



CLINICA VETERINARIA  
GRAN SASSO

## Sindrome di Cushing o Iperadrenocorticismo

La sindrome di Cushing è una malattia provocata dall' eccessiva presenza di cortisolo nell' organismo.

È una malattia molto comune nel cane di mezz' età e anziano, presente ma rara nel gatto.

Si distinguono due forme principali:

- 1) Iperadrenocorticismo ipofisi dipendente (PDH), causata dalla presenza di adenomi ipofisari, più spesso microadenomi, raramente macroadenomi. La maggior parte dei cani e dei gatti colpiti da questa malattia presenta questa forma. Questa neoplasia causa una sovrapproduzione di ormone adrenocorticotropo (ACTH), che stimola le ghiandole surrenali a secernere cortisolo; in questo caso le surrenali saranno entrambe iperplastiche.
- 2) Iperadrenocorticismo ipofisi indipendente (ADH). In questo caso solitamente è presente una neoplasia, carcinoma o adenoma, in una delle ghiandole surrenali, che secerne cortisolo in eccesso. Questa forma si presenta nel 20% degli animali malati.

Si può avere anche una forma iatrogena, causata dalla somministrazione prolungata o eccessiva di glucocorticoidi, che determina atrofia della corteccia surrenalica.

Nel gatto si verifica raramente, anche in questa specie esistono le due forme prima elencate (PDH, ADH) ed in genere è concomitante alla presenza di un diabete insulinoresistente.

## SINTOMI

Indipendentemente dalla causa i sintomi sono sempre gli stessi. Si ha poliuria, polidipsia, polifagia.

Il cortisolo agisce sull' effetto dell' ormone antidiuretico bloccandone la secrezione, se è presente un macroadenoma il sintomo si verifica anche per la compressione della neoplasia sull' ipofisi (sede in cui sono prodotti diversi ormoni). Se iniziando la terapia la polidipsia non migliora aumenta il sospetto della presenza di un macroadenoma.

Inoltre si ha un aumento di volume dell' addome per una redistribuzione del grasso corporeo, per una miopatia, che causa flaccidità della muscolatura, per epatomegalia a causa di un accumulo di glicogeno e perché spesso la vescica è repleta.

Si ha polipnea a riposo, perché gli organi addominali, aumentati di dimensioni, spingono il diaframma, per la miopatia e per la presenza di mineralizzazioni bronchiali. Si può evidenziare dispnea acuta in caso di tromboembolie polmonari.

Si ha inoltre intolleranza all' esercizio e astenia. A volte si ha ipercoagulabilità e rischio di trombosi, infatti aumentano le piastrine, diminuisce l' antitrombina III, perché è eliminata con le urine, e si ha iperattività dei vari fattori della coagulazione. Si ha inoltre un aumento della pressione arteriosa.

A livello cutaneo si hanno alopecie simmetriche e bilaterali, aumento della pigmentazione, lenta ricrescita del pelo e assottigliamento della cute. Si possono evidenziare aree di calcinosi cutanee, solitamente più frequenti nelle forme iatrogene. Si ha fragilità capillare, inoltre gli animali affetti da ipercortisolismo sono predisposti a contrarre frequentemente infezioni urinarie e cutanee. In questi casi sono necessari cicli ripetuti di terapia antibiotica.

La sindrome di Cushing è una malattia che progredisce lentamente. Se secondaria ad un tumore surrenalico questo può essere maligno e metastatizzare; se si tratta di un tumore ipofisario il suo progressivo aumento di dimensioni può provocare nei casi più gravi sintomi neurologici.

Nel gatto sono colpiti nel 70% dei casi gli animali di sesso femminile, si ha poliuria e polidipsia ed è in genere concomitante a diabete insulino resistente. Gli animali colpiti hanno l' addome a botte, debolezza muscolare e letargia. Sono molto gravi le alterazioni

dermatologiche: perdite di pelo, alopecia, tronco a chiazze, cute molto fragile, predisposta alla rottura anche per traumi lievi.

## DIAGNOSI

Per diagnosticare la malattia e valutare la presenza e la sede del tumore vengono impiegati esami del sangue generici e test specifici, esami delle urine, ecografia addominale ed eventualmente TC o risonanza magnetica.

