

PRIVAZIONE FARMACOLOGICA DI ANDROGENI*

MICHAEL L. WASMER, DVM, KENITA S. ROGERS, DVM, MS
Texas A&M University

Riassunto

Nel cane, i disordini androgeno-sensibili si verificano con maggior frequenza nei maschi interi e la castrazione chirurgica rimane il trattamento di elezione. Le alternative farmacologiche devono essere prese in considerazione nei riproduttori di valore e nei soggetti in cui l'anestesia costituirebbe un rischio elevato. A differenza della castrazione chirurgica, i metodi farmacologici di privazione degli androgeni sono di tipo non invasivo e permettono di conservare la fertilità.

L'applicazione razionale della terapia farmacologica di privazione degli androgeni richiede conoscenze riguardanti fisiologia degli androgeni, fisiopatologia dei disordini androgeno-sensibili e meccanismi d'azione e limitazioni degli agenti che si intenda impiegare. Benché il costo possa rappresentare un fattore limitante quando siano state definite le dosi terapeutiche per gli agenti più recenti, il cliente deve essere messo al corrente dell'opportunità in casi appropriati. Sono necessari ulteriori studi prima che questi agenti possano essere utilizzati di routine negli animali di elevato valore riproduttivo.

Summary

Canine androgen-sensitive disorders occur most commonly in intact male dogs, and surgical castration remains the treatment of choice. Pharmacologic alternatives should be considered for valuable breeding animals and for patients for whom anesthesia would pose high risks. Unlike surgical castration, pharmacologic methods of androgen deprivation are noninvasive and may allow preservation of fertility. Rational application of pharmacologic androgen deprivation therapy demands an understanding of androgen physiology, the pathophysiology of androgen-sensitive disorders, and the mechanisms of action and limitations of the agents being used. Although cost may prove to be a limiting factor when therapeutic doses of the newer agents have been defined, clients should be made aware of this option in appropriate cases. Further investigation is needed before the routine use of these agents for valuable breeding animals can be recommended.

I metodi farmacologici di privazione degli androgeni vengono impiegati comunemente quale alternativa alla castrazione chirurgica nel trattamento dei pazienti umani con disordini sensibili a questi ormoni. Nel cane, la castrazione chirurgica è consigliabile nel trattamento di diverse patologie, fra cui ipertrofia prostatica benigna, prostatite batterica e adenoma delle ghiandole perianali (cellule epatoidi). La risposta positiva al trattamento chirurgico suggerisce che questi disordini siano sensibili agli androgeni.

In ambito veterinario, la castrazione chirurgica generalmente viene accettata; tuttavia richiede l'anestesia generale ed è irreversibile. Questo tipo di trattamento non è adatto nei riproduttori di valore e nei soggetti in cui l'anestesia risulterebbe molto rischiosa. In questi casi è indicato un metodo non chirurgico efficace di privazione degli androgeni che conservi la fertilità.

Nel presente lavoro vengono presi in esame i metodi farmacologici di privazione degli androgeni e la possibilità di applicarli nel trattamento di cani con disordini sensibili a questi ormoni. L'applicazione razionale di questa alternativa presuppone conoscenze relative a fisiologia degli androgeni, fisiopatologia dei disordini sensibili a questi ormoni e meccanismi d'azione e limiti degli agenti farmacologici che vengono impiegati.

FISIOLOGIA DEGLI ANDROGENI

Asse ipotalamo-ipofisario-testicolare

L'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRH) è un decapeptide rilasciato con un andamento pulsante dall'area preottica dell'ipotalamo.^{1,2} L'ormone agisce sull'adenipofisi per stimolare il rilascio delle gonadotropine, *ormone luteinizzante* (LH) e *ormone follicolo-stimolante* (FSH).

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 18, N. 3, marzo 1996, 267. Con l'autorizzazione dell'Editore.

L'ormone luteinizzante si lega ai recettori di superficie delle cellule di Leydig nell'interstizio testicolare. Dopo l'attivazione, questi recettori stimolano la produzione di un secondo messaggero (ad es. adenosinmonofosfato ciclico [AMPc]) che accresce la steroidogenesi. La catena laterale del colesterolo viene scissa nei mitocondri per formare pregnenolone.³ Quest'ultimo, subisce successivamente una rapida degradazione graduale nell'ambito del reticolo endoplasmatico liscio da cui derivano testosterone e altri steroidi intermedi.^{3,4}

L'innalzamento dei livelli sierici del testosterone esercitano un effetto di feed-back negativo sulla secrezione ipotalamica di ormone liberante l'ormone luteinizzante (e probabilmente anche un debole effetto di feed-back negativo a livello di adenoipofisi). La secrezione di ormone luteinizzante e la conseguente produzione di testosterone diminuiscono (Fig. 1).

