

ipoadrenocorticism

Unità 3.6

CI Semeiotica e Patologia Medica Veterinaria, modulo di Patologia Medica AA 2017/18

Thomas Addison



1855: Thomas Addison

- Sindrome associata a distruzione delle surrenali causata da tubercolosi.
- 1930: estratti lipidici crudi delle ghiandole surrenali hanno mantenuto in vita gatti adrenalectomizzati
- 1933: **Loeb** accerta la carenza di sodio e viene dimostrata l'efficacia di sali per os o per via rettale
- **1943**: viene sintetizzato il desossicorticosterone acetato (DOCA)

patogenesi

- Uomo: **Autoanticorpi** → 21- idrossilasi presente in tutti i tre strati della corteccia surrenale. Nel Cane **non** sono stati documentati → «adrenalite» **linfoplasmocellulare** e atrofia della corteccia surrenalica
- POLIENDOCRINOPATIA → Associazione deficit tiroide, pancreas esocrino ed endocrino, paratiroidi (**IPO-**) (**Cane**) → processi **immuno mediati**
- Predisposizione **GENETICA** → Leomberg, B di Pomerania, Bearded Collie: gene non dominante autosomico
- Barbone, cane d'Acqua Portoghese → loco singolo a maggior effetto, autosomico recessivo
- Cocker : gene a funzione immunitaria *PTPN22*
- Ruolo importante del Complesso di maggior istocompatibilità (Bearded Collie, Barbone, Labrador Retriever, WHWT,

Increased risk

1. Standard Poodle
2. Portuguese Water Dog
3. Nova Scotia Duck Tolling Retriever
4. Bearded Collie
5. Airedale Terrier
6. Great Dane
7. Saint Bernard
8. Basset Hound
9. Rottweiler
10. Springer Spaniel
11. West Highland White Terrier
12. Wheaten Terrier

Decreased risk

1. Boxer
2. Cocker Spaniel
3. Lhasa Apso
4. Dalmatian
5. Pit Bull Terrier
6. Pomeranian
7. Shetland Sheepdog
8. Shih Tzu
9. Yorkshire Terrier
10. Chihuahua
11. Golden Retriever

Classificazione

Primario

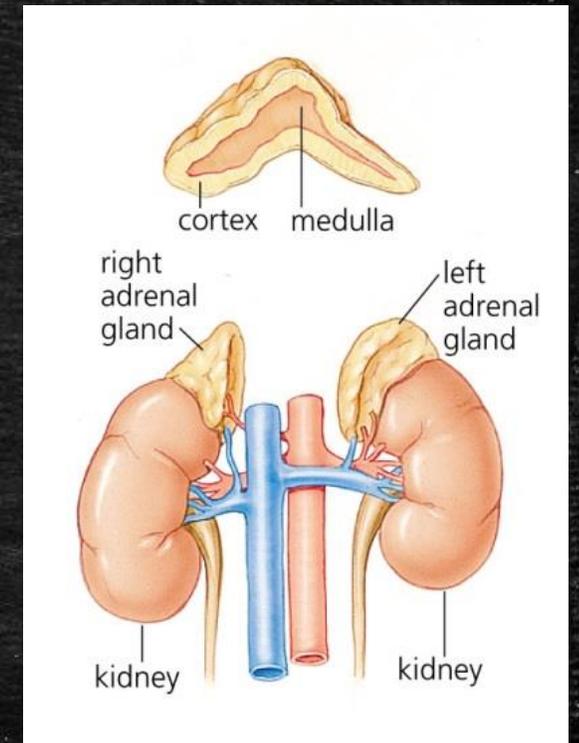
(più frequente) Coinvolge la corteccia surrenalica (glomerulare, fasciculata, reticolare) → glucocorticoidi e mineralcorticoidi

«*Atipico*» assenza di cortisolo, ma Na e K nei limiti della norma per un tempo variabile (Na e K non aldosterone-dipendente)

→ *21-idrossilasi* presente in concentrazione più bassa nella zona glomerulosa (aldosterone) (?)

