

Medicina dei piccoli animali - Modulare di apprendimento a distanza

Módulo: Endocrinologia I

Settimana 1

**Autor: Nick Bexfield BVetMed PhD DSAM DipECVIM-CA
PGDipMEdSci PGCHE FHEA MRCVS**

**Experto: Francesca Del Baldo DVM, MRCVS, PhD,
Dipl. ECVIM-CA (Internal medicine) EBVS**

Nota: Il copyright su queste note è di proprietà congiunta del relatore del corso e di Improve International Ltd e il materiale non deve essere copiato o distribuito senza previa autorizzazione di una delle parti. Improve International Ltd ha compiuto ogni sforzo per garantire che le informazioni contenute in queste note e in altro materiale didattico siano accurate, ma non può assumersi alcuna responsabilità per eventuali problemi derivanti da errori in esse contenuti.



+44 01793 759159



enquiries@improveinternational.com



www.improveinternational.com

Obiettivi di apprendimento

- Descrivere le complicazioni dell'iperadrenocorticismismo canino.
- Riconoscere le caratteristiche cliniche dell'iperadrenocorticismismo canino.
- Essere in grado di interpretare i risultati degli esami di laboratorio di routine utilizzati nella diagnosi della malattia.
- Esaminare i test di screening utilizzati per la diagnosi di iperadrenocorticismismo (HAC).
- Descrivere i test utilizzati per differenziare l'iperadrenocorticismismo di origine surrenalica da quello di origine ipofisaria.
- Differenziare le due forme principali di HAC in base all'interpretazione degli esami eseguiti.
- Esaminare la gestione della forma surrenalica e della forma ipofisaria di HAC del cane.
- Descrivere la fisiopatologia dell'HAC nel gatto.
- Descrivere la diagnosi e la gestione dell'HAC nel gatto.

Improve international

Fisiologia surrenalica

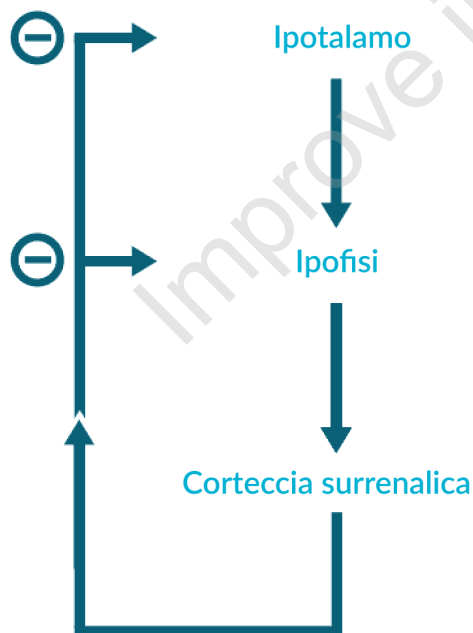
Le ghiandole surrenali sono costituite da una corteccia, che sintetizza e secerne gli ormoni steroidei e da una midollare che sintetizza e secerne le catecolamine.

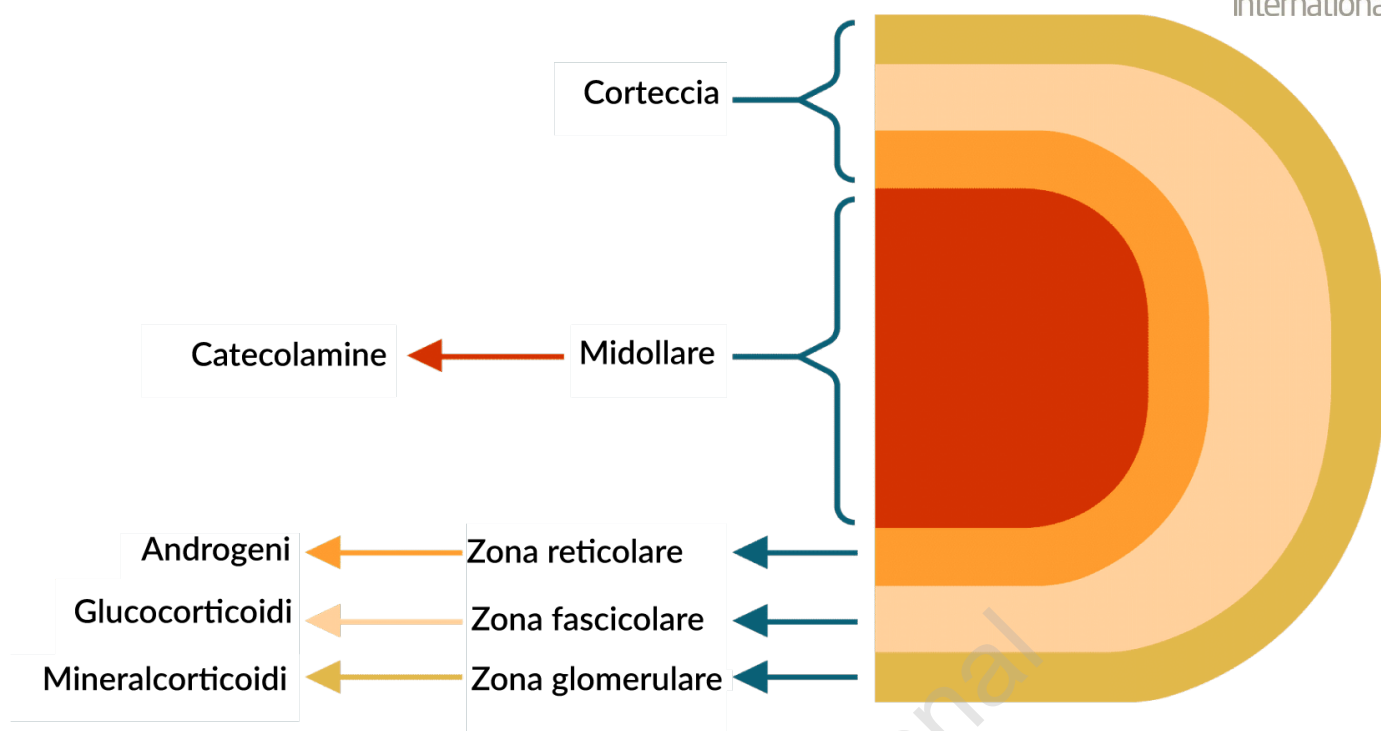
- All'interno dell'ipotalamo sono presenti i nuclei paraventricolari, che sono costituiti da un gruppo di neuroni
- Questi neuroni sintetizzano e rilasciano l'ormone di rilascio della corticotropina, o CRH
- Il CRH viaggia attraverso il sistema ematico portale dell'ipofisi fino alla *pars distalis* dell'ipofisi anteriore
- Il CRH a sua volta stimola le cellule corticotrope a produrre e rilasciare ACTH