L'abbassamento dei livelli di testosterone favorisce l'ipersecrezione di ormone liberante l'ormone luteinizzante e un corrispondente aumento degli ormoni luteinizzante e follicolo-stimolante.⁵ Quest'ultimo spinge le cellule del Sertoli a secernere sostanze che, in presenza di testosterone, favoriscono la maturazione degli spermatozoi.^{5,6}

Produzione di androgeni a livello surrenalico

Il testosterone è il principale androgeno circolante e, nel maschio, più del 95% viene prodotto a livello testicolare.⁷ Gli androgeni vengono prodotti anche nella zona reticolare delle ghiandole surrenali.

L'ormone liberante la corticotropina che viene rilasciato dall'ipotalamo agisce sull'adenoipofisi inducendo la produzione di corticotropina (ACTH). Quest'ultima, oltre a stimolare la produzione di cortisolo a livello della zona fascicolata della corteccia surrenale, induce fenomeni di ipertrofia e proliferazione della zona reticolare e un'iperproduzione di androgeni surrenali.⁸ L'innalzamento dei livelli degli androgeni non contribuisce all'effetto di feed-back negativo esercitato dal cortisolo sul rilascio di corticotropina.⁹

Azione cellulare degli androgeni

Gli androgeni circolanti sono per la maggior parte legati alle albumine o alle proteine di legame degli ormoni sessuali. Soltanto la quota ormonale non legata (libera) è biologicamente attiva. Il legame con le proteine impedisce che gli androgeni subiscano un esteso metabolismo a livello epatico.^{3,10} Benché il testosterone sia il principale androgeno circolante, il relativo metabolita diidrotestosterone (DHT) riveste maggiore importanza fisiologica.³

Le cellule epiteliali della prostata e diversi altri tessuti sensibili agli androgeni contengono enzimi deputati alla conversione del testosterone in diidrotestosterone oppure in metaboliti dotati di attività variabile.^{3,5} Il testosterone libero diffonde nelle cellule prostatiche, dove viene convertito per la maggior parte in diidrotestosterone dalla 5 α -riduttasi^{1,11,12} (Fig. 2). Il diidrotestosterone è dotato di potere pressoché doppio rispetto al testosterone essendo caratterizzato da maggiore affinità di legame per i recettori in-

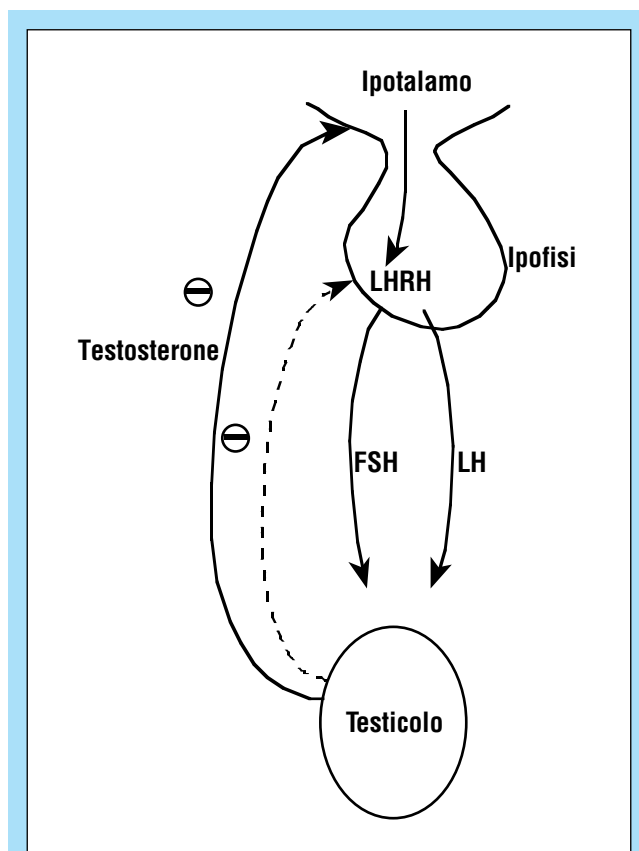


FIGURA 1 - L'asse ipotalamo- ipofisi- testicolare. (LHRH = ormone liberante l'ormone luteinizzante; FSH = ormone follicolo-stimolante; LH = ormone luteinizzante; segno meno nel cerchietto = feedback negativo)

tracellulari degli androgeni e da più lenta dissociazione dagli stessi.^{5,12,13}

In ambito nucleare, il complesso recettoriale androgeno-androgeno interagisce con specifici siti di legame al DNA, dando così l'avvio alla trascrizione dei geni dipendenti dagli androgeni. L'RNA messaggero che ne deriva viene tradotto e le proteine cellulari aumentano. Nella prostata, l'effetto finale è rappresentato da ipertrofia cellulare e iperplasia della componente epiteliale della ghiandola.^{1,11}

