

“Pituitary pars intermedia dysfunction” bij het paard: belangrijke aandachtspunten en recente ontwikkelingen

B. Broux, L. Lefère, G. van Loon

Vakgroep Inwendige Ziekten en Klinische Biologie van de Grote Huisdieren
Faculteit Diergeneeskunde UGent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

barbara.broux@UGent.be

SAMENVATTING

“Pituitary pars intermedia dysfunction” (PPID), vroeger vooral bekend onder de naam “Cushing’s disease”, is een veel voorkomende aandoening bij oudere paarden. Omdat het aantal oudere paarden de laatste decennia stijgt, wordt ook PPID steeds vaker gediagnosticeerd. Recent onderzoek heeft geleid tot nieuwe inzichten in het ontstaan van de ziekte en een verbetering van diagnostische testen en behandelingsmogelijkheden. Dit artikel beschrijft de pathofysiologie en de klinische symptomen, evenals de recentste ontwikkelingen betreffende de diagnose en behandeling van PPID.

INLEIDING

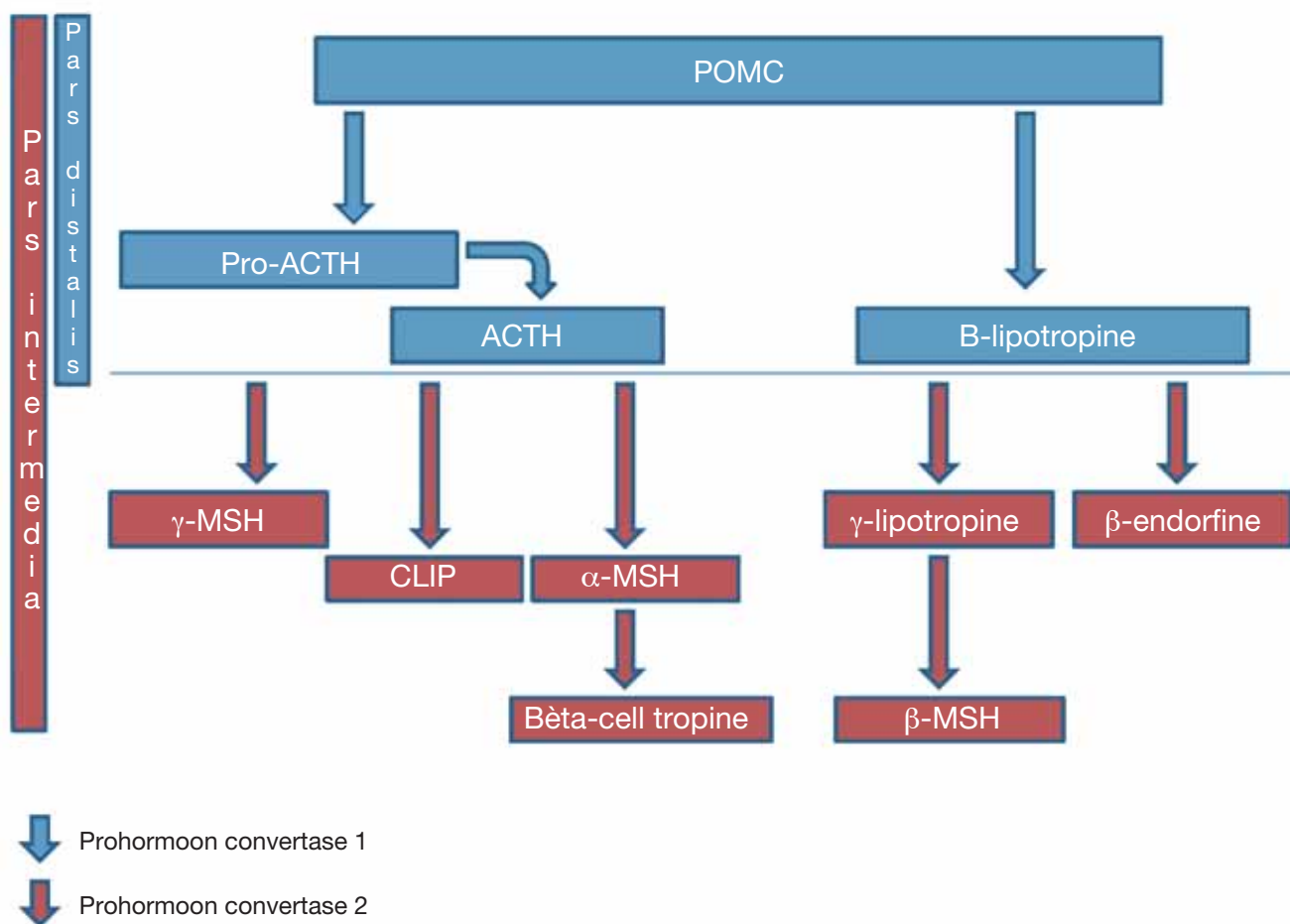
De ziekte van Cushing is een reeds lang bekende aandoening bij oudere paarden. Aangezien de aandoening bij het paard vrijwel uitsluitend veroorzaakt wordt door een afwijking ter hoogte van de pars intermedia van de hypofyse, wordt de aandoening momenteel preferentieel als “pituitary pars intermedia dysfunction” of PPID omschreven. De ziekte of beter gezegd het syndroom van Cushing, kan immers ook veroorzaakt worden door een primaire overproductie van cortisol ter hoogte van de bijnier, door een langdurige behandeling met corticosteroiden, door afwijkingen ter hoogte van de hypothalamus evenals door de productie van adrenocorticotroop hormoon (ACTH) ter hoogte van tumoren buiten de hypofyse, zoals bij sommige longcarcinoma’s.