- distruzione della corteccia surrenalica da: Patologie Granulomatose (Istoplasmosi, Blastomicosi)
- Infarcimento emorragico, amiloidosi, necrosi, neoplasie (metastatiche – linfoma)

→ RARO **IPOALDOSTERONISMO** senza ipocorticosolismo



Altre cause di ipoadrenocorticismo primario

- IATROGENE:

- Rimozione chirurgica delle surrenali
- Dose eccessiva di farmaci adrenolitici (mitotano, trilostano)
- Megestrol acetato nel gatto

Classificazione

Secondario

(più RARO) Coinvolge ipotalamo o ipofisi (CRH, ACTH)

neoplasia, infiammazione, infezione, trauma

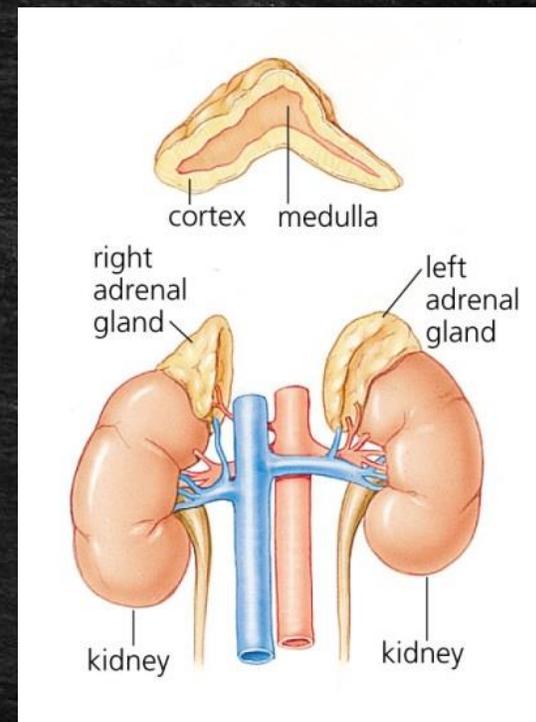
→ segni neurologici, altri deficit ormonali

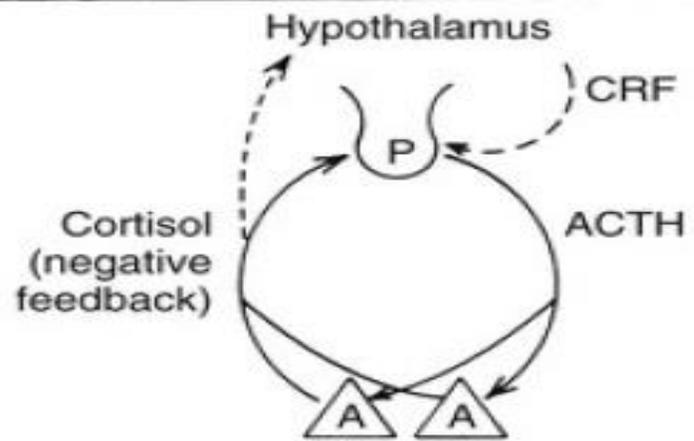
→ deficit Glucocorticoidi– nessuna alterazione Na e Potassio (RAS)

→ Iatrogeno

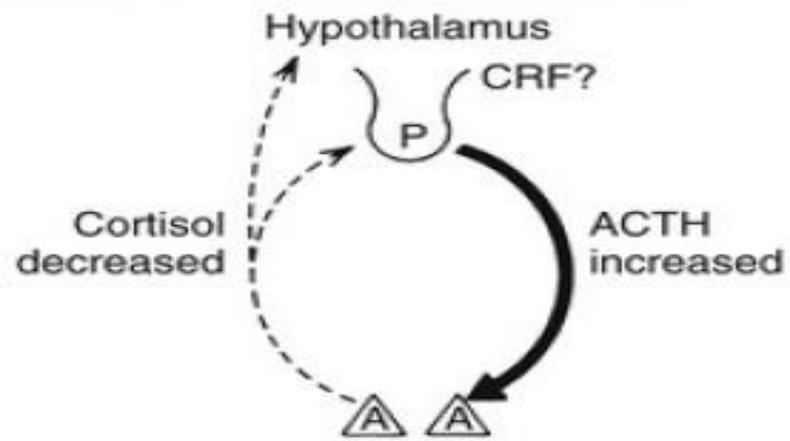
Somministrazione di glucocorticoidi esogeni, ...