DISORDINI ANDROGENO-SENSIBILI

Benché gli androgeni svolgano funzioni fisiologiche importanti, sia nell'uomo che nel cane sono stati individuati diversi disordini legati a ipersensibilità verso questi ormoni. Nell'uomo, rivestono particolare significato clinico il carcinoma prostatico e l'iperplasia prostatica benigna. Il primo è la forma neoplastica più diffusa nella popolazione maschile americana.¹⁴

I disordini androgeno-sensibili possono dipendere da un eccesso di ormone circolante (di origine testicolare o surrenalica) o da squilibri ormonali a livello dei tessuti sensibili agli androgeni. Gli squilibri ormonali locali possono derivare da alterazioni nel tasso di conversione di un ormone in un altro (ad es. testosterone in diidrotestosterone) o da variazioni di concentrazione o sensibilità dei recettori androgeni.¹⁵ Anche eventuali difetti post-recettoriali possono accrescere l'influenza di questi ormoni.

Come prevedibile, il trattamento dei disordini androge-

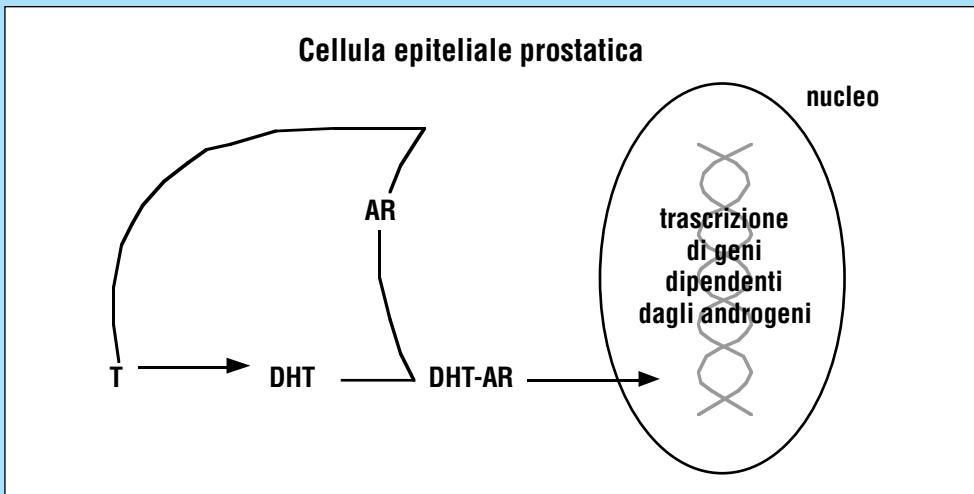


FIGURA 2 - Azione intracellulare di testosterone (T) e diidrotestosterone (DHT). (AR = recettore degli androgeni)

no-sensibili comprende la privazione di tali ormoni. Benché la castrazione chirurgica elimini la fonte principale di produzione di testosterone, si tratta di una misura irreversibile, richiede l'anestesia generale e produce un impatto psicologico significativo e indesiderabile nei pazienti umani. La ricerca di alternative mediche per il trattamento delle patologie prostatiche nell'uomo ha indotto a studiare diversi agenti farmacologici che provvedono a eliminare efficacemente gli androgeni.

PRIVAZIONE FARMACOLOGICA DEGLI ANDROGENI NELL'UOMO

La terapia farmacologica di privazione degli androgeni agisce abbassando i livelli di ormoni circolanti (soppressione degli androgeni), bloccando i recettori ormonali (terapia anti-androgena) o inibendo la conversione locale di testosterone in diidrotestosterone più potente. La discussione che segue prende in considerazione gli agenti farmacologici impiegati nella terapia di privazione degli androgeni, descrivendone anche il meccanismo d'azione (Tab. 1) e le indicazioni per l'uso nell'uomo.

Terapia di soppressione degli androgeni

Estrogeni

Nell'uomo, gli estrogeni provocano la privazione di androgeni impedendo il rilascio di ormone liberante l'ormone luteinizzante dall'ipotalamo. La diminuzione di questo ormone blocca la produzione testicolare di androgeni.¹⁸ Inoltre, gli estrogeni interferiscono con il legame degli androgeni ai relativi recettori e inibiscono l'attività della 5 α -reduttasi.⁹

La terapia con estrogeni può essere un metodo efficace di castrazione chimica. I risultati che fornisce sono sovrapponibili a quelli della castrazione chirurgica quando venga applicata per trattare pazienti umani affetti da carcinoma prostatico.⁷ Nell'uomo e nel cane è stato dimostrato che gli estrogeni svolgono un ruolo importante nella patogenesi dell'ipertrofia prostatica benigna, per cui nei soggetti af-

fetti dal disturbo questo tipo di terapia è controindicata.^{16,19-21} Gli effetti collaterali gravi degli estrogeni (fra cui infarto miocardico e complicazioni tromboemboliche) ne hanno limitato l'uso terapeutico.⁷

