

LE PATOLOGIE PROSTATICHE DI ORIGINE NON INFETTIVA NEL CANE*

CRISTINA GOBELLO, DVM
YANINA CORRADA, MV
National University of La Plata, Argentina

Riassunto

La prostata è l'unica ghiandola accessoria del tratto genitale nel cane e viene controllata dagli ormoni androgeni. Nella specie canina, i suoi disordini più comuni comprendono iperplasia prostatica benigna, prostatite, cisti e adenocarcinoma. L'iperplasia prostatica benigna è una condizione frequente, collegata all'età, che colpisce il 95% dei cani maschi di età superiore a 9 anni. La sua esatta patogenesi non è stata completamente chiarita, ma è noto che il diidrotestosterone rappresenta il fattore chiave di stimolazione della crescita ghiandolare. I segni clinici di ipertrofia prostatica comprendono scolo prepuziale contenente sangue, costipazione e tenesmo. Le manifestazioni cliniche rispondono alla castrazione o ai trattamenti antiandrogeni (ad es. finasteride) che inibiscono la conversione del testosterone in diidrotestosterone (e comportano l'involuzione della prostata). Alcuni studi condotti in cani riproduttori hanno dimostrato che certi antiandrogeni trovano applicazione pratica poiché non comportano effetti avversi clinicamente rilevabili o modificazioni nella qualità dello sperma e nella fertilità. L'esame di campioni biotici prelevati sotto guida ecografica facilita la diagnosi. Spesso, gli adenocarcinomi prostatici in stadio precoce comportano difficoltà diagnostiche e, ancor più, terapeutiche. È stato osservato che gli interventi di prostatectomia e di castrazione non inducono alcun miglioramento nella qualità di vita né garantiscono la guarigione. L'uso dei marcatori sierici e seminali ha favorito la diagnosi precoce e non invasiva delle patologie prostatiche; tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per definirne il ruolo esatto nei diversi disordini.

Summary

The prostate—the only accessory gland of the genital tract in dogs—is under androgenic control. Common canine prostatic disorders include benign prostatic hyperplasia (BPH), prostatitis, cysts, and adenocarcinoma. BPH is a common age-related condition that occurs in 95% of male dogs by 9 years of age. The exact pathogenesis of canine BPH is not completely understood, although it is known that dihydrotestosterone is the key factor in stimulating prostate growth. Clinical signs of BPH include sanguineous preputial discharge, constipation, and tenesmus. Clinical signs respond to castration or to antiandrogenic treatment (e.g., finasteride), which inhibits conversion of testosterone to dihydrotestosterone (resulting in prostatic involution). A number of studies in stud dogs have demonstrated that certain antiandrogens may have clinical application without producing clinically adverse effects or changes in semen quality and fertility. Ultrasonography-guided biopsy facilitates the diagnosis. Prostatic adenocarcinoma is often difficult to diagnose in the early stages and is even more difficult to manage. Neither prostatectomy nor castration has been found to improve the quality of life or to effectively cure the disease. Serum and seminal markers have enhanced the early, non invasive diagnosis of prostatic diseases, although further research is necessary to define their exact role in different disorders.

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol.24, N.2, febbraio 2002, 99. Con l'autorizzazione dell'Editore.

La prostata è l'unica ghiandola sessuale accessoria presente nel cane maschio intero, è androgeno-dipendente, bilobata, dotata di forma ovoidale e composta di elementi ghiandolari e stromali che circondano l'uretra caudalmente al collo della vescica.¹ Quando aumenta di volume (ad esempio nei cani anziani), la ghiandola tende a spostarsi anteriormente verso l'addome; invece, nei cani giovani e in quelli castrati in giovane età rimane entro l'ingresso del bacino.² Nel cane, la ghiandola produce una parte del liquido presente nella prima e nella terza frazione dell'eiaculato.³

I disordini prostatici (iperplasia prostatica benigna, prostatite, cisti, metaplasia squamosa, neoplasie e loro associazioni) sono frequenti nel cane. Sono disponibili numerose terapie rivolte alle diverse forme patologiche; per questo è fondamentale formulare una diagnosi specifica per individuare terapie e prognosi adeguate.⁴ Nel presente lavoro vengono illustrate brevemente le patologie non infettive della prostata nella specie canina.

IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA

L'iperplasia prostatica benigna è la patologia più comune a carico della prostata nel cane. Si tratta di una condizione spontanea correlata all'età che colpisce i maschi interi. La sua frequenza aumenta pressoché parallelamente all'avanzare dell'età; infatti ne risulta colpito quasi il 95% dei cani che hanno superato i 9 anni di vita.⁵ L'iperplasia benigna coinvolge la prostata diffusamente e ne provoca l'espansione in direzione dorsale.⁶ L'affezione esordisce come iperplasia ghiandolare in soggetti di appena due anni e mezzo di età. Nei cani con più di 4 anni, la condizione tende a trasformarsi in forma cistica (iperplasia cistica) in seguito allo sviluppo in sede parenchimale di molteplici cisti di piccole dimensioni.⁷ L'iperplasia prostatica benigna decorre in due fasi, ghiandolare e complessa. Nei cani di età inferiore a 5 anni, la condizione è principalmente ghiandolare (soprattutto epiteliale). In quelli più anziani si osserva tipicamente la forma complessa, in cui coesistono segni di iperplasia e aree di atrofia epiteliale.⁸

Patogenesi

L'iperplasia prostatica benigna si sviluppa nei maschi con testicoli integri ed è correlata all'età. La patogenesi esatta della condizione non è stata completamente chiarita. Il diidrotestosterone (DHT), che deriva dalla conversione irreversibile del testosterone (T_2) attuata dalla 5 α -riduttasi nell'ambito delle cellule epiteliali prostatiche, viene considerato fra i principali ormoni stimolanti l'aumento di volume della prostata, favorendo la crescita sia dei componenti stromali che di quelli ghiandolari.⁹ Nel cane, nel corso della vita adulta si verifica un moderato declino dei valori di T_2 e DHT circolanti, mentre i livelli di estradiolo rimangono invariati nel tempo.^{10,11} Pertanto, l'aumento di volume della prostata con l'avanzare dell'età si verifica contemporaneamente alla diminuzione del rapporto fra ormoni androgeni ed estradiolo in circolo. Recentemente, è stato definito il ruolo degli estrogeni nell'iperplasia prostatica benigna.^{12,13} Questi ormoni inducono lo sviluppo

dei recettori nucleari al DHT e quindi possono accrescere la sensibilità della prostata all'ormone. Quando il cane invecchia, nel tessuto prostatico si innalzano i livelli di diidrotestosterone^{14,15} e aumenta il numero dei recettori.

Sembra che anche gli ormoni ipofisari intervengano nello sviluppo dell'iperplasia prostatica benigna. È stato dimostrato che la prolattina regola la differenziazione e la proliferazione dell'epitelio prostatico nel ratto e nell'uomo,¹⁶⁻¹⁸ inoltre sono stati osservati aumenti di volume della ghiandola in giovani pazienti umani con acromegalia non trattata.¹⁹ L'ormone della crescita può stimolare l'aumento di volume della prostata interagendo direttamente con i recettori specifici oppure innalzando i livelli plasmatici di fattore della crescita-1 insulinosimile.^{20,21}

Segni clinici e diagnosi

Nella maggior parte dei casi, l'iperplasia prostatica benigna non è associata alla presenza di segni clinici. In alcuni cani, si verifica la comparsa di scolo uretrale discontinuo, emorragico o di colore variabile da limpido a giallo chiaro, e di ematuria discontinua o persistente. Benché si osservi spesso la presenza di sangue nei campioni di sperma e il volume dell'eiaculato diminuisca,¹⁰ l'iperplasia prostatica benigna non altera il contenuto totale in spermatozoi né la fertilità. Manifestazioni gravi, comprendenti tenesmo rettale e costipazione compaiono soltanto quando l'aumento del volume prostatico sia tale da comprimere il colon e interferire con la defecazione.²² Occasionalmente, si osserva l'emissione di feci nastriformi quando la prostata ingrandita comprime il retto. Mentre nei pazienti umani colpiti dalla condizione si verifica la comparsa di disturbi uretrali ostruttivi, questi sono estremamente rari nel cane.²³ In questa specie, la complicazione più comune dell'iperplasia prostatica benigna è rappresentata dalle infezioni batteriche secondarie della ghiandola, con conseguente prostatite.⁷ Le ernie perineali sono una complicazione meno frequente.

