

Klinische Anwendung einer chemiluminometrischen ACTH-Bestimmung beim caninen Hyperadrenokortizismus

F. K. Zeugswetter¹, M. Pagitz¹, K. Hittmair², I. Schwendenwein³

¹Abteilung Interne Medizin Kleintiere und ²Abteilung Bildgebende Diagnostik, Department für Kleintiere und Pferde und ³Abteilung Laboratoriumsmedizin, Department für Pathobiologie, Veterinärmedizinische Universität Wien

Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurde die diagnostische Aussagekraft der chemiluminometrischen ACTH-Bestimmung zur Differenzierung des hypophysären und adrenalen Hyperadrenokortizismus (HAC) beim Hund untersucht. 49 Hunde mit hypophysärem, 10 Hunde mit adrenalem und 1 Hund mit adrenalem und hypophysärem HAC wurden berücksichtigt. Hunde mit verdächtiger klinischer Symptomatik, bei denen ein HAC ausgeschlossen werden konnte, dienten als Kontrolle (n = 18). Alle Hunde mit Nebennierenrindentumor und 9 Hunde mit hypophysärem HAC hatten ACTH Werte unterhalb der Nachweisgrenze von 2.2 pmol/l (10 pg/ml) Plasma. Bei einem Grenzwert von 2.2 pmol/l betrug die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose eines hypophysären HAC 0.82 (95% CI 0.686–0.914) und 1 (95% CI 0.692–1). Bei 85% der Patienten mit HAC konnte mittels Chemilumineszenzmessung die richtige Diagnose gestellt werden. Da ACTH-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze sowohl beim adrenalen als auch beim hypophysären HAC vorkommen, sind in diesen Fällen weitere Differenzierungstests notwendig.

Schlüsselwörter: Adrenokortikotropes Hormon, Differenzierungstest, Hyperadrenokortizismus, Immulite 2000, Hund

Diagnostic efficacy of plasma ACTH-measurement by a chemiluminometric assay in canine hyperadrenocorticism

This retrospective study was performed to investigate the diagnostic efficacy of the chemiluminometric ACTH-measurement to differentiate between pituitary and adrenal dependent hyperadrenocorticism (HAC) in dogs. 49 dogs with pituitary HAC, 10 dogs with adrenal HAC and 1 dog with a combination of both pathologies were included. Dogs with HAC like symptoms, where HAC had been ruled out, served as controls (n = 18). All dogs with adrenal HAC, as well as 9 dogs with pituitary HAC had an ACTH concentration below the detection limit of 2.2 pmol/l (10 pg/dl) plasma. Using 2.2 pmol/l as a cut-off the sensitivity and specificity to diagnose pituitary HAC was 0.82 (95% CI 0.686–0.914) and 1 (95% CI 0.692–1), respectively. With the help of the chemiluminometric assay, a correct classification was possible in 85% of patients with HAC. As an ACTH-concentration below the detection limit was found in dogs with adrenal as well as pituitary HAC, additional discriminatory tests are necessary in these cases.

Keywords: adrenocorticotrop hormone, diagnostic test, hyperadrenocorticism, Immulite 2000, dog

Einleitung

Der Hyperadrenokortizismus (HAC) ist ein Krankheitsbild hervorgerufen durch chronischen Glukokortikoidexzess und wird in den meisten Fällen durch hormonell aktive Hypophysen- oder Nebennierenrindentumore ausgelöst. Während Tumore der corticotropen Zellen der Pars dista-

lis oder intermedia der Adenohypophyse das Peptidhormon ACTH_{1–39} produzieren und die Nebennierenrinden zur Cortisolsekretion anregen, produzieren Nebennierenridentumore autonom Cortisol und unterdrücken über einen Rückkopplungsmechanismus die ACTH-Sekretion. Im klassischen Fall liegen die ACTH-Konzentrationen beim hypophysären HAC über und beim adrenalen HAC

