

EDITORIALE

di FEDERICO FRACASSI



Federico Fracassi,
Med Vet, PhD,
Dipl ECVIM-CA

La Sindrome di Cushing nel cane: complessa la diagnosi, difficile la gestione terapeutica

Harvey Williams Cushing (Cleveland, 8 aprile 1869 – New Haven, 7 ottobre 1939) è stata una delle figure più importanti nella storia della medicina ed è considerato un pioniere della neurochirurgia. Grazie a Cushing sono state introdotte le prime cartelle anestesologiche, si è iniziato a monitorare la pressione sistemica durante gli interventi chirurgici ma soprattutto sono stati introdotti sistemi emostatici intraoperatori che in alcuni interventi hanno permesso di abbattere l'incidenza della mortalità dal 90% al 10%. Noi veterinari dobbiamo essere a lui grati per il fatto che nel 1932 pubblicò un articolo dal titolo "The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)". Scopri infatti la sindrome che oggi porta il suo nome, un disturbo raro nell'uomo ma estremamente comune nel cane.

La Sindrome di Cushing (o ipercortisolismo) è caratterizzata dall'insieme degli aspetti clinici e laboratoristici conseguenti ad uno stato ipercortisolemico cronico e patologico. Viene attualmente classificata in forme ACTH-dipendenti date da adenomi ipofisari (pituitary dependent hypercortisolism o PDH) o da produzioni ectopiche di ACTH e in forme ACTH-non-dipendenti date da neoplasie surrenaliche cortisolo-secermenti (adrenal dependent hypercortisolism, ADH), presenza di recettori surrenalici aberranti o somministrazione cronica di corticosteroidi. Circa l'80-85% dei cani è affetto da PDH e il 15-20% da ADH.¹ Vengono primariamente colpiti cani di mezza età o anziani e sono state descritte diverse predisposizioni di razza. La diagnosi deve sempre partire dalla sintomatologia clinica e si basa sulla composizione di un "puzzle" che comprende segnalamento, anamnesi, segni clinici, esami laboratoristici di base, test endocrini specifici e diagnostica per immagini. Le difficoltà diagnostiche stanno nel fatto che la sintomatologia è estremamente variabile e non esistono singoli test dotati di elevata sensibilità e specificità. Un cane può infatti presentare i caratteristici sintomi dermatologici (es. alopecia simmetrica bilaterale, iperpigmentazione cutanea, comedoni, calcinosi cutanea), poliuria-polidipsia, polifagia, polipnea, addome a botte, astenia oppure essere paucisintomatico con solo segni aspecifici quali ad esempio l'astenia o la poliuria-polidipsia. Anche le alterazioni laboratoristiche di base (esame emocromocitometrico, profilo biochimico ed esame delle urine) possono risultare estremamente suggestive della sindrome oppure vaghe e aspecifiche. A tale proposito è importante ricordare che moltissime condizioni patologiche o parafisiologiche rappresentano uno stato di stress per l'or-

ganismo con conseguente aumento della cortisolemia. Tali stati ipercortisolemici sono in grado di mimare le anomalie laboratoristiche quali ad esempio l'aumento della fosfatasi alcalina che si osservano solitamente nella Sindrome di Cushing. La stessa cosa accade con i test endocrini specifici (false positività) e la diagnostica per immagini (ad esempio l'evidenza di iperplasia surrenalica in soggetti con patologie croniche). Al fine di ottenere una diagnosi definitiva, indispensabile per intraprendere una appropriata terapia, in molti casi sono necessari l'esperienza del clinico e un rigoroso approccio orientato al problema. Non trascurabile è l'impegno economico, si tratta infatti di una malattia onerosa sia da un punto di vista diagnostico sia terapeutico; il proprietario dell'animale deve essere adeguatamente informato e deve comprendere che valutazioni diagnostiche solo parziali (ad esempio test endocrini specifici prima di effettuare analisi laboratoristiche di base) rendono estremamente probabili gli errori diagnostici. Nel caso in cui venga diagnosticata una forma ipofisaria, al fine di decidere l'approccio terapeutico, è importante effettuare una tomografia computerizzata o una risonanza magnetica nucleare per definire se vi sia un microadenoma oppure un macroadenoma ipofisario. Nei microadenomi la scelta terapeutica è solitamente medica mentre in corso di macroadenomi di notevoli dimensioni si potrà optare per la chirurgia, la radioterapia o sul fatto di non trattare l'animale. In corso di macroadenomi, infatti, la terapia medica atta a ridurre i livelli di cortisolo, non solo risulta poco efficace ma potenzialmente può accelerare la crescita dell'adenoma per la riduzione del meccanismo di feed-back che il cortisolo esercita sull'ipofisi.

