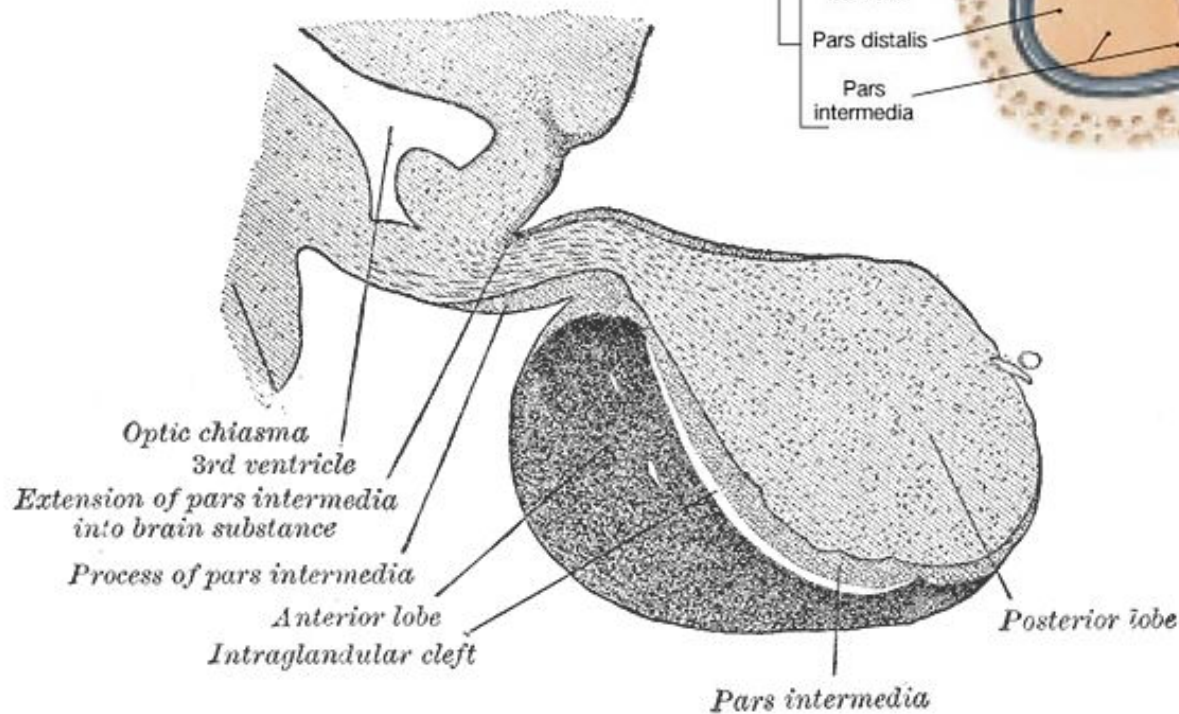
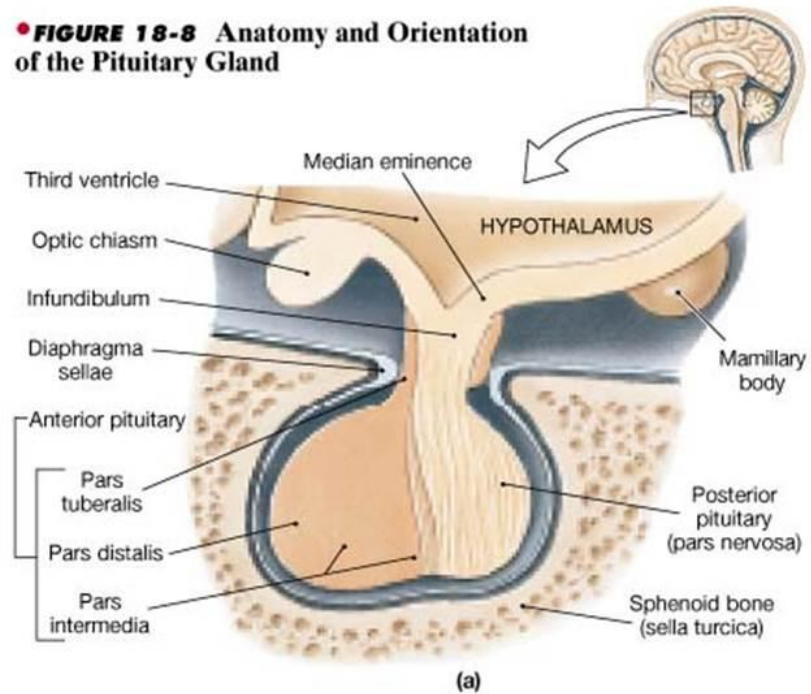
Deel 1

Inleiding

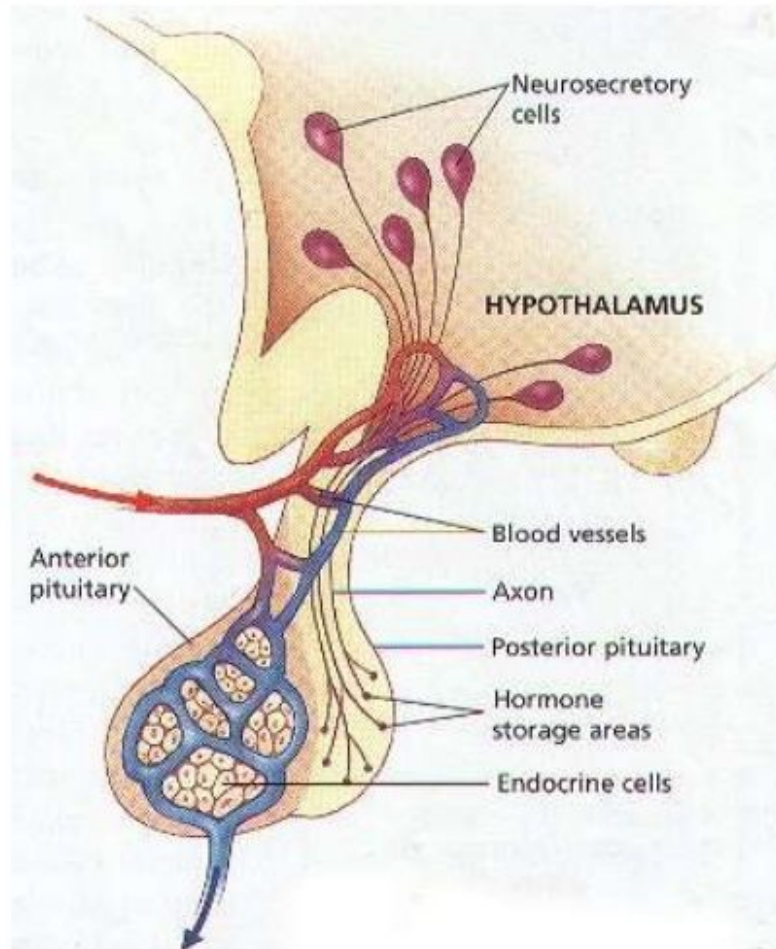


Anatomie

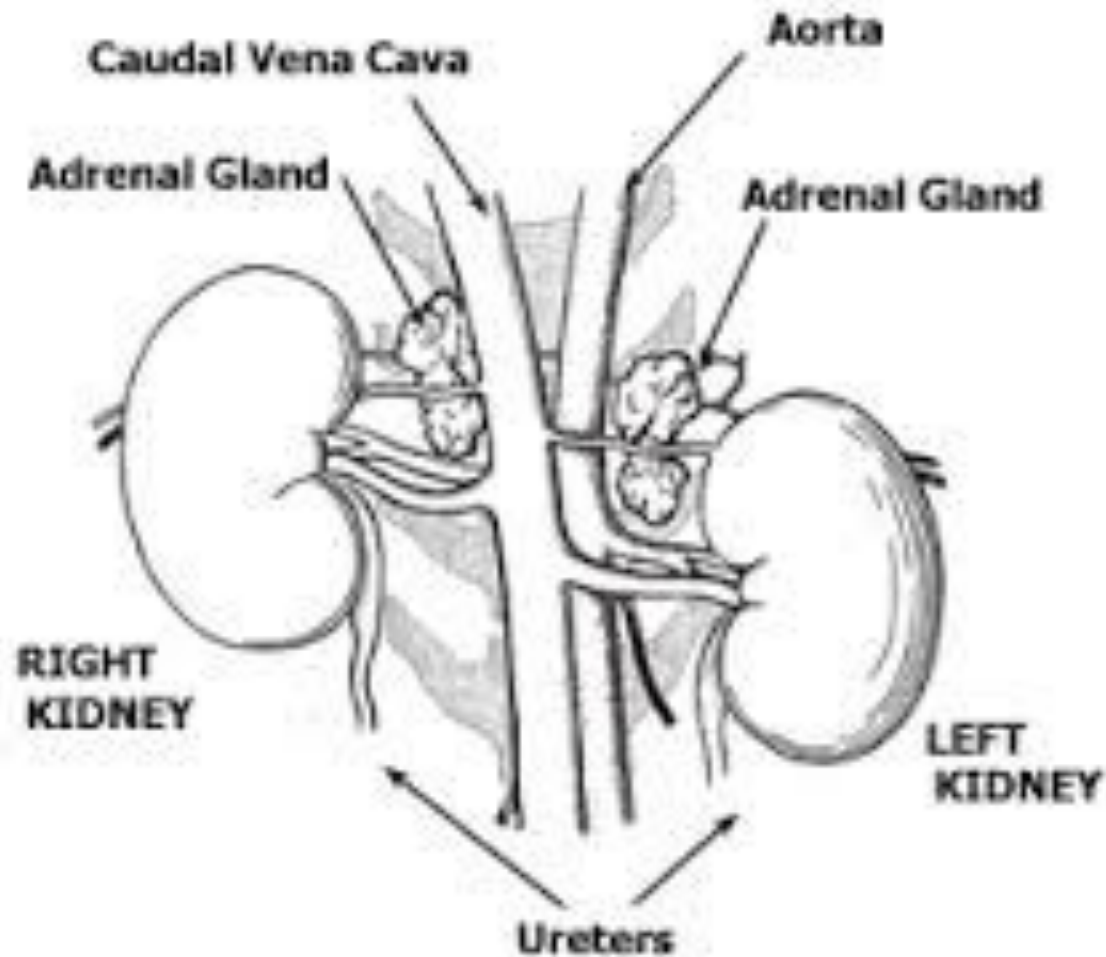
• **FIGURE 18-8** Anatomy and Orientation of the Pituitary Gland



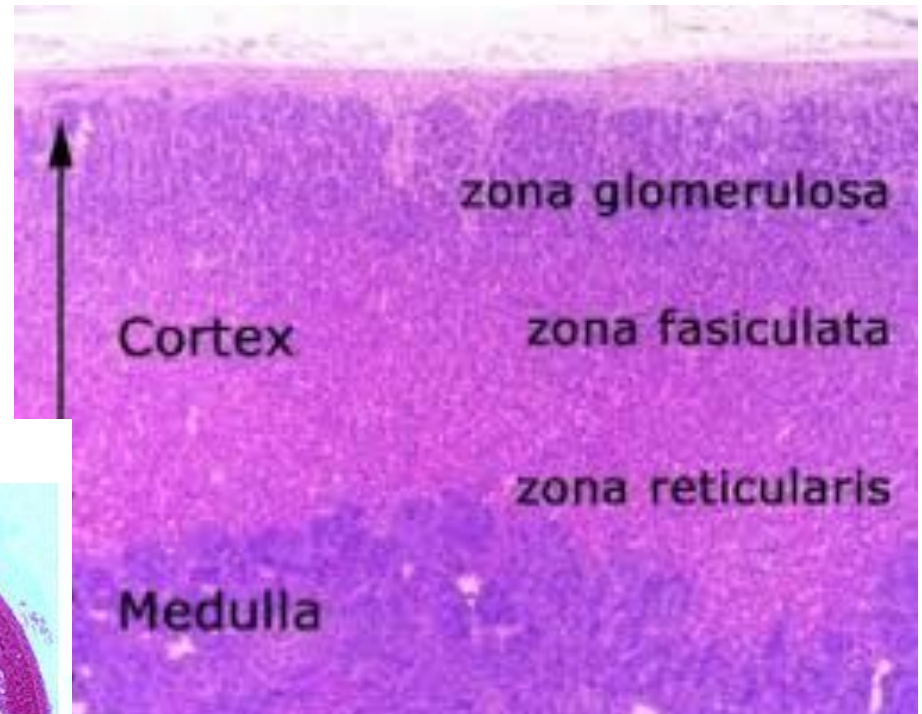
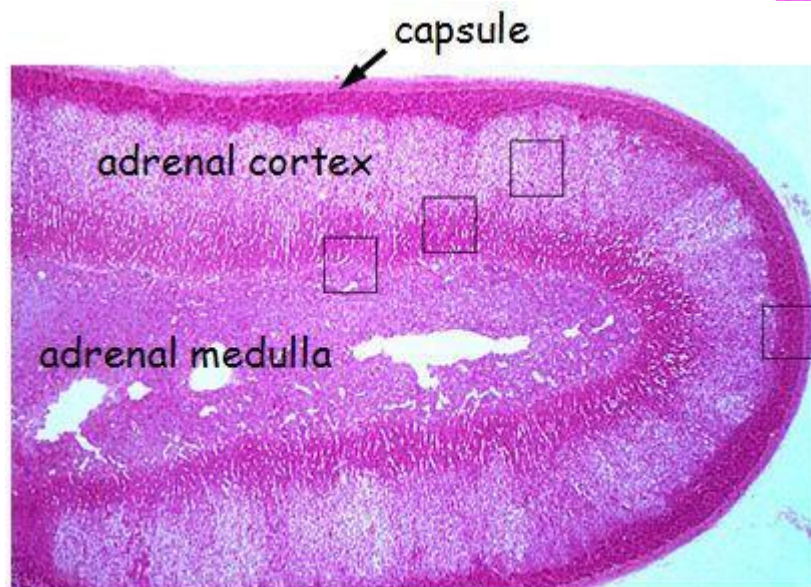
Anatomie