112 Originalarbeit

unter dem Referenzbereich gesunder Hunde. Verwischt wird diese klare Trennung durch Messungen im Referenzbereich, die bei beiden Formen des HAC beobachtet werden (Reusch und Feldman, 1991; Gould et al., 2001). Trotz dieser Überlappung hat sich die ACTH-Messung als Differenzierungstest durchgesetzt und ist in vielen Kliniken fester Bestandteil der HAC-Diagnostik. Für die ACTH-Messung stehen zahlreiche Immunoassays zur Verfügung, die sich bezüglich der verwendeten Antikörper und deren Markierung unterscheiden. Der seit mehr als 30 Jahren verwendete Radioimmunoassay (RIA, Feldman, 1983, 1985; Peterson et al., 1986; Reusch und Feldman, 1991) wird aufgrund langer Inkubationszeiten und hoher Sicherheitsanforderungen beim Umgang und bei der Entsorgung von radioaktivem Material in der letzten Zeit immer häufiger durch chemiluminometrische Assays ersetzt. Validierte Assays stehen auch für den Hund zur Verfügung (Schwedes und Müller, 2000; Scott-Moncrieff et al., 2003). Im Gegensatz zum traditionellen RIA werden dort zwei Antikörpern gegen die N- und die C-terminalen Regionen des ACTH_{1–39} eingesetzt, wodurch im Blut immer vorhandene ACTH-Vorstufen nicht mitgemessen werden (Bosje et al., 2002). Die daraus resultierenden niedrigeren Messwerte (Scott-Moncrieff et al., 2003) machen die Erstellung spezifischer Grenzwerte notwendig.

Seit der Validierungsstudie von Scott-Moncrieff et al. (2003) wurde eine zusätzliche Arbeit publiziert, in der die diagnostische Aussagekraft der chemiluminometrischen ACTH-Messung bei Hunden mit HAC untersucht wurde (Rodriguez Pineiro et al., 2009). Die ausgezeichneten Ergebnisse dieser Studie, die sich deutlich von den Ergebnissen der Arbeit von Scott-Moncrieff et al. (2003) unterscheiden, waren der Anlass die Diskriminierungsfähigkeit der ACTH-Messung im eigenen Patientengut zu überprüfen.

Das Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung der Sensitivität und Spezifität der chemiluminometrischen ACTH-Bestimmung zur Differenzierung eines hypophysären von einem adrenalen HAC bei Hunden mit gesichertem HAC.

Tiere, Material und Methode

Tiere

Die ACTH-Konzentrationen im Blut der Hunde, die zwischen 2005 und 2009 mit Verdacht auf HAC an der Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellt worden waren und bei denen eine eindeutige Diagnose gestellt werden konnte, wurden retrospektiv ausgewertet. Die Patienten wurden in 4 Gruppen eingeteilt: Hunde mit hypophysärem HAC, Hunde mit adrenalem HAC, Hunde mit adrenalem und hypophysärem HAC und Hunde mit HAC-verdächtiger klinischer Symptomatik, bei denen ein HAC ausgeschlossen wurde.

Diagnose HAC

Der Verdacht eines HAC wurde beim Vorliegen von mindestens zwei typischen klinischen Symptomen oder einem klinischen Symptom in Kombination mit einer erhöhten cortisolinduzierten Alkalischen Phosphatase ausgesprochen. Zur Bestätigung der Diagnose wurde ein Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest (LDDST) mit 0.015 mg/kg Dexamethason (Nycomed, Österreich) intravenös und/oder ein ACTH-Stimulationstest mit 250 µg Tetracosactid (Synacthen®, Novartis Pharma, Österreich) pro Hund intravenös durchgeführt. Die Diagnose HAC wurde bei mindestens einem positiven Test und einer Verbesserung der Symptomatik nach Therapie (Trilostan oder Adrenalektomie) akzeptiert. Es konnten ACTH-Messungen von 78 Hunden mit vermutetem HAC und vollständiger Abklärung ausgewertet werden. Bei 18 Patienten wurde ein HAC mittels negativem ACTH-Stimulationstest und LDDST ausgeschlossen. 60 Hunde wurden positiv auf das Vorliegen eines HAC getestet.