ANATOMIE EN FYSIOLOGIE VAN DE HYPOFYSE

De hypofyse, ook wel pijnappelklier genaamd, bestaat uit de neurohypofyse en de adenohypofyse. De neurohypofyse controleert vooral de opslag en het vrijgeven van oxytocine en vasopressine. De adenohypofyse bestaat uit de pars tuberalis, de pars intermedia en de pars distalis. De pars tuberalis staat in voor de productie van voortplantingshormonen, onder andere prolactine, onder invloed van melatonine. Belangrijk in de pathogenese van de PPID zijn echter de twee overige lobben: de pars distalis en de pars intermedia. De pars distalis bestaat uit een verzameling neuro-endocriene cellen, i.e. corticotropen, die verschillende hormonen produceren, opslaan en vrijgeven. De activiteit van deze corticotropen wordt gereguleerd vanuit de hypothalamus. De pars intermedia bestaat uit

één enkel type endocriene cellen, de melanotropen. Deze melanotropen produceren pro-opiomelanocortin (POMC) en POMC-afgeleiden en worden geïnhibeerd door dopaminerge neuronenvanuit de hypothalamus (Orth et al., 1982).

Zowel de melanotropen van de pars intermedia als de corticotropen van de pars distalis produceren het hormoon precursorproteïne POMC. Dit precursorproteïne wordt door middel van twee verschillende prohormoon-converterasen (PC) verwerkt tot allerlei kleine actieve peptiden (Figuur 1). Prohormoon-converterase 1 (PC1) geproduceerd zowel in de pars distalis als in de pars intermedia van de hypofyse, staat in voor het splitsen van POMC in β -lipotropine en pro-adrenocorticotroop hormoon (pro-ACTH). Dit pro-ACTH wordt vervolgens door PC1 nog verder verwerkt tot ACTH. ACTH en β -lipotropine worden daarna door prohormoon-converterase 2 (PC2), dat alleen geproduceerd wordt door de pars intermedia, verder verwerkt tot melanocyte-stimulerende hormonen (MSH), β -endorfine, “corticotropin-like intermediate lobe peptide” (CLIP), lipotropinen, en verschillende andere kleine peptiden (Castro en Morrison, 1997; Wilson et al., 1982) (Figuur 1). De eindproducten van POMC zijn zeer divers en pleiotroop in werking. Ze hebben allerlei belangrijke anti-inflammatoire, antipyretische en hormonale eigenschappen. Zo speelt α -MSH een belangrijke rol bij obesitas en ontsteking, zorgt CLIP voor het vrijkomen van insuline uit de pancreas en is β -endorfine een krachtig opioïd-agonist met een belangrijke anti-inflammatoire werking (McFarlane, 2011). Omdat in de pars intermedia het door PC1 gevormde ACTH door PC2 wordt omgezet in kleinere peptiden en aangezien in de pars distalis geen PC2 aanwezig is, is bij het paard nagenoeg al het plasma-ACTH afkomstig uit de pars distalis (Wilson et al., 1982).



Figuur 1. POMC-processing pathway (adapted from: McFarlane, 2011).

De activiteit van de pars intermedia wordt vanuit de hypothalamus geïnhibeerd door dopamine en gestimuleerd door “thyrotropin-releasing hormone” (TRH) (McFarlane et al., 2006; Orth et al., 1982). In aanwezigheid van dopamine is er dus een verminderde POMC-productie evenals een verminderde secretie van POMC-afgeleide peptiden. Belangrijk is dat dopamine PC1 sterker inhibeert dan PC2 (Wilson et al., 1982). Als de inhiberende functie van dopamine wegvalt, zet PC1 meer POMC tot ACTH om dan PC2 kan verwerken, waardoor er dus een overproductie van zowel ACTH als ACTH-afgeleide peptiden ontstaat. Circulerende corticoïden, geproduceerd door de bijnier onder invloed van ACTH, zorgen voor negatieve feedback aan de pars distalis. De pars intermedia wordt echter niet geïnhibeerd, zodat bij ontanding van de pars intermedia, de ACTH-productie niet geremd wordt door de overproductie van bijnierhormonen.

