



IDEXX

Diagnosi e monitoraggio dei casi sospetti di ipercortisolismo e Ipadrenocorticismo nei cani.

Guida clinica di riferimento

Ipercortisolismo (sindrome di Cushing)

Cos'è?

L'ipercortisolismo (precedentemente noto come iperadrenocorticismo) è un aumento dell'attività dei glucocorticoidi dovuto a concentrazioni elevate di cortisolo.

La sindrome di Cushing fa riferimento a un insieme di quadri clinici causati da un'esposizione prolungata a concentrazioni elevate di glucocorticoidi, sia di origine interna (endogena) che esterna (esogena).^{1,2}

Fisiopatologia

Ipercortisolismo ACTH-dipendente

Ipercortisolismo ipofisi-dipendente (PDH)²

- + La maggior parte delle forme di ipercortisolismo, 80%-85% nei cani, è di questo tipo.²
- + Un tumore ipofisario auto-secerne ACTH (ormone adrenocorticotropo) provoca un aumento del rilascio di ACTH, che a sua volta determina un'ipertrofia bilaterale delle ghiandole surrenali e un'eccessiva produzione di cortisolo.
- + La maggior parte è costituita da adenomi, ma sono stati documentati anche adenomi invasivi e carcinomi.²

Ipercortisolismo ACTH-dipendente

Tumore surrenalico auto-secerne cortisolo²

- + Una percentuale compresa tra il 15% e il 20% dei pazienti affetti da Cushing presenta questa forma.²
- + Il tumore surrenalico sintetizza e secerne cortisolo in eccesso.
 - + Il cortisolo esercita un meccanismo di feedback negativo sull'ipotalamo e sull'ipofisi, che porta a un ridotto rilascio di corticotropin-releasing hormone (CRH) e di ACTH.
 - + La ridotta produzione di CRH/ACTH provoca l'atrofia della ghiandola surrenale controlaterale.
- + Adenoma o carcinoma: carcinoma il 63%-75% delle volte.²
- + In genere solitario e unilaterale: sono stati riportati casi bilaterali.²

Sindrome di Cushing subdiagnostica

Una sindrome clinica nella quale un paziente presenta segni clinici indicativi della sindrome di Cushing, ma i risultati dei test dinamici sono ancora normali.¹





Sindrome di Cushing iatrogena

Deriva dalla somministrazione prolungata di glucorticoidi esogeni (sistemica o topica), che comporta segni clinici di ipercortisolismo.¹

Nota: Esistono altre forme, meno comuni, di ipercortisolismo ACTH-dipendente e ACTH-indipendente che esulano dallo scopo di questo documento.

Segni clinici

Comuni

- + Poliuria/polidipsia
- + Polifagia
- + Respiro affannoso
- + Distensione addominale
- + Alopecia endocrina
- + Epatomegalia
- + Debolezza muscolare
- + Ipertensione

Meno comuni:

- + Letargia
- + Iperpigmentazione
- + Comedoni
- + Assottigliamento della pelle
- + Scarsa ricrescita dei pelo
- + Perdita di urina

Rari

- + Rottura dei legamenti
- + Paralisi del nervo facciale
- + Pseudomiopia
- + Atrofia testicolare
- + Anestro persistente

Reperti clinico-patologici

Esame

emocromocitometrico

- + Leucogramma da stress (la maggior parte dei casi evidenzia linfopenia)
- + Trombocitosi
- + Eritrocitosi

Pannello biochimico

- + ALP aumentato (marcatamente)
- + ALT aumentato (lievemente)
- + Aumento del colesterolo
- + BUN ridotta
- + Lieve aumento del glucosio
- + Lieve ipernatremia e ipocaliemia

Analisi delle urine

- + peso specifico inadeguato (in genere <1.020)
- + Proteinuria
- + Batteriuria

Razze predisposte

- + Barboncino
- + Bassotto tedesco
- + Terrier
- + Boxer
- + Schnauzer standard

Indicazioni per il test

Pazienti ideali per il test:

- + Con più segni clinici di malattia.
- + Con più alterazioni agli esami di laboratorio compatibili con la sindrome di Cushing.
- + Senza altre patologie sottostanti (o con malattia sottostante controllata).
- + Ai quali non sono stati somministrati corticosteroidi (per via topica, orale o per endovena), in quanto influiscono sui risultati del test.

Importante: Testare pazienti che non soddisfano questi criteri, può portare a risultati falsi positivi.

Come confermare l'ipercortisolismo

Per diagnosticare l'ipercortisolismo è necessario un test dinamico. Sono previste due diverse opzioni di test dinamici:

Test di soppressione con desametasone a basse dosi (LDDST):

- + Il test di scelta nella maggior parte dei casi in quanto può confermare la diagnosi e talvolta differenziare una patologia ipofisaria da una surrenalica.¹⁻³

Test di stimolazione con ACTH (ACTHST):

- + Potrebbe essere meno influenzato dallo stress causato da una condizione sottostante, come il diabete mellito.³
- + Protocollo di test della durata di 1 ora (ideale per strutture con ritmi serrati).
- + Può essere utilizzato per monitorare i pazienti in terapia per la sindrome di Cushing.
- + L'unico test che permette la diagnosi della sindrome di Cushing iatrogena.

Nota: Sia LDDST che ACTHST possono essere influenzati dalla somministrazione di steroidi esogeni o dallo stress associato a patologie non surrenaliche.