Agonisti dell'LHRH

Normalmente, l'ormone luteinizzante viene rilasciato a intervalli che riflettono il rilascio episodico dell'ormone liberante l'ormone luteinizzante a livello ipotalamico. La somministrazione continua di un agonista dell'LHRH disturba l'asse ipotalamo-ipofisi-testicolare. Dopo una fase iniziale di rilascio di gonadotropine e un contemporaneo innalzamento dei livelli sierici di testosterone, si verificano una modificazione della sensibilità dei recettori LHRH e la produzione di gonadotropine alterate dotate di attività biologica ridotta.^{1,2} Ne consegue un calo di produzione degli androgeni a livello testicolare. La somministrazione protratta di agonisti dell'LHRH in cani di sesso maschile può comportare una diminuzione del testosterone fino a livelli di castrazione già a una settimana dall'inizio della terapia.²²⁻²⁹ Sono stati sviluppati diversi analoghi agonisti dell'LHRH dotati di potere d'azione variabile. Sostituendo gli aminoacidi in sesta e decima posizione del decapeptide originale costituente l'LHRH, se ne ricava un analogo caratterizzato da maggiore affinità di legame ai recettori e maggiore resistenza alla proteolisi.^{1,12} Secondo le segnalazioni, queste modifiche forniscono analoghi dotati di potere da 50 a 200 volte superiore rispetto all'ormone d'origine.² Attualmente, il leuprolide e il goserelin sono gli unici LHRH-agonisti disponibili.

Leuprolide e goserelin sono approvati per l'uso nell'uomo quale trattamento palliativo nelle forme avanzate di neoplasia prostatica. È stato dimostrato che gli LHRH-agonisti sono dotati di efficacia pari alla castrazione chirurgica e alla terapia con estrogeni per quanto riguarda la sopravvivenza e le percentuali di remissione nei pazienti umani con carcinoma prostatico, mentre comportano un numero significativamente più basso di effetti collaterali.^{7,18}

Gli LHRH-agonisti sono anche stati utilizzati a scopo sperimentale nel trattamento dell'iperplasia prostatica be-

Tabella 1
Metodi farmacologici di privazione degli androgeni

<i>Classe farmacologica</i>	<i>Meccanismo d'azione</i>	<i>Effetti sui livelli sierici di testosterone</i>	<i>Effetti collaterali nell'uomo</i>
Agenti che deprimono gli androgeni			
Estrogeni (dietilstilbestrolo)	Soppressione del rilascio di LHRH, blocco dei recettori degli androgeni, inibizione della 5 α -reduttasi	Abbassamento	Depressione midollare, ¹⁶ metaplasia squamosa della prostata ¹⁶
LHRH agonisti	Soppressione del rilascio di ormone luteinizzante funzionale	Iniziale innalzamento e successivo abbassamento	Peggioramento del quadro clinico all'inizio del trattamento
Ketoconazolo	Inibizione della steroidogenesi testicolare e surrenalica	Abbassamento	Epatotossicità, effetti gastrointestinali
Glucocorticoidi	Diminuita produzione di androgeni	Abbassamento	Sindrome di Cushing iatrogena, poliuria e polidipsia, epatopatia
Antiandrogeni			
Antiandrogeni steroidei (megestrol acetato)	Blocco dei recettori degli androgeni, soppressione del rilascio di LHRH	Abbassamento	Polifagia, ¹⁷ diabete mellito ¹⁷
Antiandrogeni non-steroidi (flutamina nilutamide)	Blocco dei recettori degli androgeni	Innalzamento	Effetti gastrointestinali; epatotossicità
Inibitori della 5α-reduttasi			
Finasteride	Inibizione della conversione del testosterone in diidrotestosterone	Innalzamento	Rari

nigna; in questi casi tuttavia, la risposta clinica osservata nell'uomo è variabile.^{1,6,30,31} È stato suggerito che nei pazienti umani con ipertrofia prevalentemente stromale, la risposta alla privazione di androgeni è piuttosto scarsa poiché lo stroma prostatico non è sensibile a questi ormoni.¹ È possibile che i cani con iperplasia benigna della prostata rispondano maggiormente a questo tipo di terapia data la componente prevalentemente epiteliale dell'iperplasia prostatica in questa specie.¹⁶

Ketoconazolo

Il ketoconazolo è un agente antimicotico dotato di attività androgeno-depressiva reversibile. Il farmaco riduce la produzione testicolare e surrenalica di androgeni inibendo il sistema enzimatico necessario alla steroidogenesi dopo la formazione di pregnenolone.⁹ Nell'uomo, la comparsa di livelli di testosterone da castrazione si verifica entro poche ore dalla somministrazione di una singola dose orale.¹⁸ Un effetto simile è stato osservato nel cane, benché i livelli sierici di testosterone possano aumentare in caso di somministrazione protratta di ketoconazolo.³² Il ketoconazolo può rivelarsi utile in particolari casi di carcinoma prostatico nell'uomo, benché gli effetti collaterali (fra cui epatotossicità, disturbi gastrointestinali e depressione della sintesi di cortisolo) ne limitino l'uso nell'uomo per il trattamento dei disordini sensibili agli androgeni.^{12,14,33}

Glucocorticoidi

I glucocorticoidi esercitano un effetto di feed-back negativo su ipotalamo e ipofisi, con conseguente diminuzione

del rilascio di corticotropina e diminuita produzione di androgeni surrenalici. La produzione testicolare degli ormoni non viene alterata.

