

LA FUNZIONE DELLE SURRENI NEL GATTO*

MARK ROBSON, BVSC - JOSEPH TABOADA, DVM - KAREN WOLFSHEIMER, DVM

Louisiana State University

Nel gatto domestico l'iperadrenocorticismo è una malattia apparentemente poco comune, ma attualmente si sta prestando maggiore attenzione ai rinnovati metodi clinici e di laboratorio utilizzabili per identificare in modo più accurato i gatti colpiti dalla disfunzione delle surreni. La funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nel gatto domestico è simile a quella che si ha nelle altre specie di mammiferi, ma esistono alcune differenze specifiche che influiscono sulla identificazione clinica e sul trattamento delle sue disfunzioni in questi animali. Nel presente lavoro vengono evidenziate le differenze della funzione surrenalica nel gatto domestico, nel cane e nell'uomo.

LA FUNZIONE DELL'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-SURRENE

Ipotalamo-ipofisi

Ipotalamo, ipofisi e ghiandola pineale (epifisi) formano la parte endocrina dell'encefalo. La terminologia attualmente utilizzata per descrivere l'anatomia e la funzione dell'ipofisi dei mammiferi è motivo di confusione. I termini *ipofisi* e *ghiandola pituitaria* sono sinonimi. Nell'uomo, l'ipofisi è costituita da un lobo anteriore ed uno posteriore, mentre nel gatto non è possibile distinguere un'analoga divisione anatomica.¹ La neuroipofisi (anche nota come *pars nervosa*) del gatto si trova dorsalmente e posteriormente all'adenipofisi, che comprende la *pars distalis*, la *pars intermedia* e la *pars tuberalis*.² La neuroipofisi è di origine neurale e costituisce un'estensione dell'ipotalamo. Ad essa compete l'accumulo ed il rilascio della vasopressina (anche detta ormone antidiuretico o ADH) e dell'ossitocina.

L'adenipofisi è di origine ectodermica e secreta corticotropine, ormone tiro-stimolante (TSH) ed altri ormoni correlati. La *pars intermedia* dell'adenipofisi è posta fra la *pars distalis* e la neuroipofisi.¹ Nel gatto sano la *pars intermedia* secreta attivamente l'ormone α -melanocita-stimolante (α -MSH) e la β -endorfina (β -END). Nel gatto sano a riposo le concentrazioni circolanti di α -MSH e di β -END sono di solito più elevate di quelle della cortico-

tropina.³ La *pars intermedia* è un tessuto più attivo, dal punto di vista secretorio, nel gatto sano che nel cane sano. Il significato fisiologico di questa attività secretoria non è stato ancora ben compreso.³

L'ipotalamo esercita un controllo diretto sull'ipofisi principalmente attraverso un'azione neurosecernente e neuroendocrina. Gli assoni delle vie neurosecernenti trasportano la vasopressina e l'ossitocina dai vari nuclei ipotalamici alla *pars nervosa*, dove viene immagazzinata e successivamente rilasciata. L'ipotalamo sintetizza almeno sette fattori rilascianti oltre all'ormone corticotropino-rilasciante (CRH). Questi fattori rilascianti sono secreti nel sistema portale ipotalamo-ipofisario che li veicola all'adenipofisi, dove stimolano la sintesi e la secrezione di diversi ormoni attivi, compresa la corticotropina.

L'ormone corticotropino-rilasciante è stato il primo ormone ipotalamico-rilasciante identificato.⁴ Nel cane, i corpi cellulari con immunoreattività al CRH si trovano principalmente nei nuclei periventricolare e paraventricolare dell'ipotalamo, ma ve ne sono anche nelle sedi sopraottiche e soprachiasmatiche, nonché in un'area situata craniodorsalmente ai corpi mammillari.⁵ Il rilascio basale e stress-indotto del CRH è sottoposto all'influenza neuronale, ma non è ancora stato stabilito quali siano esattamente i neurotrasmettitori o la stimolazione che determinano il rilascio di questo ormone. Nel gatto domestico, la stimolazione elettrica di differenti aree dell'ipotalamo può indurre o inibire il rilascio di corticotropina.⁶ Anche se i corpi cellulari che producono il CRH sono distribuiti in tutto l'ipotalamo, le terminazioni nervose che garantiscono il rilascio dell'ormone sono situate a livello dell'eminenza mediana,⁷ dove si trova la più alta concentrazione di CRH.

Quando viene trasportato all'adenipofisi attraverso il sistema portale ipotalamo-ipofisario, il CRH stimola la produzione di un grosso pro-ormone polipeptidico detto *pro-opio-melanocortina* (POMC). Questa viene immediatamente trasformata in diversi ormoni attivi che comprendono la corticotropina, l' α -MSH e la β -lipotropina (β -LPH). La corticotropina è un polipeptide di 39 aminoacidi, e la sua attività biologica è dovuta ai primi 24 (cioè all'estremità N-terminale). La struttura e la funzione della corticotropina sono simili in tutte le specie dei mammiferi.⁸ L'ormone viene secreto dai basofili dell'adenipofisi e da cellule non colorate indicate come *cromofobi*. Le cellule corticotropino-secerenti della *pars distalis* e della *pars intermedia* possono essere identificate con metodi immunostochimici e con la microscopia elettronica e sono dette elementi *corticotropi*.

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 17, N. 10, ottobre 1995, 1205. Con l'autorizzazione dell'Editore.

