

Iperdrenocorticism canino



Unità 3.2

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

Cane femmina intera di 9 anni

- Poliuria/polidipsia
- Appetito: aumentato (?)
- alopecia tronco ed aumento del volume dell'addome,
- Peso aumento/stabile
- «si affatica più facilmente» (passeggiate, gioco), «passa più tempo sul divano, cuccia a dormire»

Esame clinico

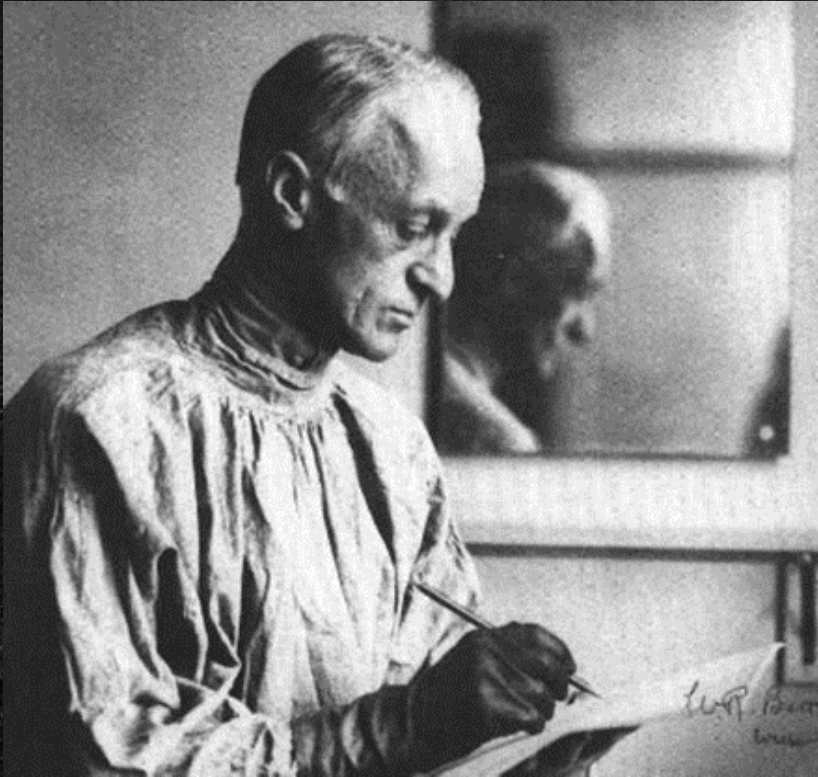
- Riluttanza al movimento, «depressione»
- BCS = 8/9
- Perdita di massa muscolare (MW= 2-3)
- Aumento di volume dell'addome, aree di alopecia, comedoni, assottigliamento del sottocute
- Respiro affannoso,
- → epatomegalia, atrofia muscolare, assottigliamento parete addominale.

▪ T= 38.8 °C
resp /min

P= 90 btt/min

R= 12 atti





Harvey Williams Cushing (1869 –1939)

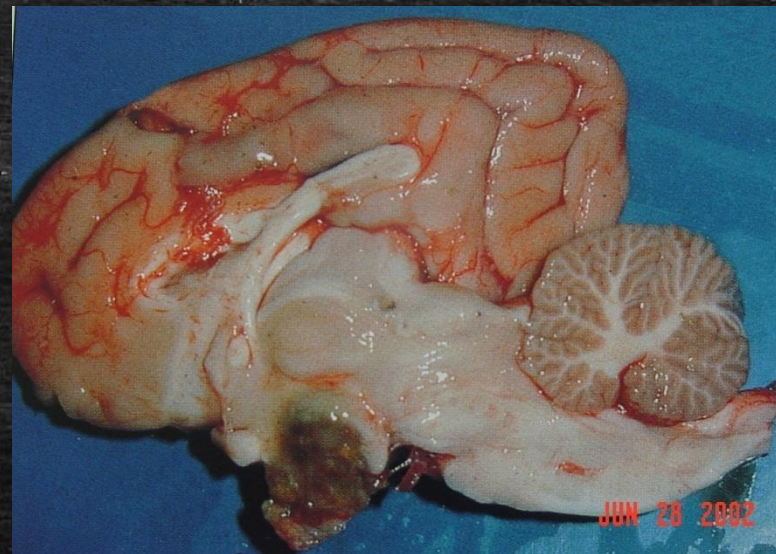
- e ▪ Spontaneo= Tumore
 - Ipofisario
 - Surrenalico

- Iatrogeno
 - Eccessiva somministrazione di corticosteroidi
 - Eccessiva somministrazione di ACTH (raro)

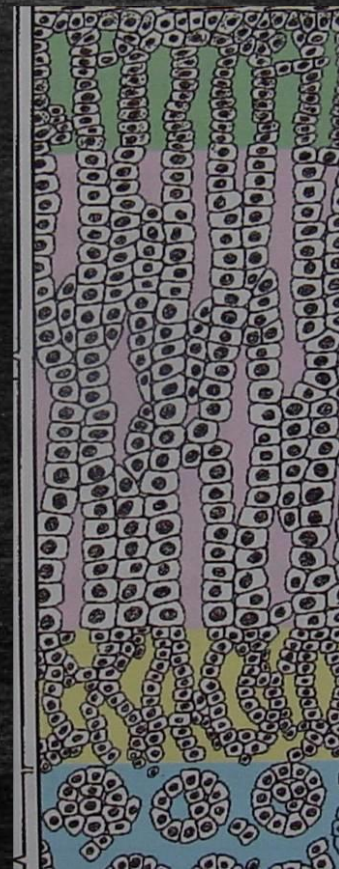
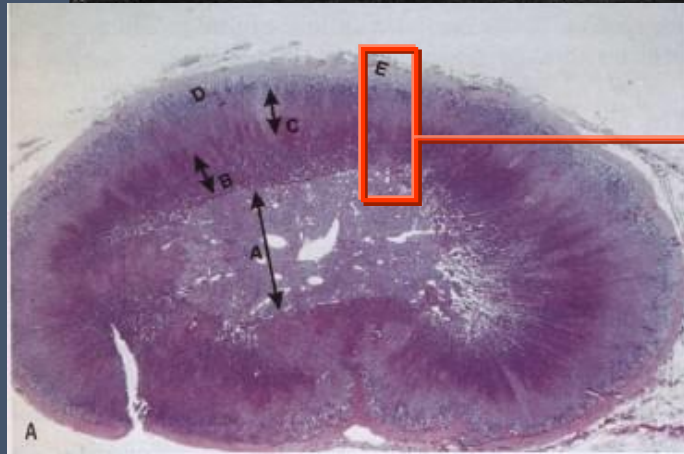
IPERCORTISOLISMO SPONTANEO

