

Fallbericht

Hund „Juno“

Hyperadrenokortizismus und chronische Enteropathie

Deborah Dobosz und PD Dr. med. vet. Astrid Wehner



Fallbericht: Hyperadrenokortizismus und chronische Enteropathie

Juno ist eine 12 Jahre alte weiblich kastrierte Mischlingshündin. Sie hatte schon immer einen „empfindlichen Magen-Darmtrakt“ und litt immer wieder unter Erbrechen und Durchfall. Mit der Fütterung einer Diät auf Pferdefleisch konnte eine gewisse Stabilisierung erreicht werden.

Seit ungefähr 1 Jahr war bei Juno (Abb.1) eine zunehmende **Polyurie, Polydipsie, Polyphagie** und **Gewichtszunahme** auffällig. Durchfall und Erbrechen waren seit diesem Zeitraum eher rückläufig. Eine Blutuntersuchung zeigte eine **geringgradig erhöhte ALT** und eine **Lymphopenie**. Vor 3 Monaten wurde der **Cortisol-Kreatinin-Quotient im Urin** untersucht, der **deutlich erhöht** war.

Labor-Vorbefunde:

- **Urin-Cortisol-Kreatinin-Ratio (UCCR):** 93,9 (< 33)
- **Lymphopenie:** 818/ μ l (> 1060)
- **ALT:** 158 U/l (< 122)

Klinische Untersuchung:

- **Allgemeinbefinden:** aufmerksam, munter, aber gestresst
- **Temperatur:** 38,5°C
- **Haut & Haar:** stumpfes Haar, generalisierte Hypotrichose
- **Schleimhäute:** blass-rosa, feucht; kapilläre Füllungszeit prompt
- **Ernährungszustand:** 4/9; Gewicht: 13 kg
- **Auskultation:** Herzfrequenz: 88/min, Herz schlägt regelmäßig, abgesetzt, intensiv, kein Herznebengeräusch
- **Atemfrequenz:** hechelt; Auskultation: unauffällig
- **Abdomenpalpation:** indolent und weich



Abb. 1: Mischlingshündin Juno

Es wurde ein **Hyperadrenokortizismus diagnostiziert** und eine Therapie mit **Trilostan (Vetoryl®) 30 mg einmal täglich** begonnen bei einem Körpergewicht von ca. 13 kg. Darauf entwickelte Juno **profusen und anhaltenden Durchfall**.

Die Therapie wurde für einige Tage pausiert und dann die **Trilostan-Dosis (Vetoryl®) auf 10 mg einmal täglich reduziert**. Der **Durchfall blieb bestehen**. Diese Dosis wurde mit Unterbrechungen für insgesamt 21 Tage verabreicht.

Trilostan (Vetoryl®) wurde für 4 Wochen **abgesetzt**, woraufhin **keine weiteren Magen-Darm-Probleme** mehr auftraten. **Polyurie und Polydipsie** waren seitdem wieder **vermehrt auffällig**.

Die Frage der Tierhalterin war, ob eine Unverträglichkeit des Trilostan vorliegen könnte oder ob ihr Hund vielleicht gar keinen Hyperadrenokortizismus hat.

Weitere Diagnostik

Da die Ergebnisse der **Hämatologie und Serumbiochemie** nicht mehr aktuell waren, wurden die Laboruntersuchungen wiederholt. Aufgrund der Polyurie und Polydipsie wurde eine **Urinuntersuchung** (USG, Teststreifen, Sediment) eingeleitet. Aufgrund der **chronischen Durchfallsymptomatik** wurde ein **Gastro-Profil** und eine **parasitologische Kotuntersuchung** eingeleitet. Zudem wurde eine **Abdomen-Sonographie** durchgeführt, um Gastrointestinaltrakt und Nebennieren zu beurteilen (Abb. 2 & 3).

