

Terapia medica della Sindrome di Cushing nel cane

RIASSUNTO

Nel corso degli anni diversi principi attivi sono stati testati per il trattamento della Sindrome di Cushing nel cane. Il mitotano, un farmaco adrenolitico molto efficace ma poco "maneggevole", è stato quello maggiormente utilizzato nel passato. Da più di un decennio è disponibile il trilostano, un inibitore enzimatico che si è dimostrato efficace nel controllo della disendocrinia ed è ufficialmente approvato per il trattamento dell'ipercortisolismo canino. Nella presente review viene discusso l'approccio terapeutico medico alla Sindrome di Cushing nel cane con particolare riferimento alla valutazione di differenti principi attivi.

INTRODUZIONE

L'obiettivo della terapia nella Sindrome di Cushing (SC) è di contrastare lo stato ipercortisolemico giungendo alla remissione e/o al controllo dei sintomi clinici. Le opzioni terapeutiche sono sia di tipo chirurgico che medico; è necessario in primo luogo definire se l'ipercortisolismo risulti secondario ad un tumore ipofisario piuttosto che a una massa surrenalica, valutare la presenza di eventuali patologie concomitanti o metastasi ed infine considerare la compliance del proprietario. Per quanto riguarda la terapia medica, nel corso degli anni sono stati proposti dei principi attivi con diversi meccanismi d'azione, con la finalità di ridurre la secrezione di cortisolo e di conseguenza risolvere i sintomi clinici ad esso correlati. Il presente articolo si propone di riassumere, in seguito a revisione dei dati presenti in letteratura, i possibili approcci terapeutici di tipo farmacologico facendo cenno a terapie meno studiate o di minore efficacia. Esulano dalla presente trattazione le terapie integrative necessarie in caso di surrenalectomia ed ipofisectomia transfenoidale.

TRATTAMENTO DELLE FORME IPOFISARIE

Il trattamento del "pituitary dependent hypercortisolism" (PDH) dovrebbe essere diretto all'eliminazione dello stimolo alla produzione di cortisolo, ovvero dovrebbe intervenire sulla lesione ipofisaria responsabile dell'eccessiva produzione di ACTH (ormone adrenocorticotropo). A questo proposito l'ipofisectomia transfenoidale, seguita da una terapia ormonale sostitutiva, è considerata la terapia d'elezione nell'uomo¹. Tale intervento nel cane viene eseguito in pochi centri specializzati che dispongono di una terapia intensiva all'avanguardia e nei quali il paziente viene gestito in stretta collaborazione tra chirurgo ed endocrinologo^{2,3}. In alternativa, nei soggetti nei quali tale opzione terapeutica non può essere presa in considerazione, la terapia medica rappresenta una valida alternativa. In passato, l'unico principio attivo disponibile per la terapia della SC era il mitotano⁴; tuttavia, visti i limiti legati alla scarsa maneggevolezza ed i possibili effetti collaterali, ulteriori ed efficaci opzioni farmacologiche sono state trovate nel trilostano^{5,6} ed in misura minore nel ketoconazolo⁷. Per quanto riguarda altri principi attivi sono pochi i dati in letteratura che ne supportano l'utilizzo.

MITOTANO

Il mitotano (*o,p'*-DDD) è un farmaco derivato dal DDT (*Dicloro-Difenil-Tricloroetano*), con azione adrenocorticolitica che per anni è stato il principio attivo di scelta per il PDH. Il suo effetto è mirato ad una necrosi selettiva e progressiva della zona fasciolata e reticolare della

S. Corradini, DVM, PhD - E. Malerba, DVM

F. Fracassi, DVM, PhD, Dipl. ECVIM-CA

Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 18/03/2014 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 29/10/2014".

corteccia surrenalica, ossia i siti di produzione dei glucocorticoidi. La zona glomerulosa (ZG), deputata alla produzione di mineralcorticoidi, risulta meno sensibile alla sua azione, tuttavia viene interessata se vengono utilizzati dosaggi elevati. Per il mitotano sono disponibili due tipi di protocolli terapeutici. Il primo, definito **protocollo standard** o **selettivo**, mira alla distruzione della zona fascicolata (ZF) e della zona reticolare (ZR), risparmiando invece la ZG e quindi la produzione dei mineralcorticoidi⁴. Il secondo, o **protocollo non selettivo**, determina invece la necrosi dell'intera corteccia surrenalica causando un ipoadrenocorticismo o morbo di Addison iatrogeno, con conseguente necessità di una integrazione ormonale⁸. Con la lisi completa della corticale surrenalica si assiste infatti ad un minor numero di recidive; tuttavia, il proprietario deve essere a conoscenza che l'ipoadrenocorticismo indotto può risultare pericoloso per la vita dell'animale nel caso in cui non venga eseguita un'adeguata terapia sostitutiva con glucocorticoidi e mineralcorticoidi. L'utilizzo del mitotano è sconsigliato nel caso in cui in casa dell'animale siano presenti donne in gravidanza o bambini piccoli⁹. Questo principio attivo è disponibile nei paesi dell'Unione Europea unicamente come specialità ad uso umano (Lysodren). In Italia, per l'utilizzo di tale farmaco bisogna tenere conto della normativa riguardo l'uso in deroga possibile solo in assenza di una specialità registrata *ad hoc*, ovvero per la patologia in questione e per la specie target (art 10 DLgs 193/06).