Anche se sono principalmente controllati dal CRH, la sintesi ed il rilascio della corticotropina nei ratti vengono stimolati anche dalla vasopressina e dall'azione sinergica del CRH e della vasopressina. Si ignora se questa attività sia presente nei gatti sani o malati. La concentrazione basale circolante di corticotropina nel gatto sano è di solito inferiore a quella riscontrabile nel cane e, in alcuni gatti, può essere irrilevabile con i normali test di valutazione ormonale.^{3,10} Il rilascio di corticotropina viene inibito dai corticosteroidi endogeni ed esogeni. È stato ipotizzato che i corticosteroidi endogeni agiscano a livello dell'ipotalamo inibendo il rilascio di CRH e che quelli esogeni influiscano principalmente sull'ipofisi. È stato anche postulato che esistano differenti velocità di *feed-back* negativo: un'azione rapida sulle cellule ipofisarie corticotrofiche, una intermedia su quelle CRH-rilascianti ed una lenta su quelle che sintetizzano la proopiomelanocortina nell'ipofisi.¹²

Nell'uomo e nel cane, per il trattamento dell'iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente mediante riduzione della secrezione di CRH e corticotropina sono stati utilizzati diversi farmaci come la ciproptadina,¹³ la bromocriptina,¹³ e l'L-deprenil¹⁴. Quest'ultimo è un inibitore della monoamino-ossidasi B, un enzima che determina la degradazione del neurotrasmettitore dopamina. L'L-deprenil è attualmente in corso di valutazione nei cani con iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente. Il farmaco riduce le concentrazioni di cortisolo circolante agendo sull'ipotalamo e sull'ipofisi piuttosto che sulle ghiandole surrenali.¹⁴ L'uso dell'L-deprenil nei gatti con iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente non è stato segnalato in letteratura.

Surreni

Nel gatto domestico le surreni sono situate in corrispondenza del polo craniale di ciascun rene; è stata anche segnalata la presenza di surreni accessorie.^{15,16} Queste ghiandole pesano generalmente da 0,35 a 0,40 g ciascuna; tendono ad aumentare di dimensioni durante i periodi di stress e sono di solito più grandi nei gatti maschi.¹⁷

Le surreni sono anatomicamente e funzionalmente suddivise in una parte corticale ed una midollare. Quest'ultima contiene le cellule cromaffini, che sono di origine neuroectodermica e secernono attivamente adrenalina e noradrenalina. La corteccia surrenale è suddivisa in tre distinte zone anatomiche e funzionali: la zona glomerulare, la zona fasciculata e la zona reticularis. La prima (anche nota come zona arcuata) si trova direttamente al di sotto della capsula della ghiandola e secerne i mineralcorticoidi. La zona fasciculata occupa il 60% della corticale e secerne i glucocorticoidi. La zona reticularis produce principalmente gli androgeni surrenali e può anche secernere piccole quantità di glucocorticoidi, progesterone ed estrogeni.¹⁸ Sin dagli anni venti è ben noto che il gatto domestico può sopravvivere alla rimozione bilaterale della midollare del surrene, mentre necessita di almeno una corticale per la sopravvivenza.¹⁵

La corticotropina stimola la produzione ed il rilascio dei glucocorticoidi surrenali. Il cortisolo è il più attivo glucocorticoide endogeno del cane e del gatto. Al secondo posto in ordine di attività in queste specie si trova il corticosterone.^{19,20} Nei gattini sessualmente immaturi, tuttavia,

il corticosterone è più attivo del cortisolo.²¹ Nei gatti adulti il rapporto cortisolo : corticosterone va da 1,6 : 1 a 12,4 : 1, mentre i gattini mantengono un valore inferiore a 1.²¹ La concentrazione del cortisolo aumenta entro qualche minuto dal rilascio di corticotropina. Quest'ultima attiva l'adenilciclastasi nelle membrane delle cellule della corticale, incrementando la produzione di adenosin-monofosfato-ciclico (AMPc). Questa azione favorisce la captazione di lipoproteine a bassa densità e dà inizio ad altre fasi della sintesi che portano alla conversione del colesterolo in glucocorticoidi. Nell'uomo, la corticotropina gioca anche un ruolo minore nella stimolazione della secrezione dei mineralcorticoidi attraverso il rilascio dell'aldosterone; tuttavia, non è necessario per la regolazione di questi ormoni.

I primi studi hanno indicato l'esistenza di un ritmo circadiano (cioè di un ciclo di 24 ore) del rilascio del cortisolo nel gatto domestico, con un picco notturno situato tra le 20:00 e le 04:00.²²⁻²⁴ Queste ricerche sono state condotte misurando i livelli di cortisolo ogni 4 ore^{22, 23} oppure ogni 8 ore.²⁴ Indagini successive basate su misurazioni effettuate ad intervalli 2 ore,²⁵ 3 ore,²⁶ o 30 minuti,¹ non sono riuscite a dimostrare l'esistenza di un significativo andamento circadiano del rilascio del cortisolo. Poiché quest'ultimo non presenta alcun andamento circadiano, non è da ritenere valida l'indicazione secondo la quale il protocollo terapeutico basato sul trattamento con corticosteroidi una volta al giorno nel gatto debba essere attuato somministrando il farmaco solo alla sera.