▪ Spontaneo:

- **Ipofisario** (80-85%)
 - **Adenoma pars distalis 85%**
 - Adenoma pars intermedia
 - Carcinoma funzionale
 - 3 - 10 mm diametro
 - Rari macrotumori (> 10 mm)
 - **Surrenalico** mono o bilaterale (15-20%)
 - Facilmente carcinoma (cm)
 - Monilaterale / bilaterale
 - Adenoma
- D/D** feocromo- iperplasia nodulare
- Sintesi di ormoni precursori (progesterone, γ -OH progesterone)



Surrenali: cenni anatomo-fisiologici



Capsula

← Zona glomerulosa

← Zona fasciculata

← Zona reticularis

Midollare

hypothalamus

Neurosecretory cells produce releasing and release-inhibiting hormones.

Neurosecretory cells produce ADH and oxytocin.

These hormones are secreted into a portal system.

These hormones move down axons to axon endings.

Each type of hypothalamic hormone either stimulates or inhibits production and secretion of an anterior pituitary hormone.

When appropriate, ADH and oxytocin are secreted from axon endings into the blood stream.


The anterior pituitary secretes its hormones into the bloodstream.

pituitary portal system

anterior pituitary


posterior pituitary

gonadotropins (FSH & LH)




Ovaries, Testes

antidiuretic hormone (ADH)




Kidney tubules

growth hormone (GH)




Bones, Tissues

prolactin (PRL)




Mammary glands

adrenocortico tropin (ACTH)




Adrenal cortex

thyroid stimulating hormone (TSH)



Thyroid

oxytocin



Mammary glands

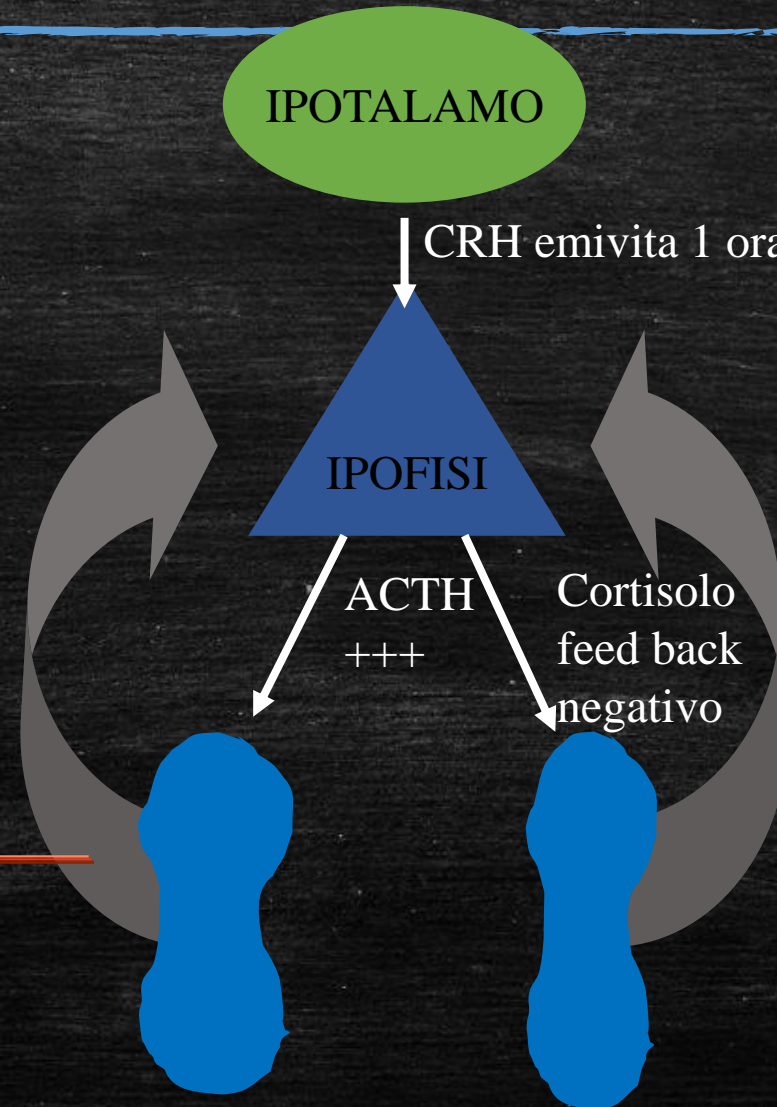
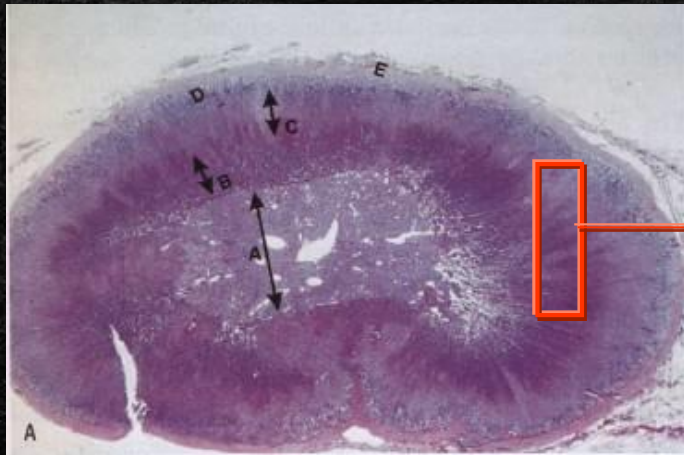
oxytocin