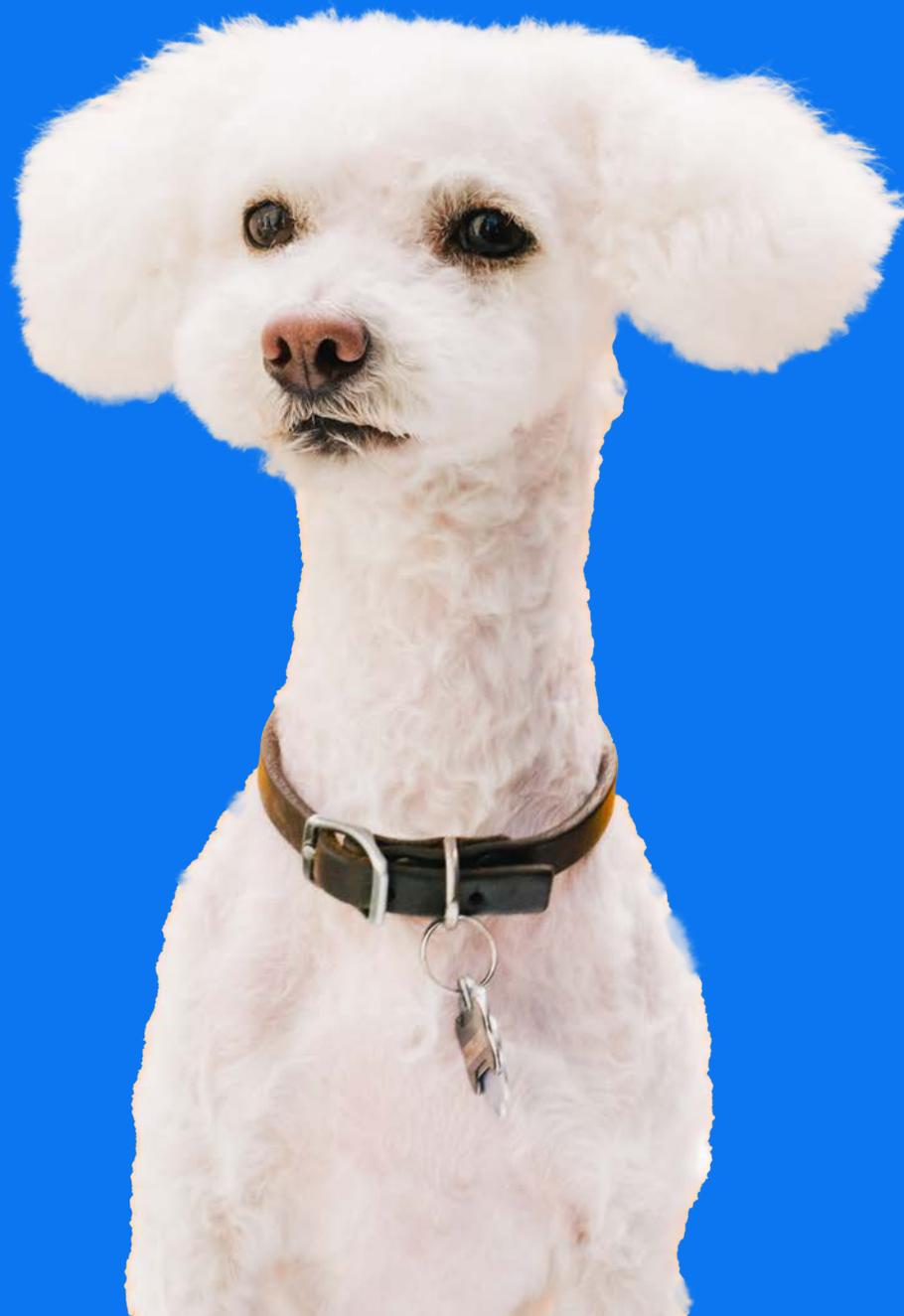
Per eseguire un LDDST:

1. Prelevare un campione di sangue per il cortisolo basale.
2. Somministrare desametasone fosfato sodico o desametasone in polietilenglicolo alla dose di 0,01 mg/kg per via endovenosa.
3. 4 ore dopo l'iniezione, prelevare un secondo campione di sangue.*
4. 8 ore dopo l'iniezione, prelevare un terzo campione di sangue.