La corteccia surrenale

La corteccia surrenale è suddivisa nelle seguenti zone:

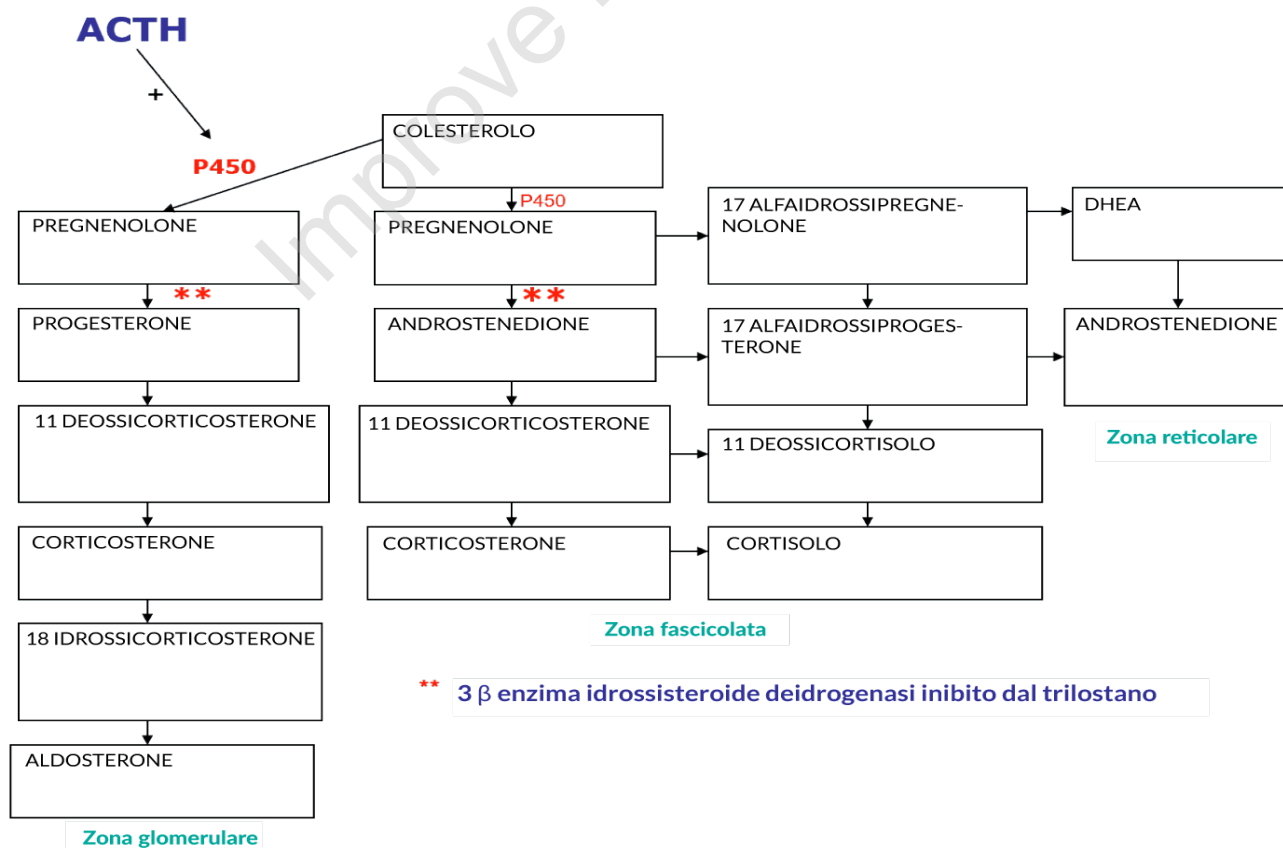
- Zona glomerulosa (esterna) che produce i mineralcorticoidi (come l'aldosterone)
- Zona fascicolare (media) che produce i glucocorticoidi
- Zona reticolare (interna) che produce gli ormoni sessuali





Tutti gli ormoni steroidei derivano dal colesterolo, attraverso un passaggio intermedio in pregnenolone. L'ormone finale prodotto dipende dalla presenza di enzimi specifici. Ad esempio, la 17-alfa idrossilasi non è presente nella zona glomerulosa e quindi queste cellule non possono produrre glucocorticoidi e ormoni sessuali. Gli steroidi sono lipofili e quindi vengono trasportati nel sangue per mezzo di proteine come la transcortina.