Diagnose hypophysärer HAC

Die Kriterien für die Diagnose eines hypophysären HAC waren ein positiver LDDST mit Suppression unter 50% des Basalwertes 4 oder 8 h nach Dexamethasonapplikation und/oder unter 39 nmol/l nach 4 Stunden und/oder kein Hinweis auf einen Nebennierenrindentumor im Ultraschall oder in der Computertomographie und/oder eine histopathologische Diagnose. Bei 28 Hunden wurde die Diagnose hypophysärer HAC aufgrund einer Suppression im LDDST und der ultrasonographischen Nebennierenuntersuchung gestellt. 21 Patienten zeigten keine Suppression im LDDST und die Diagnose wurde aufgrund einer histopathologischen (n = 4), einer computertomographischen (n = 1, > 1 cm großes Makroadenom der Hypophyse) oder der ultrasonographischen Untersuchung (n = 16) gestellt. Bei 10 der 16 Patienten bei denen die Diagnose hypophysärer HAC allein auf dem Ultraschallbefund beruhte, lag der Unterschied der Breite der linken und der rechten Nebenniere (gerechnet von der schmälere Nebenniere) unter 20%. Der maximale Breitenunterschied der Nebennieren der verbleibenden 6 Hunde war 3.4 mm. Ein maximaler Breitenunterschied von 3.9 mm wurde in der Studie von Barthez et al. (1995) bei Hunden mit hypophysärem HAC gefunden. Insgesamt wurde bei 49 Patienten die Diagnose hypophysärer HAC gestellt.

Diagnose adrenaler HAC

Bei 10 Patienten wurde aufgrund einer deutlichen Vergrößerung und Inhomogenität einer Nebenniere der Verdacht auf einseitige Nebennierenrindenneoplasie (8 rechtsseitig, 2 linksseitig) ausgesprochen. Der mediane Tumordurchmesser betrug 23 mm (Spannweite 16.6 bis 60 mm). Bei 4 Patienten mit infiltrierend wachsenden

Neoplasien wurde eine Adrenalektomie von den Besitzern abgelehnt. Sechs Hunde wurden operiert und die Diagnose histopathologisch bestätigt.

Diagnose hypophysärer und adrenaler HAC

Bei einem Yorkshire Terrier mit massiver beidseitiger Nebennierenvergrößerung (rechts 25, links 27 mm im Durchmesser) wurde post mortem ein beidseitiges Nebennierenrindenadenokarzinom in Kombination mit einem hypophysärem ACTH-produzierenden Mikroadenom diagnostiziert.

ACTH-Bestimmung

Die Blutabnahme zur ACTH-Bestimmung erfolgte zwischen 9 Uhr vormittags bis 14:30 Uhr nachmittags. Das in EDTA-Röhrchen (Vacuette, Greiner bio-one, Österreich) entnommene Blut wurde innerhalb einer halben Stunde zentrifugiert und das Plasma bis zur Messung bei -20°C eingefroren. Auf die Verwendung vorgekühlter Röhrchen oder den Proteinaseinhibitor Aprotinin wurde verzichtet (Hegstad et al., 1990; Scott-Montgriff et al., 1996). Die ACTH-Bestimmung erfolgt mittels chemiluminometrischem Assay (Immulate 1000, Siemens Diagnostics, Österreich). Bei der Methode handelt es sich um einen sequenziellen Zweischritt-Chemilumineszenz-immunometrischen Assay. Die Linearitätsgrenze liegt bei 275 pmol/l, die analytische Sensitivität beträgt 1.98 pmol/l Blutplasma. Aufgrund der verwendeten «Sandwich» Methode ist dieser Assay hoch spezifisch für intaktes ACTH₁₋₃₉ (Diagnostic Products Corporation, 1996; Talbot et al., 2003).

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von SPSS 14.0 für Windows und Analyse-it Version 2.4 (statistics add in soft ware für Microsoft Excel) durchgeführt. Die Daten wurden nach Kolmogorov Smirnow auf Normalverteilung getestet. Aufgrund fehlender Normalverteilung ($Z = 0.583$, $P = 0.885$) wurden nicht-parametrische Tests (Kruskal-Wallis-Test, U-Test nach Mann und Whitney) verwendet und die Daten als Median und Spannweite angegeben. Für die statistische Bearbeitung wurden ACTH-Werte unterhalb der Nachweisgrenze (untere Nachweisgrenze = 2.2 pmol/l) mit 2.18 pmol/l und Werte über der Nachweisgrenze (obere Nachweisgrenze = 275 pmol/l) mit 275.2 pmol/l angegeben. P-Werte < 0.05 wurden als signifikant eingestuft.