La differenza tra i due approcci terapeutici si basa sulla dose di farmaco e la durata del cosiddetto periodo di induzione o carico. Il **protocollo selettivo** prevede una fase di induzione ed una fase di mantenimento. Durante la fase di induzione il mitotano viene somministrato ad un dosaggio di 30-50 mg/kg al giorno suddiviso in due dosi; per migliorarne l'assorbimento e minimizzare gli effetti collaterali gastroenterici è opportuno che venga somministrato assieme al pasto^{8,10}. La durata di questa fase è spesso di una decina di giorni (si va dai 4 a oltre 20 giorni) ovvero finché non si assiste ad una riduzione dell'appetito e della sete o alla comparsa di altri sintomi riferibili all'ipoadrenocorticismo⁴. Un test di stimolazione con ACTH, effettuato allo scadere dei 10 giorni o alla comparsa dei sintomi sopracitati, consente di valutare l'efficacia del periodo di induzione. Valori di cortisolo basale compresi tra 1 e 4 µg/dl con ridotto o assente incremento della cortisolemia dopo stimolazione con ACTH (<4 µg/dl) sono indicativi di un'adeguata induzione. Valori post stimolazione <1 µg/dl suggeriscono una completa distruzione della corteccia surrenalica. In questi casi è opportuno sospendere la terapia e somministrare all'animale glucocorticoidi per qualche giorno. In circa il 10-15% dei cani si osservano valori di cortisolemia post stimolazione maggiori di 4 µg/dl. In

questi casi la fase di induzione con mitotano deve proseguire monitorando strettamente il soggetto. Ottenuti valori di cortisolo post stimolazione compresi tra 1 e 4 µg/dl^{4,11} o tra 1 e 5 µg/dl¹² si continua con la *fase di mantenimento* ad un dosaggio di 50 mg/kg/settimana suddiviso in due o tre somministrazioni. Si consiglia di monitorare il cane con un test di stimolazione con ACTH dopo un mese dall'inizio del periodo di mantenimento, poi ogni 3-6 mesi. Circa il 50% dei soggetti sottoposti a tale protocollo presenta recidive nei primi 12 mesi di trattamento, con cortisolo post stimolazione maggiore di 4 µg/dl e sintomi di ipercortisolismo. In tali casi è possibile ripetere la fase di induzione e nella fase di mantenimento utilizzare una dose aumentata del 50% rispetto alla precedente. In alternativa, per evitare una nuova fase di induzione, può essere indicato semplicemente aumentare del 50% la dose di mantenimento. Nonostante si utilizzi il protocollo selettivo, il 5% dei cani trattati sviluppa un ipoadrenocorticismo iatrogeno permanente⁴. Questi soggetti mostrano una scarsa o assente risposta alla stimolazione con ACTH ed alterazioni elettrolitiche quali iperkaliemia ed iponatremia. In questi casi la terapia con glucocorticoidi e mineralcorticoidi viene integrata per il resto della vita del soggetto¹¹. Nei cani affetti da PDH trattati con mitotano viene riportata una sopravvivenza media che va da 1,7 anni⁴ a 1,9 anni¹³.

Il **protocollo non selettivo** prevede la distruzione completa della corteccia surrenalica^{10,8}. In questo protocollo il farmaco deve essere somministrato per 25 giorni continuativi alla dose di 50-75 mg/kg/die (100 mg/kg nei cani di piccola taglia), suddivisa in tre o quattro dosi giornaliere, sempre con l'alimento. La somministrazione deve essere quotidiana per i primi 5 giorni e poi a giorni alterni. Il terzo giorno ha inizio la terapia sostitutiva con cortisone acetato (2 mg/kg/die) (eventualmente prednisolone) e fludrocortisone acetato (0,0125 mg/kg/die), entrambi preferibilmente divisi in due somministrazioni giornaliere. Dopo 25 giorni di trattamento va eseguita una visita di controllo e la dose di cortisone acetato/prednisolone può essere ridotta a 0,5-1,0 mg/kg al giorno. Il proprietario deve essere adeguatamente istruito affinché somministri la terapia sostitutiva con cortisone acetato/prednisolone; nel caso in cui l'animale non riesca ad assumere l'integrazione *per os* è necessario che questa venga somministrata per via parenterale. Nonostante la drastica azione adrenocorticolitica, è possibile che ricompaiano i sintomi della patologia a distanza di mesi o anni; in uno studio, il 39% dei soggetti trattato con questo protocollo ha recidivato⁸; in questi casi è indicato ripetere il trattamento con mitotano.

Gli effetti indesiderati quali nausea, vomito e diarrea possono verificarsi poco dopo l'inizio della somministrazione e sono dovuti ad alterazioni che

Il farmaco può causare a carico del tratto gastro-intestinale. Vomito, diarrea, debolezza, atassia, possono inoltre essere secondari alla carenza di glucocorticoidi, e non è pertanto sempre facile distinguere le due condizioni¹⁴.

Oggi l'utilizzo del mitotano si è ampiamente ridotto, viene impiegato più comunemente in corso di ADH (adrenal dependent hypercortisolism) o in soggetti con risposta inadeguata al trilostano.

TRILOSTANO

Il trilostano è uno steroide sintetico, privo di attività glucorticoidi e mineralcorticoidi, che agisce come adrenocorticostatico inibendo in modo competitivo l'enzima 3-β-idrossisteroide-deidrogenasi (3β-HSD). Questo sistema enzimatico media la conversione del pregnenolone a progesterone e del 17-idrossipregnenolone a 17-idrossiprogesterone nella corticale surrenalica¹⁵. Il cortisolo, l'aldosterone e l'androstenedione sono prodotti a partire dal progesterone e dal 17-idrossipregnenolone. Il trilostano, inibendo la produzione di questi due precursori, determina la riduzione della sintesi di vari steroidi prodotti dalle surrenali, dalle gonadi e dalla placenta (Fig. 1). Ne consegue la mancata produzione di progesterone e dei prodotti finali quali il cortisolo e, in minor misura, l'aldosterone^{15,16}. Oltre all'effetto sulla 3β-HSD, il trilostano inibisce inoltre altri enzimi, quali la 11β-idrossilasi e la 11β-idrossisteroideidrogenasi (11β-HSD), influenzando così la conversione del cortisolo in cortisone⁶.