Sintesi dei glucocorticoidi e dei mineralocorticoidi



Iperadrenocorticismo del cane (HAC, *Hyperadrenocorticism*)

L'HAC è una condizione che può svilupparsi in tutte le specie domestiche ed è caratterizzata dall'eccessiva produzione di ormoni steroidei, in particolare glucocorticoidi, dalla corteccia surrenale. I segni clinici sono dovuti all'eccessiva concentrazione circolante di ormoni steroidei. L'HAC è anche chiamato "malattia di Cushing" dal medico che descrisse la condizione per la prima volta nell'uomo nel 1932.

L'HAC può essere spontanea o iatrogena (di solito indotto dalla terapia con prednisolone). La malattia spontanea si può presentare in due ha due forme, (1) HAC di origine ipofisaria (pituitary-dependent hyperadrenocorticism, PDH) e (2) HAC di origine surrenalica (adrenal-dependent hyperadrenocorticism, ADH).

(1)PDH

Questa forma rappresenta l'80-90% dei casi e deriva dall'eccessiva secrezione di ACTH e conseguente iperplasia surrenalica bilaterale; ne consegue che i normali meccanismi di feedback negativo sono annullati. La maggior parte dei tumori sono microadenomi e derivano dalla pars distalis (70%) o dalla pars intermedia (30%). In certi pazienti il rilascio di ACTH può tuttavia essere ancora episodico, e quindi occasionalmente la sua concentrazione in circolo sarà all'interno del normale intervallo di riferimento. I microadenomi hanno un diametro <10 mm e rappresentano probabilmente circa l'80% dei casi. I macroadenomi hanno un diametro > 10 mm, sono a crescita lenta e non sempre esitano in segni neurologici.

Segni clinici

I segni clinici di iperadrenocorticismo (HAC) sono causati da un eccesso di glucocorticoidi, i quali esercitano molteplici effetti sul metabolismo dei carboidrati, dei grassi e delle proteine, nonché sulla risposta immunitaria/infiammatoria e sul metabolismo del calcio. Gli effetti della malattia possono quindi essere osservati in molti organi, tra cui fegato, muscoli, ossa, reni, sistema immunitario, tessuto adiposo, sistema riproduttivo, pelle, sistema respiratorio, sistema cardiovascolare, sistema nervoso centrale e sistema nervoso periferico.

I classici segni clinici di HAC sono più comuni nei cani di piccola taglia. La malattia si manifesta comunemente nei soggetti di mezza età o anziani. L'ADH si osserva generalmente nei cani più anziani (età mediana 11-12 anni) mentre il PDH in quelli di mezza età (età mediana 7-9 anni). Barboncini, Bassotti e piccoli Terrier sono predisposti al PDH. I cani di taglia più grande sembrano più a rischio per l'ADH (il 50% dei casi si osserva nelle razze con peso corporeo superiore a 20 kg). Non c'è predisposizione sessuale per il PDH, tuttavia le femmine sono leggermente più a rischio per l'ADH (60-65%).

I segni clinici includono:

- Addome aumentato di volume (90-95%) causato da ridistribuzione del grasso, epatomegalia e debolezza muscolare

- polifagia (80-90%)
- PU/PD (80-85%)
- epatomegalia
- atrofia/debolezza muscolare
- letargia/intolleranza all'esercizio/respiro affannoso
- alterazioni cutanee
- alterazioni riproduttive

La **poliuria/polidipsia** è definita come l'assunzione di una quantità di acqua >100 ml/kg/die, che di solito si manifesta come incontinenza o nicturia. La PD si verifica secondariamente alla poliuria. La causa esatta della PU non è chiara, ma si pensa che sia correlata all'antagonismo del cortisolo nei confronti dell'ormone antidiuretico (ADH).

Tra le **alterazioni cutanee** si includono assottigliamento e ridotta elasticità, accentuazione della trama vascolare, eccessiva presenza di squame e comedoni, alterazioni cromatiche del mantello e guarigione delle ferite ritardata. La calcinosi cutanea viene spesso diagnosticata mediante biopsia e può essere clinicamente meno evidente.

Vomito, diarrea e prurito sono segni clinici solitamente **non** associati a HAC, se non complicato.

Complicazioni dell'HAC

L'infezione delle vie urinarie può essere presente fino al 50% dei casi. Pertanto, la coltura delle urine dovrebbe essere sempre eseguita. A causa della calciuresi indotta dagli steroidi, si possono formare calcoli urinari che possono complicare i segni clinici urologici.

L'ipertensione è presente fino al 50% dei casi. L'HAC è una delle cause più comuni di ipertensione, tuttavia il meccanismo non è chiaro. Essa è probabilmente correlata a una maggiore sensibilità vascolare alle catecolamine oppure a una maggiore produzione di renina. I segni clinici possono includere emorragia intraoculare, distacco della retina, insufficienza cardiaca congestizia, glomerulonefropatie.

Le glomerulonefropatie con conseguente proteinuria possono essere presenti fino al 50% dei casi. La conseguenza clinicamente più rilevante di questa complicazione è la perdita dell'agente anticoagulante antitrombina III, cui potrebbe conseguire uno stato ipercoagulativo.