I glucocorticoidi non sostituiscono la castrazione chirurgica e sono di scarsa utilità nel trattamento dei disordini sensibili agli androgeni. Nell'uomo, questi farmaci vengono utilizzati per trattare i disturbi dermatologici di questa natura.³⁴

Anti-androgeni

Anti-androgeni steroidei

Gli anti-androgeni steroidei posseggono più meccanismi d'azione. Vengono classificati come anti-androgeni poiché inibiscono il legame del testosterone e del diidrotestosterone ai recettori androgeni, impedendo la trascrizione genetica dipendente da questi ormoni. Inoltre, questi farmaci riducono la produzione di androgeni esercitando un feed-back negativo sull'ipotalamo e deprimendo il rilascio di LHRH.^{31,35}

Il megestrol acetato e il ciproterone acetato (che non è disponibile negli Stati Uniti) sono anti-androgeni steroidei. Benché venga scarsamente considerato, il megestrol acetato può determinare un miglioramento sintomatico nei pazienti umani affetti da iperplasia prostatica benigna³⁶ e tumori della prostata.⁹

Il ciproterone acetato non è stato considerato adeguatamente quale singolo agente nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, benché si sia dimostrato di efficacia pari alla terapia con estrogeni (ma con effetti collaterali più limitati) nella terapia palliativa del carcinoma prostatico umano.³⁵

Anti-androgeni non steroidei

Gli anti-androgeni non steroidei (o "puri") agiscono unicamente inibendo il legame degli androgeni ai recettori. Il blocco del feed-back negativo degli androgeni sull'asse ipotalamo-ipofisi-testicolare induce un aumento riflesso sia dell'ormone luteinizzante che degli androgeni circolanti.¹⁸ Il vantaggio di mantenere livelli di testosterone normali o elevati riguarda la conservazione di una funzione sessuale normale.^{18,37} L'innalzamento dei livelli locali di testosterone in ambito testicolare è sufficiente a superare il blocco dei recettori e a conservare la spermatogenesi.^{37,38} In genere, anche la libido viene mantenuta.^{37,38}

Flutamide e nilutamide sono due esempi di anti-androgeni puri. Soltanto il primo è disponibile in commercio ed è registrato per l'uso in associazione con LHRH-agonisti nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico dell'uomo. È difficile valutare l'efficacia del flutamide (o di qualsiasi farmaco) nel trattamento di pazienti umani con ipertrofia prostatica poiché spesso i sintomi di questa patologia regrediscono spontaneamente.³⁹ La somministrazione del farmaco comporta spesso la comparsa di effetti collaterali gastrointestinali e in alcuni soggetti si osservano segni di epatotossicità.^{9,40} Gli anti-androgeni non steroidei vengono impiegati per evitare l'eventuale insorgenza di *eritema sintomatico* nella fase iniziale di produzione degli ormoni luteinizzante e testosterone che si verifica poco dopo l'inizio della terapia con LHRH-agonisti.

Inibitori della 5 α -reduttasi

L'inibizione della 5 α -reduttasi impedisce la conversione del testosterone in diidrotestosterone. Quest'ultimo è dotato di potere d'azione pressoché doppio rispetto al testosterone ed è responsabile della crescita normale e iperplastica della prostata.¹³ Gli inibitori della 5 α -reduttasi abbassano i livelli sierici e intraprostatici di diidrotestosterone. I livelli circolanti e intraprostatici di testosterone sono aumentati, per cui le funzioni mediate dall'ormone vengono mantenute (ad es. libido e spermatogenesi).

Il finasteride è un inibitore della 5 α -reduttasi approvato per l'uso nell'uomo nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna. Se la dipendenza prostatica dal diidrotestosterone viene conservata nel tessuto neoplastico, il finasteride può rappresentare una terapia utile in questa situazione.