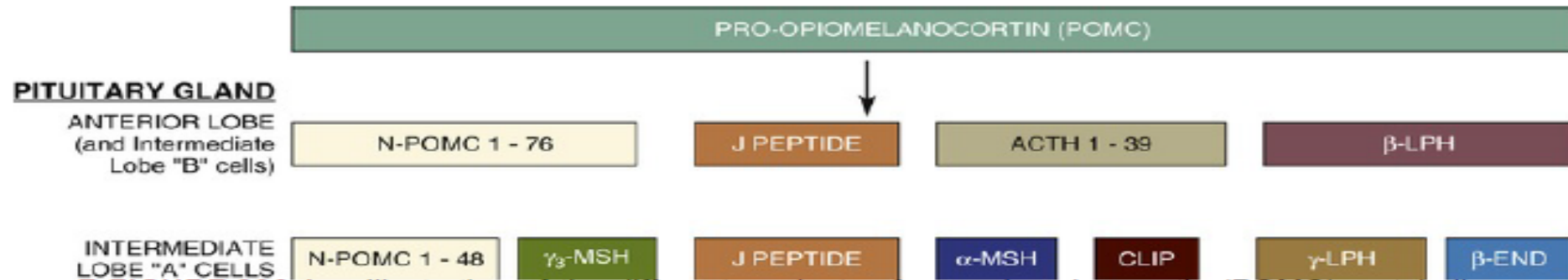


Smooth muscle in uterus

ASSE IPOFISI SURRENE

CRH → inibito da **glucocorticoidi** e somatostatina
→ Stimolato da citochine, leptina, dopamina, e arginina-vasopressina





E-FIGURE 306-1 Illustration of the different products of pro-opiomelanocortin (POMC) metabolism in the anterior lobe of the pituitary as compared with the products formed in the intermediate lobe of the pituitary. *ACTH*, Adrenocorticotrophic hormone; *CLIP*, corticotropin-like intermediate lobe peptide; *END*, endorphin; *J peptide*, joining peptide; *LPH*, lipoprotein; *MSH*, melanocyte-stimulating hormone.

- Pro-opiomelanocortina- precursore di ACTH
- Altri frammenti attivi sono: beta-lipoproteine, beta-endorfine, alfa e gamma melanociti-stimolanti ormone (MSH), joining (j peptide) e N frammento terminale

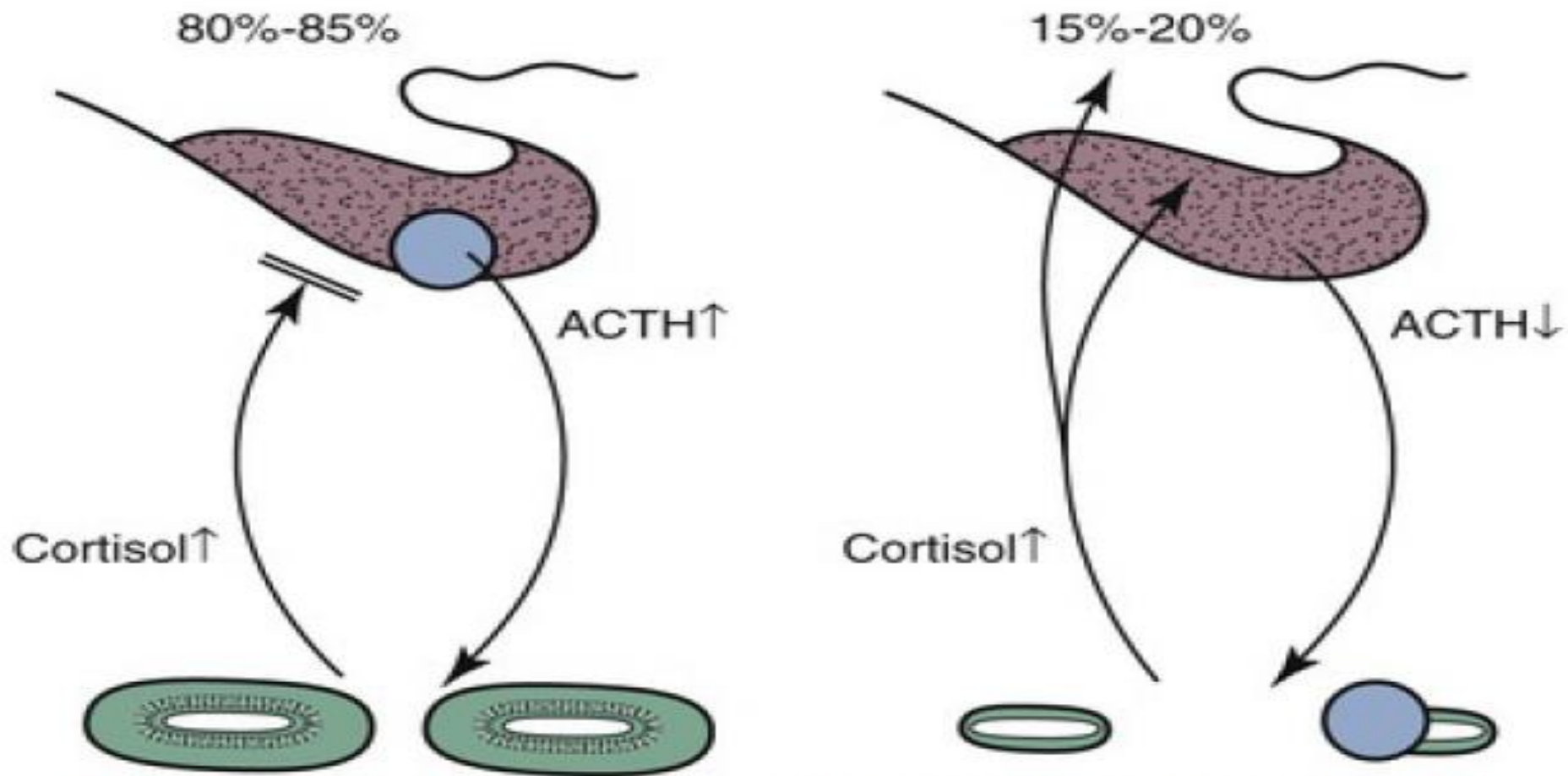


FIGURE 306-3 Simplified scheme of the pituitary-adrenal gland axis in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism (left) and with functional adrenal tumor (right). *ACTH*, Adrenocorticotropin hormone.