Se un cane con Sindrome di Cushing manifesta difficoltà respiratorie, deve essere sospettato il tromboembolismo polmonare, conseguente a danno endoteliale, ipertensione e ipercoagulabilità.

Il diabete mellito (DM) può essere associato all'HAC poichè quest'ultimo è una comune causa di insulino-resistenza. I segni clinici di HAC e diabete possono essere simili e quindi la diagnosi di HAC può essere particolarmente complessa. Idealmente, il diabete dovrebbe essere gestito per primo poichè esso comporta il rischio di chetoacidosi potenzialmente fatale. In un paziente diabetico in terapia insulinica a cui viene introdotta la terapia con trilostano, è bene prevedere una riduzione

della dose insulinica (di solito del 50%). Nei pazienti in cui il controllo del DM risulta difficoltoso, prendere sempre in considerazione la presenza di HAC.

Diagnosi di HAC

Il sospetto di HAC dovrebbe sorgere dai reperti anamnestici e dell'esame obiettivo, prima di intraprendere i test diagnostici.

Gli esami ematochimici possono mostrare diverse alterazioni.

I parametri che possono presentarsi elevate includono ALP (normalmente marcato) in circa il 90% dei casi, ALT (lieve-moderato), colesterolo, acidi biliari (lieve-moderato), lipidi, glicemia a digiuno. I parametri ridotti potrebbero includere urea (BUN), T4.

Le **alterazioni ematologiche** sono coerenti con un "leucogramma da stress", che può includere linfopenia ($<1,5 \times 10^9/l$); eosinopenia ($<0,2 \times 10^9/l$); neutrofilia; monocitosi; eritrocitosi; può essere inoltre presente eritrocitosi.

L'esame delle urine di solito rivela isostenuria o ipostenuria (ma i pazienti saranno in grado di concentrare l'urina se non assumono acqua). Il peso specifico urinario è spesso inferiore a 1.010 e il 10% dei casi presenterà glicosuria. Come accennato in precedenza, sono comuni le infezioni del tratto urinario.

Le **radiografie** dell'addome di solito mostrano contrasto marcato, epatomegalia, addome aumentato di volume, +/- calcinosi cutanea, vescica distesa, +/- calcoli, +/- aumento di volume/calcificazione surrenalica, +/- osteoporosi (secondaria a calciuria). Le radiografie toraciche potrebbero evidenziare mineralizzazione della parete tracheale e bronchiale, metastasi polmonari (se l'ADH è correlato ad adenocarcinoma), +/- osteoporosi e raramente segni di insufficienza cardiaca congestizia o tromboembolismo polmonare.

Test ormonali

I test ormonali devono essere eseguiti solo su animali con anamnesi e segni clinici ascrivibili ad HAC. Nessun test è accurato al 100%. Prima di intraprendere qualsiasi trattamento almeno uno degli dei test ormonali deve risultare positivo. Le opzioni includono:

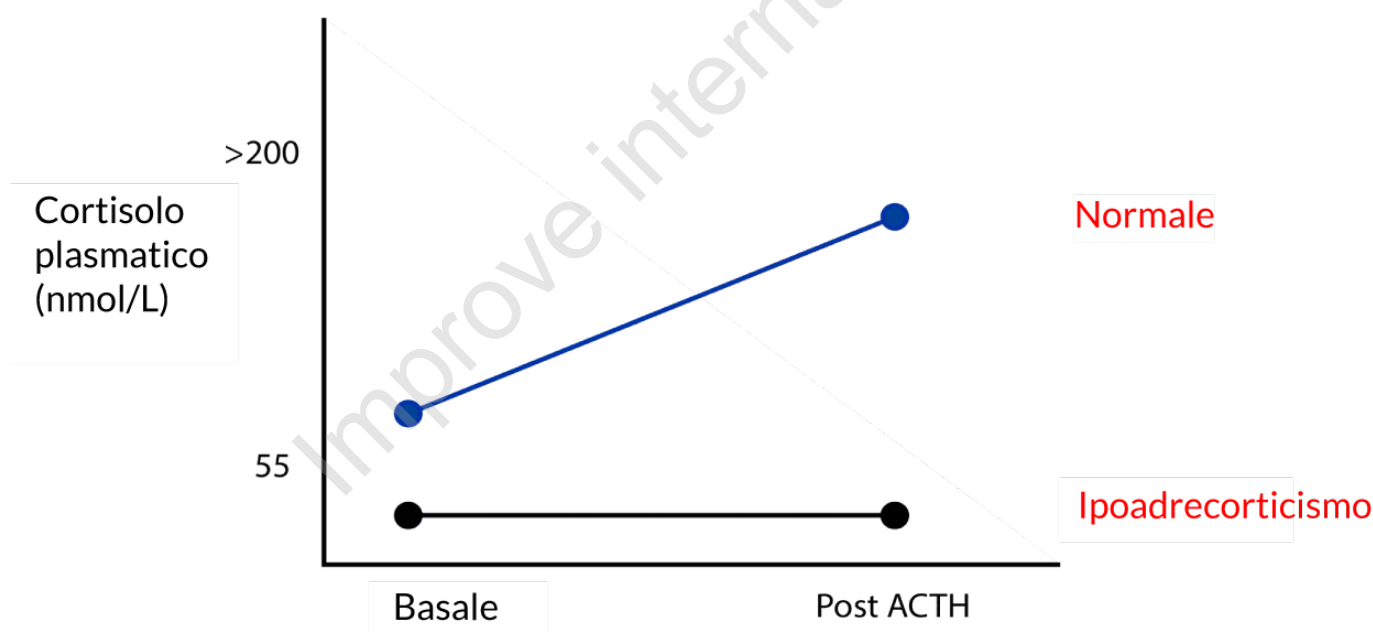
- Test di stimolazione con ACTH
- Test di soppressione con desametasone a basse dosi (LDDS)
- Test del 17-alfa-OH- progesterone (pre- e post-ACTH)
- Rapporto cortisolo:creatinina urinari. Data la specificità relativamente scarsa, è necessario interpretare i suoi risultati con cautela.