ipofisiectomia

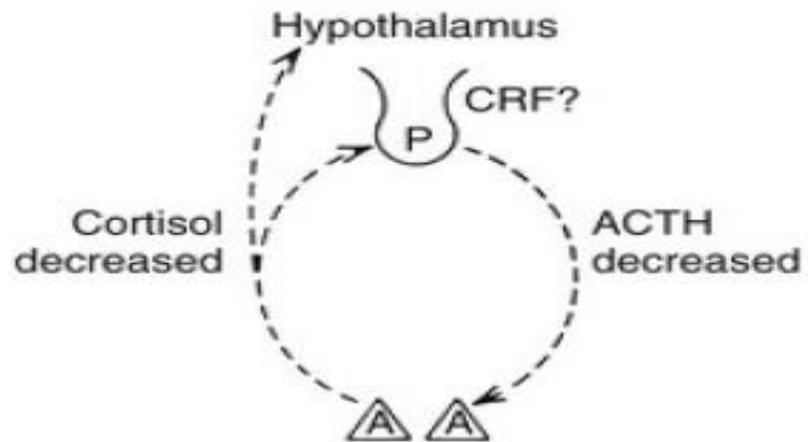




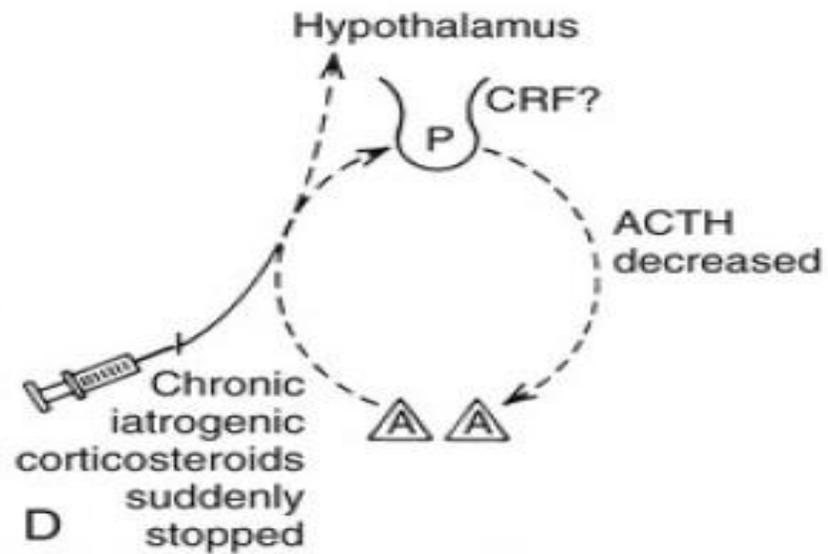
A



B



C



D

Corticosteroids for severe sepsis: an evidence-based guide for physicians

Djillali Annane

Abstract

Septic shock is characterized by uncontrolled systemic inflammation that contributes to the progression of organ failures and eventually death. There is now ample evidence that the inability of the host to mount an appropriate hypothalamic-pituitary and adrenal axis response plays a major role in overwhelming systemic inflammation during infections. Proinflammatory mediators released in the inflamed sites oppose to the anti-inflammatory response, an effect that may be reversed by exogenous corticosteroids. With sepsis, via nongenomic and genomic effects, corticosteroids restore cardiovascular homeostasis, terminate systemic and tissue inflammation, restore organ function, and prevent death. These effects of corticosteroids have been consistently found in animal studies and in most recent frequentist and Bayesian meta-analyses. Corticosteroids should be initiated only in patients with sepsis who require 0.5 µg/kg per minute or more of norepinephrine and should be continued for 5 to 7 days except in patients with poor hemodynamic response after 2 days of corticosteroids and with a cortisol increment of more than 250 nmol/L after a standard adrenocorticotropin hormone (ACTH) test. Hydrocortisone should be given at a daily dose of 200 mg and preferably combined to enteral fludrocortisone at a dose of 50 µg. Blood glucose levels should be kept below 150 mg/dL.