PATHOFYSIOLOGIE

Vroeger dacht men dat PPID een goedaardige tumorale ontanding van de hypofyse was, maar klinische, farmacologische, biochemische en histologische data wijzen nu uit dat PPID een neurodegeneratieve ziekte is van de dopaminerge neuronen die vanuit de

hypothalamus de melanotropen in de pars intermedia van de hypofyse horen te inhiberen (McFarlane, 2007). Schade aan deze neuronen en aldus een verminderde productie van dopamine leiden tot de proliferatie van melanotropen met een chronisch verhoogde productie van POMC en POMC-afgeleiden. De oorzaak van de degeneratieve veranderingen in de neuronen is onbekend maar volgens verschillende recente studies zou oxidatieve stress een belangrijke rol spelen (McFarlane, 2007; McFarlane et al., 2005). Bovendien zou de ziekte belangrijke gelijkenissen vertonen met de ziekte van Parkinson bij de mens en zou PPID bij het paard als diermodel kunnen dienen voor het bestuderen van deze humane ziekte (McFarlane, 2007).

EPIDEMIOLOGIE

PPID komt voornamelijk voor bij oudere paarden. In een studie bij paarden ouder dan 15 jaar testte 15% van de paarden positief voor PPID (McGowan et al., 2007). De gemiddelde leeftijd waarop PPID optreedt, is 18 jaar, maar de ziekte kan ook bij jongere dieren voorkomen. Het jongste bekende paard met PPID is 5 jaar. De ziekte kan bij alle paarden voorkomen, maar pony's en morganpaarden zouden gepredisponeerd zijn. Er is geen geslachtsprevalentie. De laatste decennia wordt er een stijging in de prevalentie van



Figuur 2. Hirsutisme en een ronde hangbuik bij een paard met PPID.

PPID gerapporteerd. Dit is waarschijnlijk het gevolg van een steeds ouder wordende paardenpopulatie in combinatie met een betere diagnostische benadering van de aandoening.

SYMPTOMEN

De exacte pathofysiologie van de typische symptomen van PPID blijft nog grotendeels onbekend.

Hirsutisme treedt op bij 55 tot 80% van de paarden met PPID en is het meest unieke en meest specifieke klinische symptoom van PPID (Figuur 2). Aangetaste paarden hebben lange, dikke, vaak krullende haren en een onvolledig of afwezig ruiproces. Door dit lang haarkleed kunnen paarden met PPID ook overdreven zweeten (hyperhydrosis). Hirsutisme zou een positief voorspellende waarde van 90% hebben voor PPID (Frank et al., 2006).

Een tweede belangrijk symptoom is laminitis. Endocriene stoornissen zijn de belangrijkste oorzaak van laminitis bij het paard en volgens Donaldson et al. (2004) zou tot 70% van de paarden met laminitis positief testen voor PPID. Omdat een tijdige detectie van groot belang is, wordt nu aangeraden om alle paarden met laminitis zonder aanwijsbare oorzaak te testen op PPID. De exacte pathogenese van laminitis bij paarden met PPID is nog niet bekend, maar insulineresistentie zou een belangrijke rol spelen. Er zijn echter nog vele vragen betreffende de relatie tussen PPID en insulineresistente. Enerzijds zou een overproductie van CLIP bij paarden met PPID de pancreas stimuleren tot overproductie van insuline met als gevolg insulineresistentie. Anderzijds veroorzaken vervetting en insulineresistentie chronische ontsteking en mitochondriale afwijkingen die leiden tot oxidatieve schade (McFarlane, 2011). Deze oxidatieve schade zou op haar beurt een rol kunnen spelen in het ontstaan van PPID (McFarlane et al., 2005). Zestig procent van de paarden met PPID lijdt aan insulineresistentie en heeft een chronisch verhoogde insulineconcentratie in het bloed (Keen et al., 2004; Schott et al., 2002; van der Kolk et al., 1995). Recent

onderzoek wijst uit dat hoge serum-insulineconcentraties laminitis kunnen veroorzaken en zelfs het ontstaan ervan kunnen voorspellen (Asplin et al., 2007). Ook een direct cortisolgemedieerd mechanisme zou een rol kunnen spelen in de pathogenese van laminitis bij PPID (Grenager, 2010).

