

## Hypoadrenokortizismus – Diagnostische Tipps + Fallstricke



Bildquelle: envatoelements

### Was genau ist Hypoadrenokortizismus? Warum sagt man nicht mehr M. Addison?

Der Begriff M. Addison wird in den aktuellen ALIVE-Leitlinien (ALIVE: Agreeing Language in Veterinary Endocrinology) nicht mehr empfohlen, da er sich lediglich auf den primären Hypoadrenokortizismus bezieht. Die präferierte Bezeichnung Hypoadrenokortizismus (HypoA) beschreibt jegliche Form der Nebennierenrindenunterfunktion. Die Ursachen können sowohl natürlichen als auch iatrogenen Ursprungs und entweder adrenal (primärer HypoA) oder hypophysär (sekundärer HypoA) bedingt sein. Der primäre HypoA wird im klassischen Fall durch einen immunvermittelten Funktionsverlust der Nebennierenrinde ausgelöst. Die Defizienz betrifft in der Regel sowohl die Glukokortikoide (vorrangig Cortisol) als auch die Mineralokortikoide (vorrangig Aldosteron), wobei auch ein isolierter Cortisol-Mangel möglich ist. Im Gegensatz dazu fehlen beim sekundären HypoA die die Nebenniere stimulierenden Hormone (vorrangig ACTH). Dies geht fast immer

mit einer reinen Cortisol-Defizienz einher, da Aldosteron ACTH unabhängig produziert und sezerniert werden kann.

### Wie diagnostiziere ich den Hypoadrenokortizismus?

Die Diagnosestellung besteht aus folgenden Teilen:

- a) Klinischer Verdacht
  - Signalement: Ein HypoA kann in jedem Alter, bei jedem Geschlecht und bei jeder Rasse auftreten. Allerdings sind junge Hunde im Alter von 3-4 Jahren sowie einige Rassen prädisponiert (Tabelle 1). In einigen Studien waren Hündinnen häufiger betroffen, das scheint aber nicht auf alle Rassen zuzutreffen.
  - Klinische Symptome: Die Symptomatik kann sehr variabel sein und der anderer Erkrankungen ähneln, so dass bei fast jedem Vorstellungsgrund auch ein HypoA hinter den Symptomen stecken kann. Unbedingt in die Differentialdiagnosen aufgenommen werden sollte der HypoA jedoch bei Vorliegen von Polyurie/Polydipsie, gastrointestinalen Symptomen und (Leistungs-) Schwäche, insbesondere dann, wenn diese Symptome rezidivierend auftreten und schnell auf Infusionstherapie ansprechen.
- b) Passende Laborveränderungen
  - Hämatologie: Oft geht der Cortisol-Mangel mit einer milden, nicht-regenerativen Anämie einher. Ein spezifischeres Anzeichen ist jedoch das fehlende Stressleukogramm bei einem kritisch kranken Patienten. Insbesondere das Vorhandensein einer Lymphozytose sollte beachtet werden.
  - Klinische Chemie:
    - Veränderungen der Elektrolyte: Hyperkaliämie und Hyponatriämie sind typisch für den HypoA und werden durch den Mangel an Aldosteron ausgelöst. Eine reine Cortisol-Defizienz wird nicht mit einer Hyperkaliämie einhergehen, kann allerdings ebenfalls zu einer Hyponatriämie führen.

**Tabelle 1:** Rasseprädispositionen beim Hund für Hypoadrenokortizismus

| Hunderassen  |  |
|--|--|
| <b>Erbliche Komponente nachgewiesen oder sehr wahrscheinlich</b> | Pudel, Portugiesischer Wasserhund, Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Soft Coated Wheaten Terrier, Bearded Collie |
| <b>Familäres Auftreten</b>                                       | Leonberger, Pomerania  |
| <b>Erhöhtes Risiko</b>   | Deutsche Dogge, West Highland White Terrier, Rottweiler, Pyrenäen Berghund   |
| <b>Reduziertes Risiko</b>  | Golden Retriever, Yorkshire Terrier, Lhasa Apso  |

