

Il panel di esperti Laboklin sulla sindrome di Cushing

Dott.ssa Jennifer von Luckner



Fonte dell'immagine: Laboklin

Il **panel di esperti Laboklin sulla sindrome di Cushing** è ormai un'istituzione consolidata. Si riunisce da tre a quattro volte l'anno e affronta una vasta gamma di quesiti rilevanti per la pratica clinica. Per il tema della sindrome di Cushing, specialisti in endocrinologia, farmacologia e chirurgia hanno condiviso le loro conoscenze sullo stato attuale dell'esperienza clinica e delle scoperte scientifiche.

I seguenti esperti hanno partecipato al panel:

Prof. Dr. Wolfgang Bäumer, Dipl. ECVPT, Direttore dell'Istituto di Farmacologia e Tossicologia, Dipartimento di Medicina Veterinaria, Libera Università di Berlino; **Prof. Dr. Nadja Sieber-Ruckstuhl**, Dipl. ACVIM e ECVIM-CA, Responsabile di Endocrinologia, Clinica di Medicina dei Piccoli Animali, Università di Zurigo; **PD Dr. Astrid Wehner**, Dipl. ECVIM-CA, Medico Specialista in Medicina Interna con specializzazione in Endocrinologia, Università Ludwig Maximilian di Monaco; **PD Dott. Florian Zeugswetter**, Primario del Dipartimento di Endocrinologia Clinica Universitaria per Piccoli Animali Vienna; **Dott. Pieter Nelissen**, Dipl. ECVS, Specialista RCVS, Amministratore Delegato e Primario di Chirurgia, Specialisti in piccoli animali di frontiera a Hergolding.

La presentazione inizia con una discussione sulla **nomenclatura attuale** della sindrome di Cushing. Il Dott. Zeugswetter spiega che la Società Europea di Endocrinologia Veterinaria (ESVE) ha concordato una standardizzazione della terminologia nell'ambito di un progetto ("ALIVE"). È stato stabilito di riferirsi alle malattie causate da un eccesso di sostanze attive glucocorticoidi come sindrome di Cushing (CS). Viene fatta una distinzione tra le forme iatrogene e la CS acquisita naturalmente. La sindrome di Cushing acquisita naturalmente può essere ulteriormente suddivisa in forme ACTH-dipendenti e ACTH-indipendenti. Le varianti ACTH-dipendenti includono la classica sindrome di Cushing ipofisaria. I tumori della corticale surrenale, che producono ormoni autonomamente, sono ACTH-indipendenti. Inoltre, esistono forme particolari, come la sindrome di Cushing subdiagnostica (precedentemente definita "atipica"), in cui sono presenti sintomi clinicamente tipici, ma i test funzionali standard non consentono una diagnosi chiara. Questa sistematizzazione ha lo scopo di facilitare sia la comunicazione scientifica che la classificazione clinica.

La parte successiva della discussione si concentra sui **sintomi clinici**. La Prof.ssa Dott.ssa Sieber-Ruckstuhl sottolinea che la maggior parte dei cani

affetti da CS presenta i sintomi classici di poliuria e polidipsia (PU/PD), nonché polifagia. La PU/PD è presente in oltre l'80% dei casi, mentre l'aumento dell'assunzione di cibo si verifica in più del 50%. Tuttavia, fa notare che una certa percentuale di pazienti non mostra una chiara manifestazione di questi sintomi. Ciò è dovuto, non da ultimo, al fatto che i proprietari di cani e i veterinari prestano sempre più attenzione ai segni precoci e sottili, e gli animali affetti vengono ora spesso presentati in una fase precoce della malattia. Durante l'esame clinico generale, si possono notare: un addome voluminoso ma morbido, pelle sottile e piuttosto secca, ridistribuzione del grasso (ad esempio, obesità centrale) e atrofia muscolare.

I partecipanti desiderano sapere cos'è la **calcinosi cutanea**, qual è la sua relazione con la sindrome di Cushing e come viene trattata. Il Dott. Florian Zeugswetter spiega che si tratta di depositi di calcio nella pelle, che si manifestano prevalentemente nella zona del collo e della schiena, ma anche nella regione inguinale o sugli arti. La sua comparsa è descritta quasi esclusivamente in relazione all'esposizione ai glucocorticoidi, motivo per cui la calcinosi cutanea è considerata quasi patognomonica della sindrome di Cushing. Alcune razze, come lo Staffordshire Bull Terrier, il Pit Bull Terrier e il Rottweiler, mostrano una particolare predisposizione. Clinicamente, questa alterazione cutanea appare spesso evidente e può variare in gravità. Il Prof. Dott. Bäumer spiega che la migliore opzione terapeutica è la gestione costante della sindrome di Cushing. Come misure di supporto, vengono discussi shampoo cheratolitici o soluzioni di DMSO (non approvate!), sebbene le prove a supporto di queste terapie siano limitate.