Il trilostano determina la perdita/diminuzione del feedback negativo del cortisolo sulla secrezione di

ACTH e pertanto i cani trattati con questo farmaco presentano livelli ematici di ACTH particolarmente elevati^{5,6}. Nei soggetti sottoposti a questa terapia si osserva inoltre una lieve riduzione dei livelli di aldosterone plasmatico, che rimangono tuttavia solitamente all'interno dei ranges di riferimento¹⁵. In medicina umana l'utilizzo di tale principio attivo ha portato a risultati incostanti e pertanto non viene considerato un'opzione terapeutica in corso di SC^{18,19,20,21}.

La prima segnalazione sull'utilizzo del trilostano in corso di ipercortisolismo canino risale al 1998²²; già allora era stato descritto come un farmaco capace di garantire una buona risposta terapeutica con risoluzione della sintomatologia clinica ed assenza di effetti collaterali. Da allora, numerosi studi ne hanno confermato l'efficacia clinica nel trattamento della SC, determinando così un incremento del suo utilizzo soprattutto in cani affetti da PDH^{17,23,24,25,26}.

Il trilostano viene rapidamente assorbito attraverso il tratto gastroenterico. La somministrazione assieme al pasto migliora il grado e la velocità dell'assorbimento.

Attualmente il trilostano (Vetoryl®) è disponibile in capsule da 10, 30 e 60 mg ed è l'unico farmaco registrato in Italia per il trattamento della SC. In passato venivano suggeriti dosaggi estremamente elevati. In particolare, venivano riportati, al termine del periodo di studio, dosaggi medi che oscillavano dai 5 ai 50 mg/kg q24h^{17,23,24,28}. I più recenti studi hanno permesso di rivalutare notevolmente il dosaggio e attualmente le indicazioni prevedono un dosaggio di partenza nettamente più basso, con valori riportati di 1-2,5 mg/kg q12h¹¹ o 2 mg/kg q24h²⁹. I dati relativi alla farma-

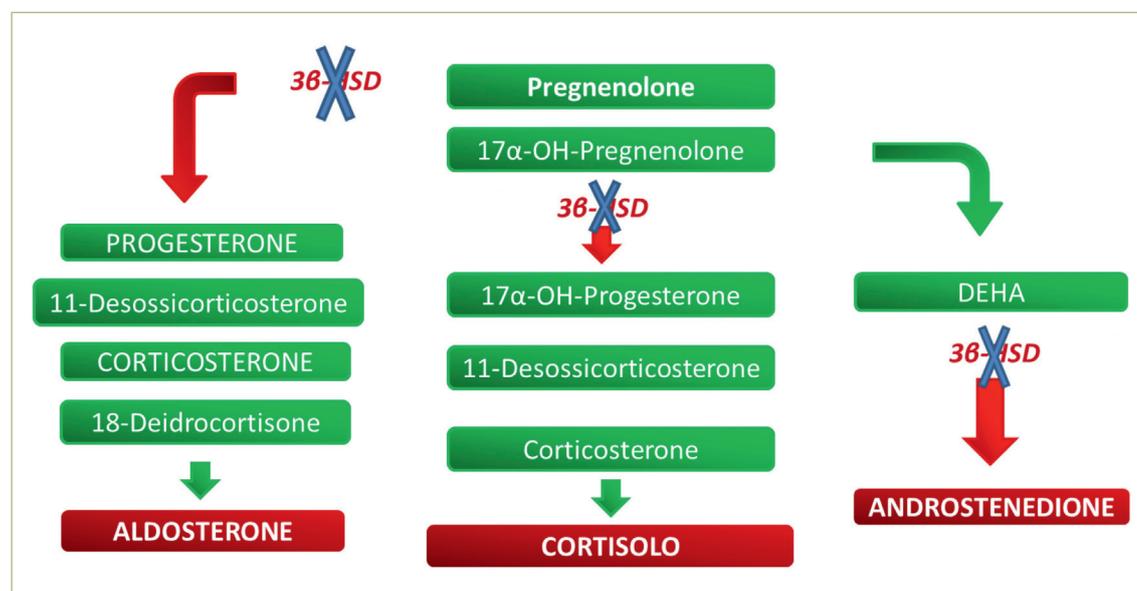


FIGURA 1 - Illustrazione schematica della cascata enzimatica che nella corteccia surrenalica porta alla formazione di mineralcorticoidi, glucocorticoidi e androgeni. Il trilostano blocca l'azione della 3β-HSD che converte il pregnenolone in progesterone e il deidroepiandrostenedione (DHEA) in androstenedione.

cocinetica del trilostano nel cane sono scarsi, tuttavia in cani sani il farmaco raggiunge il suo picco ematico 1,5-2 ore dall'assunzione^{30,31}. Inoltre, da studi recenti sembra probabile che anche in cani con SC la massima concentrazione di trilostano sia raggiunta dopo circa 2 ore dalla somministrazione³². La durata della soppressione del cortisolo da parte del trilostano risulta piuttosto variabile e non prevedibile e nella maggior parte dei cani trattati la cortisolemia risulta adeguatamente soppressa per tempi inferiori alle 13 ore. Nonostante ciò si ottiene solitamente un adeguato controllo della sintomatologia con la somministrazione q24h. Qualora il protocollo SID non garantisca un adeguato controllo della sintomatologia è opportuno passare alla somministrazione BID^{33,34,35}. Nei soggetti che presentano uno scarso controllo della sintomatologia clinica è opportuno pertanto considerare l'ipotesi di una più breve durata dell'azione del trilostano; in tali soggetti può risultare utile la somministrazione q12h o addirittura q8h^{23,24,28,36,37}. Nei diversi studi che hanno valutato la somministrazione q12h i dosaggi medi ottimali per il controllo della sintomatologia sono risultati compresi tra 0,86 mg/kg³⁷ e 1,8 mg/kg ad ogni somministrazione³⁸.