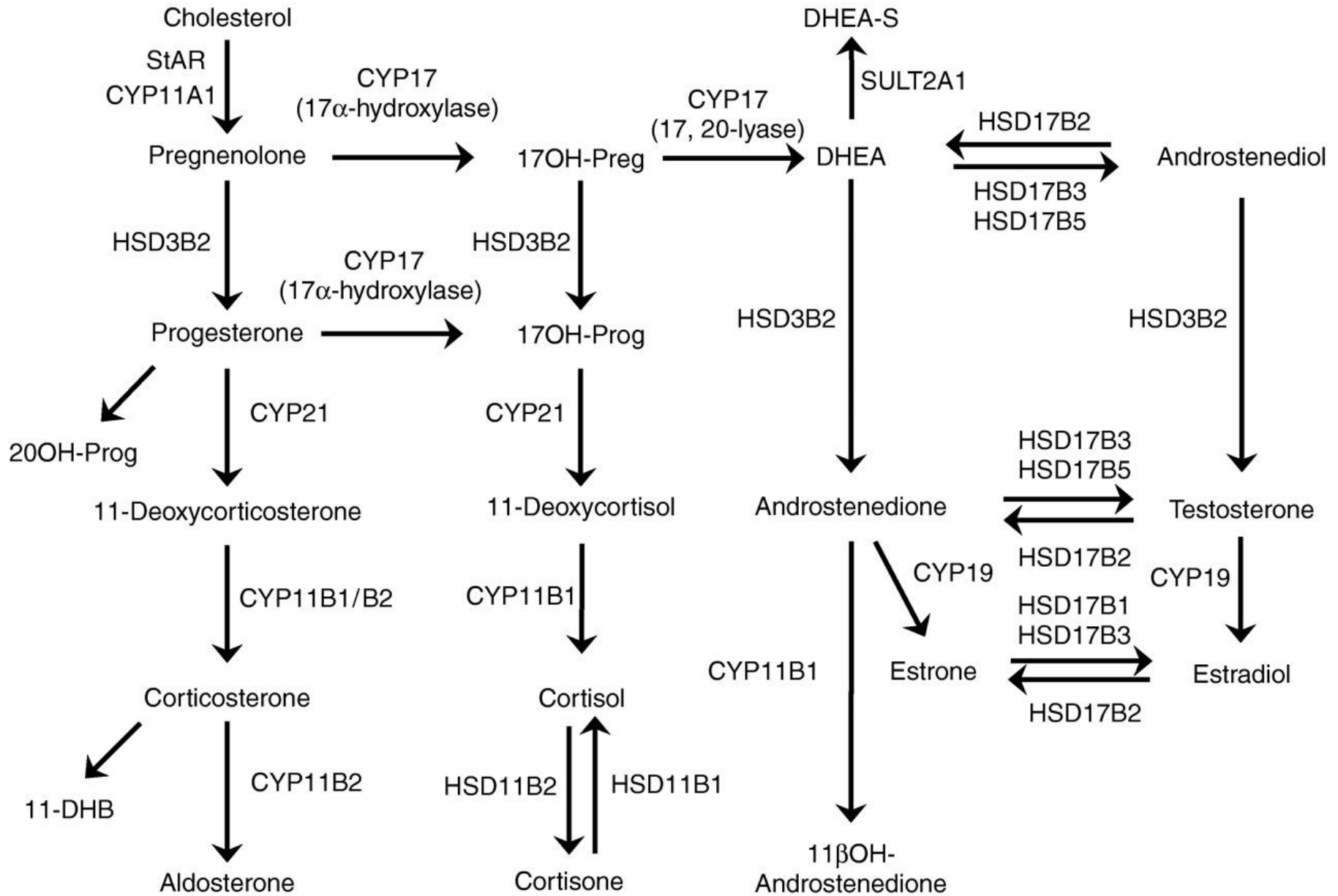


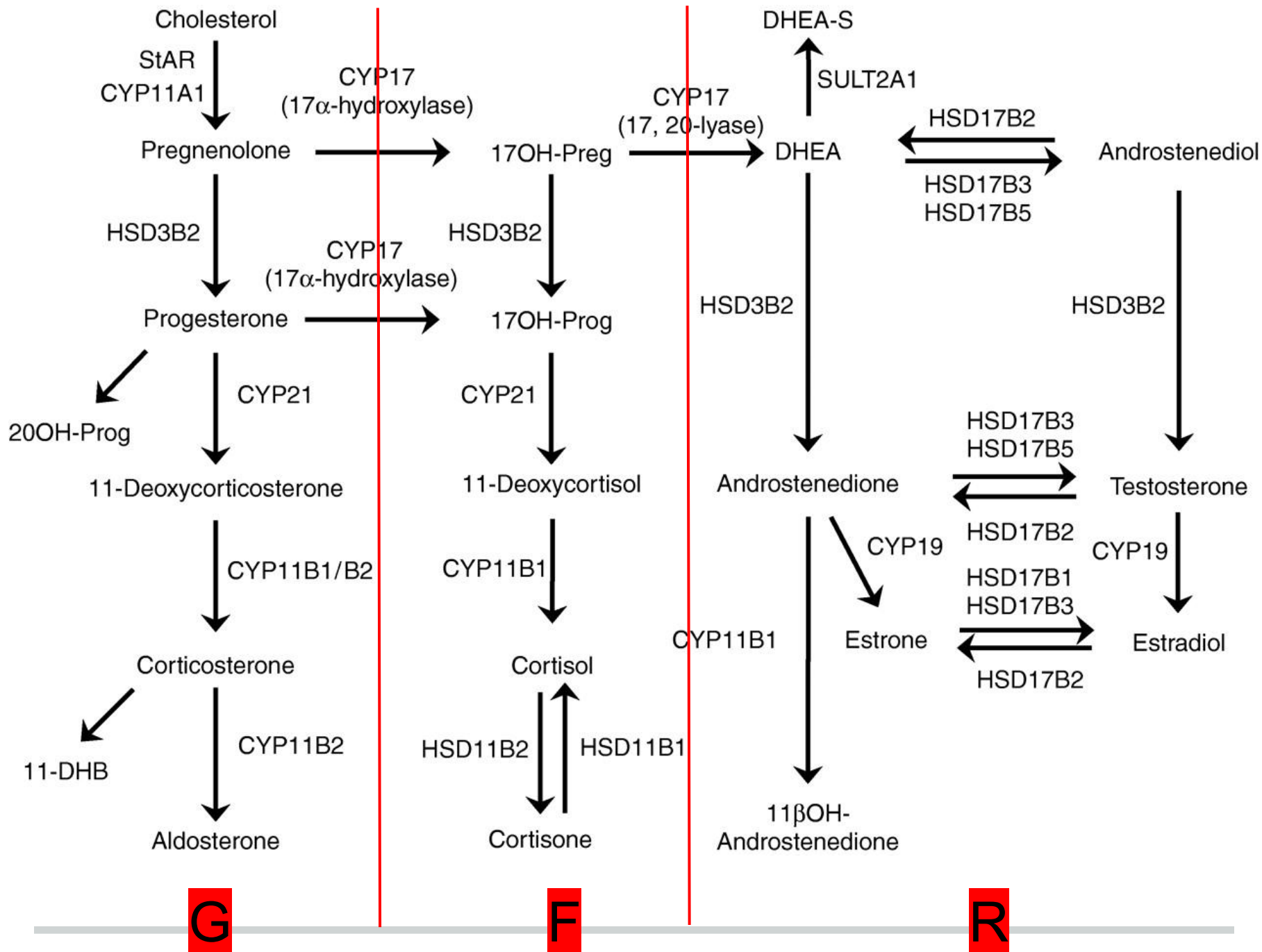
Anatomie



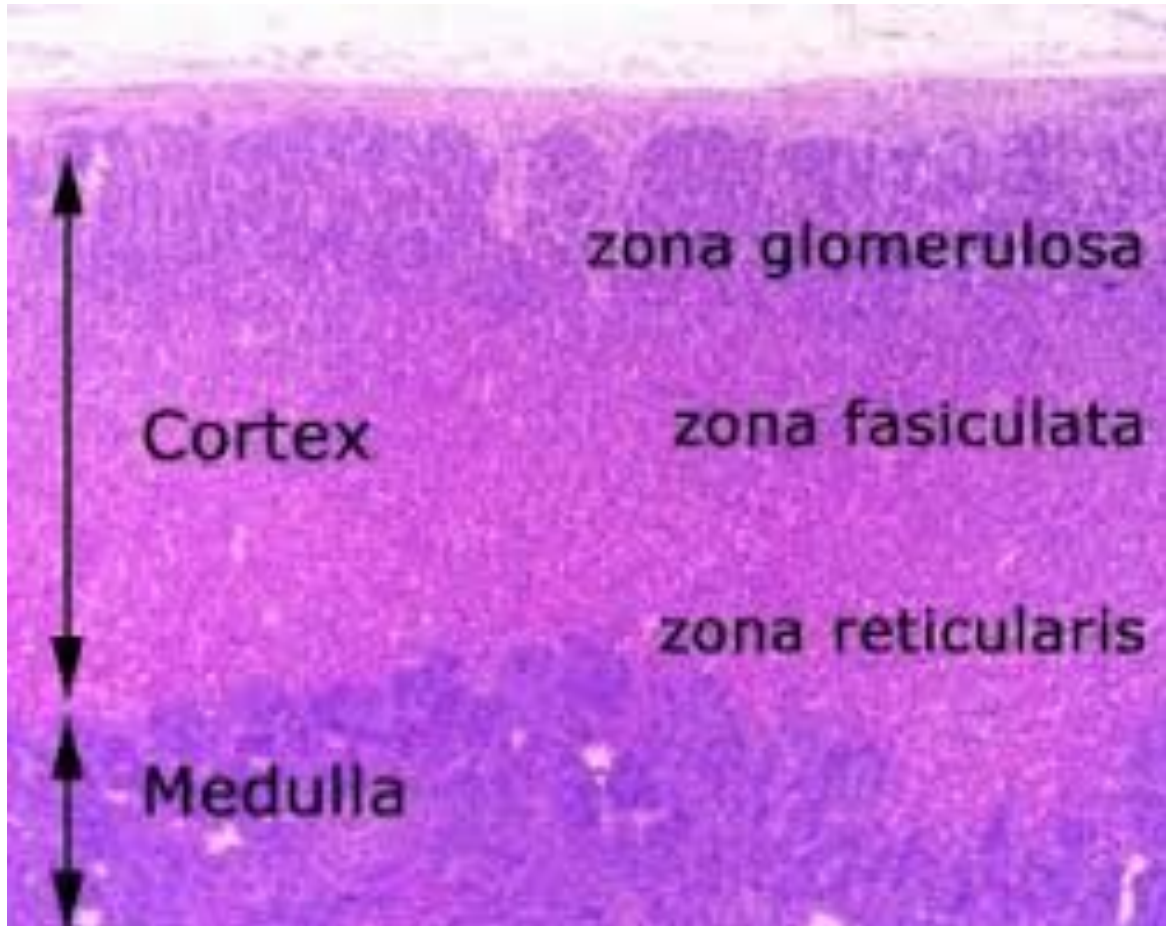
Anatomie



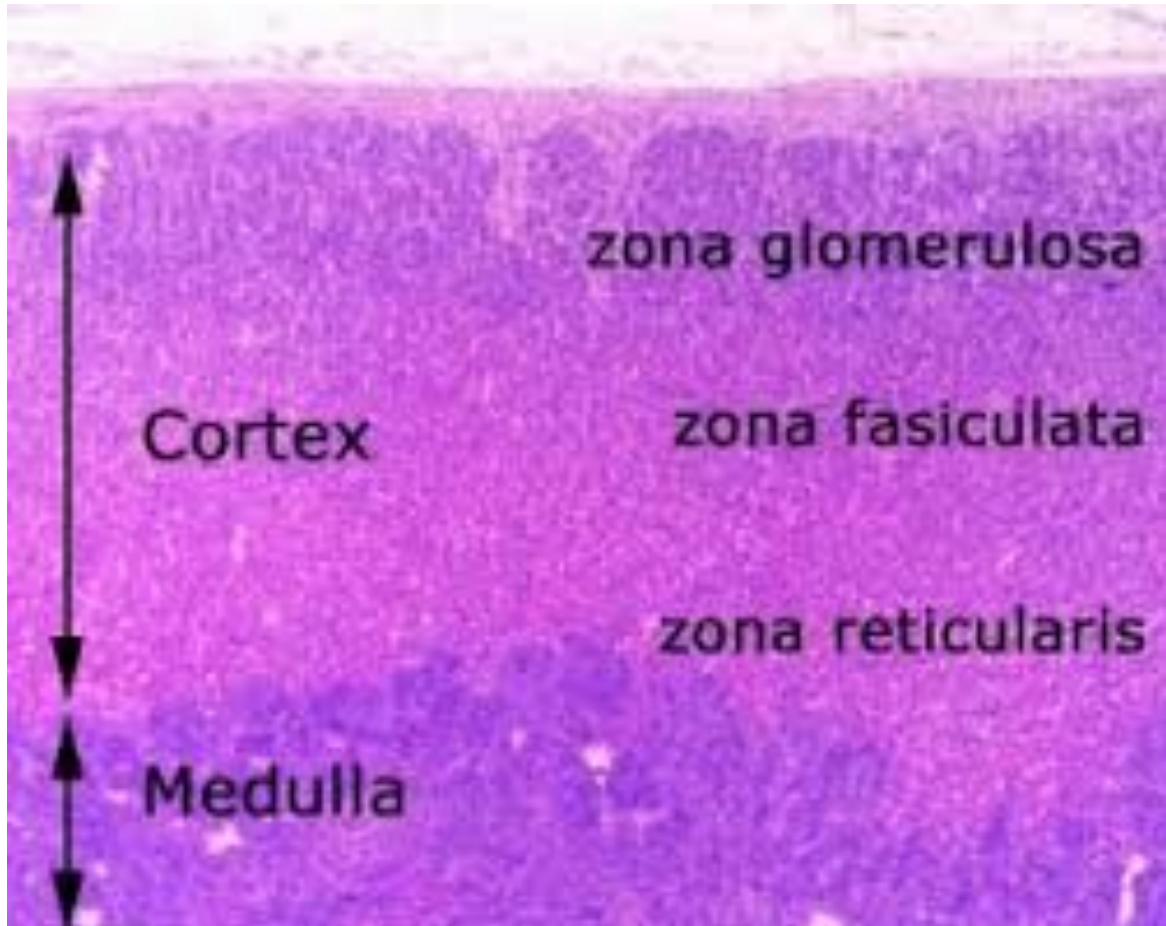




Anatomie



Anatomie



Salt

Sugar

Sex

Stress



Fysiologie

Neuroendocriene as

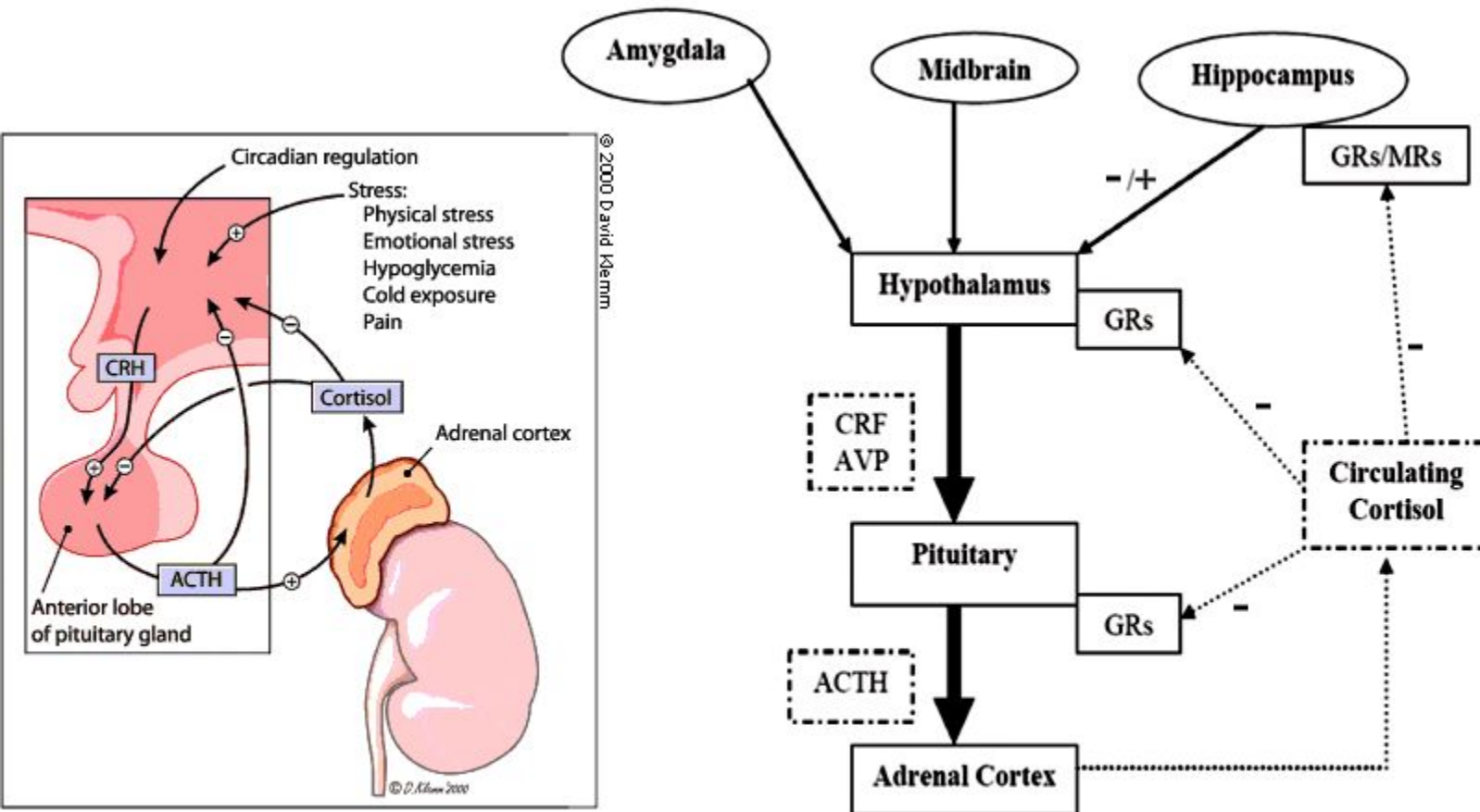
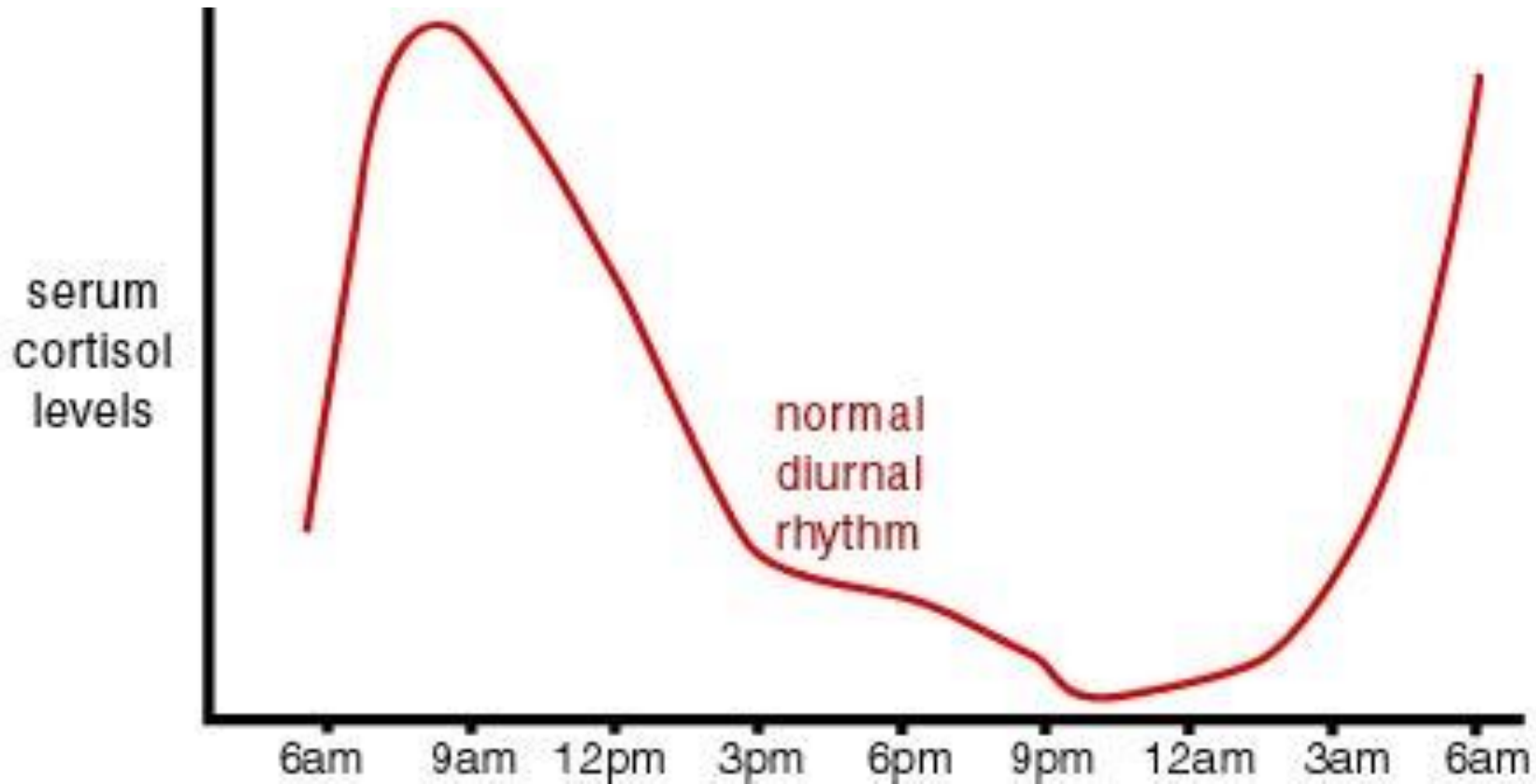


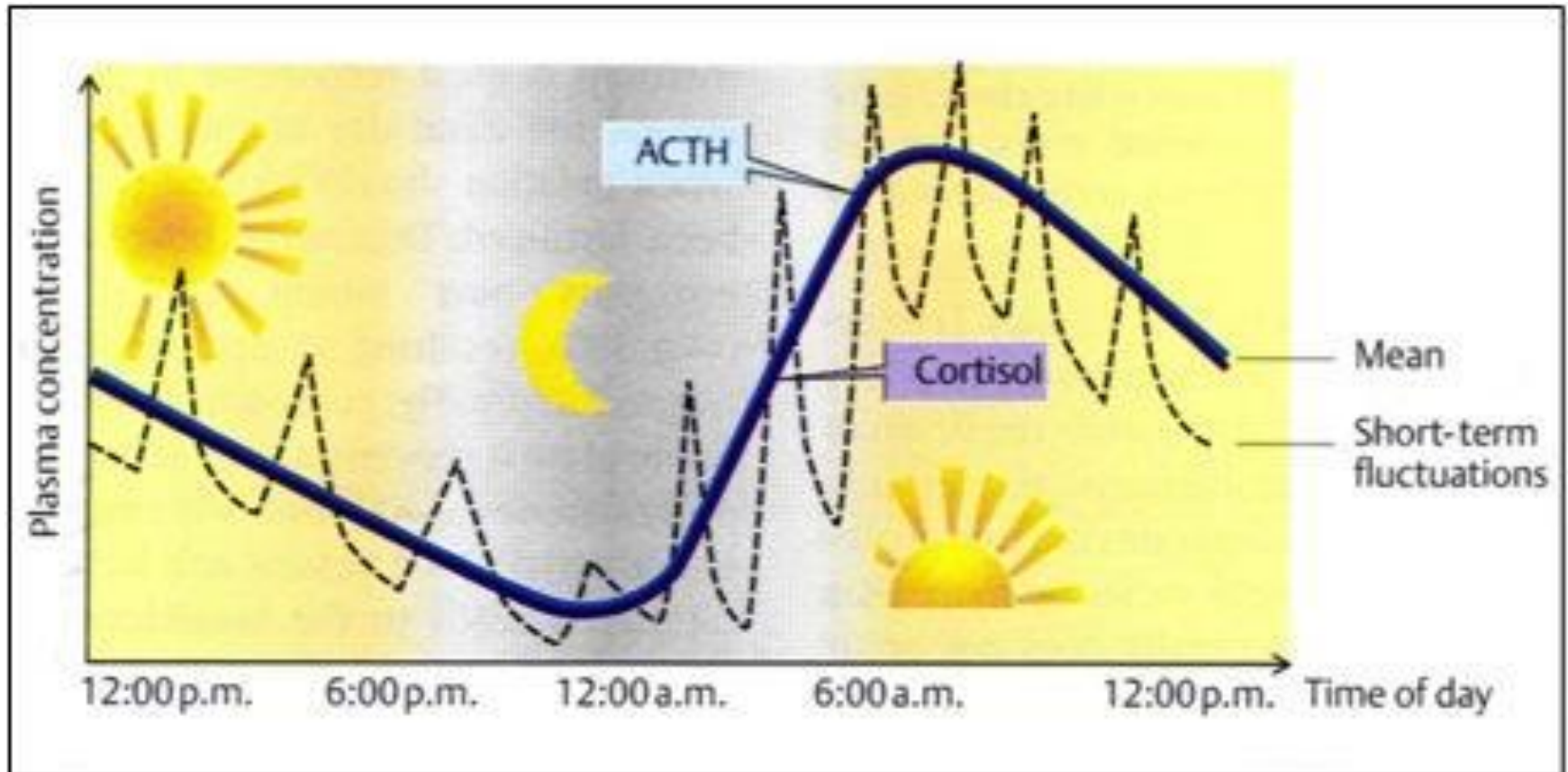
Figure 1 - Schematic diagram of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis, describing regulation and negative feedback (-) of cortisol via glucocorticoid receptors (GRs)



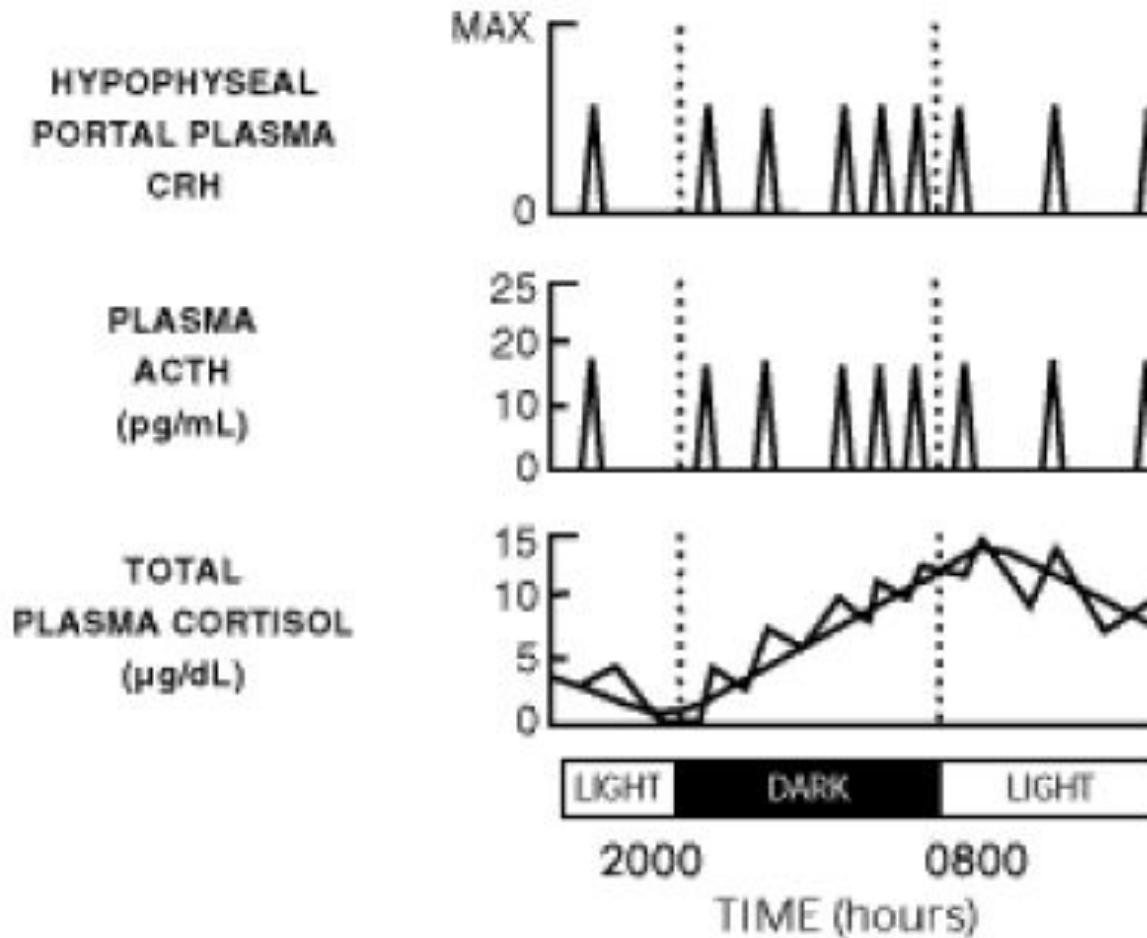
Circadian ritme



Biologisch ritme



Biologisch ritme



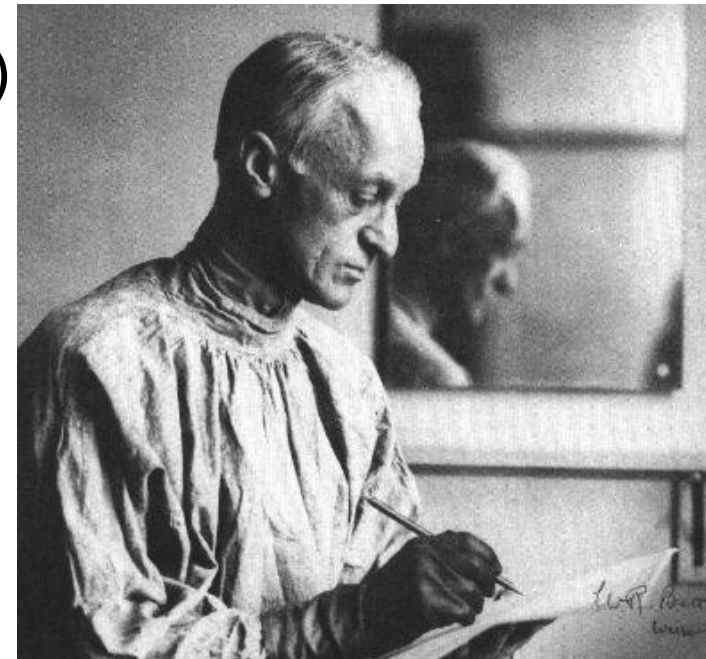
Bijnieraandoeningen

1. Hypercortisolisme
 - a. Syn. Hyperadrenocorticisme
 - b. Syndroom van Cushing
2. Hypoadrenocorticisme
 - a. Syn. Ziekte van Adsisson
3. Hyperaldosteronisme
 - a. Syn. Ziekte van Conn
4. Phaeochromocytoma
5. Hyperprogesteronisme (kat)



CUSHING

- Chronische hypercortisolemie
- Dr. Harvey Cushing 1932
 - 15 humane patiënten met hypofyse tumor
- Veel diersoorten
 - Hond meest voorkomend (1939)
 - Kat, fret, paard



Deel 2

Epidemiologie en Etiologie



Epidemiologie hond

- Ouder honden (med. 9-11j)
- Vrouw = Man
 - Bijnier 75% vrouwelijk
- Rasprevalentie
 - Poedels
 - Teckels, Terriers
 - Hypofyse: Kleinere rassen (50% <10kg, 75% <20kg)
 - Bijnier tumoren: meestal >20kg (>50%)

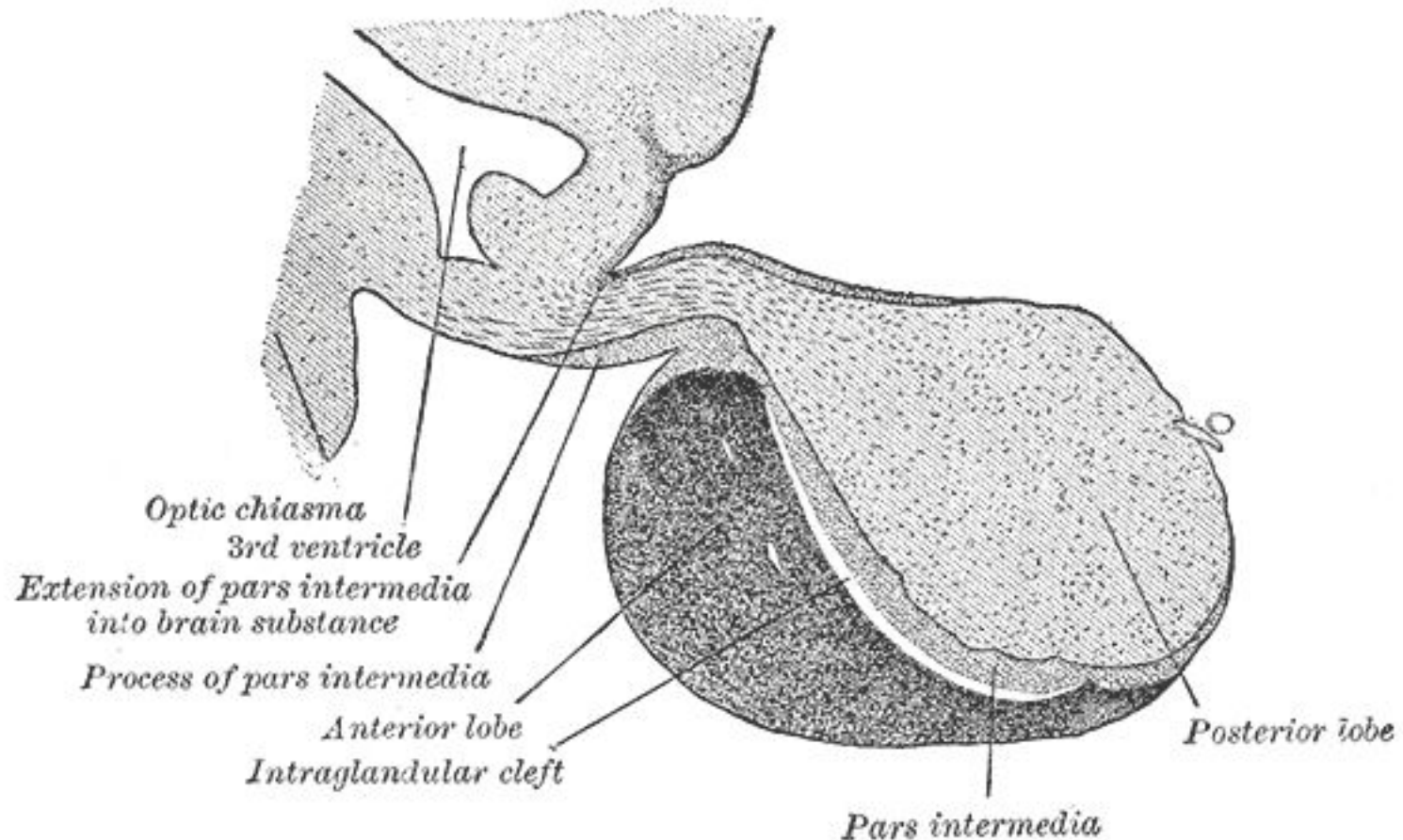


Etiologie

- ACTH-afhankelijk 85%
 - Hypofysetumor
- ACTH-onafhankelijk 15%
 - Bijnier tumor
- Ectopische ACTH-secretie
 - Paraneoplastisch syndroom
 - 2 gevallen bij de hond
- Voedingsafhankelijke Cushing
 - GIP

