

CORNER DIAGNOSTICO

Medicina interna



PRESENTAZIONE CLINICA

Un cane, meticcio femmina sterilizzata di 10 anni e 7,2 kg di peso, viene riferito presso l'UO di Endocrinologia dell'Università di Bologna. Otto mesi prima della visita era stata diagnosticata Sindrome di Cushing (ipercortisolismo), trattata inizialmente con trilostano (Vetoryl®) 20 mg (1,6 mg/kg) SID, PO. Quattro mesi dopo la diagnosi di ipercortisolismo, è insorto un diabete mellito, trattato con insulina mista lenta di origine suina (Caninsulin®) a una dose di 6 U (0,5 U/kg) BID, SC. Nel corso del tempo, il cane presentava progressiva perdita di peso (da 12 kg a 7,2 kg) e, al momento della visita, assumeva trilostano 30 mg (4,2 mg/kg) SID, PO e insulina mista lenta di origine suina 7 U (1 U/kg) BID, SC. I proprietari riportavano che, già due mesi prima della diagnosi di ipercortisolismo, il cane aveva sviluppato poliuria, polidipsia, polifagia, letargia e distensione addominale, sintomi che erano rimasti invariati o addirittura peggiorati anche dopo l'inizio dei trattamenti. All'esame fisico diretto, il paziente (Fig. 1) presentava BCS di 3/9, grave rarefazione del pelo su tutto il tronco con addome alopecico e marcatamente disteso, cataratta bilaterale e tartufo secco; risultava polipnoico, normotermico, con frequenza cardiaca di 100 bpm e un soffio sistolico apicale sinistro di 4/6. La pressione arteriosa sistolica, misurata mediante metodo oscillometrico non invasivo, risultava di 142 mmHg.

Figura 1 - Il cane alla prima visita; si osservano rilevanti alterazioni dermatologiche, scadente stato di nutrizione e cataratta bilaterale.

Risposte alle pagine successive

Eugenio Faroni, DVM

Federico Fracassi, DVM, PhD,
Dipl. ECVIM - CA (Internal Medicine)

Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna
Via Tolara di Sopra 50, 40064 Ozzano dell'Emilia (BO) - Italia

- 1) Quali sono le complicazioni associate a Sindrome di Cushing mal controllata?
- 2) Quali sono le difficoltà diagnostiche delle comorbidità?
- 3) Quali sono le modificazioni al protocollo diagnostico e alla terapia?



RISPOSTE E DISCUSSIONE

1) La Sindrome di Cushing è una problematica complessa e diverse sono le complicazioni associate, alcune più comuni (es. ipertensione arteriosa sistemica, diabete mellito), altre più rare e la cui reale correlazione nel cane è ancora da dimostrare con certezza (es. tromboembolismo polmonare, mucocele biliare)^{1,2}. Nel presente soggetto, la diagnosi di diabete mellito ha seguito di circa quattro mesi quella di ipercortisolismo. È noto come, nel cane, l'inizio e la progressione del diabete mellito siano associati a diversi fattori genetici e ambientali, a patologie che causano insulino-resistenza, assunzione di farmaci e obesità. La progressiva perdita della funzione delle cellule β pancreatiche causa uno stato di ipoinsulinemia e conseguente iperglicemia¹. In questo caso, è verosimile che l'insulino-resistenza sia stata indotta dall'ipercortisolismo mal controllato. La correzione dell'insulino-resistenza può portare a risoluzione dell'iperglicemia e ciò è più probabile che accada quando i valori ematici di glucosio si attestano in media sotto 160 mg/dL e in assenza di glicosuria evidente^{1,2}. Tuttavia, i cani che tornano euglicemici non hanno una normale popolazione di cellule β , ma devono essere considerati dei diabetici subclinici e, in futuro, potranno o meno sviluppare diabete mellito insulino-dipendente^{1,2}.

2) A seconda degli studi, la prevalenza della comorbidità di diabete mellito e Sindrome di Cushing varia tra il 5% e il 22%³. Tali malattie possono presentarsi contemporaneamente oppure una può essere diagnosticata prima dell'altra. Se il riscontro di iperglicemia grave, in un animale con ipercortisolismo, lascia pochi dubbi sull'insorgenza di diabete mellito (come nel presente soggetto), diversa è la situazione in cui si sospetti Sindrome di Cushing in un animale già diabetico o con altra patologia concomitante. Generalmente, più la malattia concomitante è grave, più è probabile ottenere falsi positivi ai test endocrini¹. In tali soggetti l'anamnesi e l'esame fisico risultano spesso più utili di qualunque indagine collaterale. Nelle situazioni più semplici, accanto ai segni clinici comuni al diabete mellito quali poliuria, polidipsia e polifagia, si possono rilevare alopecia simmetrica bilaterale, distensione addominale, cute fragile e sottile e polipnea; in tali soggetti, procedere con test endocrini per confermare l'ipercortisolismo è ragionevole. Nei casi in cui i segni clinici si limitino a quelli in comune alle due patologie, serve prestare attenzione e, prima di eseguire approfondimenti diagnostici specifici per la Sindrome di Cushing, risulta opportuno cercare di controllare al meglio il diabete mellito.