Test di stimolazione con ACTH

Questo test è semplice e veloce da eseguire, ha una buona specificità ma la sensibilità è relativamente scarsa (cioè produce pochi falsi positivi ma molti casi non vengono diagnosticati). Questo test risulterà positivo in circa l'85% dei PDH e in circa il 50% degli ADH. Pertanto, non si può escludere la presenza di HAC se il risultato del test venisse negativo. Il test di stimolazione con ACTH è particolarmente utile per rilevare l'HAC iatrogeno, che si traduce in un basso livello di cortisolo pre- e post-stimolazione nonostante i segni clinici ascrivibili all'HAC. È anche il test di elezione per monitorare il trattamento con mitotano e trilostano. Il test di stimolazione con ACTH non è in grado di distinguere tra PDH e ADH.

Protocollo esecutivo

- Diggiuno dalla sera prima l'esecuzione del test.
- Prelievo di un campione di sangue con provetta o senza anticoagulante.
- Somministrazione di tetracosactide EV.
- Prelievo di un campione di sangue dopo 30-60 minuti con o senza anticoagulante.
- Normale: cortisolo pre-stimolazione <200 nmol/l; cortisolo post-stimolazione < 600 nmol/l.
- Positivo: cortisolo post-stimolazione > 600 nmol/l.



Test di soppressione con desametasone a basse dosi

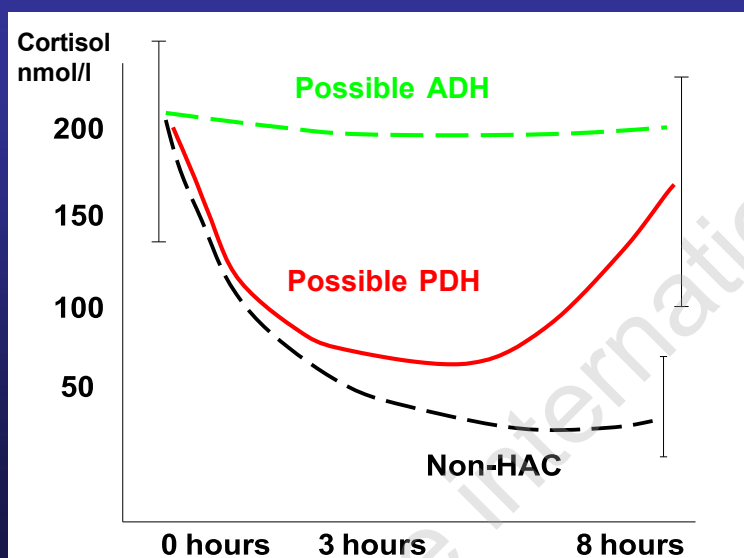
In un soggetto sano, la somministrazione di desametasone può indurre un feedback negativo sull'ipofisi causando la soppressione dei livelli di cortisolo. Il desametasone ha inoltre il vantaggio di non interferire con la misurazione del cortisolo da parte della metodica analitica. Si tratta di un test più sensibile rispetto alla stimolazione con ACTH e dovrebbe rilevare quasi il 95% dei casi di PDH e la maggior parte dei casi di ADH. Tuttavia, non è in grado di identificare una malattia iatrogena e non può essere utilizzato per il monitoraggio della terapia dell'HAC. Essendo più sensibile, purtroppo la sua specificità è ridotta (cioè produce un maggior numero di risultati falsi positivi). Non è utile per

differentenziare l'ADH dal PDH.

Protocollo esecutivo

- Diggiuno dalla sera prima l'esecuzione del test.
- O senza anticoagulante.
- Somministrare 0,01mg/kg di desametasone EV.
- Prelievo di sangue con provetta o senza anticoagulante.
- Normale: a 3 ore soppressione di >50% del cortisolo basale, con persistenza dell'effetto.
- Positivo: cortisolo basale > 40 nmol/l dopo 8 ore (quindi nessuna soppressione). I soggetti positivi possono essere affetti da PDH o da ADH.

Guida all'interpretazione della soppressione del desametasone



Test del 17-alfa-OH-progesterone (pre e post-ACTH)

Alcuni cani sono negativi al test di stimolazione con ACTH e al test LDDS nonostante i segni clinici suggestivi di HAC. In uno studio iniziale, il 17-alfa-OHP fu dosato prima e dopo la somministrazione di ACTH e, in molti soggetti, se ne riscontrò l'aumento al di sopra dell'intervallo di riferimento. Questi risultati suggeriscono che, in tali soggetti, probabilmente vi è un'alterazione nel processo biosintetico del cortisolo piuttosto che nella quantità prodotta, come si osserva nei cani con la classica Sindrome di Cushing. Tuttavia, in studi più recenti è stato anche dimostrato che il 17 alfa-OHP è elevato in malattie diverse dall'HAC. Pertanto, l'autore attualmente non raccomanda l'uso di questo test.

