

# Een onverwachte hypo bij een 13 jaar oude kater.

In Praktijk, juni 2005



## Casus

Pieper was een 13 jaar oude gecastreerde Europese Korthaar kater die in de praktijk werd aangeboden met klachten van vermageren, misselijkheid, braken en sloomheid sinds een paar weken. De kat vertoonde sinds 2 dagen anorexie.

Bij klinisch onderzoek viel op dat de kat een matige turgor had en erg apatisch was. Tijdens buikpalpatie bleek de kat duidelijk pijnlijk in het mesogastrium en was er een strengvormige dikte te voelen.

Gezien de volgende problemen: anorexie, braken, gewichtsverlies en dehydratie, werd besloten het braken als hoofdprobleem uit te werken omdat het gewichtsverlies kan een gevolg zijn van de anorexie waarbij een zeer uitgebreide differentiaal diagnose-lijst hoort. Dehydratie is mogelijk secundair aan het braken. Om metabole oorzaken van braken uit te sluiten werd een klinisch-chemisch en hematologisch bloedonderzoek gedaan om elektrolytveranderingen, nier-en leverfunctie, het bloed glucose gehalte en het witte en rode

bloedbeeld in kaart te brengen. Dit leverde een uremie, hyponatriëmie en leucocytose op (zie tabel 1).

Tabel 1.

	Eenheid	Waarde patient	Normaalwaarden
Ureum	mmol/L	15.5	<12
Kreatinine	umol/L	171	<107
Natrium	mmol/L	131	143-156
Kalium	mmol/L	4.7	3.5-5.2
Glucose	mmol/L	4.7	2.8-7.2
Alkalische Fosfatase	U/L	<50	<82
Hematocriet	L/L	0.33	0.24-0.45
Leucocyten	10 <sup>9</sup> /L	23.9	5-19

Gezien de bevindingen bij de buikpalpatie werd een röntgenfoto van het abdomen genomen. De voorkeur ging uit naar echografisch onderzoek van het abdomen maar aangezien er geen echo apparatuur voor handen was en de eigenaresse niet de mogelijkheid had om naar een radioloog te gaan, werd gekozen voor deze benadering. Röntgenologisch onderzoek van het abdomen liet geen afwijkingen zien.

Als we de klinische symptomen met de resultaten van het bloedonderzoek combineren, is de hyponatriëmie de meest in het oog springende afwijking.

We kunnen de oorzaken van hyponatriëmie in 3 categorieën onderverdelen (zie Figuur 1).

Figuur 1

### **Differentiaal diagnoses hyponatriëmie**

- ***Normale plasma osmolaliteit***
    - hyperlipidemie
  - ***Hoge plasma osmolaliteit***
    - hyperglycemie
    - mannitol
  - ***Lage plasma osmolaliteit***
- ⇒ Overhydratie (ascites/oedeem):
- nefrotisch syndroom
  - congestief hartlijden
  - leverlijden
  - vergevorderd nierfalen (oligurie/anurie)

⇒ Dehydratie:

- verlies via niet-renale route (maagdarmkanaal, peritonitis/pancreatitis, uroabdomen, brandwonden)
- verlies via renale route (hypoadrenocorticisme, diuretica, nierfalen, diabetes mellitus)

⇒ Normale hydratatie:

- SIADH (Syndrome of inappropriate ADH release)
- hypothyreoïdie
- primaire polydipsie
- verkeerde vloeistoftherapie

De eerste categorie vertegenwoordigt patiënten met een normale plasma osmolaliteit waarbij hyperlipidemie een pseudo-hyponatriemie kan veroorzaken bij bepaalde bloedanalyse-apparatuur.

De tweede categorie bevat patiënten met hoge plasma osmolaliteit, echter bloedonderzoek liet geen hyperglycemie zien en de kat had geen mannitol toegediend gekregen.

