



University of Zurich  
Zurich Open Repository and Archive

Winterthurerstr. 190  
CH-8057 Zurich  
<http://www.zora.uzh.ch>

---

*Year: 2008*

---

## Seltene Endokrinopathien beim Hund

Boretti, F S

Boretti, F S. Seltene Endokrinopathien beim Hund. In: 54. Jahreskongress, Deutsche Gesellschaft für Kleintiermedizin - Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft, Düsseldorf, Deutschland, 25 September 2008 - 28 September 2008.

Postprint available at:  
<http://www.zora.uzh.ch>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich.  
<http://www.zora.uzh.ch>

Originally published at:  
54. Jahreskongress, Deutsche Gesellschaft für Kleintiermedizin - Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft, Düsseldorf, Deutschland, 25 September 2008 - 28 September 2008.

# SELTENE ENDOKRINOPATHIEN BEIM HUND

Felicitas S. Boretti, Klinik für Kleintiermedizin, Vetsuissefakultät Universität Zürich, Zürich, Schweiz.

## Insulinom

### *Aetiologie*

Insulinome sind Betazelltumore des Pankreas. Sie produzieren und sezernieren Insulin autonom und können somit zu schweren Hypoglykämien führen. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben Insulinome meistens bereits Metastasen gebildet. Am häufigsten metastasieren sie in die regionalen Lymphknoten und in die Leber. Gelegentlich sind auch das Duodenum, Mesenterium, Milz, Herz oder Rückenmark mitbetroffen. Metastasen in die Lunge sind sehr selten.

### *Symptome / Klinik*

Insulinome treten *va.* bei mittelalten bis alten Hunden auf (mittleres Alter 10 Jahre). Rassen- oder Geschlechtsprädispositionen sind keine bekannt, jedoch scheinen grossrassige Hunde (Deutscher Schäferhund, Labrador- und Golden Retriever, Irish Setter) häufiger betroffen zu sein.

Die klinischen Symptome sind hauptsächlich auf die Auswirkungen der Hypoglykämie auf das Zentrale Nervensystem (ZNS), die sogenannte Neuroglykopenie, oder auf die Hypoglykämie-induzierte Katecholaminfreisetzung zurückzuführen. Typischerweise zeigen die Tiere Schwäche, Apathie, Desorientierung, Anfälle, Kollaps oder Koma, Muskelzittern, Unruhe und Hecheln. Wie ausgeprägt die Symptome sind, hängt vom Schweregrad sowie von der Dauer der Hypoglykämie ab. Hunde mit chronischer Hypoglykämie können tiefe Blutglukosespiegel (1-2mmol/L) sehr lange symptomlos tolerieren. Werden solche Tiere belastet oder länger gefastet kann es dann sehr plötzlich zu den oben beschriebenen Symptomen kommen. Meistens sind sie allerdings nur für kurze Zeit zu beobachten und selbstlimitierend, da es durch die gegenregulatorischen Mechanismen (z.B. Katecholaminausschüttung) wieder zum Anstieg der Glukose kommt. Bei der klinischen Untersuchung sind Hunde mit Insulinom meist unauffällig. Durch den anabolen Effekt des Insulins können sie adipös sein. Ebenfalls beschrieben sind periphere Polyneuropathien, die sich durch Propriozeptionsdefizite, Hinterhandschwäche, reduzierte Reflexe und Muskelatrophien äussern können.

### *Diagnose*

Ein tiefer Blutglukosespiegel bei einer gleichzeitigen Insulinkonzentration oberhalb des Referenzbereichs kann als beweisend angesehen werden. Definitiv bestätigt wird die Diagnose durch eine histologische, bzw. immunhistologische Untersuchung der

Pankreasmasse. Kann bei starkem klinischen Verdacht eine Hypoglykämie nicht bestätigt werden, empfiehlt es sich, den Hund zu fasten und dabei die Glukose alle ein bis zwei Stunden zu kontrollieren. Die meisten Tiere mit Insulinom entwickeln innerhalb einer 12-stündigen Fastenperiode eine Hypoglykämie. Erst zu diesem Zeitpunkt sollte dann auch das Insulin bestimmt werden.

Bildgebende Verfahren können angewandt werden, um den Tumor bzw. bereits vorhandene Metastasen zu lokalisieren. Mittels ultrasonographischer Untersuchung können möglicherweise grössere Pankreasmassen, vergrösserte fokale Lymphknoten oder Lebermassen dargestellt werden. Allerdings muss man sich bewusst sein, dass diese Untersuchung eine schlechte Sensitivität hat und daher ein Tumor, bzw. dessen Metastasen, verpasst werden können. Gemäss einer neueren Studie und in Anlehnung an die Humanmedizin ist eine Zwei-Phasen-Angio-Computertomographie eine gute und nicht-invasive Methode zur Tumorlokalisation. Eine solche Untersuchung scheint jedoch nur dann sinnvoll, wenn für den Besitzer eine chirurgische Entfernung in Frage kommt.