- **Prärenale Azotämie:** ist eine Folge von reduziertem Blutvolumen und reduziertem glomerulärem Druck aufgrund eines Aldosteron-Defizits. Beim HypoA kann die Azotämie trotz der rein prärenalen Natur ungewöhnlich stark ausgeprägt sein.
  - **Hypoglykämie:** kann durch einen Cortisol-Mangel entstehen.
  - **Hypercalcämie:** Die genaue Pathogenese ist nicht geklärt; oft handelt es sich um eine Erhöhung des Gesamtcalciums, aber auch erhöhte Konzentrationen an ionisiertem Calcium sind möglich.
- **Harnanalyse:** Trotz der prärenalen Azotämie, die normalerweise mit einer Konzentration des Harns einhergehen sollte, kommt es beim HypoA zu einer Reduktion des Urin-spezifischen Gewichts (USG).

#### c) Cortisol-Screening

Bei Verdacht auf HypoA kann die Überprüfung des Serum-Cortisols hilfreich sein. Liegt das Serum-Cortisol über einem vom Labor festgelegten Cut-Off, ist ein HypoA sehr unwahrscheinlich. Dieser Cut-Off wird oft mit 20 ng/ml (2,0 ug/dl, 55 mmol/l) angegeben. Liegt der Wert darunter, muss für die Diagnose HypoA ein bestätigender ACTH-Stimulationstest (kurz ACTH-Stim) durchgeführt werden.

#### d) ACTH-Stim

Der ACTH-Stim ist das für die Diagnose des HypoA notwendige Testverfahren. Im Anschluss an eine erste Blutentnahme (Serum) werden 5 ug/kg Tetracosactid/Cosyntropin injiziert. Die intramuskuläre Injektion ist möglich, im Sinne der Standardisierung des Tests wird jedoch die intravenöse Applikation präferiert. Eine Stunde nach Injektion erfolgt eine zweite Blutentnahme (Serum). In beiden Serum-Proben wird Cortisol bestimmt. Liegen die Cortisol-Werte vor und nach der Injektion im unteren Viertel des Referenzbereiches für Cortisol oder darunter, gilt ein HypoA als bestätigt.

### Das Na/K Verhältnis als Screening Methode

Ein niedriges Na/K-Verhältnis kann hinweisend auf einen HypoA sein. Allerdings ist die Spezifität nicht besonders hoch. Es gibt viele Differentialdiagnosen (Tabelle 2). Erst bei Na/K < 20 ist eine angemessene Spezifität vorhanden.

**Tabelle 2:** Differentialdiagnosen für ein erniedrigtes Na/K-Verhältnis

| Reduziertes Na/K-Verhältnis  |
|--|
| Hypoadrenocortizismus  |
| Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Parasiten (Ancylostoma spp, Trichuris spp)</li> <li>○ Salmonellose</li> <li>○ Parvovirose, Staupe</li> <li>○ Schwere Malabsorption</li> <li>○ Duodenale Perforation</li> <li>○ Magendrehung</li> </ul> |
| Pyometra   |
| Mykotoxine   |
| Leberversagen  |
| Chylothorax  |
| Kongestives Herzversagen   |
| Primäre Polydipsie   |

Es sollte zudem immer bedacht werden, dass ein HypoA nicht in jedem Fall mit einer Hyperkaliämie einhergeht.

### Auch gesunde Hunde können im Cortisol-Screening sehr niedrige Werte zeigen

Aufgrund der pulsatilen Ausschüttung des Cortisols können zu einem beliebigen Zeitpunkt gemessene Werte zufällig niedrig sein. Auch bei gesunden Hunden kann es vorkommen, dass die Serum-Cortisol-Konzentration sogar unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Ein ACTH-Stim ist somit bei Werten unter dem Cut Off in jedem Fall notwendig.

### Weshalb Cortisol zur Messung in ein Labor eingesandt werden sollte

Das ALIVE-Gremium der ESVE (European Society of Veterinary Endocrinology) weist auf die Notwendigkeit der korrekten Testvalidierung und der sicher durchgeführten Qualitätskontrollen bei der Messung von Cortisol hin. Die Messung des Cortisols im Referenzlabor wird daher empfohlen.