Spieratrofie, voornamelijk in de gluteus- en schouderregio, gewichtsverlies en abnormale vetdistributie (15-30%) zijn andere, veel voorkomende symptomen van PPID (McFarlane, 2011). In het beginstadium van de aandoening wordt bij ongeveer de helft van de paarden met PPID een supraorbitale vetuitpuiling gezien, waarschijnlijk ten gevolge van de herdistributie van lichaamsvet (Figuur 3). Veel paarden met PPID krijgen uiteindelijk door de spieratrofie en abnormale vetafzetting een typisch “pot-bellied” uitzicht, een weinig bespiede schoft- en bilregio, weinig vet rond de ribben en een ronde hangbuik. De histopathologische veranderingen in de geatrofieerde spieren zijn typisch voor glucocorticoïd overschot (Pleasure et al., 1970; Tice en Engel, 1967).

Een ander belangrijk symptoom van PPID is polyurie/polydipsie (30%). De pathogenese van het ontstaan van polyurie/polydipsie bij paarden met PPID is nog onduidelijk, maar men vermoedt dat compressie van de pars nervosa met verminderde excretie van vasopressine en osmotische diurese ten gevolge van hyperglycemie belangrijke factoren zijn (Heinrichs et al., 1990).

Tenslotte lijden paarden met PPID ook aan immunosuppressie en allerlei opportunistische infecties. Veel voorkomende infecties zijn dermatofilose, parodontitis, sinusitis, pneumonie en parasitaire problemen. De oorzaak van deze immunosuppressie ligt bij de overproductie van een aantal immunosuppressieve hormonen, namelijk α -MSH, β -endorfine en cortisol. Daarnaast is er het leeftijdseffect. Ook bij gezonde paarden gaat ouderdom gepaard met een verminderde immuunrespons.

Minder frequente symptomen van PPID zijn gedragsveranderingen, verminderde vruchtbaarheid en neurologische afwijkingen.



Figuur 3. Supraorbitale vetophoping bij een paard met PPID.

DIAGNOSE

PPID kan vermoed worden aan de hand van de anamnese, klinische symptomen en het bloedonderzoek. Routine biochemische of hematologische onderzoeken zijn meestal niet diagnostisch voor PPID. Ze geven echter wel informatie over de algemene gezondheidstoestand van het paard en eventuele PPID-gerelateerde secundaire infecties. De meest voorkomende abnormaliteiten bij paarden met PPID zijn hyperglycemie en gestegen leverenzymen ten gevolge van steroïd-geïnduceerde hepatopathie.

Omdat PPID een traag progressieve ziekte is, met veel variatie in hormoonproductie en allerhande overlappende, synergistische en antagonistische gebeurtenissen, is de vroege diagnose van PPID soms moeilijk. Er zijn ondertussen veel mogelijke testen beschreven, zowel dynamische als basale, elk met hun specifieke voor- en nadelen.

Dynamische testen

Overnacht-dexamethasone-suppressietest (ODST)

Deze test werd lange tijd als gouden standaard aanzien. Nochtans is haar superioriteit boven andere diagnostische testen niet bewezen. De test steunt op het principe dat bij paarden met PPID de cortisolconcentratie niet vermindert na toediening van corticosteroiden omdat de pars intermedia van de hypofyse niet geïnhibeerd wordt door glucocorticoïd feedback. Voor deze test bepaalt men de basale cortisolconcentratie omstreeks 16.00 uur, waarna 40 µg/kg dexamethasone intraveneus wordt toegediend. Achttien tot twintig uur later wordt een tweede bloedstaal genomen. Een serum-cortisolconcentratie van meer dan 1 µg/dl op het tweede staal of weinig tot geen reductie ten opzichte van het eerste staal is indicatief voor PPID. Omdat endogene cortisolproductie onder invloed van verscheidene omgevingsfactoren staat, kunnen valspositieve en valsnegatieve resultaten voorkomen.

TRH-stimulatietest

Zoals eerder besproken worden melanotropen in de pars intermedia van de hypofyse gestimuleerd door TRH. Paarden met PPID vertonen een stijging in plasmacortisol met 30-50% en een stijging in plasma- α -MSH met 400% na injectie van TRH. Bij gezonde paarden is er geen stijging (Beech et al., 2007; Danger et al., 1989). Na het nemen van een basaal cortisolstaal wordt 1mg TRH intraveneus toegediend. Het controlestaal wordt genomen 30-60 minuten later en een stijging van meer dan 30% is indicatief voor PPID. De TRH-stimulatietest is snel en veilig, en kan de dexamethasone-suppressietest vervangen bij paarden met hoefbevangenheid, aangezien de hoge dosis dexamethasone de hoefbevangenheid negatief zou kunnen beïnvloeden. Valspositieve resultaten komen echter vaak voor. Momenteel is TRH niet beschikbaar op de Belgische markt.