3) Per valutare quale sia l'opzione terapeutica migliore, è molto importante stabilire se la Sindrome di Cushing derivi da un adenoma ipofisario ACTH-secrente o da un tumore surrenalico cortisolo-secrente. A tal fine, possono essere impiegati diversi esami (es. test di soppressione con desametasone, dosaggio ACTH endogeno) e metodiche di diagnostica per immagini (es. ecografia, tomografia computerizzata (TC), o risonanza magnetica). Nel caso in questione, la TC ha messo in evidenza la presenza di una piccola massa ipofisaria e, considerando il rapporto altezza dell'ipofisi/area dell'encefalo aumentato, anche un aumento di dimensioni dell'ipofisi stessa; nei casi come questo, si propende solitamente per un trattamento medico, ma è di fondamentale importanza comprendere e far capire al proprietario che l'obiettivo non sarà quello di curare la patologia o di ridurre il tumore, bensì quello di controllare i segni clinici. Il farmaco di scelta è il trilostano, inibitore competitivo, reversibile dell'enzima 3- β -idrossisteroideidrogenasi (3 β HSD) in grado di bloccare la produzione di progesterone e dei suoi prodotti finali, tra cui anche cortisolo e aldosterone (Fig. 2)^{1,2}. Nei primi anni di utilizzo, la somministrazione di trilostano era impiegata una volta al giorno pensando fosse appropriata e sufficiente per il controllo dei sintomi clinici⁴. Nell'ultimo decennio, diversi studi hanno messo in luce come la sua durata d'azione non

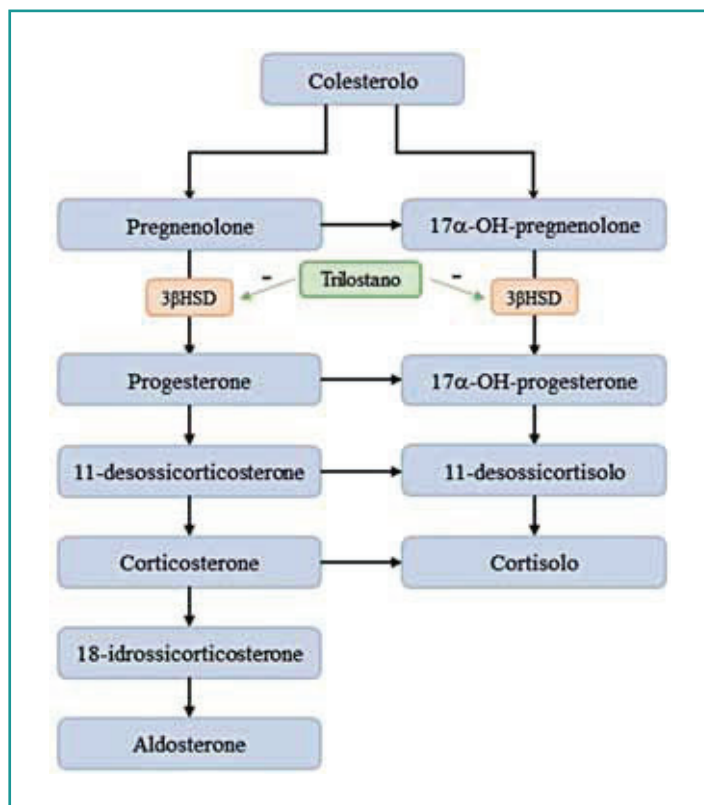


Figura 2 - Il ruolo dell'enzima 3- β -idrossisteroideidrogenasi (3 β HSD) e del trilostano nella steroidogenesi.

superi le 8-10 ore e dimostrato che la somministrazione BID non solo è più efficace ma risulta anche più sicura a causa delle più basse dosi utilizzate⁴. In particolare, nei soggetti con concomitante diabete mellito è estremamente importante che il trilostano venga somministrato due volte al giorno. Attualmente la dose di partenza indicata è di 0,5-1 mg/kg BID². Nel presente caso la terapia è stata pertanto modificata da trilostano 30 mg SID a trilostano 20 mg BID. Nel giro di pochi mesi, con un monitoraggio stretto e minime variazioni posologiche, la maggior parte dei segni clinici si è risolta e, al momento, sia il diabete mellito che la Sindrome di Cushing risultano ben controllati e il soggetto è asintomatico (Fig. 3).



Figura 3 - Il cane, sei mesi dopo, con gli adeguamenti terapeutici ha raggiunto un normale BCS e il pelo è completamente ricresciuto.

BIBLIOGRAFIA

1. Behrend EN. Canine hyperadrenocorticism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch C et al. Canine and Feline Endocrinology. Elsevier, 2015, pp. 377-451.
2. Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Elsevier, 2017, pp. 4280-4390.
3. Miceli DD, Pignataro OP, Castillo VA. Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs. Research in Veterinary Science 115:425-431, 2017.
4. Arenas C, Melián C, Pérez-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.