Incidenza e segnalamento

- prevalenza 0,06 – 0,28 %
- **Femmine** due volte più colpite dei maschi (69 vs 31%)
- **Femmine e maschi sterilizzati**, 3 volte più esposti rispetto agli interi
- **Animali giovani , media 4 anni**
(76% più giovani di 7 anni)

Grado di distruzione della ghiandola e comparsa dei segni clinici

- Necessaria distruzione di più del 85% della ghiandola
- Tre zone distrutte di solito nello stesso momento (la carenza di glicocorticoidi e di aldosterone è pressochè contemporanea)
- Processo di distruzione graduale/ sindrome atipica (compensazione – equilibrio NA/K)

**Carenza di
ALDOSTERONE**

**Incapacità a conservare
il sodio e il cloro**

**Incapacità ad eliminare
il potassio**

**Perdita attiva
dall'intestino e dal rene**

**Anoressia,
Vomito,
diarrea**

iperkaliemia

**Grave deplezione
di FLUIDI**

**Ipovolemia
Ipotensione
Ridotta gittata cardiaca**

**Ridotta perfusione del rene
e degli altri organi**

**Iperazotemia prerenale
Aumentata produzione di renina
Lieve acidosi metabolica**

Carenza di glucocorticoidi: segni clinici

- Gastrointestinali:
anoressia, vomito, diarrea, dolorabilità addominale, dimagrimento
- Diminuzione metabolismo energetico:
ipoglicemia, letargia, debolezza
- Stimolo continuo per l'ipofisi:
costante secrezione di ACTH
- Incapacità di rispondere agli stress:
sintomi si esacerbano o compaiono in condizioni di stress!!!

Cane F Springer Spaniel a. 3

Problema principale: da 3 giorni diarrea, vomito, letargia.

Anamnesi: ingestione c.e. (bastoncino gelato) 4 giorni prima. Il proprietario fa operare il cane. Laparotomia esplorativa 24 ore prima: nessun c.e.

- Riportato risveglio molto lento -Dimesso con antibiotici e digiuno per 36 ore
- Dopo 12 ore da intervento grave vomito, depressione, lieve diarrea emorragica
- Approfondimento anamnestico: altri episodi analogi precedenti ma sempre transitori e mai così gravi.



-
- Malattia a decorso cronico, sintomatologia episodica (25%)
 - Sottostimata, non trattata
 - Sintomi lievi, vaghi, spesso reversibili spontaneamente
 - → CRISI
 - Shock ipotensivo

- Segni clinici principalmente riportati:
 - Anoressia (88%)
 - Letargia o depressione (85%)
 - Dimagrimento (82%)
 - Vomito/rigurgito (68%)
 - Debolezza (51%)
 - Diarrea/melena/ematochezia (35%)
 - Poliuria (17%)
 - Tremori (17%)
 - Collasso (10%)
 - Dolorabilità addominale (8%)

Legati alla carenza di corticosteroidi

Esame fisico diretto

- Grave disidratazione (> 10%)
- Letargia
- Debolezza
- P 70 bpm, debole

esame fisico

- Depressione/letargia (87%)
- Stato di nutrizione scadente (82%)
- Debolezza (66%)
- Disidratazione (41%)
- Shock/collasso (24%)
- Bradicardia (22%)
- Polso femorale debole (22%)
- Melena/ematochezia (17%)
- Ipotermia (15%)
- Dolorabilità addominale (7%)

VARIABLE	53 DOGS WITH HYPOADRENOCORTICISM	110 DOGS IN WHICH HYPOADRENOCORTICISM WAS SUSPECTED AND EXCLUDED	P
Age (years)	4.8 (0.6-11.8)	6.8 (0.4-16.0)	0.07
Vomiting with or without diarrhea	43 (81%)	88 (80%)	0.87
Hematemesis or melena with or without hematochezia	6 (11%)	28 (26%)	0.04
Depression, weakness, or lethargy	51 (96%)	85 (77%)	0.002
Abdominal pain	14 (26%)	45 (41%)	0.07
Systolic blood pressure (mm Hg)	90 (40-150)	140 (50-210)	<0.001
Length of hospitalization (hours)	49 (16-240)	66 (3-312)	0.02
Survived to hospital discharge	52 (98%)	100 (91%)	0.11