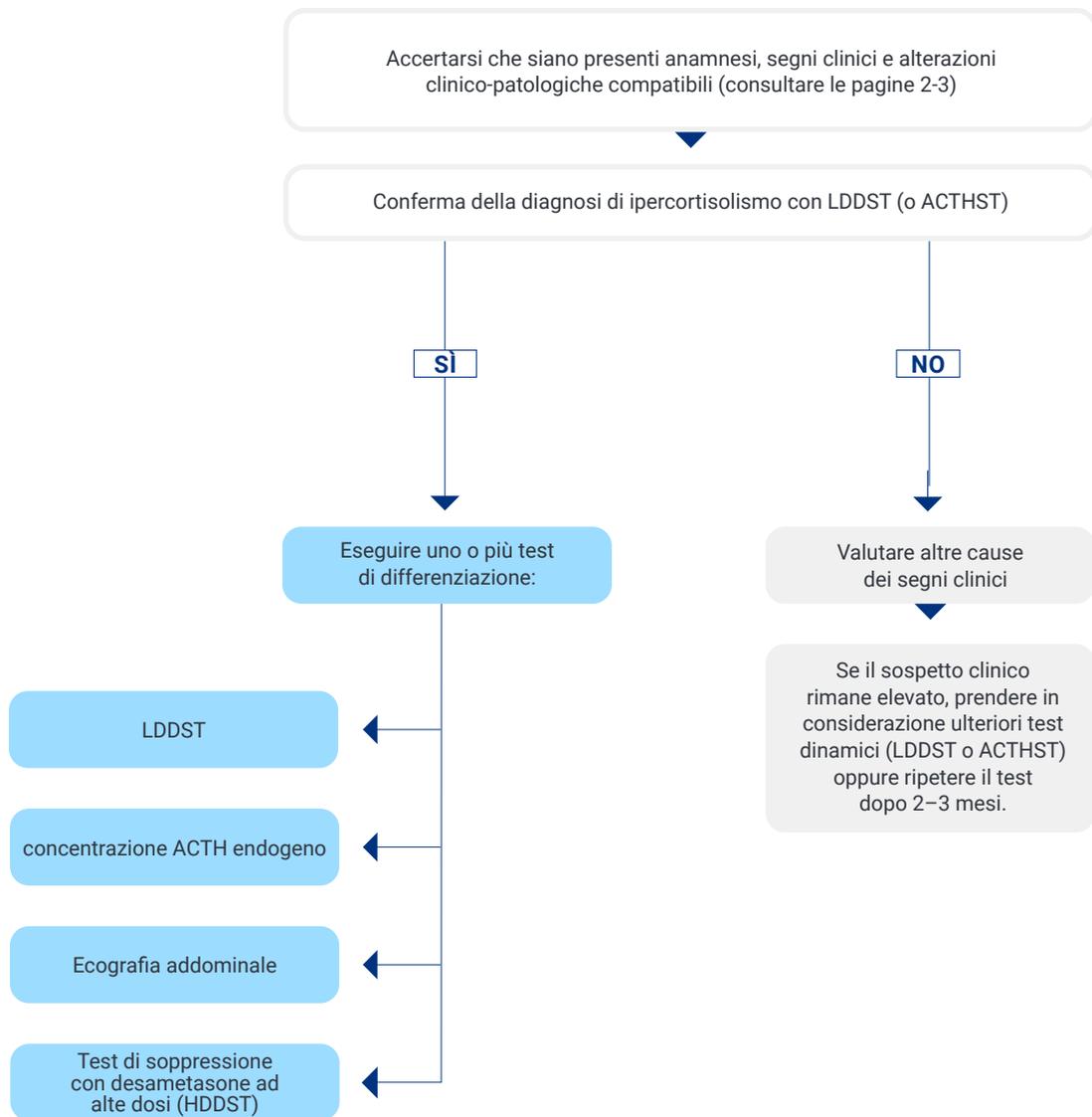
Per eseguire un ACTHST:

1. Prelevare un campione di sangue per il cortisolo pre-ACTH.
2. Somministrare ACTH sintetico per via endovenosa (5 µg/kg o fino a 250 µg per cane).
3. 1 ora dopo l'iniezione, prelevare un campione di sangue per il cortisolo post-ACTH.

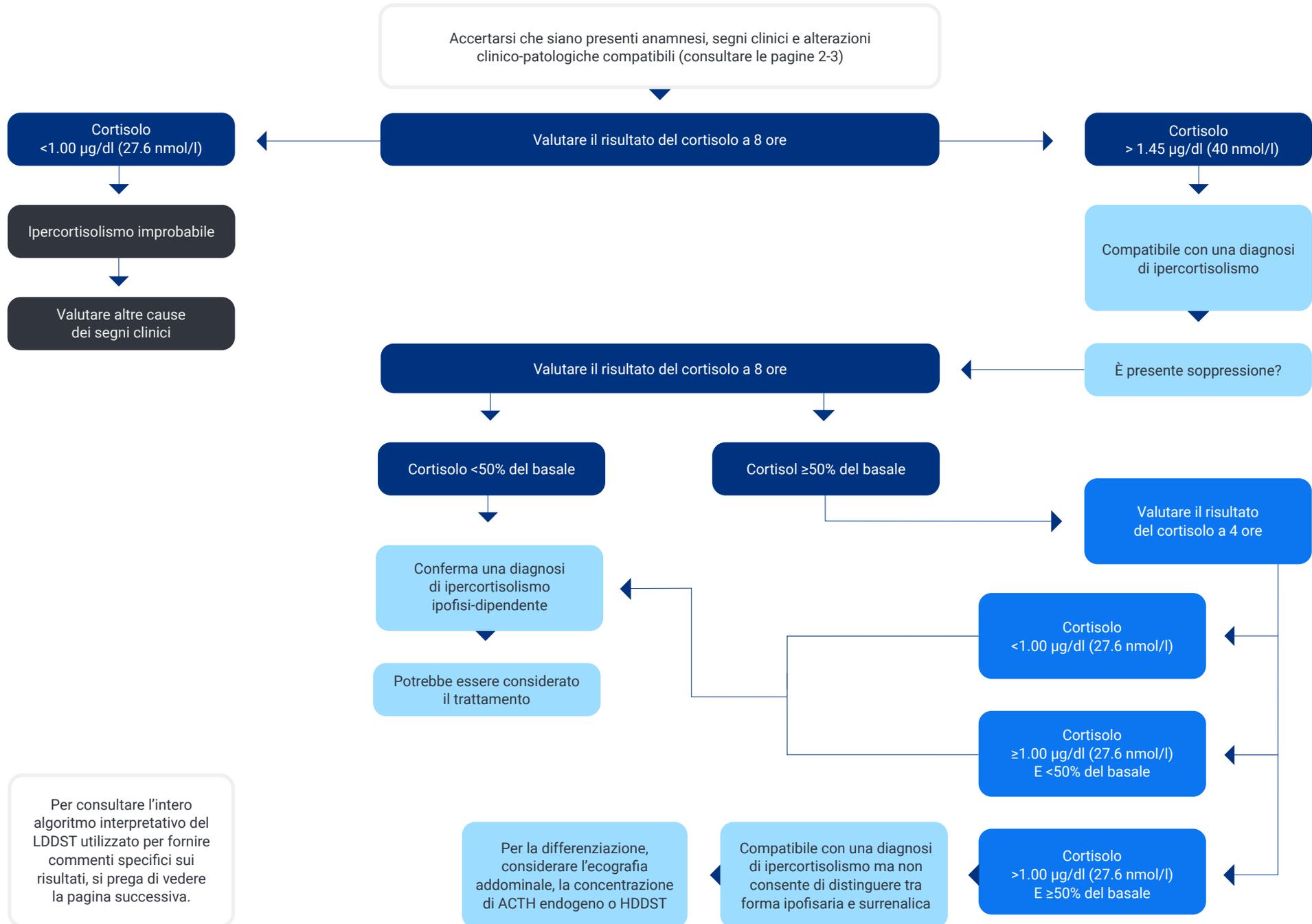
*Il campione prelevato a 4 ore viene utilizzato per aiutare a differenziare una patologia ipofisaria da una surrenalica. Inoltre, avere a disposizione un campione di sangue a 4 ore garantisce che non passino inosservati pazienti con pattern inverso (cortisolo a 4 ore superiore rispetto a quello a 8 ore).