## **Therapie**

### 1. Notfalltherapie der akuten hypoglykämischen Krise

Die akuten Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel nach Anstrengung oder Aufregung auf. Dem Besitzer wird geraten bei einer hypoglykämischen Krise falls möglich zuckerhaltige Nahrung, z.B. Honig, in das Maul des Tieres zu streichen. Sobald sich das Tier stabilisiert hat, sollte eine kleine Portion eiweissreiches Futter angeboten werden. Wird der Patient mit einem hypoglykämischen Anfall vorgestellt, werden 0.5g/kg Körpergewicht 50%-ige Glukoselösung verdünnt in 0.9%iger NaCl-Lösung im Verhältnis 1:3 intravenös verabreicht. Vorsicht ist geboten, da die Glukoseinfusion zu einer erneuten Insulinausschüttung und somit zu einem „Reboundeffekt“ mit erneuter Hypoglykämie kommt. Falls nötig, kann nach dem Bolus eine 2.5%-5% Glukoseinfusion verabreicht werden. Führt dies immer noch nicht zum gewünschten Erfolg, werden 0.5mg/kg Dexamethason im Dauertropf über 6 Stunden infundiert. In schweren Fällen kann sogar eine Behandlung mit Pentobarbital über mehrere Stunden erforderlich sein, während der die Glukoseinfusion weitergeführt wird, bis die Anfälle sistieren. Es ist nicht das Ziel, den Glukosespiegel in den Normalbereich zu bringen, sondern das Tier so zu stabilisieren, dass es bei Bewusstsein ist und wieder selbständig Futter aufnehmen kann.

### 2. Langzeittherapie

#### **Chirurgische Entfernung des Tumors sowie sichtbarer Metastasen**

Diese gilt nach wie vor als Therapie der Wahl. Ausserdem kann so die Diagnose histologisch bestätigt werden. Postoperative Komplikationen sind Pankreatitis, diabetische Ketoazidosen, verzögerte Wundheilung, Sepsis sowie persistierende postoperative Hypoglykämien.

#### **Medikamentelle Therapie**

Eine präoperative medikamentelle Therapie ist wichtig und allenfalls postoperativ notwendig bei persistierender Hypoglykämie durch nicht-entfernte Metastasen.

Kommt eine chirurgische Entfernung nicht in Frage kann sie alternativ dazu eingesetzt werden. Primäres Ziel ist nicht das Erreichen eines normalen Blutglukosespiegels, sondern die schwere der klinischen Symptome zu reduzieren und eine hypoglykämische Krise zu verhindern. Ein gutes diätetisches Management ist neben der Medikamentenapplikation enorm wichtig. Es wird empfohlen, mehrmals täglich kleine fett- und eiweißhaltige Mahlzeiten zu verabreichen. Komplexe Kohlenhydrate können in der Mahlzeit enthalten sein, jedoch sollte unbedingt auf Einfachzucker verzichtet werden, da diese zu einer vermehrten Insulinsekretion und somit zu einer postprandialen Hypoglykämie führen können. Ausserdem sollten die Hunde möglichst wenig bewegt und jede Anstrengung vermieden werden.

– Glukokortikoid-Therapie

Prednisolon in einer Dosis von 0.5-4 mg/kg pro Tag verteilt auf zweimal täglich ist die einfachste, häufigste und günstigste Therapie. Man sollte mit der niedrigsten Dosierung beginnen und je nach Bedarf langsam die Dosis steigern.

– Diazoxid-Therapie

Diazoxid ist ein Benzothiadiazin-Derivat und hemmt die Insulinsekretion. Ausserdem führt es zu einer vermehrten Glykogenolyse und Glukoneogenese. Die empfohlene Dosierung ist 10-40mg/kg oral, verteilt auf zweimal täglich. Da die Wirkung nicht bei allen Hunden gleich ist, wird empfohlen mit der niedrigen Dosis anzufangen. Auch bei maximaler Dosierung sprechen jedoch nur ca. 70% der Tiere an. Nebenwirkungen wie Speicheln, Erbrechen und Anorexie sind möglich.

– SomatostatinTherapie

Octreotid (Sandostatin®), ein synthetisches langzeitwirkendes Somatostatin-Analog, kann die Insulinsynthese und -sekretion hemmen. Das Ansprechen auf das Medikament ist primär abhängig von der Bindung an Somatostatin-Rezeptoren auf den Tumorzellen und diese scheint v.a. beim Hund sehr variabel zu sein, da nur ein Teil der Tiere auf die Octreotid-Therapie anspricht. Eine Dosierung von 2-4 ug/kg zweimal täglich subkutan verabreicht scheint gut verträglich.

