

TUMORI DELL'ENDOCRINO

Il tessuto endocrino è costituito da elementi cellulari poco rinnovabili che possono però andare incontro a espansione se sotto stimolo. Le eventuali mutazioni geniche occorse (attivazione di oncogeni e/o modificazione o disattivazione di oncosoppressori) tendono quindi a permanere, con possibilità di accumulo progressivo se la funzione endocrina è stimolata, fino alla trasformazione neoplastica. Complementare a questi meccanismi sarebbe il coinvolgimento di uno o più fattori di crescita. Alla trasformazione neoplastica segue in genere il mancato controllo di quella specifica funzione endocrina.

TUMORI TIROIDEI DEL CANE

La tiroide, formata da 2 lobi uniti da un istmo, è caudale al laringe e ventrale ai primi 5-8 anelli tracheali. Il lobo sinistro è spesso più sviluppato del destro. Ogni lobo è dotato di una sottile capsula fibrosa che si continua con dei setti all'interno suddividendolo in lobuli. La vascolarizzazione è fornita dalla aa. tiroidee craniali (che derivano dalle aa. carotidi comuni a livello della porzione caudale del laringe; oltre ad irrorare la ghiandola, assicurano la vascolarizzazione della porzione dorsale della capsula e delle paratiroidi esterne) e da quelle caudali, meno importanti delle precedenti. Le vene tiroidee drenano direttamente nelle giugulari; allo stesso modo i linfatici possono drenare direttamente nelle giugulari interne, oltre che nei linfonodi cervicali profondi craniale e caudale. Si ricorda infine che, durante lo sviluppo embrionale, il tessuto entodermico che origina la tiroide può migrare anche in sede ectopica: cavità toracica (80%), cervicale (20%) e base della lingua; lesioni neoplastiche possono originare dal tessuto sia normotopico sia ectopico. Funzione della tiroide è la produzione di T3 (triiodotironina), T4 (tiroxina) e calcitonina, l'ultima da parte delle cellule C o parafollicolari che rappresentano il 10% circa delle cellule epiteliali tiroidee.

Segnalamento I tumori tiroidei rappresentano l'1-3,5% di tutte le neoplasie canine e il 10-15% di quelle localizzate a testa e collo. Circa metà dei tumori sono di natura benigna ma solo i maligni sono in genere rilevati clinicamente. Il range di età dei soggetti colpiti varia da 3 a 19 anni (media 10,5). Non si segnala predisposizione di sesso mentre, per la razza, la letteratura riporta una certa predilezione per boxer, beagle, spaniel breton e golden retriever.

Eziologia e comportamento biologico L'eziologia dei tumori tiroidei è sconosciuta ma, analogamente all'uomo, si ipotizzano: increzione cronica di TSH, radiazioni, predisposizione genetica ed espressione di oncogeni o mutazione di oncosoppressori (ad es. p53), traslocazioni geniche ed eccesso o carenza di ioduri; a questo riguardo, si è ipotizzato come responsabile un aumento del consumo da parte degli animali di alimenti preconfezionati addizionati con iodio. La neoplasia, al momento della presentazione clinica, è più spesso unilaterale e solo nel 30% dei casi è bilaterale. Nel cane, fino al 90% delle lesioni rilevate clinicamente è di natura maligna (carcinomi) e gli adenomi, in pratica asintomatici, rappresentano in genere un rilievo casuale. Tra i tumori maligni, il carcinoma midollare sarebbe quello caratterizzato da minor aggressività; le forme follicolari sono invece spesso voluminose e infiltranti (vasi, laringe, etc) (Fig. 1), con possibilità anche di emorragie diffuse. L'invasività dei carcinomi è espressa come disseminazione locale (superamento della capsula) e invasione emolinfatica, con raggiungimento potenziale di tutti gli organi e tessuti. I più frequentemente colpiti sono polmoni e linfonodi retrofaringei e cervicali caudali (prescapolari). Al riguardo va ricordato che i linfonodi possono essere "saltati" in quanto i linfatici provenienti dai due lobi tiroidei possono drenare direttamente nelle giugulari interne. I carcinomi bilaterali sono caratterizzati da un rischio 16 volte più elevato di produrre metastasi rispetto ai monolaterali.

Caratteristiche istopatologiche La classificazione istologica dei carcinomi tiroidei prevede forme follicolari, papillari, solide (compatte), miste (con componenti mesenchimali, anche

maligne - carcinosarcomi), anaplastiche e parafollicolari (carcinomi tiroidei midollari, dalle cellule C). Il tipo più frequente nel cane è il compatto-follicolare (38%) (Fig. 2), seguito dal follicolare (27%) e dai compatti ed indifferenziati (14%). L'esame immunohistochimico per la tiroglobulina consente di identificare l'origine tiroidea nei casi dubbi; positività, nella maggior parte dei casi, si registra anche per il fattore-1 di trascrizione tiroidea (TTF-1). Sarebbe anche relativamente frequente (5%) il carcinoma delle cellule C della tiroide, riconoscibile con immunohistochimica (cromogranina, calcitonina, enolasi neurospecifica - NSE, etc).

Presentazione e segni clinici L'animale è in genere condotto a visita in quando il proprietario stesso nota la neoformazione, bilaterale in circa 1/3 dei casi. Solo raramente (meno del 10%) i carcinomi del cane sono ormonosecernenti (con segni più o meno tipici di ipertiroidismo, compresi quelli cardiologici). Raro anche l'ipotiroidismo (talvolta presente in caso di coinvolgimento bilaterale). In genere, quindi, i segni clinici sono aspecifici e dipendenti dalle dimensioni della neoformazione: tosse, disfonie, disfagia, disturbi di transito esofageo, vomito, anoressia, dimagrimento, etc; raramente, in caso di masse voluminose, si può rilevare sindrome di Horner, paralisi del laringe ed edema facciale. Alla prima presentazione, 2/3 circa dei pazienti è in ottime condizioni di salute e metastasi sono rilevabili solo nel terzo restante (a livello polmonare e/o linfonodi regionali).

Approccio e stadiazione

- Palpazione: l'irregolarità e la fissità ai tessuti circostanti indirizzano chiaramente verso la diagnosi di malignità. E' inoltre importante rilevare le eventuali linfadenopatie regionali
- i test ormonali sono eseguiti quando opportuno
- l'esame radiografico cervicale può delineare la massa (con relative deviazioni degli organi contigui), indirizzando, in caso di calcificazione, verso il sospetto di malignità (Fig. 3)

- l'esame radiografico del torace nelle proiezioni standard (laterale destra e sinistra e DV) è essenziale per escludere la disseminazione metastatica ai polmoni
- l'ecografia addominale è potenzialmente indicata per escludere disseminazioni in addome (soprattutto fegato). L'esame può anche essere utilizzato per le lesioni cervicali al fine di valutare l'eventuale cavitazione cistica, l'invasione dei tessuti circostanti e la vascolarizzazione e consentire la biopsia guidata ad ago sottile
- l'esame citologico (Fig. 4) è affidabile per determinare la natura tiroidea della lesione ma solo raramente differenzia le forme benigne da quelle maligne, se non in caso di evidente aggressività citologica. L'abbondante vascolarizzazione può inoltre spesso condizionare la qualità del prelievo
- la biopsia incisionale, che consente la diagnosi definitiva, è spesso associata ad abbondante sanguinamento ed è poco consigliabile. Alcuni suggeriscono di eseguire i test di coagulazione prima di procedere
- un ulteriore accertamento è rappresentato dalla scintigrafia con Tecnezio^{99m} -pertecnato che, oltre a distinguere i noduli attivi ("caldi") da quelli non attivi ("freddi"), evidenzia anche i focolai metastatici (non costantemente) e le lesioni tumorali del tessuto tiroideo ectopico; i noduli freddi, nel cane, sono in genere riferibili a malignità. In condizioni di normalità, la captazione normale da parte della tiroide è di intensità e dimensioni pari alla ghiandola parotide. Nei riguardi dello I¹³¹ la sua emivita è lunga e non viene di norma utilizzato; il suo utilizzo risolverebbe comunque l'incostante rilievo dei focolai metastatici
- l'esame tomografico è essenziale per le lesioni voluminose e infiltranti per pianificare l'eventuale chirurgia (Fig. 5).