Nell'uomo, il 90% dei livelli ematici totali del cortisolo e del corticosterone è legato all'albumina e ad una α -globulina nota come *transcortina*.¹⁸ Nel gatto domestico, l'effettiva quantità di cortisolo ematico legato all'albumina non è nota. L'emivita sierica del cortisolo nel cane sano è di circa 100 minuti e quella riscontrata nel gatto sano è analoga.²⁷ Una recente ricerca ha dimostrato che i gatti domestici presentano la metà dei recettori per i glucocorticoidi a livello epatico e cutaneo, come avviene negli stessi tessuti nel cane adulto, e che i recettori nel gatto hanno una più debole affinità di legame.²⁸ Questa affermazione può spiegare perché la maggior parte dei gatti domestici non sviluppa i segni clinici di iperadrenocorticismo quando viene trattata con glucocorticoidi esogeni.

Le vie d'escrezione di cortisolo, corticosterone e loro metaboliti nei gatti domestici non sono chiare. Alcuni ricercatori ritengono che la maggior parte dei gatti elimini solo quantità insignificanti di corticosteroidi nell'urina e che la maggior parte di questi ormoni venga escreta nei tratti biliari.^{18,29-31} Diversi studi hanno preso in esame i livelli di corticosterone o di 17-oxosteroidi (un androgene) nell'urina del gatto e tentato di misurare questi corticosteroidi utilizzando metodi complessi e (oggi) superati. Le implicazioni cliniche che si possono trarre da questi studi sono che il rapporto urinario cortisolo:creatinina (UCCR) nel gatto domestico non può essere utilizzato per valutare la funzione delle surreni. Invece, la determinazione dello stesso rapporto nel cane adulto costituisce un test di screening sensibile (ma non specifico) per l'iperadrenocorticismo.

Uno studio ha segnalato l'uso dell'UCCR nel gatto domestico come possibile parametro per la valutazione dei livelli di stress nei felidi selvatici in cattività.³² I risultati dell'UCCR in questo studio sono stati compatibili con

quelli ottenuti nel cane. Lo studio pilota degli autori nel gatto ha portato a risultati paragonabili a quelli dei cani sani.^a Tutti i campioni impiegati in questa ricerca sono stati valutati presso lo stesso laboratorio utilizzando la medesima metodologia. I valori di UCCR sono stati ottenuti servendosi di un kit radioimmunometrico del commercio convalidato per l'impiego ai fini della misurazione delle concentrazioni urinarie di cortisolo nel cane. L'utilità clinica dell'UCCR nel gatto domestico resta da stabilire.

ESAMI DI LABORATORIO

Nel gatto domestico è stata usata la maggior parte dei test di funzionalità surrenalica impiegati nei cani adulti, quali il test di stimolazione con corticotropina, quello di soppressione con desametasone a basse dosi, quello di soppressione con desametasone ad alte dosi, la misurazione della concentrazione plasmatica di corticotropina e varie tecniche di diagnostica per immagini.

Test di stimolazione con corticotropina

Il test di stimolazione con corticotropina è il metodo più comune di screening per l'iperadrenocorticismo. Diversi studi hanno descritto la risposta del gatto adulto normale a questa stimolazione effettuata utilizzando vari tipi di prodotti del commercio a base di corticotropina e con diversi protocolli di campionamento^{10,26,33-38} (Tab. 1).

Il momento in cui viene raggiunto il massimo livello di cortisolo varia considerevolmente da 30 minuti a 4 ore dopo la stimolazione con corticotropina. Proprio a causa di questa variabilità e della mancanza di esperienze condotte su un gran numero di gatti con iperadrenocorticismo, è stato difficile mettere a punto le indicazioni per l'esecuzione del test di stimolazione con corticotropina nel gatto adulto. Tuttavia, in base alle recenti indagini condotte sull'argomento è stato possibile evidenziare i seguenti punti:

- Gli intervalli di riferimento per le concentrazioni di cortisolo prima e dopo la somministrazione di corticotropina sono diverse da quelle del cane adulto.³⁹ Ogni laboratorio che esamini routinariamente dei campioni per la determinazione del cortisolo nel gatto domestico deve stabilire dei propri valori per l'intervallo di riferimento dei livelli riscontrabili prima e dopo il trattamento con corticotropina.
- Il valore massimo dell'aumento delle concentrazioni di cortisolo dopo la corticotropina si raggiunge più precocemente nel gatto domestico che nel cane adulto; tuttavia, le concentrazioni di cortisolo dopo ACTH variano notevolmente e dipendono dalla via di somministrazione della corticotropina, dalla preparazione impiegata e dalla tecnica di prelievo di sangue.
- Negli studi condotti con la somministrazione intramuscolare di cosintropina al gatto, la massima concentra-

zione di cortisolo post-trattamento si è avuta dopo 30-45 minuti.^{10,33-35} In un altro studio, sempre condotto con la somministrazione intramuscolare di cosintropina, la massima concentrazione non è stata raggiunta prima di 90 minuti dopo l'iniezione di corticotropina.³⁴