È fondamentale il compito del veterinario nell'istruire correttamente il proprietario sulla necessità dei numerosi controlli, necessari all'adeguamento del dosaggio del farmaco. Il proprietario deve inoltre essere informato sulla possibile comparsa dei sintomi legati ad un sovradosaggio quali anoressia, letargia, vomito e diarrea, tipici della carenza di glucocorticoidi e/o mineralcorticoidi. L'utilizzo di basse dosi di trilostano riduce la possibilità di tali reazioni anche se la risposta clinica può essere più tardiva³⁷. Nei casi con sintomatologia lieve, è sufficiente interrompere il trattamento per 2-5 giorni, al termine dei quali è opportuno rivalutare il cane clinicamente e mediante test di stimolazione con ACTH. Casi più gravi richiedono invece l'ospedalizzazione, la valutazione degli elettroliti, la somministrazione di fluidi endovena e a volte una terapia sostitutiva con glucocorticoidi e mineralcorticoidi. Data la reversibilità dell'azione del trilostano, la funzionalità surrenalica dovrebbe tornare ai livelli precedenti nell'arco di pochi giorni, tuttavia sono descritti casi di ipoadrenocorticismi trilostano-indotto in cani sottoposti a terapia per lunghi periodi^{24,39}. Non è ancora del tutto chiaro se i casi di ipoadrenocorticismi persistenti possano essere riconducibili ad un effetto diretto del farmaco o piuttosto ad un eccesso di ACTH che può determinare necrosi surrenalica^{23,24,28,40}. In alcuni cani il trilostano risulta più efficace nel bloccare la sintesi di mineralcorticoidi rispetto a quella di glucocorticoidi; in tali soggetti si osservano sintomi clinici gravi quali vomito, diarrea, disidratazione, iponatremia ed iperkaliemia in presenza di va-

lori di cortisolo pre e post ACTH non particolarmente bassi³⁷.

La notevole variabilità nella risposta di ciascun soggetto, unita al fatto che nella maggior parte dei casi sono necessari degli adeguamenti di dosaggio (a loro volta subordinati alle formulazioni disponibili in commercio di capsule da 10, 30 e 60 mg), richiede l'obbligo di un attento monitoraggio. Questo deve includere la raccolta anamnestica, l'esame fisico e test di stimolazione con ACTH. Risulta importante monitorare anche le concentrazioni plasmatiche di sodio, potassio, creatinina, urea ed enzimi epatici²⁹.

Solitamente, dopo circa 1 settimana di terapia alla dose appropriata si assiste ad una riduzione della quantità di acqua assunta e di urina prodotta nonché ad una maggiore vitalità del soggetto; sono invece necessari tempi maggiori per osservare un miglioramento dei segni dermatologici.

Il protocollo per l'utilizzo di tale molecola è stato proposto in un Consensus Meeting tenutosi ad Amsterdam nel 2006 ed è riportato, aggiornato secondo le indicazioni degli studi più recenti, schematicamente nella Tabella 1. L'efficacia della terapia con trilostano è giudicata sulla base della risoluzione della sintomatologia clinica secondaria all'ipercortisolismo e sulla risposta ottenuta al test di stimolazione con ACTH. Lo scopo di questo test è di testare la capacità di riserva surrenalica nel momento di massima azione, ovvero a 2-3 ore dalla somministrazione del farmaco. Per tale motivo il giorno del controllo è opportuno ricordare al proprietario di somministrare la capsula come in qualsiasi altro giorno.

Nell'ambito del monitoraggio terapeutico con trilostano è stato proposto di sostituire il test di stimolazione con ACTH con la valutazione del rapporto cortisolo:creatinina urinari (UC:CR)^{24,43}. Sebbene il cortisolo urinario sia risultato scarsamente attendibile, l'entità del rapporto UC:CR può risultare utile nell'identificare precocemente i soggetti sottoposti ad un sovradosaggio di trilostano⁴³.

Recentemente è stato valutato l'utilizzo del cortisolo basale come possibile parametro nel monitoraggio della terapia con trilostano. Nonostante si siano rilevate discrete correlazioni tra i valori di cortisolo basale e quelli post stimolazione, tale determinazione risulta imprecisa e non può pertanto sostituirsi al test di stimolazione con ACTH^{44,45,41}.

Nei cani con PDH sottoposti a terapia con trilostano sono state descritte modificazioni ipofisarie secondarie alla perdita del feedback negativo del cortisolo sull'ACTH; in particolare è stato osservato un aumento delle dimensioni dell'ipofisi⁴⁶. Tale condizione è ben riconosciuta nell'uomo e viene definita come "Sindrome di Nelson", ovvero la crescita dell'adenoma in seguito ad adrenalectomia bilaterale con conseguente riduzione del feedback negativo esercitato dal cortisolo sull'ipofisi.