Stadiazione TNM: vedi Tab. 1.

Cosa fare

- Valutazione clinica generale, palpazione della lesione
- Biopsia ad ago sottile (eventualmente sotto guida ecografica)
- Valutazione completa di laboratorio, comprensiva dei test ormonali se opportuno.
Segnalata la possibilità di ipercalcemia
- Valutazione radiografica torace (proiezioni LL destra e sinistra e DV o VD) (e collo)
- Esame ecografico dell'addome (e collo)
- Esame scintigrafico e/o tomografico in casi selezionati

Terapia Preoperatoriamente, i casi di iper- o di ipotiroidismo devono essere opportunamente trattati. Comunque, l'uso del metimazolo (5 mg/cane 3 volte al giorno con aggiustamento della dose a seconda della risposta) è controverso in quanto si potrebbe forse indurre ulteriore crescita tumorale. Il trattamento si basa principalmente sull'escissione chirurgica che può rappresentare l'esclusiva terapia in caso di lesioni piccole, mobili e unilaterali. I cani con lesioni bilaterali e fisse non sono candidati "ideali" per la chirurgia. La chemioterapia adiuvante (postchirurgica) a base di doxorubicina e/o cisplatino (o carboplatino) è indicata in caso di lesioni di oltre 3-4 cm e invasione vascolare confermata istologicamente ma il suo ruolo rimane controverso. Possibile anche il suo utilizzo per la riduzione volumetrica di lesioni non operabili ma i risultati sono incostanti e non si registra in genere prolungamento della sopravvivenza.

Nel caso di lesione unilaterale, la tiroidectomia (extracapsulare, Fig. 6) non è associata ad alcuna complicanza endocrina; l'escissione di entrambi i lobi implica invece, quando possibile, di preservare almeno una paratiroide craniale per non incorrere in ipoparatiroidismo. Se ciò non è possibile, si dovrà far fronte agli inevitabili ipotiroidismo (L-tiroxina sintetica) ed ipoparatiroidismo (calcio gluconato e vit. D). Come tentativo, si può impiantare una delle paratiroidi nel tessuto muscolare contiguo sperando in una sua ripresa funzionale. In caso di carcinomi infiltranti è talvolta necessario sacrificare arteria carotide

comune, vena giugulare e nervo laringeo ricorrente. Al fine di non ledere l'esofago è opportuno identificare l'organo mediante apposito sondino. Il sanguinamento è in genere copioso e l'emostasi deve essere accurata. In caso di spazi morti residui è opportuno applicare drenaggi. A seguito dell'intervento può comparire sindrome di Horner.

- Il trattamento radioterapico dei tumori tiroidei, in associazione alla chirurgia, si basa sull'utilizzo dello I^{131} , captato dalle cellule tumorali sulle quali esplica il suo effetto necrotizzante (anche sulle metastasi). Tale procedura è applicabile solo quando il tumore è funzionale (tumore "caldo") ed implica notevoli problemi di radioprotezione (isolamento degli animali). Lo I^{131} ha inoltre un alto costo e ciò ne limita l'utilizzo sia a scopo diagnostico sia terapeutico. In un recente lavoro il suo impiego in associazione alla chirurgia ha consentito una sopravvivenza mediana di 34 mesi. L'irradiazione esterna (teleradioterapia) ha il vantaggio di poter colpire anche i tumori "freddi" ed è indicata sia a scopo palliativo sia per tumori escissi incompletamente. In uno studio su 8 cani in cui furono erogati da 46,8 a 48 Gray, la remissione è stata totale, con sopravvivenza mediana di 24,5 mesi. In uno studio condotto su 25 cani affetti da tumori non operabili ma non metastatici a seguito dell'erogazione di 48 Gray in 12 frazioni in 4 settimane, la sopravvivenza a 1 anno è stata dell'80% e del 72% a 3 anni; la riduzione in dimensioni si è verificata dopo 8-22 mesi; il 28% di questi animali ha sviluppato metastasi. In altro studio su 13 cani con tumori invasivi non operabili la palliazione basata su 4 frazioni settimanali di 9 Gray ciascuna ha consentito regressioni per lo più parziali; la sopravvivenza a 1 anno è stata dell'80% e a 2 anni del 45% (mediana 96 settimane). A seguito dell'irradiazione è possibile l'ipotiroidismo.

- Un trattamento in via di studio nell'uomo, ma con fase sperimentale nel cane, è quello a base di p-borofenilalanina (BPA). Sono inoltre in atto diversi studi di terapia genica.

Fattori prognostici Dal punto di vista prognostico assumono importanza fattori quali istotipo (con valutazione anche di indice mitotico, pleomorfismo cellulare e nucleare ed invasione

capsulare ed endovasale), dimensioni, mobilità vs. fissità ed eventuale disseminazione. I carcinomi di piccole dimensioni (uguali o meno di 20 cm³), mobili ed incapsulati, sono caratterizzati da prognosi più favorevole, con sopravvivenze di 1-4 anni (mediana 3 anni). La relazione tra dimensioni e probabilità di disseminazione è importante: per le neoplasie di meno di 23 cm³ la percentuale di metastatizzazione è di circa 14%, per quelle di 21-100 cm³ sino ad un massimo del 74% e 100% per quelle di oltre 100 cm³. Non è raro il rilievo intraoperatorio di embolizzazioni neoplastiche già a livello della giugulare interna (vedi Fig.1), anche per lunghi tratti, che devono essere rimossi insieme al tumore primario. L'autore, a fronte di giugulari "neoplastiche" in 2 casi, non ha poi rilevato disseminazione a distanza; tali pazienti furono trattati con chemioterapia adiuvante a base di doxorubicina, con sopravvivenza in entrambi casi di oltre 2 anni. I parafollicolari appaiono caratterizzati da un basso indice metastatico.

Ricorda che

- un cane ipertiroidico è quasi costantemente colpito da carcinoma
- la disseminazione metastatica può saltare i linfonodi regionali
- in caso di rimozione di entrambi i lobi trattare sia l'ipotiroidismo sia l'ipoparatiroidismo
- la tomografia assiale consente in molti casi di escludere alcuni pazienti dalla chirurgia

TUMORI TIROIDEI DEL GATTO

Dal punto di vista anatomico le differenze con il cane non sono rilevanti. La malattia è per lo più riferita alla condizione di *ipertiroidismo*.

Segnalamento Più frequenti nel gatto anziano (12-13 anni). Alcune segnalazioni riguardano gatti di meno di 8 anni. Razze quali siamese e himalaiano sarebbero a minor rischio.

Eziologia e comportamento biologico La causa dell'ipertiroidismo è in genere un'iperplasia adenomatosa benigna o un adenoma tiroideo (98%), molto più di rado un carcinoma; l'ultimo sarebbe caratterizzato da tasso metastatico del 70% (linfonodi regionali, polmoni, altri organi). Fattori a rischio, oltre all'età avanzata, sarebbero l'alimentazione con scatolette a base di fegato e pesce e un'eccessiva assunzione di iodio con la dieta; per altri fattori (lettiere e antiparassitari) il rischio effettivo è molto poco chiaro. In un caso di adenoma e in contrasto con il tessuto tiroideo normale, si è rilevata overespressione dell'oncogene *c-ras*.

Caratteristiche istopatologiche La malattia è più spesso associata ad iperplasia adenomatosa benigna o ad adenoma tiroideo (in genere di tipo follicolare), molto più di rado a carcinoma.

Presentazione e segni clinici I segni clinici sono quelli legati all'aumento di T4 e T3 (ipertiroidismo). Sono inizialmente subdoli e confusi con insufficienza renale cronica. Poi la sintomatologia diviene più evidente: agitazione, segni gastroenterici, cutanei, respiratori e cardiaci (fino all'insufficienza cardiaca congestizia). Più di rado si rilevano letargia, disoressia, tremori, intolleranza al caldo e segni oftalmici (fino alla cecità). Da precisare che, con la conoscenza della malattia e grazie a una diagnosi sempre più precoce, si ha oggi a che fare soprattutto con forme subdole di tale endocrinopatia con prevalenza di segni cardiologici (fino alla cardiomiopatia ipertrofica). Un nodulo tiroideo è presente fino al 90% dei casi; comunque, non tutti i gatti con nodulo tiroideo sono ipertiroidei. La malattia è bilaterale in circa il 70% dei casi ma, clinicamente, solo un lobo appare interessato in oltre il 15% dei casi.