Rapporto cortisolo:creatinina urinari

Si tratta di un test di screening molto sensibile, cioè pochissimi cani con HAC presenteranno risultati normali (cioè pochi falsi negativi). Tuttavia, non è molto specifico (molti falsi positivi), ma un risultato negativo consente di escludere la presenza di HAC con relativa certezza. I campioni di urina

dovrebbero essere raccolti i condizioni non stressanti (per quanto possibile), possibilmente nell'ambiente domestico.

Esami per differenziare le due forme di iperadrenocorticismo

La capacità di differenziare tra l'iperadrenocorticismo ipofisario e quello di origine surrenalica può avere importanti implicazioni riguardanti il metodo più efficace di trattamento della malattia, sono quindi necessari esami accurate che consentano di ottenere questa differenziazione.

Il test di soppressione con desametasone ad alte dosi era l'esame più comunemente utilizzato per differenziare la causa dell'HAC, ma la sua accuratezza è stata recentemente messa in discussione. La metodica per la misurazione dell'ACTH canino è ora sono ora comunemente disponibili e la determinazione della concentrazione plasmatica di ACTH si è dimostrato un test affidabile per la discriminazione dell'origine dell'HAC. Anche le tecniche di diagnostica per immagini, in particolare l'ecografia addominale, si sono dimostrate sensibili per differenziare le due forme di HAC. Solo l'identificazione delle lesioni metastatiche con tecnica radiografica e/o ecografica è in grado di differenziare i pazienti con adenoma surrenalici da quelli con carcinomi surrenalici.

(1) Concentrazione plasmatica di ACTH endogeno

La gestione rigorosa e meticolosa del campione di plasma per la misurazione di ACTH è fondamentale poiché l'attività dell'ACTH nel plasma si riduce rapidamente con conseguente possibilità di rilevare valori falsamente bassi e quindi interpretazione errata del valore. La metodica utilizzata per la misurazione dell'ACTH endogeno deve essere validata per l'uso nel cane. La misurazione delle concentrazioni basali di ACTH non ha alcun valore per la diagnosi di HAC poiché, nei soggetti sani, l'ACTH viene secreto in modo pulsato risultando in valori potenzialmente sovrapponibili a quelli dei cani con HAC.

Interpretazione

Le concentrazioni endogene di ACTH nei cani normali variano da 13 a 46 pg/ml. I cani con tumori surrenalici hanno concentrazioni di ACTH endogeno molto basse (< 5 pg/ml), mentre i casi con iperadrenocorticismo ipofisario tendono ad avere concentrazioni da normali a elevate (> 28 pg/ml).

(2) Diagnostica per immagini

La radiografia addominale, l'ecografia addominale, la tomografia computerizzata (TC) addominale/cranica e la risonanza magnetica (MRI) possono essere utilizzate per differenziare l'iperadrenocorticismo ipofisario da quello surrenalico.

In tal senso, l'ecografia surrenalica è un mezzo accurato: In un paziente con iperadrenocorticismo confermato, l'identificazione di ghiandole surrenali morfologicamente nella norma e di dimensioni

equivalenti depone a favore di HAC ipofisario, mentre la presenza di una massa surrenalica è suggestiva di una origine surrenalica

La TC e la risonanza magnetica si sono rivelate utili nella diagnosi di tumori surrenalici, iperplasia surrenalica e grandi tumori ipofisari. Tuttavia, entrambe le tecniche sono costose e non sono ampiamente disponibili.

In uno studio che ha confrontato l'esame radiografico addominale con la TC per l'individuazione di tumori surrenalici, la TC localizzò accuratamente tutti i tumori mentre la radiografia addominale fu in grado di rilevare con precisione solo il 55% dei casi. Tale discrepanza fu attribuita al limite di risoluzione della radiografia, non in grado di evidenziare tumori di diametro inferiore a 20 mm. La TC può anche identificare l'invasione della vena cava caudale da parte del tumore e le aderenze tra la ghiandola surrenale e la vena cava caudale.

Sebbene non siano stati condotti studi comparativi sui cani, nell'uomo la risonanza magnetica si è rivelata superiore alla TC nel rilevare i tumori ipofisari ACTH-secrenti. La risonanza magnetica è estremamente sensibile e può rilevare tumori ipofisari anche di 3 mm in cani e gatti. È stato dimostrato che possono essere presenti grandi tumori ipofisari (fino a 12 mm di diametro) senza che compaiano segni neurologici; in un altro studio masse ipofisarie di dimensioni comprese tra 8 e 24 mm erano associate a segni neurologici. Nei casi con segni neurologici, l'esame MRI o TC dell'encefalo è essenziale per una corretta pianificazione dell'eventuale approccio radioterapico.

La diagnostica per immagini può essere utilizzata anche per distinguere tra tumori benigni e maligni della corteccia surrenalica. I tumori maligni possono invadere la vena cava caudale e diffondersi al fegato e ai polmoni.