Sintomatologia Cushing

Effetti cortisolo

- Effetti gluconeogenetici
- Effetti lipolitici
- Effetti proteino-catabolici
- Effetti antinfiammatori-immunosoppressivi

COMMON	LESS COMMON	UNCOMMON
Polydipsia	Lethargy	Thromboembolism
Polyuria	Hyperpigmentation	Ligament rupture
Polyphagia	Comedones	Facial nerve palsy
Panting	Thin skin	Pseudomyotonia
Abdominal distention	Poor hair regrowth	Insulin-resistant diabetes mellitus
Endocrine alopecia	Urine leakage	
Hepatomegaly	Testicular atrophy	
Muscle weakness	Persistent anestrus	
Systemic hypertension		

Poliuria/polidipsia

- Il segno clinico maggiormente presente (70-90%)
- Effetto del cortisolo sulla secrezione e azione dell'ormone antidiuretico

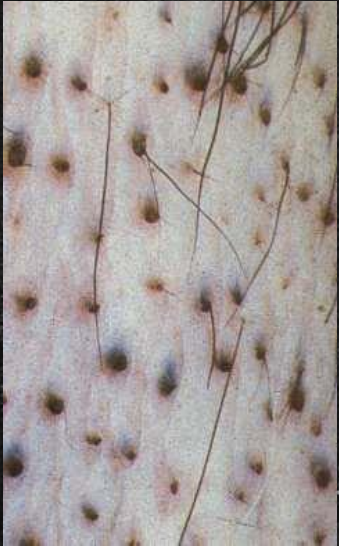
Polifagia,
incremento ponderale,
addome pendulo



- Metabolismo dei grassi
- Ridistribuzione grassi addominali
- Epatomegalia
- Distensione vescicale
- Effetti catabolici con "consumo" muscolare

Manifestazioni dermatologiche

- Alopecia simmetrica
- Atrofia cutanea
- Comedoni
- Piodermiti
- Iperpigmentazione
- Ematomi



Anomalia dermatologica: calcinosi cutanea



Altri sintomi ipercortisolismo

- Letargia
- Respirazione affannosa (ridistribuzione grassi, compressione addominale, debolezza muscolare)
- Alterazioni neuromuscolari: debolezza e atrofia muscolare con predisposizione a disordini del legamento crociato e lussazione rotula
- Cecità da ipertensione arteriosa e distacco retinico oppure da macroadenomi ipofisari: sonnolenza, disorientamento, atassia, inappetenza, circling e convulsioni

Ipercolesterolemia

- Diabete mellito
- Glomerulopatia
- Ipotiroidismo,
- Cushing
- Patologie epatiche
- Patologie pancreatiche

Sintomatologia

**Effetti
gluconeogenetici**



Effetti lipolitici

Poliuria/polidipsia

- Polifagia
- Aumento di volume dell'addome
- Anomalie dermatologiche
- Respirazione affannosa
- Incremento ponderale
- Letargia

**Effetti
antinfiammatori -
immunosoppressivi**

Effetti catabolici

Test di differenziazione o test di localizzazione

- Test di soppressione ad alto dosaggio
- Determinazione dell' ACTH endogeno
- Indagine ecografica
- Presi singolarmente scarsa specificità
- TAC E RMN (addome e cranio)



Cane F meticcio a. 9 “Belle”

- PU/PD
- Aumento volume addome
- Letargia
- Incremento ponderale
- Alopecia
- Comedoni



Es. Emocromocitologico + biochimico

- WBC: 12.9 (5.2-13.9)
- Neutrofili segmentati: 9957 (3900-8000)
- Monociti: 1163 (200-1100)
- BUN: 42 (15-45)
- Creatinina: 0.78 (0.75-1.30)
- Bil. Tot.: 0.3 (0.15-0.26)
- AST (GOT): 154 (15-37)
- ALT (GPT): 88 (15-50)
- ALP: 1350 (20-105)
- GGT: 9.1 (2.0-7.0)
- Colesterolo: 450 (110-300)
- Trigliceridi: 130 (30-95)
- Glucosio: 100 (75-103)
- Prot. tot.: 6.5 (5.7-7.7)
- Alb.: 3.3 (2.6-3.8)
- Glob.: 3.2 (2.6-3.8)
- Calcio: 10 (8.0-12.0)
- Fosforo: 4.2 (2.5-4.7)
- Sodio: 146 (144-152)
- Potassio: 4.6 (4.0-5.2)

Esame urine

- PS: 1010
- Sedimento:
- 8 eritrociti per campo ad alta risoluzione
- Numerosi leucociti per campo ad alta risoluzione

- Numerosi batteri cocchiformi
- Esame Colturale: positivo per Cocchi e Proteus (antibiogramma)
→ cefalessina. Amoxicillina-ac. Clavulanico, Cefovecina

Approccio diagnostico

Sospetto Clinico !! Anamnesi + esame clinico diretto (ecografia)

Test di screening

```
graph TD; A[Test di screening] --> B[Test di differenziazione]; B --> C[Neoplasia Surrenalica 15-20%]; B --> D[Misto Surrenalico/ipofisario]; B --> E[Iperplasia Surrenalica]; B --> F[Neoplasia Ipofisaria 80-85%];
```

Test di differenziazione

Neoplasia Surrenalica
15-20%

Misto Surrenalico/ipofisario

Iperplasia Surrenalica

Neoplasia Ipofisaria
80-85%

Test di screening



Test di stimolazione con ACTH



Test di soppressione con **desametasone** a basso dosaggio (LDDS)