- **Hämatologie:** Lymphopenie mit 720/ μ l (> 1060)
- **Serum:** ALT 136 U/l (18-110)
- **Urin (Spontanurin):** USG 1.016

Profil Gastrointestinaltrakt:

- **Cobalamin:** 433 (234-812 pg/ml)
- **Folsäure:** 13,8 (9,3-23,8 ng/ml)
- **Cortisol:** 8,3 μ g/dl (0,9-4,5 μ g/dl)
- **cPLI:** 433 μ g/dl (< 400 μ g/l)
- **cTLI:** 21,2 μ g/dl

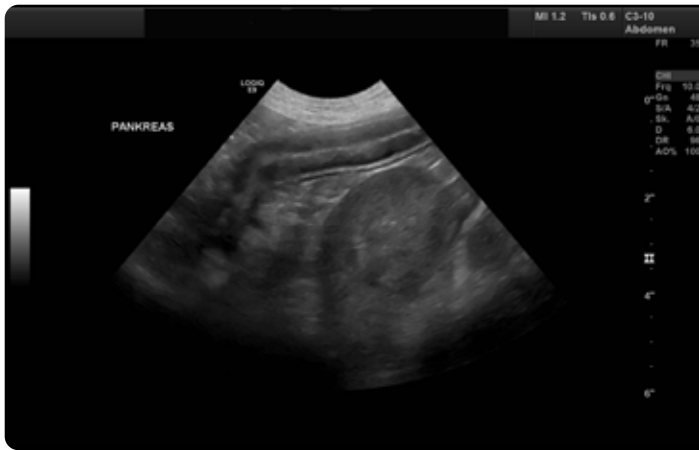


Abb. 2: Sonographiebild der Pankreasregion und des Duodenalschenkels: Der Duodenalschenkel des Pankreas zeigt dezente Veränderungen. Das peripankreatische Gewebe ist hyperechogen und das Pankreas dezent verbreitert. Das Duodenum ist von physiologischer Dicke und Schichtung.



Abb. 3: Sonographiebild der rechten Nebenniere: Der rechte craniale Pol misst 0,92 cm und der caudale Pol 0,85 cm.

Kotuntersuchung:

- **Flotation:** negativ

Abdomen Sonographie:

- **Leber und Gallenblase:** Die Leber ist von physiologischer Größe und Echogenität. Die Gallenblase ist gefüllt. Wandung unauffällig, geringgradig Sludge vorhanden.
- **Milz:** Die Milz ist von physiologischer Größe und homogenem Parenchym.
- **Magen-Darmtrakt:** Der gesamte Magen-Darmtrakt ist von physiologischer Dicke und Schichtung.
- **Pankreas:** Der Duodenalschenkel des Pankreas zeigt dezente Veränderungen. Das peripankreatische Gewebe ist hyperechogen und das Pankreas dezent verbreitert. (Abb. 2)
- **Nebennieren:** beidseitig leicht vergrößert bei physiologischer Form. Links maximale Breite am cranialen Pol 0,8 cm und am caudalen Pol 0,9 cm. Der rechte craniale Pol misst 0,92 cm und der caudale Pol 0,85 cm. (Abb.3)
- **Nieren und Harnblase:** Die Nieren weisen dezente alterstypische Veränderungen auf wie eine reduzierte Mark-Rindenabgrenzbarkeit. Die Größe ist physiologisch. Die Harnblase ist gefüllt, der Inhalt ist anechogen.
- **Darmlymphknoten:** sind physiologisch.

Aufgrund der klinischen Symptome und ultrasonographischen Veränderungen wurde ein **hypophysäres Cushing-Syndrom** vermutet. Der Vorbericht sprach für eine **begleitende chronische Enteropathie**. Die sonographischen Veränderungen des Pankreas und die leicht erhöhte cPLI wurden zunächst dem Hyperadrenokortizismus zugeschrieben, da klinische Hinweise auf eine Pankreatitis fehlten.

Hyperadrenokortizismus und Adrenomegalie

Klinisch zeigte Juno Symptome eines Hyperadrenokortizismus. Labordiagnostisch bestand **keine erhöhte Alkalische Phosphatase (AP)** – diese ist aber bei ca. **10 % der Hunde** nicht vorhanden.

Ca. **50 %** der betroffenen Hunde zeigen eine **Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT)**. Diese kann aber auch als Folge der chronischen Enteropathie gewertet werden. Ein primäres hepatisches Problem war aufgrund der geringen Erhöhung nicht wahrscheinlich.