- Negli studi effettuati inoculando 125 mg di cosintropina per via endovenosa al gatto, la massima concentrazione di cortisolo si è avuta fra 60 e 106 minuti.³⁶⁻³⁸ Non esiste alcuna chiara spiegazione della maggiore rapidità della risposta del cortisolo alla somministrazione intramuscolare della cosintropina piuttosto che a quella endovenosa. Si può ipotizzare che il dolore associato alla iniezione intramuscolare determini un effetto di stimolazione endogena corticotropino-cortisolica. In uno studio effettuato con la somministrazione intramuscolare al gatto di corticotropina in gel, le massime concentrazioni si sono avute dopo un periodo di tempo maggiore di quello proprio della iniezione intramuscolare o endovenosa di cosintropina e la variabilità del momento della massima concentrazione cortisolica è stata maggiore con il prodotto in gel.²⁶ La più ingente lentezza della risposta alla somministrazione intramuscolare di corticotropina in gel segue un andamento parallelo alla risposta osservata nel cane adulto, ma nel gatto sembra essere più incostante.
- Quando sono state utilizzate la tetracosactina o la cosintropina per via endovenosa, sono state notate differenti risposte medie del picco di cortisolo.³⁷ Queste concentrazioni medie sono state raggiunte dopo 130 minuti per la tetracosactina e dopo 106 minuti per la cosintropina. In uno studio precedente condotto usando la tetracosactina per via endovenosa ed effettuando ripetute iniezioni piuttosto che impiegare un catetere giugulare permanente per il prelievo dei campioni, la massima concentrazione cortisolica si è avuta dopo 180 minuti.³⁵ Gli autori di questo studio hanno ipotizzato che la differenza nel momento del raggiungimento della massima concentrazione cortisolica media fosse da attribuire alle differenti tecniche di prelievo del campione, dal momento che le ripetute punture venose potevano forse essere più stressanti di un prelievo attraverso un catetere giugulare. Nello stesso studio, tuttavia, i gatti di controllo trattati con soluzione fisiologica non hanno fatto riscontrare significative variazioni delle concentrazioni di cortisolo, il che suggerisce che il prelievo del campione non fosse particolarmente stressante.³⁵ Evidentemente, per determinare l'effetto delle ripetute punture venose sul momento della massima risposta cortisolica nel gatto saranno necessari ulteriori studi.³⁵
- Nella maggior parte delle ricerche condotte sul gatto domestico, la quantità di corticotropina utilizzata è stata di 125 mg somministrati con un'unica iniezione. Questa quantità di ormone può, in effetti, essere superiore a quella necessaria per ottenere la massima stimolazione surrenalica. In un'indagine nel corso della quale sono state confrontate tre diverse dosi di corticotropina è stato notato che la somministrazione di 1,25 mg e quella di 12,5 mg producevano concentrazioni cortisoliche massime tanto elevate quanto quelle ottenute con 125,0 mg.³⁸ È interessante notare che le massime concentrazioni cortisoliche per i dosaggi inferiori venivano raggiunte dopo 30 minuti piuttosto che dopo 60 minuti

^aPresentato all'American College of Veterinary Internal Medicine forum, Orlando, FL, 1995.

Tabella 1
Risultati del test di stimolazione con corticotropina nel gatto normale

<i>Tipo di corticotropina</i>	<i>Via di somministrazione</i>	<i>Metodo di prelievo del sangue</i>	<i>Valore medio basale del picco di cortisolo (nmoli/l)</i>	<i>Tempo medio di raggiungimento del picco (minuti)</i>	<i>Riferimento bibliografico</i>
Cosintropina gel	IM	Puntura venosa	47-115 47-492	60-240 60-240	26
Cosintropina	IM	Puntura venosa	36-132 36-210	30 30	33
Cosintropina gel	IM	Catetere giugulare	34-282	90	34
Cosintropina	IM	Catetere giugulare	34-229	90	
Cosintropina	IM	Catetere giugulare	60-232 60-279	30 30	10
Tetracosactina	IV	Puntura venosa	80-390	180	35
Cosintropina	IV	Catetere giugulare	41-298	75	36
Cosintropina	IM	Catetere giugulare	41-248	45	
Cosintropina	IV	Catetere giugulare	32-298	106	37
Tetracosactina	IV	Catetere giugulare	32-269	130	
Cosintropina (1,25 µg)	IV	Catetere giugulare	36-236	30	38
Cosintropina (1,25 µg)	IV	Catetere giugulare	29-235	35	
Cosintropina (1,25 µg)	IV	Catetere giugulare	43-274	60	

IM = via intramuscolare, IV = via endovenosa

come ci si sarebbe aspettato.³⁸ Questa differenza non può essere spiegata.

- Malattie che non coinvolgono le surreni possono comunque influire sul test di stimolazione con corticotropina nel cane, ma non è stato dimostrato che ciò accada nel gatto.^{40,41} Tuttavia, il numero dei gatti valutati è inadeguato per giudicare in modo accurato la sensibilità e la specificità del test in questa specie animale. Su 23 gatti con iperadrenocorticismo documentato, 16 sono stati sottoposti ad almeno un test di stimolazione con corticotropina.⁴¹⁻⁵⁰ In 15 di questi 16 casi, i ricercatori hanno interpretato i risultati del test di stimolazione come anormali rispetto ai valori di cortisolo di riferimento stabiliti dai laboratori utilizzati per le analisi.

Sulla base dei risultati di questi studi, le raccomandazioni degli autori riguardo ai momenti in cui effettuare il prelievo di sangue dopo la somministrazione di corticotropina nel gatto domestico dipendono dal tipo di prodotto commerciale impiegato, dalla via di somministrazione, dal metodo di prelievo dei campioni e dal dosaggio utilizzato per la corticotropina (vedi indicazioni per il test di funzionalità delle surreni nel gatto). Se si utilizza la cosintropina per via endovenosa, il prelievo dei campioni va effettuato dopo 60 e 90 minuti per identificare accuratamente il momento della massima concentrazione cortisolica. Se si impiega l'iniezione intramuscolare di cosintropina, il prelievo va eseguito dopo 30, 60 e 90 minuti. Utilizzando la tetracosactina per via endovenosa, il prelievo va effettuato dopo 120 e 180 minuti. La dose di corticotropina somministrata deve essere di 125 mg in un'unica iniezione. Finché non saranno stati condotti ulteriori studi per valutare l'effetto delle ripetute punture venose sulle risposte

della corticotropina, tutti i prelievi dovranno essere effettuati attraverso un catetere giugulare permanente preventivamente inserito.