(3) Test di soppressione con desametasone ad alte dosi

Nell'iperadrenocorticism ipofisario-dipendente, una dose elevata di desametasone inibisce la secrezione ipofisaria di ACTH attraverso un feedback negativo, abbassando quindi la cortisolemia. Al contrario, i tumori corticosurrenalici sono autonomi e quindi il cortisolo non viene soppresso. Tuttavia, è stato dimostrato che circa il 20-30% di HAC di origine ipofisaria non risponde a questo test, rendendolo quindi un esame con scarse performance nel differenziare il tipo di HAC. Il test di soppressione con desametasone ad alte dosi non è in grado di differenziare gli adenomi dai carcinomi surrenalici. Attualmente è un esame non più consigliato.

Gestione dell'HAC

Senza trattamento, la maggior parte dei cani affetti da HAC avrà una prospettiva di vita di 6-24 mesi e la morte è solitamente dovuta a complicazioni come tromboembolismo polmonare, diabete, pancreatite e infezioni. I casi ben gestiti possono avere una prognosi molto buona, con

sopravvivenza di anni.

Trattamento del PDH

Esistono diverse opzioni Per il trattamento del PDH (80-90% dei casi); tuttavia, secondo la cascata terapeutica adottata nel Regno Unito, il trilostano dovrebbe essere il farmaco di prima scelta. Il trilostano è uno steroide sintetico senza attività ormonale intrinseca. Agisce come un inibitore competitivo, e quindi reversibile, dell'enzima 3β -idrossisteroide deidrogenasi che blocca la sintesi surrenalica di glucocorticoidi, mineralcorticoidi e ormoni sessuali (vedi diagramma precedente). È stato utilizzato con scarso successo per modificare la steroidogenesi surrenalica in pazienti umani con iperadrenocorticismismo e iperaldosteronismo primario.

La dose iniziale di trilostano è di 2 mg/kg somministrata una volta al giorno, utilizzando capsule da 30, 60 o 120 mg. Il trilostano non deve essere utilizzato nei cani affetti da malattia epatica primaria o insufficienza renale. L'esame clinico e i test di laboratorio devono essere eseguiti dopo 10 giorni, 4 settimane e 12 settimane dall'inizio della terapia e successivamente ogni 3 mesi. La dose iniziale deve essere aggiustata sulla base dei risultati del test di stimolazione con ACTH per ottenere il livello di controllo desiderato. Il test di stimolazione con ACTH viene eseguito 4-6 ore dopo la somministrazione di trilostano. Se la concentrazione di cortisolo post-ACTH 4-6 ore dopo la somministrazione di trilostano è maggiore di >20 nmol/l ma inferiore a 150 nmol/l, il controllo può essere definito adeguato. Se il risultato del test di stimolazione con ACTH segnala una cortisolemia maggiore di 150 nmol/l e il cane mostra ancora segni clinici, si dovrebbe prendere in considerazione l'aumento della dose del 25% e quindi ripetere il test. In alcuni animali il farmaco mostra una breve emivita. Pertanto, in questi soggetti, al fine di ottenere un buon controllo clinico, possono essere necessarie due somministrazioni al giorno. E' sempre buona norma informare il proprietario degli effetti collaterali potenzialmente riscontrabili con l'uso del trilostano (è stata anche segnalata una morte improvvisa).

Nota: consultare sempre le più recenti indicazioni fornite dall'azienda produttrice prima di eseguire ogni aggiustamento del regime posologico di trilostano.

La PU/PD può risolversi entro pochi giorni dall'inizio del trattamento, ma altre alterazioni come le manifestazioni dermatologiche della malattia possono richiedere diversi mesi per migliorare. Tuttavia, i segni clinici di PU/PD si risolvono solo in circa il 70% dei cani trattati con trilostano e le alterazioni cutanee si risolvono in circa il 60%. La risposta clinica al trilostano sembrerebbe quindi essere inferiore rispetto al mitotano. Mentre alcuni casi richiedono dosi crescenti di trilostano per controllare i segni clinici, altri possono invece mostrare una remissione spontanea che richiede dosi più basse o addirittura l'interruzione del trattamento. Questo fenomeno non è stato ancora spiegato.

Circa il 10-15% dei cani trattati con trilostano sviluppa effetti collaterali, la maggior parte dei quali di carattere lieve e che possono essere corretti interrompendo o modificando il trattamento. Il sovradosaggio provoca ipocortisolemia con segni di letargia, depressione, vomito e anoressia e, sebbene molti cani trattati con trilostano presentino potassiemia elevata e rapporto sodio/potassio ridotto, i segni clinici di ipoadrenocorticism sono rari.

Le complicazioni riportate nei cani trattati con trilostano comprendono diarrea, pancreatite acuta, morte improvvisa (di solito nei primi giorni di trattamento), segni neurologici associati ad una rapida crescita del tumore ipofisario e necrosi surrenalica.

Sebbene sia relativamente rara, la morte improvvisa è un effetto avverso imprevedibile, e la causa di questo esito è ancora ignota. L'ipoadrenocorticism acuto o il tromboembolismo potrebbero spiegare alcuni di questi casi; in altri è stata suggerita un'associazione con una malattia valvolare cronica e rigurgito mitralico.

La complicazione di maggiore rilevanza patologica è la necrosi surrenalica, che è stata descritta in due cani sottoposti a trattamento con trilostano per l'HAC. Poiché il trilostano è un inibitore reversibile della sintesi degli steroidi, questa complicazione non è prevista, ma va tenuta in considerazione poiché la sua correzione richiede un trattamento immediato (rischio di morte).

Il **mitotano** rimane un farmaco molto efficace nella gestione dell'HAC ma può avere effetti collaterali molto marcati e potenzialmente fatali. Poiché non è più reperibile in commercio, viene utilizzato raramente.