Ergebnisse

Die Gruppengrößen, Geschlechterverteilung, Alter, Gewicht und die ACTH-Werte der untersuchten Gruppen sind in Tabelle 1 und Abbildung 1 wiedergegeben. Ins-

gesamt hatten 81.6% der Hunde einen hypophysären, 16.6% einen adrenalen und 1.6% einen adrenalen und hypophysären HAC. Die ACTH-Konzentrationen im Blut von Hunden mit HAC unterschieden sich nicht signifikant von jenen Hunden, bei denen HAC ausgeschlossen werden konnte (Median 2.9 pmol/l, Spannweite $< 2.2 - 13.4$ pmol/l, $Z = -0.927$; $P = 0.354$).

Bei einem Grenzwert von 2.2 pmol/l Blutplasma betrug die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose eines hypophysären HAC bei diesen Hunden 0.82 (95% CI 0.686–0.914) und 1 (95% CI 0.692–1). Hunde mit hypophysärem HAC hatten signifikant höhere ACTH-Werte (Median 4.5 pmol/l, Spannweite $< 2.2 - 22.4$ pmol/l) als Hunde mit adrenalem HAC ($Z = -3.790$; $P < 0.001$). Alle Hunde mit adrenalem HAC und 9 Hunde mit hypophysärem HAC (18% der Hunde mit hypophysärem HAC) hatten ACTH-Werte unterhalb der Nachweisgrenze.

Da weitere Differenzierungstests vor allem bei Hunden ohne Suppression im LDDST notwendig sind, wurde diese Subgruppe genauer untersucht. Bei einem Grenzwert von 2.2 pmol/l Plasma betrug die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose eines hypophysären HAC in dieser Gruppe 0.9 (95% CI 0.683–0.988) und 1 (95% CI 0.692–1). Hunde mit hypophysärem HAC ohne Suppression im LDDST ($n = 20$) hatten signifikant höhere ACTH-Werte (Median 5.6 pmol/l, Spannweite $< 2.2 - 15.6$ pmol/l) als Hunde mit hypophysärem HAC mit Suppression ($n = 28$) im LDDST (Median 4.1 pmol/l, Spannweite $< 2.2 - 22.4$ pmol/l; $Z = -2.131$; $P = 0.033$) und als Hunde mit adrenalem HAC ($Z = -4.094$; $P < 0.001$).

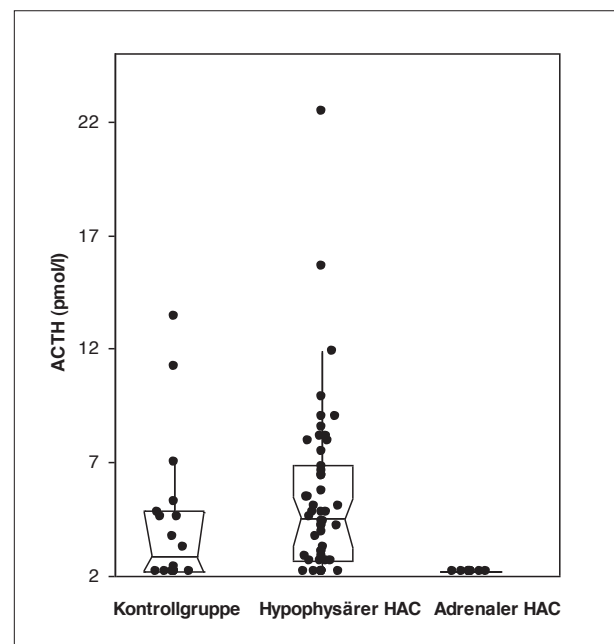


Abbildung 1: Box-Plots der Plasma ACTH-Werte der untersuchten Hunde mit Verdacht auf HAC. Die oberen und unteren Enden der Boxen entsprechen den unteren (25%) und oberen (75%) Quartilen. Die horizontalen Balken entsprechen dem Medianwert.

114 Originalarbeit

Tabelle 1: Merkmale der 4 untersuchten Gruppen. Werte sind als Median und Spannweite angegeben. HAC = Hyperadrenokortizismus, m = männlich, w = weiblich, k = kastriert, 1 = konventionelle Einheit, 2 = SI-Einheit, * = signifikanter Unterschied zu den anderen Gruppen ($P < 0.05$).