– Streptozocin (STZ; Zanosar®)-Therapie

STZ, ein Nitrosoharnstoff, wird als Chemotherapeutikum eingesetzt und führt zur selektiven Zerstörung der Beta-Zellen. Der Einsatz wird in der Veterinärmedizin kontrovers diskutiert, da das Medikament sehr stark nephrotoxisch ist und ausserdem zu einem iatrogenen Diabetes mellitus führen kann.

### **Prognose**

Die Prognose ist vorsichtig, falls bereits sichtbare Metastasen vorhanden sind, da dies als negativ-prognostischer Faktor gilt. Weitere negativ-prognostische Faktoren sind das Auftreten in jungem Alter sowie postoperative Hypoglykämie. Die mittlere Überlebenszeit nach partieller Pankresektomie wird in älteren Untersuchungen mit 12 bis 14 Monaten, mit einer Spanne von null Tagen bis fünf Jahren angegeben. In einer neueren Studie wird nach chirurgischer Tumorsektion eine mittlere Überlebenszeit von 785 Tagen angegeben; Hunde, die einen Rückfall erlitten und daraufhin mit Prednisolon behandelt wurden zeigten eine Überlebenszeit von 1316 Tagen.

## Phäochromozytom

### *Aetiologie*

Phäochromozytome (PHEO) sind Katecholaminproduzierende Tumore der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks. Sehr häufig werden sie nur zufällig oder sogar erst post mortem diagnostiziert, da ein PHEO differentialdiagnostisch nur selten in Betracht gezogen wird. Sie sind meistens solitär, langsam wachsend und können einen Durchmesser von nur 0.5cm bis über 10cm haben. Nicht selten kommt es durch das Tumorwachstum zur Invasion der Vena cava oder Vena phrenicoabdominalis; Metastasen sind in Leber, Lunge, regionalen Lymphknoten, Milz, Herz, Niere, Pankreas, Knochen aber auch im ZNS beschrieben. Extraadrenale PHEO (Paraganglioma) sind extrem selten.

### *Symptome / Klinik*

PHEO treten v.a. bei älteren Hunden auf (mittleres Alter 11 Jahre). Die klinischen Befunde sind zurückzuführen auf den raumfordernden Prozess durch das Tumorwachstum und lokale Metastasen und/ oder auf die exzessive Katecholaminausschüttung des Tumors. Die häufigsten Symptome sind generalisierte Schwäche und episodischer Kollaps. Weiterhin können die Tiere mit vermehrtem Hecheln, Tachypnoe, Tachykardie, Tachyarrhythmie und schwachem Puls vorgestellt werden. Da die Katecholaminausschüttung nur episodisch erfolgt, kann die klinische Untersuchung völlig unauffällig sein.

### *Diagnose*

Da die Symptome sehr unspezifisch sind und ausserdem hämatologische sowie blutchemische Untersuchungen meist unauffällig sind, wird der klinische Verdacht auf ein PHEO häufig erst dann geäussert, wenn nach ultrasonographischer Untersuchung der Befund einer adrenalen Masse oder Adrenomegalie vorliegt. Ultrasonographisch unauffällige Nebennieren können eine Nebennierenneoplasie keineswegs ausschliessen. Andererseits müssen bei Adrenomegalie (ein- und beidseits) auch andere Differentialdiagnosen, wie Hyperkortisolismus, der mit ähnlichen Symptomen (Hecheln, Hypertension, Schwäche) einhergeht, in Betracht gezogen werden; und nicht jede vergrösserte Nebenniere ist hormonell aktiv. Grundsätzlich können auch beide Krankheiten (Hyperkortisolismus und PHEO) im gleichen Hund vorkommen, was eine diagnostische Herausforderung darstellt. Wiederholte Messungen des Blutdrucks können eine Hypertension erfassen, was ein weiterer Hinweis für das Vorliegen eines PHEO ist, allerdings schliesst ein normaler Blutdruck ein PHEO nicht aus.

Bei starkem klinischem Verdacht auf PHEO kann eine Bestimmung der Urinkatecholamine durchgeführt werden. Bisher liegen erst wenige Informationen beim Hund dazu vor. Nach unseren eigenen Untersuchungen scheint aber der Katecholaminmetabolit Normetanephrin ein guter Parameter zu sein, um die Diagnose zu bestätigen. Die Bestimmung von Adrenalin, Noradrenalin und Metanephrin scheint weniger geeignet.