Sindrome di Cushing iatrogena.

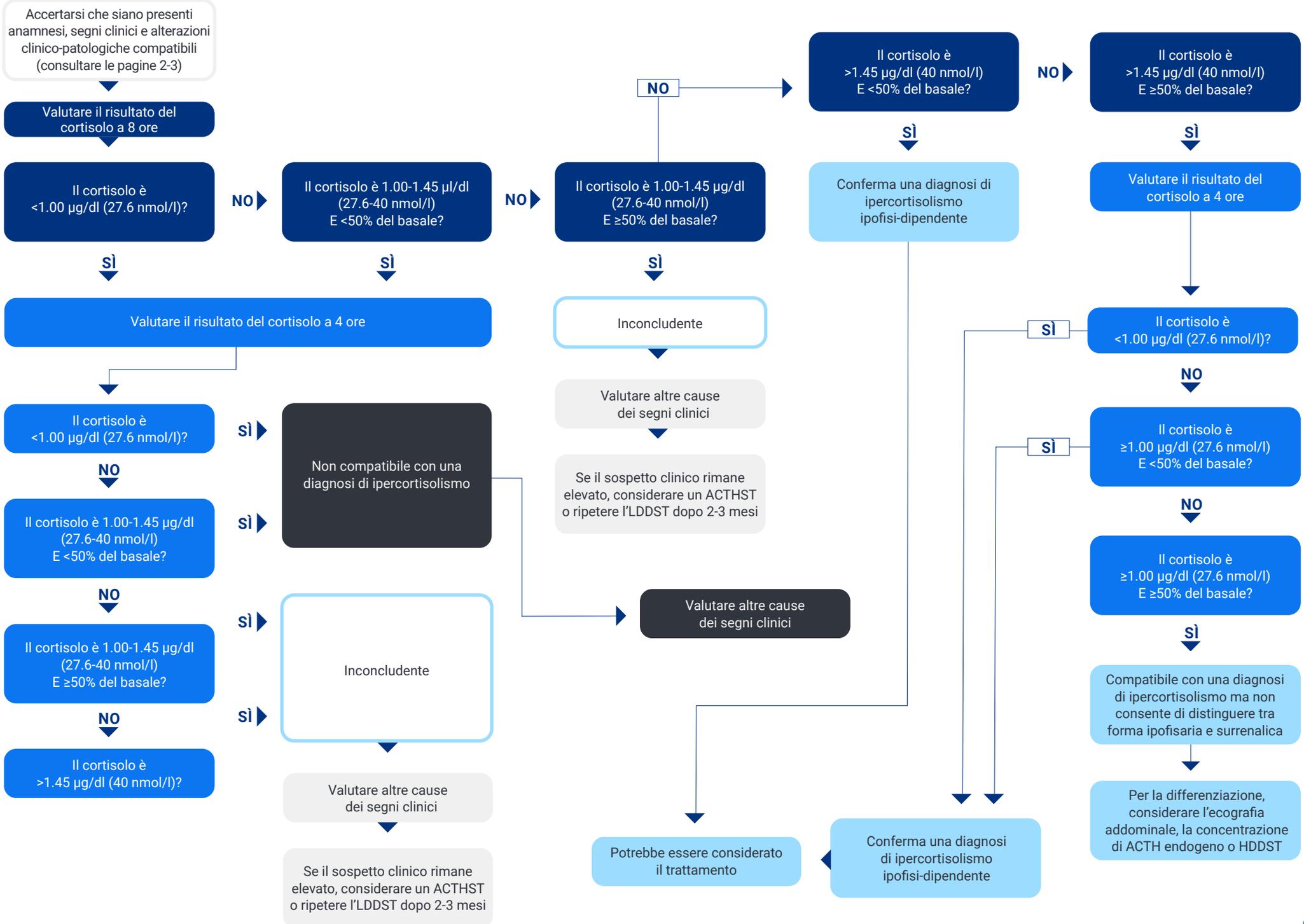


Algoritmo generale: Diagnosi della sindrome di Cushing con LDDST.