Rapporto urinario cortisolo/creatinina

Test di stimolazione con ACTH

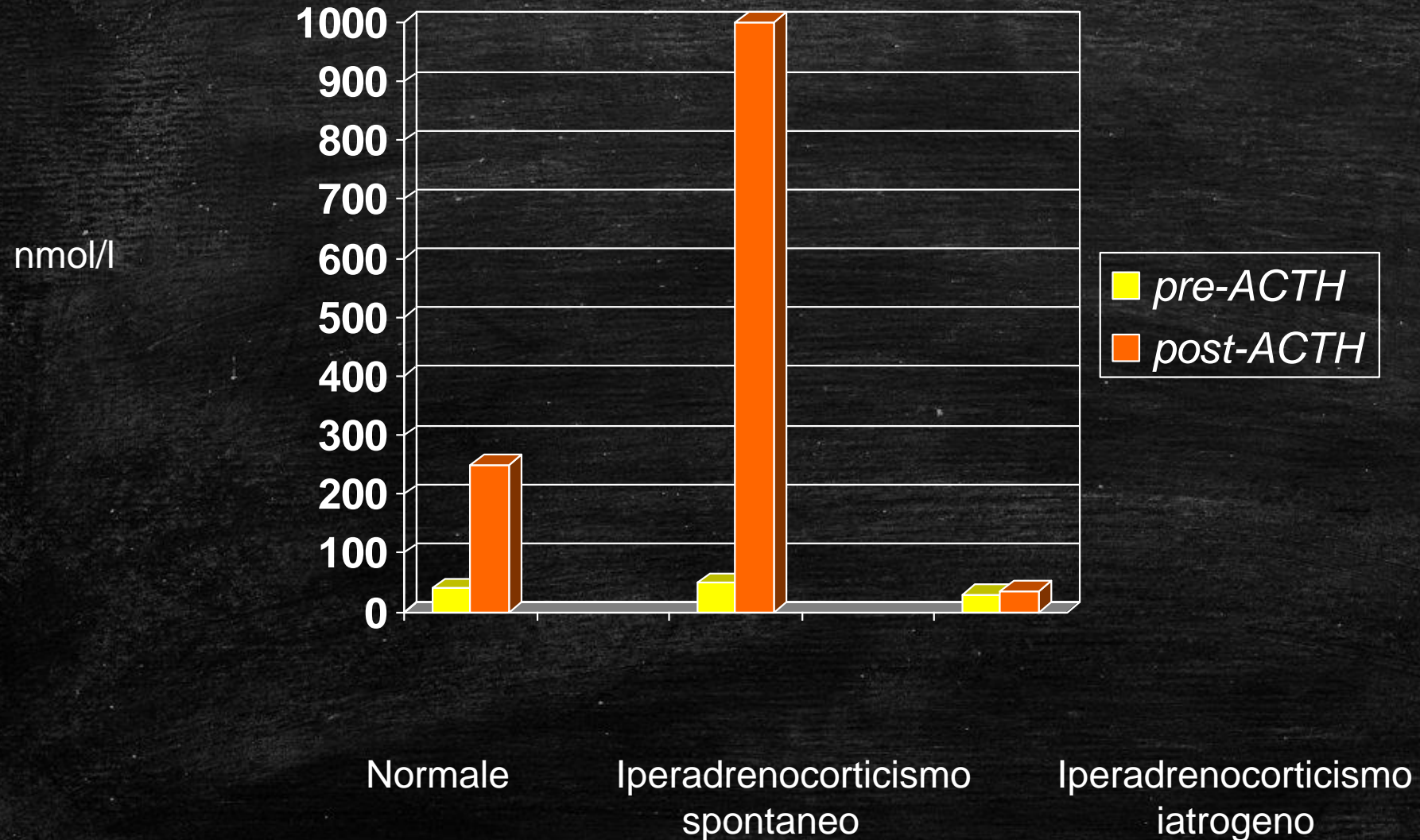
- Sensibilità variabile dal 73% al 95%

- Sensibilità del 60% per gli AT (recettori per ACTH??)
- Sensibilità del 87% per i PDH
- Test di scelta per differenziare spontaneo da iatrogeno
- Test di scelta per il monitoraggio della terapia con ketoconazolo, mitotano, trilostano