Test di soppressione con desametazone a basse dosi

Il test di soppressione con desametazone a basse dosi è un metodo di screening affidabile per la valutazione dell'iperadrenocorticismo nel cane.³⁹ Questo test si basa sulla somministrazione intramuscolare di 0,01 mg/kg di desametazone.³⁹ In alcuni casi il test può essere utilizzato per differenziare l'iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente dai tumori surrenalici.³⁹ I risultati di questa analisi sono difficili da interpretare nel gatto domestico. Anche se il basso dosaggio di solito determina la soppressione del cortisolo plasmatico dopo 6 e 8 ore,^{10,51,52} tale soppressione non si osserva in una percentuale di gatti sani che può arrivare al 20%.^{10,51} In uno studio, la somministrazione endovenosa di 0,015 mg/kg di desametazone ha determinato una soppressione del cortisolo plasmatico più affidabile di quella della iniezione di 0,01 mg/kg.⁵¹ Si sospetta che negli animali con malattie diverse da quelle che coinvolgono le surreni la somministrazione di 0,01 mg/kg di desametazone possa non determinare la soppressione del cortisolo plasmatico, ma non si dispone di dati in proposito.¹

Le concentrazioni normali del cortisolo plasmatico, che si devono riscontrare dopo la soppressione con desametazone, devono essere determinate da ciascun laboratorio. I valori normali degli intervalli di riferimento delle concentrazioni del cortisolo plasmatico dopo soppressione con

Indicazioni per i test di funzionalità delle surreni nel gatto

Test di stimolazione con corticotropina

Scopo:	Diagnosi dell'iperadrenocorticismo e dell'ipoadrenocorticismo
Farmaco e dose:	Cosintropina 1,25 µg
Metodo di prelievo:	Catetere giugulare inserito 24 ore prima del prelievo (se possibile)
Momenti del prelievo in caso di somministrazione endovenosa:	Livelli basali, 60 e 90 minuti
somministrazione intramuscolare:	Livelli basali, 30, 60 e 90 minuti

Test di soppressione con basse dosi di desametazone

Scopo:	Diagnosi dell'iperadrenocorticismo
Farmaco e dose:	Desametazone sodio-fosfato 0,1 mg/kg
Metodo di prelievo:	Catetere giugulare inserito 24 ore prima del prelievo (se possibile)
Momenti di prelievo:	Livelli basali, dopo 3 - 6 ore (facoltativo) e dopo 8 ore

Test di soppressione con alte dosi di desametazone

Scopo:	Differenziare le malattie ipofisi-dipendenti dai tumori delle surreni
Farmaco e dose:	Desametazone sodio-fosfato 1,0 mg/kg
Metodo di prelievo:	Catetere giugulare inserito 24 ore prima del prelievo (se possibile)
Momenti di prelievo:	Livelli basali, dopo 3-6 ore e dopo 8 ore

Misurazione della concentrazione plasmatica di corticotropina

Scopo:	Differenziare le malattie ipofisi-dipendenti dai tumori delle surreni; sostenere la diagnosi di ipoadrenocorticismo
Preparazione del campione:	Il plasma viene preparato utilizzando l'aprotinina

desametazone, secondo quanto segnalato in letteratura, devono essere inferiori a 41,3 nmoli/l a 6 ed 8 ore³⁹ a ad $11,0 \pm 13,8$ nmoli/l ad 8 ore.⁴⁹

11 dei 23 gatti con iperadrenocorticismo documentato sono stati sottoposti al test di soppressione con basse dosi di desametazone utilizzando il protocollo standard e tutte le concentrazioni del cortisolo plasmatico riscontrate dopo la soppressione sono state interpretate come anormali dai ricercatori.^{45,46,48,49} In una rassegna bibliografica, tuttavia, l'autore cita un caso di iperadrenocorticismo in un gatto in cui il test è risultato normale, ma non è chiaro se si tratta di un caso già pubblicato in precedenza in letteratura, oppure no.⁵³

Gli autori di un'altra rassegna raccomandano l'impiego di un'unica somministrazione endovenosa di 0,1 mg/kg di desametazone per l'esecuzione del test di soppressione con basse dosi nel gatto domestico.³⁹ A questo dosaggio, secondo quanto suggerito da questi autori, le concentrazioni plasmatiche del cortisolo superiori a 41,3 nmoli/l a 6 ed 8 ore di distanza dalla somministrazione del desametazone sostengono la diagnosi di iperadrenocorticismo.³⁹ Gli autori sottolineano come i risultati del test non debbano essere considerati l'unico criterio per la formulazione della diagnosi nel gatto domestico. Sino ad oggi non è stata effettuata alcuna valutazione sistematica nel gatto per stabilire se il test di soppressione con basse dosi di desametazone, condotto utilizzando 0,01 mg/kg oppure 0,1 mg/kg del farmaco, possa determinare i caratteristici quadri di soppressione o di fuga che indicano un iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente come avviene nel cane adulto.³⁹ Si vedano le "Indicazioni per i test di funzionalità delle surreni nel gatto" per i protocolli standard.