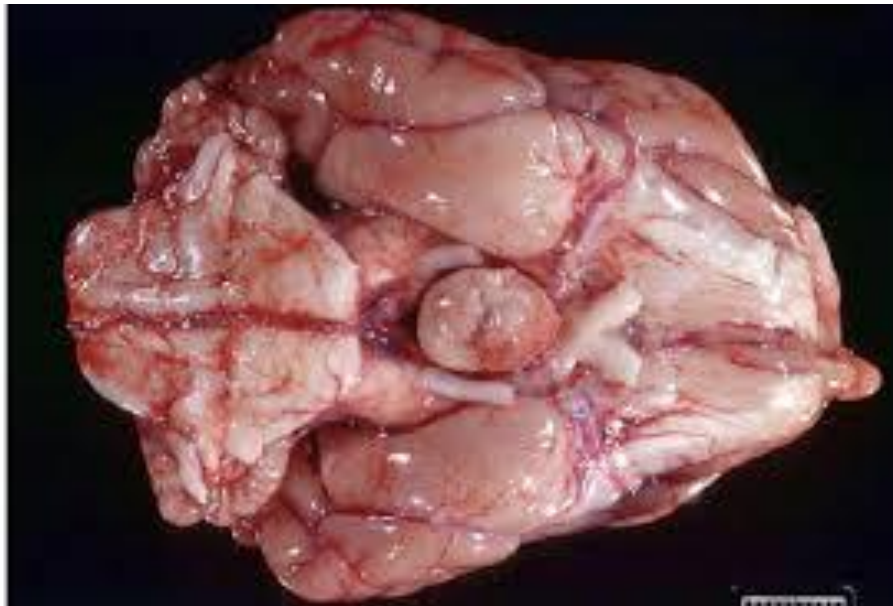


ACTH-afhankelijk: Hypofyse

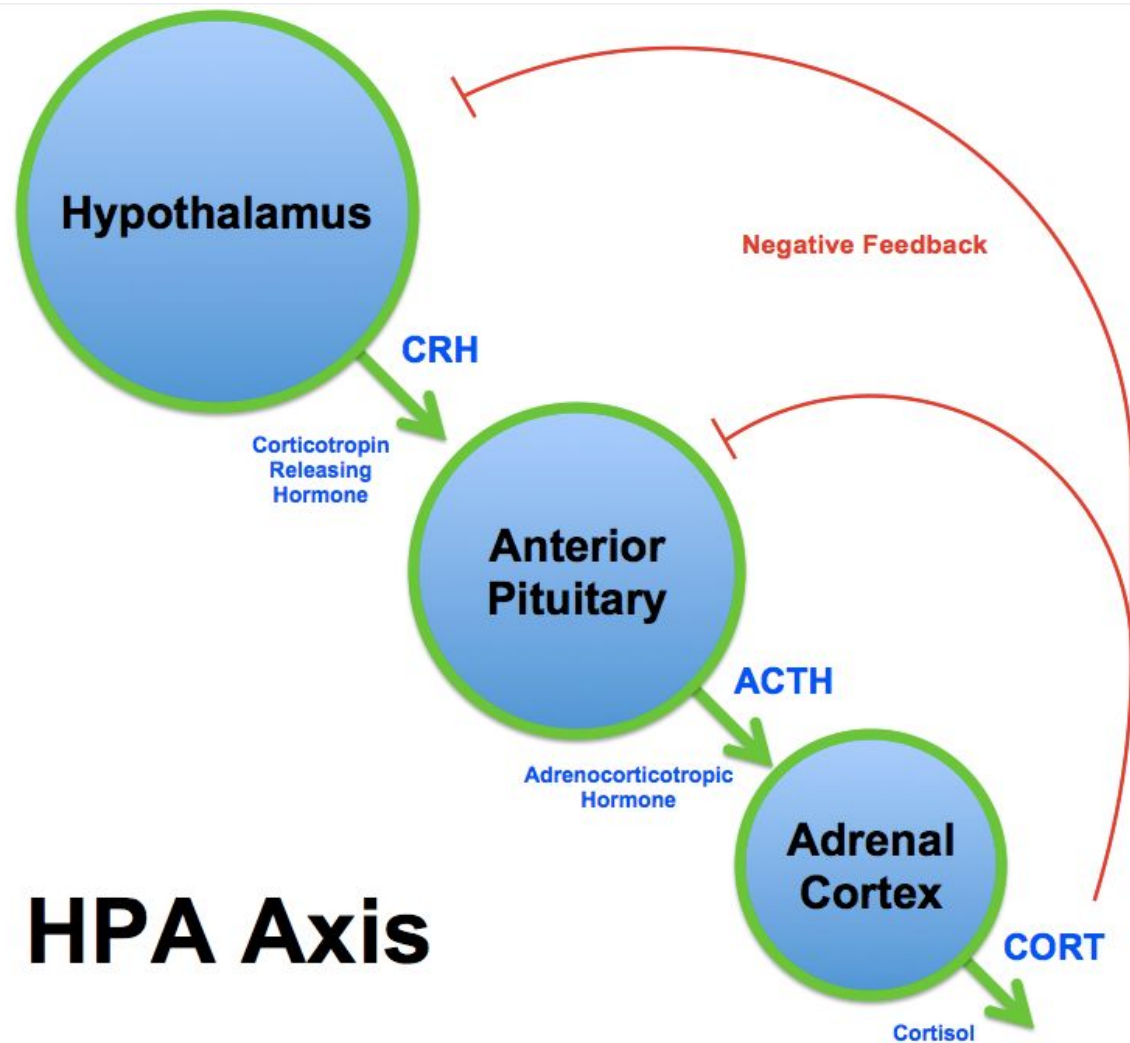


ACTH-afhankelijk: Hypofyse

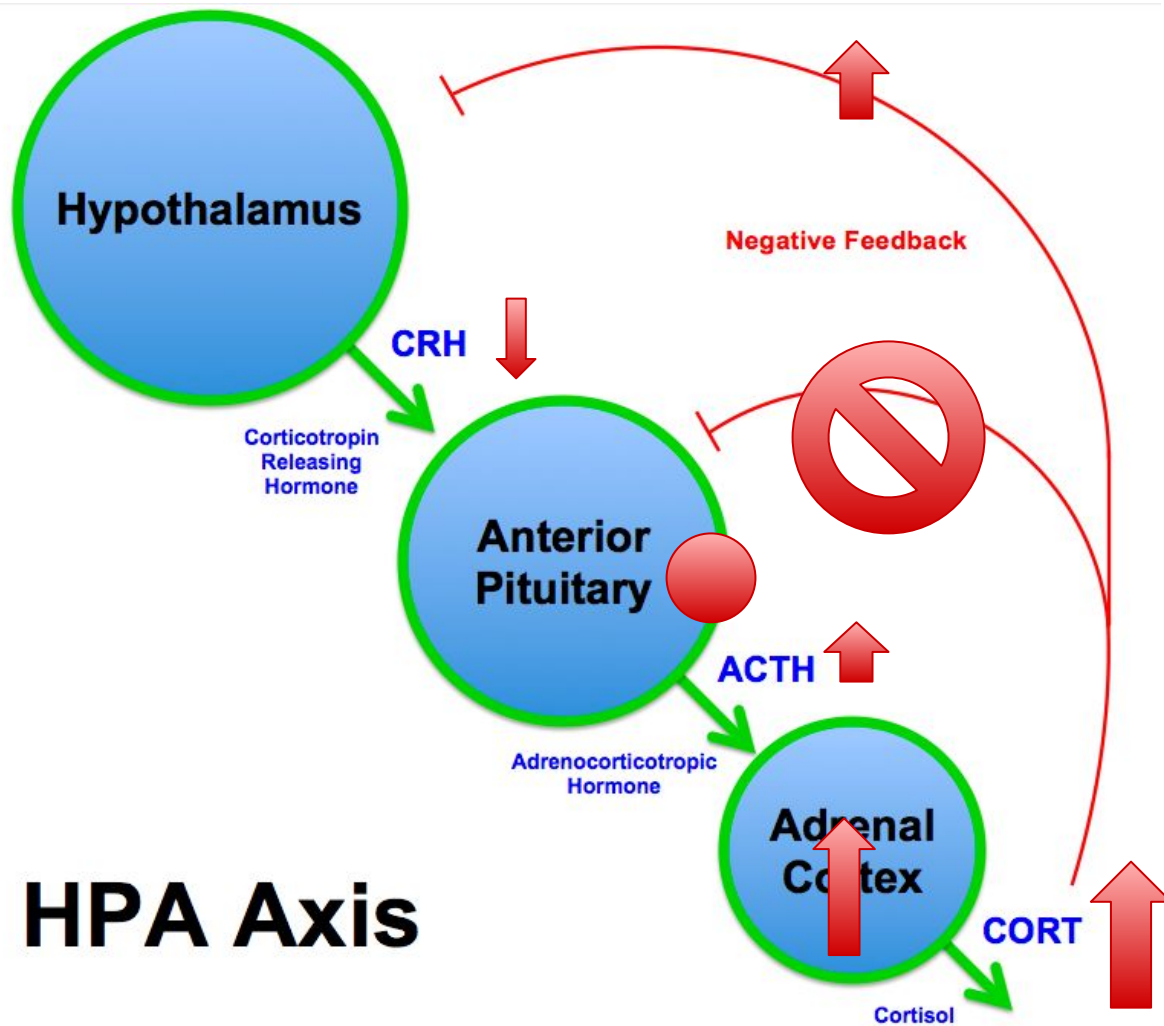
- >80% microadenoom “anterior lobe”
- 10-15 macroadenoom “pars intermedia”
 - >10mm
- **BELANGRIJK**
 - DIAGNOSE
 - SYPTOMEN
- 99% adenoom



ACTH-afhankelijk: Hypofyse

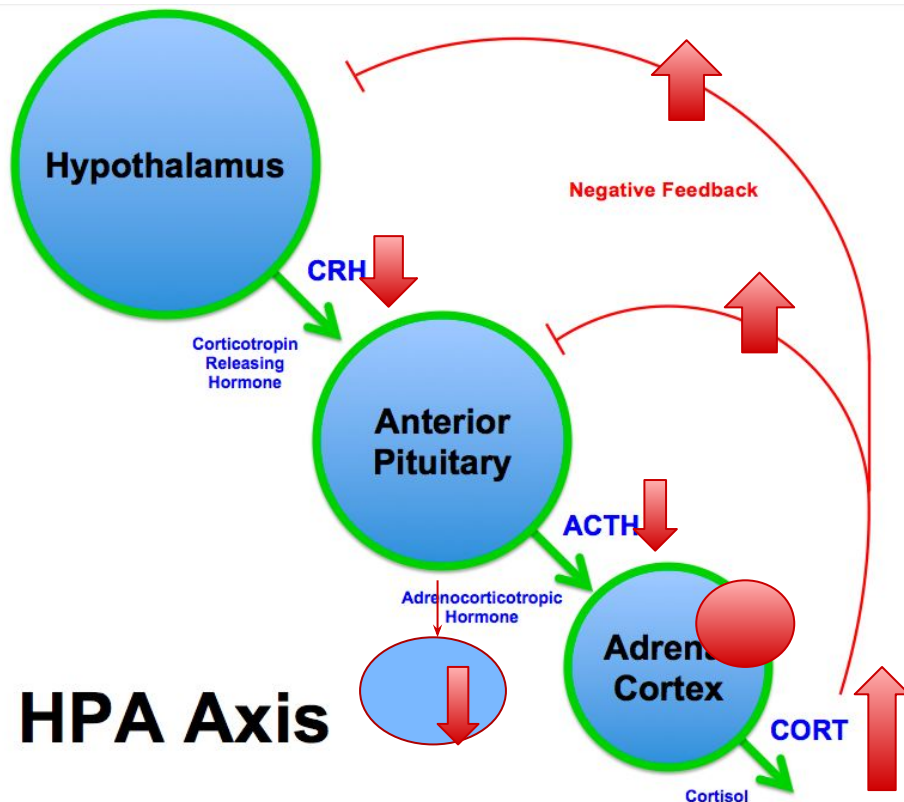


ACTH-afhankelijk: Hypofyse



ACTH-onafhankelijk: bijnier tumor

- 15%: adenoma of carcinoma
- Soms bilateraal!



Combinatie

- Combinatie hypofyse-afhankelijk samen met bijniertumor
 - zeer zelden
 - MAAR mogelijk
 - Diagnose?
 - testen?
 - medische beeldvorming

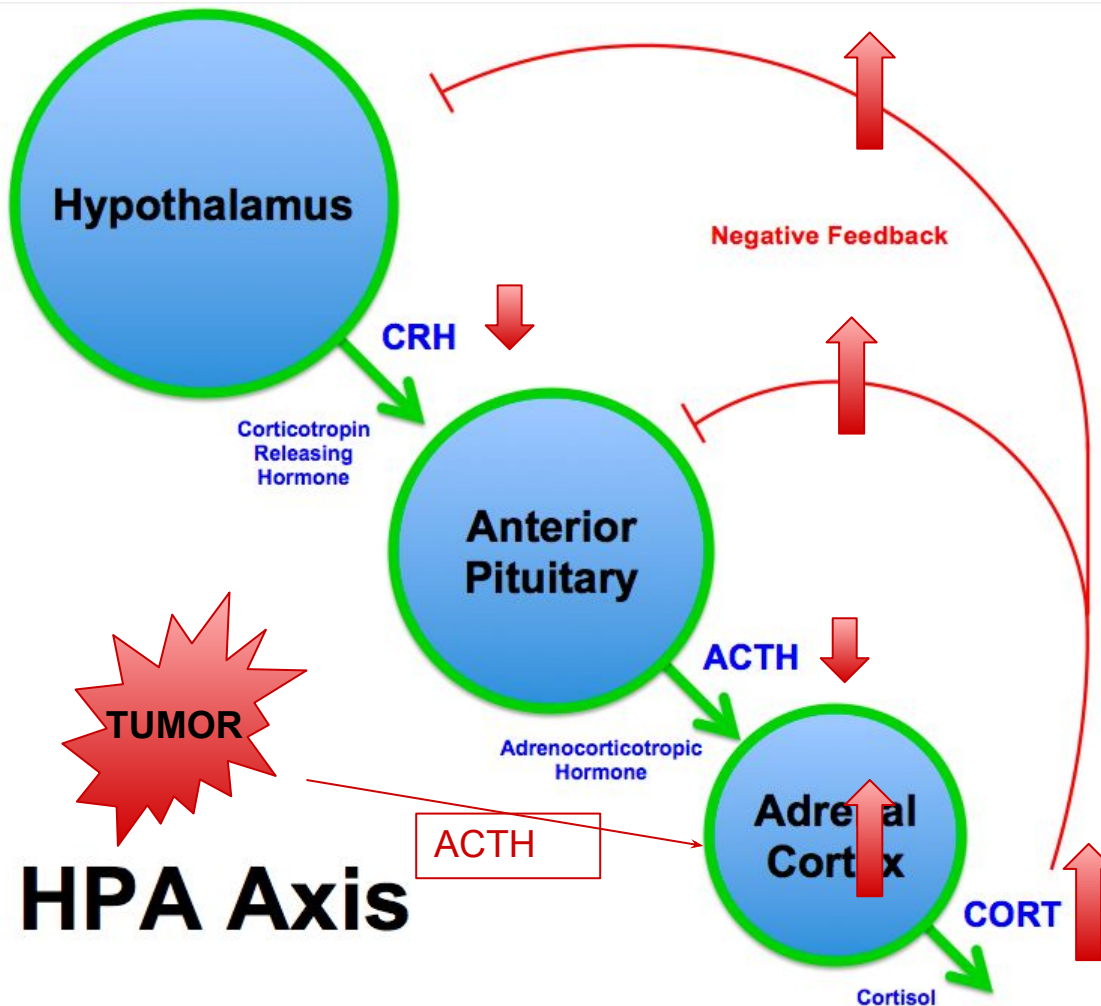


ACTH-afhankelijk: paraneoplastisch

- 2 gevallen beschreven
- Duitse herder 8 jaar
- Nodule in de pancreas met metastasen naar de lymfeklier en de lever
 - Galac S. 2005



ACTH-afhankelijk: paraneoplastisch



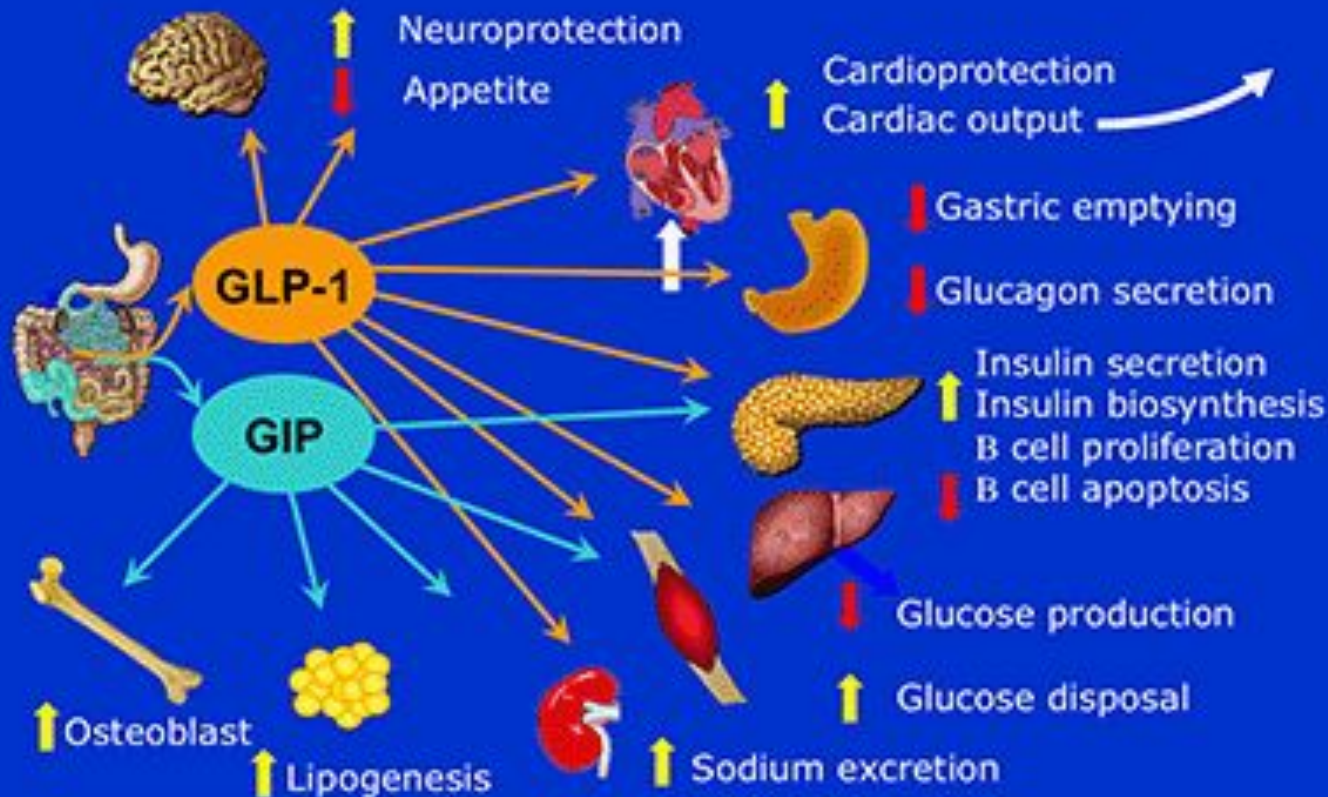
Voedings-afhankelijke Cushing

- Overexpressie van hormonale receptoren
 - Glucose-dependent insulintropic polypeptide
- GIP vrijgesteld na maaltijd in GI
 - Normaal: stimuleren postprandiale insulinesecretie
 - Abnormaal: toegenomen steroïdogenesis
 - Aberrante adrenocorticale expressie van GIP-receptoren
 - MAALTIJD induceert hypercortisolemie

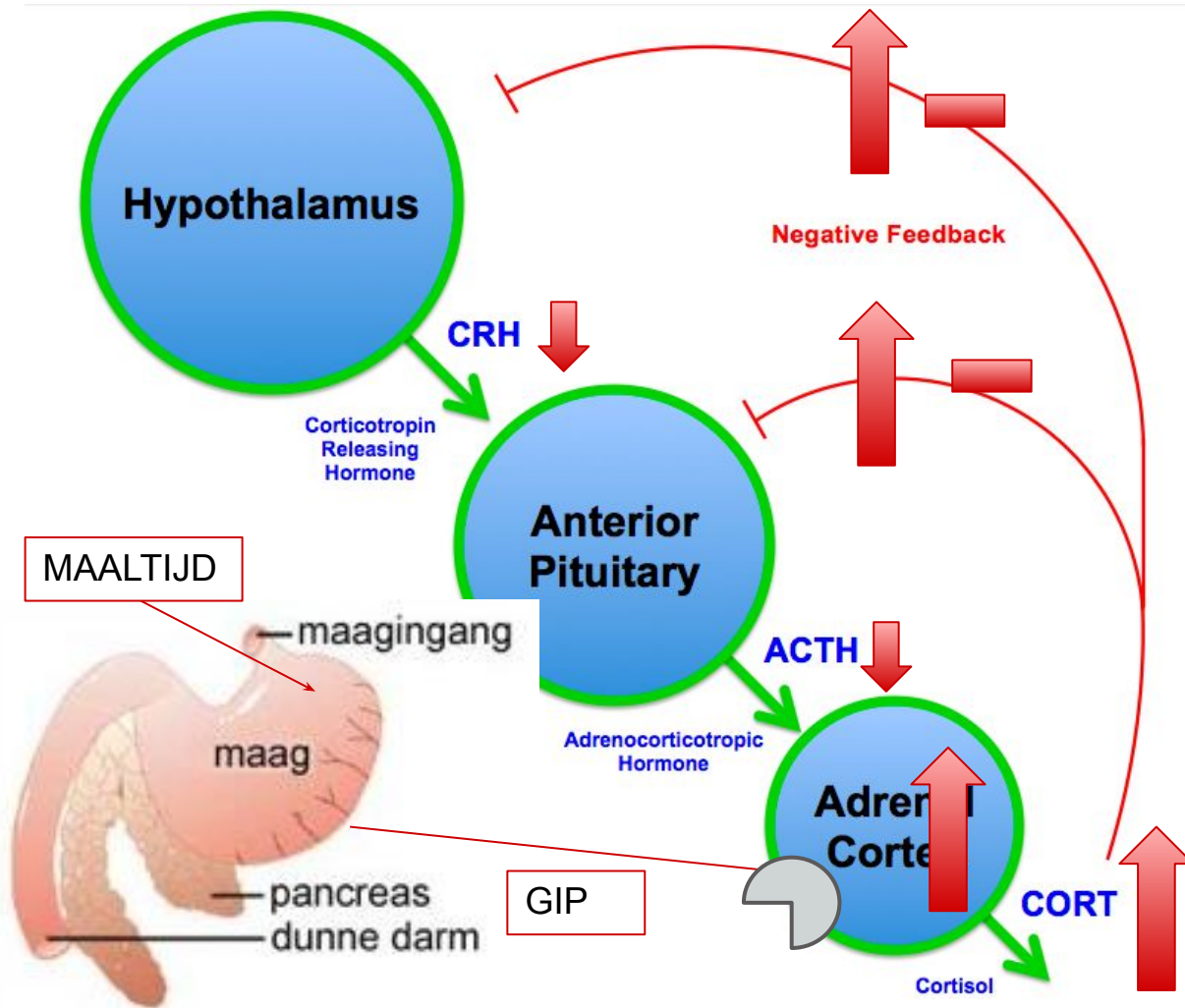


Voedings-afhankelijke Cushing

Physiological Actions of GLP-1 and GIP



Voedings-afhankelijke Cushing



Deel 3

Symptomen



Kliniek

- Chronisch verloop, “insidious”
 - Soms pas laat opgemerkt (door eigenaar)
- Gevolg van hypercortisolemie
- Primaire klacht erg wisselend
 - Pu/pd
 - Huid
 - Andere? VGB
- Indeling Symptomen
 - Vaak voorkomend
 - Zelden voorkomend
 - Complicaties



