

Ipoadrenocorticismo: suggerimenti diagnostici e insidie

Dott.ssa Jennifer von Luckner



Immagine: envatoelements

Cos'è esattamente l'ipoadrenocorticismo? Perché non si parla più di M. di Addison?

Il termine malattia di Addison non è più raccomandato nelle attuali linee guida ALIVE (ALIVE: Agreeing Language in Veterinary Endocrinology) poiché si riferisce solo all'ipoadrenocorticismo primario. Il termine preferito, ipoadrenocorticismo (HypoA), descrive qualsiasi forma di ipoattività surrenalica. Le cause possono essere sia di origine naturale che iatrogena e possono essere sia surrenaliche (HypoA primario) che ipofisarie (HypoA secondario). Nel caso classico, l'HypoA primario è innescato da una perdita immunomediata della funzione surrenalica. La carenza di solito colpisce sia i glucocorticoidi (principalmente cortisolo) che i mineralcorticoidi (principalmente l'aldosterone), sebbene sia possibile anche una carenza isolata di cortisolo. Al contrario, nell'HypoA secondario sono assenti gli ormoni stimolanti le ghiandole surrenali (principalmente ACTH). Qui abbiamo quasi sempre una pura carenza di cortisolo, poiché la secrezione di aldosterone è essenzialmente indipendente, seppur un ruolo importante è svolto anche dall'ACTH.

Come faccio a diagnosticare l'ipoadrenocorticismo?

La diagnosi è composta dalle seguenti parti:

a) sospetto clinico

– segnalamento: l'HypoA può verificarsi a / in qualsiasi età, sesso e razza. Tuttavia, i cani giovani di 3-4 anni e alcune razze sono predisposti (Tab. 1). In alcuni studi, i cani femmine erano più comunemente colpiti, ma questo non sembra valido per tutte le razze

– sintomi clinici: i sintomi possono essere molto variabili e simili a quelli di altre malattie, per cui l'HypoA può nascondersi dietro i sintomi di qualsiasi visita. Tuttavia, l'HypoA dovrebbe essere assolutamente incluso nella diagnosi differenziale in presenza di poliuria/polidipsia, sintomi gastrointestinali e debolezza, soprattutto se questi sintomi si verificano in modo ricorrente e rispondono rapidamente alla terapia infusioneale

b) alterazioni degli esami di laboratorio

– ematologia: la carenza di cortisolo è spesso accompagnata da anemia lieve e non rigenerativa. Tuttavia, un segno più specifico è l'assenza di un leucogramma da stress in un paziente critico. In particolare va segnalata la presenza di linfocitosi.

– chimica clinica:

● alterazioni degli elettroliti: l'iperkaliemia e l'iponatriemia sono tipiche dell'HypoA e sono innescate dalla carenza di aldosterone. Una carenza pura di cortisolo non è associata a iperkaliemia, ma può anche portare a iponatriemia

● azotemia prerenale: è il risultato della riduzione del volume sanguigno e della pressione glomerulare dovuta alla carenza di aldosterone. Nell'HypoA, l'azotemia può essere insolitamente grave nonostante la sua natura puramente prerenale.

● ipoglicemia: può derivare da una carenza di cortisolo

● ipercalcemia: l'esatta patogenesi non è chiara; si tratta spesso di un aumento del calcio totale, ma è possibile anche un aumento della concentrazione di calcio ionizzato.

	Razze di cani
Componente ereditaria sicura o molto probabile	Barboncino, cane da acqua portoghese, Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Soft Coated Wheaten Terrier, Bearded Collie
Componente familiare	Leonberger, Pomerania
Rischio maggiore	Alano, West Highland White Terrier, Rottweiler, Cane da montagna dei Pirenei
Rischio minore	Golden Retriever, Yorkshire Terrier, Lhasa Apso

Tab. 1: Predisposizioni di razza canina all'ipoadrenocorticismo

– *analisi delle urine*: nonostante l'azotemia prerenale, che normalmente dovrebbe essere accompagnata da una concentrazione delle urine, nell'HypoA si osserva una riduzione del peso specifico delle urine (USG)

c) screening del cortisolo

Se si sospetta un'HypoA, può essere utile controllare il cortisolo sierico. Se il cortisolo sierico è superiore al cut-off determinato in laboratorio, l'HypoA è molto improbabile. Questo valore limite viene spesso indicato a 20 ng/ml (2,0 ug/dl, 55 mmol/l). Se il valore è inferiore, è necessario eseguire un test di conferma di stimolazione con ACTH (ACTH-Stim) per diagnosticare l'HypoA.