Gecombineerde dexamethasonesuppressie/TRH-stimulatietest

De combinatie van de twee voorgaande testen heeft een hogere sensitiviteit en specificiteit dan de testen afzonderlijk, maar vereist verschillende staalnamen verspreid over 24 uur en is soms moeilijk te interpreteren.

Domperidone-responstest

Domperidone is een dopamineantagonist. Paarden met PPID hebben een duidelijke stijging in plasma- ACTH -concentratie omdat de inhiberende invloed van dopamine op de pars intermedia van de hypofyse wegvalt. Bij gezonde paarden wordt ACTH voornamelijk gevormd door de pars distalis van de hypofyse, die niet onder dopaminerge invloed staat. De plasma- ACTH -concentratie mag dus niet stijgen na domperidonetoediening. Na het nemen van een basaal staal, het best 's morgens vroeg, wordt 2,5 tot 3,3 mg/kg domperidone oraal toegediend. Twee uur en vier uur later worden twee controlestalen genomen. Een stijging met meer dan 100% is indicatief voor PPID. Een nadeel van deze test is het peroraal toedienen van domperidone: gastro-intestinale problemen, zoals vertraagde maaglediging of gestoorde absorptie van domperidone, kunnen de test beïnvloeden.

ACTH-stimulatietest

Omdat het toedienen van ACTH leidt tot het vrijkomen van cortisol ter hoogte van de bijnier en deze cortisolproductie gecorreleerd is met de grootte van de bijnier, geven paarden met een bijnierhyperplasie, meer cortisol vrij na ACTH -stimulatie dan gezonde paarden. Bijnierhyperplasie wordt echter slechts bij 30% van de paarden met PPID vastgesteld, waardoor deze test weinig bruikbaar is.

Basale testen

Plasma- ACTH -bepaling

Deze test wordt heden als de meest geschikte screeningtest voor PPID naar voren geschoven. Bij paarden met PPID worden belangrijke hoeveelheden ACTH geproduceerd door de pars intermedia, waardoor de basale plasma- ACTH -concentratie sterk kan verhogen in vergelijking met gezonde paarden. Een bijkomend voordeel van deze test is dat een éénmalige staalname voldoende is. Een zeer belangrijk aspect bij de interpretatie van de resultaten is de seizoensinvloed. Wanneer de daglengte verkort, stijgt de activiteit van de pars intermedia van de hypofyse. Plasmaconcentraties van ACTH en α -MSH zijn bij paarden in het najaar (augustus tot november) duidelijk hoger dan in het voorjaar (Copas en Durham, 2012; McFarlane et al., 2004). Onderzoek toont aan dat bij paarden met PPID de plasma- ACTH -concentratie in

de herfst beduidend stijgt, en zelfs veel sterker dan bij gezonde paarden. Het najaar is dus het meest betrouwbare moment voor een ACTH-bepaling bij verdenking van PPID. Gepubliceerde referentiewaarden zijn van november tot juli 29 pg/ml en van augustus tot oktober 47 pg/ml, maar kunnen verschillen naargelang de verschillende laboratoria (Copas en Durham, 2012). Een recent onderzoek toont aan dat pony's vaak hogere ACTH-waarden hebben dan paarden, maar meer studies zijn nodig om te bepalen of de normaalwaarden moeten aangepast worden voor pony's en ezels (Beech et al., 2009). Een nadeel van deze test is dat verschillende factoren (training, anesthesie, erge pijn of stress) de basale ACTH-concentratie en dus de betrouwbaarheid van de test kunnen beïnvloeden. Om stabiliteitsredenen dient het staal genomen te worden op EDTA, binnen de drie uur gekoeld te worden en zo vlug mogelijk verstuurd te worden naar het labo. Het direct centrifugeren van het staal en het doorsturen van het plasma (indien mogelijk) verbeteren bijkomend de stabiliteit.

Plasma- α -MSHbepaling

De bepaling van plasma- α -MSH, een ander hormoon geproduceerd door de pars intermedia, is veel minder gevoelig voor omgevingsinvloeden dan het plasma-ACTH. Voorlopig is de bepaling van α -MSH nog niet routinematig beschikbaar, maar deze test zou in de toekomst als behoorlijk betrouwbare PPID-test kunnen dienen (McFarlane, 2011). Referentiewaarden voor α -MSH zijn afhankelijk van het gebruikte laboratorium en dienen eveneens aangepast te worden aan het seizoen (Copas en Durham, 2012; McGowan et al., 2013).