TABELLA I

Protocollo di utilizzo e monitoraggio della terapia con trilostano in soggetti affetti da SC.
Modificato dal Consensus Meeting svoltosi ad Amsterdam nel 2006

- 1) Il farmaco deve essere somministrato ad orario fisso, al mattino, con l'alimento, ad una dose di partenza compresa di **1-2 mg/kg q24h o q12h**. Nei cani di piccola taglia (<10 kg) iniziare con la dose più bassa possibile. Il primo test di stimolazione con ACTH va eseguito dopo 7-14 giorni dall'inizio della terapia, 2-3h dopo la capsula del mattino.
In tale occasione, oltre alle valutazioni anamnestiche, sono eseguiti esami emato-chimici ed urinari.
 - a) Se i segni clinici sono regrediti e la cortisolemia post-ACTH è compresa tra **1,5 e 5,4 µg/dl** (40-150 nmol/l), la terapia è definita adeguata e mantenuta fino ai successivi controlli.
 - b) Se i segni clinici sono regrediti, ma la cortisolemia è **< a 1,5 µg/dl** in entrambi i campioni, si suggerisce di interrompere per 5-7 giorni la terapia e di riprenderla con una posologia inferiore. Nella maggior parte dei casi questi pazienti non manifestano segni di ipoadrenocorticismismo poiché la cortisolemia tende ad aumentare rapidamente.
 - c) Se la cortisolemia post-ACTH è **> a 5,4 µg/dl** e il cane non presenta miglioramenti clinici la posologia viene aumentata. Non sono disponibili ad oggi indicazioni precise riguardo all'incremento della posologia per i cani che rientrano in questa categoria, tuttavia può essere seguito il seguente schema proposto da Galac et al. (2010): da 10 a 20 mg, da 20 a 30 mg, da 30 a 40 mg, da 40 a 60 mg, da 60 a 90 mg, da 90 a 120 mg ecc.
 - d) Se il paziente presenta una cortisolemia **tra 1,5 e 5,4 µg/dl** ma **non manifesta miglioramenti clinici**, in funzione della severità dei sintomi, valutare se aumentare la dose, passare alla somministrazione q12h, rivalutare dopo 4 settimane con la stessa dose o effettuare una tomografia computerizzata o una risonanza magnetica per valutare la presenza di un possibile macroadenoma ipofisario.
 - e) Se i **segni clinici sono regrediti** ma la cortisolemia post-ACTH è compresa **tra 5,4 e 9,0 µg/dl** (150-250 nmol/l), continuare con la stessa dose e ricontrrollare dopo 4 settimane.
 - f) Nei soggetti sottoposti a somministrazione ogni 12h, nel caso in cui i sintomi clinici non risultino sotto controllo e la cortisolemia post-ACTH sia $\leq 5,5$ µg/dl aumentare la frequenza di somministrazione **ogni 8 ore** (Feldman, 2011).
 - g) Se il cane è in evidente stato patologico: **interrompere la terapia** (per 2-5 giorni), identificare la causa della malattia (eseguire test di stimolazione con ACTH ed esami emato-chimico-urinari), trattare in modo sintomatico.
- 2) Valutare segni fisici, ematologici e biochimici e ripetere il test di stimolazione con ACTH dopo 4 e 12 settimane dall'inizio della terapia, poi ogni 3 mesi e dopo 10 giorni da ogni variazione nella posologia. Le procedure elencate al punto 1 sono applicabili anche nel monitoraggio a medio-lungo termine.

Mitotano versus trilostano nella terapia del PDH

Alcuni studi hanno messo a confronto l'utilizzo di mitotano e trilostano^{12,14,47}, sebbene siano presenti limiti legati ai differenti protocolli in uso per i due principi attivi. Entrambi i farmaci permettono un miglioramento della sintomatologia clinica; con entrambi si assiste rapidamente ad una riduzione della poliuria/polidipsia, più tardivi sono invece la risoluzione delle alterazioni dermatologiche quali ad esempio la ricrescita del pelo (Figura 2 e Figura 3). Nei cani trattati con mitotano si osserva una

diminuzione ecografica delle dimensioni surrenali⁴⁹, invece, durante la terapia con trilostano, si verifica un aumento di volume delle ghiandole; in questo caso si suppone ciò sia legato all'accumulo di precursori del cortisolo^{17,50}. I tempi mediani di sopravvivenza in cani con PDH trattati con trilostano vanno da 662⁴⁷ a 936 giorni³⁹ mentre, se trattati con mitotano vanno da 708⁴⁷ a 720 giorni¹². Gli studi che hanno comparato i tempi di sopravvivenza fra trattamento con mitotano o trilostano non hanno tuttavia evidenziato delle differenze statisticamente significative^{12,47}. I fattori che

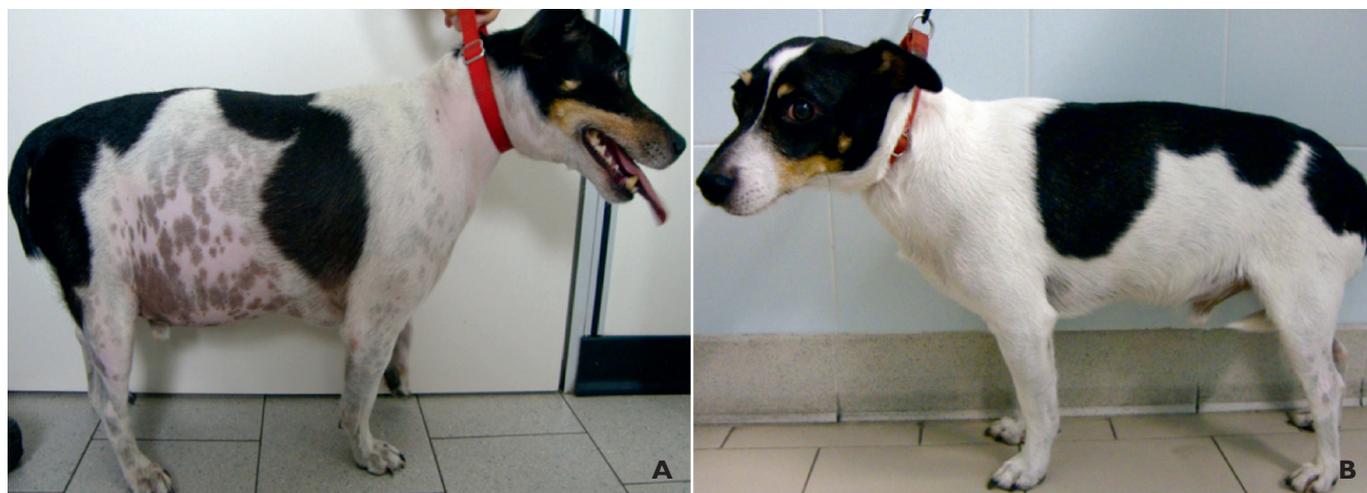


FIGURA 2 - Cane, meticcio, maschio di 11 anni affetto da PDH, a sinistra (A) presenta addome a botte e alopecia simmetrica bilaterale, a destra (B), dopo 3 mesi di terapia con **mitotano** manifesta completa ricrescita del pelo e riduzione del volume dell'addome.