d) test di stimolazione con ACTH

L'ACTH-Stim è il test necessario per la diagnosi di HypoA. Dopo un primo prelievo di sangue (siero), vengono iniettati 5 µg/kg di tetracosactide / cosintropina. È possibile l'iniezione intramuscolare, ma per standardizzare il test è preferibile la somministrazione endovenosa. Un secondo campione di sangue (siero) viene prelevato un'ora dopo l'iniezione. Il cortisolo viene determinato in entrambi i campioni di siero. Se i valori di cortisolo prima e dopo l'iniezione si trovano nel quarto inferiore dell'intervallo di riferimento per il cortisolo o al di sotto, si considera confermato l'HypoA.

Il rapporto Na/K come metodo di screening

Un rapporto Na/K basso può essere indicativo di HypoA. Tuttavia, la specificità non è particolarmente elevata. Esistono molte diagnosi differenziali (Tab. 2). Solo quando Na/K < 20 sussiste una specificità adeguata. Va inoltre tenuto presente che l'HypoA non è sempre accompagnato da iperkaliemia.

Anche i cani sani possono mostrare valori molto bassi nella misurazione del cortisolo

A causa del rilascio pulsante del cortisolo, i valori misurati possono risultare bassi.

Tab. 2: Diagnosi differenziali per un rapporto Na/K ridotto

Rapporto Na/K ridotto
Ipiadrenocorticismo
Gastrointestinale
- parassiti (Ancylostoma spp, Trichuris spp)
- salmonellosi
- parvovirus, cimurro
- malassorbimento severo
- perforazione duodenale
torsione dello stomaco
Piometra
Micotossine
Insufficienza epatica
Chilotorace
Insufficienza cardiaca congestizia
Polidipsia primaria

Anche nei cani sani può succedere che la concentrazione sierica di cortisolo sia addirittura inferiore al limite di rilevazione. Per valori inferiori al cut-off è quindi sempre necessaria una stimolazione con ACTH.

Perché il cortisolo dovrebbe essere inviato a un laboratorio per essere misurato

L'organo ALIVE dell'ESVE (Società Europea di Endocrinologia Veterinaria) sottolinea la necessità di una corretta validazione dei test e di controlli di qualità eseguiti in sicurezza durante la misurazione del cortisolo. Si consiglia pertanto di misurare il cortisolo in un laboratorio di riferimento.

Il siero è il materiale campione ottimale

Il cortisolo può essere misurato anche dal plasma (eparina). Tuttavia, per standardizzare le misurazioni ormonali, è necessario utilizzare il siero. In ogni caso deve essere evitato l'utilizzo di campioni diversi all'interno dello stesso test di stimolazione.

Non deve essere sempre “Addison”

Una stimolazione del cortisolo insufficiente dopo l'iniezione di tetracosactide/cosintropina con una normale funzione surrenalica, può essere dovuta a risultati errati del test. Tuttavia, molto più frequentemente ne è responsabile il pretrattamento con glucocorticoidi. Anche piccole quantità, somministrate per un breve periodo nel passato o applicate localmente (compresi colliri e pomate per le orecchie), possono influenzare l'asse ipofisi-surrene. I glucocorticoidi somministrati per via esogena forniscono un feedback alla ghiandola pituitaria, che blocca la sua produzione di ACTH. Le surrenali reagiscono in modo molto sensibile a questa mancanza di stimolazione dell'ACTH endogeno con atrofia della corteccia surrenale. Il tempo necessario alla corteccia per riprendersi dipende dal singolo animale. Lo stesso vale per i progestinici che hanno anche un effetto glucocorticoide. L'anamnesi relativa ad eventuali trattamenti precedenti deve quindi essere effettuata con molta attenzione.

Il desametasone può essere somministrato in caso di emergenza, se non può essere eseguita la stimolazione con ACTH?

Il desametasone non viene rilevato dai test del cortisolo comunemente utilizzati e pertanto non interferisce con la misurazione. Se un paziente necessita immediatamente di un glucocorticoide in una situazione di emergenza, prima che possa essere effettuata la stimolazione con ACTH, è spesso raccomandato l'uso di desametasone. La stimolazione dell'ACTH deve però avvenire immediatamente dopo. Qualsiasi ritardo (anche di poche ore) può avere un impatto negativo sulla capacità di valutare il risultato del test. Il desametasone agisce sull'asse ipofisi-surrene come qualsiasi altro glucocorticoide.