Approccio e stadiazione

- Biopsia ad ago sottile: per la conferma della natura tiroidea della lesione. Si tenga presente che alcuni adenomi (ma anche alcuni carcinomi) possono essere cistici

- esame del sangue completo e dell'urina. Dati significativi, ma non costanti, sono: eritrocitosi e macrocitosi, aumento dell'ematocrito e del contenuto in emoglobina (forse da aumento di eritropoietina); anemia (esaurimento midollare o deficienza di ferro), corpi di Heinz e piastrinomegalia; leucocitosi, neutrofilia, linfopenia ed esinopenia (in alcuni casi anche linfocitosi e eosinofilia); ipopotassiemia; aumento dell'attività degli enzimi epatici e dei parametri renali, etc.

- valutazione di T4 (più costantemente aumentato) e T3. Nei casi dubbi, è opportuno ripetere l'esame, includendo anche il T4 libero (fT4); quest'ultimo può però risultare aumentato anche in gatti non ipertiroidei e va sempre valutato insieme al T4. In letteratura è anche riportato il test di soppressione con T3 (dove, nei casi patologici, il T4 non si riduce), di rado utilizzato nella pratica clinica perché lungo e laborioso, e il test di stimolazione con TSH bovino a cui rispondono solo le cellule normali che, in caso di ipertiroidismo, sono in stato di non responsività.

- misurazione della pressione per l'ipertensione e rilievo degli eventuali segni clinici correlati

- esame radiografico del torace in caso di segni respiratori e/o cardiaci e per escludere metastasi polmonari. Rilievi significativi sono: cardiomegalia, versamento pleurico e/o pericardio ed edema polmonare. L'elettrocardiogramma e l'ecocardiografia possono svelare gli effetti sul cuore della tireotossicosi

- scintigrafia tiroidea con I^{131} , I^{123} o pertecnetato di tecnezio (preferito, per l'emivita più breve, Fig. 7). La validità diagnostica può essere superiore alla valutazione del T4, anche nei casi occulti o subclinici. Identifica anche le alterazioni della tiroide ectopica e le metastasi in caso di carcinoma e precisa la uni- vs. la bilateralità delle lesioni

- esame ecografico del collo: può risultare utile nei casi in cui la scintigrafia non è disponibile.

Cosa fare Esame clinico, esami del sangue comprensivi delle valutazioni ormonali, citologia della/e lesione/i tiroidea/e, scintigrafia tiroidea o esame ecografico del collo, esame radiografico del torace

Terapia Prima di procedere, può essere opportuno trattare la tireotossicosi cardiaca con β -bloccanti (propranololo o atenololo). Il trattamento dell'ipertiroidismo può essere operato con farmaci antitiroidei, escissione chirurgica e radioterapia con iodio.

- *Farmaci antitiroidei*: quello di scelta è il metimazolo, come unico trattamento palliativo o per preparare il gatto alla chirurgia o alla radioterapia con iodio. A seguito del suo impiego, non scevro da potenziali effetti collaterali sistemici (vomito, depressione, anoressia, tossicità epatica, etc), ematologici (leucopenia, trombocitopenia, coagulopatie , etc), si valuta anche la funzione renale residua. La dose iniziale è di 2,5 mg bid per os. per 2 settimane, poi si aumenta somministrandolo tid alla stessa dose, poi 5 mg bid per 1 mese; durante il trattamento si devono valutare almeno ogni 15 giorni T4 e funzione renale. In alcuni casi può rendersi opportuno somministrare tiroxina per migliorare la funzione renale. Se il monitoraggio clinico e di laboratorio sono rigorosi, tale trattamento può essere protratto per oltre 3 mesi a dosi di mantenimento di 2,5 mg bid. Farmaco alternativo è il carbimazolo che è convertito in metimazolo dopo somministrazione.

- *Chirurgia*: soprattutto indicata per lesioni singole (scintigrafia); in caso di lesioni bilaterali, la necessità di risparmiare la vascolarizzazione di una paratiroide craniale può esitare in recidiva dell'ipertiroidismo se il residuo di capsula tiroidea contiene ancora cellule tumorali e, per tale ragione, in un lavoro recente tale procedura non è consigliata. Se l'escissione bilaterale è completa (extracapsulare), si dovrà far fronte sia all'ipotiroidismo sia all'ipoparatiroidismo. La chirurgia è indicata in caso di carcinoma dopo esclusione della disseminazione metastatica (Fig. 8).

- *Radioterapia con I¹³¹*: di scelta per le lesioni bilaterali ed ectopiche essendo seguita da minori complicanze rispetto alla chirurgia; in genere non c'è tra l'altro necessità di alcuna terapia ormonale di supporto visto che distrugge in forma selettiva, a seguito in genere di un'unica somministrazione (endovenosa, sottocutanea, orale), solo le cellule tiroidee "attive"; è comunque possibile lo sviluppo di ipotiroidismo. E' anche utilizzabile per trattare gatti con carcinoma, anche in forma adiuvante. Un grande svantaggio, oltre al costo, è la lunga emivita del farmaco che costringe a ospedalizzazioni per oltre 1 settimana in apposite gabbie e il confinamento poi in appartamento per almeno altre due.

- *Terapie alternative*: descritta la possibilità di *alcolizzazione con etanolo* dei noduli sotto guida ecografia, con risoluzione dei segni clinici dell'ipertiroidismo in 1 settimana. Gli effetti collaterali riportati sono irritazione temporanea del nervo ricorrente (cambiamento della voce), paralisi del laringe, Horner, riflessi faringei e possibile morte in caso di infiltrazione bilaterale. In tali casi sarebbe pertanto preferibile ricorrere alla terapia medica o chirurgica. La *termoablazione con apparecchi a radiofrequenza*, infine, consente un miglioramento solo temporaneo.

- *Terapie collaterali*: per l'insufficienza renale cronica e, eventualmente, per l'eventuale insufficienza cardiaca congestizia.

- *Chemioterapia*: in caso di malignità può essere opportuno il trattamento adiuvante con carboplatino e/o doxorubicina.

Fattori prognostici Dal punto di vista prognostico, oltre all'eventuale malignità della lesione primaria, assume importanza la concomitanza dell'ipertiroidismo con altre malattie (ad esempio insufficienza renale cronica, diabete) che, oltre ad interferire con l'interpretazione della malattia, può anche influenzare l'esito del trattamento operato per l'ipertiroidismo. Ad esempio, l'aumento del tasso di filtrazione glomerulare esito dell'ipertiroidismo può mascherare la gravità dell'insufficienza renale cronica, che può pertanto aggravarsi a seguito

del trattamento dell'endocrinopatia. In tal caso il trattamento con metimazolo va sospeso o ridotto in modo che il soggetto permanga in una condizione di ipertiroidismo lieve.

Ricorda che

- i tumori tiroidei del gatto sono quasi tutti benigni e la bilateralità è frequente
- i tumori tiroidei sono quasi sempre associati ad ipertiroidismo
- che l'ipertiroidismo può mascherare la gravità dell'insufficienza renale cronica sottostante che può pertanto divenire evidente allorquando il trattamento è messo in atto

TUMORI PARATIROIDEI

Le paratiroidi sono quattro, 2 per lato, una craniale e l'altra mediale a ciascun lobo tiroideo; può inoltre coesistere del tessuto ectopico a livello del mediastino (peritracheale). I processi neoplastici a loro carico esitano in *iperparatiroidismo primario* dove il problema di base è l'increzione non controllata di paratormone.

Segnalamento I tumori paratiroidi sono estremamente rari, sia nel cane sia nel gatto. I soggetti colpiti sono anziani o di media età. Predisposizione è segnalata nel cane Keeshond e nel gatto siamese; altre razze canine riportate sono pastore tedesco, retriever, barboncino.