Diagnose	Anzahl	Geschlecht m / mk / w / wk	Alter Jahre	Gewicht kg	1 pg/dl	2 pmol/l
Kontrolle / HAC ausgeschlossen	18	4 / 5 / 2 / 7	12.4 (8–16.3)	9.5 (2–25)	13.0 (< 10–61)	2.86 (< 2.2–13.42)
Hypophysärer HAC	49	12 / 9 / 9 / 19	11.1 (5–16.3)	15.3 (3–54)	19.0 (< 10–102)	4.51 (< 2.2–22.44)
Adrenaler HAC	10	1 / 1 / 1 / 7	10.0 (8–13.7)	15.5 (6–34)	alle < 10*	alle < 2.2*
Hypophysärer und adrenaler HAC	1	1 / 0 / 0 / 0	14.1	7	12	2.64

Diskussion

Der spontane HAC ist eine häufige endokrine Erkrankung beim Hund und basiert in 80–85% der Fälle auf hormonell aktive Hypophysentumore. Deutlich seltener sind Nebennierenrindentumore (Peterson, 2007), die ausnahmsweise beidseitig (Ford et al., 1993) oder in Kombination mit Hypophysentumoren (Greco et al., 1999) auftreten können. Zu den Raritäten zählen der ektope und der fütterungsabhängige HAC (Galac et al., 2005; Galac et al., 2008). Aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Optionen sind nach der Diagnose eines HAC weitere Tests zur Unterscheidung zwischen hypophysärem und adrenalem HAC notwendig (Feldman und Nelson, 2004). Eine Möglichkeit ist die ACTH-Messung. Aufgrund der Labilität dieses Peptidhormons mit raschem proteolytischen Zerfall müssen die Proben eingefroren oder unter Zugabe des Proteinaseinhibitors Aprotinin versendet werden (Kemppainen et al., 1994). Da die Aprotininzugabe die chemiluminometrische Messung stört und zu falsch niedrigen Messwerten führt (Scott-Moncrieff et al., 1996), wurde in der vorliegenden Arbeit darauf verzichtet. Die Proben wurden unverzüglich bearbeitet und wenn nötig bis zur Analyse eingefroren. Die Labilität des Hormons und die erforderlichen besonderen Konservierungsmaßnahmen limitieren möglicherweise die Anwendbarkeit des Tests in der Praxis.

Die Tatsache, dass beim chemiluminometrischen Assay aufgrund der verwendeten Antikörper nur intaktes ACTH_{1–39} gemessen wird, erklärt die hier und in anderen Studien (Scott-Moncrieff et al., 2003; Rodriguez Pineiro et al., 2009) festgestellten, im Vergleich zum RIA auffallend niedrigeren ACTH-Werte. Im Gegensatz zum RIA mit dem bei 85–90% der Hunde mit hypophysärem HAC Werte über 9.9 pmol/l (45 pg/ml) Plasma gemessen werden (Feldman, 1983, 1985; Reusch und Feldman, 1991; Feldman und Nelson, 2004), waren derart hohe Werte in der vorliegenden Studie selten. Eine mögliche Ursache ist, dass beim RIA in Abhängigkeit vom verwendeten Antikörper auch ACTH-Vorstufen wie pro-ACTH oder Proopiomelanocortin (POMC) oder Spaltpro-