AT = adrenal tumor

PDH = Pituitary Dependent Hyperadrenocortisolism

Test di stimolazione con ACTH

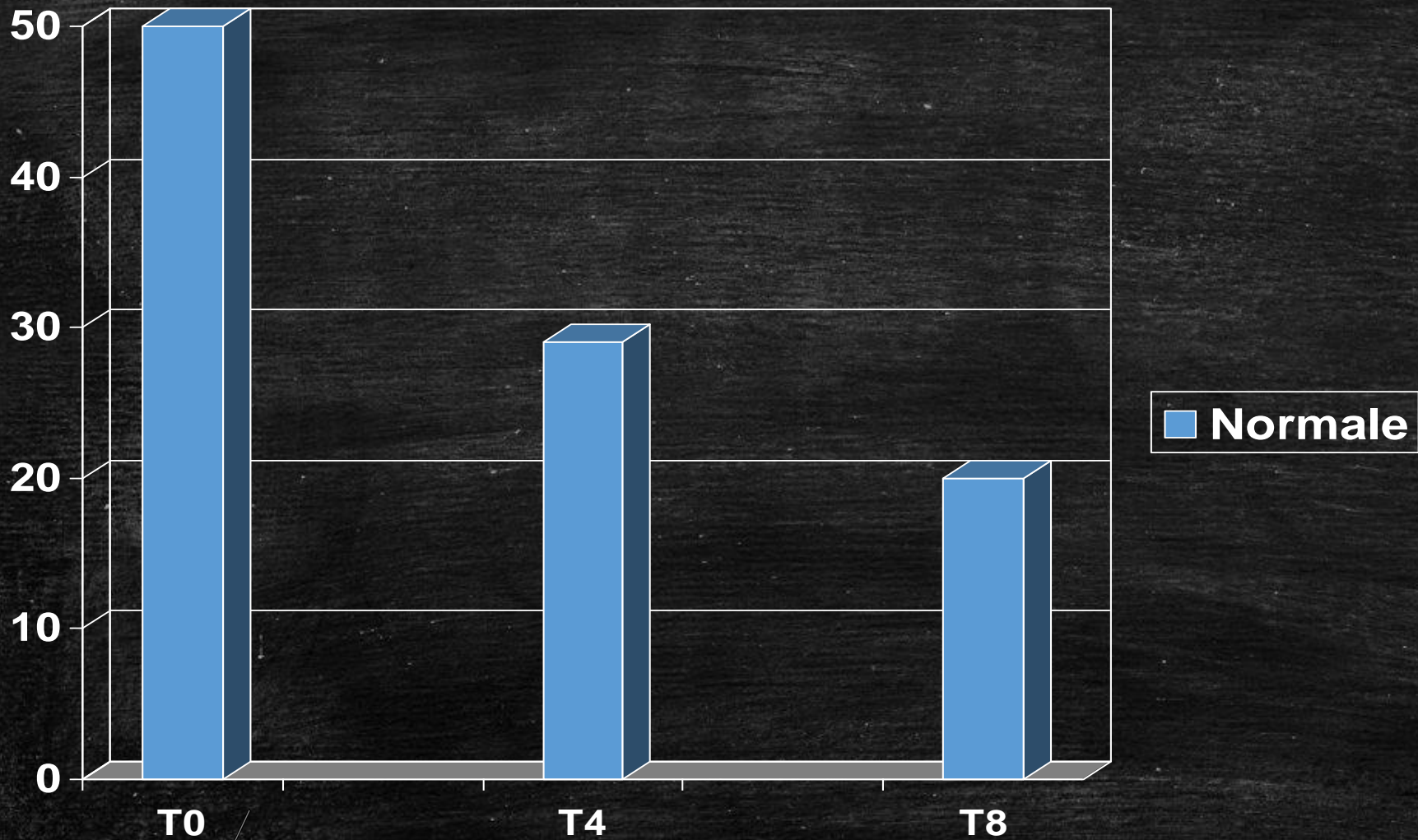


Rapporto urinario cortisolo/creatinina

- Test molto sensibile
- Test a bassissima specificità: falsi positivi !
- Quindi ottimo per escludere la diagnosi ma NON per confermarla
- Consigliato come screening

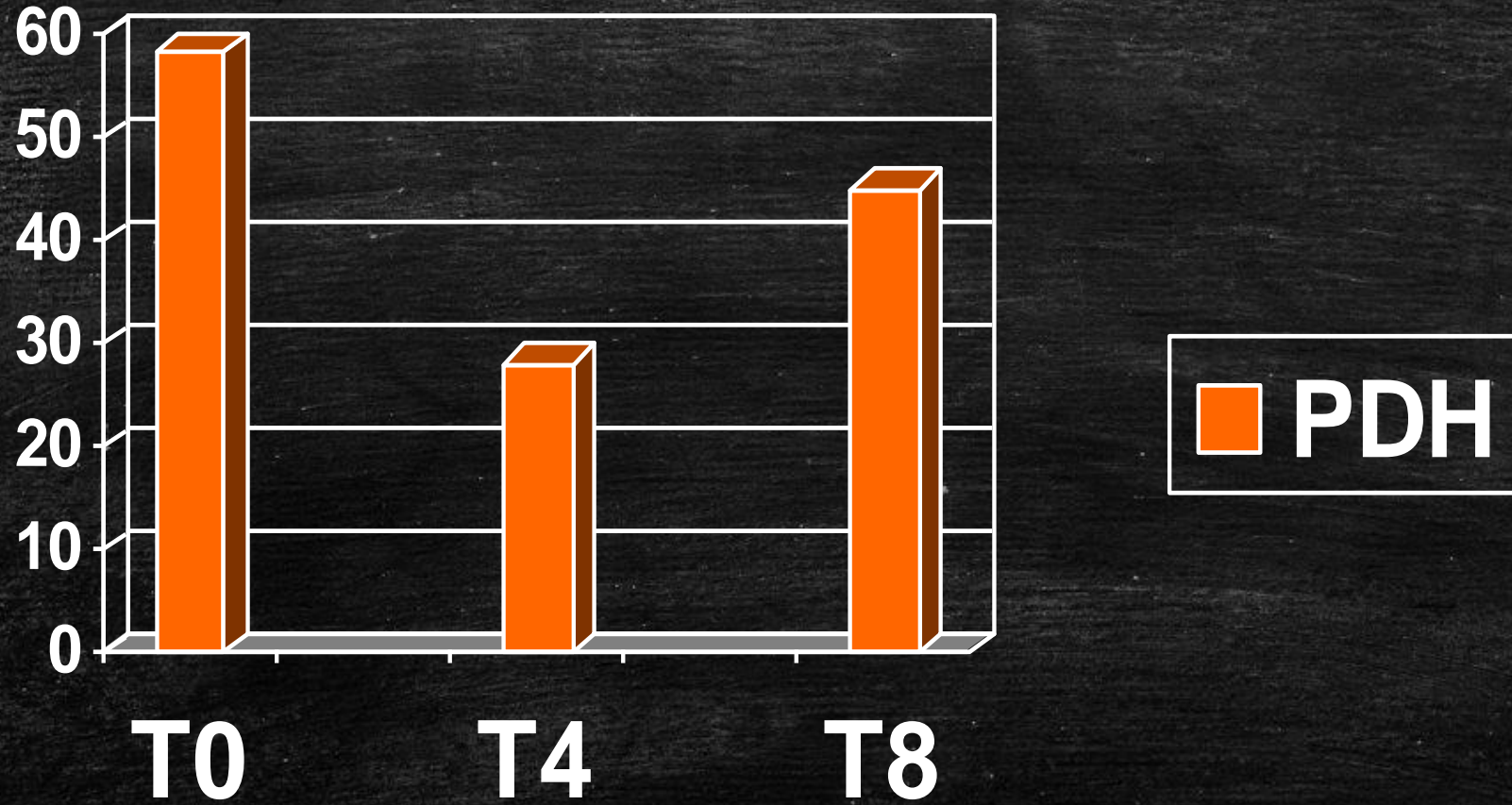
Test di Soppressione a Basso Dosaggio con Desametasone (LDDS)

- Utilizzare desametasone sodio fosfato
- Attenzione alle siringhe di insulina in gatti e cani piccola mole
- Soppressione quando:
cortisolo < 30 nmol/l o < 1,4 ug/dl a T₄, o > 50% del basale T₄-T₈
- Sensibilità più alta del precedente (circa 95%)
- Specificità variabile dal 44 al 73% (elevati falsi positivi):
causati da malattie non surrenaliche!!!!