FIGURA 3 - Cane meticcio femmina di 9 anni affetto da PDH. (A) Si può osservare lieve aumento di volume dell'addome con alopecia simmetrica bilaterale. (B) Dopo 4 mesi di terapia con **trilostano** presenta pelo folto e assenza di addome "a botte".

sembrano significativamente influenzare il tempo di sopravvivenza sono l'età^{12,47,60} e il peso dell'animale¹²; si è infatti visto che cani di mole maggiore o età più avanzata, al momento della diagnosi, tendono a vivere meno¹². Un recente studio riporta inoltre che elevati livelli di fosforo sierico, rilevati alla diagnosi nei soggetti con PDH successivamente trattati con trilostano rappresentano un fattore prognostico negativo⁶⁰. Nella scelta del principio attivo il clinico deve pertanto valutare possibili effetti avversi, maneggevolezza del farmaco, compliance del proprietario e costi.

ALTRI PRINCIPI ATTIVI

Il **ketoconazolo** è un derivato imidazolico propriamente utilizzato come antimicotico. Ad elevati dosaggi è in grado di bloccare la sintesi degli ormoni steroidei mediante un'interferenza con gli enzimi citocromo P450⁷. La sua azione determina una riduzione dei livelli di cortisolo, mentre l'effetto sui mineralcorticoidi risulta minimo. Il dosaggio consigliato è di 5 mg/kg q12h per una settimana; al termine di tale periodo, nel caso in cui il farmaco risulti ben tollerato, si passa alla somministrazione di 10 mg/kg q12h⁷. In alcuni cani, per controllare l'ipercortisolismo, sono necessari 15 mg/kg q12h; a tali dosaggi risultano tuttavia comuni degli effetti collaterali quali vomito, anoressia, ittero e diarrea. Tali problematiche possono essere controllate somministrando il farmaco con l'alimento e riducendo temporaneamente il dosaggio. Tra gli effetti avversi è da ricordare anche la possibile epatotossicità con notevole incremento delle transaminasi epatiche. Un adeguato controllo va valutato mediante test di stimolazione con ACTH al fine di ottenere valori di cortisolo all'interno del

range di riferimento. Il costo elevato, la somministrazione due volte al giorno e soprattutto la mancanza di efficacia in più di un terzo degli animali trattati ne hanno limitato l'utilizzo nella terapia dell'ipercortisolismo del cane⁵¹. Inoltre, recentemente, i prodotti a base di ketoconazolo, ad esclusione di quelli topici, sono stati ritirati dal commercio in tutti i paesi dell'Unione Europea.

La **selegilina** è un inibitore selettivo ed irreversibile della MAO-B (MonoAmmioOssidasi di tipo B), un enzima implicato nel ripristino delle concentrazioni di dopamina e facilita la trasmissione dopaminergica in diversi processi. L'utilizzo di tale farmaco deriva dal fatto che circa il 30% delle neoplasie ipofisarie colpisce la pars intermedia, la quale è sotto il diretto controllo inibitorio dopaminergico. Il suo uso è piuttosto controverso in parte per i metaboliti attivi, derivati delle anfetamine ed inoltre per la mancata efficacia clinica riscontrata nel cane^{42,52,53}.

Altre molecole testate in corso di PDH nel cane includono la **cabergolina**, un inibitore della somatostatina⁵⁴, e l'**acido retinoico**⁵⁵ tuttavia il loro utilizzo è limitato a scopi di ricerca e la loro efficacia è ancora non del tutto chiara.

L'**aminoglutetimide**, un altro inibitore della steroidogenesi, è stato testato in cani con PDH, tuttavia la scarsa efficacia e gli effetti collaterali ne limitano l'utilizzo⁵⁶.

TRATTAMENTO DELLE FORME SURRENALICHE

In corso di ADH la terapia d'elezione è sicuramente l'adrenalectomia che può essere eseguita per via laparoscopica o laparotomica^{57,58,59}. Prima dell'intervento chirurgico è indispensabile valutare se il

soggetto sia un buon candidato per la chirurgia. In particolare, il trattamento di tipo chirurgico è sconsigliato nel caso in cui la diagnostica per immagini abbia evidenziato una massa neoplastica inoperabile (es. eccessiva invasione delle strutture adiacenti) o la presenza di metastasi a carico di altri organi, nonché in caso di eccessiva debilitazione dell'animale o di mancata compliance del proprietario. In tali soggetti è opportuno procedere con la terapia medica. In passato questi animali venivano sottoposti preferibilmente a terapia con mitotano, tuttavia, un recente studio su cani con ADH ha evidenziato che i soggetti trattati con mitotano avevano una mediana di sopravvivenza di 102 giorni mentre quelli trattati con trilostano di 353 giorni; da un punto di vista statistico i tempi di sopravvivenza non sono risultati significativamente differenti⁴⁸. In tale studio il tempo di sopravvivenza era negativamente influenzato solo dalla presenza di metastasi alla diagnosi⁴⁸. Un altro studio ha inoltre osservato che per ottenere il controllo dei segni clinici in cani con ADH erano necessari dosaggi di trilostano più bassi rispetto ai cani con PDH³⁷. La terapia medica può inoltre essere utilizzata per stabilizzare le condizioni cliniche del paziente nel periodo pre-operatorio.