Serum-insulineconcentratie

Zestig procent van de paarden met PPID zijn insulineresistent en hebben gestegen plasma-insulineconcentraties (Keen et al., 2004; Schott et al., 2002; van der Kolk et al., 1995). Insuline-release wordt echter door allerlei andere factoren beïnvloed zodat valspositieve en valsnegatieve testen zeer frequent voorkomen. De bruikbaarheid van deze test voor de diagnose van PPID is dus gelimiteerd.

Basale cortisolbepaling en verlies van dagritme in cortisolgehalte

Het bepalen van de basale cortisolhoeveelheid is geen goede test voor PPID omdat het cortisolgehalte in het bloed sterk varieert naargelang het moment van de dag en beïnvloed wordt door allerlei externe factoren. Het opvolgen van verlies van de circadiane-cortisolvariatie doorheen de dag is evenmin een betrouwbare test voor de diagnose van PPID omdat verlies van dit circadianeritme ook ontstaat na algemene ziekte of bij het verouderen.

Urinaire cortisol-creatininebepaling

De bepaling van cortisol en creatinine in de urine werd onderzocht als screeningtest voor PPID (Chandler en Dixon, 2002). De specificiteit en sensitiviteit zijn echter lager dan andere beschikbare testen.

Beeldvorming

Naast deze testen kan men ook gebruik maken van medische beeldvormingstechnieken voor de diagnose van PPID. Recent onderzoek beschrijft hoe contrast magnetic resonance imaging (MRI) de hypofyse zo in beeld kan brengen dat de pars intermedia duidelijk zichtbaar is (Pease et al., 2011; Schott, 2010). Deze techniek is echter duur en geeft geen informatie over het al dan niet functioneel zijn van de gevonden afwijkingen.

Lijkschouwing

Op lijkschouwing van paarden met PPID vindt men een vergrote hypofyse en eventueel secundaire letsels die het gevolg zijn van chronische PPID (laminitis, pneumonie, compressie van andere hersendelen, etc.) (van der Kolk et al., 2004) (Figuur 4). Pars intermedia adenoma's en microadenoma's worden echter ook vaak gevonden bij lijkschouwing van oudere paarden zonder symptomen van PPID. Het belang van deze 'stille' adenoma's is niet bekend.

Uit bovenstaande gegevens kan opgemaakt worden dat de beste screeningtest voor PPID een plasma-ACTH-bepaling is. Geeft deze test geen uitsluitel, dan kan er bijkomend eventueel een dexamethasone-suppressietest of, indien beschikbaar, een TRH-stimulatietest uitgevoerd worden.

BEHANDELING

De behandeling van de ziekte van Cushing bestaat enerzijds uit een medicamenteuze behandeling en anderzijds uit ondersteunende maatregelen.



Figuur 4. Hypofysehyperplasie op lijkschouwing van een paard met PPID.

Het geneesmiddel in de strijd tegen PPID is pergolidemesilaat. Pergolide is een dopamine-receptor-agonist die de productie van POMC ter hoogte van de hypofyse inhibeert. In 2007 werd pergolide van de humane markt gehaald omwille van cardiovasculaire bijwerkingen, ondermeer klepregurgitatie en vegetatieve klepletsels, maar bij paarden werden nog geen hartletsels beschreven. Recent verscheen het product weer op de Belgische markt in een perorale vorm, geregistreerd voor het paard. Er wordt aangeraden om te beginnen met een dagelijkse dosis van 2 μ g/kg en het dier na vier weken te herevalueren op basis van de klinische symptomen en een basale ACTH-bepaling. Indien nodig kan de dosis opgedreven worden (tot maximum 10 μ g/kg) of na verloop van tijd afgebouwd worden. Een studie toonde aan dat van 157 paarden met PPID er na een behandeling met pergolide bij alle paarden na twee maanden een daling van de ACTH-concentratie was. Bij 60% van de paarden was de plasma-ACTH-concentratie zelfs volledig genormaliseerd. Meer dan 85% van de eigenaars zag een duidelijke verbetering van de klinische symptomen, onder andere het opnieuw ruien (Donaldson et al., 2002). Routinematige opvolging met bloedafname voor ACTH-bepaling om de zes maanden, waarvan één keer in de herfst, en indien nodig het aanpassen van de dosis zijn noodzakelijk. Deze medicamenteuze behandeling dient levenslang verdergezet te worden.