Cane F Springer Spaniel: esami emato-biochimici

- PCV = 55% (37-55)
- WBC = 18,000/ul (6,-17,000)
- Segs = 17,640/ul (3,-11,500)
- Piastrine = 350.000 (200,-500,000)

BUN = 136 mg/dl (8-29)

Creatinina= 5.46 mg/dl (0.75-1.3)

Calcio = 11.4 mg/dl (9.3-11.8)

Sodio = 115 mEq/L (138-148)

Potassio = 7.1 mEq/L (3.5-5.0)

Albumina = 2.8 gm/dl (2.4-3.6)

ALT = 284 IU/L (< 130)

SAP = 526 IU/L (< 147)

AST = 315 IU/L (< 37)

Fosforo= 11 mg/dl (2.5-4.7)

Bilirubina= 0.14 mg/dl (0.15-0.26)

Cane F Springer Spaniel

Esame urine

- P.S. 1020
- Prot.= tracce
- Negativo sedimento

Diagnostica di laboratorio Addison

- Lieve anemia normocromica normocitica arigenerativa
(soppressione midollare/grave emorragia GI)

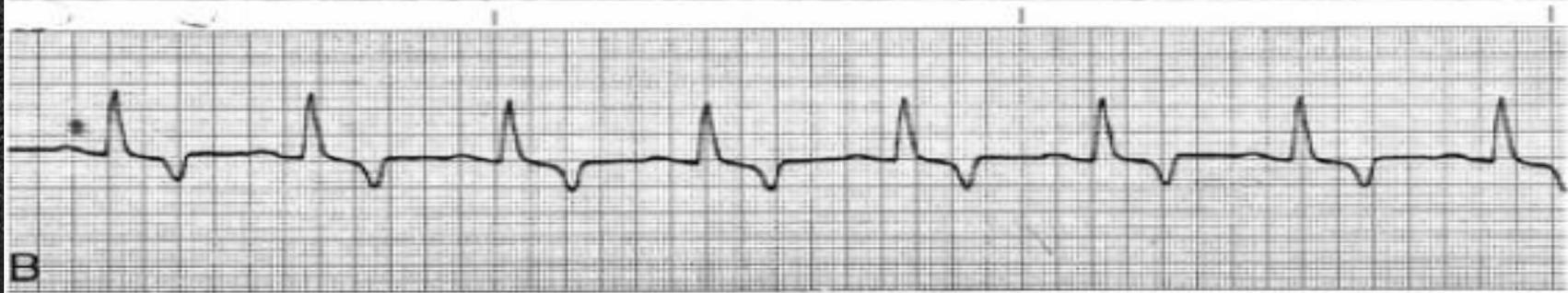
Stima anemia vs disidratazione
- Eosinofilia NON un segno costante (10%)
- Attenzione al rilievo di un conteggio normale di eosinofili in un soggetto ammalato o stressato

Complete Blood Count	
Nonregenerative anemia	27
Eosinophilia	20
Neutrophilia	32
Lymphocytosis	10
Lack of stress leukogram	92
Biochemical Panel	
Hyperkalemia	95
Hyponatremia	81
Hypochloremia	42
Hypercalcemia	31
Azotemia	88
Hyperphosphatemia	68
Hypoglycemia	17
Increased liver enzymes	30-50
Metabolic acidosis	40
Hypoalbuminemia	6-39
Hypocholesterolemia	7
Urine specific gravity <1.030	60

VARIABLE	53 DOGS WITH HYPOADRENOCORTICISM	110 DOGS IN WHICH HYPOADRENOCORTICISM WAS SUSPECTED AND EXCLUDED	P
Hematocrit (RR: 40.3-60.3%)	46.1 (20.1-68.8)	42.2 (14.1-61.5)	0.006
WBC count (RR: 5.3-19.8 cells × 10 ³ /mL)	11.7 (5.6-31.2)	12.6 (0.9-64.2)	0.87
Neutrophils (RR: 3.1-14.6 cells × 10 ³ /mL)	7.75 (2.77-25.90)	9.87 (0.68-53.93)	0.007
Lymphocytes (RR: 0.9-5.5 cells × 10 ³ /mL)	2.38 (0.80-8.20)	1.07 (0-6.00)	<0.001
Eosinophils (RR: 0-1.6 cells × 10 ³ /mL)	0.57 (0-4.00)	0.12 (0-7.00)	<0.001
Neutrophil : lymphocyte ratio	3.00 (0.76-14.59)	9.51 (1.23-95.15)	<0.001