Il paziente pretrattato con glucocorticoidi

Nei Beagle sani, i test funzionali sono rientrati nella normalità già due settimane dopo l'interruzione di un trattamento di tre mesi con prednisolone. Tuttavia, osservazioni provenienti da altri studi, hanno identificato pazienti che hanno dimostrato una risposta subnormale a tetracosactide/cosintropina anche dopo dosi relativamente basse di glucocorticoidi per diverse settimane dopo la sospensione. In generale, si raccomanda un intervallo di 6-8 settimane dalla somministrazione di glucocorticoidi.

Se ciò non è possibile, si può prendere in considerazione la misurazione dell'ACTH endogeno (eACTH)

e/o la misurazione della concentrazione sierica dell'aldosterone stimolato.

Quando stimoliamo l'aumento di cortisolo e abbiamo comunque un ipoadrenocorticismo

Nel caso classico, un paziente con HypoA non mostrerà alcun aumento della concentrazione di cortisolo come parte della stimolazione dell'ACTH. Tuttavia, va notato che una certa stimolazione del cortisolo è comunque possibile. Per la diagnosi di HypoA, il cut-off per il cortisolo stimolato è il quarto inferiore dell'intervallo di riferimento (spesso 20 ng/ml). Tuttavia, a volte si osservano anche valori di stimolazione più elevati, per cui, se vi è un ragionevole sospetto, l'HypoA non dovrebbe essere sempre escluso se il valore limite viene superato. Inoltre, è stato descritto un deficit isolato di aldosterone, associato a iperkaliemia e iponatriemia con stimolabilità fisiologica del cortisolo. Tuttavia questo è limitato ai casi clinici.

Se il risultato dell'ACTH-Stim è discutibile

È importante stabilire una correlazione con i sintomi clinici e le alterazioni diagnostiche di laboratorio. Più prove ci sono, più è probabile che il risultato venga interpretato come HypoA. In ogni caso è necessario verificare le diagnosi differenziali. È inoltre importante raccogliere un'anamnesi molto precisa relativa ad eventuali precedenti trattamenti con glucocorticoidi per il paziente, nonché alla terapia topica con glucocorticoidi per le persone che hanno regolari contatti con il paziente e devono essere esclusi errori nell'esecuzione del test.

La misurazione dell'**ACTH endogeno** (eACTH) può supportare la diagnosi di HypoA primario. Nel HypoA primario, l'eACTH dovrebbe essere misurabile o elevato. Non viene rilasciato eACTH durante il pretrattamento con glucocorticoidi. Tuttavia, concentrazioni di eACTH inferiori al limite di rilevamento non sono prova di un deficit assoluto di eACTH e il test può quindi essere utilizzato solo come ausilio per interpretare l'ACTH-Stim in un caso positivo (eACTH rilevabile).

Ci sono due ragioni per questo: in primo luogo, una gestione non ottimale del campione può portare a valori falsamente bassi a causa dell'instabilità dell'eACTH canino. D'altra parte, l'eACTH viene rilasciato in modo pulsante dall'ipofisi. Se il sangue viene prelevato in un momento in cui non c'è secrezione, avremo la misurazione di una bassa concentrazione.

L'eACTH canino è instabile. Per una misurazione affidabile, è essenziale il plasma EDTA centrifugato e pipettato, che deve arrivare refrigerato in laboratorio.

Se non è possibile eseguire un test di stimolazione con ACTH

Se non è possibile eseguire la stimolazione con ACTH, può essere utile il rapporto cortisolo/eACTH. Tuttavia, al momento rimane discutibile se possa sostituire l'ACTH-Stim come test diagnostico, anche se ci sono studi che lo supportano. È importante sottolineare che il plasma EDTA per la determinazione dell'eACTH deve essere inviato refrigerato per evitare misurazioni errate.