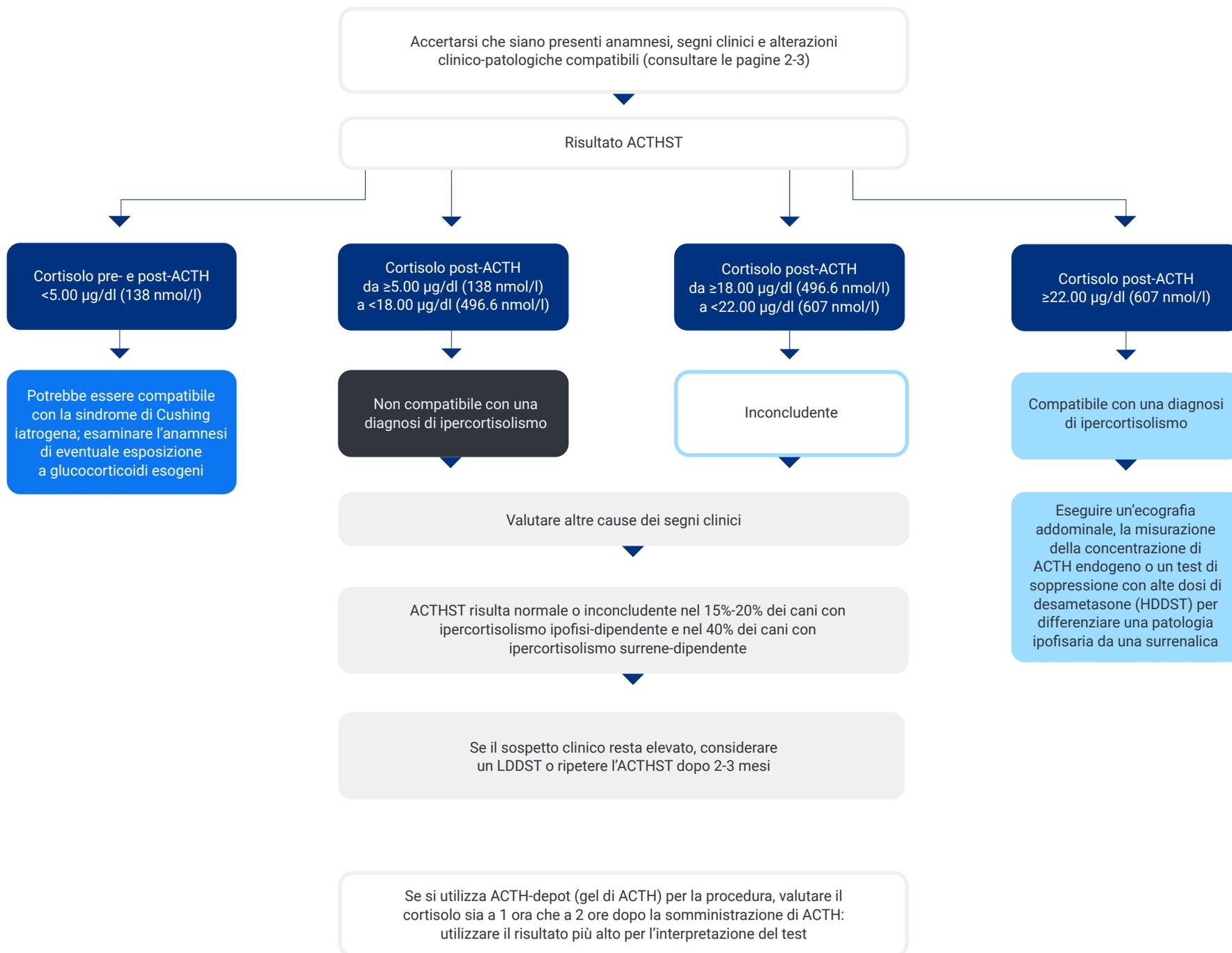
Per consultare l'intero algoritmo interpretativo del LDDST utilizzato per fornire commenti specifici sui risultati, si prega di vedere la pagina successiva.

Algoritmo completo: Diagnosi della sindrome di Cushing con LDDST.



IPERCORTISOLISMO (SINDROME DI CUSHING)

Diagnosi della sindrome di Cushing con ACTHST.



Differenziazione tra ipercortisolismo ipofisi e surrene dipendente con HDDST.