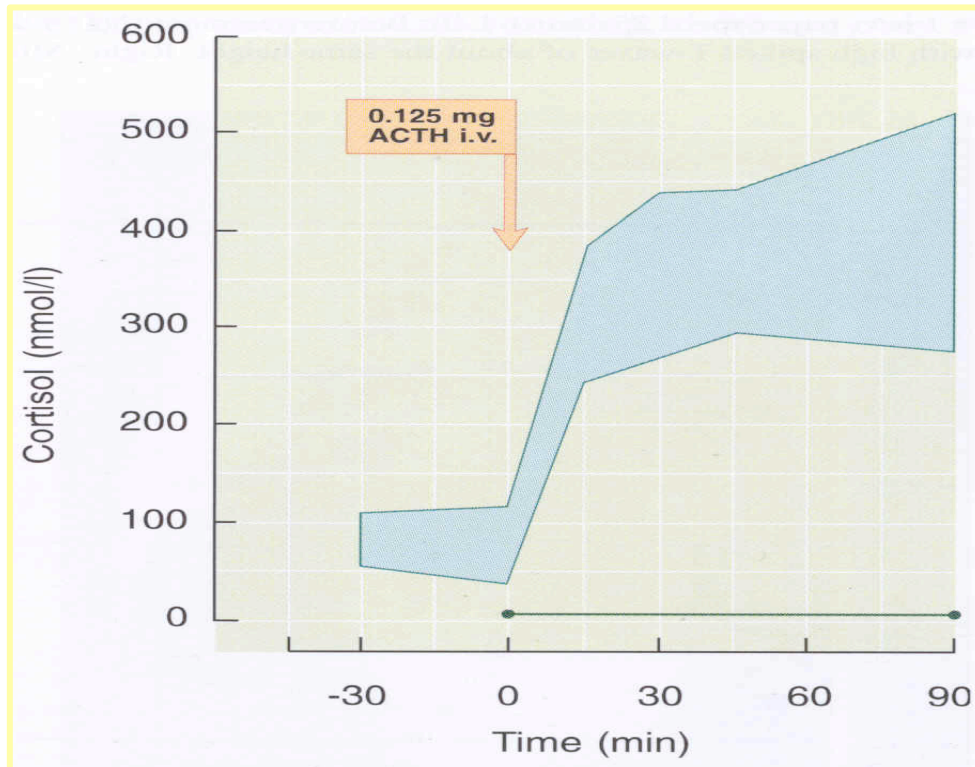
De derde categorie laat patiënten zien met een lage plasma osmolaliteit. Aangezien deze kat geen aanwijzingen had voor oedeem of ascites maar wel gedehydrateerd was, zijn oorzaken uit de tweede groep van deze categorie het meest voor de hand liggend. Vloeistofverlies via brandwonden en ten gevolge van diuretica konden uitgesloten worden bij deze kat.

Vloeistof- en natriumverlies kunnen bij Pieper het gevolg zijn van pancreatitis (buikpijnlijkheid), braken en de ziekte van Addison (hypoadrenocorticisme).

In verband met de mogelijkheid van hypoadrenocorticisme werd een ACTH stimulatietest uitgevoerd (zie Figuur 2).

Voor het begin van de ACTH stimulatietest werd een bloedmonster afgenomen en daarna werd 0.125 ml tetracosactide (Synacthen®) intraveneus toegediend. Negentig minuten later werd een tweede bloedmonster afgenomen. De plasma cortisol concentratie in het eerste bloedmonster was 2 nmol/L, negentig minuten later werd een plasma cortisol concentratie van minder dan 1 nmol/L gemeten. Er was dus sprake van een zeer lage basale plasma cortisol concentratie die niet stimuleerbaar was. Bij een gezonde kat moet een toediening van ACTH zorgen voor een stijging van het plasma cortisol gehalte, waarbij de referentiewaarden liggen tussen 270-520 nmol/L. Er was dus bewijs voor een slecht functionerende bijnierschors.

Figuur 2. Na toediening van synthetisch ACTH op t=0 minuten, treedt er bij een normale kat een forse stijging van de cortisol op binnen 90 minuten. Bij deze patiënt zien we geen stijging van de cortisol na stimulatie met ACTH.