Eziologia e comportamento biologico Le lesioni osservate possono essere: adenoma solitario secernente (nella maggior parte dei casi), iperplasia e carcinoma. La differenziazione istologica tra adenoma e iperplasia può non essere agevole. L'aumento dell'increzione di paratormone esita costantemente in *ipercalcemia*.

Presentazione e segni clinici Sono per lo più legati all'ipercalcemia e possono essere subdoli; nel gatto possono prevalere anoressia e letargia. Il rilievo clinico di uno o più noduli paratiroidi è incostante. L'ipercalcemia protratta esita progressivamente in insufficienza renale, specie quando il prodotto calcemia per fosforemia è di oltre 70.

Approccio e stadiazione

- Esame del sangue completo che conferma l'ipercalcemia (fino a 20-22 mg/dl). Altre alterazioni possibili sono quelle relative alla funzione renale, all'aumento della fosfatasi alcalina, all'ipofosfatemia (questa aumenta però in caso di insufficienza renale conclamata)
- palpazione attenta del collo
- esame dell'urina: significativi sono isostenuria, ematuria, segni di infezione, cristalluria (a base di calcio – ossalato, fosfati, struvite).
- esame ecografico del collo. In condizioni normali le paratiroidi non sono visibili. E' significativo il rilievo di lesioni visualizzabili (di oltre 4 mm) a carico di una o più ghiandole con atrofia delle rimanenti; se tutte e quattro le ghiandole sono ingrandite, si tratta in genere di iperplasia secondaria. Possibile anche l'agospirazione guidata
- valutazione della concentrazione del paratormone
- esame ecografico dei reni: può evidenziare i danni già insorti, compresa la nefrocalcinosi.
- scintigrafia: si utilizza il tecnezio-sestamibi
- TAC o RNM in casi selezionati

Terapia La chirurgia rappresenta il trattamento di scelta, previa normalizzazione o stabilizzazione dell'ipercalcemia (fluidi, furosemide, glucorticoidi, calcitonina e difosfonati - ad es. pamidronato disodico, 1 mg/kg ev. in 2 ore, ogni 3-4 settimane). A seconda della natura presunta della lesione si asportano una o più paratiroidi (Fig. 9), prestando poi attenzione alla

potenziale ipocalcemia (soprattutto se la calcemia era di oltre 14 mg/dl preoperatoriamente) che compare in genere entro le prime 24 ore. Alternativa alla chirurgia è l'alcolizzazione della lesione (di oltre 0,5 cm) sotto guida ecografica ma il ripristinarsi dell'ipercalemia è possibile; in tal caso è necessario ripetere l'iniezione di etanolo. I possibili effetti collaterali sono gli stessi già discussi riguardo ai tumori tiroidei del gatto.

Fattori prognostici Considerato che la maggior parte delle lesioni è benigna, la prognosi è favorevole a patto che la funzione renale residua sia compatibile con la vita.

Ricorda che

- Dopo il rilievo di ipercalcemia vanno escluse tutte le patologie ad essa associate più frequenti che, nel cane, sono adenocarcinoma del seno paranale, linfoma (soprattutto mediastinico), timoma, mieloma, insufficienza renale primaria, ipoadrenocorticismo, etc.
- Nel gatto lesioni potenzialmente associate a ipercalcemia sono linfoma, carcinoma squamoso, sarcomi vari, ipertiroidismo, ipoadrenocorticismo, diabete mellito, insufficienza renale e infezioni.

TUMORI DEL PANCREAS ENDOCRINO

Il pancreas endocrino, con le sue isole di Langerhans, rappresenta solo il 2% di tutto l'organo. Le isole sono formate da cellule α (20% circa) deputate alla produzione di glucagone, le β (60-75%) dell'insulina, le δ della somatostatina e le F (o P) del polipeptide pancreatico. Il tumore più frequente è l'insulinoma; molto più rari sono glucagonoma, somatostatina, carcinoidi e gastrinoma.

INSULINOMA

Il quadro clinico distintivo è quello della *neuroglicopenia*.

Segnalamento L'insulinoma, per quanto raro, prevale nei cani di taglia medio-grande (boxer, pastore tedesco, Labrador, Setter irlandese, collie, etc). L'età dei soggetti colpiti è di 9-10 anni ma la neoplasia può presentarsi anche in soggetti più giovani o più anziani. Nel gatto è meno frequente che nel cane mentre è decisamente una patologia importante nel furetto (eventualmente in associazione ad un tumore della corticale surrenalica).

Eziologia e comportamento biologico L'eziologia non è nota. La maggior parte degli insulinomi è maligna, con metastasi (linfonodi regionali e fegato, più raramente duodeno, mesentero, omento, milza, etc) alla presentazione in quasi metà dei soggetti. La produzione di insulina da parte del tumore è parzialmente o completamente autonoma. In risposta a tale endocrinopatia sono prodotti catecolamine e glucagone prima e cortisolo e ormone della crescita poi.

Caratteristiche istopatologiche I carcinomi sono nettamente più frequenti degli adenomi. I due lobi del pancreas sono colpiti in egual misura. Tali neoplasie possono essere anche di alcuni millimetri di diametro (Fig. 10b, 11c,d); le metastasi sono spesso più voluminose (Fig. 10 c,d). Dal punto di vista immunohistochimico, le masse pancreatiche di origine sconosciuta, come anche le metastasi, si possono tipizzare per cromogranina A e enolasi neurospecifica. L'aumento plasmatico di cromogranina A sarebbe utile anche ai fini diagnostici.

Presentazione e segni clinici I segni clinici causati dall'ipoglicemia sono di tipo neurologico (convulsioni, debolezza, collasso, atassia, etc), e si accentuano con l'esercizio, il digiuno e,

talvolta, con l'assunzione di cibo (stimolazione postprandiale). Questi segni possono essere preceduti da fascicolazioni, agitazione e fame (da catecolamine). Successivamente, adattandosi il SNC all'ipoglicemia (anche a valori di 20-30 mg/dl), i segni clinici divengono meno gravi. Possibili, seppur rare, le neuropatie periferiche (nervo facciale, deficit propriocettivi, etc), forse su base autoimmune.

Approccio e stadiazione La diagnosi presunta si basa sui segni clinici e sul rilievo di ipoglicemia associata a insulinemia alta o anche normale (valore estremo alto del range di normalità; in nessun cane con insulinoma si rilevano valori al di sotto di tale range). La somministrazione di glucosio risolve i segni clinici (terzo segno della triade di Whipple, oltre a ipoglicemia e iperinsulinemia). E' importante escludere altre cause di ipoglicemia: artefatti, ipoglicemia dei cani da caccia, altri tumori (epatoma, tumori della muscolatura liscia dell'intestino, adenocarcinoma salivare, etc), epatopatie (comprese quelle da shunt porto-sistemico), morbo di Addison, deficienza di ormone della crescita, etc.

- prelievo di sangue in soggetto a digiuno (che deve essere controllato a vista, con monitoraggio della glicemia almeno ogni ora) per la valutazione *contemporanea* di glicemia e insulinemia (quando la glicemia è inferiore a 60 mg/dl); gli altri parametri sono in genere nella norma. Se la glicemia è normale e il sospetto di insulinoma è fondato, si è segnalato che la determinazione delle fruttosammine e dell'emoglobina glicosilata può essere di aiuto (entrambe ridotte in caso di insulinoma)

- rapporto glucosio:insulina, insulina:glucosio (anche corretto): possibilità di risultati falsamente positivi. Piuttosto è preferibile procedere a più prelievi nell'arco della giornata

- esame ecografico dell'addome: utile solo per masse di una certa dimensione e per eventuali metastasi e per identificare altre potenziali cause di ipoglicemia

- altre tecniche di localizzazione tumorale (raramente applicate in veterinaria): CT e RNM (lesioni di oltre 1 cm, metastasi), scintigrafia (con ocreotide, un analogo della somatostatina,

legata a Indio¹¹¹ per gli insulinomi che esprimono i recettori per la somatostatina ma i risultati non sono costanti, soprattutto nella localizzazione delle lesioni; proposto anche l'utilizzo intraoperatorio)

- esame radiografico del torace (proiezioni standard) per la ricerca delle metastasi: in genere negativo

- laparotomia esplorativa: *il rilievo del tumore primario e delle metastasi mediante ispezione e palpazione è per ora il sistema più affidabile*. Descritta la possibilità di iniezione endovenosa all'induzione anestetica di blu di metilene – 3 mg/kg - per evidenziare le lesioni; i risultati sono incostanti con possibili effetti collaterali quali anemia emolitica e insufficienza renale; riportata inoltre, l'ecografia intraoperatoria (lesione primaria e metastasi).