IPERKALEMIA

Livello K+ sierico	Aspetto dell'ECG	Anomalie dell'ECG
lieve (5.5-6.5 mEq/L)		Onde T a picco Segmento PR prolungato
moderato (6.5-8.0 mEq/L)		Perdita dell'onda P Complesso del QRS prolungato Elevazione del tratto ST Battiti ectopici e alterazioni di ritmo
severo (>8.0 mEq/L)		Slargamento del complesso QRS Fibrillazione ventricolare, asistoliam, deviazione dell'asse BB, blocchi fascicolari



Enzimi epatici e Addison

Facile associare la ridotta perfusione e l'ipossia
tissutale con aumento ALT, AST e SAP

Test di funzionalità epatica

- Problemi epatici di difficile diagnosi differenziale con Addison (possono anche coesistere per malattia autoimmune)
- Criteri per insufficienza epatica:
 - a) Ipoalbuminemia*
 - b) Bassi valori della BUN
 - c) Ipocolesterolemia*
 - d) Ipoglicemia*
 - e) Microepatia
 - f) Aumento acidi biliari pre e/o post prandiali

** Comuni anche all'Addison*

Ipoalbuminemia

- Presente in più del 12%
- Forse legata a emorragie GI, enteropatia proteino-disperdente e/o a insufficienza epatica
- Valutare alla luce della disidratazione
- Non presente nel nostro caso!!!!

Variazioni della glicemia

- Ipoglicemia presente meno del 20%
- Valori < 70 mg/dl
- Meno frequenti sintomi da ipoglicemia (convulsioni) 2-3 %
- Iperglicemia: diabete mellito associato

BUN e Addison

- BUN elevata nel 90% dovuta a:
 - **Iperazotemia pre-renale:**
 - Ridotta perfusione renale
 - Diminuzione GFR
 - Emorragie gastrointestinal
 - Rapido ritorno alla normalità dopo adeguata terapia fluida
 - BUN alta dopo terapia:
 - Inadeguata terapia fluida
 - Preesistente danno primario renale
 - Danno secondario al prolungato stato di ipoperfusione

Creatinina e Addison

- Elevata in un numero inferiore rispetto alla BUN (61% vs 90%)
- Di solito aumenti di grado lieve (< 3.2 mg/dl)
- La diversa % fra BUN e Crea probabilmente legata alle emorragie GI

Esame delle urine e Addison

- Sempre valutare BUN, Creatinina ed esame delle urine insieme!!!!
- PS animali molto disidratati dovrebbe avere > 1030
- PS in animali con insufficienza renale primaria dovrebbe essere vicino ai range isostenurici (1008-1020)

Esame delle urine e Addison

- Nei soggetti con Addison:
 - Iponatremia (wash out midollare –incapacità a riassorbire sodio e acqua dai tubuli)
 - Urine con PS simile a forme renali primarie: 1008-1020 (a dispetto disidratazione)
 - PS < 1030 (88%)
 - Nel nostro caso PS 1020

Insufficienza renale acuta

- Aumento della BUN, creatinina, fosforo, con urine a PS 1020
- Le concentrazione del fosforo > crea
(11 vs 5.4)
- L'insufficienza renale giustifica pienamente lo squilibrio elettrolitico?