Eine Aussage über diagnostische Sensitivität und Spezifität ist derzeit zwar nicht möglich, jedoch hatten alle Hunde mit PHEO höhere Urin-Normethanephrin-Konzentrationen als gesunde Hunde. Da die Messungen mittels HPLC erfolgen, sind sie sehr teuer und werden nur von wenigen Labors angeboten. Ausserdem ist zu bemerken, dass die Aufbereitung des Urins relativ aufwendig ist, da der Urin sofort nach Entnahme angesäuert ( $\text{pH} < 2$ ), im Dunkeln und kühl gelagert werden muss.

Da wie bereits erwähnt, der Hyperkortisolismus mit ähnlichen Symptomen einhergehen kann und ausserdem viel häufiger vorkommt beim Hund, empfiehlt es sich, falls möglich, diesen zuerst auszuschliessen. Eine definitive Diagnose jedoch erst durch eine histopathologische Untersuchung möglich der Nebenniere möglich.

### **Therapie**

Die chirurgische Entfernung der Masse ist die Therapie der Wahl. Eine gute präoperative Vorbereitung ist nötig, um das Risiko von schweren hypertensiven Krisen (systolischer Blutdruck  $> 300 \text{ mmHg}$ ) und Tachykardien, die während der Einleitungsphase oder intraoperativ durch Manipulation der Masse auftreten können, zu minimieren. Phenoxybenzamin, ein alpha-adrenerger Blocker, ist das Mittel der Wahl zur medikamentellen Therapie und wird mit einer Anfangsdosierung von  $0.25 \text{ mg/kg}$  zweimal täglich empfohlen. Da mit dieser niedrigen Dosis intraoperative Krisen nicht vermieden werden können, sollte eine langsame Dosissteigerung erfolgen. Sobald Nebenwirkungen auftreten oder wenn eine Konzentration von  $2.5 \text{ mg/kg}$  erreicht ist, darf die Dosis nicht weiter erhöht werden. Bei schweren persistierenden Tachykardien kann zusätzlich mit einem Beta-Blocker begonnen werden. Dieser darf jedoch erst dann eingesetzt werden, wenn der Hund schon einen Alpha-Blocker erhält, da es sonst zu schwerer Hypertonie kommen kann. Der chirurgische Eingriff sollte erst zwei Wochen nach medikamenteller Therapie erfolgen. Trotz Vorbehandlung sind Hunde mit PHEO nicht vor intraoperativen Komplikationen geschützt und müssen daher gut überwacht werden. Auch postoperative Komplikationen (Arrhythmien, Atemnot, Blutungen, Hypertension) sind nicht selten.

Kommt eine Operation nicht in Frage, ist eine medikamentelle Langzeittherapie mit Phenoxybenzamin (kombiniert mit Beta-Blocker) möglich, um die klinischen Symptome der übermässigen Katecholaminausschüttung zu kontrollieren. Mitotan (op`DDD) ist zur Behandlung eines PHEO nicht wirksam.

### **Prognose**

Überlebenszeiten von Hunden nach chirurgischer Entfernung der Nebennierenmasse, die die postoperative Phase überleben, sind mit 2 Monaten bis zu 3 Jahren angegeben (mittlere Überlebenszeit ca. 1 Jahr). Wenn der Tumor klein ist ( $< 3 \text{ cm}$ ), es nicht zur Gefässinvasion gekommen ist und der Hund gut auf die Behandlung mit Phenoxybenzamin anspricht, kann er unter Umständen auch ohne Chirurgie länger als ein Jahr leben, da PHEO nur sehr langsam wachsen.

## Literatur:

Insulin-Secreting Islet Cell Neoplasia. Hess R.S. 2005. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Editos Ettinger S.J and Feldman E.C; 6<sup>th</sup> Edition.

Comparison of Ultrasonography, Computed Tomography, and Single-Photon Emission Computed Tomography for the Detection and Localization of Canine Insulinoma Robben HJ et al. 2005. Journal of Veterinary Internal Medicine. 19: 15-22.

Dual-Phase Computed Tomographic Angiography in three Dogs with Insulinoma. Mai W. and Caceres A.V. 2008 Veterinary Radiology and Ultrasound 49:141-148.

Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma. Polton GA et al. 2007. Journal of Small Animal Practice. 48: 151-156.

Pheochromocytoma. McNiel E., Husbands BD. 2005. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Editos Ettinger S.J and Feldman E.C; 6<sup>th</sup> Edition.

Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). Barthez PY et al. 1997. Journal of Veterinary Internal Medicine; 11: 272-278.

Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in healthy dogs at home and in a hospital environment and in 2 dogs with pheochromocytoma. Kook PH et al. 2006. Journal of Veterinary Internal Medicine; 21:388-93.

Anschrift Verfasser  
Klinik für Kleintiermedizin  
Vetsuissefakultät  
Universität Zürich  
CH-8057 Zürich  
fboretti@vetclinics.unizh.ch