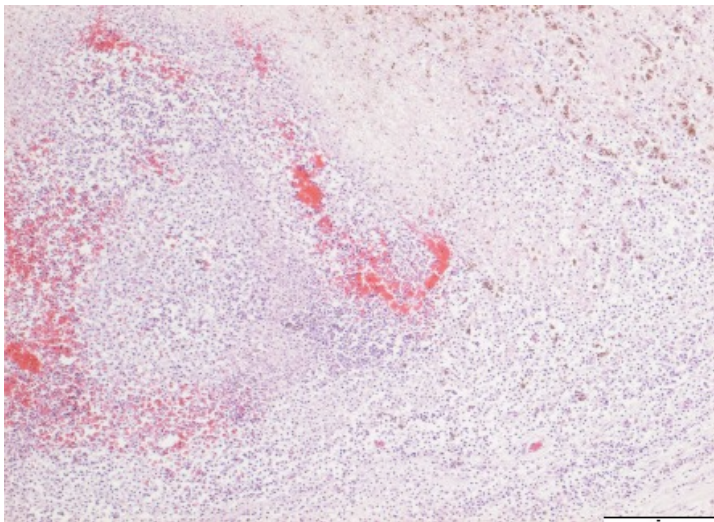
Direct na het uitvoeren van de ACTH-stimulatietest, in afwachting van het resultaat van de test, is begonnen met de Addison therapie. De dehydratie en de hyponatriemie werden hersteld door het geven van een NaCl 0.9% intraveneus infuus. Tevens werd gestart met het toedienen van desoxycorticosteronacetaat (DOCA, 0.1 mg/kg s.c.), welke een mineralocorticoïde werking heeft. Er werd dexamethason (0.2 mg/kg s.c.) toegediend om de glucocorticoïd deficiëntie te verhelpen. Een dag later was de kat zodanig opgeknapt dat we konden overgaan op orale therapie. De orale suppletie therapie bestond uit een mineralocorticoïd (fludrocortison 0.0125 mg/kg over 2dd, per os) en een glucocorticoïd (cortisonacetaat 1 mg/kg over 2dd per os). Er werd gekozen om geen zout toe te voegen daar dit de eetlust van katten kan verminderen.

De kat knapte goed op en ging de volgende dag naar huis. Echter na 2 dagen kwam de eigenaresse terug met haar kat in een zeer slechte toestand. De kat was lethargisch, had gebraakt en was deze keer ook icterisch. De icterus was niet te verklaren vanuit de ziekte van Addison (ondertussen was dit bevestigd door een positieve ACTH stimulatie test) en aangezien de eigenaresse geen verdere diagnostiek wilde werd besloten Pieper te laten inslapen en aan te bieden voor sectie.

Bij histopathologisch onderzoek (Figuur 3) werden tumorhaarden in de nieren, pancreas, lever en beide bijnieren aangetroffen. Het betrof een multicentrisch maligne (epitheliotroof) lymfoom. In de linker bijnier werd slechts een enkele cel met een epitheliale (bijnier) herkomst aangeduid, in de rechter bijnier werden er iets meer cellen met het aspect van bijnierschorsweefsel aangetroffen. De icterus was te verklaren door de diffuse aantasting van de lever.

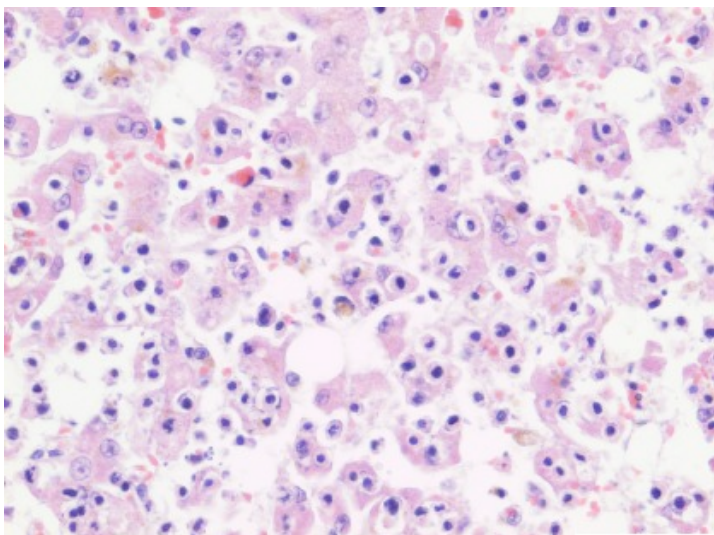
Figuur 3.a.

Bijnier: rechts boven zijn macrofagen te zien met intracytoplasmair pigment wat gevormd wordt door hematoidine kristallen afkomstig van erythrocyten afbraak. Aan de linkerkant van de dia is een duidelijke infiltratie met lymfoblasteren.



Figuur 3.b.

De lever laat emperipolesis zien waarbij tumorcellen worden omgeven door hepatocyten. Daarnaast is er ook necrose te zien.



## **De ziekte van Addison**

We kunnen 2 vormen van hypoadrenocorticisme onderscheiden, deze verschillen niet alleen in pathofysiologisch opzicht maar ook in klinische presentatie.