dukte mitgemessen werden (Bosje et al., 2002; Talbot et al., 2003). Da diese biologisch aktiv sein können (White und Gibson, 1998), ist dies kein Nachteil, erklärt aber die deutlichen Unterschiede zwischen den Messsystemen. Auffällig ist auch die grosse Anzahl von Hunden mit hypophysärem HAC mit Messungen unterhalb der 2.2 pmol/l (10 pg/ml) Nachweisgrenze. Der Anteil lag in dieser Studie mit 18.4% zwischen den 5.5% von Rodriguez Pineiro et al. (2009) und den 36.5% von Scott-Moncrieff et al. (1996). Mit dem RIA sind Werte unter 2.2 pmol/l Plasma selten und sprechen in der Regel für einen adrenalen HAC (Feldman und Nelson, 2004). Falsch niedrige Messungen aufgrund eines proteolytischen Zerfalls halten wir aufgrund der raschen Probenbearbeitung für unwahrscheinlich. Möglicherweise handelt es sich bei den Hunden mit nicht nachweisbaren ACTH-Konzentrationen ohne Hinweis auf einen Nebennierenrindentumor um eine Subgruppe von Patienten, bei denen biologisch aktive Vorstufen wie POMC oder pro-ACTH ausgeschieden werden und intaktes ACTH eine untergeordnete Rolle spielt. Dieses Phänomen wurde vor allem beim ektope HAC des Menschen beschrieben (Stewart et al., 1994; Oliver et al., 2003). Andere Erklärungen wären eine unter der Nachweisgrenze fluktuierende ACTH-Sekretion, Interferenzen der Antikörper mit Spaltprodukten, eine pathologische Sensitivität der Nebennierenrinde auf endogene Liganden wie das glukoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP, Galac et al., 2008) oder das Vorliegen eines sehr kleinen im Ultraschall nicht sichtbaren Nebennierenridentumors.

Die Sensitivität der ACTH-Messung zur Diagnose eines hypophysären HAC lag mit 0.82 weit unter der von Rodriguez Pineiro et al. (2009) ermittelten, aber deutlich über der des belastenden High-Dose-Dexamethason-Suppressionstests (0.75, Feldman et al., 1996). Bessere Ergebnisse (Sensitivität 0.90) wurden erzielt, wenn Dexamethason-resistente Hunde, die klassische Zielgruppe der ACTH-Messung untersucht wurden. Eine mögliche Erklärung wäre das gehäufte Auftreten von Makroadenomen in dieser Gruppe. Sowohl fehlende Suppression (Reusch et al., 2001), als auch erhöhte ACTH-Werte (Kipperman et

al., 1992) wurden mit Makroadenomen assoziiert. Fünf der Dexamethason-resistenten Hunde (24%) hatten ein histopathologisch (n = 4) oder mittels CT (n = 1) bestätigtes Makroadenom.

Bei nicht nachweisbarem ACTH und fehlender Suppression im LDDST Test sollten weiterer Differenzierungstests durchgeführt werden. Dazu zählen der High-Dose-Dexamethason-Suppressionstest, die ultrasonographische Untersuchung, die CT- und MRT-Untersuchung oder der erst kürzlich beschriebene Desmopressin-Stimulationstest (Zeugswetter et al., 2008). Besonders hilfreich ist die ultrasonographische Untersuchung, die im Falle eines Nebennierenrindentumors auch die Seite der Erkrankung und infiltratives Wachstum aufzeigt.

Application clinique d'une mesure de l'ACTH par chimioluminescence dans l'hyperadrenocorticisme canin

Dans cette étude rétrospective, on examine la valeur diagnostique de la mesure de l'ACTH par chimioluminescence en vue de différencier l'hyperadrenocorticisme (HAC) hypophysaire et surrénal. 49 chiens souffrant d'HAC hypophysaire, 10 chiens souffrant d'HAC surrénal, et 1 chien atteint d'HAC hypophysaire et surrénal ont été pris en considération. 18 chiens avec des symptômes cliniques suspect, chez lesquels un HAC avait pu être exclu, ont servi de contrôle. Tous les chiens présentant une tumeur du cortex surrénal, ainsi que 9 chiens souffrant d'HAC hypophysaire présentait des valeurs d'ACTH inférieures à la limite de détection, de 2.2 pmol/l (10 pg/ml de plasma). Avec cette limite de détection de 2.2 pmol/l, la sensibilité et la spécificité pour un diagnostic d'HAC hypophysaire sont de 0.82 (95% CI 0.686–0.914) et de 1 (95% CI 0.692–1). Chez 85% des patients souffrant d'HAC, le diagnostic exact a pu être posé au moyen d'une mesure par chimioluminescence. Comme des concentrations d'ACTH inférieures au seuil de détection surviennent aussi bien dans les HAC hypophysaires que surrénaux, d'autres tests de différenciation sont nécessaires dans ces cas.