Esami emato biochimici

Sodio = 115 mEq/L (138-148)

Potassio = 7.1 mEq/L (3.5-5.0)

Fosforo = 11 mg/dl (2.5-4.7)

Rapporto sodio/potassio = 16 (27-40)

Implicazioni cliniche del rapporto sodio-potassio

- Normale da 27:1 a 40:1
- Addison di solito $< 27:1$; gravi forme $< 20:1$
- Rapporto Na/K $< 27:1$ non patognomonico di Addison
- **Nella forma atipica possono esserci valori normali di elettroliti**
- Soggetti in grave "crisi Addisoniana" di solito presentano significative alterazioni elettrolitiche

Rapporto Na/K (< 27) su 238 casi*

- 1) **Endocrine**: Addison, DKA, Cushing in terapia
- 2) **Gastrointestinali**: Epatopatie croniche, IBD, PSS
- 3) **Malattie cardio respiratorie**: insufficienza cardiaca, sindrome mitralica, broncopolmoniti
- 4) **Urogenitali**: insufficienza renale, PLN, Diabete Insipido, rottura vescica
- 5) **Miscellanei**: oncologici, ortopedici, neurologici, farmaci

Cause principali di iponatremia e iperkaliemia

- Disordini gastrointestinali
- Ipoadrenocorticismo
- Disordino cardiorespiratori
- Insufficienza renale
- Chetoacidosi diabetica