La combinazione dei sintomi e degli esami consente di far diagnosi. Si consiglia di eseguire un esame emocromocitometrico ed un profilo biochimico. L' emocromo presenta solitamente un leucogramma da stress, ovvero neutrofilia, linfopenia marcata, eosinopenia e monocitosi. C' è un lieve aumento dell' ematocrito. Caratteristica è la trombocitosi (bisogna differenziare da ulcere gastroduodenali, infiammazione e neoplasie).

Nel profilo biochimico si ha un aumento della fosfatasi alcalina (ALP), il quale è un isoenzima indotto dagli steroidi in circolo, aumento dell' alanina aminotransferasi (ALT o GPT) per gli epatociti danneggiati (sempre dagli steroidi) ed aumento del colesterolo, perché è incrementata la lipolisi. Possibile rilevare un' iperglicemia.

L' esame delle urine rivela più spesso un peso specifico diminuito, perché il cortisolo inibisce l' ormone antidiuretico. Se il paziente è anche diabetico si rileverà glicosuria. Si hanno inoltre spesso infezioni batteriche urinarie. Può essere presente proteinuria.

## TEST DI SCREENING

- rapporto cortisolo/creatinina urinaria
- test di stimolazione con ACTH
- test di soppressione con basse dosi di desametasone

Il **rapporto cortisolo/creatinina urinaria** è un test pratico, perché si esegue da urine spontanee prelevate a casa al mattino. Nei cani con iperadrenocorticismo il rapporto è elevato, ma il test è poco specifico e dà molti falsi positivi. Se il rapporto è basso diventa un utile test di esclusione della patologia.

Il **test di stimolazione con ACTH** diagnostica la sindrome di Cushing nell' 80% dei casi e consente di differenziare una forma iatrogena da una endogena. Tale test serve a misurare i livelli di cortisolo. Per eseguire il test si effettua un prelievo di sangue dell' animale a digiuno, poi si inietta 1 o ½ fiala (in base al peso dell' animale) di ACTH sintetico per via

endovenosa o intramuscolare, dopo 1 ora circa dall' iniezione si esegue un altro prelievo per valutare il cortisolo post stimolazione. Gli animali con iperadrenocorticismo hanno livelli di cortisolo molto più elevati. Tale test è utile anche per il monitoraggio della terapia.

Il **test di soppressione a basse dosi di desametasone** consente di diagnosticare la sindrome di Cushing nel 95% dei casi. Tale test prevede 3 prelievi, prima della somministrazione del farmaco e dopo rispettivamente 4 ed 8 ore dall' iniezione. Si inietta il desametasone a 0,01mg/kg per via endovenosa. Gli animali normali hanno un livello di cortisolo basso a 4 e 8 ore, perché il desametasone inibisce la produzione di ACTH. Se dopo 4 e 8 ore il livello di cortisolo nel sangue rimane elevato l' animale ha una sindrome di Cushing. Se dopo 4 ore il cortisolo diminuisce ma ritorna a livelli elevati dopo 8 ore è comunque un test positivo per il Cushing, ma è più probabile che sia una forma ipofisaria.

#### TEST DI DIFFERENZIAZIONE

- test di soppressione ad alte dosi di desametasone
- ecografia addominale
- ACTH endogeno

Il **test di soppressione ad alte dosi di desametasone** serve per differenziare l' ipercortisolismo ipofisario da quello surrenalico. Per questo test si inietta sempre desametasone per via endovenosa, ma alla dose di 0.1 mg/kg e si fanno i prelievi di sangue a 0 (prima della somministrazione di desametasone), 4 ed 8 ore di distanza dallo stesso. La dose elevata di desametasone induce una soppressione nel 75 % degli animali con sindrome di Cushing ipofisi dipendente, mentre non la provoca negli animali affetti da tumore surrenalico.

L' **ecografia addominale** serve ad evidenziare la dimensione e la presenza di eventuali neoformazioni delle ghiandole surrenali; tendenzialmente se sono iperplastiche entrambi si tratta di una forma ipofisaria, se solo un surrene è aumentato indica un tumore surrenalico, anche se l' ecografia non ci indica se la neoformazione è secernente.

La misurazione dell' **ACTH endogeno** è un test difficilmente eseguibile, perché è un parametro molto labile, si può provare usando provette congelate. Se l' ACTH è molto basso si tratta di una forma surrenalica, se alto o normale indica una forma ipofisaria.