Alle Hunde mit ACTH-Werten über 2.2 pmol/l (10 pg/ml) Plasma hatten einen hypophysären HAC. Der Test kann somit zur Verifizierung eines hypophysären HAC bei Hunden mit diagnostiziertem HAC empfohlen werden. Wie ein Patient mit der seltenen Kombination aus hypophysärem und adrenalem HAC aber zeigt, unterstützt ein messbares ACTH zwar die Diagnose eines hypophysären HAC, kann aber einen gleichzeitig bestehenden Nebennierenrindentumor nicht ausschließen. Zusammenfassend, konnte mittels Chemilumineszenzmessung bei 85% der Patienten mit bestätigtem HAC eine richtige Diagnose gestellt werden. Bei Messwerten unterhalb der Nachweisgrenze sind anders als unter Verwendung des traditionellen RIA, weitere Differenzierungstests notwendig.

Applicazione clinica di una determinazione chemiluminometrica di ACTH nell'iperadrenocorticisme del cane

In questo studio retrospettivo, è stato studiato il valore diagnostico per la determinazione chimiluminometrica dell'ACTH per differenziare dell'iperadrenocorticisme (HAC) ipofisario e adrenale nel cane. Si sono considerati 48 cani con HAC ipofisario, 10 con adrenale e 1 cane con adrenale e ipofisario. I cani con sintomi clinici sospetti, nei quali si poteva escludere un HAC, sono serviti da controllo (n = 18). Da tutti i cani con tumore corticale surrenale e 9 cani con HAC ipofisario si ottenevano nel plasma valori di ACTH sotto il limite di rilevabilità di 2.2 pmol/l (10 pg/ml). Con un valore limite di 2.2 pmol/l, la sensibilità e la specificità per la diagnosi di un HAC ipofisario ammontava a 0.82 (IC 95% 0.686–0.914) e 1 (95% CI 0.692–1). Utilizzando la misura della chemiluminescenza la diagnosi portata era corretta nell'85% dei pazienti affetti da HAC. Nel caso di concentrazioni di ACTH inferiori al limite di rilevazione sia nei casi di HAC adrenale che ipofisario, sono necessari test ulteriori per la differenziazione.

Literatur

Barthez P.Y., Nyland T.G., Feldman E.C.: Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1995, 207: 1180–1183.

Bosje J.T., Rijnberk A., Mol J.A., Voorhout G., Kooistra H.S.: Plasma concentrations of ACTH precursors correlate with pituitary size and resistance to dexamethasone in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Dom. Anim. Endocrinol. 2002, 22: 201–210.

Diagnostic Products Corporation. Immulite® ACTH Technical Bulletin 29, Los Angeles, CA: Diagnostic Products Corporation; April 1996.

Feldman E.C.: Distinguishing dogs with functioning adrenocortical tumors from dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1983, 183: 195–200.

Feldman E.C.: Evaluation of a combined dexamethasone suppression/ACTH stimulation test in dogs with hyperadrenocorticism. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1985, 187: 49–53.

116 Originalarbeit

Feldman E.C., Nelson R.W.: Canine Hyperadrenocorticism (Cushing's Syndrome). In: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Eds. E.C. Feldman and R.W. Nelson, Saunders, St. Louis, 2004, 252–357.

Feldman E.C., Nelson R.W., Feldman M.S.: Use of low- and high-dose dexamethasone tests for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1996, 209: 772–775.

Feldman E.C., Tyrrell J.B., Bohannon N.V.: The synthetic ACTH stimulation test and measurement of endogenous plasma ACTH levels: Useful diagnostic indicators for adrenal disease in dogs. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 1978, 14: 524–531.

Ford S.L., Feldman E.C., Nelson R.W.: Hyperadrenocorticism caused by bilateral adrenocortical neoplasia in dogs: four cases (1983–1988). J. Am. Vet. Med. Assoc. 1993, 202: 789–792.

Galac S., Kars V.J., Voorhout G., Mol J.A., Kooistra H.S.: ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: a case report. Vet. J. 2008, 177: 141–143.

Galac S., Kooistra H., Voorhout G., van den Ingh T., Mol J., van den Berg G., Meij B.: Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. Dom. Anim. Endocrinol. 2005, 28: 338–348.

Gould S.M., Baines E.A., Mannion P.A., Evans H., Herrtage M.E.: Use of endogenous ACTH concentration and adrenal ultrasonography to distinguish the cause of canine hyperadrenocorticism. J. Small Anim. Pract. 2001, 42: 113–121.