La diagnosi di ipertrofia prostatica benigna è basata sulla presenza dei segni clinici tipici e sul riscontro di ingrossamento prostatico uniforme rilevabile mediante palpazione, esame radiografico e/o ecografico. Nella maggior parte dei cani, è possibile palpare per via rettale la parte caudo-dorsale della prostata, benché la posizione della ghiandola nel settore caudale dell'addome dipenda da grado di distensione vescicale, età e tipo di patologia presente.² Alla palpazione digitale del retto, la prostata ipertrofica appare aumentata di volume ma simmetrica, molle, con margini lisci, mobile e indolente. Nei cani colpiti, il volume ghiandolare supera da 2 a 6,5 volte quello normale.²⁴⁻²⁸

I parametri ematologici e biochimici non subiscono modificazioni in corso di iperplasia, mentre i campioni di urina o di materiale seminale possono essere normali o contenere sangue associato o meno a piuria o batteriuria. I campioni destinati ad analisi citologiche ed esami colturali possono venire prelevati mediante eiaculazione, massaggio prostatico oppure aspirazione con ago. Il massaggio prostatico si esegue dopo avere svuotato la vescica urinaria, inserendo la punta di un catetere nell'uretra prostatica (aiutandosi con la palpazione rettale), quindi massaggiando la prostata con delicatezza per 1 o 2 minuti attraverso il retto o l'addome ed aspirando il materiale nel catetere.

La ghiandola normale non è facilmente visibile nelle immagini radiografiche in bianco, mentre è possibile individuarla ricorrendo all'uretrocistografia con mezzo di contrasto ascendente e distensione della vescica.²⁹ La prostata iperplastica solitamente si nota nelle immagini radiografiche in bianco dell'addome come aumento di volume ghiandolare da lieve a moderato con dislocazione del colon in sede dorsale e spostamento della vescica in direzione craniale. La prostata si considera aumentata di volume quando il suo diametro visualizzato nelle immagini radiografiche laterolaterali superiori del 70% la distanza esistente fra il promontorio sacrale e il pube.³⁰

L'esame ecografico consente di valutare il profilo prostatico e il tessuto parenchimale. Solitamente, questa indagine evidenzia una prostata aumentata di volume, da uniformemente isocogena a iperecogena⁴ e talvolta caratterizzata da piccole zone ipoecogene in caso di iperplasia cistica.⁷ Le aree cavitari sono tipicamente ben definite e dotate di margini lisci.

La diagnosi definitiva è basata sui reperti istopatologici, benché la raccolta di cellule prostatiche mediante aspirazione transrettale con ago sottile, servendosi o meno della guida ecografica, si sia rivelata un metodo diagnostico semplice ed efficace. In base a localizzazione e dimensioni della ghiandola, è possibile anche ricorrere ad aspirazione transaddominale. In presenza di ascessi, l'aspirazione con ago deve essere evitata poiché favorirebbe la disseminazione di un gran numero di batteri lungo il tragitto dello strumento. La tecnica di aspirazione raramente provoca complicazioni; soltanto occasionalmente si verifica una leggera ematuria transitoria.⁷ La biopsia a core mediante ago viene eseguita anche con approccio transaddominale. Nell'ipertrofia prostatica benigna, è frequente rilevare segni istologici di lieve infiammazione interstiziale cronica.⁷ Le principali diagnosi differenziali sono rappresentate da prostatite cronica e metaplasia squamosa.