- la diagnosi definitiva è istopatologica

Stadiazione TNM E' spesso raggiunta solo dopo esplorazione chirurgica (Tab. 2).

Cosa fare

- Tenere a digiuno il paziente valutando la glicemia ogni ora
- Valutare glicemia e insulinemia sullo stesso campione di sangue
- Esame ecografico dell'addome
- Esame radiografico del torace
- Laparotomia esplorativa

Terapia Il trattamento delle crisi ipoglicemiche prevede la somministrazione di zucchero in forma di sciroppo, tavolette o miele oppure, in clinica, per infusione endovenosa. In alternativa, è stata descritta l'infusione continua di glucagone (5-15 ng/kg/min). Per i fenomeni convulsivi sono indicati il diazepam e eventualmente i barbiturici. Necrosi cerebrale sottocorticale responsabile di fenomeni convulsivi non responsivi alla terapia dell'edema

cerebrale (mannitolo e glucorticoidi) e alla somministrazione di glucosio si può produrre a seguito di intense crisi ipoglicemiche. La glicemia va stabilizzata prima dell'intervento chirurgico.

- *Esplorazione chirurgica*: dopo l'apertura il pancreas e tutto l'addome vanno esaminati mediante ispezione e palpazione (con particolare attenzione alle sedi di più frequente disseminazione). Ogni area sospetta va rimossa o biopsiata (Fig. 10); per quanto riguarda il pancreas, se le lesioni sono a livello del corpo, si procede a escissione marginale (Fig. 11), se a carico del lobo destro o sinistro a pancreatectomia parziale. L'infusione di liquidi nel corso della e dopo la chirurgia è importante per prevenire la pancreatite iatrogena, così come il digiuno postchirurgico per 1-2 giorni. Dopo l'intervento la glicemia deve essere controllata per 2-3 volte al giorno nei primi 4-5 giorni. Il successo dell'intervento è in genere documentato dalla iperglicemia postoperatoria ma questa è in genere transitoria (da alcuni giorni ad alcuni mesi e solo in rari casi è necessario somministrare insulina). La persistenza dell'ipoglicemia indica una non completa escissione del tumore e/o delle sue metastasi; se ciò accade il soggetto è gestito con terapia medica.

- *Terapia medica*: usata come singolo presidio o in associazione alla chirurgia. Il primo passo, oltre a mantenere il soggetto in ambiente tranquillo, è alimentarlo frequentemente (3-5 volte al giorno) con diete ricche in carboidrati complessi (e non semplici). Il secondo consiste nella somministrazione di prednisone (da 0,3 a 2,5-3 mg/Kg per os.), alla dose minima utile a mantenere il soggetto in uno stato neurologicamente normale.

Tra i farmaci più specifici per contrastare l'ipoglicemia si ricordano: *diazossido* che inibisce la liberazione di insulina e può parzialmente aumentare la glicemia (da 5 mg/kg bid, fino a 30 mg/kg bid in base ai risultati); effetti collaterali possibili sono vomito e disoressia, diarrea, soppressione midollare, diabete mellito, pancreatite, cataratta, epatotossicità; è efficace in gran parte dei cani con insulinoma; inoltre, la *somatostatina* e l'*octreotide* (analogo della somatostatina) i cui risultati sono però incostanti.

Farmaci più specifici contro le cellule β dell'insulinoma sono: *streptozotocina* e *allossano*, entrambi caratterizzati da notevole tossicità. In uno studio, la somministrazione di allossano (500 mg/m² per via ev. ogni 3 settimane, previa infusione di liquidi) in cani con insulinoma in stadio II e III ha causato effetti collaterali accettabili e la normalizzazione della glicemia da 16 a 309 giorni (mediana 163).

Fattori prognostici La giovane età e l'entità dell'iperinsulinemia sembrano giocare un ruolo negativo sulla sopravvivenza. La chirurgia è difficilmente curativa per il fatto che non tutte le lesioni metastatiche sono identificate; la maggior parte dei soggetti, dopo la chirurgia, diventa progressivamente euglicemica ma alcuni sviluppano diabete mellito e/o insufficienza pancreatico endocrina (dopo rimozione di gran parte della ghiandola o per resezione di entrambi i dotti). La sopravvivenza media dei cani trattati in forma medica è di circa 1 anno. Per quelli trattati chirurgicamente, la sopravvivenza mediana è più lunga per quanto influenzata dallo stadio clinico, quindi dal rilievo o meno di metastasi al momento dell'intervento: in particolare da 6 mesi (stadio III) a 18 mesi (stadi I e II). Le sopravvivenze di oltre 2 anni sono comunque possibili anche nei soggetti già metastatici alla presentazione.

Ricorda che

- per la diagnosi di insulinoma è necessario valutare l'insulinemia sullo stesso sangue in cui si è rilevata ipoglicemia (< 60 mg/dl)
- gli insulinomi canini sono quasi tutti maligni
- per risolvere l'ipoglicemia si devono asportare il tumore primario e tutte le metastasi visibili

Aspetti comparativi

Nell'uomo la maggior parte degli insulinomi è benigna e solo un 10% è maligno; i rimanenti fanno parte della c.d. sindrome delle neoplasie endocrine multiple di tipo I 1 (insulinoma, adenoma

dell'ipofisi anteriore e delle paratiroidi). Nel *furetto* l'insulinoma è frequente (1/5 di tutte le neoplasie).

GASTRINOMA (O SINDROME DI ZOLLINGER-ELLISON)

Tumore pancreatico non- β che secreta gastrina; è caratterizzato da ipersecrezione gastrica e ulcerazioni multiple dello stomaco. Nell'uomo è possibile rilevare il tumore soprattutto in sedi non pancreatiche (antro pilorico, duodeno). Recentemente, si è segnalata anche in medicina veterinaria la possibilità di insorgenza primaria a livello del duodeno.

Segnalamento Tumore molto raro che colpisce soprattutto cani di media età ma lo si può rilevare anche in soggetti giovani o anziani. Sembra sussistere una certa predilezione per le femmine, sia nel cane sia nel gatto. Anche in quest'ultima specie il gastrinoma è rarissimo.

Comportamento biologico Il gastrinoma è sempre maligno e metastasi si possono rilevare a livello epatico e dei linfonodi regionali

Presentazione e segni clinici I segni classici sono vomito, anche ematico, e perdita di peso ed emaciazione progressivi; possono coesistere altri segni gastroenterici (diarrea, anche ematica, rigurgito, etc). Possibili le ulcere a pieno spessore con sviluppo di peritonite.

Approccio e stadiazione

- Esame del sangue (che conferma la perdita cronica di sangue); possibile inoltre il rilievo di ipo- o di iperglicemia a seconda che il tumore sia in grado produrre altri ormoni
- esame radiografico dell'addome: diretto (poco conclusivo; perdita di dettaglio in caso di peritonite), con contrasto (ulcerazioni e aumento dello spessore della parete gastrica)
- esame endoscopico: lesioni esito dell'ipersecrezione gastrica a livello di esofago, stomaco e duodeno prossimale; le biopsie rivelano infiammazione e fibrosi, con perdita della mucosa

- misurazione della concentrazione sierica di gastrina: fino a 3 volte più alta del valore più elevato del range di normalità ma può anche risultare normale. Sui test di stimolazione a base di secretina o di gluconato di calcio le informazioni in campo veterinario sono scarse (nell'uomo, come risposta, la produzione di gastrina si ha solo nei pazienti malati). Si tenga presente che ipergastrinemia può aversi anche in caso di insufficienza renale, stenosi pilorica, epatopatie, somministrazione di antiacidi, anti-H2, inibitori di pompa, glucocorticoidi, etc
- esame ecografico dell'addome: solo talvolta è possibile evidenziare una lesione pancreatico e/o lesioni metastatiche
- tecniche alternative di localizzazione delle lesioni (vedi insulinoma)
- laparotomia esplorativa: spesso preceduta da terapia sintomatica senza esito
- la diagnosi definitiva è raggiunta solo dopo esame istologico e immunohistochimico (enolasi neurospecifico, gastrina).