Greco D.S., Peterson M.E., Davidson A.P., Feldman E.C., Komurek K.: Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978–1995). J. Am. Vet. Med. Assoc. 1999, 214: 1349–1353.

Hegstad R.L., Johnston S.D., Pasternak D.M.: Effects of sample handling on adrenocorticotropin concentration measured in canine plasma, using a commercially available radioimmunoassay kit. Am. J. Vet. Res. 1990, 51: 1941–1947.

Kemppainen R.J., Clark T.P., Peterson M.E.: Preservative effect of aprotinin on canine plasma immunoreactive adrenocorticotropin concentrations. Dom. Anim. Endocrinol. 1994, 11: 355–362.

Kipperman B.S., Feldman E.C., Dybdal N.O., Nelson R.W.: Pituitary tumor size, neurologic signs, and relation to endocrine test results in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 43 cases (1980–1990). J. Am. Vet. Med. Assoc. 1992, 201: 762–767.

Oliver R.L., Davis J.R.E., White A.: Characterisation of ACTH related peptides in ectopic Cushing's syndrome. Pituitary 2003, 6: 119–126.

Peterson M.E.: Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. Clin. Tech. Small. Anim. Pract. 2007, 22: 2–11.

Peterson M.E., Orth D.N., Halmi N.S., Zielinsky A.C., Davis D.R., Chavez F.T., Drucker W.D.: Plasma immunoreactive pro-

opiomelanocortin peptides and cortisol in normal dogs and dogs with Addison's disease and Cushing's syndrome: basal concentrations. Endocrinol. 1986, 119: 720–730.

Reusch C.E., Feldman E.C.: Canine Hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. Pretreatment evaluation of 41 dogs. J. Vet. Int. Med. 1991, 5: 3–10.

Reusch C., Glaus T., Wess G., Tomsa K., Hörauf A., Stankeova S., Geissbühler U., Kaser-Hotz, B.: Klinische, labordiagnostische und spezielle endokrinologische Untersuchungen bei Hunden mit hypophysärem Cushing-Syndrom: ein Vergleich zwischen Hunden mit Makro- und solchen mit Mikrotumoren. Kleintierpraxis. 2001, 46: 261–270.

Rodriguez Pineiro M.I., Benchekroun G., de Fornel-Thibaud P., Maurey-Guenec C., Garnier F., Rosenberg D.: Accuracy of an adrenocorticotrophic hormone (ACTH) immunoluminometric assay for differentiating ACTH-dependent from ACTH-independent hyperadrenocorticism in dogs. J. Vet. Intern. Med. 2009, 23: 850–855.

Schwedes C., Müller W.: Bestimmung des endogenen ACTH beim Hund. Validierung eines Chemilumineszenz-immunometrischen Assays und präanalytische Stabilisation. Tierärztl. Prax. 2000 28 (K): 65–70.

Scott-Moncrieff J.C., Koshko M.A., Brown J.A., Hill K., Refsal K.R.: Validation of a chemiluminescent enzyme immunometric assay for plasma adrenocorticotrophic hormone in the dog. Vet. Clin. Pathol. 2003, 32: 180–187.

Stewart P.M., Gibson S., Crosby S.R., Penn R., Holder R., Ferry D., Thatcher N., Phillips P., London D.R., White A.: ACTH precursors characterize the ectopic ACTH syndrome. Clin. Endocrinol. 1994, 40: 199–204.

Talbot J.A., Kane J.W., White A.: Analytical and clinical aspects of adrenocorticotrophin determination. Ann. Clin. Biochem. 2003, 40: 453–471.

White A., Gibson S.: ACTH precursors: biological significance and clinical relevance. Clin. Endocrinol. 1998, 48: 251–255.

Zeugswetter F., Hoyer M.T., Pagitz M., Benesch T., Hittmair K.M., Thalhammer J.G.: The desmopressin stimulation test in dogs with Cushing's syndrome. Dom. Anim. Endocrinol. 2008, 34: 254–260.

Korrespondenz

Dr. Florian Zeugswetter
Tel.: +43 (0)1–25077 5137
Fax: +43 (0)1–25077 5190
E-Mail: florian.zeugswetter@vetmeduni.ac.at

Manuskripteingang: 26. März 2010
Angenommen: 16. August 2010