PRIVAZIONE FARMACOLOGICA DI ANDROGENI NEL CANE

Indicazioni e applicazione razionale

Nel cane, la privazione di androgeni è consigliata nel trattamento di patologie quali iperplasia prostatica benigna,¹⁶ prostatite batterica,¹⁶ neoplasia prostatica,¹⁶ adenoma delle ghiandole perianali^{41,42} e dermatosi rispondenti alla castrazione.⁴³ Questi disordini colpiscono più comunemente i maschi interi, benché si osservino occasionalmente anche in quelli castrati (ad es. adenocarcinoma prostatico e tumori delle ghiandole perianali) e raramente nelle femmine (ad es. neoplasie delle ghiandole perianali).^{41,42} Prima di

scegliere un metodo farmacologico di privazione degli androgeni, bisogna considerare le fonti di produzione di questi ormoni, la fisiopatologia del disordine androgeno-sensibile e la necessità o meno di conservare la fertilità.

Maschi interi

Nel maschio intero, i testicoli sono la fonte principale di produzione di androgeni e la castrazione chirurgica è il sistema più evidente per eliminarli. Nei soggetti che non tollerano l'anestesia (ad es. cani in età avanzata con altre patologie coesistenti) o negli animali di elevato valore riproduttivo è preferibile scegliere un'alternativa farmacologica. La privazione farmacologica di androgeni non rende necessario il ricorso all'anestesia e permette di conservare la fertilità.

La scelta del metodo farmacologico in un maschio intero non è fondamentale quando non sia indispensabile conservare la fertilità, mentre occorre valutare attentamente le diverse possibilità quando si desidera mantenere il soggetto in attività riproduttiva. Gli agenti androgeno-depressivi (agenti che abbassano i livelli di testosterone circolante) non devono essere somministrati in modo continuativo ai riproduttori poiché la libido e la spermatogenesi dipendono dal testosterone.¹³ Benché la maggior parte dei disordini androgeno-sensibili richiedano trattamenti protratti per garantire la remissione dei segni clinici, la terapia intermittente inserisce fasi di fertilità fra l'interruzione del trattamento e la ripresa delle manifestazioni cliniche.

Nel cane, la reversibilità degli effetti indotti dalla depressione farmacologica degli androgeni non è stata valutata clinicamente. In questa specie, è stato invece dimostrato sperimentalmente che l'interruzione della somministrazione protratta di LHRH-agonisti è seguita da recupero della spermatogenesi.^{25,26} Tuttavia, la somministrazione prolungata di questi farmaci nell'uomo ha destato preoccupazioni circa l'eventuale insorgenza di atrofia irreversibile delle cellule di Leyding e fenomeni di fibrosi interstiziale.⁴³

I livelli sierici di testosterone vengono mantenuti impiegando inibitori della 5 α -reduttasi e anti-androgeni non steroidei.^{13,18} Pertanto, finasteride e flutamide possono essere utilizzati in modo continuativo senza necessariamente provocare effetti collaterali su libido o spermatogenesi.^{13,38} Sono necessari ulteriori approfondimenti clinici prima che questi agenti siano resi disponibili per l'uso negli animali da riproduzione.

Femmine e maschi castrati

Nelle femmine e nei maschi castrati, la ghiandola surrenale è la fonte principale di produzione di androgeni. In assenza di una fonte testicolare di androgeni, i prodotti che agiscono esclusivamente interrompendo l'asse ipotalamo-ipofisi-testicolare (ad es. gli LHRH agonisti) non sono indicati. Al contrario, si rivelano vantaggiosi gli agenti che limitano la produzione surrenalica di androgeni, inibiscono l'attività della 5 α -reduttasi o svolgono effetti anti-androgeni.

La comparsa di un disordine androgeno-sensibile in una

femmina o in un maschio castrato suggerisce un'iperproduzione di androgeni a livello surrenalico (ad es. iperadrenocorticism).⁴⁴ Prima di iniziare il trattamento occorre valutare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico.

Lo sviluppo di neoplasie tipicamente androgeno-sensibili in assenza di produzione testicolare di androgeni è indicativa anche di perdita dell'influenza androgena e di possibile malignità (ad es. adenocarcinoma prostatico scarsamente differenziato oppure adenocarcinoma delle ghiandole perianali). In questi casi, la privazione farmacologica di androgeni non è di alcuna utilità.

Esperienza clinica

Al momento attuale, i mezzi farmacologici di privazione degli androgeni vengono impiegati raramente in ambito veterinario. Benché le azioni svolte da estrogeni e megestrolo acetato sugli androgeni siano note da anni, i significativi effetti collaterali indotti da queste sostanze ne hanno impedito l'uso di routine nel trattamento dei disordini androgeno-sensibili del cane.

Il ketoconazolo è stato utilizzato nel cane quale terapia palliativa nei casi di adenocarcinoma prostatico e adenocarcinoma delle ghiandole perianali.⁸ L'uso del farmaco è stato suggerito anche quale prova terapeutica di privazione di androgeni nei casi di sospetta dermatosi rispondente alla castrazione.¹⁰ I segni clinici dei disordini androgeno-sensibili possono diventare refrattari al trattamento a causa del ripristino dei livelli di testosterone nel corso della terapia con ketoconazolo.

