

Borsa di Ricerca

- Medicina Interna animali da compagnia -

- Oggetto della ricerca -

Ripresa dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene a seguito di terapia con glucocorticoidi ad intermedia durata d'azione nel cane

Stato delle conoscenze:

I glucocorticoidi (GC) sono farmaci comunemente utilizzati in medicina veterinaria. Le applicazioni terapeutiche dei GC sono varie e includono patologie infiammatorie, patologie immuno-mediate, patologie neoplastiche e, infine, la terapia sostitutiva per il morbo di Addison. L'uso dei GC risulta nella soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (IIS) attraverso un meccanismo di feedback negativo, esercitato sia a livello ipofisario che a livello ipotalamico. Generalmente, il grado e la durata della soppressione dell'asse IIS dipendono da dose, potenza, emivita e durata del trattamento steroideo (Reusch, 2015). Tuttavia, in medicina umana, è stato dimostrato che la durata e la gravità della soppressione dell'asse non può essere predetta da dose, durata e tipo di GC utilizzato (Schlaghecke et al, 1992; Mendoza-Cruz et al, 2013). In medicina veterinaria, ci sono solo pochi e datati studi relativi alla durata della soppressione dell'asse IIS nei cani che hanno ricevuto una terapia sistemica con GC. In questi studi, la ripresa dell'asse IIS nei cani trattati con GC ad intermedia durata d'azione (prednisolone, prednisone, metilprednisolone) è riportata variare da pochi giorni fino a 7 settimane dopo l'interruzione della terapia (Spencer et al, 1980; Kempainen et al, 1981; Kempainen et al, 1982; Meyer 1992; Moore and Hoenig 1992; Brockus et al, 1999). Tuttavia, molti di questi studi sono stati eseguiti su cani sani e quindi la possibile interferenza di patologie croniche sulla ripresa dell'asse IIS non è stata indagata. Questo aspetto è di notevole importanza poiché, sia nell'uomo che nel cane, è stato documentato che l'asse IIS può essere influenzata da patologie non surrenaliche. Sebbene l'esatto meccanismo non sia noto, è stato ipotizzato che lo stress, associato alla patologia cronica, può causare iperplasia surrenalica con aumentata produzione e secrezione di GC (Chastian et al, 1986; Kaplan et al, 1995). Lo stress della patologia potrebbe abrogare l'effetto soppressivo dei GC esogeni sull'asse IIS e quindi i test di funzionalità surrenalica potrebbero non esserne influenzati. Inoltre, nella pratica clinica, quando si intraprendono terapie steroidee

lunghe (> o uguali a 2 settimane) o a dosaggi elevati (>1 mg/kg/gg), è raccomandato scalare gradualmente la dose di GC (Reusch 2015). Questo viene generalmente eseguito riducendo progressivamente la dose di GC fino a 0.25/0.5 mg/kg/gg e poi passando alla terapia a giorni alterni. Il regime di trattamento a giorni alterni dovrebbe consentire all'asse IIS di recuperare nei giorni in cui il farmaco non viene somministrato e dovrebbe fare sì che l'animale non sviluppi una carenza di GC endogeni in seguito alla completa sospensione del trattamento. L'effetto della terapia a giorni alterni sulla ripresa dell'asse IIS non è mai stato indagato in un contesto clinico di cani con patologie croniche che hanno ricevuto GC. Conoscere il tempo di ripresa dell'asse IIS in cani con patologie croniche che hanno ricevuto terapia con GC ad intermedia durata d'azione (GC più utilizzati nella pratica clinica) è fondamentale per la corretta interpretazione dei test ormonali che vengono eseguiti per la valutazione dell'asse IIS (es: diagnosi del Morbo di Addison o della Sindrome di Cushing). L'esecuzione del test di stimolazione con ACTH nei pazienti che hanno ricevuto terapie con GC, viene utilizzato routinariamente e consente identificare quei pazienti che vanno incontro ad atrofia surrenalica e di conseguenza ad insufficienza glucocorticoidea. In questi soggetti, l'interruzione della terapia con GC potrebbe esitare nella cosiddetta "crisi Addisoniana" caratterizzata da sintomi quali anoressia, vomito, diarrea e, nei casi più gravi, shock ipovolemico, potenzialmente fatale per l'animale.

METODOLOGIA E TECNICA DELL'ESPERIMENTO:

Nello studio verranno inclusi 20 cani di proprietà che, per scopi terapeutici, hanno ricevuto una terapia con GC ad intermedia durata d'azione (prednisolone/prednisone, metilprednisolone) per diverse patologie (es. anemia emolitica immuno-mediata, trombocitopenia immuno-mediata, meningoencefalite ad eziologia sconosciuta, linfoma). A ciascun proprietario verrà spiegato dettagliatamente il protocollo e fatto firmare un consenso informato (vedi Allegato). Trattasi di soggetti afferenti al nostro Dipartimento (DIMEVET) e/o all'Ospedale Veterinario Universitario (OVU) dell'Università di Bologna per le visite e cure.