Naast pergolidemesilaat kunnen nog enkele andere producten gebruikt worden bij de behandeling van PPID. Cyproheptadine, een serotonine-antagonist met antihistamine- en antimuscarine-effecten, geeft, wanneer het samen met pergolide wordt gebruikt, een extra verbetering van de klinische symptomen. Wanneer het echter alleen wordt gebruikt, zijn de effecten minder duidelijk (Perkins et al., 2002). Een derde product dat soms genoemd wordt voor de behandeling van PPID, is trilostane. Trilostane is een inhibitor van 3 β -hydroxysteroiddehydrogenase, het enzym dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van cortisol uit cholesterol. Na behandeling met trilostane dalen de gehalten cortisol in het bloed opmerkelijk en ziet men een verbetering van de klinische symptomen (McFarlane en Holbrook, 2008). Met deze molecule kan men echter alleen de overproductie van cortisol aanpakken en niet de overproductie van andere hormonale peptiden uit de pars intermedia. De klinische symptomen veroorzaakt door deze hormonale substanties verbeteren dus niet.

Naast deze medicamenteuze behandeling zijn ondersteunende maatregelen van zeer groot belang bij de behandeling van PPID. Een regelmatig tandonderzoek en een goede hoefverzorging, een correct ontwormings- en vaccinatieschema en aangepaste voeding zijn belangrijk in de strijd tegen PPID. Om de nutriënten in het voeder optimaal te kunnen benutten, worden voeders met geëxtrudeerde granen aangeraden. Parasitaire infecties kunnen vroegtijdig opgespoord worden door regelmatig mestonderzoek. Omdat paarden met

PPID vaak problemen hebben met thermoregulatie, dienen zij over vers drinkwater, onderdak en schaduw te beschikken. Indien nodig kunnen de dieren geschoren worden of wordt er een deken voorzien. Paarden met PPID zijn gevoeliger voor allerlei infecties. Daarom dient hun algemene conditie grondig opgevolgd te worden. Zo kunnen secundaire infecties vroegtijdig behandeld worden.

Mits een tijdige detectie, de juiste behandeling en een goede verzorging kunnen paarden met PPID lange tijd symptomeloos blijven.

BESLUIT

In de huidige paardenpopulatie wordt PPID van steeds groter belang. De laatste decennia is er veel vooruitgang geboekt inzake het beter begrijpen, het diagnosticeren en het behandelen van deze aandoening. De belangrijkste symptomen van PPID zijn hirsutisme en laminitis. Oudere paarden met laminitis zonder aanwijsbare oorzaak zouden getest moeten worden op PPID om een vroegtijdige diagnose te bekomen. Een éénmalige bloedafname voor basale ACTH-bepaling is een goede screeningtest. Men moet echter rekening houden met een belangrijke seizoensinvloed. Mits een tijdige diagnose en een adequate behandeling kan men bij meer dan driekwart van de paarden met PPID een duidelijke verbetering van de klinische symptomen bekomen.

REFERENTIES

- Asplin K.E., Sillence N.M., Pollit C.C., McGowan C.M. (2007). Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. *Veterinary journal* 174(3), 530-535.
- Beech J., Boston R. C., McFarlane D., Lindborg S. (2009). Evaluation of plasma ACTH, alpha-melanocyte-stimulating hormone, and insulin concentrations during various photoperiods in clinically normal horses and ponies and those with pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 235(6), 715-722.
- Beech J., Boston R., Lindborg S., Russell G. E. (2007). Adrenocorticotropin concentration following administration of thyrotropin-releasing hormone in healthy horses and those with pituitary pars intermedia dysfunction and pituitary gland hyperplasia. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231(3), 417-426.
- Castro M. G., Morrison E. (1997). Post-translational processing of proopiomelanocortin in the pituitary and in the brain. *Critical Reviews in Neurobiology* 11(1), 35-57.
- Chandler K. J., Dixon R. M. (2002). Urinary cortisol: creatinine ratios in healthy horses and horses with hyperadrenocorticism and non-adrenal disease. *Veterinary Record* 150(25), 773-776.
- Copas V. E., Durham A. E. (2012). Circannual variation in plasma adrenocorticotrophic hormone concentrations in the UK in normal horses and ponies, and those with pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine Veterinary Journal* 44(4), 440-443.
- Danger J. M., Perroteau I., Franzoni M. F., Saint-Pierre S., Fasolo A., Vaudry H. (1989). Innervation of the pars