Interpellata sulla frequenza dell'**ipertensione sistemica** nei cani affetti da sindrome di Cushing, la Dott.ssa Astrid Wehner sottolinea che circa l'80% dei pazienti con sindrome di Cushing ne è affetto. È indicato un attento monitoraggio per valori di pressione arteriosa sistolica superiori a 160 mmHg, e valori superiori a 180 mmHg comportano un alto rischio di danno d'organo, in particolare renale e cardiovascolare. La misurazione della pressione arteriosa dovrebbe quindi essere effettuata in tutti i pazienti con sindrome di Cushing.

La Dott.ssa Astrid Wehner è inoltre disponibile per una breve discussione sulla **proteinuria**. Quasi un cane su due con sindrome di Cushing presenta proteinuria,

con un rapporto proteine/creatinina urinaria (UP/C) generalmente compreso tra 1 e 3. Tuttavia, è possibile anche una proteinuria grave con un UP/C significativamente più elevato. La causa esatta non è chiara. In alcuni pazienti, l'ipertensione sistemica concomitante è certamente un fattore contribuente. La Dott.ssa Astrid Wehner sottolinea, tuttavia, che i dati degli studi dimostrano sia la sclerosi glomerulare che le lesioni tubulari. Ciononostante, la maggior parte dei pazienti non sviluppa azotemia nonostante questi cambiamenti e la proteinuria non sembra avere rilevanza prognostica. Inoltre, spesso diminuisce con una terapia efficace, sebbene non in tutti i casi. La Dott.ssa Wehner concorda con il Dott. Zeugswetter e il Prof. Dott. Sieber-Ruckstuhl sul fatto che la proteinuria associata alla sindrome di Cushing nei cani non richieda un trattamento specifico.

Anche i **gatti** possono sviluppare la sindrome di Cushing, sebbene con una frequenza significativamente inferiore rispetto ai cani. La Dott.ssa Astrid Wehner risponde alla domanda sulle differenze rispetto ai cani. Spiega che la forma felina della sindrome di Cushing è frequentemente associata al diabete mellito. Sebbene ciò si verifichi anche nei cani, non è così pronunciato. Fino all'80% dei gatti con sindrome di Cushing è anche diabetico. Clinicamente, sono predominanti la poliuria e la polidipsia, associate al diabete mellito, spesso difficile da controllare. Tuttavia, a differenza dei cani, questi sintomi sono significativamente meno pronunciati nei gatti non affetti da diabete mellito. Come nei cani, l'aumento dell'assunzione di cibo è una caratteristica clinica tipica della sindrome di Cushing. I gatti affetti perdono peso. Questo è accompagnato da una marcata perdita di massa muscolare, un riscontro comune anche nei cani. Come i cani, i gatti presentano un addome caratteristico, voluminoso e pendulo. La pelle è sottile, secca e squamosa. Questo accade anche nei cani affetti da sindrome di Cushing, tanto che in entrambe le specie le vene addominali, in particolare, possono essere molto visibili. Nei gatti, tuttavia, questo fenomeno è così pronunciato da causare un'estrema fragilità cutanea. Le ferite che guariscono lentamente sono quindi frequenti, e anche una manipolazione leggermente brusca del gatto può causare ampie lacerazioni cutanee. La progressione della malattia nei gatti è solitamente insidiosa, il che rende difficile la diagnosi precoce. Il Dott. Nelissen riferisce che i **tumori surrenali** si verificano con una frequenza leggermente inferiore nei gatti rispetto ai cani, ma rappresentano comunque una diagnosi

differenziale rilevante. I tumori della corteccia surrenale nei gatti possono produrre aldosterone o ormoni sessuali in aggiunta o in sostituzione del cortisolo. I sintomi possono essere molto simili, ma la diagnosi è difficile. La Prof.ssa Dott.ssa Sieber-Ruckstuhl spiega che a volte un'alterazione del comportamento sessuale, ad esempio, la marcatura improvvisa del territorio nei gatti maschi castrati o il comportamento estrale nelle gatte, può essere un indicatore. Durante la visita generale, nei casi sospetti, è opportuno verificare la presenza di escrescenze sul pene nei gatti maschi, che normalmente si riscontrano solo negli animali non castrati.