Symptomen



- Polyphagie 90%
 - Zelden als klacht
- Polyurie en polydipsie >80%
 - Typisch voor honden
 - Dikwijls hyposthenurie 1,003-1,012
 - ADH (Minirin)
 - Verbetert aanzienlijk de klachten
 - Cushing uitsluiten voor diagnose CDI



Symptomen

- Spierzwakte 85%
 - Catabool effect
 - Spieratrofie
 - Temporaal!
 - Verweking pezen en ligamenten
 - Ruptuur VGB



Symptomen

- Opgezet abdomen 90% Tonvormig
 - Hepatomegalie
 - Volle blaas
 - Zwakte buikspieren
 - Toename abdominaal vet



Symptomen: huid en vacht

- >80%
- Zeer variabel!
- Meestal weinig specifiek
- Veranderingen in de vacht
- Veranderingen in de huid
- Verandering in de subcutis



Symptomen: vacht

- Bilaterale symmetrische alopecie
 - “Endocriene alopecie”



Symptomen: vacht

- Partiële alopecie
- Vertraagde teruggroei na scheren



Symptomen: vacht

- Verandering van kleur
 - Meestal lichtere kleur
- Verandering van textuur
 - Uitzonderlijk hypertrichose



Symptomen: huid

- Hypotonie en atrofie van de huid



Symptomen: huid

- Toename comedonen
 - Weinig specifiek



Symptomen: huid

- Calcinosis cutis



Symptomen: huid

- Calcinosis cutis: vrij specifiek



Symptomen: huid

- Telangiectasie, phlebectasie
 - Vrij specifiek
 - Dilatatie van haarvaten



Minder frequente symptomen

Ademhaling

- Minder voorkomend
- Hijgen (“Panting”)
 - Druk op diafragma
 - Hepatomegalie
 - Intra-abdominaal vet
 - Spierzwakte diafragma
 - Infectie luchtwegen
 - Calcinosis respiratiestelsel
 - Thrombo-embolie



Symptomen: voortplanting

- Mannelijke honden
 - Atrofie teelballen
- Gecastreerde reuen
 - Alopecie staartklier
- Vrouwelijke dieren
 - Anoestrus
 - Virilisatie
 - Peri-anaalklier adenomen



Complicaties: hypertensie

- Veel voorkomend >50%
- Voornaamste oorzaak van HT bij de hond
- Etiologie
 - Multifactorieel
 - Natrium retentie
 - Stimulatie RAAS
- Zelden symptomen
- Meestal toevalsbevinding
- ALTIJD meten



Complicaties: myotonie

- Uitgesproken stijfheid van de achterpoten



Complicaties: myotonie

- Uitgesproken stijfheid van de achterpoten
- Hypertrofie aangetaste spieren
- Predispositie: poedels (abrikoos)
- ONOMKEERBAAR



Complicaties: thrombo-embolie

- Soorten
 - Pulmonair
 - Systemisch
 - Aorta
- Fysiopathologie
 - ?
 - ATIII daling
 - Hypertensie
- Katheters en bloedafname verhogen risico



Complicaties: diabetes mellitus

- Corticoïden: insulineresistentie
- 10-20%
- DM: overactiviteit HPA as!
 - Alleen verder onderzoeken indien
 - Symptomen van Cushing
 - Insulineresistentie



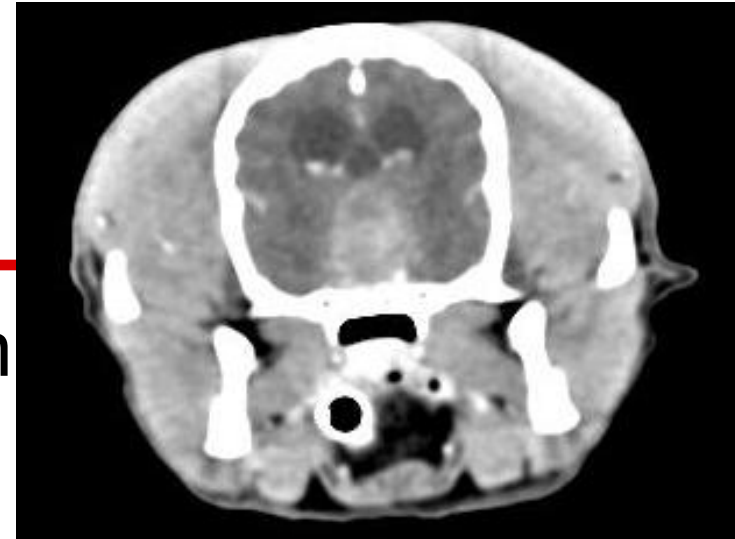
Complicaties: oxalaatstenen

- Corticoïden verhogen calciurie



Complicaties: CZS

- Macro-adenoma syndroom
- Symptomen
 - Apathie
 - Anorexie, hyporexie
 - Desoriëntatie
 - Blindheid (druk op chiasma: zelden, humaan)
 - Andere centrale endocriene aandoeningen
 - hypoT4
 - CDI



Deel 4

Diagnostische Testen



Algemeen

- 4 stappen
 - Bevestiging
 - Lokalisatie (hypofyse, bijnier, andere ...)
 - Natuur (goed/kwaadaardig, micro/macro)
 - Extensie (bloedvatinvase, meta's)
- Sensitiviteit en specificiteit
 - Niet ideaal
 - Sterk vermoeden NOODZAKELIJK
- SNAP Idexx Cortisol
 - Geen onafhankelijke publicaties mbt betrouwbaarheid



Algemeen bloedonderzoek

- Hematologie (stress leukogram)
 - Eosinopenie, lymfopenie, neutrofilie
 - Hoge Hct, thrombocytose
- Biochemie
 - Hyperglycemie, meestal hoog-normale glucose
 - Verhoogd ALT
 - Alk. Fosf. (sterk verhoogd)
 - Steroïd-geïnduceerd niet specifiek!
 - Verhoogd cholesterol en lipemie
 - Verhoogde galzuren
 - Ureum: laag-normaal tot verlaagd (diurese)
 - Hypernatriëmie, hypokaliëmie



Algemeen bloedonderzoek

- Hormonaal
 - Laag T4!
 - TSH stimulatie: subnormaal
 - PTH verhoogd
- Urine analyse
 - Lage dichtheid (<1,015, zelfs <1,008!)
 - Mogelijks CDI tgv macroadenoma
 - Beperkte proteïnurie
 - UTI: frequent: altijd BO!
 - Cultuur! Meestal rustig sediment



ACTH-stimulatietest

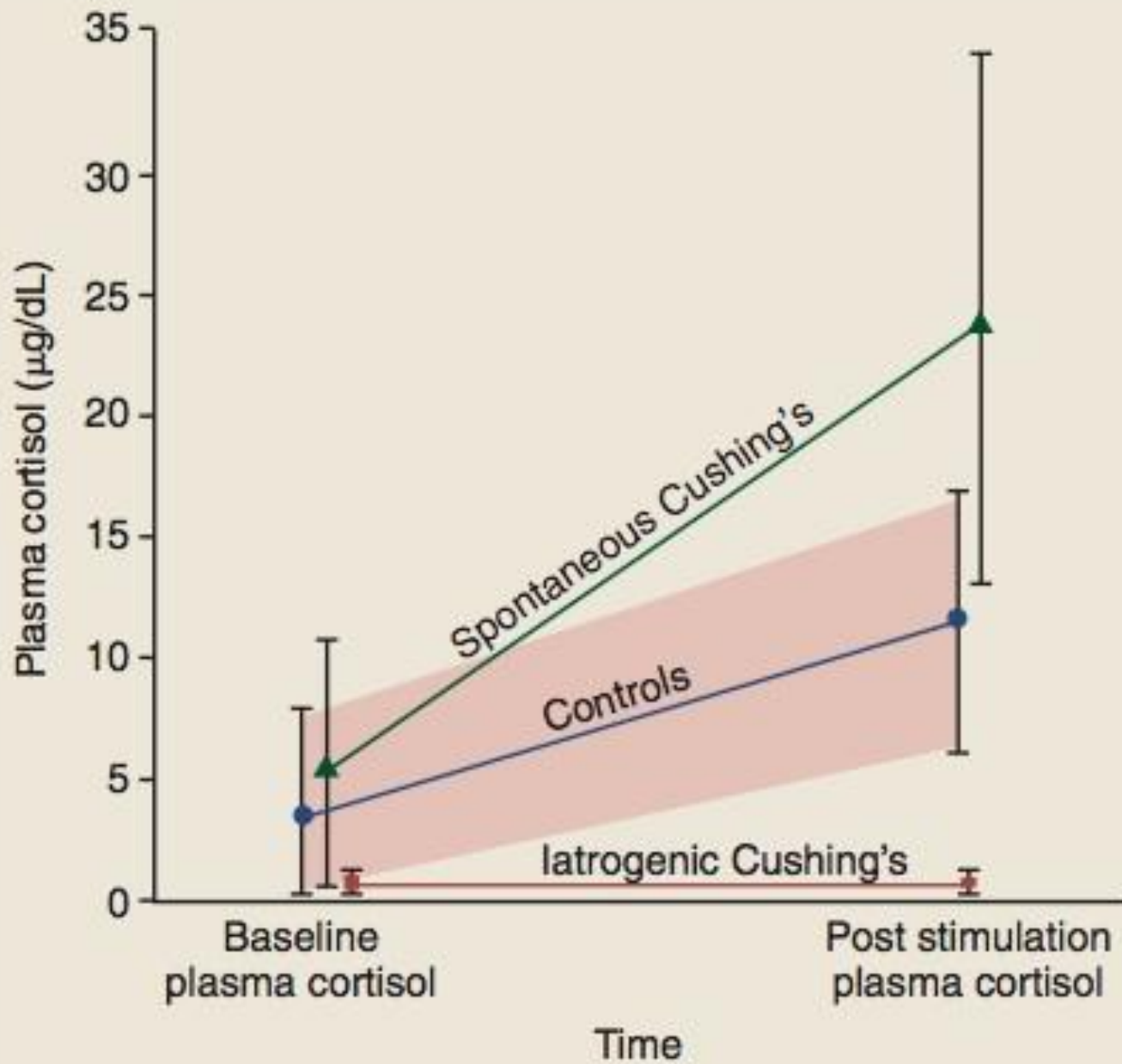
- Principe

- Normale hond: injectie ACTH: stijging cortisolemie
 - Maximaal na 1-2 uur
- Cushing: overdreven respons
- Exogene corticoïden: verminderde respons

- Interpretatie

- Postinjectie $>18,1-25,4$ microgr/dl (500-700 nmol/L)
 - Cushing
 - Andere ernstige aandoeningen (pancreatitis, ...)
- PI 100-200 nmol/L iatrogeen
- PI referentiewaarden: geen Cushing, Vals-





ACTH stimulation test

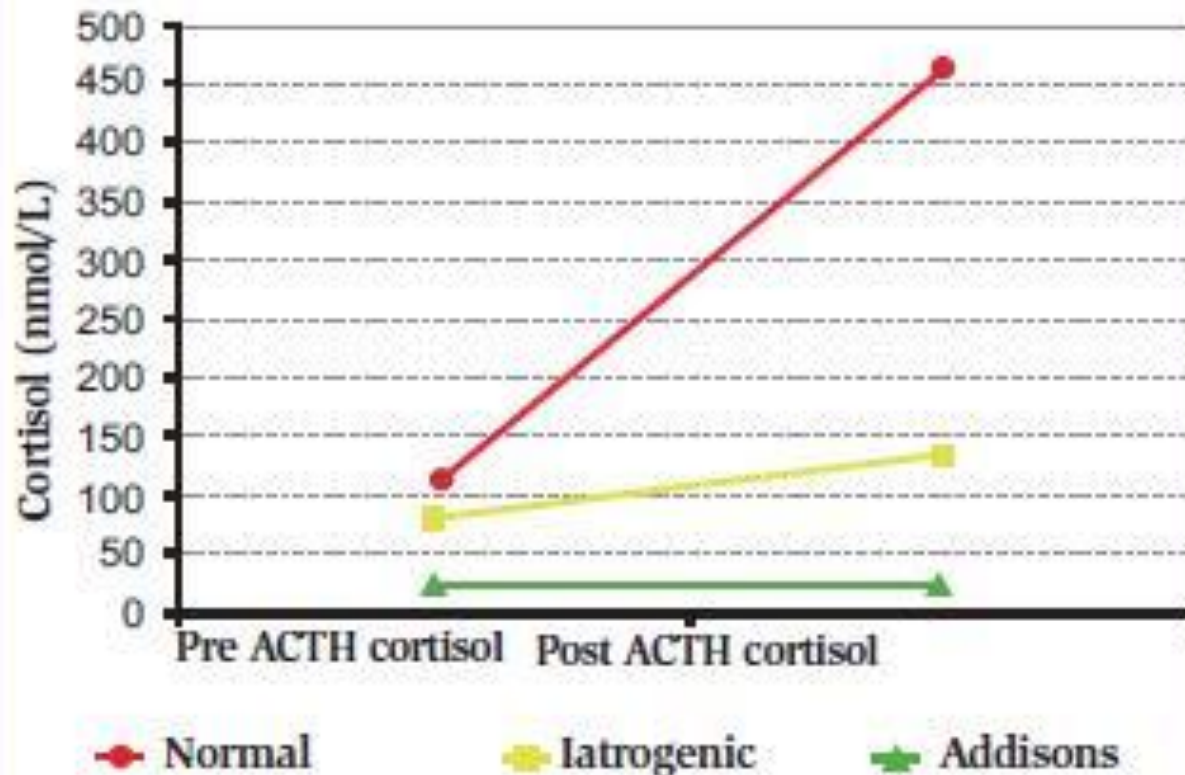


Figure 4.

ACTH stimulation test. Lines depict a normal response, a response consistent with Addison's disease, and a response that is most consistent with exposure to exogenous corticosteroids.



ACTH-stimulatietest

- Protocol

- T0 bloed en 0,25 mg tetracosactide (Synacthen)
- T0+1u bloed

- Voordelen

- Eenvoudige, snelle test
- Relatief goedkoop
- Specificiteit ok
 - PPV is hoog **indien** symptomen
- Enige test voor iatrogene Cushing
- Monitoring behandeling



ACTH stimulatietest

- Nadelen

- Sensitiviteit lager
 - Vals- bij bijnier tumor
- Beschikbaarheid
- Moeilijk te beoordelen indien dicht bij referentiewaarden



LDDST

- Principe
 - Gezonde hond: injectie dex. remt cortisol as
 - Cushing: geen remming na 8u
- Interpretatie: 2 stappen!
 - Diagnose Cushing
 - Localisatie
 - hypofyse
 - bijnier



LDDST

- Stap 1 Diagnose Cushing

- T0 ref. of hoger EN T+8u <1,1-1,8 microgram/dl
(30-50 nmol/L) (ngl labo)
 - geen Cushing
 - iatrogeen mogelijk
- T0 ref. of hoger EN T+8u >1,5-1,8 microgr/dl
40-50 nmol/L (ngl labo)
 - Cushing
- T0 en T+8u <1,8 microgr/dl (50 nmol/L): NIET interpreteren



LDDST

- Stap 2 Etiologische diagnose
 - Dexa kan een hypofysaire tumor gedeeltelijk onderdrukken
 - T0 en T+4u $< \frac{1}{2}$ T0
 - Of T+8u $< \frac{1}{2}$ T0 ($> 1,5-1,8$ microgr/dl (40-50 nmol/l))
 - Of T+4u $< 1,5$ microgr/dl (40 nmol/L)
- Protocol
 - T0 bloed 0,01 mg/g dex IV!
 - T+4u bloed
 - T+8u bloed



LDDST

- Voordelen
 - Betere test voor de diagnose van Cushing
 - Goedkoop
 - Beschikbaar
 - Goede sensitiviteit
 - Hoge NPV
 - Soms etiologische diagnose mogelijk



LDDST

- Nadelen
 - Iatrogen: diagnose niet mogelijk
 - Specificiteit ?
 - Testduur 8u
 - Soms moeilijk te interpreteren
 - Dexamethasone doseren bij kleine dieren
 - Niet interpreteren indien periveneuze injectie



Cortisol/creatinine urine

- Vervangt de 24u meting humaan
- Best opgevangen ochtend urine
 - Betere weerspiegeling (uren!)
 - Minder stress dan afname bij dierenarts
- UCCR
 - Cortisol(mol/L)/creatinine(mol/L)
- Interpretatie
 - $<10^{-6}$: geen Cushing
 - $>10^{-6}$: afwezigheid Cushing niet uitgesloten, andere testen!



Cortisol/creatinine urine

- Sensitiviteit 95-100%: hoge NPV!
- Specificiteit 25-30%
- Behandelingen met corticoïden uitsluiten, ook LOKALE!
- Geen functionele testen de dag voordien!
- Niet voor monitoring Tx (Galac 2009)



Cortisol/creatinine urine

- Voordelen
 - Zeer hoge NPV
 - Simpel
 - Goedkoop
- Nadelen
 - Iatrogeen niet mogelijk
 - Lage specificiteit tenzij bij zeer sterk vermoeden!!!
 - Best urine gekoeld bewaren (4°C)



Cortisol/creatinine urine

- Low Dose Dexamethasone suppressie test
 - Dexoral tabletten 0,5 mg dex./tablet (NI)
 - niet beter dan LDDST!
 - Protocol (eigenaar)
 - 2* ochtend urine opvangen
 - 3e dag 8u 0,01mg dex oraal
 - wandelen en blaas legen 12 en 14u
 - urine opvangen 16u
 - Interpretatie
 - gezond: $UCCR < 1 \cdot 10^{-6}$
 - HAC: $UCCR > 1 \cdot 10^{-6}$



HDDST

- Geen “screening test”
- Etiologische diagnose
- Hogere dosis dexamethason
 - Onderdrukken hypofysaire tumor in 75% (25% vals -)
 - Onderdrukken bijniertumoren NIET
- Protocol
 - T0 bloedafname (cortisol) en dex. 0,1mg iv
 - T+4 en T+8 bloedafname cortisol



HDDST: interpretatie

- Remming
 - Cushing van hypofysaire oorsprong (25 vals-)
 - $T+4u < \frac{1}{2} T0$
 - of $T+4u < 40 \text{ nmol/L}$
 - of $T+8u < \frac{1}{2} T0$
 - of $T+8u < 40 \text{ nmol/L}$
- Geen remming
 - $T+4u$ en $T+8u > 40 \text{ nmol/L}$ en $> \frac{1}{2} T0$
 - **Geen diagnose mogelijk**
 - Bijniertumor of
 - Hypofysetumor: vooral bij macro-adenomen
 - VERDER ONDERZOEK: medische beeldvorming



HDDST

- Voordelen
 - Etiologische diagnose
 - Hoge PPV voor een Cushing van Hypofysaire oorsprong
 - Eenvoudig
 - Goedkoop
- Nadelen
 - Niet altijd een diagnose mogelijk
 - Geen informatie betreffende uitzaaiingen of staging
 - Geen informatie betreffende hypofyse



ACTH

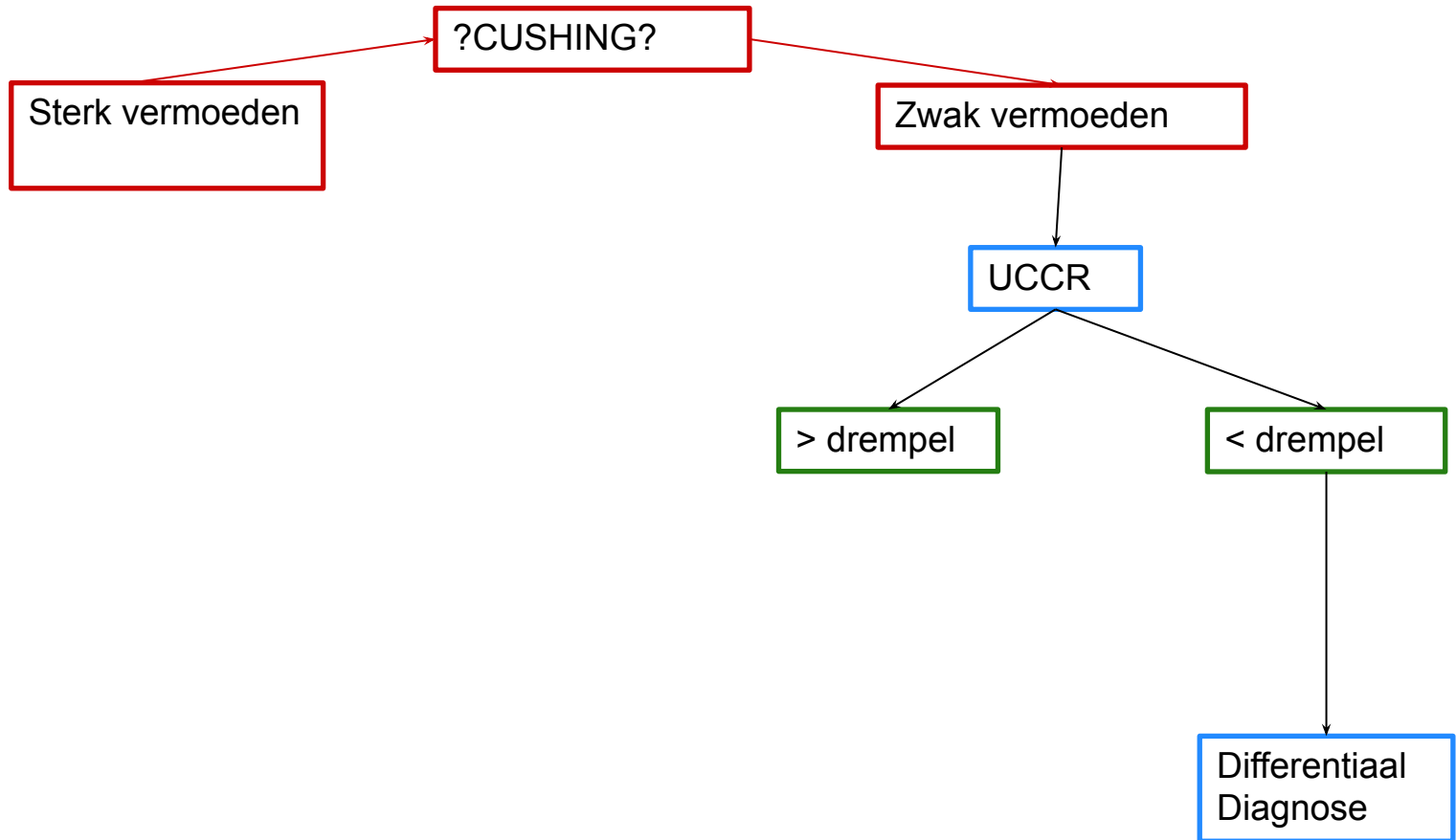
- Interpretatie
 - <5 pg/mL Cushing niet ACTH-afhankelijk
 - >6 pg/mL Cushing ACTH-afhankelijk
- Protocol
 - Strikte voorwaarden voor bewaring staal
 - EDTA+apratonine
 - Centrifugeren
 - Plasma invriezen
 - Vervoer onder 4°C
 - Zonder apratonine
 - Koud centrifugeren, **invriezen tot analyse**