Trattamento

Nell'ipertrofia prostatica benigna, il trattamento è richiesto unicamente in presenza di manifestazioni anomale. La terapia è intesa a ridurre le dimensioni della ghiandola, con conseguente attenuazione dei segni clinici collegati. Il trattamento più efficace e adottato con maggiore frequenza è la castrazione.³¹ Nel cane, le dimensioni della prostata diminuiscono del 50% entro 3 settimane dall'intervento e nel 70% entro 9 settimane.³¹ Questo metodo non è adatto nei soggetti destinati alla riproduzione. Inoltre, alcuni proprietari non concordano con questa scelta e nei cani più anziani esistono rischi elevati di complicazioni chirurgiche.

Sono disponibili diverse terapie farmacologiche per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna, benché a nessuna di queste venga riconosciuta un'efficacia pari alla castrazione. L'impiego dei farmaci è rivolto principalmente a mantenere la capacità riproduttiva per brevi periodi e a ridurre le dimensioni della prostata in caso di patologia ostruttiva. Diversi agenti garantiscono effetti antiandrogeni, ognuno con un meccanismo d'azione diverso. In tutti i casi, dopo la sospensione della terapia il soggetto va incontro a ricadute.

Nel cane, è stato segnalato che la somministrazione di **dietilstilbestrolo** (da 0,2 a 1,0 mg PO ogni 2 - 3 giorni per 3 - 4 settimane) rappresenta un trattamento efficace dell'ipertrofia prostatica benigna.^{6,7} I possibili effetti indesiderati di questo farmaco comprendono soppressione midollare, pancitopenia e metaplasia squamosa della prostata con ostruzione duttale e formazione di cisti.

I **progestinici** sono dotati di notevole attività antiandrogena poiché inducono un effetto di feedback negativo, inibiscono la secrezione ipofisaria di gonadotropina e svolgono un effetto diretto sulla prostata. Il medrossiprogesterone acetato (3 mg/kg SC per due volte a distanza di 4 settimane) è stato impiegato per trattare l'ipertrofia prostatica benigna poiché riduce le dimensioni della ghiandola nell'arco di 4 - 6 settimane senza modificare la qualità del seme e la libido.³² È stato dimostrato che l'inoculazione sottocutanea di medrossiprogesterone acetato in dosi comprese fra 3,0 e 4,8 mg/kg non altera la qualità del seme per 27 settimane dopo il trattamento, mentre dopo un periodo di 5 - 13 settimane, si osserva un calo dei livelli sierici di T₂.³³ In uno studio analogo venne dimostrato che tanto il megestrolo acetato (2 mg/kg PO per 7 giorni) quanto il medrossiprogesterone acetato (10 mg/kg SC) non inducevano alcuna alterazione a carico della qualità del materiale seminale. Invece, la somministrazione di 20 mg/kg di medrossiprogesterone acetato provocava una diminuzione rapida e significativa di motilità, morfologia e produzione di spermatozoi.³⁴ Sono disponibili anche altri progestinici per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna (ad es. ciproterone acetato [da 1,25 a 2,5 mg/kg/die PO per 15 giorni],³⁵ delmadinone acetato [da 1 a 2 mg/kg SC una volta al mese],³⁶ clormadinone acetato [2 mg/kg/die PO per 3-4 settimane]).³⁷

Benché la maggior parte di questi studi abbia dimostrato che i progestinici somministrati in basso dosaggio risultano efficaci e sono privi di effetti indesiderati sulla riproduzione, nei soggetti sottoposti a trattamenti prolungati è necessario controllare l'eventuale sviluppo di diabete mellito e noduli mammari.^{32,38}

Il **flutamide** inibisce i processi di captazione e/o di legame nucleare degli androgeni unendosi ai recettori specifici per questi ormoni.³⁹ Il dosaggio segnalato è di 5 mg/kg/die PO.