Diagnosi definitiva

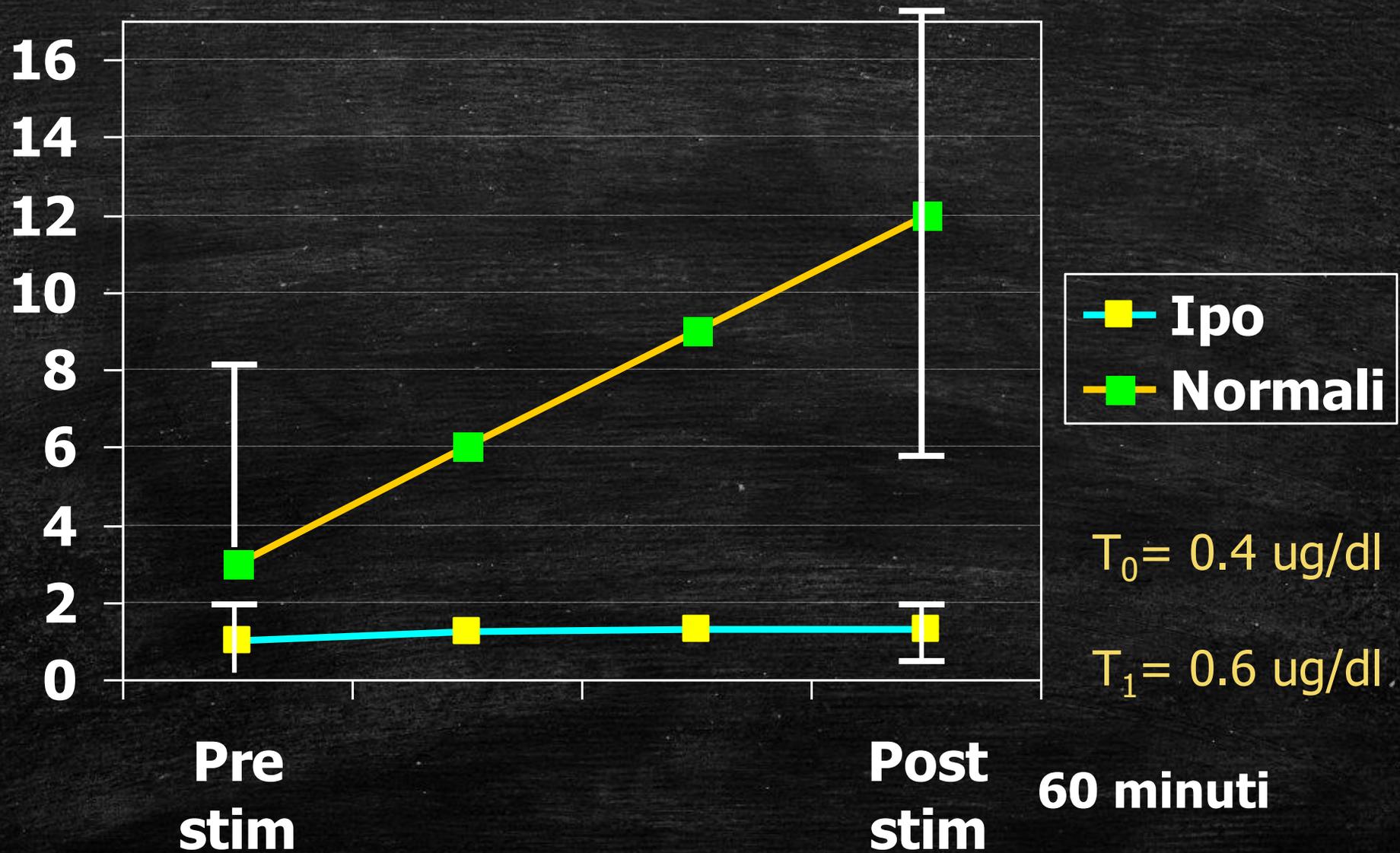
Test di elezione

- Test di stimolazione con ACTH
 - Prelievo T_0 (plasma o siero) (pre stimolazione)
 - ACTH sintetico Synacten (EV) fiale da 0.25 mg)
 - Prelievo $T_{1\text{ora}}$ (post stimolazione)

Cane F Springer Spaniel a. 3

- Cortisolo basale= 0.4 mcg/dl (1-5)
- Cortisolo post-ACTH= 0.6 mcg/dl (6-18)

µg/dl



Interpretazione del test di stimolazione con ACTH

- Soggetti con ipoadrenocorticismo primario: valori post stimolazione $< 2 \mu\text{g/dl}$
- Nel 75% il valore post stimolazione è uguale o inferiore al valore pre stimolazione
- Valori di cortisolo compresi fra 2.1 e 5 $\mu\text{g/dl}$ devono essere interpretati con sospetto

Limitazione del test

- Il test di stimolazione con ACTH NON distingue fra ipoadrenocorticismi primario e secondario:
 - Primario
 - Pituitario/secondario
 - Iatrogeno da cortisonici
 - Iatrogeno da mitotano
- In caso di terapia con corticosteroidi attendere almeno 2 settimane o più prima di eseguire il test

Cane F Springer Spaniel a. 3

Ipoadrenocorticismo primario e insufficienza renale acuta da ischemia renale da grave ipovolemia

Ottimo decorso post terapia intensiva e di mantenimento.

Pieno recupero funzionalità renale.

Soggetto vivo dopo follow up di 2 anni e

buon cane da lavoro

Calcio totale e calcio ionico

- Frequente ipercalcemia totale e ipercalcemia ionica (da 25% a 30%)*
- Meccanismo non ancora chiarito: PTH, PTH-rp e vitamina D nella norma nei cani ipercalcemici**
- Non correlazione fra gravità della malattia, disidratazione, iperkaliemia e ipercalcemia
- In uno studio su 40 cani con ipercalcemia, 25% erano Addison!!!
(Elliott et al. 1991; Herrtage, 2005)
- Attenta diagnosi differenziale perché segni clinici comuni a numerose cause di ipercalcemia

* Adler et al., 2007; Adamantos and Boag, 2008; ** Gow et al., 2009

Approccio terapeutico

**CRISI
ADDISONIANA
80-90%**

VS

**IPOADRENOCORTICISMO
ATIPICO
(ELETTROLITI NORMALI)
10-20%**

- Correggere l'ipotensione e l'ipovolemia
- Migliorare l'integrità vascolare
- Fornire una fonte immediata di glicocorticoidi
- Correggere lo squilibrio elettrolitico/acidosi
- Correggere l'ipoglicemia
- Confermare la diagnosi

Goal della terapia

Fase 1 stabilizzazione e diagnosi

Approccio in step

- Campione per analisi e cortisolemia To
- Iniziare fluidi..
- Somministrazione EV ACTH
- Campione per cortisolemia T60 minuti
- Iniziare terapia corticosteroidi e mineralcorticoidi
- Monitoraggio paziente

Ipodrenocorticismo nel cane

- Sindrome a carattere aspecifico e con sintomi comuni a molte altre patologie
- Squilibri elettrolitici non sempre presenti e non di indirizzo diagnostico
- Diagnosi definitiva: Test di stimolazione con ACTH
- Terapia: fluidi + corticosteroidi + mineralcorticoidi (da adattare nel mantenimento)
- Prognosi ottima a lunga scadenza: gestione combinata veterinario /proprietario
- Accurata educazione del proprietario: attenzione ad eventi stressanti quali interventi chirurgici e altre malattie concorrenti