Normalmente nell' iter diagnostico si utilizzano il test di stimolazione con ACTH e la soppressione a basse dosi con desametasone per la loro sensibilità e per il monitoraggio della terapia, solitamente si consiglia anche l' ecografia addominale per valutare le ghiandole surrenali. Si propone TC o risonanza se l' animale manifesta atteggiamenti compulsivi o crisi epilettiche. I cani con macroadenoma in genere non rispondono bene alla terapia.

Il test ACTH è quasi sempre negativo nel gatto, perciò si utilizza il test di soppressione a basse dosi di desametasone (che nel gatto prevede la somministrazione di desametasone a 0,1 mg/kg per via endovenosa). Il range per l' interpretazione dei risultati è uguale al cane.

## TERAPIA

La terapia può essere medica o chirurgica. La terapia medica è principalmente costituita dal trilostano, ma esistono anche il mitotano, il ketoconazolo ed il deprenyl.

Il **mitotano** è un farmaco adrenolitico che causa una necrosi selettiva delle zone fascicolata e reticolare della corticale delle surrenali. La terapia prevede una fase di induzione, per ottenere il controllo del disturbo, ed una di mantenimento, mirata a prevenire la ricomparsa dei segni clinici. La fase di induzione si ritiene conclusa quando si apprezza una diminuzione della polifagia e/o quando il consumo giornaliero di acqua scende sotto i 60 ml/kg; in genere questo periodo dura 7 - 10 giorni, al termine del quale è necessario effettuare un test di stimolazione con ACTH e la fase di mantenimento verrà avviata quando il test di stimolazione evidenzierà una condizione di ipoadrenocorticismo. Il mantenimento prevede la somministrazione del farmaco in genere una volta alla settimana. Il test di stimolazione con ACTH dovrà essere ripetuto ogni 3 mesi circa, per monitorare la terapia. Il mitotano è un buon farmaco ma non disponibile in Italia, è molto costoso e può dare più spesso crisi addisoniane.

Il **trilostano** è il farmaco regolarmente utilizzato in Italia, è un inibitore enzimatico non adrenolitico, quindi è un farmaco più sicuro. La dose iniziale è di 1 - 5 mg/kg ogni 24 ore per via orale ad orario fisso e con il cibo. È meglio partire da un dosaggio basso e somministrarlo al mattino con l' alimento. Si fa il controllo con il test di stimolazione con ACTH dopo 7 - 14 giorni dall' inizio della terapia a distanza di 2-3 ore dall' assunzione del farmaco. Durante le visite di controllo è necessario chiedere ai proprietari se l' animale ha manifestato effetti collaterali. È opportuno controllare, durante la terapia, il potassio

sierico, i valori renali ed epatici. Il dosaggio del farmaco è molto variabile, perché alcuni cani hanno risposte eccessive, altri sono resistenti. Il farmaco è costoso ed è disponibile in capsule, per cui se il dosaggio non corrisponde alla formulazione esistente in commercio, è necessario far preparare le capsule al farmacista. Nel 10% dei casi il trilostano funziona male, a volte basta aumentare la dose, altre volte bisogna cambiare farmaco. Una volta stabilito il dosaggio terapeutico è necessario effettuare un esame clinico ed esami del sangue dopo 4 e 12 settimane di terapia, poi sarà sufficiente fare i controlli ogni tre mesi e comunque si ripete un test di stimolazione con ACTH dopo 10 giorni dal cambiamento del dosaggio del farmaco.

La radioterapia è utile in caso di macroadenomi, che determinano sintomi anche per la compressione che esercitano sulle strutture circostanti; ha tuttavia costi elevati e gli animali devono essere comunque trattati con trilostano.

L'Ipofisectomia è un'opportunità in caso di tumori ipofisari, ma è necessario supplementare la levotiroxina, corticosteroidi a vita e per un certo periodo anche la vasopressina.

La surrenalectomia è assolutamente un intervento da proporre in caso di neoplasia surrenalica, perché determina la guarigione dalla patologia. Tale intervento chirurgico ha purtroppo molte complicazioni, quali arresto cardiaco, tromboembolie polmonari, insufficienza renale acuta, pancreatite e peritonite settica, pertanto è necessario intervenire dopo aver programmato un idoneo iter diagnostico ed un colloquio chirurgico preoperatorio.