Test di soppressione con desametazone ad alte dosi

Il test di soppressione con desametazone ad alte dosi viene utilizzato nel cane adulto per contribuire a distinguere l'iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente dai tumori surrenalici. A proposito della quantità di desametazone da somministrare per eseguire questo test nel gatto domestico esiste una certa confusione. Alcuni ricercatori indicano come dose elevata quella di 0,1 mg/kg, mentre altri spostano tale limite a 1,0 mg/kg. Il desametazone somministrato sia per via orale²⁶ che endovenosa nei gatti normali¹⁰ alla dose di 0,1 mg/kg determina una valida soppressione del cortisolo plasmatico dopo 8 ore; invece, lo stesso agente iniettato per via endovenosa alla dose di 1,0 mg/kg causa una soppressione più costante e profonda che alla dose di 0,1 mg/kg.¹⁰ Nei gatti con malattie non correlate alle surreni, l'iniezione endovenosa di 0,1 mg/kg di desametazone induce la soppressione dopo 2 ore quando viene utilizzata in associazione con il test di stimolazione con corticotropina.⁴⁰

Tredici dei ventitré gatti con iperadrenocorticismo documentato sono stati sottoposti al test di soppressione con alte dosi di desametazone con iniezione endovenosa di almeno 0,1 mg/kg. In dieci di questi tredici soggetti venne infine diagnosticato un iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente.^{13,41,45,46,48-50} In alcuni casi in cui sono stati usati dosaggi più elevati di desametazone, in cinque dei dieci gatti colpiti dalla malattia ipofisi-dipendente non si è avuta la soppressione del cortisolo plasmatico in nessun momento dopo l'iniezione del desametazone. Due dei restanti cinque gatti non mostrarono alcun calo della concentrazione

del cortisolo plasmatico in seguito alla somministrazione di 0,1 mg/kg o di 0,5 mg/kg di desametasone, ma presentarono un calo con l'iniezione di 1,0 mg/kg.^{46,50}

Negli ultimi tre gatti sottoposti al test venne infine diagnosticato un tumore surrenale. In tutti e tre i casi, il test non riuscì a indurre la soppressione del cortisolo plasmatico dopo l'iniezione.^{41,44,47} Anche se esistono pochi casi della malattia ipofisi-dipendente sulla quale basare eventuali considerazioni, sembra che la mancata soppressione del cortisolo plasmatico non escluda la presenza dei tumori del surrene nel gatto. Come nel cane, anche nei felini la soppressione del cortisolo plasmatico a meno del 50% del valore basale indica una malattia ipofisi-dipendente. Se si ha la soppressione, questo test può contribuire a differenziare i due tipi di iperadrenocorticismo nel gatto,⁵⁴ vedi "Indicazioni per i test di funzionalità delle surreni nel gatto" per i protocolli standard.

Misurazione della corticotropina endogena

Nel cane adulto, la misurazione della corticotropina endogena è considerato uno dei test più affidabili per distinguere l'iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente dai tumori delle surreni.⁴¹ Tipicamente, i cani con iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente presentano elevate concentrazioni di corticotropina. In uno studio, su 50 gatti sani il valore medio (\pm deviazione standard) della concentrazione immunoreattiva di corticotropina è risultato pari a 8,15 (\pm 8,00) pmol/l.⁵⁵ È stato citato un intervallo normale di 4,44 - 13,33 pmol/l.⁴⁰ La misurazione della corticotropina è stata eseguita in sei dei ventitré gatti con iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente documentato.^{41,45,49,50} La concentrazione di corticotropina in tutti e sei i gatti è risultata superiore ai valori di riferimento dei vari laboratori utilizzati per questi studi.

In letteratura non sono stati riportati i risultati della misurazione della corticotropina endogena nei gatti con tumori surrenali. La diagnosi di una neoplasia di questo tipo può essere ipotizzata in base al fatto che i gatti sani possono presentare concentrazioni di corticotropina non rilevabili con i metodi attualmente impiegati.³⁹ In ambito clinico, tuttavia, si può eseguire una misurazione della corticotropina endogena dopo aver formulato la diagnosi di iperadrenocorticismo. I risultati della corticotropina possono essere usati per differenziare un tumore surrenalico dall'iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente del gatto, ma quelli della corticotropina endogena non consentono di distinguere un gatto con neoplasia del surrene da uno normale. Fino a non molto tempo fa, i campioni di sangue da destinare alla misurazione della corticotropina erano difficili da preparare, ma l'uso dell'aprotinina (un inibitore delle proteinasi) ha reso più facile l'invio al laboratorio di questi campioni⁵⁶ (vedi "Indicazioni per i test di funzionalità delle surreni nel gatto").

Tecniche di diagnostica per immagini

Per alcuni, ma non tutti, dei ventitré gatti con iperadrenocorticismo documentato sono stati riferiti i risultati dell'esame radiografico dell'addome, mentre in due gatti con

neoplasia del surrene è stata descritta la presenza di una massa addominale situata in posizione craniale.^{41,47} In sei casi è stata utilizzata l'ecografia. In ciascun gatto sono state accuratamente valutate ecograficamente le dimensioni delle surreni confermando poi la precisione delle misurazioni mediante intervento chirurgico o necropsia.^{41,47,49,50} L'uso della tomografia computerizzata o della risonanza magnetica non è stato segnalato in nessun caso.