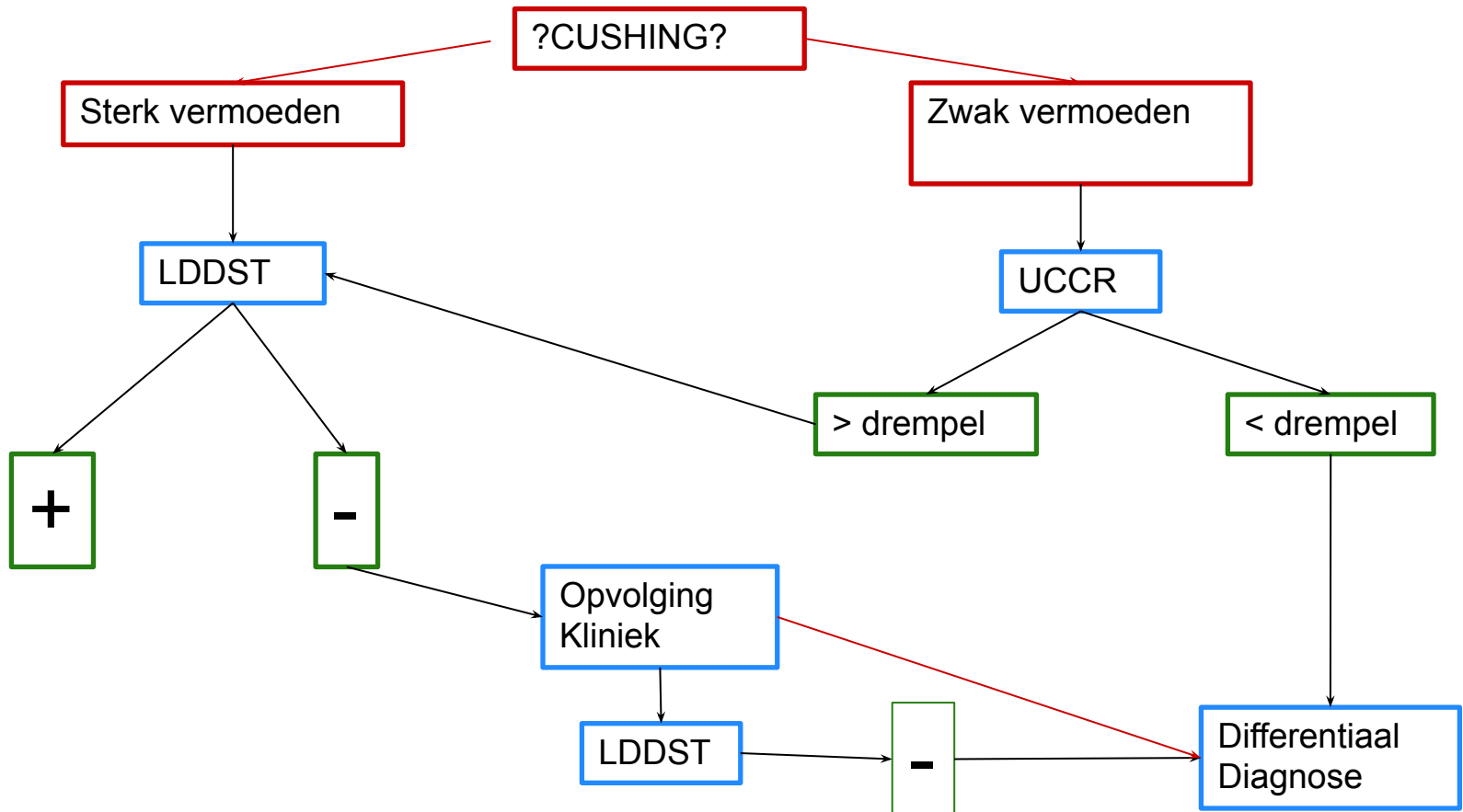


ACTH

- Voordelen
 - Etiologische diagnose
 - Zeer hoge sensitiviteit en specificiteit
 - Eenvoudige beoordeling
- Nadelen
 - Bewaring staal
 - Geen informatie over bijniertumoren
 - Uitzaaiingen
 - Bloedvat invasie
 - Geen informatie over macro-adenomen
 - Geen DDx binnen ACTH-afhankelijke of onafhankelijke