### Serum ist das optimale Probenmaterial

Cortisol kann auch aus (Heparin-) Plasma gemessen werden. Im Sinne der Standardisierung von Hormonmessungen sollte jedoch Serum genutzt werden. In jedem Fall muss vermieden werden, verschiedene Probenmaterialien innerhalb eines Funktionstests zu benutzen.

### **Es muss nicht immer „Addison“ sein**

Eine ungenügende Stimulation von Cortisol nach Injektion von Tetracosactid/Cosyntropin bei normaler Nebennierenfunktion kann ihre Ursache in einer fehlerhaften Testdurchführung haben. Weit- aus häufiger ist jedoch eine Glukokortikoid-Vor- behandlung verantwortlich. Schon kleine Mengen, kurzzeitig verabreicht, länger zurückliegend sowie topisch appliziert (inkl. Augentropfen und Ohren- salbe), können einen Einfluss auf die Hypophysen- Nebennieren-Achse haben. Exogen zugeführte Glukokortikoide führen zu einem Feedback an die Hypophyse, die ihre ACTH-Produktion einstellt. Die Nebennieren reagieren sehr sensibel auf diese fehlende endogene ACTH-Stimulation mit einer Atrophie der Nebennierenrinde. Die Zeit, die die Nebennierenrinde zur Erholung benötigt, ist in- dividuell unterschiedlich. Ähnliches gilt auch für Progestagene, die ebenfalls eine glukokortikoide Wirkung haben. Die Anamnese in Bezug auf mög- liche Vorbehandlungen muss daher sehr gewissen- haft erfolgen.

### **Kann man im Notfall Dexamethason geben, wenn gerade kein ACTH-Stim durchgeführt werden kann?**

Dexamethason wird von den weitläufig genutzten Cortisol-Assays nicht detektiert und interferiert damit nicht mit der Messung. Benötigt ein Patient in einer Notfallsituation sofort ein Glukokortikoid noch bevor der ACTH-Stim durchgeführt werden kann, wird daher oft der Einsatz von Dexamethason ange- raten. Der ACTH-Stim muss dann aber im direktem Anschluss erfolgen. Jede zeitliche Verzögerung (u.U. schon wenige Stunden) kann die Beurteilbarkeit des Testergebnisses negativ beeinflussen. Dexamethason beeinflusst die Hypophysen-Nebennieren- Achse wie jedes andere Glukokortikoid.

### **Der mit Glukokortikoiden vorbehandelte Patient**

Bei gesunden Beagles waren die Funktionstests be- reits zwei Wochen nach Absetzen einer dreimona- tigen Prednisolon-Behandlung wieder in der Norm. Beobachtungen anderer Studien haben jedoch Pa- tienten identifiziert, die auch nach relativ geringen Mengen an Glukokortikoiden noch mehrere Wochen nach Absetzen eine subnormale Reaktion auf Tetra- cosactid/Cosyntropin gezeigt haben. Generell wird ein Abstand von 6-8 Wochen zu einer Glukokortiko- id-Gabe empfohlen. Ist dies nicht möglich, können die endogene ACTH- Messung (eACTH) und/oder die Messung der stimulierten Aldosteron-Serumkonzentration in Er- wägung gezogen werden.

### **Wenn sich ein Cortisol-Anstieg stimulieren lässt und es trotzdem ein Hypoadrenokortizismus ist**

Im klassischen Fall wird ein Patient mit HypoA keinerlei Anstieg der Cortisol-Konzentration im Rahmen des ACTH-Stim zeigen. Es ist aber zu be- achten, dass eine gewisse Stimulation von Cortisol durchaus möglich ist. Für die Diagnose HypoA wird für das stimulierte Cortisol als Cut-Off das untere Quartil des Referenzbereiches angegeben (oft 20 ng/ml). Manchmal werden jedoch auch höhere Stimulationswerte gesehen, so dass bei begrün- detem Verdacht ein HypoA nicht in jedem Fall bei Überschreiten des Cut-Offs ausgeschlossen werden sollte.

Des Weiteren ist ein isolierter Aldosteron-Mangel beschrieben, der mit Hyperkaliämie und Hypona- triämie bei physiologischer Cortisol-Stimulierbar- keit einhergeht. Dies beschränkt sich allerdings auf Fallberichte.