Terapia Laparotomia esplorativa, con ispezione, palpazione e, quando possibile, resezione della massa primaria insieme alle eventuali metastasi; in caso contrario (ed è ciò che accade più spesso) si procede a citoreduzione chirurgica e a terapia medica sintomatica (cimetidina o ranitidina, omeprazolo, sucralfato, etc). Nell'uomo la palliazione del gastrinoma prevede l'uso dell'octreotide (analogo della somatostatina).

Fattori prognostici La prognosi è tendenzialmente negativa visto che $\frac{3}{4}$ circa dei pazienti è già metastatico alla presentazione. La sopravvivenza è variabile (da alcuni giorni/settimane a oltre 1 anno) perché altri fattori possono giocare un ruolo importante (ad es. peritonite).

Ricorda che

- si deve sospettare un gastrinoma tutte le volte che la terapia medica per il vomito ha solo effetto transitorio e l'emaciazione e la perdita di peso sono progressivi

- raramente l'esame ecografico rivela la lesione primaria a meno che non coesistano segni secondari (metastasi, ostruzioni vie biliari, etc)
- la laparotomia esplorativa è spesso l'unico modo per formulare la diagnosi

GLUCAGONOMA

Tumore estremamente raro; si associa a lesioni dermatologiche peculiari (in letteratura note come dermatite necrolitica superficiale, dermatopatia diabetica, sindrome epatocutanea, eritema migrante necrolitico) caratterizzate da ipercheratosi dei cuscinetti plantari, dermatosi erosive, eritematose e crostose intorno agli occhi e su muso, genitali, perineo, orecchie, etc. Oltre a iperglucagonemia, si può inoltre rilevare ipoaminoacidemia. Mentre nell'uomo 1/4 circa dei casi si comporta in modo benigno, nel cane la neoplasia è praticamente sempre maligna, con metastasi locoregionali. Dal punto di vista immunistochimico il tumore è positivo per glucagone e somatostatina.

TUMORI IPOFISARI

L'ipofisi, localizzata nella sella turcica, consta del lobo anteriore (adenoipofisi) e di quello posteriore (neuroipofisi). I tumori più frequenti nei nostri animali sono a carico della parte anteriore (80% pars distalis, 20% pars intermedia). Nella maggior parte dei casi sono funzionali, in grado cioè di produrre ormone corticotropo (ACTH) o ormone della crescita (GH). Oltre che con gli eventuali segni neurologici da compressione, nel primo caso la malattia si esplica con la c.d. sindrome di Cushing, nel secondo con l'acromegalia (gatto). I tumori non funzionali diventano clinicamente manifesti solo quando si comportano da masse occupanti spazio in grado di causare segni neurologici. L'ipofisi, infine, può essere sede di metastasi provenienti da tumori in origine da altre sedi.

IPERADRENOCORTICISMO IPOFISI-DIPENDENTE

Nell'80-85% dei casi è causato da un tumore ipofisario in grado di produrre ormone adrenocorticotropo (ACTH, malattia di Cushing); nei restanti casi l'iperadrenocorticismismo è dovuto a un tumore della corticale surrenalica (vedi oltre) o, eccezionalmente, alla produzione ectopica di ACTH da parte di neoplasie diverse (soprattutto polmonari). Per una completa trattazione dell'iperadrenocorticismismo, si raccomanda il lettore di far riferimento ai testi specialistici.

Segnalamento Nel cane l'iperadrenocorticismismo ipofisi-dipendente rappresenta la malattia endocrina più frequente, nel gatto è raro. I soggetti colpiti sono di età media-avanzata, senza predisposizione di sesso. La maggior parte dei cani colpiti è di piccola e media taglia.

Comportamento biologico La produzione protratta e autonoma di ACTH esita in iperplasia surrenalica bilaterale e *ipercortisolemia*. Quest'ultima è responsabile dell'intolleranza al glucosio fino al diabete mellito conclamato (soprattutto nel gatto).

Caratteristiche istopatologiche Il tumore ipofisario può essere un micro- (90% dei casi) o un macro-adenoma (di oltre 1 cm di diametro). L'immunoistochimica è positivo per l'ACTH.

Presentazione e segni clinici I segni clinici (Tab. 3) dipendono dall'ipercortisolemia e possono protrarsi per diverso tempo prima di indurre il sospetto diagnostico di Cushing.

Approccio e stadiazione La diagnosi si basa su

- valutazione degli esiti di laboratorio (vedi Tab. 3) e dei test ormonali (Tab. 4)

- esame radiografico del torace: segni eventuali di calcificazione (bronchi, calcinosi cutanea -

Fig. 12)

- esame radiografico dell'addome: epatomegalia, eventuale calcificazione (del tumore surrenalico, indipendentemente che sia un adenoma o un adenocarcinoma, di altri organi addominali e della cute). Tali rilievi sono aspecifici e la calcificazione delle surrenali, seppur raramente, può verificarsi anche in assenza di malattia
- esame ecografico dell'addome: per escludere o confermare masse tumorali surrenaliche.
- TAC o RMN del cranio: utili per evidenziare le lesioni espansive a livello della sella turcica (Fig. 12). Possono però non evidenziare le lesioni di piccole dimensioni, soprattutto la TAC

Cosa fare Vedi Tab 4

Terapia Quella convenzionale si basa sul trattamento medico a base di o,p'-DDD (*mitotano*), farmaco adrenocorticolitico che risparmia quasi del tutto la zona glomerulosa (aldosterone); lo scopo è il controllo dei segni clinici e non la completa normalizzazione della funzione adrenale. Il mitotano è liposolubile e va dato in compresse con il pasto. In caso di epatopatia, i suoi livelli sierici possono aumentare. L'uso standard prevede una fase di induzione (30-50 mg/kg al giorno per os. per un massimo di 10 giorni, in due dosi nei cani di grossa taglia) per passare poi a un regime di mantenimento (50 mg/kg/settimana in 2-3 dosi); fondamentale è il monitoraggio mediante test di stimolazione con ACTH (sospendere il prednisone per evitare interferenze il giorno del test). I possibili effetti collaterali (nel 25% dei casi durante l'induzione e nel 30% nella fase di mantenimento) sono vomito, disoressia fino all'anoressia, diarrea, segni neurologici e ipocorticismi. Per l'ultimo è opportuno somministrare prednisone iniziando da dosi di 0,15-0,25 mg/kg/die; se i segni clinici persistono, può essere necessario valutare il soggetto per insufficienza da mineralcorticoidi. Metà circa dei cani torna a manifestare iperadrenocorticismo entro 1 anno; in tal caso si reinduce il soggetto e la dose di mantenimento è aumentata del 50%. I cani di piccola taglia

possono manifestare resistenza al farmaco (probabilmente per un metabolismo più accentuato). Il tempo mediano di sopravvivenza è di 708 giorni (33-1399).

Altri farmaci proposti sono: il *Levodoprenyl*, dopaminergico a scarsa tossicità ma efficace solo nel 20% dei cani; il *ketoconazolo*, che interferisce con la sintesi steroidea, è meno tossico del mitotano (ma comunque epatotossico), non è efficace in tutti i soggetti e va somministrato a una dose di 5-10 mg/kg bid; e il *trilostano*. Quest'ultimo è un steroide inattivo che agisce da inibitore non selettivo di quasi tutti gli ormoni steroidei competendo con la 3 β -idrossideidrogenasi. Usato alla dose di 5,3-50 mg/kg al giorno (dose mediana di 16,7 mg/kg) con ottimi risultati e scarsi effetti collaterali (segnalata la possibilità di necrosi surrenalica); in uno studio la sopravvivenza mediana dei soggetti trattati è risultata di 662 giorni (8-1971), comparabile quindi con quella ottenuto con il mitotano. Anche in questo caso si rende opportuno il monitoraggio periodico con il test di stimolazione con ACTH o con il rapporto cortisolo:creatinina urinario per stabilire la dose ottimale di farmaco.