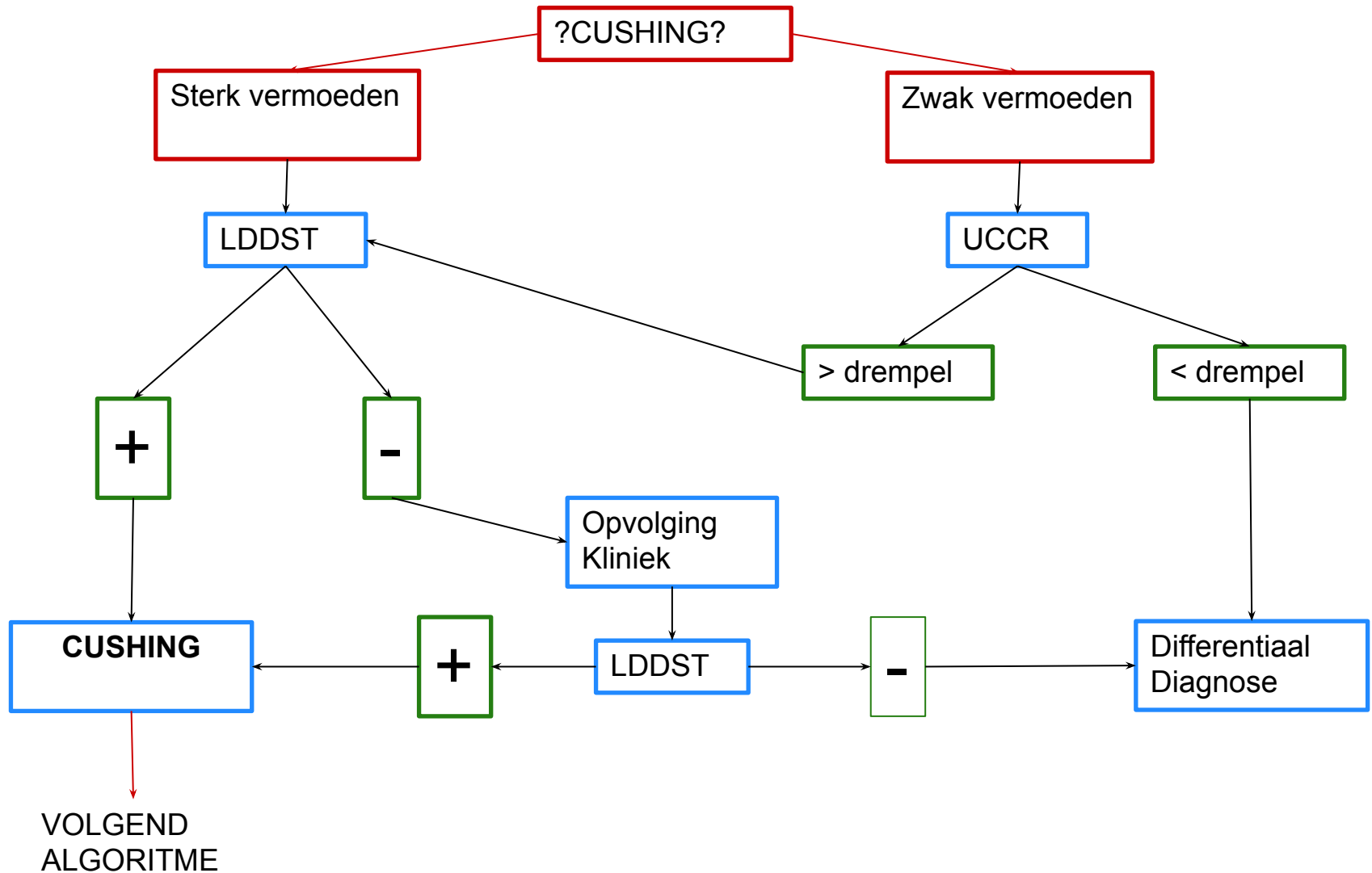






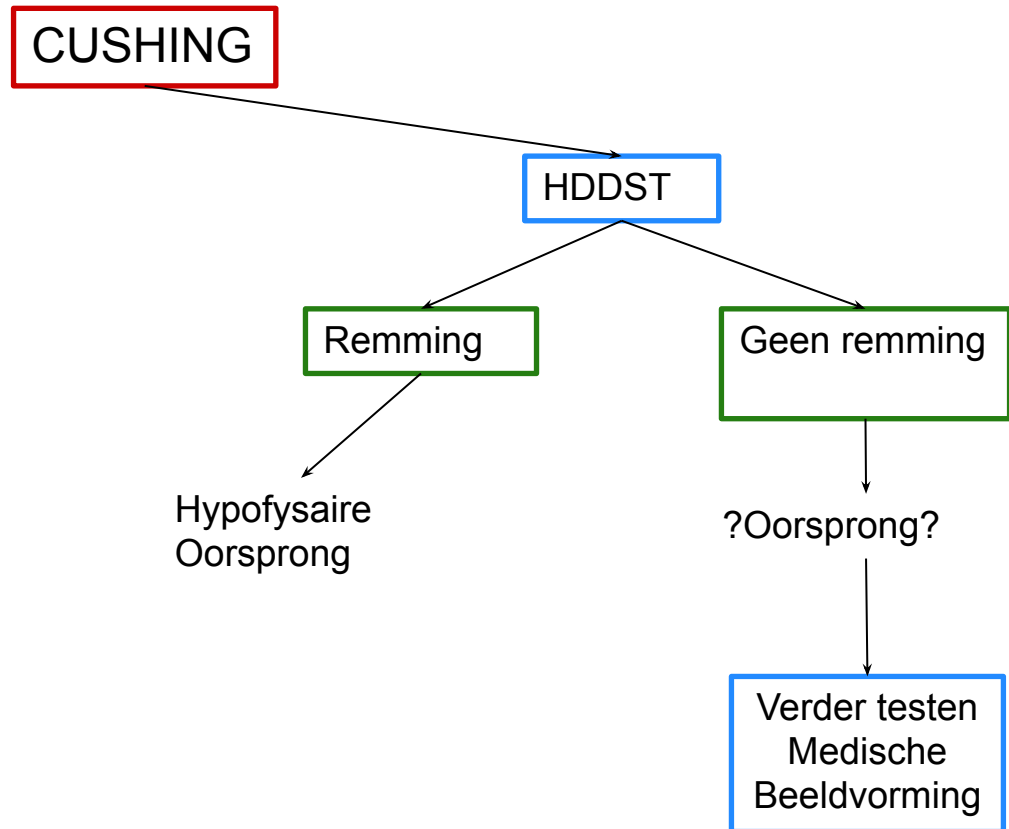
Algoritme Diagnose Cushing

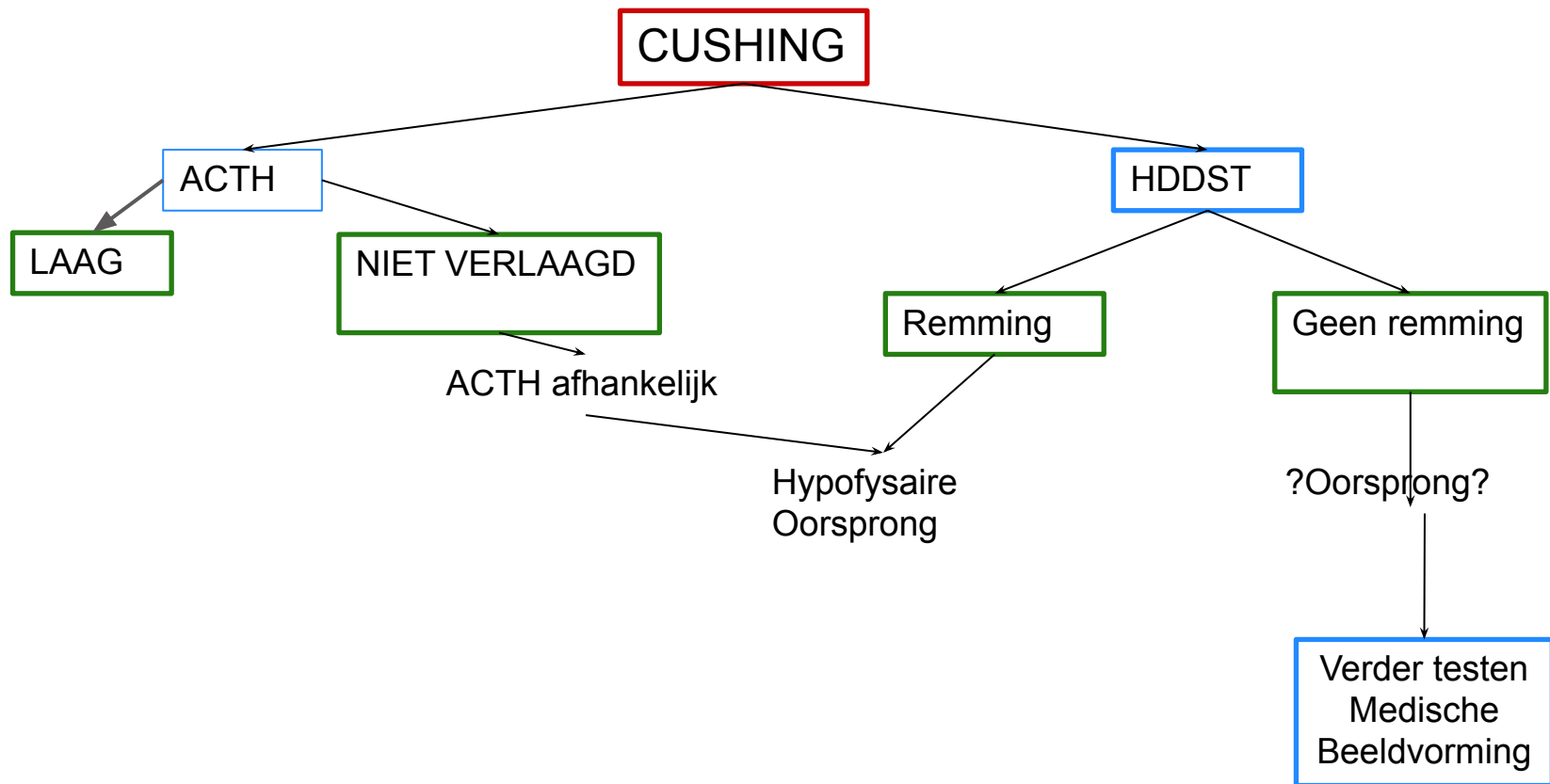




Algoritme Diagnose Cushing

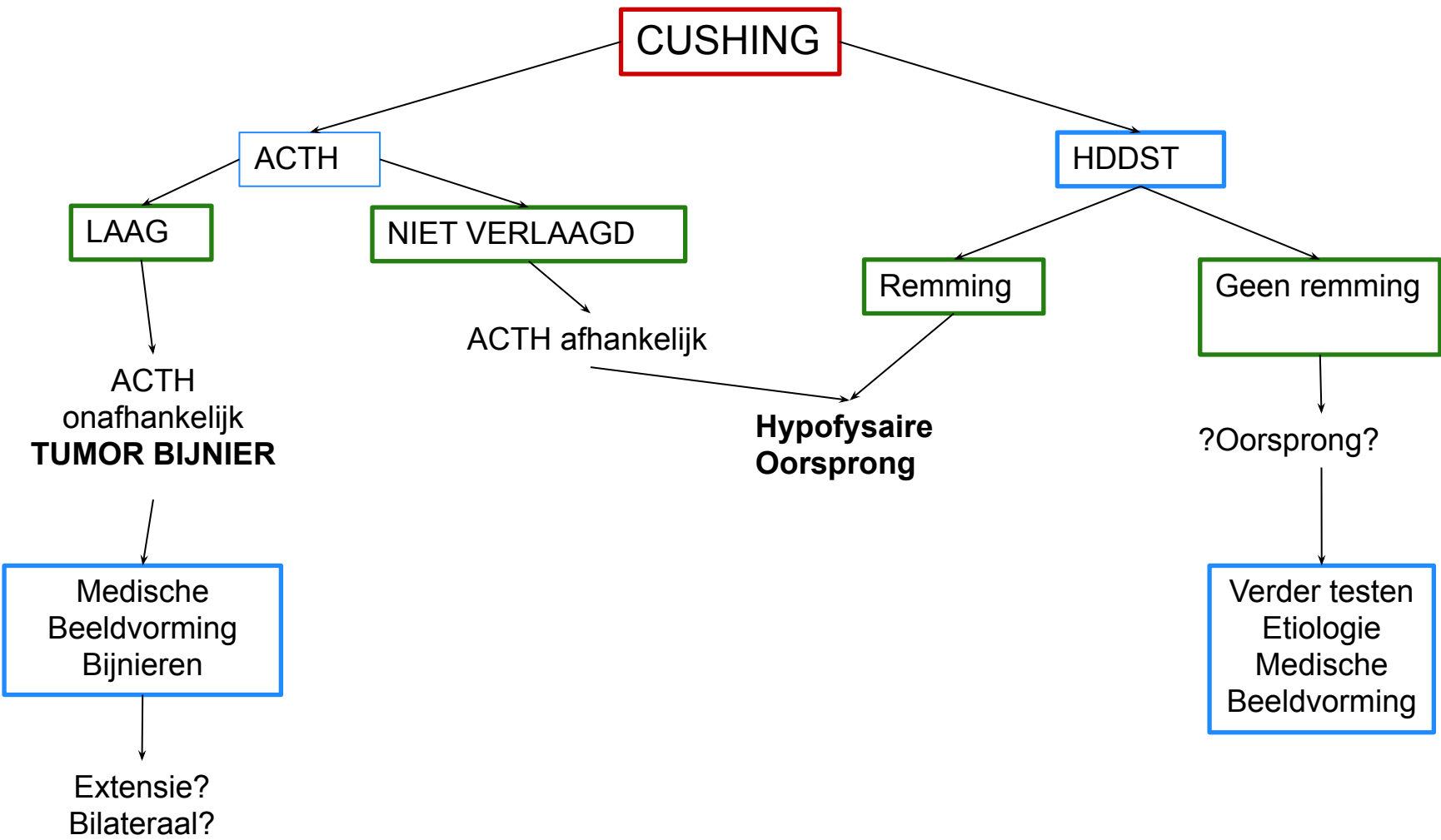






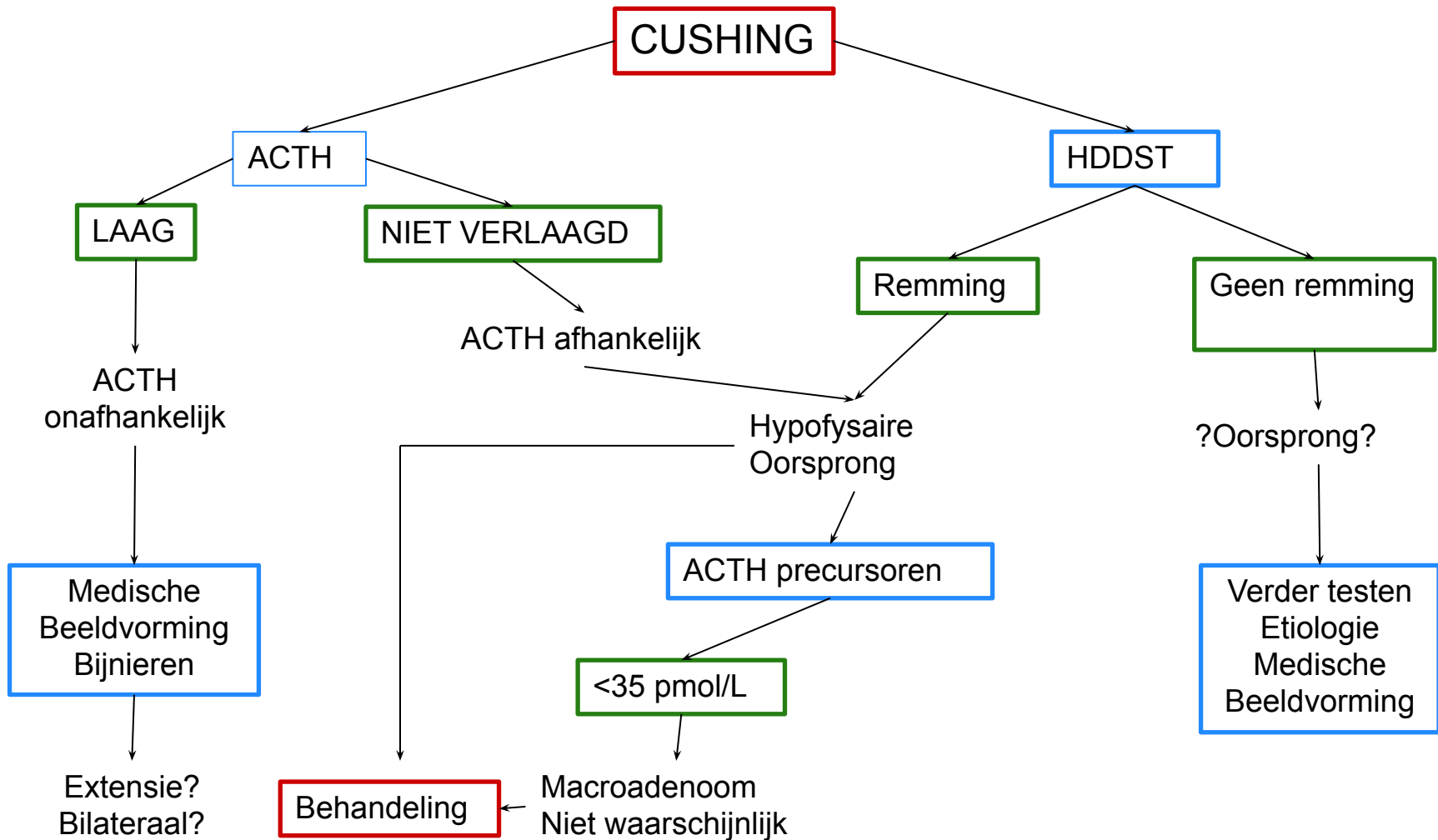
Algoritme DDx Cushing





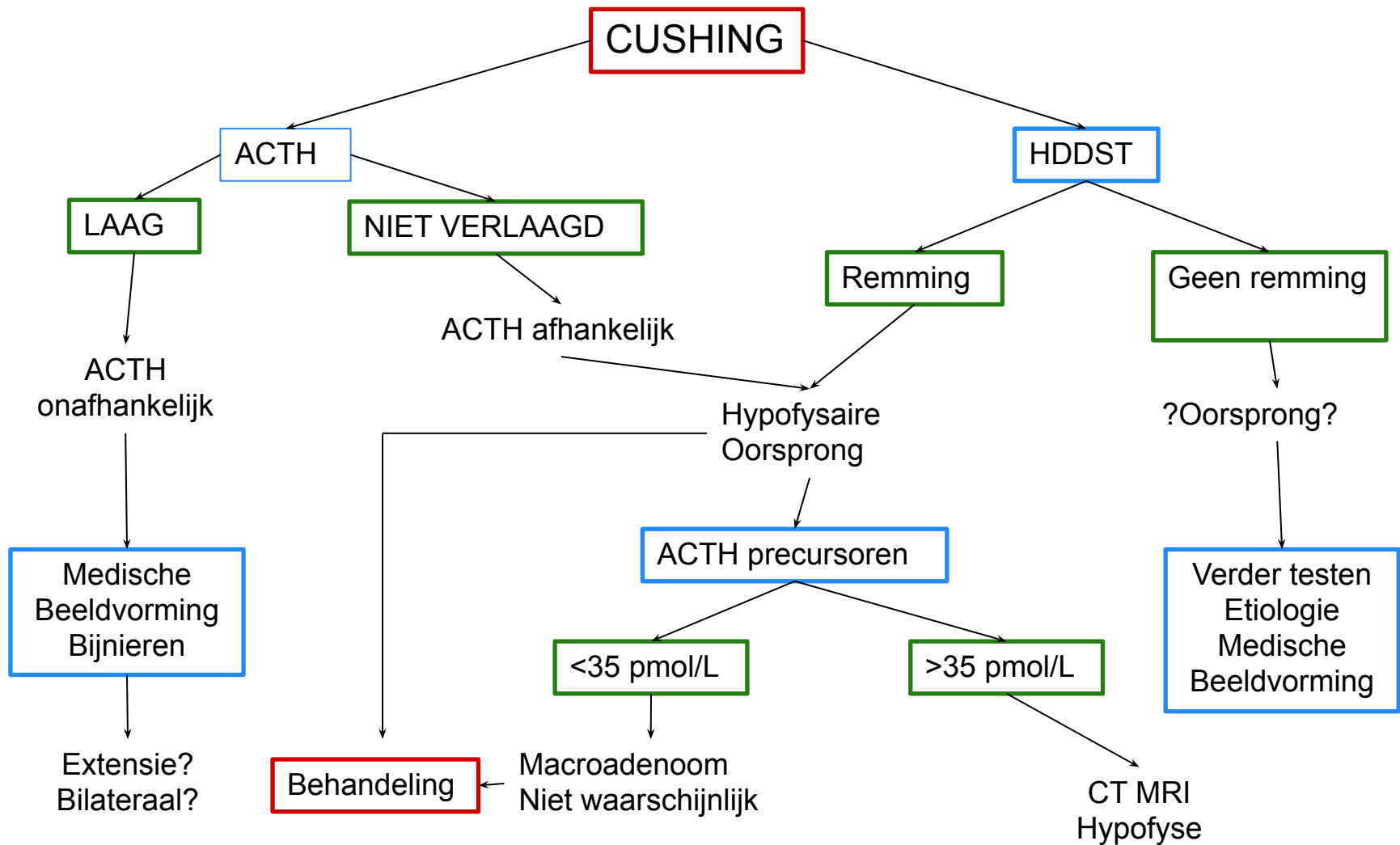
Algoritme DDx Cushing





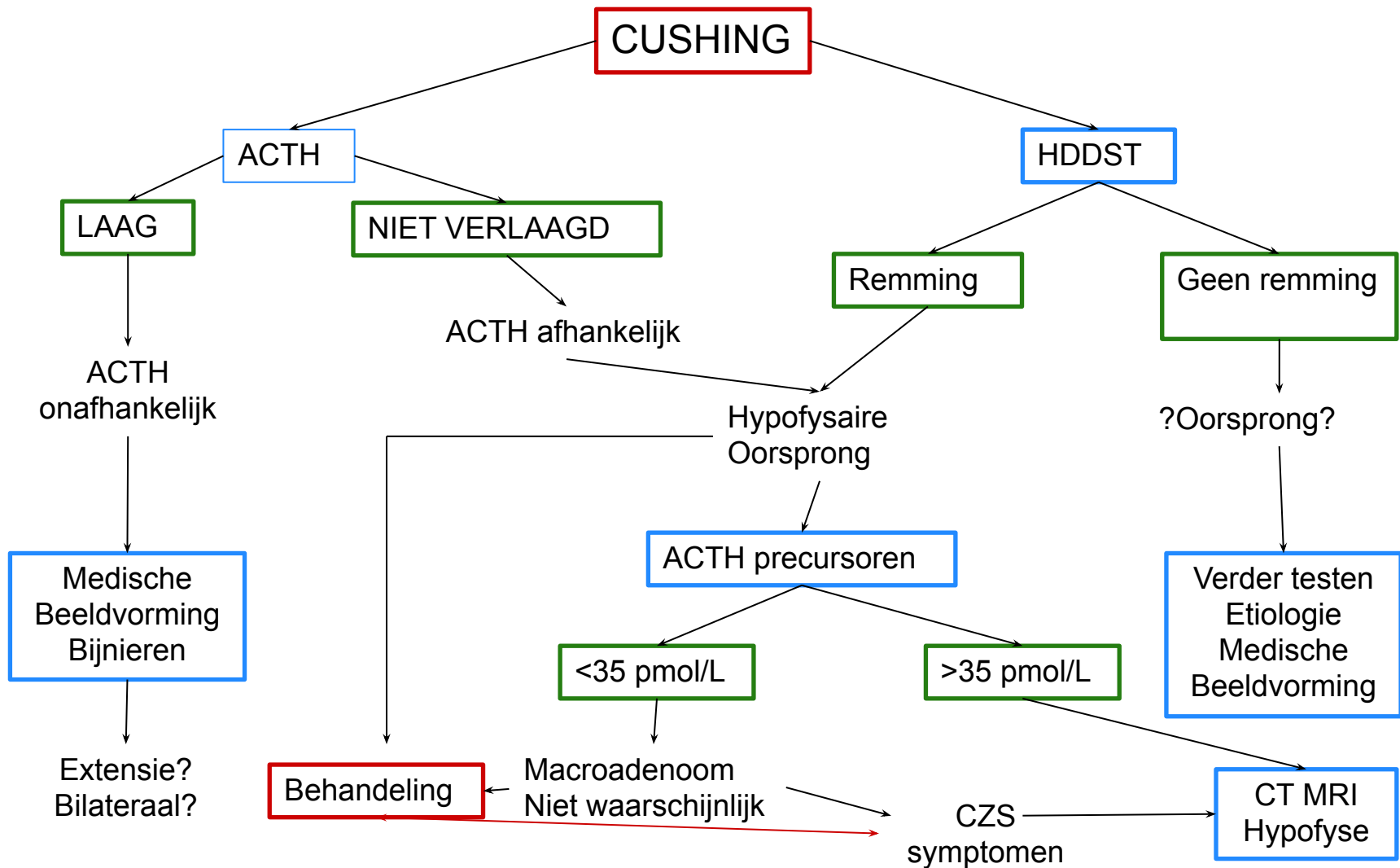
Algoritme DDx Cushing - Hypofysaire tumor





Algoritme DDx Cushing





Algoritme DDx Cushing



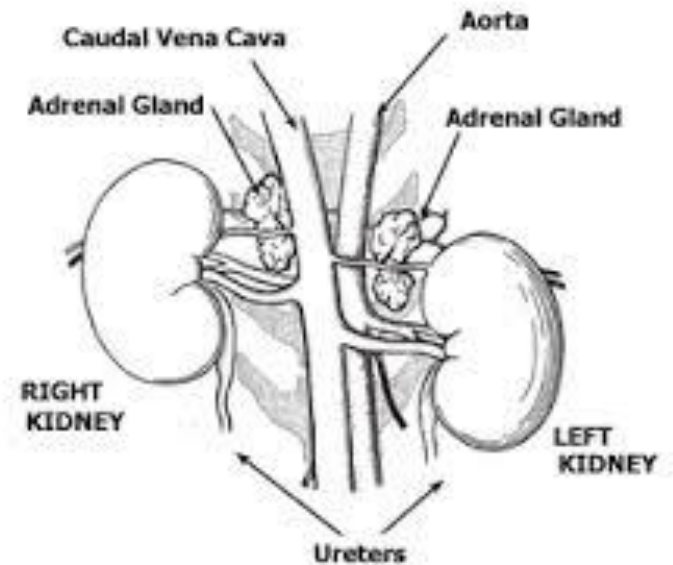
Medische beeldvorming

- Radiologie: minder nuttig
 - Bijnieren?, zelden zichtbaar
 - Oudere katten: calcificaties normaal
 - Hepatomegalie
 - Volle blaas
 - Oxalaatstenen
 - Pulmonaire metastasen (zelden zichtbaar)
 - Mineralisatie weke delen
 - Huid: zelden zichtbaar
 - Longen: reticulair beeld mogelijk



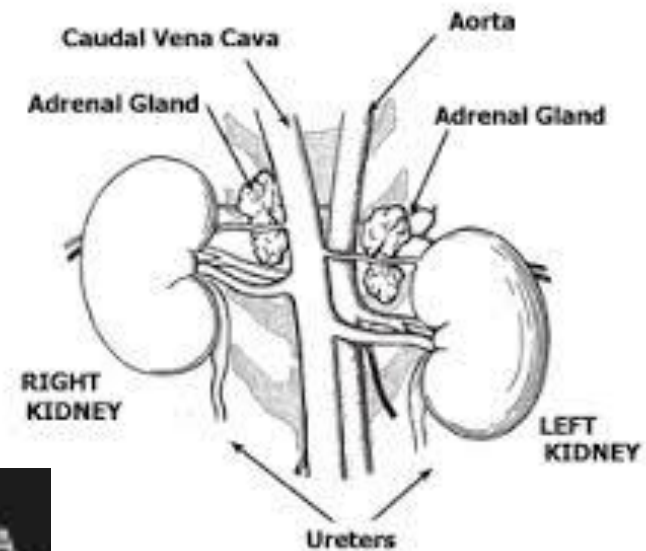
Medische beeldvorming: ECHO

- Algemeen
 - Breed scheren
 - Diepe borstkas: rechts IC!
 - Sedatie (hijgen, onrustig)
 - Hoogfrequente sonde
 - Hond minstens 5 mHz
 - Kat 7.5 mHz of hoger
 - Fret >10 mHz



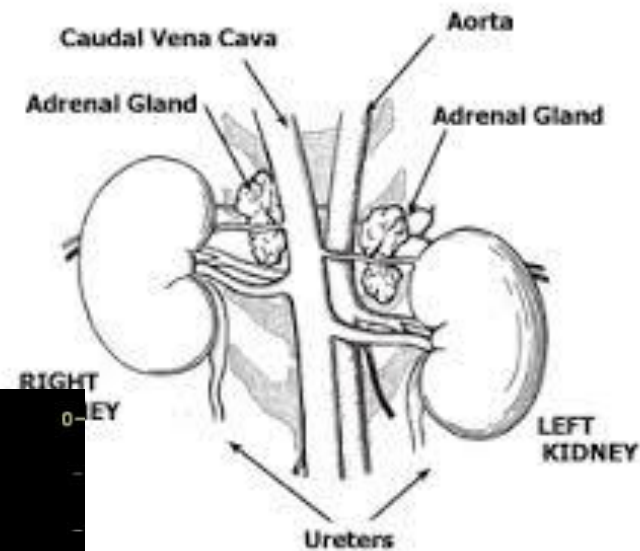
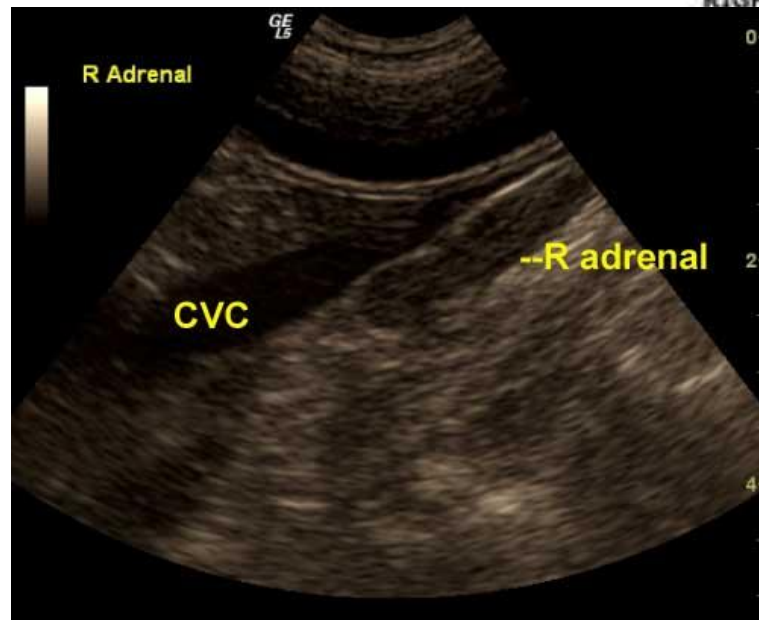
Medische beeldvorming

- Linker bijnier
 - Caudaal a. celica en a. mes. cranialis
 - Ventro-lateraal Aorta
 - Craniaal a. renalis
 - Mediaal (medio-craniaal) linker nier



Medische beeldvorming

- Rechter bijnier
 - Mediaal & craniaal deel rechter nier
 - Dorso-lateraal vena cava caudal
 - Nauw contact!



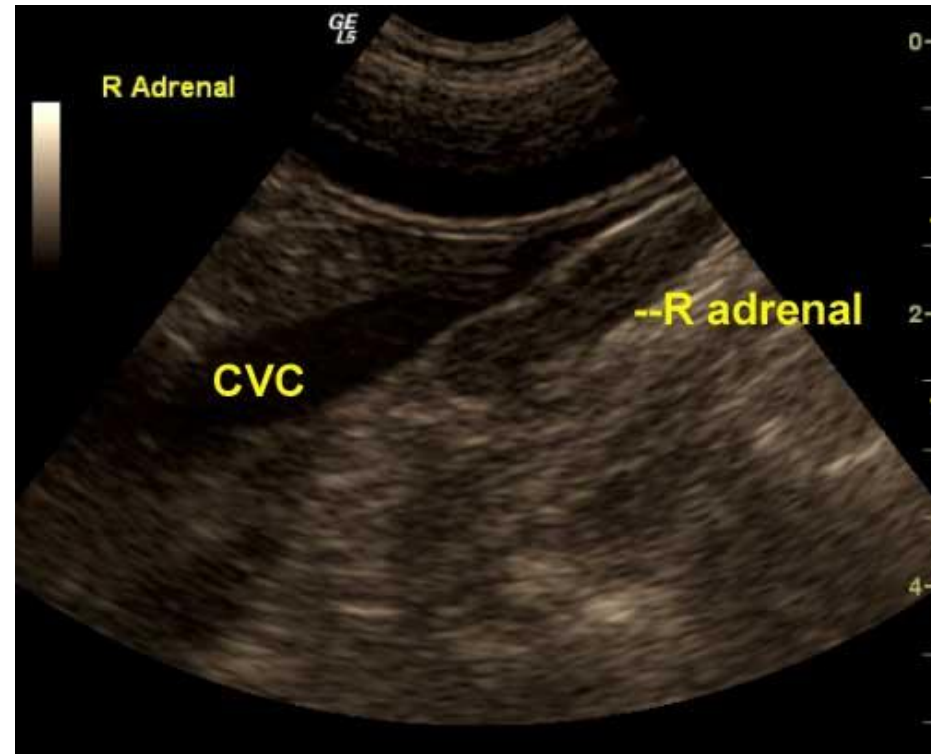
Medische beeldvorming

- Linker bijnier
 - Hypo-echogeen
 - Gebilobeerd
 - apennootje
 - As
 - Cr-lat Caud-med.
 - Lokalisatie minder gefixeerd dan re.
 - Hond
 - LI D 3-16 mm L10-50
 - Kat: rond en kleiner



Medische beeldvorming

- Rechter bijnier
 - Driehoekig/pijlpunt
 - Craniale pool rechter nier
 - Nauw verbonden VCC
 - Hond
 - D 3-14 mm L 10-39
 - Kat
 - Ronder en kleiner



Medische beeldvorming

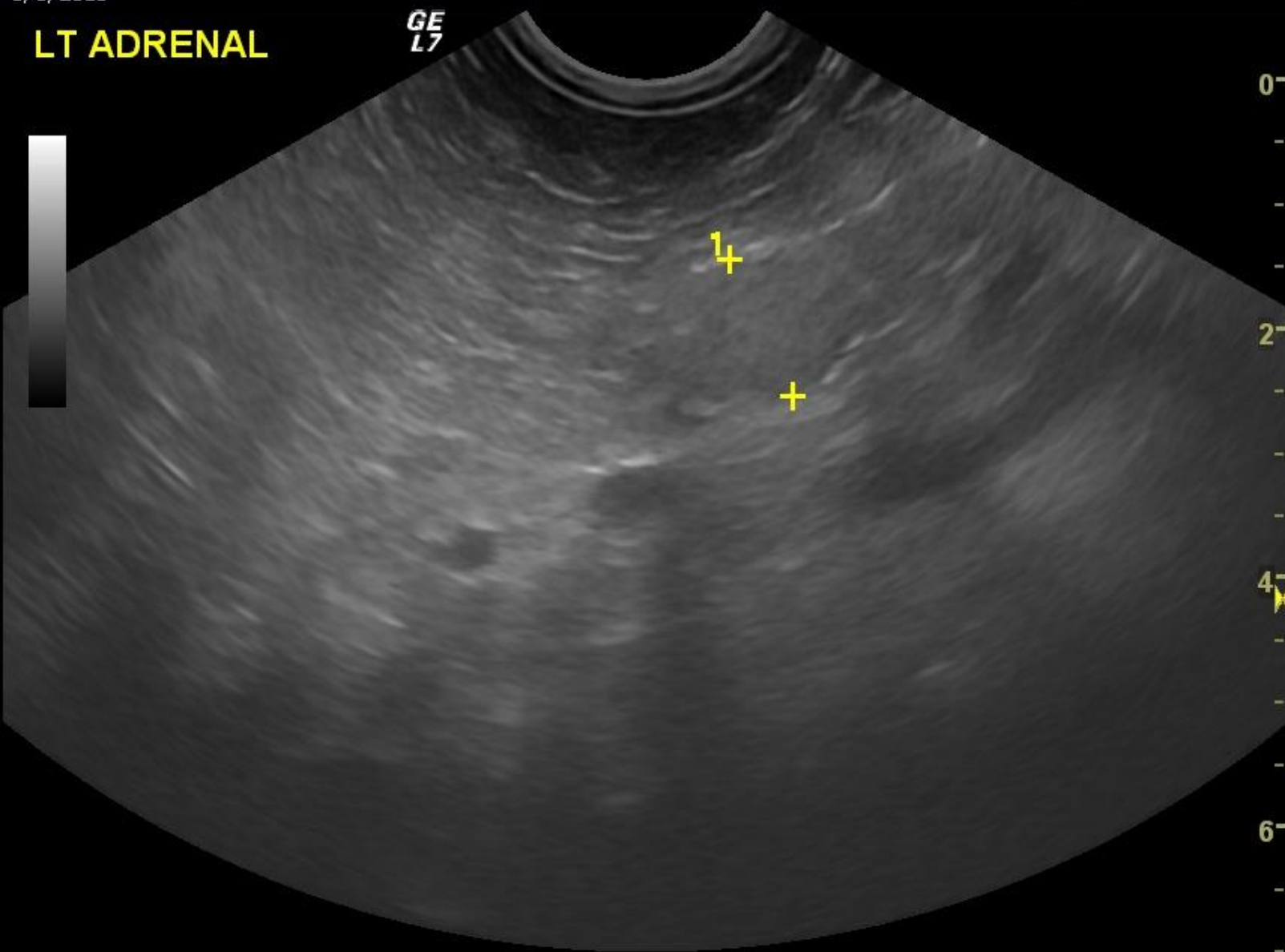
- Cushing van hypofysaire oorsprong
 - Beide bijnieren vergroot
 - Cut-off 7,4 mm maximale dikte
 - Sensitiviteit 80%
 - 15% normale dikte en vorm !
 - Oude honden: grotere bijnieren!
 - Voorzichtig interpreteren



LT ADRENAL

GE
L7

B	CHI
Frq	11.0 MHz
Gn	70
E/A	1/3
Map	D/O/O
D	7.0 cm
DR	90
FR	24 Hz
AO	100 %



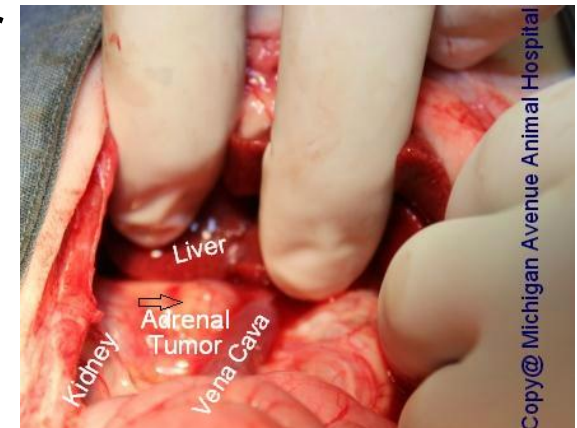
Medische beeldvorming

- Beide bijniereen vergroot
 - Cushing
 - Diabetes mellitus (kleine toename)
 - Oude honden
 - Trilostane
 - Binnen de 6m significante toename!
 - Verandering van vorm
 - Geen Tx voor beeldvorming



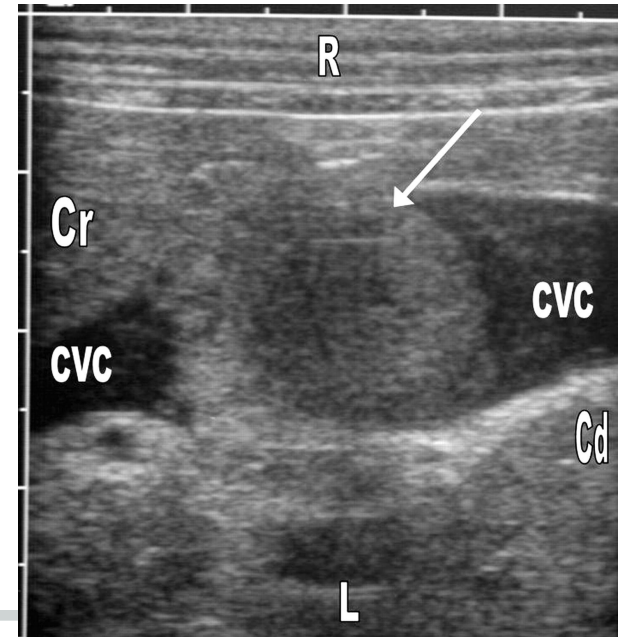
Medische beeldvorming

- Cushing tgv Bijnier tumor
 - Unilaterale tumor en contralateraal <5mm
 - NIET SPECIFIEK
 - Bilaterale tumor (verschillende hystologie)
 - Zeer kleine secreterende nodule
 - Hypofysaire en adrenale tumor



Medische beeldvorming

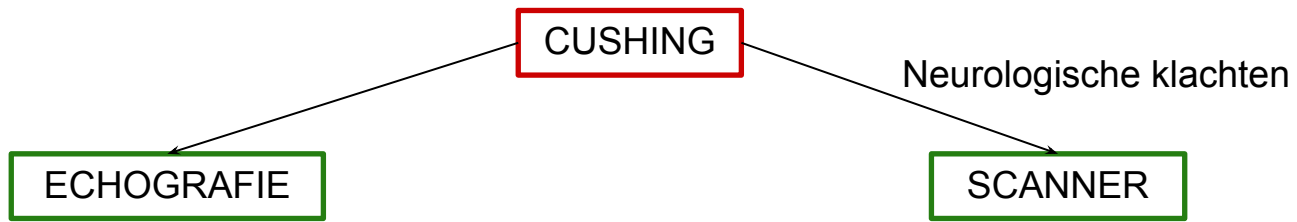
- Cushing tgv Bijnier tumor
 - Tekenen voor maligniteit
 - >4 cm (niet 100%)
 - Invasie bloedvaten of omringende weefsels
 - Bloedvaten: chirurgie!
 - GEEN teken van kwaadaardigheid
 - Trombus aorta
 - Calcificatie
 - Oude katten zichtbaar op RX!
 - Mineralisatie bij de hond
 - Eerder tumor dan hyperplasie
 - Goed- OF kwaadaardig!



Medische beeldvorming

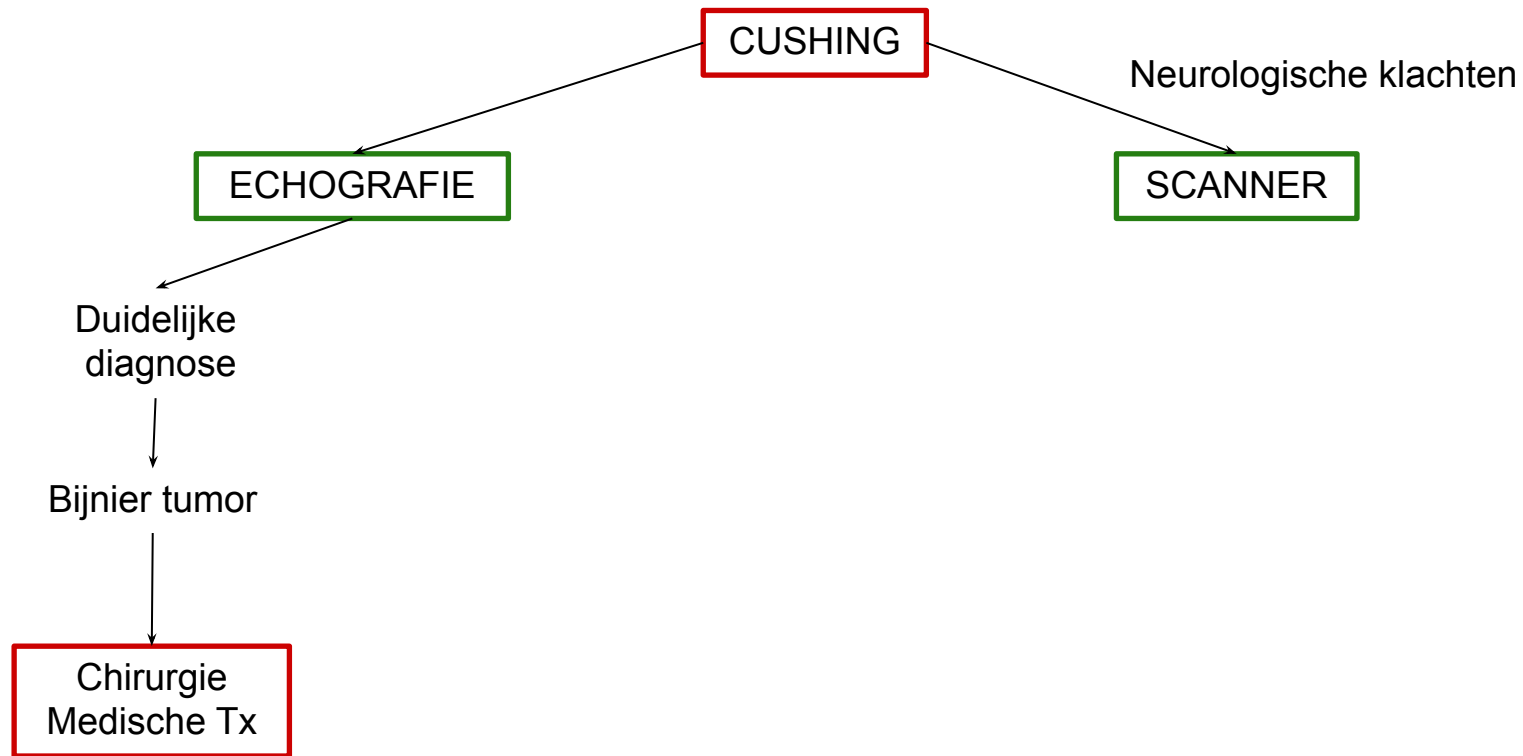
- DDx tumor bijnier
 - Adenoom (functioneel)
 - Adenocarcinoom (functioneel)
 - Niet-functionele tumor
 - Phaeochromocytoma
 - Hyperplastische nodule
 - Metastase
 - Granuloom
 - Myelolipoom
 - Hematoom
 - Kat: hyperaldosteronisme!