Il trattamento del PDH dovrebbe essere diretto all'eliminazione dello stimolo alla produzione di cortisolo, ovvero dovrebbe intervenire sulla lesione ipofisaria responsabile dell'eccessiva produzione di ACTH. A questo proposito l'ipofisectomia transfenoidale, segui-

ta da una terapia ormonale sostitutiva, è considerata la terapia d'elezione nell'uomo. 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, intensivista ed endocrinologo. Nella maggior parte dei casi la terapia del PDH è di tipo medico. In passato, l'unico principio attivo disponibile per la terapia della Sindrome di Cushing era il mitotano; tuttavia, visti i limiti legati alla scarsa maneggevolezza, reperibilità ed i possibili effetti collaterali, ulteriori ed efficaci opzioni farmacologiche sono state trovate nel trilostano² ed in misura minore nel ketoconazolo. Il trilostano (Vetoryl®) è attualmente l'unico farmaco registrato in medicina veterinaria per la Sindrome di Cushing nel cane. E' un farmaco efficace nella gestione della malattia. Le attuali linee guida prevedono bassissimi dosaggi di partenza (1 mg/kg SID o BID) e periodici monitoraggi che prevedono valutazioni cliniche e l'esecuzione del test di stimolazione con ACTH per quantificare l'entità della soppressione surrenalica ed adattare la dose del farmaco. Un recente studio su cani con PDH trattati con trilostano ha rilevato una mediana di sopravvivenza dall'inizio del trattamento di 852 giorni.³ Uno dei più ampi studi (150 casi) sul trattamento di cani con PDH con ipofisectomia transfenoidale ha riportato una sopravvivenza dei casi che superano il periodo post operatorio di 83,5% a 1 anno, 76,1% a 2 anni, 71,5% a 3 anni, e 67,8% a 4 anni.⁴ Nelle forme surrenaliche la prima scelta terapeutica è l'asportazione chirurgica della neoplasia. Questo tipo di chirurgia, se effettuata da un chirurgo esperto e in centri attrezzati per una adeguata gestione del post-operatorio, presenta oggi un tasso di mortalità inferiore al 10%. Nei casi non operabili è possibile optare per una terapia medica con trilostano o mitotano che consentono dei tempi mediani di sopravvivenza di 14-15 mesi.⁵

BIBLIOGRAFIA

- Behrend E.N. Canine hyperadrenocorticism. In Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott Moncrieff JCR, Behrend EN (eds) Canine and Feline Endocrinology, ed 4: St. Louis, WB Saunders, 2015 pp. 377-451.
- 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.
- Fracassi F, Corradini S, Floriano D, *et al.* Prognostic factors for survival in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism treated with trilostane. The Veterinary Record 176:49, 2015.
- Hanson JM, van't Hoofd MM, Voorhout G *et al.* Efficacy of transphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Journal of Veterinary Internal Medicine 19: 687-694, 2005.
- Arenas C, Melian C, Perez-Alenza D Long-Term Survival of Dogs with Adrenal-Dependent Hyperadrenocorticism: A Comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. Journal of Veterinary Internal Medicine 28:473-480, 2014.