Conclusioni

La fisiologia dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nel gatto presenta molte variazioni interessanti rispetto all'analogo sistema del cane. Queste diversità fanno sì che i vari tipi di malattia nei felini siano sostanzialmente differenti da quelli riscontrabili nel cane e, quindi, necessitano di specifiche strategie diagnostiche. L'aumento della consapevolezza di queste differenze può consentire di diagnosticare in modo più accurato e con maggiore frequenza le affezioni delle surreni nel gatto.

Note sugli autori

Quando questo articolo è stato inviato per la pubblicazione, il Dr. Robson era affiliato al Department of Veterinary Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana. Attualmente, questo autore esercita la libera professione a Newcastle, England. Il Dr. Taboada è affiliato al Department of Veterinary Clinical Sciences ed il Dr. Wolfsheimer è affiliato al Department of Veterinary Physiology and Toxicology, School of Veterinary Medicine, Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana. I Dr. Taboada e Wolfsheimer sono Diplomate of the American College of Veterinary Internal Medicine.

Bibliografia

- Peterson ME, Randolph JF: Endocrine diseases, in Sherding RG (ed): The Cat: Diseases and Clinical Management. New York, Churchill Livingstone, 1989, pp 1095-1161.
- Dellmann HD: Veterinary Histology-An Outline Text-Atlas. Philadelphia, Lea & Febiger, 1971, pp 268-291.
- Peterson ME, Kemppainen RJ, Orth DN: Plasma concentrations of immunoreactive proopiomelanocortin peptides and cortisol in clinically normal cats. Am J Vet Res 55:295-300, 1994.
- Vale W, Spiess J, Rivier C, et al: Characterization of a 41 - residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -endorphin. Science 213:1394-1397, 1981.
- Stolp R, Steinbusch HW, Rijnberk A, et al: Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive neurons in the canine hypothalamo-pituitary system. Neurosci Lett 74:337-342, 1987.
- Grizzle WE, Dallman MF, Schramm LP, et al: Inhibitory and facilitatory hypothalamic areas mediating ACTH release in the cat. Endocrinology 95:1450-1461, 1974.
- Ganong WF: Review of Medical Physiology, ed 15. Norwalk, CT, Appleton and Lange, 1991, pp 215-216.
- Hale AC, Rees LH: ACTH and related peptides, in DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF, et al (eds): Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 363-376.
- Buckingham JC: Vasopressin receptors influencing the secretion of ACTH by the rat adenohypophysis. J Endocrinol 113:389-396, 1987.
- Smith MC, Feldman EC: Plasma endogenous ACTH concentrations and plasma cortisol responses to synthetic ACTH and dexamethasone sodium phosphate in healthy cats. Am J Vet Res 48:1719-1724, 1987.
- Kloet ER de, Vies J van der, Wied D de: The site of the suppressive