A comparison of the survival times of dogs treated with mitotane or trilostane for pituitary- dependent hyperadrenocorticism

Barker EN, Campbell S, Tebb AJ, Neiger R, Herrtage ME, Reid SW, Ramsey IK. Journal of Veterinary Internal Medicine 2005;19;810-815

I tempi di sopravvivenza di 148 cani trattati per iperadrenocorticism ipofisario-dipendente sono stati studiati utilizzando le cartelle cliniche di 3 centri veterinari del Regno Unito tra il 1998 e il 2003. Di questi animali, 123 (83,1%) furono trattati con trilostano, e 25 (16,9%) con mitotano. I gruppi di trattamento sono stati confrontati utilizzando il t-test e l'analisi della varianza (o dei loro equivalenti non parametrici), e il test del chi quadrato. I dati di sopravvivenza sono stati analizzati utilizzando i grafici di Kaplan-Meier e i metodi di rischio proporzionale di Cox. Non vi era alcuna differenza significativa tra le caratteristiche della popolazione di ciascun centro o tra i gruppi di trattamento. Il tempo di sopravvivenza mediano per gli animali trattati con trilostano fu di 662 giorni (range 8-1.971) e per il mitotano di 708 giorni (range 33-1.399). Non ci sono state differenze significative tra i tempi di sopravvivenza per gli animali trattati con trilostano e quelli trattati con mitotano.

Nel modello di analisi multivariata (comprendente farmaco, centro, razza, peso, gruppo diagnostico ed età alla diagnosi), solo l'età alla diagnosi e il peso erano significativamente e negativamente associate alla sopravvivenza. È importante sottolineare che il tipo di farmaco usato non influenzava

la sopravvivenza.

Trattamento dell'ADH

I cani con iperadrenocorticismo di origine surrenalica (ADH) hanno una prognosi migliore se il tumore può essere completamente rimosso chirurgicamente, anche se questi pazienti sono spesso scarsi candidati chirurgici. Anche la terapia con mitotano è stata raccomandata per l'ADH, con risultati simili.

Surrenectomia chirurgica

La stadiazione preoperatoria del tumore surrenalico dovrebbe includere radiografie toraciche e l'ecografia addominale per valutare la presenza di invasione vascolare e diffusione metastatica. Prima di eseguire l'intervento chirurgico, alcuni autori raccomandano la somministrazione di trilostano o mitotano con il fine di controllare l'iperadrenocorticismo.

La surrenectomia unilaterale richiede una notevole esperienza e competenza a causa della complessa anatomia regionale. La tecnica è ben descritta utilizzando l'approccio paracostale sul fianco. Sarà necessaria la somministrazione di glucocorticoidi e mineralcorticoidi esogeni durante l'intervento chirurgico e nel post-operatorio poiché la corteccia surrenale controlaterale sarà atrofica e incapace di rispondere adeguatamente allo stress. L'intervento chirurgico dovrebbe essere eseguito solo da chirurghi esperti, in quanto presenta morbidità e mortalità elevate. In uno studio, la mortalità perioperatoria risultò del 30%. Nello stesso studio, il tempo di sopravvivenza mediano era di poco inferiore a 2 anni con alcuni cani che sopravvissero per più di 4 anni.

Terapia con trilostano

Il trilostano è stato utilizzato con un certo successo anche nel tentativo di controllare i segni clinici dell'iperadrenocorticismo di origine surrenalica. In quanto inibitore enzimatico, il trilostano consente il controllo dei sintomi della malattia senza trattare il processo neoplastico sottostante. Tuttavia, in un caso di ADH trattato con trilostano è stata riportata una sopravvivenza di 80 settimane (utilizzando una dose fino a 17,2 mg/kg q24h).

Terapia con mitotano

Il mitotano è efficace e relativamente sicuro nei cani con iperadrenocorticismo surrenalico. I cani con tumori surrenalici, tuttavia, tendono ad essere più resistenti al mitotano rispetto ai cani con iperadrenocorticismo di natura ipofisaria. Generalmente, i cani con iperadrenocorticismo surrenalico richiedono dosi di induzione giornaliere più elevate (50-75 mg/kg/die) e un periodo di induzione più lungo (>14 giorni) rispetto ai cani con iperadrenocorticismo ipofisario. Tuttavia, in questo studio circa il 20% dei casi ha risposto con successo al protocollo raccomandato per l'iperadrenocorticismo ipofisario. Il monitoraggio frequente del trattamento mediante test di

stimolazione con ACTH è importante per garantire un controllo adeguato dell'HAC. Anche le dosi di mantenimento sono generalmente più elevate (75-100 mg/kg/settimana) e anche in questo caso è necessario un monitoraggio frequente tramite il test di stimolazione con ACTH per mantenere un controllo ottimale della malattia.

Gli effetti avversi del trattamento sono simili a quelli descritti per l'iperadrenocorticism ipofisario. I cani che richiedono dosi più elevate tendono ad essere più inclini a effetti avversi. Il tumore surrenalico e la massa metastatica spesso si riducono di dimensioni a causa degli effetti citotossici del mitotano, ma in altri casi il tumore continuerà a crescere nonostante l'aumento delle dosi del farmaco. In uno studio sui tumori corticosurrenalici trattati con mitotano, il tempo di sopravvivenza mediano risultò di 11 mesi con un intervallo che variava da poche settimane a più di 5 anni.

Improve international