Primair hypoadrenocorticisme is het gevolg van een destructie van de bijnierschors van beide bijniereën. De destructie moet 90% of meer zijn voordat klinische symptomen optreden.

Secundair hypoadrenocorticisme is het resultaat van een ACTH deficiëntie.

De bijniereën zijn twee boonvormige organen die bestaan uit een medulla en een cortex. De cortex is opgebouwd uit 3 lagen: de buitenste laag is de zona glomerulosa waar voornamelijk mineralocorticoïden worden geproduceerd, de zona fasciculata en reticularis vormen opeenvolgend de binnenste lagen van de bijnierschors en staan in voor de aanmaak van androgenen en glucocorticoïden.

Primair hypoadrenocorticisme of de Ziekte van Addison, vernoemt naar de arts die in 1856 voor het eerst het ziektebeeld beschreef bij humane tuberculose patiënten, veroorzaakt meestal een tekort aan mineralo- én glucocorticoïden. Bij de kat en de hond wordt het meestal veroorzaakt door een immuungemedieerde afbraak van beide bijnierschorsen. Infecties, zoals tuberculose, kunnen ook een destructie geven van het bijnierweefsel. Medicatie, zoals mitotane (Lysodren®), wat gebruikt wordt bij behandeling van de ziekte van Cushing, is een andere oorzaak. En als laatste kan een neoplasie voor een vernietiging van bijnierschorsweefsel zorgen zoals beschreven bij bovenstaande patiënt. Feline Addison ten gevolge van een maligne lymfoom is eerder bij twee katten beschreven in de Verenigde Staten in 1999.

Secundair hypoadrenocorticisme is het gevolg van een ACTH (adrenocorticotroop hormoon) deficiëntie wat resulteert in een glucocorticoïd tekort. De productie van mineralocorticoïden blijft hierbij intact. Grote hypofyse tumoren kunnen zorgen voor multipole hormoon deficiënties. Lange termijn glucocorticoïd toediening geeft een down regulatie van ACTH (via een negatieve feedback van de bijnierschors naar de hypofyse waar ACTH wordt aangemaakt) en zorgt zo voor een atrofie van de bijnierschors (zie figuur 3). Daarom is geleidelijk afbouwen van bv. prednison of dexamethason belangrijk, zodat de ACTH productie weer gestimuleerd wordt door de steeds verminderde toediening van glucocorticoïden.

Hypofysectomie, een therapie bij de ziekte van Cushing, is een derde oorzaak van secundaire hypoadrenocorticisme.

De ziekte van Addison komt niet zo vaak voor bij honden en zelden bij katten. Het is een aandoening die zich meestal manifesteert op jonge tot middelbare leeftijd. Bij de hond wordt het vaker bij teven dan bij reuen gezien, bij de kat is nog niet bekend of er een geslachtsprevalentie is.

Cortisol is het belangrijkste glucocorticoïd wat aangemaakt wordt door de bijnierschors. Het staat onder invloed van ACTH uit de hypofyse. Het is het “stress”hormoon dat wordt aangemaakt tijdens stress situaties en het beschermt het lichaam op dat moment tegen de ongewenste invloeden van bepaalde ontstekingsmediatoren. Een andere belangrijke functie van cortisol is het stimuleren van de gluconeogenese om zo het plasma glucose gehalte op

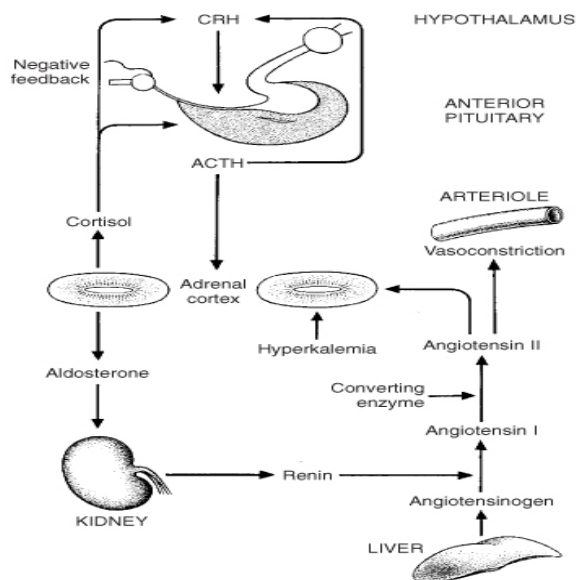
peil te houden. Bij de ziekte van Addison kunnen we dus een hypoglycemie aantreffen. Cortisol stimuleert de erythropoëse, vandaar dat we bij het ontbreken ervan een non-regeneratieve anemie kunnen aantreffen. Deze anemie kan wel gemaskeerd worden door dehydratie. Als laatste zien we bij patiënten met de ziekte van Addison een verminderde eetlust en sloomheid ten gevolge van een cortisol tekort.