Il **finasteride** è uno steroide sintetico disponibile in commercio che inibisce la 5 α -riduttasi di tipo II, responsabile della conversione di T₂ in DHT.⁴⁰ Alcuni beagle con ipertrofia prostatica benigna trattati con finasteride (1 mg/kg/die PO per 16 - 21 settimane) presentarono atrofia della prostata e riduzione del volume ghiandolare compreso fra 50% e 70%.^{25,40,41} Il farmaco somministrato a questo dosaggio induceva anche un abbassamento dei livelli sierici di DHT senza effetti collaterali sulla struttura istologica del testicolo o sulla qualità del seme. Si verificava una diminuzione della terza frazione dell'eiaculato, mentre la fertilità era conservata (gli accoppiamenti effettuati a distanza di 20 - 22 settimane dal trattamento erano fertili).⁴¹ Uno studio di risposta al finasteride somministrato alle dosi di 0,1, 0,25 o 0,5 mg/kg/die PO per 7 giorni in tre maschi interi normali ha dimostrato una diminuzione significativa dei livelli sierici di DHT non accompagnata da modificazioni di quelli di T₂; pertanto, la libido e la spermatogenesi non subivano alterazioni. Questo studio suggerisce la pos-

sibile efficacia del farmaco impiegato in dosaggi più bassi.²⁸ In una recente indagine, condotta per determinare l'effetto del finasteride somministrato in dosi comprese fra 0,1 e 0,5 mg/kg/die PO in nove cani di proprietà affetti da ipertrofia prostatica benigna insorta spontaneamente, il trattamento comportò diminuzioni di diametro e volume prostatico e abbassamento dei livelli sierici di DHT nell'arco di 16 settimane. La terapia provocò una diminuzione di volume del materiale seminale, non accompagnata da effetti avversi sulla qualità del seme e senza alterare i livelli sierici di T₂.^{28,42} Cinque dei nove cani considerati in questo studio vennero impiegati a scopo riproduttivo; in tutti i casi venne osservata una libido normale durante la copula e gli accoppiamenti furono seguiti da gravidanza.⁴²

La posologia consigliata per il finasteride è pari a 0,1 mg/kg/die PO e non comporta reazioni avverse in seguito a trattamenti prolungati.⁴³ Poiché l'azione del farmaco è piuttosto lenta, sono necessari da 2 a 3 mesi affinché si verifichi una diminuzione significativa nelle dimensioni prostatiche. All'inizio del trattamento, è possibile associare il finasteride a una dose singola di progestinico *long-acting*.⁴³

Il **tamoxifen** è un antiestrogeno sintetico non steroideo dotato sia di effetti antagonisti che agonisti.⁴⁴ Nel cane, il farmaco induce una risposta estrogenica. I dati disponibili circa l'efficacia del tamoxifen nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna canina sono insufficienti.

CISTI PROSTATICHE

Le cisti prostatiche possono essere associate all'ipertrofia prostatica benigna e alla ritenzione di fluidi indotta dall'ostruzione dei canalicoli. Le cisti sono lesioni cavitari contenenti liquido trasparente oppure torbido, situate nell'ambito del parenchima prostatico (da ritenzione) o esternamente a questo (paraprostatiche).⁴⁵ Il residuo dell'utero maschile talvolta si trasforma in cisti ingrossate, che risultano associate alla ghiandola per mezzo di un peduncolo o di aderenze.⁴⁶ È possibile che le cisti siano di dimensioni notevoli e percepibili alla palpazione addominale, solitamente associate a dislocazione della vescica urinaria in direzione craniale e ventrale. I cani colpiti possono essere asintomatici oppure manifestare segni riferibili alla coesistenza di ipertrofia prostatica benigna o allo spostamento dei visceri addominali. L'esame radiografico evidenzia un'area di radiopacità circolare corrispondente a una raccolta liquida nel settore caudale dell'addome, la cui natura potrà essere confermata per via ecografica. È possibile che le cisti vadano incontro a infezione secondaria; in questi casi, il trattamento di elezione è rappresentato da escissione chirurgica oppure omentectomia.^{7,47}