Per ciascun soggetto, il momento dell'inclusione (T0) corrisponde all'intervallo di tempo di 3-6 giorni post-sospensione della terapia con GC, quando normalmente si eseguono degli esami di

monitoraggio per verificare lo stato di salute dell'animale. Al T0 verranno raccolte le seguenti informazioni:

- Segnalamento e peso corporeo
- Data del controllo
- Data di inizio della terapia GC
- Protocollo terapeutico utilizzato (dose e durata della terapia)
- Patologia per cui il cane stava ricevendo il farmaco
- Reperti dell'esame fisico

Verranno inoltre eseguiti i seguenti esami (una provetta da 2 ml di sangue EDTA ed una di siero da 3 ml):

- Esame emocromocitometrico
- Esame biochimico
- Esame delle urine prelevate per minzione spontanea
- Test di stimolazione con ACTH
- Una parte dei campioni di sangue verrà stoccato a -80°C per eventuali ulteriori analisi.
- Il test di stimolazione con ACTH verrà eseguito secondo le modalità routinarie che vengono quotidianamente eseguite nella pratica clinica, iniettando 5 µg/kg di tetracosactide esacetato (Synacthen, Novartis) per via endovenosa. I campioni di sangue per la misura del cortisolo verranno collezionati prima dell'iniezione dell'ACTH esogeno e un'ora dopo (1,5 ml per ogni prelievo).
- L'analisi urinaria verrà eseguita su un campione di urine collezionato per minzione spontanea.

- Il test di stimolazione con ACTH, l'esame biochimico e l'esame delle urine saranno eseguiti ai successivi controlli sulla base delle necessità del singolo animale, approssimativamente ogni 2 settimane fino alla documentazione della ripresa dell'asse IIS. Quest'ultima è definita come un cortisolo post-somministrazione di ACTH >6 µg/dl.

L'obiettivo primario dello studio è di determinare le tempistiche di ripresa dell'asse IIS in cani sottoposti a terapia con GC ad intermedia durata d'azione per diverse patologie di comune riscontro clinico (es. anemia emolitica/trombocitopenia/poliartrite immunomediata, meningoencefalite ad eziologia sconosciuta, linfoma, terapia sostitutiva per cani con ipoadrenocorticism non confermato). Per ciascun cane incluso nello studio verranno estrapolate la dose cumulativa, massima e mediana/media, nonché la durata complessiva del trattamento. Il tempo della ripresa dell'asse IIS verrà calcolato come l'intervallo di tempo che intercorre tra l'ultima somministrazione di GC alla documentazione di livelli di cortisolo post-somministrazione di ACTH >6 µg/dL.

Il tempo di ripresa dell'asse IIS verrà correlato alle seguenti variabili:

- Dose cumulativa
- Dose massima
- Dose mediana/Media
- Durata del trattamento
- Peso corporeo

Il cortisolo post-somministrazione di ACTH verrà correlato alle variabili clinico-patologiche normalmente alterate in corso di trattamento con GC (ALP, ALT, GGT, USG, UPC).

Verrà valutata l'eventuale presenza di differenze nei tempi di ripresa dell'asse IIS sulla base del peso corporeo, durata mediana del trattamento e dose mediana ricevuta. Verranno inoltre comparati i tempi di ripresa dell'asse IIS tra i cani che hanno subito una terapia a giorni alterni prima

dell'interruzione definitiva della terapia e quelli a cui la terapia è stata interrotta senza eseguire il regime a giorni alterni.

CRITERI DI SELEZIONE DEL CAMPIONE:

Saranno inclusi cani di proprietà con diverse patologie (es. anemia emolitica immuno-mediata, trombocitopenia immuno-mediata, meningoencefalite ad eziologia sconosciuta, linfoma, ipoadrenocorticism atipico) per le quali hanno ricevuto terapia con GC ad intermedia durata d'azione (Prednisolone, Prednisone, metilprednisolone) della durata di almeno 7 giorni, afferenti presso l'Ospedale Veterinario Universitario (OVU) "Giuseppe Gentile" del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie della Scuola di Agraria e Medicina Veterinaria di Bologna. Verranno inclusi solo i soggetti il cui protocollo terapeutico, in termini di dose e tempi, è ben definito. Verranno esclusi i cani che hanno ricevuto diversi tipi di GC (es. Desametasone, Betametasone) e i cani che hanno ricevuto terapie topiche di GC. I soggetti saranno inoltre selezionati in funzione dell'indole tranquilla e sulla base della compliance e disponibilità del proprietario. A ciascun proprietario verrà spiegato nei dettagli in cosa consiste il protocollo di studio e gli verrà chiesto di firmare un consenso informato (si veda allegato).

Comitato etico:

Il presente progetto è stato approvato dal Comitato per il Benessere animale dell'Università di Bologna