Ora, si parlerà brevemente della **sindrome di Cushing iatrogena**. Si manifesta con relativa frequenza nei cani, meno frequentemente nei gatti. La domanda è: a quale dose e con quale tipo di glucocorticoidi somministrati ci si può aspettare che si manifesti? Il Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl sottolinea che non è possibile dare una risposta generale a questa domanda. La sindrome di Cushing iatrogena può essere scatenata da dosi molto basse di glucocorticoidi, soprattutto se somministrati a lungo termine. Esiste un'elevata sensibilità individuale, con i cani di grossa taglia che spesso reagiscono in modo particolarmente sensibile. Il test di elezione nei casi in cui è necessario differenziare la sindrome di Cushing iatrogena da quella naturale è il test di stimolazione con ACTH. Nella sindrome di Cushing iatrogena, il test produce un risultato che ci si aspetterebbe in caso di ipoadrenocorticism (nessuna stimolazione o stimolazione nella zona grigia).

Un altro argomento chiave è la **diagnosi** della sindrome di Cushing. In primo luogo, si affronta la questione del pretrattamento con glucocorticoidi. La Prof.ssa Dott.ssa Sieber-Ruckstuhl spiega che non esistono dati affidabili in letteratura riguardo all'intervallo ottimale tra la somministrazione di glucocorticoidi e un test funzionale. Tale intervallo dipende dal farmaco specifico, dal dosaggio, dalla durata della somministrazione e dalla sensibilità individuale. In alcuni pazienti, una risposta normale si osserva dopo appena una settimana, mentre in altri possono essere necessari mesi prima che l'effetto scompaia. Spesso si consiglia un intervallo di 6-8 settimane. La Prof.ssa Dott.ssa Bäumer aggiunge che numerosi farmaci possono influenzare i livelli di cortisolo: ad esempio, il butorfanolo li aumenta, mentre sostanze come il trazodone, il lokivetmab e il

bedinvetmab possono ridurli, soprattutto riducendo stress e dolore. Ciò richiede un'interpretazione particolarmente attenta dei risultati dei test.

Il gruppo "ALIVE" dell'ESVE sconsiglia esplicitamente di effettuare test ormonali tramite diagnostica ambulatoriale.

Il Dott. Zeugswetter e gli altri esperti concordano sul fatto che un singolo valore basale di cortisolo non sia sufficiente a fini diagnostici. Nei cani affetti da sindrome di Cushing (CS), la sovraesposizione al cortisolo è tipicamente dovuta all'aumentata frequenza dei picchi di rilascio di cortisolo. Un valore ematico determinato in modo casuale può rientrare nell'intervallo temporale di un picco di secrezione o durante una pausa. Non è possibile distinguere i cani affetti da CS da quelli non affetti, né nell'intervallo di valori elevati né in quello di valori bassi.

Il **rapporto cortisolo-creatinina urinaria (UCC)** può servire come indicazione iniziale, ma dovrebbe sempre essere integrato da test funzionali. La Prof.ssa Dott.ssa Sieber-Ruckstuhl raccomanda di analizzare almeno tre campioni individuali. L'aggregazione di campioni di urina può falsare i risultati. L'urina deve essere raccolta a casa dal proprietario. Dopo una visita dal veterinario, è necessario attendere almeno due giorni prima di iniziare la raccolta (poiché lo stress causato dalla visita veterinaria potrebbe persistere per tutto questo tempo).

Il Dott. Florian Zeugswetter illustrerà in dettaglio ai partecipanti il **test di soppressione con basse dosi di desametasone (LDDST)**. Questo test è generalmente considerato il test di elezione per la conferma della diagnosi. Tuttavia, l'LDDST è influenzato da situazioni in cui si verifica un aumento del rilascio di cortisolo (stress emotivo o correlato a una malattia). Pertanto, un risultato positivo conferma la sindrome di Cushing solo in presenza di un quadro clinico corrispondente e dopo aver escluso altre patologie. In condizioni fisiologiche, dopo la somministrazione di desametasone, la produzione endogena di cortisolo si riduce. Ci si aspetta quindi una soppressione della concentrazione sierica di cortisolo al di sotto di un valore soglia predefinito. Questa soppressione è assente nella maggior parte dei pazienti con sindrome di Cushing. Il valore a 8 ore viene utilizzato principalmente per l'interpretazione. Per un risultato chiaro, tuttavia, la ridotta soppressione dovrebbe essere evidente anche nel valore intermedio

(solitamente a 4 ore). Tradizionalmente, il test viene interpretato come negativo (= assenza di CS) se il valore a 8 ore è inferiore al valore di cut-off, indipendentemente dall'andamento del valore intermedio dopo 3-4 ore. Un risultato negativo non è sempre conclusivo, quindi, se il sospetto clinico persiste, è necessario ripetere il test o ricorrere a test alternativi. Per i **gatti**, il test di soppressione con desametasone a basso dosaggio (LDDST) è il metodo di scelta, per il quale la dose di desametasone deve essere aggiustata a 0,1 mg/kg (ovvero, dieci volte superiore rispetto ai cani).