Nel cane, l'esperienza clinica con LHRH agonisti, antiandrogeni puri e inibitori della 5 α -reduttasi è limitata. Questi prodotti, quali mezzi farmacologici di privazione di androgeni, sono dotati di maggiore specificità d'azione e comportano un minor numero di effetti collaterali rispetto a estrogeni, megestrolo acetato o ketoconazolo (Tab. 1). Le conoscenze relative agli effetti svolti nel cane da LHRH-agonisti, antiandrogeni puri e inibitori della 5 α -reduttasi derivano principalmente da ricerche condotte per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna nell'uomo.

Secondo quanto riferito in letteratura, flutamida,³⁸ finestrone^{13,45} e LHRH agonisti^{23,46} riducono le dimensioni della prostata nei cani con iperplasia benigna della ghiandola. Da queste segnalazioni non risulta chiaro se alcuni fra questi cani abbiano presentato segni clinici prima del trattamento oppure se quest'ultimo abbia attenuato tali manifestazioni. Nel cane, l'efficacia di questi agenti nel trattamento di altri disordini sensibili agli androgeni non è stata valutata. L'uso di questi farmaci in medicina veterinaria non è stato approvato dalla U.S. Food and Drug Administration.

Note sugli Autori

Il Dr. Wasmer è affiliato alla Mission MedVet di Mission, Kansas. Il Dr. Rogers è affiliato al Department of Small Animal Medicine and Surgery, College of Veterinary Medicine,

Texas A&M University, College Station, Texas. Quando il presente lavoro venne inviato per la pubblicazione, il Dr. Wasmer era affiliato al Department of Small Animal Medicine and Surgery, Texas A&M University. I Dr. Wasmer e Rogers sono Diplomate of the American College of Veterinary Internal Medicine.

Bibliografia

- Oesterling JE: LHRH Agonists: A nonsurgical treatment for benign prostatic hyperplasia. *J Androl* 12(6):381-388, 1991.
- Fraser HM: LHRH analogues: Their clinical physiology and delivery systems. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 2(3):639-658, 1988.
- Rommerts FFG: Testosterone: An overview of biosynthesis, transport, metabolism and action, in Nieschlag E, Behre HM (eds): *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. Berlin, Springer Verlag, 1990, pp 1-22.
- Amann RP: Reproductive physiology and endocrinology of the dog, in Morrow DA (ed): *Current Therapy in Theriogenology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 532-538.
- Guyton AC: Reproductive and hormonal functions of the male, in Guyton AC (ed): *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1991, pp 885-898.
- Chrisp P, Sorkin EM: Leuporelin: A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. *Drugs Aging* 1(6):487-509, 1991.
- Crawford ED, Nabors W: Hormone therapy of advanced prostate cancer: Where we stand today. *Oncology* 5:21-37, 1991.
- Guyton AC: The adrenocortical hormones, in Guyton AC (ed): *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1991, pp 842-854.
- McConnell JD: Physiologic basis of endocrine therapy for prostatic cancer. *Urol Clin North Am* 18:1-13, 1991.
- Miller WH: Sex hormone-related dermatoses in dogs, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy*. X. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 595-602.
- Monda JM, Oesterling JE: Medical treatment of benign prostatic hyperplasia: 5 α -Reductase inhibitors and α -adrenergic antagonists. *Mayo Clin Proc* 68:670-679, 1993.
- Robinson SP, Jordan VC: Metabolism of steroid-modifying anticancer agents. *Pharmacol Ther* 36:41-103, 1988.
- Gormley GJ: Role of 5 α -reductase inhibitors in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 18:93-98, 1991.
- Crawford ED: Hormonal therapy of prostatic carcinoma. *Cancer* 66:1035-1038, 1990.
- Chalmers SA, Medleau L: Identifying and treating sex-hormone dermatoses in dogs. *Vet Med* 85(11):1317-1324, 1990.
- Barsanti JA, Finco DR: Canine prostatic diseases, in Ettinger SJ (ed): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, ed 3. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1859-1880.
- Grauer GF, Hjelle JJ: Adverse drug reactions, in Morgan RV (ed): *Handbook of Small Animal Practice*. New York, Churchill Livingstone, 1988, pp 1125-1127.
- Badalament RA, Drago JR: Prostate cancer. *Dis Mon* 37(4):199-268, 1991.
- Habenicht UF, Tunn UW, Senge T, et al: Management of benign prostatic hyperplasia with particular emphasis on aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Molec Biol* 44:557-563, 1993.
- Schulze H, Barrack ER: Immunocytochemical localization of estrogen receptors in spontaneous and experimentally induced canine benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 11:145-162, 1987.
- Schweikert HU, Tunn UW, Habenicht UF, et al: Effects of estrogen deprivation on human benign prostatic hyperplasia. *J Steroid Biochem Molec Biol* 44:573-576, 1993.
- Vickery BH, McRae GI, Bonasch H: Effect of chronic administration of a highly potent LHRH agonist on prostate size and secretory function in geriatric dogs. *Prostate* 3:123-130, 1982.
- Vickery BH, McRae GI, Goodpasture JC, Sanders LM: Use of potent LHRH analogues for chronic contraception and pregnancy termination in dogs. *J Reprod Fertil Suppl* 39:175-187, 1989.
- Tremblay Y, Bélanger A, Labrie F, et al: Characteristics of the inhibitory effect of chronic treatment with an LHRH agonist on testicular steroidogenesis in the dog. *Prostate* 5:631-638, 1984.
- Tremblay Y, Bélanger A: Reversible inhibition of gonadal functions by a potent gonadotropin-releasing hormone agonist in adult dog. *Contraception* 30(5):483-497, 1984.
- Vickery BH, McRae GI, Briones W, et al: Effects of an LHRH agonist analog upon sexual function in male dogs: Suppression, reversibility and effect of testosterone replacement. *J Androl* 5(1):28-42, 1984.