Die Diagnose eines Hyperadrenokortizismus sollte durch einen **Funktionstest** gestellt werden. Bei Juno wurden die **UCCs** einmalig ermittelt. Um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden, sollte der Urin **mindestens 2 Tage nach einem Tierarztbesuch zu Hause gesammelt** werden. Es sollte **Morgenurin von 2-3 aufeinander folgenden Tagen** gesammelt und **einzel analysiert** werden. Morgenurin ist zu bevorzugen. UCCs werden eher als „Vorab-Test“ angesehen, um im positiven Fall einen Hyperadrenokortizismus weiter abzuklären. Der Wert hätte auch aufgrund der Enteropathie erhöht gewesen sein können.

Ein **weiterer Funktionstest** wie ein **Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest** war anzuraten. Gleichförmige Nebennieren sprechen bei einem Hyperadrenokortizismus für eine hypophysäre Krankheitsursache. Zur Bewertung der Größe eignet sich die Bestimmung der maximalen Breite. Für einen Hund von Juno's Größe sind die Nebennieren als vergrößert anzusehen.

Eine Publikation sieht für **Hunde leichter als 12 kg** eine **maximale Breite der Nebennieren von bis zu 0,62 cm als normal an** und für **schwerere Hunde von bis zu 0,72 cm**.

Da es unter der **Therapie mit Trilostan** zu einer **Größenzunahme der Nebennieren** kommen kann, wird die sonographische Beurteilung vor Beginn der Therapie empfohlen. Da Juno Trilostan nur über einen sehr begrenzten Zeitraum hinweg erhalten hat, ist eine Beeinflussung der Größe durch die Therapie eher unwahrscheinlich.

Hyperadrenokortizismus und Vorliegen von entzündlichen Begleiterkrankungen

Die Behandlung eines Patienten mit Hyperadrenokortizismus und **chronisch-entzündlichen Erkrankungen** wie einer **chronischen Enteropathie** oder **Allergie** kann sehr anspruchsvoll und komplex sein.

Solange der **Hyperadrenokortizismus nicht therapiert** ist und ein **Hypercortisolismus** besteht, ist die **Begleiterkrankung oft besser unter Kontrolle zu halten**, da der erhöhte Cortisolspiegel die Entzündungskaskade hemmt.

Sobald die **Cortisolkonzentration** durch eine **Therapie des Hyperadrenokortizismus sinkt**, tritt die Entzündung oder Allergie wieder deutlich zutage. Oft wird ein solches Szenario **fälschlicherweise als Unverträglichkeit von Trilostan (Vetoryl®)** interpretiert. Dabei ist nicht das Trilostan (Vetoryl®) für die Veränderungen verantwortlich, sondern die **fallende Cortisolkonzentration**. Bei Verdacht auf eine Begleiterkrankung sollte diese so gut wie möglich abgeklärt und eine zielgerichtete Therapie eingeleitet werden – bei schweren Begleiterkrankungen auch vor der Diagnose und Therapie des Hyperadrenokortizismus.

Chronische Enteropathie

Chronische Enteropathie beim Hund beschreibt eine Gruppe von Erkrankungen, die durch **chronische persistierende oder rezidivierende gastrointestinale Symptome** gekennzeichnet sind.

Die klinische Diagnose der chronischen Enteropathie basiert auf dem **Ausschluss anderer, v.a. extragastrointestinalen Ursachen** wie eine exokrine Pankreasinsuffizienz, Neoplasien, Darmparasiten, Hypoadrenokortizismus sowie Leber- und Nierenerkrankungen. **Erniedrigung von Serum-Cobalamin** oder **Folsäure** kann helfen, die Darmkrankung besser zu lokalisieren (z.B. Ileum oder Dünndarm).

Insgesamt liegt bei **ca. 75 % der Hunde** eine **futtermittel-responsive Erkrankung** vor. Was bedeutet, dass durch Fütterung einer **Monoprotein-Diät** oder einer **hydrolysierten Diät** eine Verbesserung oder Symptomfreiheit erreicht werden kann. Die Ernährung hat viele direkte Auswirkungen auf den Magen-Darmtrakt, darunter die Modulation der Mikrobiota, die Beeinflussung des Immunsystems, die Regulierung der Genexpression und Epigenetik, die Verbesserung der epithelialen Barrierefunktion und die Beeinflussung der Motilität.