Permangono tuttavia alcune domande da parte del pubblico in merito all'esecuzione del LDDST. Una di queste riguarda la concentrazione dei preparati a base di desametasone. Vi è una certa confusione perché alcune fonti bibliografiche menzionano la conversione delle concentrazioni attive. Il Prof. Dr. Bäumer fa esplicito riferimento alle informazioni sulla concentrazione di desametasone riportate sulla confezione del preparato. Nei paesi di lingua tedesca, questa informazione è sempre specificata ("corrisponde a x mg di desametasone"). Inoltre, i partecipanti vorrebbero sapere come si può ottenere una diluizione pratica del desametasone per i pazienti molto piccoli. Il Dott. Zeugswetter fornisce ulteriori chiarimenti: Se si aggiunge 1 ml di una preparazione di desametasone al 2% (2 mg/ml) a 9 ml di soluzione fisiologica allo 0,9% (mescolare bene), si ottiene una concentrazione di principio attivo di 0,2 mg/ml. Questo semplifica notevolmente il dosaggio. Per una concentrazione di desametasone di 4 mg/ml, si aggiungono 0,5 ml di desametasone a 9,5 ml di soluzione fisiologica allo 0,9% per ottenere una concentrazione di principio attivo di 0,2 mg/ml.

Per quanto riguarda la **terapia**, il trattamento farmacologico con trilostano è in primo piano. Questo farmaco inibisce la sintesi del cortisolo attraverso un blocco enzimatico reversibile. Il Prof. Dott. Bäumer sottolinea che, nonostante la reversibilità, in rari casi può verificarsi una necrosi surrenalica irreversibile, che porta a ipoadrenocorticismi permanente. Per quanto riguarda il dosaggio, la somministrazione di piccole quantità due volte al giorno è preferibile a una dose elevata una volta al giorno. Ciò riduce significativamente il rischio di effetti collaterali, soprattutto nelle razze canine di taglia grande. La Dott.ssa Astrid Wehner sconsiglia l'uso eccessivo nei pazienti con malattia renale cronica. La riduzione del cortisolo può diminuire la

velocità di filtrazione glomerulare e quindi peggiorare il decorso della malattia. Il Dott. Nelissen aggiunge, in merito alle opzioni chirurgiche: per i tumori surrenali, l'adrenalectomia è il trattamento di scelta, poiché il carcinoma è presente in circa il 50% dei casi. Il tasso di complicanze di tale intervento si è ridotto significativamente negli ultimi anni grazie alle moderne tecniche chirurgiche e ai progressi in anestesia. Anche in caso di rottura vascolare, la rimozione chirurgica è comunque possibile. Se un paziente è già in trattamento con trilostano, questo deve essere interrotto 24-48 ore prima dell'intervento. La ghiandola surrenale controlaterale rimanente è solitamente atrofica e necessita di tempo per riprendere la sua funzione. Nel periodo post-operatorio, si dovrebbe quindi somministrare una bassa dose di cortisone, da ridurre gradualmente nell'arco di 4-6 settimane.

È stato infine discusso in dettaglio il **monitoraggio**. Il Dott. Florian Zeugswetter predilige la misurazione del cortisolo prima della somministrazione del farmaco come opzione economicamente vantaggiosa, a condizione che le condizioni cliniche del paziente siano stabili e non vi sia sospetto di sovradosaggio di trilostano. Il prelievo di sangue viene effettuato poco prima della successiva somministrazione programmata di trilostano. La Prof.ssa Dott.ssa Sieber-Ruckstuhl raccomanda doppie misurazioni a intervalli orari per tenere conto degli effetti di picchi casuali e risposte allo stress. In questo approccio, la misurazione del cortisolo viene effettuata al momento dell'effettiva somministrazione di trilostano e nuovamente un'ora dopo. Il trilostano viene somministrato quel giorno solo dopo il secondo prelievo di sangue. Ciò consente di "compensare" le concentrazioni di cortisolo elevate o basse indotte dallo stress, il che può portare a una migliore valutazione del paziente. La dott.ssa Wehner ci ricorda che la riduzione dell'appetito o della vitalità può essere un segnale precoce di sovradosaggio da trilostano. Il test di stimolazione con ACTH offre la massima certezza nella valutazione di un possibile sovradosaggio e dovrebbe essere sempre utilizzato quando il paziente presenta anomalie cliniche. Sottolinea inoltre che il rischio di ipoadrenocorticismi indotto dalla terapia aumenta con la durata del trattamento. Pertanto, è essenziale un monitoraggio attento e costante per tutta la vita, mediante test di stimolazione con ACTH o misurazione del cortisolo pre-assunzione.