^a Barton C: Comunicazione personale, Texas A&M University, College Station, TX, 1993.

27. Ogawa Y, Okada H, Heya T, Shimamoto T: Controlled release of LHRH agonist, leuprolide acetate, from microcapsules: Serum drug level profiles and pharmacological effects in animals. *J Pharm Pharmacol* 41:439-444, 1989.
28. Lacoste D, Labrie F, Dubé D, et al: Reversible inhibition of testicular androgen secretion by 3-, 5- and 6-month controlled-release microsphere formulations of the LH-RH agonist [d-Trp⁶, des-Gly-NH₂¹⁰] LH-RH ethylamide in the dog. *J Steroid Biochem* 33(5):1007-1011, 1989.
29. Cavitte JCH, Lahlou N, Mialot JP, et al: Reversible effects of long-term treatment with d-Trp⁶-LH-RH-microcapsules on pituitary-gonadal axis, spermatogenesis and prostate morphology in adolescent and adult dogs. *Andrologia* 20(3):249-263, 1988.
30. Gabrilove JL, Levine AC, Kirschenbaum A, Droller M: Effect of long-acting gonadotropin-releasing hormone analog (leuprolide) therapy on prostatic size and symptoms in 15 men with benign prostatic hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 69(3):629-632, 1989.
31. McConnell JD: Medical management of benign prostatic hyperplasia with androgen suppression. *Prostate Suppl* 3:49-59, 1990.
32. Willard MD, Nachreiner R, McDonald R, Roudebush P: Ketoconazole-induced changes in selected canine hormone concentrations. *Am J Vet Res* 47:2504-2509, 1986.
33. Percy LA: Ketoconazole in advanced prostate cancer. *Ann Pharmacother* 26:1527-1529, 1992.
34. Sawaya ME, Hordinsky MK: The antiandrogens: When and how they should be used. *Dermatol Clin* 11:65-72, 1993.
35. Goldenberg SL, Bruchovsky N: Use of cyproterone acetate in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 18:111-122, 1991.
36. Geller J: Overview of benign prostatic hypertrophy. *Suppl Urol* 34:57-63, 1989.
37. Brogden RN, Clissold SP: Flutamide: A preliminary review of its pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in advanced prostate cancer. *Drugs* 38:185-203, 1989.
38. Neri RO, Monahan M: Effects of a novel nonsteroidal antiandrogen on canine prostatic hyperplasia. *Invest Urol* 10:123-130, 1972.
39. Isaacs JT: Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate Suppl* 3:1-7, 1991.
40. Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML: Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med* 118:860-864, 1993.
41. Burrows CF, Ellison GV: Recto-anal disease, in Ettinger SJ (ed): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, ed 3. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1559-1575.
42. Withrow SJ: Tumors of the gastrointestinal system, in Withrow SJ, MacEwen EG (eds): *Clinical Veterinary Oncology*. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1989, pp 177-214.
43. Hadziselimovic F, Senn E, Bandhauer K: Effect of treatment with chronic gonadotropin releasing hormone agonist on human testis. *J Urol* 138:1048-1050, 1987.
44. Dow SW, Olson PN, Rosychuk RAW, Withrow SJ: Perianal adenomas and hypertestosteronemia in a spayed bitch with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *JAVMA* 192(10):1439-1441, 1988.
45. Juniewicz PE, Hoekstra SJ, Lemp BE, et al: Effect of combination treatment with zanoterone (WIN-49596), a steroidal antiandrogen receptor antagonist, and finasteride (MK-906), a steroidal 5 α -reductase inhibitor, on the prostate and testes of beagle dogs. *Endocrinology* 133:904-913, 1993.
46. Dube JY, Frenette G, Tremblay RR, et al: Involution of spontaneous benign prostatic hyperplasia in the dog under the influence of chronic treatment with a LHRH agonist. *Prostate* 5:417-423, 1984.