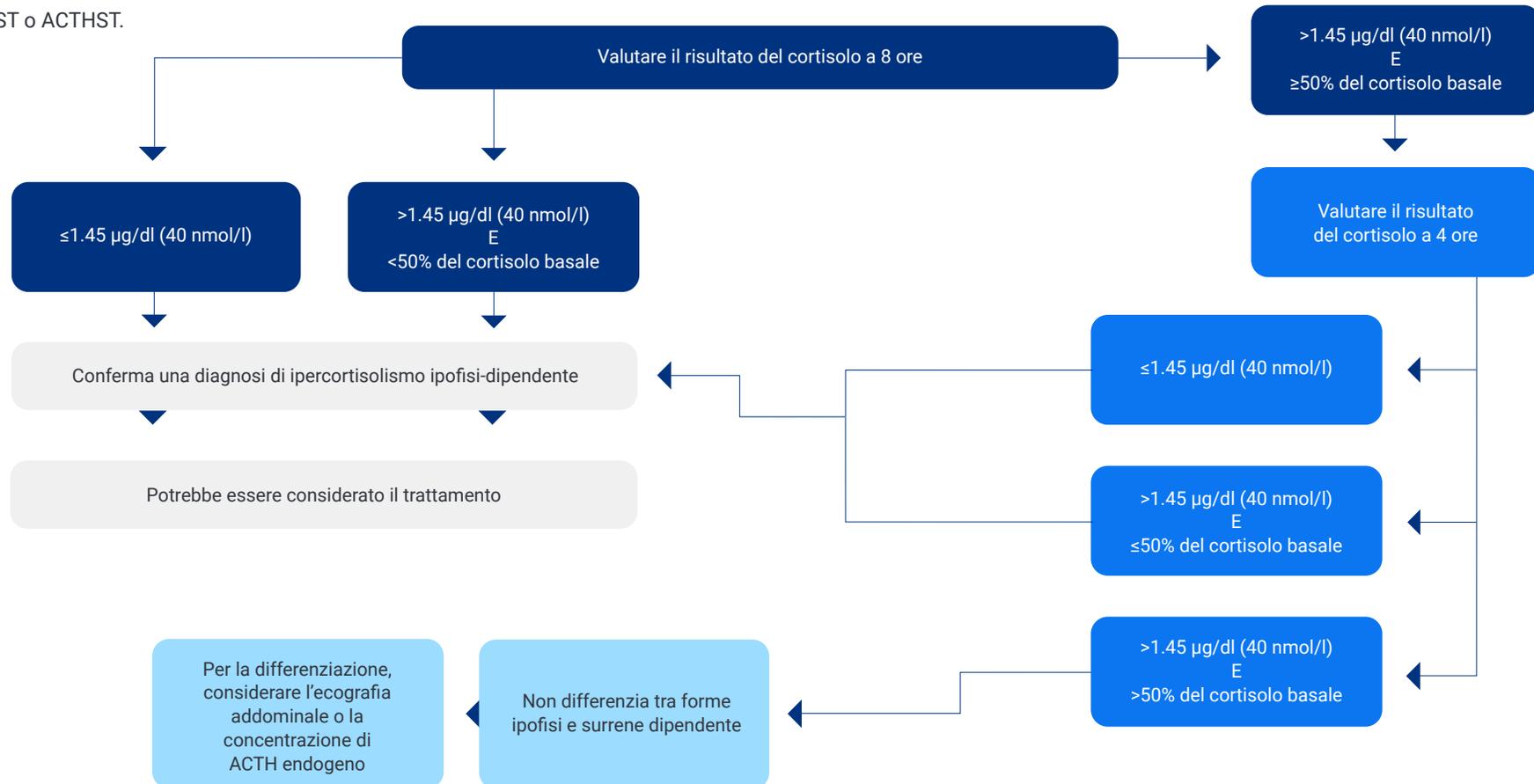
Il test di stimolazione con ACTH (ACTHST) non è in grado di differenziare l'ipercortisolismo ipofisi-dipendente (PDH) dall'ipercortisolismo surrene-dipendente (ADH), e in alcuni casi, il test di soppressione con desametasone a basse dosi (LDDST) potrebbe anch'esso essere non-discriminante. Quando la differenziazione non è chiara, sono necessari test aggiuntivi per orientare il trattamento e fornire informazioni prognostiche. L'ecografia addominale rappresenta solitamente il passo successivo più pratico, sebbene la misurazione della concentrazione di ACTH endogeno o il test di soppressione con alte dosi di desametasone (HDDST) possano anch'essi fornire informazioni utili. Studi indicano che per circa il 12% dei cani con PDH non mostra soppressione con LDDST, ma presenta invece soppressione con HDDST.⁴

È importante sottolineare che HDDST non deve essere utilizzato per diagnosticare l'ipercortisolismo: è indicato solo dopo che la malattia è stata confermata mediante LDDST o ACTHST.

Per eseguire un HDDST:

1. Prelevare un campione di sangue per il cortisolo basale.
2. Somministrare desametasone fosfato sodico o desametasone in polietilenglicolo alla dose di 0,1 mg/kg per via endovenosa.
3. 4 ore dopo l'iniezione, prelevare un secondo campione di sangue.
4. 8 ore dopo l'iniezione, prelevare un terzo campione di sangue.

Tener presente che la somministrazione di steroidi esogeni o stress correlato a malattia non surrenalica potrebbe influire sui risultati e sull'interpretazione di HDDST.



Monitoraggio dei cani in terapia con trilostano

La terapia con trilostano deve essere regolata in base alle esigenze del singolo paziente, sulla base dei segni clinici, dei risultati del test sul cortisolo e del pannello biochimico (inclusi gli elettroliti).

Dopo l'inizio della terapia con trilostano, i pazienti dovrebbero essere monitorati a 10-14 giorni, 30 giorni, 90 giorni e successivamente ogni 3 mesi. Inoltre, i pazienti dovrebbero essere monitorati 10-14 giorni dopo qualsiasi modifica del dosaggio.⁵

Esistono diversi i metodi per monitorare il cortisolo in un paziente in terapia con trilostano.

+ ACTHST: test eseguito 2-3 ore post-pill.

+ Durante il monitoraggio nel tempo di un paziente, è importante iniziare ACTHST sempre allo stesso intervallo di tempo dopo la somministrazione del trilostano, ogni volta che il test viene eseguito.

+ Cortisolo pre-pill: test eseguito immediatamente prima della somministrazione della compressa di trilostano.

L'interpretazione dei risultati e le decisioni terapeutiche devono essere eseguite alla luce dei segni clinici. Le esatte raccomandazioni del produttore di farmaci potrebbero variare da paese a paese.