- intermedia and control of alpha-melanotropin secretion in the newt. *Neuroendocrinology* 50(5), 543-549.
- Donaldson M. T., Jorgensen A. J., Beech J. (2004). Evaluation of suspected pituitary pars intermedia dysfunction in horses with laminitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 224(7), 1123-1127.
- Frank N., Andrews F. M., Sommardahl C. S., Eiler H., Rohrbach B. W., Donnell R. L. (2006). Evaluation of the combined dexamethasone suppression/ thyrotropin-releasing hormone stimulation test for detection of pars intermedia pituitary adenomas in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20(4), 987-993.
- Grenager N. (2010). How does Cushing's disease relate to laminitis? Advances in diagnosis and treatment. *Journal of Equine Veterinary Science* 30(9), 482-490.
- Heinrichs M., Baumgartner W., Capen C. C. (1990). Immunocytochemical demonstration of proopiomelanocortin-derived peptides in pituitary adenomas of the pars intermedia in horses. *Veterinary Pathology* 27(6), 419-425.
- Keen J. A., McLaren M., Chandler K. J., McGorum B. C. (2004). Biochemical indices of vascular function, glucose metabolism and oxidative stress in horses with equine Cushing's disease. *Equine Veterinary Journal* 36(3), 226-229.
- McCue P. (2002). Equine Cushing's disease. *Veterinary Clinician of North America: Equine practice* 18, 533-543.
- McFarlane D. (2007). Advantages and limitations of the equine disease, pituitary pars intermedia dysfunction as a model of spontaneous dopaminergic neurodegenerative disease. *Ageing Research Reviews* 6(1), 54-63.
- McFarlane D. (2011). Equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 27(1), 93-113.
- McFarlane D., Beech J., Cribb A. (2006). Alpha-melanocyte stimulating hormone release in response to thyrotropin releasing hormone in healthy horses, horses with pituitary pars intermedia dysfunction and equine pars intermedia explants. *Domestic Animal Endocrinology* 30(4), 276-288.
- McFarlane D., Donaldson M. T., McDonnell S. M., Cribb A. E. (2004). Effects of season and sample handling on measurement of plasma alpha-melanocyte-stimulating hormone concentrations in horses and ponies. *American Journal of Veterinary Research* 65(11), 1463-1468.
- McFarlane D., Dybdal N., Donaldson M. T., Miller L., Cribb A. E. (2005). Nitration and increased alpha-synuclein expression associated with dopaminergic neurodegeneration in equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of Neuroendocrinology* 17(2), 73-80.
- McFarlane D., Holbrook T. C. (2008). Cytokine dysregulation in aged horses and horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22(2), 436-442.
- McGowan T. W., Hodgson D. R., McGowan C. M. (2007). The prevalence of equine Cushing's syndrome in aged horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21(3), 603-603.
- McGowan T. W., Pinchbeck G. P., McGowan C. M. (2013). Prevalence, risk factors and clinical signs predictive for equine pituitary pars intermedia dysfunction in aged horses. *Equine Veterinary Journal* 45(1), 74-79.
- Orth D. N., Holscher M. A., Wilson M. G., Nicholson W. E., Plue R. E., Mount C. D. (1982). Equine Cushing's disease - plasma-immunoreactive proopiomelanocortin peptide and cortisol-levels basally and in response to diagnostic-tests. *Endocrinology* 110(4), 1430-1441.
- Pease A. P., Schott H. C., Howey E. B., Patterson J. S. (2011). Computed tomographic findings in the pituitary gland and brain of horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25(5), 1144-1151.
- Perkins G. A., Lamb S., Erb H. N., Schanbacher B., Nydam D. V., Divers T. J. (2002). Plasma adrenocorticotropin (ACTH) concentrations and clinical response in horses treated for equine Cushing's disease with cyproheptadine or pergolide. *Equine Veterinary Journal* 34(7), 679-685.
- Pleasure D. E., Walsh G. O., Engel W. K. (1970). Atrophy of skeletal muscle in patients with Cushing's syndrome. *Archives of Neurology* 22(2), 118-125.
- Schott H. (2010). Urinalysis and urine culture results in aged mares with and without pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24(3), 782-782.
- Schott H. C., 2nd. (2002). Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 18(2), 237-270.
- Tice L. W., Engel A. G. (1967). The effects of glucocorticoids on red and white muscles in the rat. *American Journal of Pathology* 50(2), 311-333.
- van der Kolk J. H., Heinrichs M., van Amerongen J. D., Stooker R. C., in de Wal L. J., van den Ingh T. S. (2004). Evaluation of pituitary gland anatomy and histopathologic findings in clinically normal horses and horses and ponies with pituitary pars intermedia adenoma. *American Journal of Veterinary Research* 65(12), 1701-1707.
- van der Kolk J. H., Wensing T., Kalsbeek H. C., Breukink H. J. (1995). Laboratory diagnosis of equine pituitary pars intermedia adenoma. *Domestic Animal Endocrinology* 12(1), 35-39.
- Wilson M. G., Nicholson W. E., Holscher M. A., Sherrell B. J., Mount C. D., Orth D. N. (1982). Proopiomelanocortin peptides in normal pituitary, pituitary tumor, and plasma of normal and Cushing's horses. *Endocrinology* 110, 941-954.