Parola chiave: ipoadrenocorticism eunatremico/eucalemico (Addison "atipico")

La presenza di iperkaliemia è un segno di carenza di aldosterone. Tuttavia, ci sono pazienti che non mostrano le tipiche alterazioni di elettrolitici. Tuttavia non è ammissibile la conclusione opposta, secondo cui questi pazienti presentano sempre una carenza isolata di cortisolo con una sufficiente produzione di aldosterone. Anche nei pazienti con HypoA primaria "classica", in cui sia il cortisolo che l'aldosterone non sono prodotti in modo adeguato, gli elettroliti possono rimanere entro il range di riferimento in determinate condizioni. Può verificarsi una carenza isolata di glucocorticoidi, ma è piuttosto rara. La presenza e la stimolabilità dell'aldosterone possono indicare se esiste o meno un deficit corrispondente, terapeuticamente rilevante.

L'ipoadrenocorticism: anche nei gatti

L'HypoA, sebbene raramente, è stato descritto nei gatti. In particolare, in letteratura viene spesso citata la razza British Shorthair. I sintomi sono simili a quelli dei cani. Anche la diagnosi viene effettuata tramite la stimolazione dell'ACTH. I cut-off diagnostici vengono estrapolati dal cane.

I parametri e i profili Laboklin per la diagnosi dell'ipoadrenocorticism

Oltre alle misurazioni individuali di cortisolo, eACTH e aldosterone, Laboklin offre la misurazione di cortisolo e aldosterone come parte del ACTHStim, il rapporto cortisolo/eACTH e altri utili profili (Tab. 3).

Il profilo "Addison" contiene parametri importanti per lo screening in caso di sospetta HypoA. Dato che l'HypoA è spesso accompagnata da sintomi gastrointestinali aspecifici, il nuovo profilo intestinale include anche la misurazione del cortisolo insieme ad altri parametri importanti: come PLI e TLI.

Approfondimenti

<https://www.esve.org/alive/search.aspx>

Boretti FS, Meyer F, Burkhardt WA, Riond B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl NS. Evaluation of the cortisol-to-ACTH ratio in dogs with hypoadrenocorticism, dogs with diseases mimicking hypoadrenocorticism and in healthy dogs. *J Vet Intern Med.* 2015; 29: 1335-41.

DeClue, AE, Martin LG, Behrend EN, Cohn LA, Dismukes DI, Lee HP. Cortisol and aldosterone response to various doses of cosyntropin in healthy cats. *JAVMA.* 2011; 238 (2): 176-182.

Guzman RPJ, Bennaim M, Shiel RE, Mooney CT. Diagnosis of canine spontaneous hypoadrenocorticism. *Canine Med Gen* 2022; 9.

Javadi S, Galac S, Boer P, Robben JH, Teske E, Kooistra HS. Aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotrophic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 556-61.

Lathan P, Scott-Monciereff JC, Wills RW. Use of the cortisol-to-ACTH ratio for diagnosis of primary hypoadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern. Med.* 2014; 28: 1546-50.

Moya MV, Refsal KR, Langlois DK. Investigation of the urine cortisol to creatinine ratio of the diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2022; 13: 1041-1047.

Sieber-Ruckstuhl NS, Harburger L, Hofer N, Kümmerle C, Müller C, Riond B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE, Boretti FS. Clinical features and long-term management of cats with primary hypoadrenocorticism using desoxycorticosterone pivalate and prednisolone. *J Vet Intern Med.* 2023; 37 (2): 420-427.

Tardo AM, Galizzo G, Pietra M, Gaspario A, Calistri M, Fracassi F. Prospective evaluation of the prevalence of eunatraemic eukalemic hypoadrenocorticism in dogs with chronic gastrointestinal signs and risk of misdiagnosis in dogs with previous glucocorticoid administration. *ECVIM* 2021. Abstract

Wakayama JA, Furrow E, Merkel LK, Armstrong PJ. A retrospective study of dogs with atypical hypoadrenocorticism: a diagnostic cut-off or continuum? *J Small Anim Pract.* 2017; 58 (7): 365-371.

Tab. 3: Profili aggiornati e combinazioni di parametri a tua disposizione presso Laboklin, utili quando si sospetta un'ipoadrenocorticism

Esame	Parametri compresi
Test di stimol. con ACTH	2 x cortisolo
Profilo Addison	cortisolo, potassio, sodio, cloruro, glucosio, albumina, creatinina
Rapporto cortisolo/ACTH	eACTH, cortisolo
Profilo enterico	proteine, albumina, globuline, rapporto alb/glob, potassio, sodio, Cloruro, cortisolo, PLI, TLI, vitamina B12, acido folico, emocromo