Parole chiave

Ipercortisolismo, iperadrenocorticism, ghiandole surrenali, trilostano, mitotano.

Medical treatment of canine Cushing's syndrome

Summary

Over the years several drugs have been tested for the treatment of canine Cushing's syndrome. Mitotane is an adrenolytic drug that is very effective but not very "wieldy", it was the drug most widely used in the past. For more than 10 years it has been replaced by trilostane, an enzyme inhibitor which has been demonstrated to be effective in the treatment of this endocrinopathy and it is officially approved for the treatment of canine hypercortisolism. In this review the therapeutic approach to canine Cushing's syndrome with particular focus on drug characteristics is discussed.

Key words

Hypercortisolism, hyperadrenocorticism, adrenal glands, trilostane, mitotane.

BIBLIOGRAFIA

- Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88:4709-4719, 2003.
- Meij B, Voorhout G, Rijnberk A. Progress in transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology* 197:89-96, 2002.
- Pisoni L, Del Magno S, Lotti D et al. Ipofisectomia transfenoidale in un cane con ipercortisolismo e sintomi neurologici secondari a macroadenoma ipofisario. *Veterinaria* 26:25-35, 2012.
- Kintzer PP, Peterson ME. Mitotane (o,p'-DDD) treatment of 200 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 5:182-185, 1991.
- Witt AL, Neiger R. Adrenocorticotropic hormone levels in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism following trilostane therapy. *The Veterinary Record*, 154:399-400, 2004.
- Sieber-Ruckstuhl NS, Boretti FS, Wenger M et al. Cortisol, aldosterone, cortisol precursor, androgen, endogenous ACTH concentrations in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Domestic Animal Endocrinology* 31:63-75, 2006.
- Lien YH, Huang HP. Use of ketoconazole to treat dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 48 cases (1994-2007). *Journal of American Veterinary Medical Association* 233:1896-901, 2008.
- Den Hertog E, Braakman JCA, Teske E et al. Results of non-selective adrenocorticolysis by o,p'-DDD in 129 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary Record* 144:12-17, 1999.
- Galac S, Reusch CE, Kooistra HS et al.: Adrenals. In Rijnberk A, Kooistra HS. *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats. An illustrated text*. Hannover: Schlutersche, 2010, pp.93-154.
- Rijnberk A, Belshaw BE. An alternative protocol for the medical management of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary Record* 122: 486-488, 1988.
- Melian C, Pérez-Alenza MD, Peterson ME: Hyperadrenocorticism in dogs. In Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Disease of Dog and Cat*, ed 7. Elsevier, 2010, pp. 1816-1840.
- Angles JM, Feldman EC, Nelson RW et al. Use of urine cortisol:creatinine ratio versus adrenocorticotropic hormone stimulation testing for monitoring mitotane treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211:1002-1004, 1997.
- Clemente M, De André PJ, Arenas C et al. Comparison of non selective adrenocorticolysis with mitotane or trilostane for the treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary Record* 16: 805-809, 2007.
- Reine NJ. Medical Management of pituitary-dependent hyperadrenocorticism: mitotane versus trilostane. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 22:18-25, 2007.
- Wenger M, Sieber-Ruckstuhl NS, Müller C et al. Effect of trilostane on serum concentrations of aldosterone, cortisol, and potassium in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *American Journal of Veterinary Research* 65:1245-50, 2004.
- Potts GO, Creange JE, Hardong HR et al. Trilostane, an orally active inhibitor of steroids biosynthesis. *Steroids* 32:257-267, 1978.
- Ruckstuhl NS, Nett CS, Reusch CE. Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. *American Journal of Veterinary Research* 63: 506-512, 2002.
- Dewis P, Anderson DC, Bu lock DE et al. Experience with trilostane in the treatment of Cushing syndrome. *Clinical Endocrinology* 18:533-540, 1983.
- Semple CG, Beastall GH, Gray CE et al. Trilostane in the management of Cushing's syndrome. *Acta Endocrinologica* 102:107-110, 1983.
- Winterberg B, Vetter W, Groth H et al. Primary aldosteronism: treatment with trilostane. *Cardiology* 72:117-121, 1985.