### **Vorgehen bei fraglichem Resultat des ACTH Stim**

Es sollte unbedingt die Korrelation mit klinischen Symptomen und labordiagnostischen Veränderun- gen hergestellt werden. Je mehr Hinweise vorliegen, desto eher ist das Ergebnis als passend für einen HypoA zu interpretieren. In jedem Fall müssen die Differentialdiagnosen überprüft werden. Auch soll- ten unbedingt eine sehr genaue Anamnese hinsicht- lich möglicher Vorbehandlung mit Glukokortikoiden des Patienten sowie einer topischen Glucocortico- idtherapie der Personen, die regelmäßig intensiven Umgang mit dem Patienten haben, erfolgen sowie Fehler bei der Testdurchführung ausgeschlossen werden.

Die Messung von **endogenem ACTH** (eACTH) kann die Diagnose des primären HypoA unterstützen. Beim primären HypoA sollte eACTH messbar oder erhöht sein. Bei Vorbehandlung mit Glukokortiko- iden wird kein eACTH ausgeschüttet. Allerdings sind eACTH-Konzentrationen unterhalb der Nachweis- grenze nicht beweisend für einen absoluten eACTH- Mangel und der Test ist somit nur im positiven Fall (eACTH nachweisbar) als Hilfestellung zur Interpre- tation des ACTH-Stim nutzbar.

Dies hat zwei Gründe: Zum einen kann suboptima- les Probenhandling aufgrund der Instabilität des caninen eACTH zu falsch niedrigen Messwerten führen. Zum anderen wird eACTH pulsatil aus der Hypophyse ausgeschüttet. Erfolgt die Blutentnahme zu einem Zeitpunkt, an dem gerade keine Sekretion erfolgt, wird eine niedrige Konzentration vorhanden sein.

**Canines eACTH ist instabil. Für eine zuver- lässige Messung ist abzentrifugiertes und abpipettiertes EDTA-Plasma, das gekühlt im Labor ankommen muss, unabdingbar.**

**Wenn ein ACTH-Stimulationstest nicht durchgeführt werden kann**

Steht ein ACTH-Stim nicht zur Verfügung, kann der Cortisol/eACTH-Quotient eine Hilfestellung geben. Ob er jedoch den ACTH-Stim als diagnostischen Test ablösen kann, bleibt aktuell noch fraglich, auch wenn es Studiendaten gibt, die dies unterstützen. Hier ist dringend zu betonen, dass das EDTA-Plasma für die Bestimmung von eACTH gekühlt eingeschickt werden muss, um Fehlmessungen zu vermeiden.

**Stichwort eunaträmischer/eukalämischer Hypoadrenokortizismus („atypischer“ Addison)**

Das Vorhandensein einer Hyperkaliämie ist ein Anzeichen für das Vorliegen eines Aldosteron-Mangels. Allerdings gibt es Patienten, die keine typischen Elektrolytverschiebungen aufweisen. Der Umkehrschluss, dass bei diesen Patienten in jedem Fall eine isolierte Cortisol-Defizienz bei ausreichender Aldosteron-Produktion vorliegt, ist allerdings nicht zulässig. Auch bei Patienten mit „klassischem“ primären HypoA, bei denen sowohl Cortisol als auch Aldosteron unzureichend produziert werden, können die Elektrolyte unter bestimmten Bedingungen im Referenzbereich bleiben. Eine isolierte Glukokortikoid-Defizienz kann vorkommen, ist aber eher selten. Das Vorhandensein und die Stimulierbarkeit des Aldosterons können anzeigen, ob ein entsprechender, therapeutisch relevanter Mangel vorliegt oder nicht.

**Hypoadrenokortizismus kommt auch bei Katzen vor**

Der HypoA ist, wenn auch selten, bei Katzen beschrieben. Insbesondere werden auffällig oft Katzen der Rasse Britisch Kurzhaar in der Literatur genannt. Die Symptomatik ist ähnlich wie beim Hund. Die Diagnose wird ebenfalls über den ACTH-Stim gestellt. Diagnostische Cut-Offs werden dabei vom Hund extrapoliert.