Pankreatopathie

Bei Juno zeigten sich **dezent chronische Veränderungen des Pankreas**, als auch eine **leichte Erhöhung der cPLI**. Dennoch war in diesem Fall von keiner signifikanten Pankreas-Erkrankung auszugehen und die Einschätzung war, dass die cPLI-Konzentration und auch die sonographischen Veränderungen dem Hypercortisolismus zuzuschreiben war.

In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass bei Hunden, die über einen längeren Zeitraum **Prednisolon in immunsuppressiver Dosis** erhielten, ein **Anstieg der cPLI-RNA im Pankreas** getriggert wurde, die zu einem **Anstieg der cPLI-Serumkonzentration** führte. Klinische Anzeichen einer Pankreaserkrankung konnten nicht beobachtet werden.

In einer anderen Untersuchung konnte eine **erhöhte cPLI bei mehr als 1/3 aller Hunde mit Hyperadrenokortizismus** gemessen werden. Eine ähnliche Situation ergibt sich für die **DGGR-Lipase** (1,2-O-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester-Lipase).

In einer anderen Untersuchung konnten bei **40 % der Hunde mit Hyperadrenokortizismus** eine **hyperechogene Pankreas** sonographisch festgestellt werden, das einer vermehrten Fetteinlagerung und Fibrose-Bildung zugeschrieben wurde.



Weiteres Vorgehen:

Bei Juno wurde zuerst eine **Futterumstellung auf eine hydrolysierte Diät** begonnen. Die Futterumstellung sollte 4-6 Wochen durchgeführt und danach der Erfolg re-evaluiert werden. Der Vitamin B12 und Folsäurespiegel waren bei Juno in der Norm. Somit war bei keine Resorptionsstörung im Dünndarm evident.

Das **Darmmikrobiom** wird durch **akute** oder **chronische intestinale Entzündungen** oder durch die Verabreichung von Antibiotika **stark beeinträchtigt**. Es wird angenommen, dass bei Hunden mit chronischen Enteropathien die beschriebene **mikrobielle Dysbiose** eine fortdauernde **Wirkung auf die Schleimhautentzündung** hat. Somit kann der Aufbau des intestinalen Mikrobioms mit **Prä- und Probiotika** unterstützt werden, was bei Juno zusätzlich zum Futter empfohlen wurde.

Eine weitere Möglichkeit zur Unterstützung des intestinalen Mikrobioms ist die **fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT)**. Diese beschreibt die Übertragung von Kot eines spezifischen gesunden Spenders in den Darm eines erkrankten Empfängers mit dem Ziel, das Darmmikrobiom des Empfängers zu modulieren. Das Verfahren kann über einen **Einlauf** oder durch die Einnahme von **oralen Kapseln** durchgeführt werden. Eine **Zunahme der Vielfalt im Mikrobiom** und eine **Verschiebung des Mikrobioms** des Empfänger-Individuums hin zu denen des gesunden Spenders werden als wesentliche Vorteile von FMT auch bei Menschen mit Clostridium-difficile-Infektion und ausgeprägter Dysbiose gesehen.

Die Transplantation der fäkalen Mikrobiota gilt heute als die **Behandlung der Wahl bei intermittierenden chronischen Enteropathien in der Humanmedizin**.

Bei keiner Verbesserung der gastrointestinalen Symptome, durch die oben beschriebenen Maßnahmen, wäre eine **Probenentnahme des Dünndarms** zu diskutieren gewesen, um eine **IBD** zu diagnostizieren.

Vorstellung nach 6 Wochen:

Juno wurde zur Re-Evaluierung der Futterumstellung und weiteren Diagnostik des Hyperadrenokortizismus an der Medizinischen Kleintierklinik vorgestellt. Die Besitzerin beschrieb eine **deutliche Verbesserung der gastrointestinalen Symptome bis hin zur Symptomfreiheit**. Deshalb wurde angeraten, diese Therapie so weiterzuführen.