Nel gatto, dove l'iperadrenocorticismo è molto raro, di difficile controllo e spesso associato a diabete, il trilostano può migliorare i segni clinici ma la terapia insulinica non può in genere essere interrotta. Segnalata anche l'efficacia del *metapirone* (65 mg/kg/tid per os).

- Radioterapia: efficace in caso di segni neurologici di media gravità da macroadenoma, con possibilità di sopravvivenza fino a 20-24 mesi; questi pazienti devono anche essere trattati dal punto di vista medico per diminuire la produzione di cortisolo visto che l'effetto dell'irradiazione sulla funzione secernente non è costante e comunque non immediata. L'irradiazione può essere efficace anche nel gatto.

- Terapia chirurgica: ipofisectomia trans-sfenoidale in soggetto in decubito sternale mediante approccio orale TAC-guidato; recentemente è stato proposto un approccio ventrale paramediano, mediale alla mandibola. Dopo chirurgia il soggetto è trattato con idrocortisone, desmopressina (analogo della vasopressina) e levotiroxina; segue poi, per 4-6 mesi, il monitoraggio delle funzioni endocrine (T4, rapporto cortisolo/creatinina urinario). Potenziali

complicanze sono: emorragia, mortalità perioperatoria (da grave ipo- o iper-natremia, broncopolmonite), mancata remissione dell'iperadrenocorticismo (chirurgia incompleta), mancata produzione temporanea o definitiva di lacrime (cheratocongiuntivite secca), diabete insipido (da carenza di vasopressina) e ipotiroidismo. La remissione dell'iperadrenocorticismo in uno studio è stata raggiunta nell'83% dei cani; nell'11% dei casi si ebbe nuovamente la comparsa di segni clinici tra 6 e 20 mesi postchirurgia. La sopravvivenza a 1 anno, in uno studio più ampio, è stata dell'84%, a 2 anni del 76%, a 3 del 72% e a 4 del 68%; questi valori sono superiori a quelli ottenibili con la sola terapia medica (mitotano), specie nei casi in cui il tumore è in continua crescita ed è causa di segni neurologici. L'ipofisectomia assume significato terapeutico quando la diagnosi è precoce e il tumore è di piccole o moderate dimensioni.

- Adrenalectomia bilaterale: proposta per il *gatto* visto che è risultata più efficace rispetto alla terapia medica ma le complicanze postoperatorie sono molteplici; inoltre si impone la somministrazione a vita di glico- e mineral-corticoidi; inoltre, di insulina per il controllo del diabete mellito. L'ipofisectomia trans-sfenoidale in questa specie si è associata a notevoli complicanze postoperatorie.

Fattori prognostici La prognosi dei soggetti con iperadrenocorticismo da tumore ipofisario è migliore rispetto a quelli con neoplasia surrenalica. Per quanto riguarda l'esito della terapia medica sono fattori negativi l'età e il peso del soggetto trattato.

Ricorda che

- diverse malattie c.d. non adrenali (infiammatorie, neoplastiche, metaboliche) possono esitare in risultati falsamente positivi ad alcuni test (soprattutto la stimolazione con ACTH e la soppressione con desametasone a basso dosaggio)

ACROMEGALIA FELINA

Malattia rara che si riscontra soprattutto in gatti maschi anziani castrati. L'eccessiva increzione di GH è causa di fenomeni sia anabolici, mediati da IGF-I di derivazione epatica (fattore di crescita insulino-simile, somatomedina) e caratterizzati da eccessiva crescita viscerale, connettivale e scheletrica, sia catabolici (come antagonismo all'iperinsulinemia). Le alterazioni dei metabolismi lipidico e glucidico esitano in intolleranza al glucosio fino al diabete mellito. La causa è in genere un macroadenoma di oltre 1 cm. I segni clinici più tipici riportati in letteratura sono poliuria/polidipsia e polifagia (da diabete mellito), aumento di peso, ingrandimento della testa (con eventuale prognatismo inferiore e ingrandimento della lingua) e dell'addome (esito della visceromegalia), cardiomegalia, cardiomiopatia ipertrofica, artropatia degenerativa, nefropatie, dermatopatie e segni neurologici da lesione in accrescimento ed endocrini (ipopituitarismo). Le valutazioni di laboratorio possono evidenziare iperglicemia, glicosuria e chetonuria, alterazione dei parametri renali e iperfosforemia, ipercolesterolemia, aumento degli enzimi epatici, etc. Il sospetto diagnostico può essere avanzato in caso di diabete difficilmente controllabile; dal punto di vista differenziale è opportuno considerare l'iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente (vedi prima). La diagnosi definitiva si basa sull'accertamento dell'alto livello di GH sierico o, se disponibile, di IGF-I; la TAC o la RMN possono accertare la lesione ipofisaria. L'esame radiografico dello scheletro può evidenziare ispessimento del profilo del calvarium e spondilosi deformante. La prognosi è negativa; la palliazione prevede l'ipofisectomia o, più spesso, l'irradiazione ma i risultati sono incostanti e la morte si verifica spesso per la progressione dell'insufficienza di organo generalizzata. La sopravvivenza riportata varia da 4 a 42 mesi; fondamentale, ma molto difficile da ottenere, è il controllo del diabete mellito.

Aspetti comparativi: nel cane l'acromegalia è associata ad una eccessiva produzione di GH di derivazione mammaria in esito a un alto livello di progesterone (esogeno o endogeno); eccezionalmente è dovuto ad un adenoma ipofisario.

TUMORI SURRENALICI

Possono insorgere sia dalla corticale sia dalla midollare. I primi (adenoma, adenocarcinoma) sono più frequenti di quelli midollari (feocromocitoma).

TUMORI DELLA CORTICALE SURRENALICA

Sono causa del 10-15% dei casi di malattia di Cushing. Nel gatto sono estremamente rari mentre sono decisamente più frequenti nel furetto (dove è possibile la concomitanza con l'insulinoma). I surreni rappresentano anche una frequente sede di localizzazione metastatica da parte di neoplasie diverse (linfoma, emangiosarcoma, melanoma, carcinomi vari, etc).

Segnalamento Più frequentemente sono colpiti cani anziani (10-11 anni) di taglia grande, con apparente predisposizione del sesso femminile.

Comportamento biologico I tumori surrenalici, solo raramente bilaterali, possono essere in egual misura benigni (adenoma) o maligni (carcinoma); gli ultimi hanno tendenza all'invasione locale, anche nei confronti della vena cava caudale. La produzione di cortisolo da parte del tumore esita nell'atrofia della surrenale controlaterale.

Caratteristiche istopatologiche E' stato riportato che la differenziazione tra adenoma e carcinoma può essere talvolta difficile. La valutazione delle caratteristiche morfologiche del tumore e dell'indice di proliferazione mediante immunoistochimica del Ki-67 si è rivelata utile per l'identificazione del fenotipo tumorale.

Presentazione e segni clinici I segni clinici sono quelli riportati in Tab. 3. I segni neurologici in tal caso sono assenti e potrebbe eventualmente rilevarsi la presenza di una massa addominale.