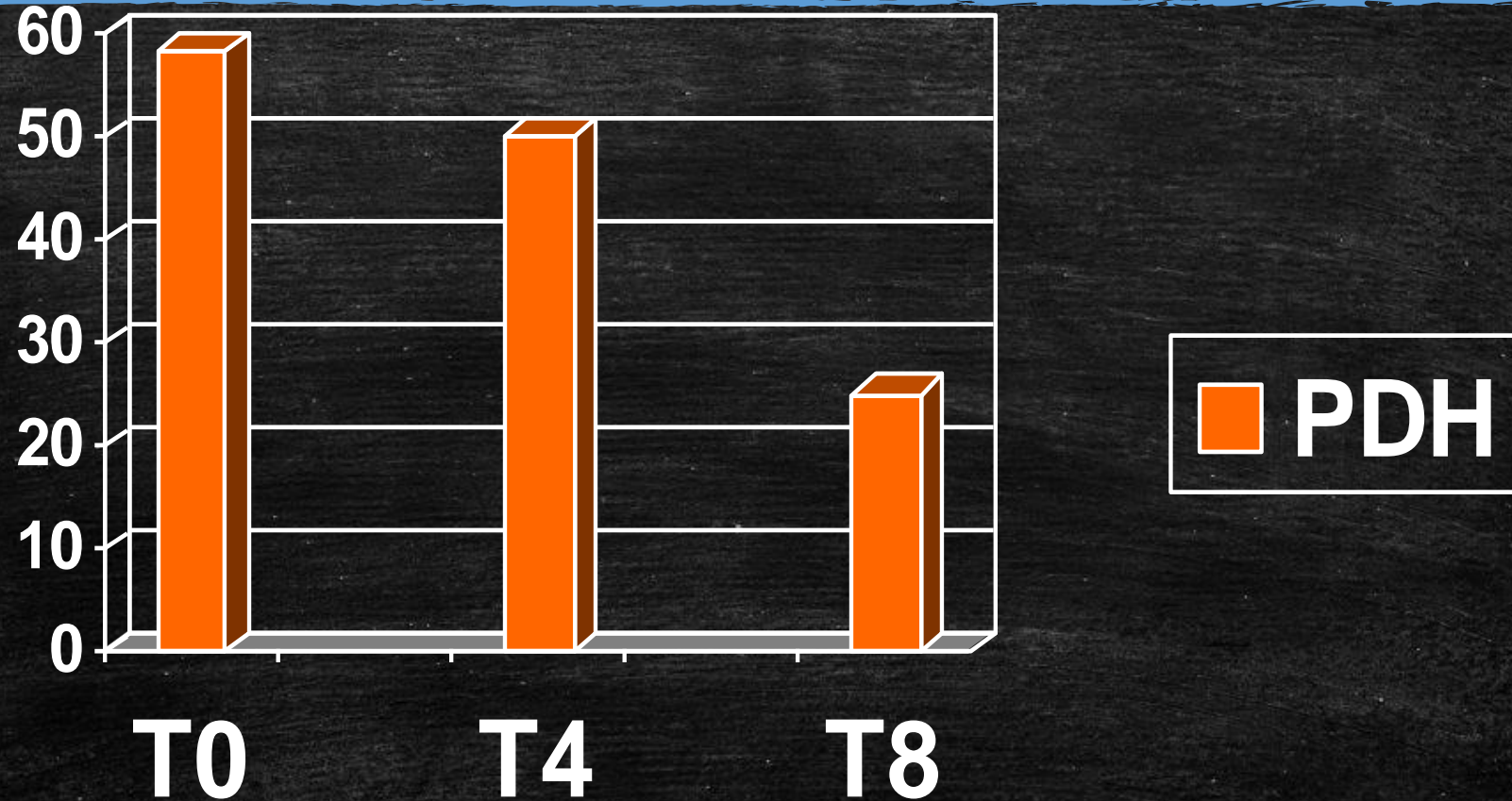


0,01 mg/kg desametasone sodio solfato

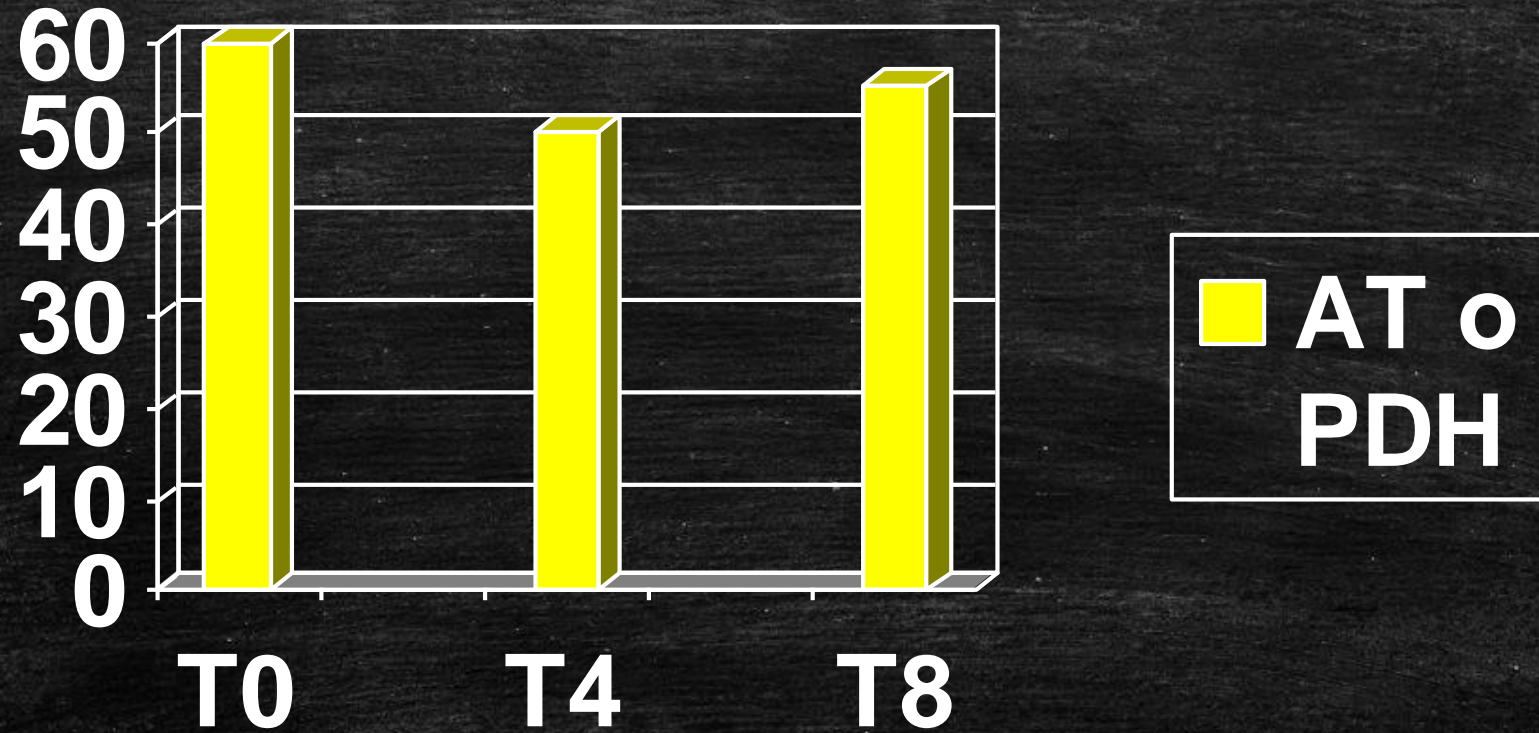
Soppressione a T_4 (o) T_8



Soppressione a T_8



Nessuna soppressione



PDH vs AT

- 100 % AT: nessuna soppressione
- 35-40% PDH: nessuna soppressione
- Quindi nessuna soppressione non discriminante
- Se presente soppressione a T_4 o $T_8 = PDH$

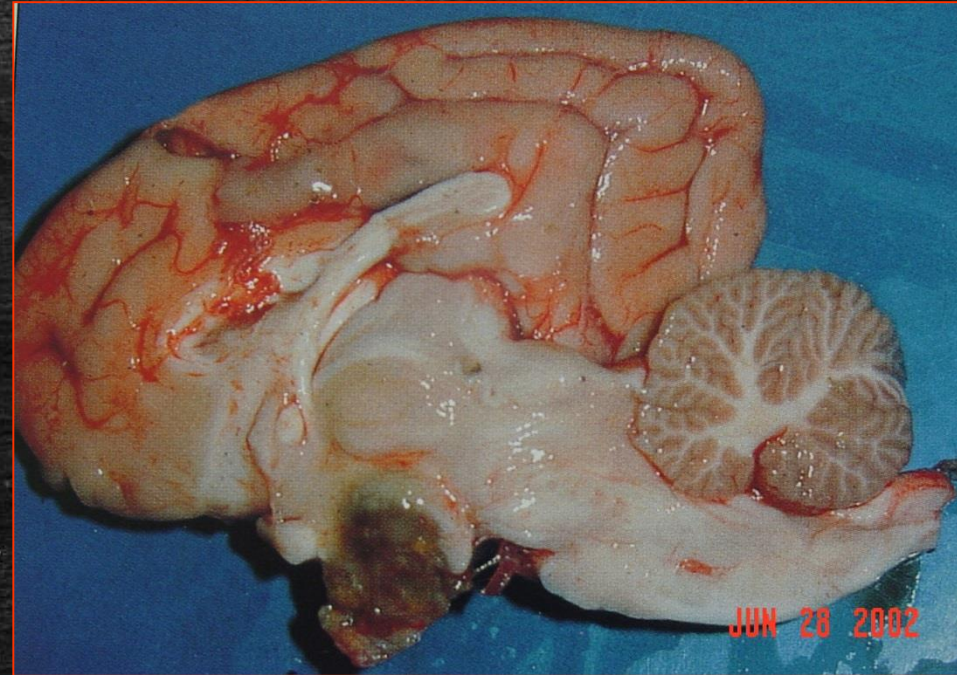
Test di differenziazione o test di localizzazione

Necessari per la localizzazione: PDH o AT

- Test di soppressione ad alto dosaggio