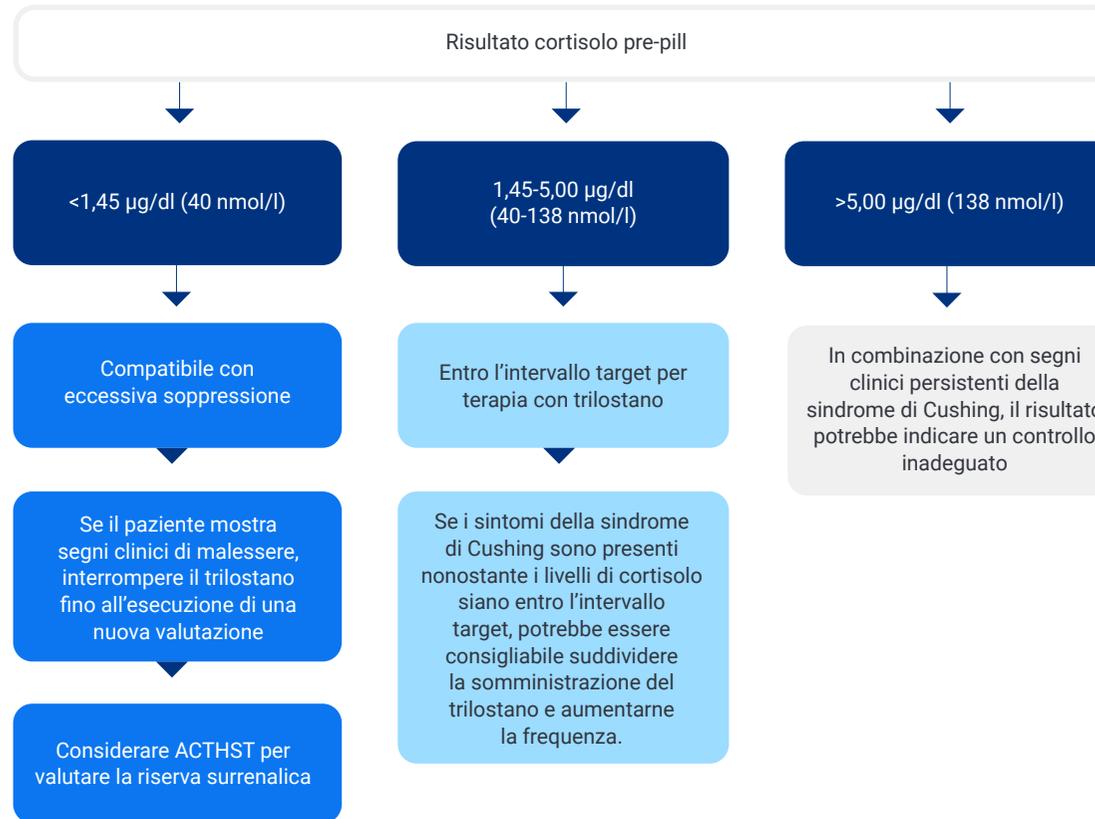
Monitoraggio con ACTHST.



Se si utilizza ACTH-depot (gel di ACTH) per la procedura, valutare il cortisolo sia a 1 ora che a 2 ore dopo la somministrazione di ACTH: utilizzare il risultato più alto per l'interpretazione del test

Monitoraggio con cortisolo pre-pill.

Una correlazione con i segni clinici e i risultati ematobiochimici è essenziale per una corretta interpretazione dei risultati del cortisolo basale pre-pill.



Interpretare sempre i risultati del cortisolo in associazione ai segni clinici e al riscontro fornito dal proprietario. Se il cane è clinicamente stabile, anche un valore di cortisolo leggermente alto o basso potrebbe non richiedere un'immediata modifica del dosaggio.

Ipoadrenocorticismo

Fisiopatologia

Ipoadrenocorticismo primario (HA)

È la forma più comune della malattia e deriva dalla mancata produzione di glucocorticoidi e mineralcorticoidi da parte della corticale surrenalica. Ciò si verifica tipicamente a causa di un'atrofia della corticale surrenalica secondaria a una distruzione mediata dal sistema immunitario. Meno comunemente, l'insufficienza surrenalica primaria può derivare da processi infiltrativi o distruttivi che colpiscono entrambe le ghiandole surrenali, come neoplasie, infezioni fungine, emorragie o infarti. Un Ipoadrenocorticismo iatrogeno primario può verificarsi anche in seguito alla somministrazione di farmaci che agiscono sulle ghiandole surrenali, come mitotano o trilostano.^{1,6}

Ipoadrenocorticismo eunatriemico, eucaliemico

Precedentemente definito come morbo di Addison atipico, questa forma è caratterizzata da una ridotta secrezione di glucocorticoidi con livelli elettrolitici normali. Sebbene alcuni pazienti sviluppino nel tempo alterazioni elettrolitiche compatibili con il morbo di Addison tipico, altri mantengono livelli elettrolitici normali per tutta la vita.¹

Ipoadrenocorticismo secondario

Si tratta di una forma rara di Ipoadrenocorticismo causato da una secrezione insufficiente di ACTH, che porta a una carenza di glucocorticoidi, mentre la produzione di mineralcorticoidi rimane generalmente invariata. Raramente si presenta anche una carenza di mineralcorticoidi per compromessa attività della renina. L'ipoadrenocorticismo secondario può essere di origine naturale, dovuto a disfunzioni dell'ipofisi o dell'ipotalamo, oppure può essere iatrogeno, in seguito a interventi chirurgici sulle ghiandole dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPAA) o alla sospensione improvvisa della terapia con glucocorticoidi.^{1,6}





Segni clinici

- + Potrebbero essere vaghi
- + Da lievi a marcati
- + Potrebbero essere intermittenti
- + Anoressia, perdita di peso
- + Vomito, diarrea
- + Letargia, debolezza, tremore, collasso
- + Poliuria/polidipsia

Nota: Talvolta situazioni stressanti possono portare un cane borderline per ipoadrenocorticismismo verso una crisi surrenalica.