Approccio e stadiazione Il sospetto diagnostico è avanzato sulla base dei segni clinici e dei dati di laboratorio (Tab. 3); la conferma diagnostica si basa sui test ormonali (Tab. 4)

- esame radiografico dell'addome: stessi rilievi dell'iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente più, eventualmente, massa a presunta localizzazione surrenalica (anche calcificata)

- esame ecografico dell'addome, in particolare delle due surrenali (Figg. 13a e 14). In caso di tumore, questo è in genere unilaterale e la ghiandola controlaterale è atrofica. Il tumore può inoltre apparire calcificato. La differenziazione tra adenoma e carcinoma non è ovvia a meno che non siano presenti invasioni (ad es. della vena cava) e/o metastasi regionali ed epatiche. La valutazione dimensionale delle due ghiandole non è del tutto affidabile ai fini diagnostici; inoltre, anche in caso di tumore, non viene fornita alcuna indicazione sulla sua capacità secernente. Comunque, in linea generale, gli adenomi sono meno di 2 cm di diametro

- TAC/RMN: più sensibile dell'esame radiografico ma ancora con dei limiti in termini di differenziazione del tipo di lesione (iperplasia vs. adenoma vs. adenocarcinoma). Tali rilievi vanno "accoppiati" ai test di laboratorio

Terapia Il trattamento prevede, quando possibile, l'escissione chirurgica della ghiandola interessata. La condizione ideale è quando il tumore è un adenoma, quindi non invasivo nei confronti delle strutture circostanti (Figg. 13 e 14). Intraoperatoriamente e dopo la chirurgia è necessario la somministrazione di glicocorticoidi. In caso di invasione del rene ipsilaterale, quest'ultimo è rimosso con il surrene (Fig. 15). Il tasso di mortalità può raggiungere anche il 20%, specie in caso di malignità (per ipocortisolemia, insufficienza renale, emorragia, pancreatite, tromboembolismi polmonari, etc); nel rimanente 80% dei casi la percentuale di sopravvivenza a 2 anni può essere anche dell'85%.

- La terapia medica si basa su farmaci quali mitotano (o,p'-DDD), ketoconazolo e trilostano. Può essere usata sia come palliazione (per ridurre cioè la cortisolemia) sia per migliorare le

condizioni del paziente in previsione della chirurgia. I dosaggi sono in genere più alti rispetto a quelli necessari per il controllo dell'ipercorticismo da tumore ipofisario.

Fattori prognostici

- Stato di salute dell'animale che può risultare compromesso dall'ipercortisolemia protratta
- Invasione delle strutture circostanti: in particolare si segnala la difficoltà di approccio alle lesioni maligne, specie quando c'è invasione della vena cava caudale
- Assenza o presenza di disseminazione metastatica

ALTRI TUMORI DELLA CORTICALE SURRENALICA

Segnalati tumori surrenalici primari in grado di provocare *iperaldosteronismo primario* (adenocarcinoma, anche metastatico): sono descritti soprattutto nel gatto e sono caratterizzati da ipokaliemia e kaliuresi, ipertensione, retinopatie, insufficienza renale, renina plasmatica bassa o normale, iperaldosteronemia e polimiopatia. Molto più raramente l'alterata funzione indotta dal tumore secernente riguarda anche gli ormoni sessuali (più spesso il progesterone). Occasionalmente si rilevano neoplasie non secernenti (ad es. mielipoma).

TUMORI DELLA MIDOLLARE SURRENALICA: FEOCROMICITOMA

Classificato tra gli APUDomi (dalle cellule cromaffini neuroectodermiche, dove il termine APUD sta per "amine precursor uptake decarboxylation"), secerne catecolamine. Origina più spesso dalla midollare surrenalica ma può anche svilupparsi in sedi extra-adrenali (paragangliomi, soprattutto retroperitoneali). Può essere solitario (solo raramente bilaterale) o far parte della c.d. sindrome delle neoplasie endocrine multiple. Prevalente nei cani anziani; in circa metà dei casi è maligno, con invasione e disseminazione locali. I segni clinici alla presentazione sono spesso aspecifici e conseguenza della crescita più o meno invasiva o all'associazione con altre patologie (diabete, iperadrenocorticismo, epatopatie, etc). Per tale

ragione, la diagnosi è spesso incidentale e istopatologica/immunoistochimica – cromogranina A e sinaptofisina, etc, dopo rimozione o biopsia della massa addominale. Più tipicamente il proprietario può riportare episodi di collasso e agitazione e, all'esame clinico, si possono rilevare aritmie cardiache e tachipnea corrispondenti all'episodica liberazione di catecolamine, segni di ostruzione della vena cava caudale (c.d. sindrome di Budd-Chiari) o, molto più raramente, segni neurologici. Gli esami di laboratorio non sono in genere significativi; possibili alterazioni sono aumento dell'ematocrito, leucocitosi, aumento di ALP e ALT, iperazotemia, ipercolesterolemia, ipocalcemia e iperglicemia (diabete concomitante); inoltre proteinuria e ematuria (nefropatia da ipertensione). Se si sospetta la neoplasia, è opportuno ricercare altri tumori endocrini, valutare periodicamente la pressione sanguigna (sistolica > 160 mmHg e diastolica > 95, comunque in concomitanza solo alla episodica secrezione di catecolamine da parte del tumore) ed eseguire un esame oftalmoscopico (lesioni retiniche secondarie all'ipertensione). Si ricorda che l'aumento pressorio può anche essere dovuto ad altre patologie concomitanti (insufficienza renale, iperadrenocorticismo, etc). L'esame radiografico dell'addome rivela la massa in circa metà dei casi (solo raramente il tumore calcifica); quello del torace può rilevare le alterazioni cardiache e, raramente, metastasi. L'esame ecografico identifica nella maggior parte dei casi la massa addominale e gli eventuali secondarismi; inoltre, l'eventuale invasione della vena cava caudale e la presenza di trombi (Fig. 16). La valutazione della concentrazione plasmatica delle catecolamine risente degli stessi limiti riconosciuti alla valutazione periodica della pressione (liberazione saltuaria di catecolamine); più significativo sarebbe invece la loro valutazione nelle urine delle 24 ore ma, al riguardo, mancano dati in veterinaria. La TAC e la RMN, infine, sono utili, oltre che per identificare la lesione (di almeno 1 cm), anche per pianificare la successiva chirurgia. Descritta anche la possibilità di identificazione del tumore con esame scintigrafico.

Il trattamento si basa sull'esplorazione chirurgica e sulla rimozione del tumore (da manipolare il meno possibile - Fig. 16). Per la gestione anestesiologicala e il corretto

monitoraggio intraoperatorio si rimanda il lettore a testi specialistici. Se l'ipertensione è stata accertata, questa va trattata per 1-4 settimane prima della chirurgia, con lo scopo anche di espandere il volume ematico. Si utilizza allo scopo la fenossibenzamina (α 1-bloccante); nell'eventualità di aritmie cardiache è opportuno l'impiego del propranololo (β -bloccante, ma quest'ultimo non va mai dato da solo al fine di evitare gravi crisi ipertensive). In caso di tumori invasivi può talvolta rendersi necessario rimuovere il rene ipsilaterale e/o la venotomia della cava per rimuovere il trombo (descritta anche in un caso la resezione en bloc della vena cava surrenale); se il tumore è rimovibile, ci si può aspettare il controllo a lungo termine in circa metà dei cani. Potenziali complicanze intraoperatorie sono: ipertensione, tachiaritmie ed emorragie; nel postoperatorio si deve prestare attenzione all'eventuale ipotensione (fluidoterapia aggressiva). Se la massa è inoperabile si tenta la citoreduzione chirurgica o mediante irradiazione del tumore (per diminuire la produzione di catecolamine e rendere più efficace il controllo palliativo dell'ipertensione).

SINDROMI DELLE NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE (c.d. MEN)

Vi è in tali casi il coinvolgimento di più ghiandole a secrezione interna (tiroide, paratiroide, pancreas, surrene e, meno frequentemente, ipofisi) con conseguente aumento di produzione di specifici ormoni. Le ghiandole coinvolte (più tipicamente la componente cellulare APUD) sono preda di patologie che possono variare dalla semplice iperplasia alla malignità franca. Sono soprattutto descritte in medicina umana dove si riconosce un'etiologia genetica (autosomica dominante). Si distinguono principalmente: MEN 1 (paratiroide, pancreas endocrino e ipofisi) e MEN 2 (paratiroide, tiroide e midollare surrenalica – feocromicitoma). Negli animali sono eventi sporadici. I segni clinici dipendono dagli ormoni prodotti (ipercalcemia, ipoglicemia, etc) e il trattamento è in genere riservato alla condizione endocrino-metabolica e al tumore che mettono maggiormente a rischio la vita dell'animale.