Aldosteron is het voornaamste mineralocorticoïd en de produktie ervan staat voornamelijk onder invloed van de plasma kalium concentratie en het renine-angiotensine systeem. ACTH heeft een gering en kortdurend acuut stimulerend effect (figuur 3.).

De functie van aldosteron is het stimuleren van de excretie van kalium en de terugresorptie van natrium. Bij de ziekte van Addison verwachten we dus een hyperkalemie en een hyponatriëmie. Echter, zoals werd beschreven in de casus, hoeft een uitgesproken hyperkalemie niet geval te zijn. Een duidelijke verklaring is hiervoor nog niet geleverd. Kalium is belangrijk voor de spieractiviteit. Een hyperkalemie heeft als gevolg dat een verminderde membraanpotentiala in onder andere de hartspiervezels ontstaat. Daardoor neemt de intensiteit van de actiepotentiala af en wordt de hartcontractie zwakker en langzamer. Een ernstige hyperkalemie kan een bradycardie, arythmieën en uiteindelijk een hartstilstand, als gevolg hebben.

Het andere effect van een aldosterontekort is de verminderde terugresorptie van natrium en daardoor ook van water, hetgeen een hypovolemie als gevolg heeft. Dit leidt uiteindelijk tot een (pre-)renale uremie en kan uiteindelijk leiden tot hypovolemische shock.

Figuur 3. Hypofyse-bijnierschors-axis



Copyright © 2005, 2000, 1995, 1989, 1983, 1975 by Elsevier Inc.

Een combinatie van klinische bevindingen (bijv. dehydratie, bradycardie, sloom, braken en diarree) en resultaten van bloedonderzoek (met in optima forma een hyperkalemie, hyponatriëmie, non-regeneratieve anemie en een pre-renale uremie) kan leiden tot de verdenking op de ziekte van Addison. Een snelle en goede reactie op intraveneuze

vloeistoftherapie kan ons tevens op het goede spoor zetten. De uiteindelijke diagnose wordt geleverd door een positieve ACTH-stimulatie test.

De initiële therapie bestaat uit het opheffen van de uremie en dehydratie door middel van infuustherapie met NaCl 0.9% wat tegelijkertijd zorgt voor een stijging van het plasma natrium gehalte en verdunning van de plasma kalium concentratie. Het parenteraal toedienen van een mineralocorticoïd en een glucocorticoïd, resp. DOCA (desoxycorticosteronacetaat, 0.1 mg/kg 1 dd) en dexamethason (0.2 mg/kg 1dd), gebeurt zolang de patiënt nog niet eet.

Zodra de patiënt verbeterd is en eet, kan overgegaan worden op de orale medicatie: cortisonacetaat (1 mg/kg verdeeld over 2dd PO), fludrocortison (0.0125 mg/kg PO verdeeld over 2dd) en natriumchloride (0.1 g/kg verdeeld over 2-3dd PO, door voer of water).

Als “nood”medicatie, indien de patiënt ziek is of niet meer wil eten, wordt bij voorkeur DOCA en Solu-Cortef® aan de eigenaar meegegeven. Belangrijk ook is de cortisonacetaat dosis te verdubbelen bij stress (pension, trauma, chirurgie). De dosis van de fludrocortison wordt bijgesteld op basis van de plasma concentraties van kalium en natrium. De dosis van de cortisonacetaat wordt beoordeeld aan de hand van het klinische beeld (sloomheid, pu/pd). De prognose bij de ziekte van Addison op basis van een immuungemedieerde ontsteking van de bijnierschors, is goed.

### **Dankwoord**

Met dank aan dhr. Dr. T.S.G.A.M. van den Ingh, afdeling pathologie, voor het leveren van de foto's van de histologische preparaten.

### **Referenties**

1. Ettinger S.J., Textbook of veterinary internal medicine, 2005
2. Behrend E.N., The Veterinary Clinics of North America, sept. 2001
3. Parnell N.K. et al., Journal of American Veterinary Medical Association 183, 1983
4. Rijnberk A., Clinical endocrinology of dogs and cats, 1995