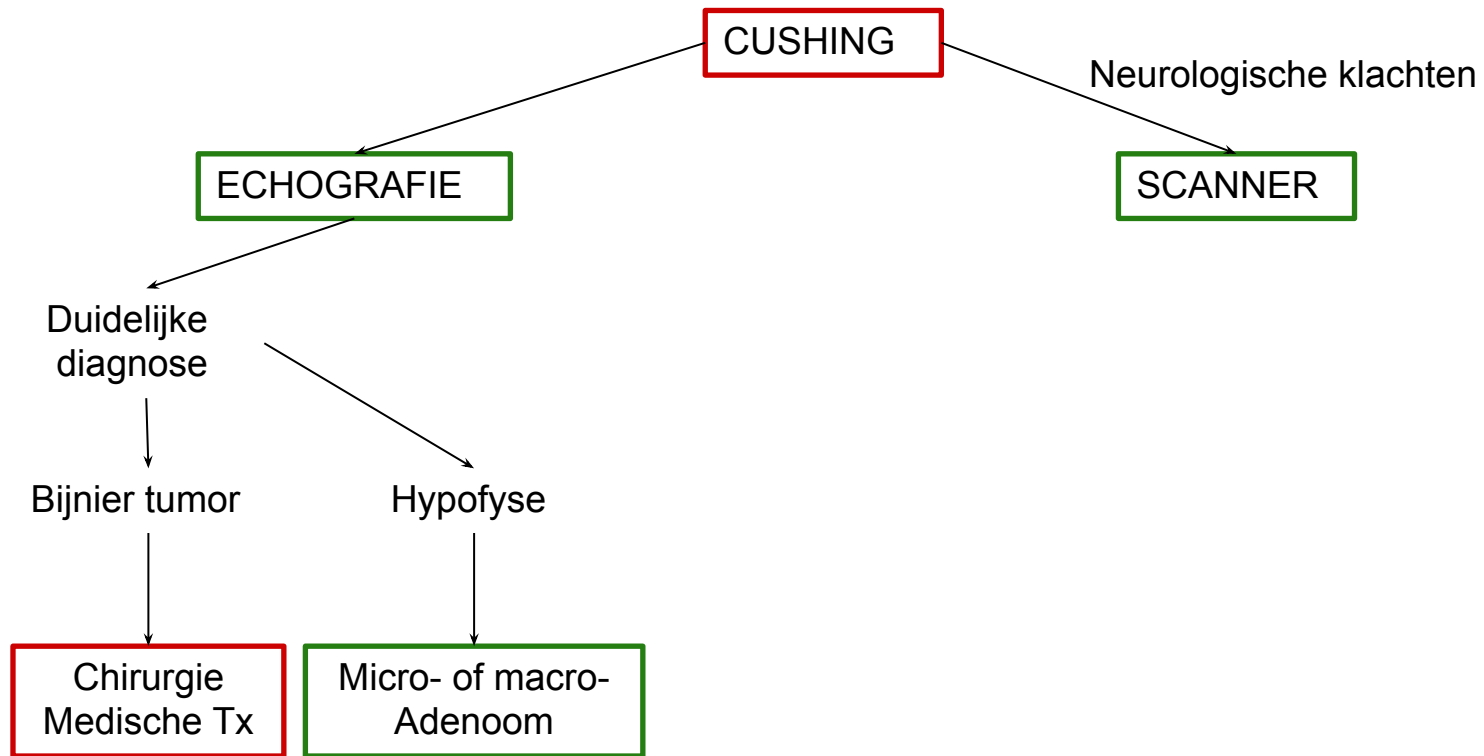
Diagnostisch Algoritme DDx Cushing





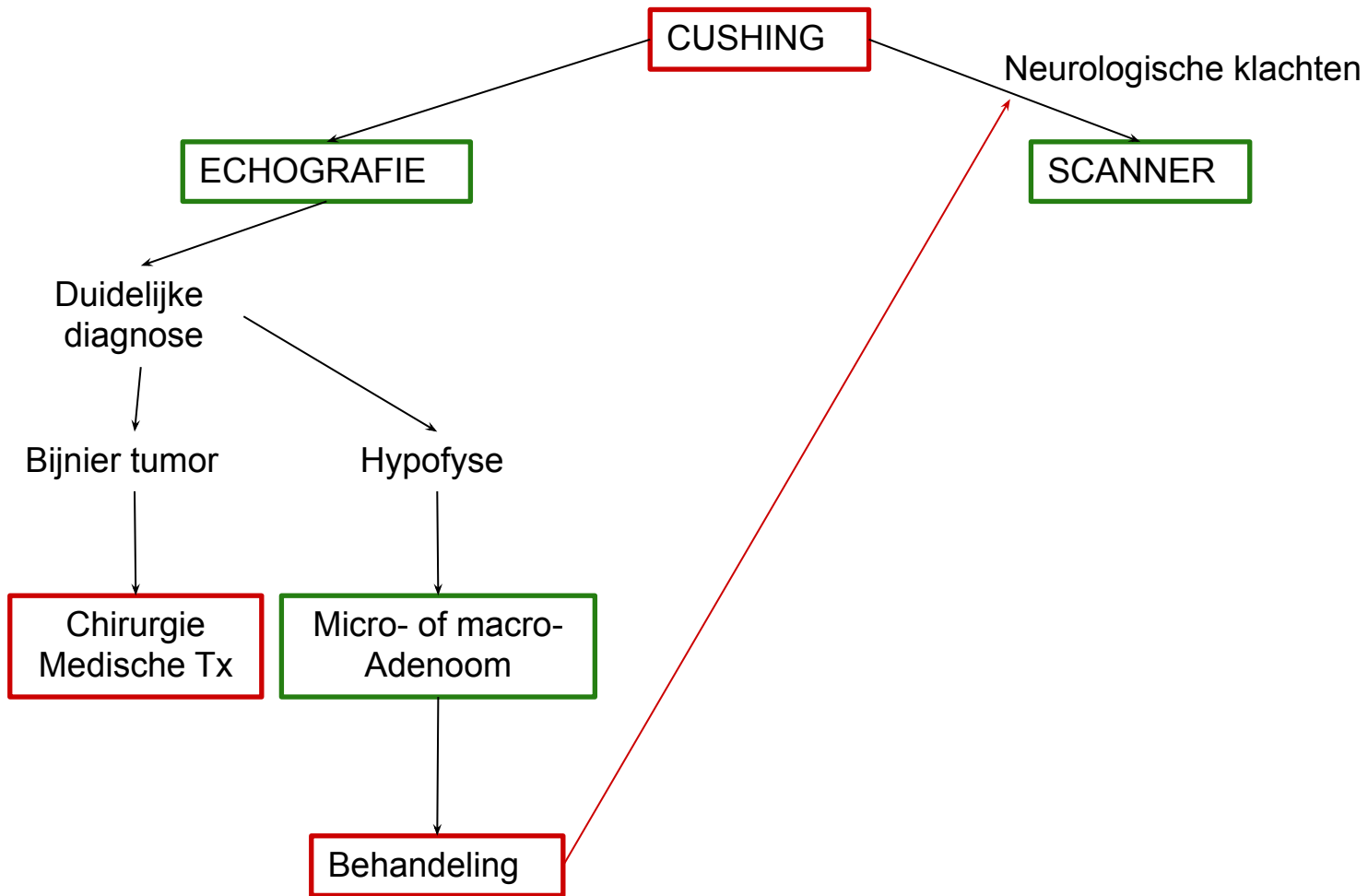
Diagnostisch Algoritme DDx Cushing





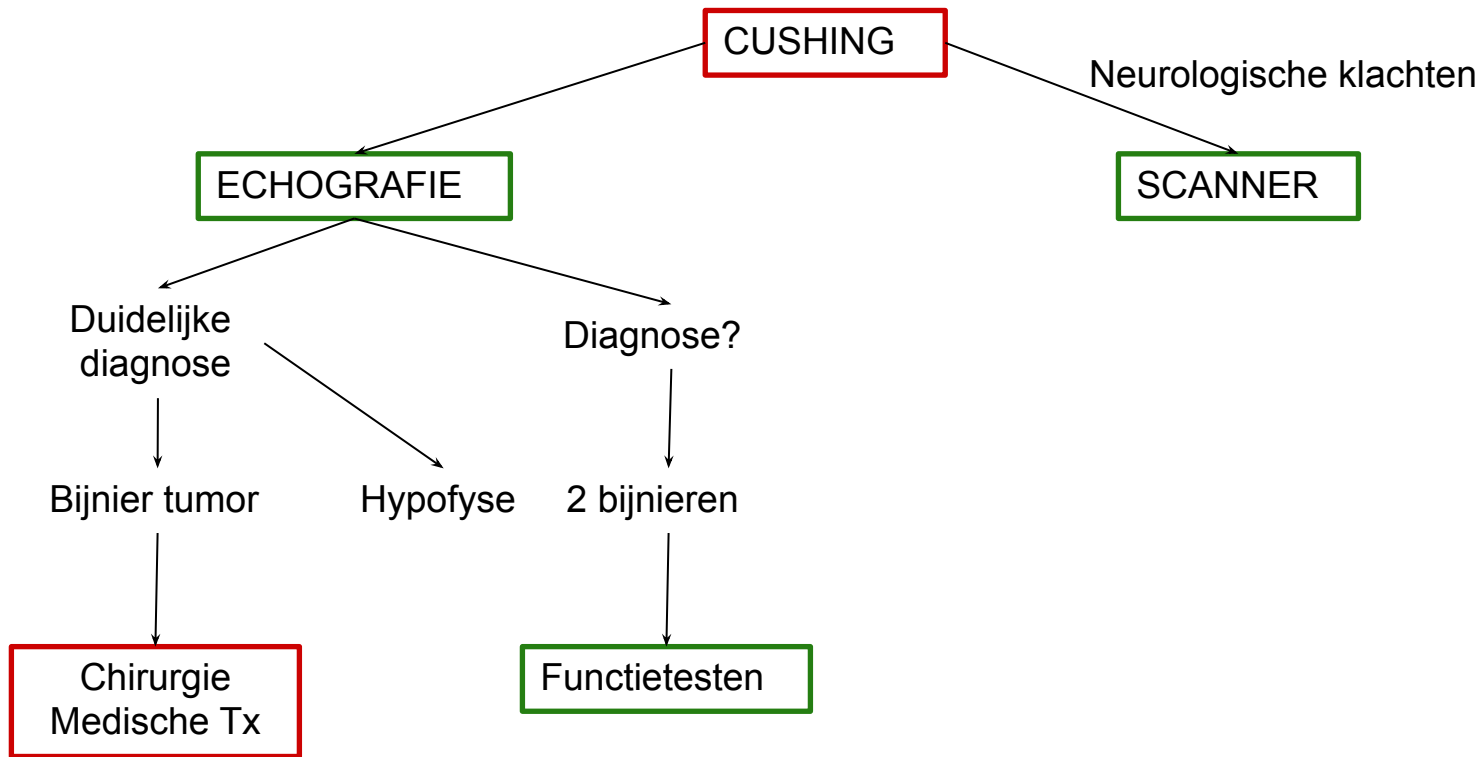
Diagnostisch Algoritme DDx Cushing





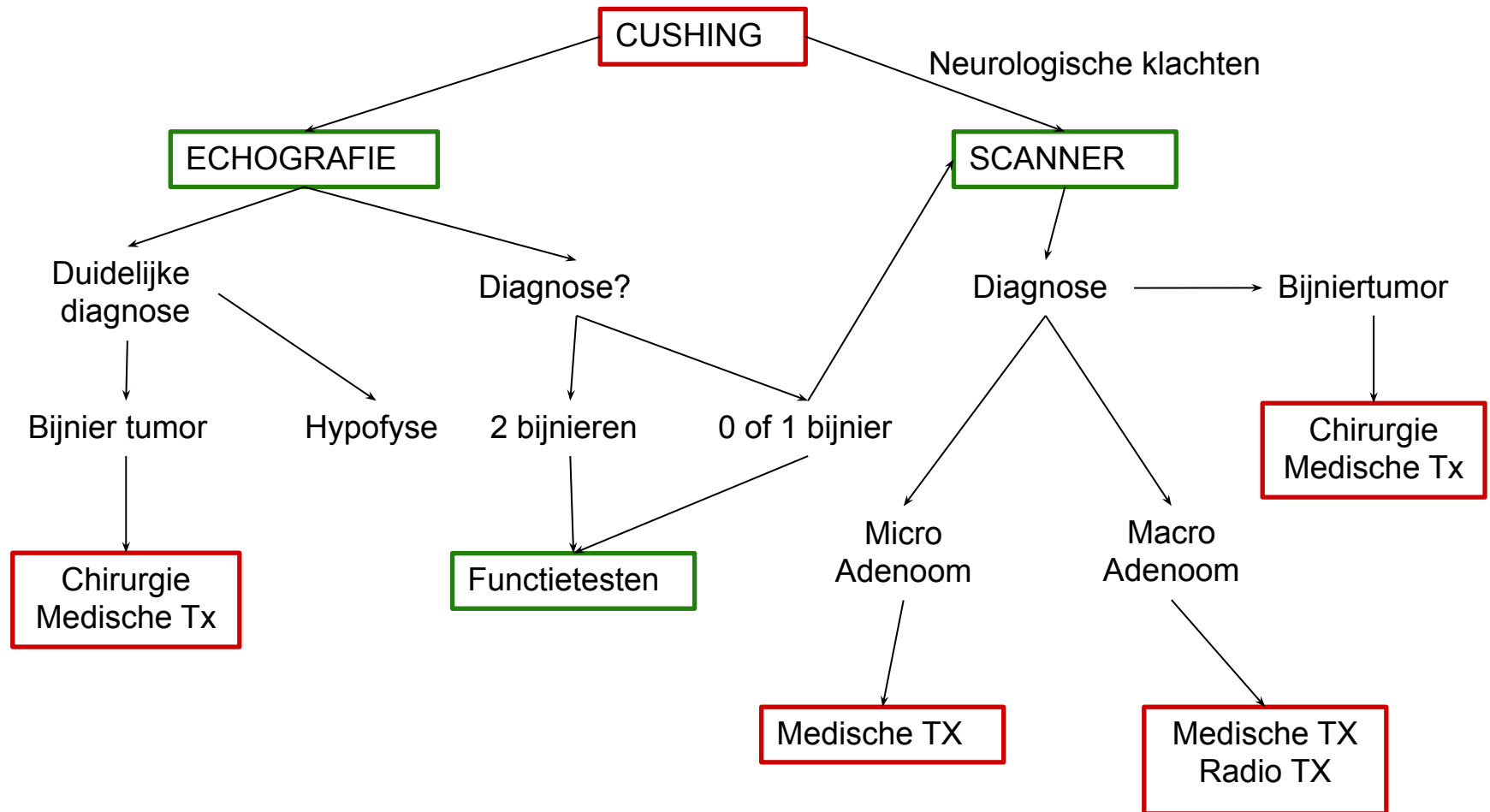
Diagnostisch Algoritme DDx Cushing





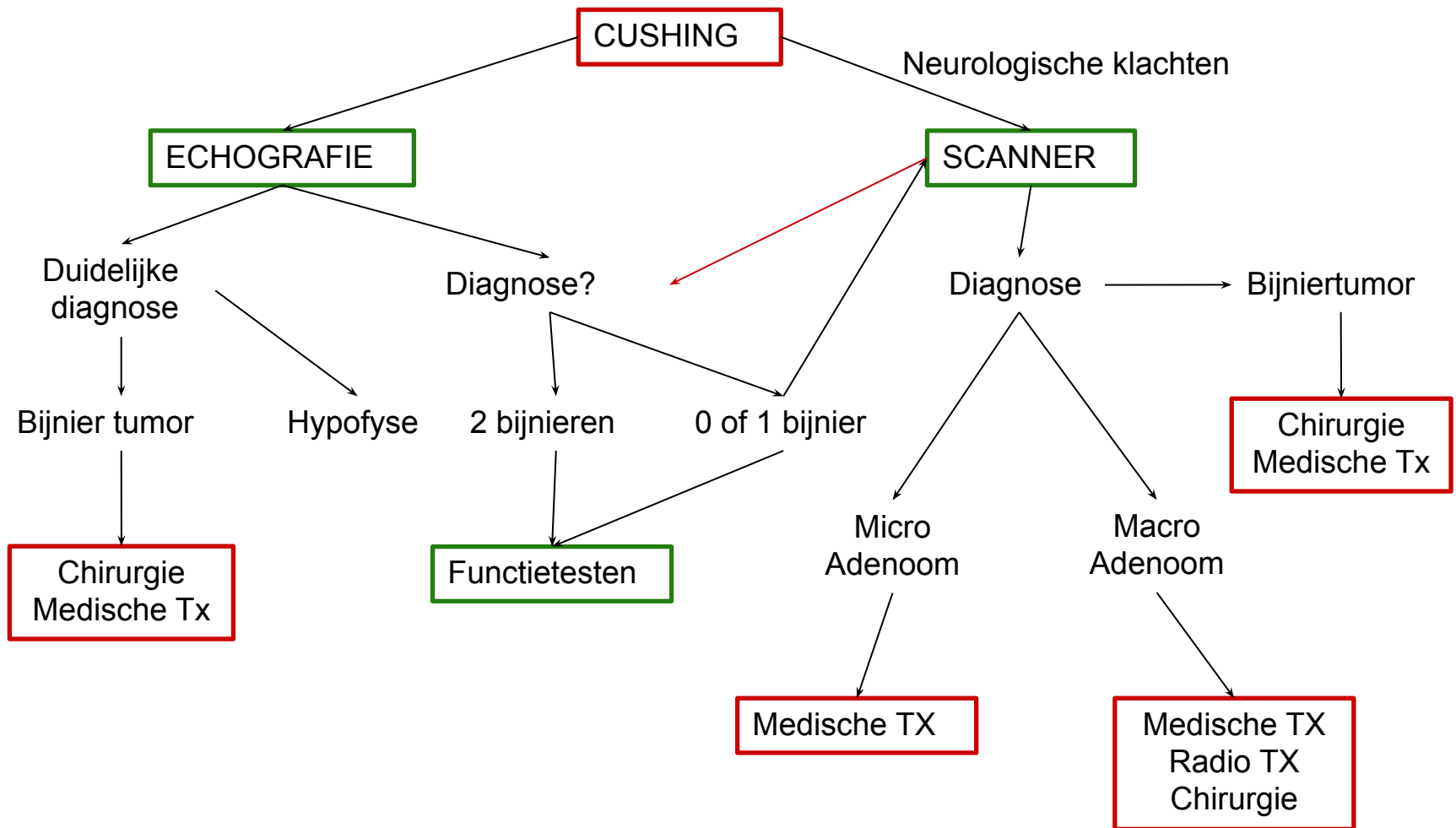
Diagnostisch Algoritme DDx Cushing





Diagnostisch Algoritme DDx Cushing





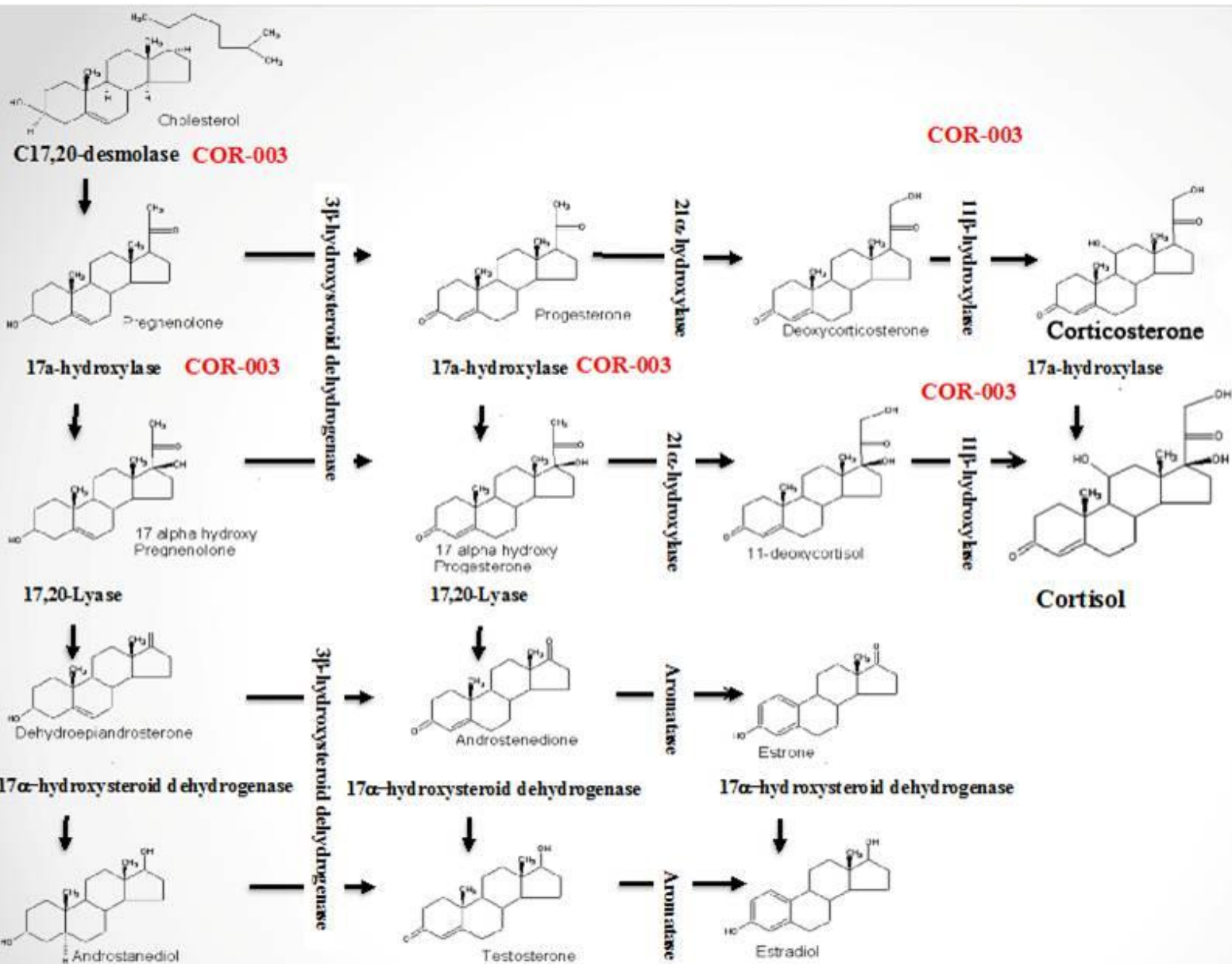
Diagnostisch Algoritme DDx Cushing



Atypische Cushing

- Klinische symptomen van hypercortisolemie
 - Normaal serum cortisol
 - Normale functietesten
 - UCCR
 - ACTH stimulatietest
 - LDDST
- Etiologie
 - Afwijking in cortisol metabolisme met overproductie van andere hormonen: tekort aan welbepaalde enzymen?