- activity of dexamethasone on pituitary-adrenal activity. *Endocrinology* 91:61-73, 1974.
12. Keller-Wood ME, Dallman MF: Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev* 5:1-24, 1984.
 13. Drazner FH: *Small Animal Endocrinology*. New York, Churchill Livingstone, 1987, pp 201-278.
 14. Bruyette D, Ruehl W, Muggenburg B: Effects of chronic treatment with the monoamine oxidase inhibitor (L-deprenyl) on CRH testing in geriatric Beagle dogs. (abstract). *J Vet Intern Med* 8:163, 1994.
 15. Latimer HB: An experimental study of the adrenal cortex. 1. The survival value of the adrenal cortex. *Am J Physiol* 79:641-657, 1927.
 16. Altera KP, Miller LN: Recognition of feline parovarian nodules as ectopic adrenocortical tissue. *JAVMA* 189:71-72, 1986.
 17. Latimer HB: The weights of the hypophysis, thyroid and suprarenals in the adult cat. *Growth* 3:435-445, 1939.
 18. Mol JA, Rijnberk A: Adrenocortical function, in Kaneko JJ (ed): *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. San Diego, CA, Academic Press Inc, 1989, pp 610-629.
 19. Hirose T, Matsumoto I, Aikawa T, et al: Effect of histamine on the adrenal secretion of cortisol and corticosterone in hypophysectomized dogs. *J Endocrinol* 73:539-540, 1977.
 20. Lothrop CD, Oliver JW: Diagnosis of canine Cushing's syndrome based on multiple steroid analysis and dexamethasone turnover kinetics. *Am J Vet Res* 45:2304-2309, 1984.
 21. Ilett KF, Lockett MF: Effect of age on the secretion of hydrocortisone and corticosterone into the adrenal venous blood of cats. *J Endocrinol* 43:313-314, 1969.
 22. Krieger DT, Krieger HP: Circadian pattern of plasma 17-hydroxycorticosteroid: Alteration by anticholinergic agents. *Science* 155:1421-1422, 1967.
 23. Krieger DT, Silverberg AI, Rizzo F, et al: Abolition of circadian periodicity of plasma 17-OHCS levels in the cat. *Am J Physiol* 215:959-967, 1968.
 24. Scott DW, Kirk RW, Bentinck-Smith J: Some effects of short term methyl prednisolone therapy in normal cats. *Cornell Vet* 69:104-115, 1979.
 25. Leyva H, Addiego L, Stabenfeldt G: The effect of different photoperiods on plasma concentrations of melatonin, prolactin and cortisol in the domestic cat. *Endocrinology* 115:1729-1736, 1984.
 26. Johnston SD, Mather EC: Feline plasma cortisol (hydrocortisone) measured by radioimmunoassay. *Am J Vet Res* 40:190-192, 1979.
 27. Bojesen E, Egense J: Elimination of endogenous cortico-steroids in vivo: The effect of hepatectomy and total abdominal visceration in the acutely adrenalectomized cat, and the effect of muscular exercise and insulin administration on the isolated hindquarter preparation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 33:347-369, 1960.
 28. van den Broek AHM, Stafford WL: Epidermal and hepatic glucocorticoid receptors in cats and dogs. *Res Vet Sci* 52:312-315, 1992.
 29. Taylor W, Scratcherd T: Steroid metabolism in the cat. *Biochem J* 86:114-119, 1962.
 30. Taylor W: The excretion of steroid hormone metabolites in bile and feces. *Vitam Horm* 29:201-285, 1971.
 31. Borrell S: Effect of β -glucuronidase upon the hydrolysis of corticoids in cat urine. *Biochem J* 70:727-728, 1958.
 32. Carlstead K, Brown JL, Monfort SL, et al: Urinary monitoring of adrenal responses to psychological stressors in domestic and nondomestic felids. *Zoo Biol* 11:165-176, 1992.
 33. Kempainen RJ, Mansfield PD, Sartin JL: Endocrine responses of normal cats to TSH and synthetic ACTH administration. *JAAHA* 20:737-740, 1984.
 34. Peterson ME, Kintzer PP, Foodman MS, et al: Adrenal function in the cat: Comparison of the effects of cosyntropin (synthetic ACTH) and corticotropin gel stimulation. *Res Vet Sci* 37:331-333, 1984.
 35. Sparkes AH, Adams DT, Douthwaite JA, et al: Assessment of adrenal function in cats: Response to intravenous synthetic ACTH. *J Sm Anim Pract* 31:2-5, 1990.
 36. Peterson ME, Kempainen RJ: Comparison of intravenous and intramuscular routes of administering cosyntropin for corticotropin stimulation testing in cats. *Am J Vet Res* 53: 1392-1395, 1992.
 37. Peterson ME, Kempainen RJ: Comparison of the immunoreactive plasma corticotropin and cortisol responses to two synthetic corticotropin preparations (tetracosactrin and cosyntropin) in healthy cats. *Am J Vet Res* 53:1752-1755, 1992.
 38. Peterson ME, Kempainen RJ: Dose-response relation between plasma concentrations of corticotropin and cortisol after administration of incremental doses of cosyntropin for corticotropin stimulation testing in cats. *Am J Vet Res* 54:300-304, 1993.
 39. Nelson RW, Feldman EC: Indications and interpretation of endocrine tests used in the dog and cat. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 7:285-291, 1992.
 40. Zerbe CA, Refsal KR, Peterson ME, et al: Effect of nonadrenal illness on adrenal function in the cat. *Am J Vet Res* 48:451-454, 1987.
 41. Nelson RW, Feldman EC, Smith MC: Hyperadrenocorticism in cats: Seven cases (1978-1987). *JAVMA* 193:245-250, 1988.
 42. Fox JG, Beatty JO: A case report of complicated diabetes mellitus in a cat. *JAAHA* 11:129-134, 1975.
 43. Swift GA, Brown RH: Surgical treatment of Cushing's syndrome in the cat. *Vet Rec* 99:374-375, 1976.
 44. Meijer JC, Lubberink AAME, Gruys E: Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma in a cat. *Tijdschr Diergeneeskd* 103:1048-1051, 1978.
 45. Peterson ME, Steele P: Pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat. *JAVMA* 189:680-683, 1986.
 46. Zerbe CA, Nachreiner RF, Dunstan RW, et al: Hyperadrenocorticism in a cat. *JAVMA* 190:559-563, 1987.
 47. Jones CA, Refsal KR, Stevens BJ, et al: Adrenocortical adenocarcinoma in a cat. *JAAHA* 28:59-62, 1992.
 48. Immink WFGA, van Toor AJ, Vos JH, et al: Hyperadrenocorticism in four cats. *Vet Q* 15:81-85, 1992.
 49. Kipperman BS, Nelson RW, Griffey SM, et al: Diabetes mellitus and exocrine pancreatic neoplasia in two cats with hyperadrenocorticism. *JAAHA* 28:415-418, 1992.
 50. Daley CA, Zerbe CA, Schick RO, et al: Use of metyrapone to treat pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat with large cutaneous wounds. *JAVMA* 202:956-960, 1993.
 51. Peterson ME, Graves TK: Effects of low dosages of intravenous dexamethasone on serum cortisol concentrations in the normal cat. *Res Vet Sci* 44:38-40, 1988.
 52. Medleau L, Cowan LA, Cornelius LM: Adrenal function testing in the cat: The effect of low dose intravenous dexamethasone administration. *Res Vet Sci* 42:260-261, 1987.
 53. Zerbe CA: Feline hyperadrenocorticism, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy*. X Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1038-1041.
 54. Nelson RW, Feldman EC: Hyperadrenocorticism, in August JR (ed): *Consultations in Feline Internal Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1991, pp 267-270.
 55. Peterson ME, Greco DS, Orth DN: Primary hypoadrenocorticism in 10 cats. *J Vet Intern Med* 3:55-58, 1989.
 56. Kempainen RJ, Clark TP, Peterson ME: Preservative effect of aprotinin on canine plasma immunoreactive adrenocorticotropin concentrations. *Domest Anim Endocrinol* 11:355-362, 1994.