Razze predisposte

- + Leonberger
- + Volpino di Pomerania
- + Alano
- + Barboncino standard
- + Bearded collie
- + Cane d'acqua portoghese
- + Cocker spaniel
- + Springer spaniel

Reperti clinico-patologici

Esame

emocromocitometrico

- + Mancanza di leucogramma da stress (la maggior parte dei casi evidenzia linfociti normali o aumentati in un animale malato)
- + Lieve anemia

Pannello biochimico

- + Iponatriemia
- + Ipercaliemia
- + Ipoglicemia
- + Ipoalbuminemia
- + Ipocolesterolemia
- + Ipercalcemia
- + ALT/ALP alti
- + Azotemia

Analisi delle urine

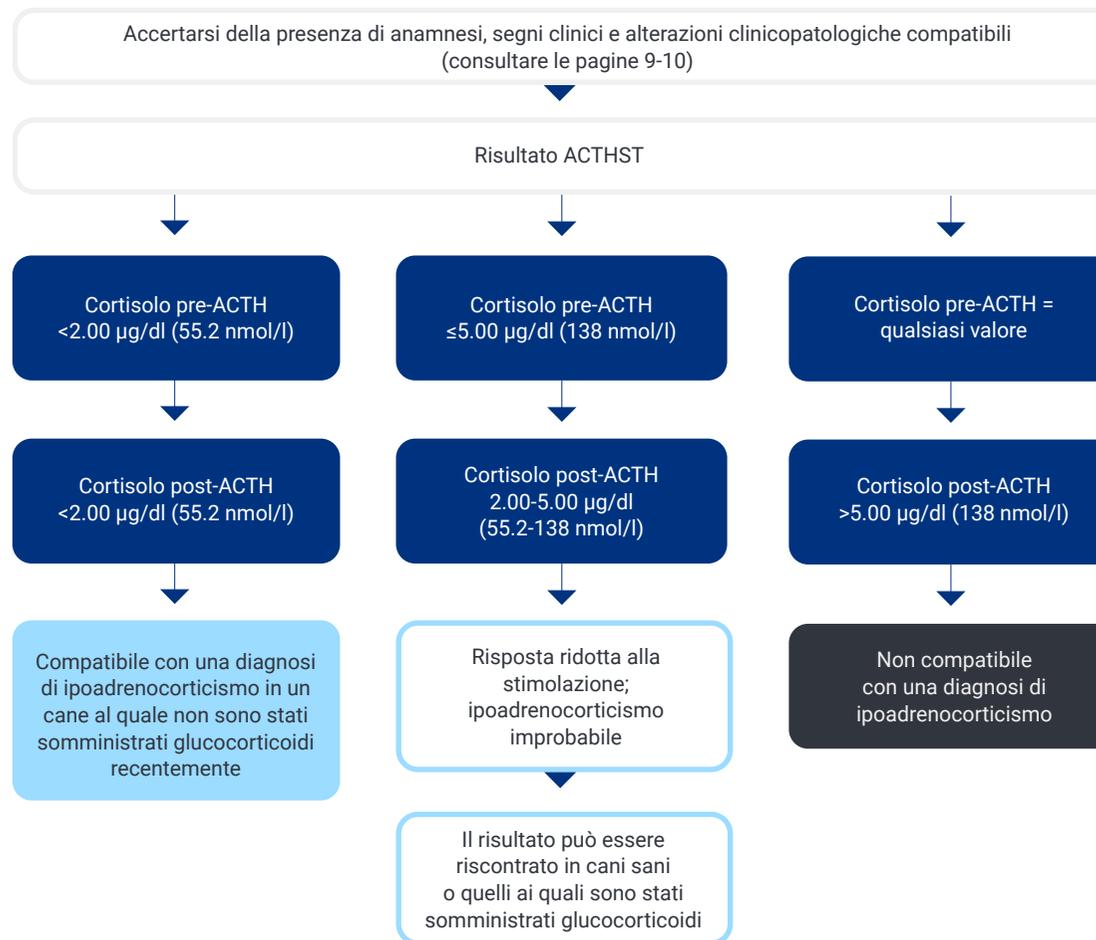
- + Urine scarsamente concentrate in presenza di disidratazione

Screening per ipoadrenocorticismismo con cortisolo basale

È improbabile che un cane con ipoadrenocorticismismo presenti una concentrazione di cortisolo (basale) $\geq 2.00 \mu\text{g/dl}$ (55.2 nmol/l). Di conseguenza, il cortisolo basale è un test molto sensibile per l'esclusione di ipoadrenocorticismismo nei cani che presentano segni clinici. Tuttavia, il cortisolo basale non è un test specifico per l'ipoadrenocorticismismo. Di conseguenza, per confermare la diagnosi, è necessario un ACTHST.⁶

Si noti che un cane con ipoadrenocorticismismo al quale è stato somministrato un glucocorticoide che presenta una cross-reattività con il test (ad esempio, prednisone) può presentare valori $\geq 2.00 \mu\text{g/dl}$ (55.2 nmol/l). Di conseguenza, è importante ottenere un'anamnesi farmacologica completa.

Diagnosi del morbo di Addison con ACTHST.





Riferimenti bibliografici

1. Project ALIVE. European Society of Veterinary Endocrinology. Consultato l'11 luglio 2025. www.esve.org/alive/intro.aspx
2. Galac S. Hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome) in dogs. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, eds. *Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult*. Vol 2. 9a ed. Elsevier; 2024:2004–2021.
3. Bugbee A, Rucinsky R, Cazabon S, et al. 2023 AAHA Selected Endocrinopathies of Dogs and Cats Guidelines. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2023;59(3):113–135. doi:10.5326/JAAHA-MS-7368
4. Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med*. 2013;27(6):1292–1304. doi:10.1111/jvim.12192
5. Treating Cushing's. Dechra. Consultato l'11 luglio 2025. www.dechra-us.com/management-areas/companion-animals/endocrinology/canine-hyperadrenocorticism/treating-cushings
6. Hess RS. Hypoadrenocorticism. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, eds. *Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult*. Vol 2. 9a ed. Elsevier; 2024:2036–2045.