Cortisol metabolism



Atypische Cushing

- Etiologie
 - Afwijking in cortisol metabolisme met overproductie van andere hormonen
- Diagnose?
 - Stijging 17 alfa hydroxyprogesterone
 - ACTH-stimulatietest met overdreven reactie van
 - 17 alfa-hydroxyprogesterone
- Problemen
 - Argumenten pro en contra



Deel 5

Behandeling



Behandeling

- Chirurgie
 - Adrenalectomie
 - Hypofysectomie
- Medicamenteus
 - Mitotane
 - Trilostane
 - (Andere)
 - Ketoconazole
 - Selegeline
 - Cabergoline
- Radiotherapie



Behandeling

- Hypofysetumor (HAC)
 - Trilostane
 - Mitotane
 - Andere medicatie?
 - Hypofysectomie
 - Radiotherapie
 - Adrenalectomie
- Bijniertumor
 - Mitotane
 - Trilostane
 - Adrenalectomie
- Macro-adenoma
 - Radiotherapie



Behandeling HAC

- Trilostane: eerste keuze !
- Mitotane
 - Cascade?
 - Niet beter dan Trilostane
- Ketoconazole: indicatie?
- Selegeline: Indicatie?
- Hypofysectomie:
 - mortaliteit 10% (nu lager)
 - levenslang T4 en corticoïden
 - controle cushing : goede resultaten



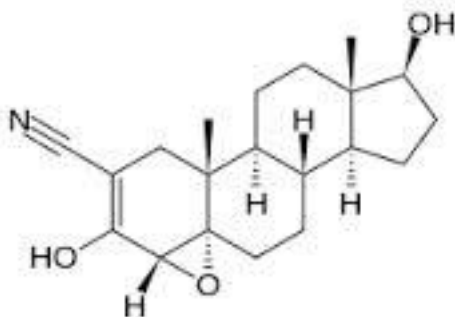
Behandeling HAC

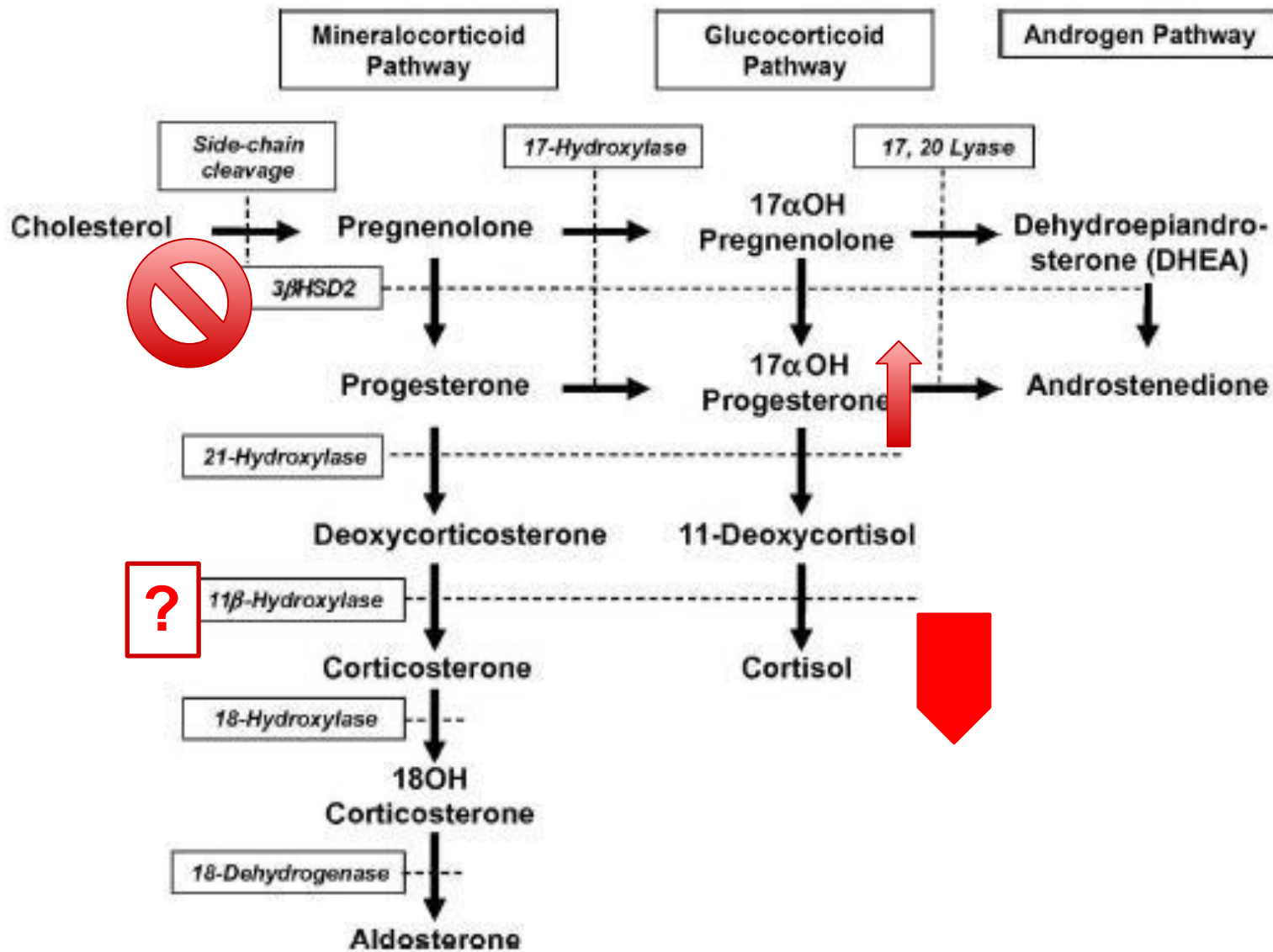
- Radiotherapie
 - minder invloed op ACTH secretie en controle Cushing
 - tumor verdwijnt of vermindert significant in volume
 - bij tumoren >8mm: eerste keuze!
 - weinig tot geen nevenwerkingen
- Adrenalectomie
 - bilateraal!
 - mortaliteit!
 - levenslang Tx Addison
 - NIET DOEN



Behandeling: Trilostane

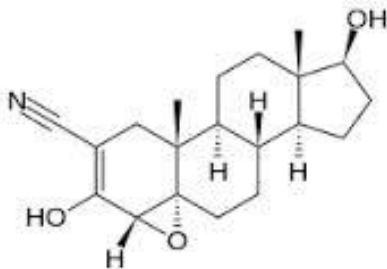
- Synthetisch steroid
 - Geen inherente activiteit
- Competitieve inhibitie 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (reversibel)
- 11 beta-hydroxylase?





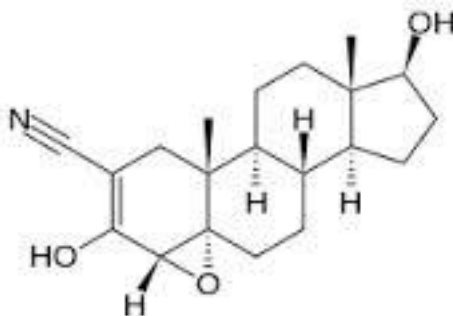
Behandeling: Trilostane

- Veilig in gebruik
 - !Zwangere vrouwen: anti-progesteron werking
- Dosis: 3-6 mg/kg sid (80% ok met sid)
 - Start: 1-2,5 mg
 - Samen met voeding
 - Bid?
 - Starten met lagere dosis 0,5-2 mg/kg bid
 - Op termijn: lagere totale dagdosis !



Behandeling: Trilostane

- Trilostane: relatief korte werkingsduur
 - niet alle honden bid nodig
 - honden die niet reageren, meestal ok op bid
- Einddosis
 - zeer variabel
 - monitoring!, titreren op effect
 - kan significant dalen na verloop van tijd!
 - monitoring!



Behandeling: Trilostane

- Monitoring
 - 10-14 dagen?
 - 1 maand
 - om de 3 maanden eerste jaar
 - om de 6 maanden
- Bij elke controle
 - Anamnese
 - Lichamelijk onderzoek
 - Hemato/biochemie + electrolyten
 - Cortisol (2-4u) post pil (+ voor pil)
 - ACTH stimulatietest?



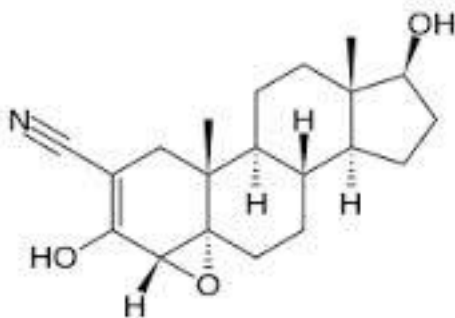
Behandeling: Trilostane

- ECVIM 2014 L.L. Cosgrove
- **Comparison of 4 Monitoring Methods for Trilostane Treatment of Canine Hyperadrenocorticism**
 - Honden 28 dagen op Trilostane
 - Eigenaar: 26 vragen: 4 categorieën
 - overdosis, goede controle, matige controle, slechte controle
 - cortisol voor pil “Peak” , 3 u. na pil “Trough”, ACTH stimulatie en combinatie cortisol voor en na pil “Peak-trough”
 - Resultaat : “Peak-trough” en “Peak” cortisol beter dan ACTH stimulatie en “Trough” cortisol



Trilostane: monitoring zonder Synacthen: Adisson

- Klinische symptomen
 - anorexie, diarree, braken, vermoeidheid
- Electrolyten!: hyperkaliëmie, hyponatriëmie
- Basaal Cortisol: $< 0,7-1,3$ microgrdl (20-35 nmol/L)
- TE LAAG
- Stop behandeling 5 tal dagen en herstarten aan lagere dosis



Trilostane: monitoring zonder Synacthen: geen resultaat

- Klinische symptomen verdwijnen niet!
 - PU>10d, PF>30d., abdomen>30d., huid>3 maand
- Dosis te laag of niet frequent genoeg (sid)
- Basaal cortisol (2-3 u na toediening)
 - >2,9-3,6 $\mu\text{g/dL}$ (80-100 nmol/L) verhoog de dosis
 - =2,9-3,6 $\mu\text{g/dL}$ geef bid ipv sid en verhoog **totale dosis** met 30-50%



Monitoring

Doet het niet goed

Doet het goed

Geen resultaat

Cortisol laag ($<1,8$ (50)
Laag Na Hoog K

Stop 5-7 dagen
Herstart lagere
dosis



Monitoring

Doet het niet goed

Doet het goed

Geen resultaat

Cortisol laag $<1,8/50$ Laag
Na Hoog K

Cortisol $>1,8/50$

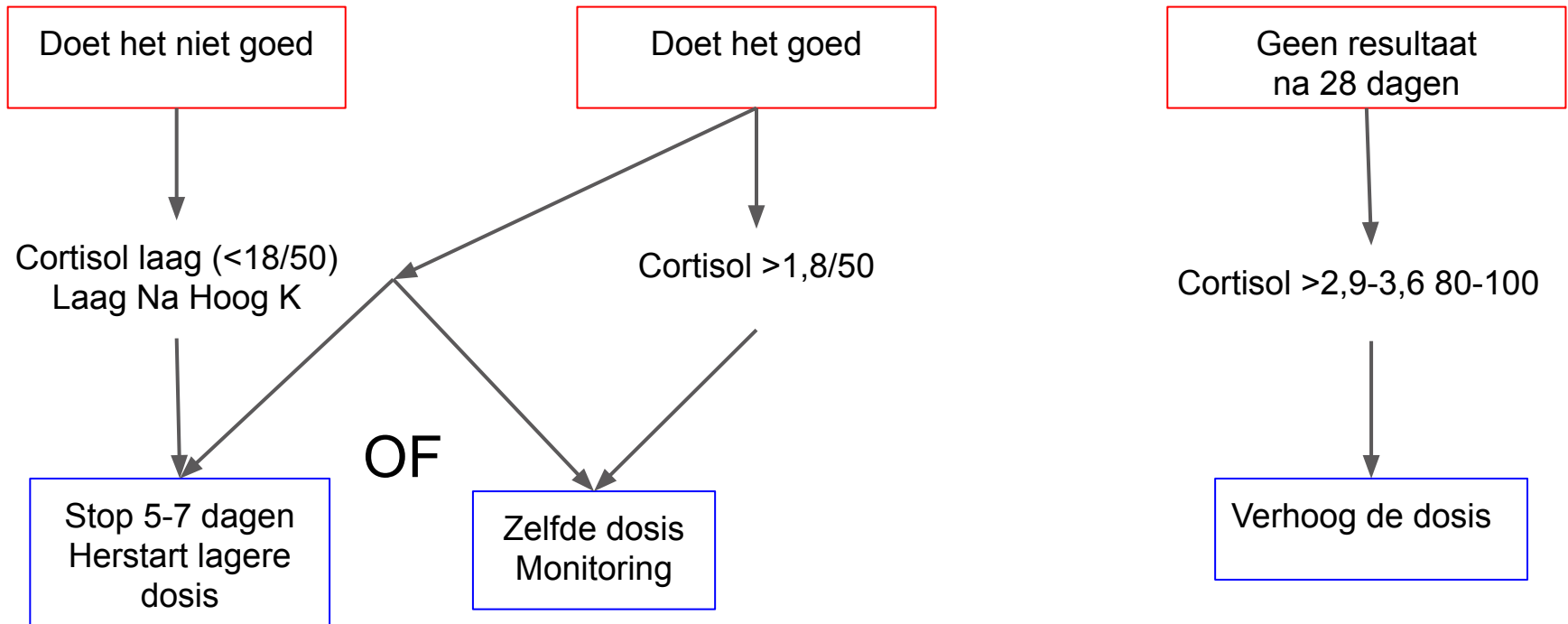
OF

Stop 5-7 dagen
Herstart lagere
dosis

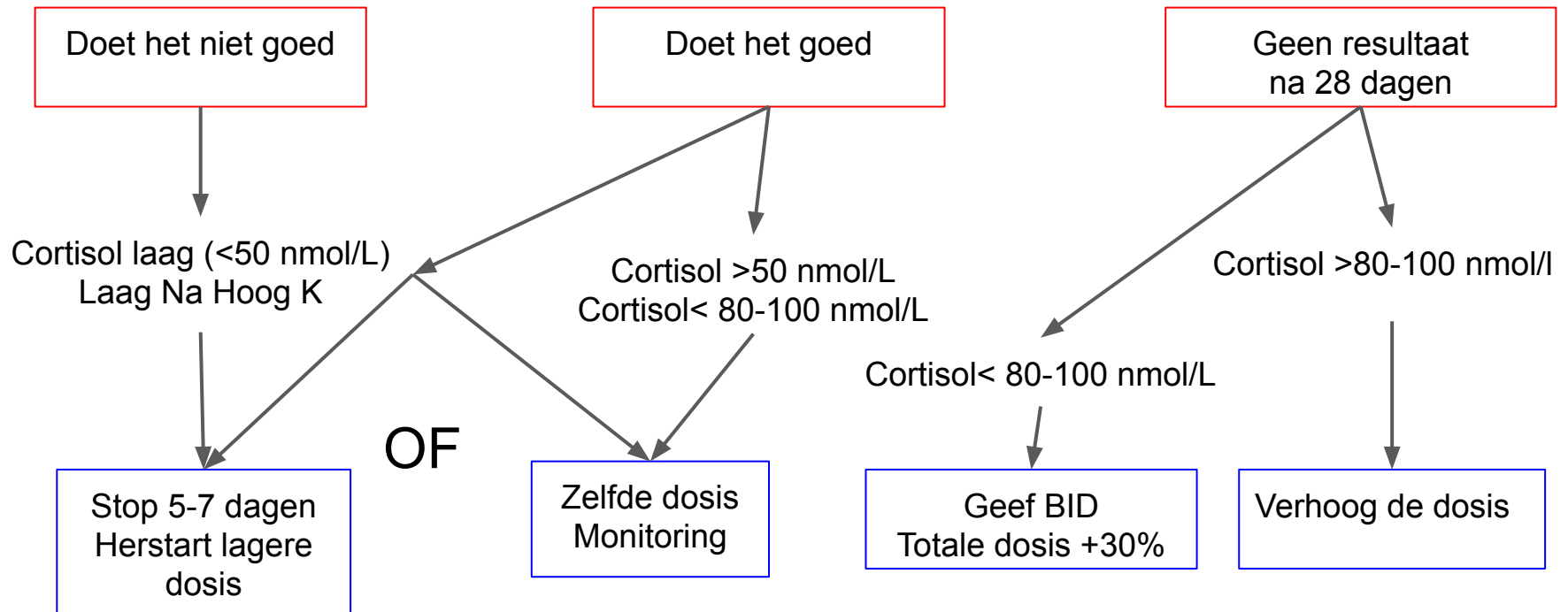
Zelfde dosis
Monitoring



Monitoring



Monitoring



Trilostane: monitoring Synacthen

- Na (14d. tot) een maand
 - daarna maandelijks gedurende 3 maanden
 - 3-maandelijks gedurende 1jaar
 - 6-maandelijks
- NIET GEVALIDEERD
- Target: 1,5-4,4 $\mu\text{g/dL}$ (40-120 nmol/L) 2-4u na trilostane



Trilostane: monitoring UCCR

- Waardeloos
- Geen significant effect
- S. Galac 2009: 18 honden
 - UCCR daalt na Tx.
 - blijft boven limiet referentiewaarden, zelfs bij optimale dosis
 - geen correlatie UCCR-ACTH stimulatie
 - nut bij overdosering?



Trilostane: resultaten

- Volledig verdwijnen van symptomen op 3-6m in 70-90%
- Overleving 2-3j (Hypofyse) , 1-2j (AT)
- Nevenwerking 16%
 - Geen afdoend resultaat: meest voorkomend
 - Necrose bijniieren
 - Adisson
 - Hyperkaliëmie



Trilostane: bijnierneecrose

- Acuut probleem
- 2 gevallen
 - 1 fataal
 - 1 permanente aanvulling steroiden
- Etiologie?
 - Idiosyncratisch?
 - Hypersecretie ACTH
- Histologische letsels bij +/- alle honden

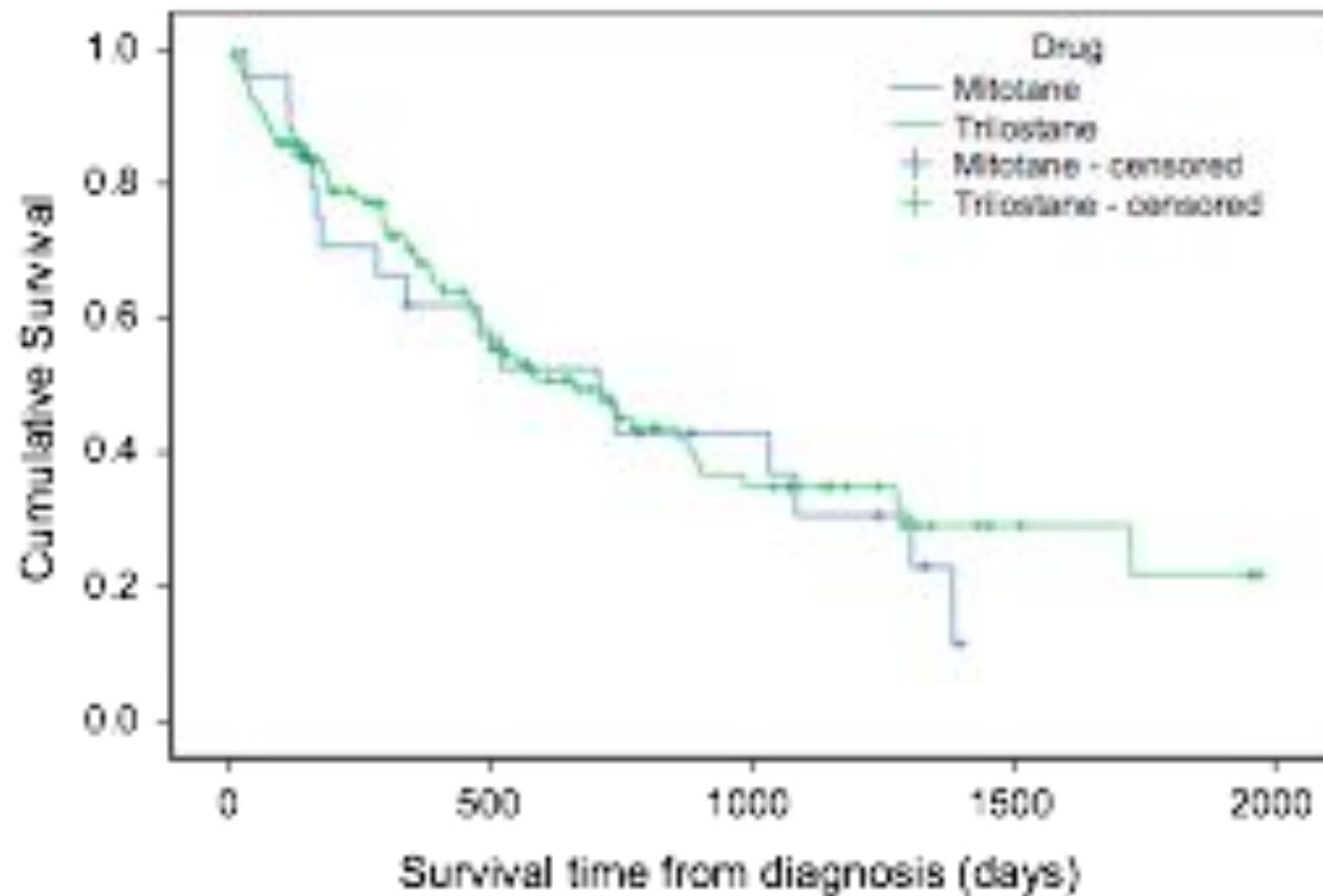


Trilostane: hyperkaliëmie

- Beperkte stijging!
- Geen hypoaldosteronemie!
 - Oorzaak?
- Indien goede algemene toestand
 - Monitoring!
 - zelfde dosis aanhouden



Trilostane vs Mitotane in HAC



Selegeline

- Monoamino oxidase remmer
- Zeer lage werkzaamheid
 - 20%
 - Adrenale tumor 0%
- Weinig nevenwerkingen
- Veel tegenindicaties
 - diabetes mellitus
 - pancreatitis
 - hartfalen
 - nierfalen
- Indicatie ?



Ketoconazole

- Imidazolederivaat
- Werkingsmechanisme = trilostane
 - Efficiëntie: 25% therapeutisch falen
- Veel meer nevenwerkingen
 - anorexie
 - braken
 - diarree
 - hepatopathie
 - icterus
- Duur
- Indicatie ?



Macro-adenoma syndroom

- Prognose afhankelijk van de ernst van de neurologische klachten en omvang tumor
- Radiotherapie
 - snelle verbetering van de neurologische klachten
 - vermindering van de omvang van de tumor
 - €€€€
 - geen lange termijn studies
- + Trilostane
 - RTx minder (en trage) invloed op ACTH-secretie
 - endocriene symptomen 6-12 maanden, permanent



Adrenale tumor

- Chirurgie
 - RISICO cliënt informeren
 - mortaliteit 20-30% in **ideale omstandigheden**
 - CURATIEF, indien overleving
 - Preoperatieve stabilisatie
 - Preoperatieve planning
 - medische beeldvorming: staging
 - Complicaties
 - voornaamste: thrombose!
 - Postoperatief
 - Adisson
 - Voordeel: indien geen meta's: GENEZEN



Adrenale tumor

- **Mitotane**

- Niet pre-operatief!
- Dosis variabel
- Hoge dosis: nevenwerkingen
 - braken, anorexie, diarree
- Recidief gedurende onderhoudsbehandeling



- **Trilostane**

- Overleving (353/4-1341) = mitotane (102/33-982)
- Zelfde schema als HAC
- Dosis stijgt niet na stabilisatie



Complicatie

- Behandel alle complicaties (en co-morbiditeiten)
 - Hypertensie
 - Diabetes
 - Cystitis, pyelonefritis
 - Oxalaatstenen
- Pas dosissen aan na controle Cushing
 - Monitoring
 - Hypertensie verdwijnt na controle maar NIET ALTijd





Dr. Pierre Simard DVM

Zonnestraat 3
9300 Aalst
Belgium

Tel +32 (0)53 72 90 20
Fax +32 (0)53 79 02 98

www.zoolyx.be
info@zoolyx.be