Aufgrund der guten Spezifität und Sensitivität wurde ein **Low-Dose-Dexamethason Suppressionstest** zur weiteren Abklärung eines Hyperadrenokortizismus gewählt:

LDDS-Test:

- 0-Cortisol-Wert: 5,7 µg/dl (157 nmol/L)
- 4h-Cortisol-Wert: 1,6 µg/dl (44 nmol/L)
- 8h-Cortisol-Wert: 1,9 µg/dl (52 nmol/L)

Der Verlauf des LDDS-Test zeigte ein „**partial suppression pattern**“, d.h. der 4 Stunden und der 8 Stunden Wert sind teilweise supprimiert, aber der 4 und 8 Stunden Wert **liegen über dem Cut-Off-Wert** (labor-spezifisch hier: 1,4 µg/dl (39 nmol/l)).

Dieser Verlauf sagt aus, dass ein **Hyperadrenokortizismus sehr wahrscheinlich** ist und eine **hypophysäre Ursache** besteht. Der Ultraschall der Nebennieren unterstützte diese Einschätzung.

Da sich die gastrointestinalen Symptome durch die Therapie und Futterumstellung deutlich verbesserten, wurde vorsichtig **Trilostan (Vetoryl®)** eingesetzt. Bei Begleiterkrankungen, die nach Cortisol-Reduktion auftreten könnten, sollte eine **niedrige Startdosis** gewählt und diese dann **schrittweise erhöht** werden.

Aufgrund der vorliegenden chronischen Enteropathie wurde zunächst **Trilostan (Vetoryl®) 10 mg 1x täglich** verschrieben. Da es innerhalb der nächsten Woche zu keinem Auftreten der gastrointestinalen Symptome gekommen war, wurde **Trilostan (Vetoryl®) 10 mg auf 2x täglich** erhöht.

Vorstellung nach weiteren 4 Wochen:

Vier Wochen nach Erhöhung der Trilostan-(Vetoryl®) Dosis auf 2x täglich wurde Juno wieder an der Medizinischen Kleintierklinik vorgestellt. Die Besitzerin berichte von einer **guten Verbesserung der Symptome Polyurie und Polydipsie**. Die gastrointestinalen Symptome waren weiterhin gut kontrolliert, trotz der Therapie mit Trilostan (Vetoryl®).

- **Präpill-Cortisolkonzentration:** 2,1 µg/dl (1,5-5,0 µg/dl)
- **Natrium und Kalium** im Referenzbereich

Fragebogen:

- **Polyurie:** 5*
- **Polydipsie:** 5*
- **Polyphagie:** 4*
- **Urinspezifisches Gewicht:** 1,030
- **Zufriedenheit der Besitzerin:** 5*
- **Klinische Beurteilung:** 5*

*(1-5: 1: schlecht-kontrolliert; 5: gut kontrolliert)

Die Kontrolle der **klinischen Symptome** sind entscheidend bei der Therapiekontrolle. Der **Präpill-Cortisolwert** zeigt an, ob ein Hypocortisolismus auftreten könnte oder die endogene Cortisol-Konzentration ausreichend ist.

Die Therapie blieb somit bei Juno unverändert. Es wurde empfohlen, die **nächste Therapiekontrolle in 4-6 Monaten** durchzuführen. Bei Problemen ist eine frühere Kontrolle anzuraten.

Diskussion:

In einer **Konstellation eines Hyperadrenokortizismus** und einer **chronisch-entzündlichen Erkrankung oder Allergie** ist Vorsicht bei der Therapie geboten. Es ist hilfreich, die Therapie mit **Trilostan (Vetoryl®)** mit einer **tieferen Dosis** zu beginnen und **langsam schrittweise zu erhöhen**.

Juno zeigte anfangs eine sofortige Verschlechterung der gastrointestinalen Symptome mit Beginn der Trilostan-Therapie. Die Symptome verschwanden als das Trilostan abgesetzt wurde. Hier zeigte sich die deutliche **antiinflammatorische Wirkung des Cortisols** auf die Entzündung im Gastrointestinaltrakt..

Erst nach einer **Futterumstellung** und der **Stärkung des intestinalen Mikrobioms** konnte eine **angemessene Einstellung des Hyperadrenokortizismus mit Trilostan (Vetoryl®)** erreicht werden.

Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass dies in Abhängigkeit der Begleiterkrankung nicht immer möglich ist.

In seltenen Fällen kann der **Hyperadrenokortizismus nicht adäquat** oder sogar gar nicht therapiert werden, wenn ein **Hypercortisolismus zur Stabilisierung der Begleiterkrankung** nötig ist.

Diese Situation ist auch aus der Humanmedizin bekannt. Nach der Resolution einer Hypercortisolämie durch eine definitive Therapiemaßnahme (z.B. Adrenalektomie, Hypophysektomie), kann sich das Immunsystem erholen und autoimmune Erkrankungen können sich manifestieren. So traten in einer Untersuchung nach erfolgreicher **Therapie eines**

Cushing-Syndroms, bei 8,3 % der Menschen autoimmune Erkrankungen wie systemischer Lupus erythematosus, rheumatoide Arthritis, autoimmune Thyreoiditis, Psoriasis, Myasthenia gravis und Riesenzell-Arteritis auf.

Als **chronische Enteropathien** werden gastrointestinale Symptome wie Vomitus, Diarrhö, Borborygmus, Gewichtsverlust oder abdominale Dolenz bezeichnet, **die über mindestens 3 Wochen** andauern. Die Diagnose erfordert **Labor- und Kotuntersuchungen** und **bildgebende Diagnostik** zum Ausschluss infektiöser oder mechanisch-obstruktiver gastrointestinaler oder extragastrointestinaler Ursachen. Die Bestimmung der **Cobalamin- und Folsäurekonzentration** im Serum geben zudem Hinweise auf das Vorliegen einer distalen bzw. proximalen Dünndarm-erkrankung. Normale Konzentrationen schließen eine Erkrankung aber nicht aus.

Die chronische Enteropathie beinhaltet die **Futtermittel-responsive (FRE), Antibiotika-responsive (ARE), Immunsuppressiva-responsive (IRE) bzw. -refraktäre und nichtresponsive Enteropathie**, die retrospektiv durch ihr Ansprechen auf empirische Therapieversuche diagnostiziert werden. Eine Sonderstellung nimmt die **Proteinverlust-Enteropathie** ein, die mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Tiere mit **Futtermittel-responsiver Enteropathie** zeigen meist ein **schnelles Ansprechen** und eine gute Langzeitkontrolle der Erkrankung.

Die frühere häufig eingesetzte Bezeichnung „**Inflammatory Bowel Disease**“ (**IBD**) ist **ungenau**, da verschiedene Darm-erkrankungen (FRE, ARE und IRE) mit entzündlichen Veränderungen einhergehen. So kann eine Futtermittel-responsive Enteropathie nicht anhand des Entzündungsbildes einer Darmbiopsie von einer Immunsuppressiva-responsiven Enteropathie abgegrenzt werden.

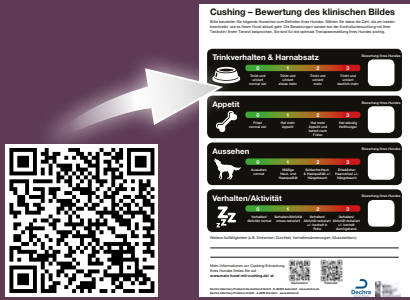
Literatur und Bildrechte liegen bei den Verfasserinnen



Deborah Dobosz



PD Dr. med. vet. Astrid Wehner,
Diplomate ECVIM-CA (Internal Medicine), EBVS® European Veterinary
Specialist in Small Animal Internal Medicine, Fachtierärztin für Innere
Medizin der Kleintiere Medizinische Kleintierklinik, Veterinärstr. 13,
80539 München



Download Fragebogen zur Klinik



Download Fragebogen zur Lebensqualität



Informationen zur Balancierung des intestinalen Mikrobioms



Mehr Informationen zur Diagnose und Therapie des Hyperadrenokortizismus

Alle Services zum **Cushing-Syndrom** und **Vetoryl®** sind auf www.dechra.de/cushings-connect und www.dechra.at/cushings-connect für Sie zusammengefasst.



Deutschland



Österreich