- Determinazione dell' ACTH endogeno
- Indagine ecografica (?)
- TAC E RMN (addome e cranio)

Diagnosi macroadenoma ipofisario

- Sintomatologia neurologica



TAC o RMN

RISULTATI DI BELLE

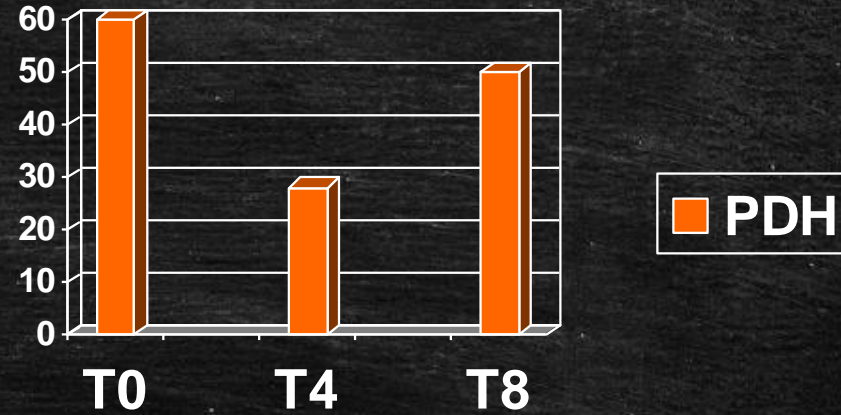
Test stimolazione con ACTH

- T₀: 6.2 mcg/dl (1.0-5.0 mcg/dl)

- T₂: 16.1 mcg/dl (6.0- 18.00 mcg/dl)

RISULTATI LDDS BELLE

- $T_0 = 60 \text{ nmol/l}$
- $T_4 = 25 \text{ nmol/l}$
- $T_8 = 52 \text{ nmol/l}$



- Mancata soppressione = Cushing
- Soppressione a T_4 = Sospetto PDH