**Die Laboklin-Parameter und -Profile zur Diagnostik des Hypoadrenokortizismus**

Zusätzlich zu den Einzelmessungen von Cortisol, eACTH und Aldosteron bietet Laboklin die Messung

von Cortisol und Aldosteron im Rahmen des ACTH-Stim, den Cortisol/eACTH-Quotienten sowie hilfreiche Profile an (Tabelle 3).

Das neu zusammengestellte „Addison“-Profil enthält die für ein Screening wichtigen Parameter, wenn ein Verdacht auf HypoA im Raum steht. Da der HypoA gerne mit unspezifischen Magen-Darm-Symptomen einhergeht, ist auch im neuen Darmprofil die Messung des Cortisols neben anderen wichtigen Parametern wie der pankreaspezifischen Lipase (PLI) und der Trypsin-like Immunoreactivity (TLI) enthalten.

*Dr. Jennifer von Luckner*

**Literatur**

<https://www.esve.org/alive/search.aspx>  
 Boretti FS, Meyer F, Burkhardt WA, Riond B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl NS. Evaluation of the cortisol-to-ACTH ratio in dogs with hypoadrenocorticism, dogs with diseases mimicking hypoadrenocorticism and in healthy dogs. J Vet Intern Med. 2015; 29: 1335-41.  
 DeClue, AE, Martin LG, Behrend EN, Cohn LA, Dismukes DI, Lee HP. Cortisol and aldosterone response to various doses of cosyntropin in healthy cats. JAVMA. 2011; 238 (2): 176-182.  
 Guzman RPJ, Bennaim M, Shiel RE, Mooney CT. Diagnosis of canine spontaneous hypoadrenocorticism. Canine Med Gen 2022; 9.  
 Javadi S, Galac S, Boer P, Robben JH, Teske E, Kooistra HS. Aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotrophic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. J Vet Intern Med 2006; 20: 556-61.  
 Lathan P, Scott-Moncioreff JC, Wills RW. Use of the cortisol-to-ACTH ratio for diagnosis of primary hypoadrenocorticism in dogs. J Vet Intern. Med. 2014; 28: 1546-50.  
 Moya MV, Refsal KR, Langlois DK. Investigation of the urine cortisol to creatinine ratio of the diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. J Am Vet Med Assoc. 2022; 13: 1041-1047.  
 Sieber-Ruckstuhl NS, Harburger L, Hofer N, Kümmerle C, Müller C, Riond B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE, Boretti FS. Clinical features and long-term management of cats with primary hypoadrenocorticism using desoxycorticosterone pivalate and prednisolone. J Vet Intern Med. 2023; 37 (2): 420-427.  
 Tardo AM, Galiazzo G, Pietra M, Gaspardo A, Calistri M, Fracassi F. Prospective evaluation of the prevalence of eunatraemic eukalamic hypoadrenocorticism in dogs with chronic gastrointestinal signs and risk of misdiagnosis in dogs with previous glucocorticoid administration. ECVIM 2021. Abstract  
 Wakayama JA, Furrow E, Merkel LK, Armstrong PJ. A retrospective study of dogs with atypical hypoadrenocorticism: a diagnostic cut-off or continuum? J Small Anim Pract. 2017; 58 (7): 365-371.

**Tabelle 3:** Überarbeitete Profile und Parameterkombinationen bei Laboklin, die bei Verdacht auf Hypoadrenokortizismus interessant sind

| Bezeichnung            | Bestimmte Parameter   | Benötigtes Material                          |
|------------------------|---|--|
| ACTH-Stimulationstest  | 2 x Cortisol  | 2 x 0,5 ml Serum                             |
| Addisonprofil          | Cortisol, Kalium, Natrium, Chlorid, Glucose, Albumin, Kreatinin   | 1 ml Serum                                   |
| Cortisol/ACTH-Quotient | eACTH<br>Cortisol   | 1 ml EDTA-Plasma (gekühlt)<br>1 ml Serum     |
| Darmprofil             | Protein, Albumin, Globuline, Alb/Glob-Quotient, Kalium, Natrium, Chlorid, Cortisol, PLI, TLI, Vitamin B12, Folsäure, Blutbild | 1 ml Serum<br>EDTA-Vollblut<br>Blutausstrich |