21. Williams CJ, Barley V, Blackledge G, *et al.* Multicenter study of trilostane: a new hormonal agent in advanced postmenopausal breast cancer. *Cancer Treatment Reports* 71:1197-1201, 1987.
22. Hurley K, Sturgess K, Cauvin A *et al.* The use of trilostane for treatment of hyperadrenocorticism in dogs, (ACVIM Abstract) *Journal of Veterinary Internal Medicine* 12:210, 1998.
23. Neiger R, Ramsey I, O'Connor J *et al.* Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary Record* 150:799-804, 2002.
24. Braddock JA, Church DB, Robertson ID *et al.* Trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Australian Veterinary Journal* 81:600-607, 2003.
25. Fracassi F, Mazzi A, Pietra M *et al.* Terapia con trilostano in 23 cani affetti da iperadrenocorticismo *Veterinaria* 21:9-16, 2007.
26. Augusto M, Burden A, Neiger R *et al.* A comparison of once and twice daily administration of trilostane to dogs with hyperadrenocorticism. *Tierärztliche Praxis* 40:415-424, 2012.
27. Cho KD, Kang JH, Chang D *et al.* Efficacy of low-and high-dose trilostane treatment in dogs (<5 kg) with pituitary dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:91-98, 2013.
28. Bell R, Neiger R, McGrotty Y *et al.* Study of the effects of once daily doses of trilostane on cortisol concentrations and responsiveness to adrenocorticotropic hormone in hyperadrenocorticoid dogs. *The Veterinary Record* 159:277-281, 2006.
29. Galac S, Buijtels JJ, Mol JA *et al.* Effects of trilostane on the pituitary-adrenocortical and renin-aldosterone axis in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *The Veterinary Journal* 183:75-80, 2010.
30. Vetoryl, Dechra Veterinary products, Overland Park, KS 2008. Dati non pubblicati.
31. Ramsey IK. Trilostane in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 40:269-283, 2010.
32. Bonadio CM, Feldman EC, Cohen TA *et al.* Comparison of Adrenocorticotrophic Hormone Stimulation Test Results Started 2 Versus 4 Hours after Trilostane Administration in Dogs with Naturally Occurring Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28:1239-1243.
33. Vaughan MA, Feldman EC, Hoar BR *et al.* Evaluation of twice daily, low-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 232:1321-1328, 2008.
34. Neiger R, Hurley K. 24-hour cortisol values in dogs with hyperadrenocorticism on trilostane (Abstract). *Journal of Small Animal Practice* 42:376, 2001.
35. Griebisch C, Lehnert C, Williams GJ *et al.* Effect of trilostane on hormone and serum electrolyte concentrations in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28:160-165, 2014.
36. Feldman EC, Kass PH. Trilostane dose versus body weight in the treatment of naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:1078-1080, 2012.
37. Feldman EC. Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 238:1441-1451, 2011.
38. Arenas C, Melian C, Perez-Alenza MD. Evaluation of 2 trilostane protocols for the treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism: twice daily versus once daily. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:1478-1485, 2013.
39. Perez-Alenza MD, Arenas C, Lopez ML *et al.* Long-term efficacy of trilostane administered twice daily in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of the American Animal Hospital Association* 42:269-276, 2006.
40. Reusch CE, Sieber Ruckstuhl N, Wenger M *et al.* Histological evaluation of the adrenal glands of seven dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. *The Veterinary Record* 160:219-224, 2007.
41. Burkhardt WA, Boretti FS, Reusch CE *et al.* Evaluation of baseline cortisol, endogenous ACTH, and cortisol/ACTH ratio to monitor trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:919-923, 2013.
42. Braddock JA, Church DB, Robertson ID *et al.* Inefficacy of selegiline in treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Australian Veterinary Journal* 82:272-277, 2004.
43. Galac S, Buijtels JJ, Kooistra HS. Urinary corticoid: creatinine ratios in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism during trilostane treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23:1214-1219, 2009.
44. Cook AK, Bond KG. Evaluation of the use of baseline cortisol concentration as a monitoring tool for dogs receiving trilostane as a treatment for hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 237:801-805, 2010.
45. Corradini S, Bresciani F, Pietra M *et al.* Valutazione del cortisolo basale per il monitoraggio della terapia con trilostano in cani affetti da ipercortisolismo spontaneo (Abstract). 72° Congresso Internazionale SCIVAC Milano, 2012.
46. Teshima T, Hara Y, Takekoshi S *et al.* Trilostane-induced inhibition of cortisol secretion results in reduced negative feedback at the hypothalamic-pituitary axis. *Domestic Animal Endocrinology* 36:32-44, 2009.
47. Barker En, Campbell S, Tebb AJ *et al.* A comparison of survival times of dogs treated with mitotane or trilostane for pituitary dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19:810-815, 2005.
48. Helm JR, McLauchlan G, Boden LA *et al.* A comparison of factors that influence survival in dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism treated with mitotane or trilostane. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25:251-260, 2011.
49. Hoerauf A, Reusch C. Ultrasonographic characteristics of both adrenal glands in 15 dogs with functional adrenocortical tumors. *Journal of the American Animal Hospital Association* 35:193-199, 1999.
50. Mantis P, Lamb CR, Witt AL *et al.* Changes in ultrasonographic appearance of adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 44:682-85, 2003.
51. Behrend EN, Kempainen RJ, Clark TP, Salman MD *et al.* Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs: a survey of internists and dermatologists. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 220:1643-1649, 2002.
52. Bruyette DS, Ruehl WW, Entriken T *et al.* Management of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism with l-deprenyl (Anipryl). *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 27:273-286, 1997.
53. Reusch CE, Steffen T., Hoerauf A. The efficacy of L-Deprenyl in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13:291-301, 1999.
54. Castillo VA, Gómez NV, Lalia JC *et al.* Cushing's disease in dogs: cabergoline treatment. *Research in Veterinary Science* 85:26-34, 2008.
55. Castillo VA, Giacomini D, Páez-Pereda M *et al.* Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs. *Endocrinology* 147:4438-4444, 2006.
56. Pérez AM, Guerrero B, Melián C *et al.* Use of aminoglutethimide in the treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in the dog. *Journal of Small Animal Practice*. 43:104-108, 2002.
57. van Sluijs FJ, Sjollem BE, Voorhout G *et al.* Results of adrenalectomy in 36 dogs with hyperadrenocorticism caused by adreno-cortical tumour. *Veterinary Quarterly* 17:113-116, 1995.
58. Schwartz P, Kovak JR, Koprowski A *et al.* Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999-2005). *Journal of American Veterinary Medical Association* 232:77-84, 2008.
59. Jiménez Peláez M, Bouvy BM, Dupré GP. Laparoscopic adrenalectomy for treatment of unilateral adrenocortical carcinomas: technique, complications, and results in seven dogs. *Veterinary Surgery* 37:444-453, 2008.
60. Fracassi F, Corradini S, Floriano *et al.* Prognostic factors for survival in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism treated with trilostane. *Veterinary Record*, 2014. Vetrec-2014-102546.