METAPLASIA SQUAMOSA

L'eccessivo innalzamento dei livelli sierici di estrogeni induce fenomeni di metaplasia squamosa a carico delle cellule epiteliali prostatiche e diminuita produzione dei fluidi ghiandolari. La sindrome consegue a somministrazione esogena di estrogeni oppure a neoplasie estrogeno-secerenti a carico delle cellule del Sertoli. I segni clinici

sono di minima entità, limitandosi a possibile scolo uretrale emorragico e a quadri cutanei tipici dell'iperestrogenismo. È possibile che si verifichi lo sviluppo di cisti da ritenzione in conseguenza alla dilatazione degli acini prostatici secondaria a metaplasia squamosa indotta dagli estrogeni.⁴⁶

La palpazione rettale evidenzia l'aumento del volume ghiandolare che non risulta associato a manifestazioni cliniche, tranne quando siano presenti cisti.⁴⁸ L'esame citologico eseguito sul liquido prostatico evidenzia cellule epiteliali squamose e possibili emorragie. Anche l'analisi del materiale prelevato mediante tamponi prepuziali consente di rilevare l'eventuale presenza di neoplasie estrogeno-secerenti attraverso il reperto di cellule squamose simili a quelle evidenziabili nelle femmine in estro.⁴⁹ L'esame biptico permette di confermare l'esistenza di metaplasia e il trattamento è rivolto all'eliminazione della fonte estrogenica (asportazione chirurgica del testicolo neoplastico oppure interruzione della somministrazione esogena di estrogeni). Dopo avere eliminato la fonte di produzione degli estrogeni, la prostata ritorna normale.⁵⁰

NEOPLASIA PROSTATICA

Le neoplasie prostatiche maligne sono rare; la forma tumorale più comune è l'adenocarcinoma, seguito dal carcinoma delle cellule di transizione dotato di invasività locale. Altre neoplasie prostatiche, che rappresentano meno del 10% di tutte le neoformazioni comprendono adenomi, leiomiomi, fibromi e sarcomi.⁵¹ Gli adenocarcinomi si sviluppano con maggiore frequenza nei cani di età compresa fra 8 e 10 anni.^{52,53} La prevalenza degli adenocarcinomi nei cani sterilizzati in età giovanile è pressoché equivalente (o addirittura superiore) a quella dei cani interi.^{53,54} Sono stati descritti cinque gradi istologici di adenocarcinoma e nei soggetti sterilizzati si riscontrano con maggiore probabilità le forme scarsamente differenziate. Nei maschi interi, solitamente gli adenocarcinomi sono associati a iperplasia prostatica.

Segni clinici e diagnosi

Nei cani con adenocarcinoma prostatico vengono riscontrati comunemente segni clinici quali anoressia, perdita di peso, tenesmo, dischezia, ematuria, stranguria e debolezza degli arti posteriori.⁵² Questa neoplasia è legata a elevata probabilità di diffusione secondaria a linfonodi pelvici, vertebre lombari, ossa pelviche e sedi più distanti. Le manifestazioni cliniche iniziali indicanti la malignità del processo comprendono metastasi ossee all'origine di mielopatia, dolore, deficit neurologici a carico degli arti posteriori e zoppia. All'esplorazione rettale, la prostata appare irregolare, indurita, immobile, asimmetrica, ingrandita e talvolta dolente.⁴⁶ È possibile che l'aumento di volume della ghiandola sia tale da indurre quest'ultima a sporgere oltre il margine pelvico rendendo percepibile alla palpazione una massa nella parte caudale dell'addome. È importante rammentare che nei cani castrati non è possibile individuare la ghiandola prostatica e che il reperto di una "prostata normale" è indice di malignità.

Nel cane, contrariamente a quanto si verifica nell'uomo, l'adenocarcinoma prostatico non sembra rispondere agli androgeni, poiché la deprivazione di tali ormoni a scopo terapeutico non ha prodotto alcun beneficio.⁵⁵ Le neoplasie non rispondono alla terapia ormonale o ai farmaci citotossici comunemente impiegati. La chemioterapia deve essere utilizzata unicamente quale ultima risorsa in caso di diffusione metastatica.⁵¹ Al contrario, uno studio ha evidenziato che in cani interi di età avanzata spesso la ghiandola è interessata da un grado elevato di neoplasia prostatica intraepiteliale (PIN; un noto precursore del cancro prostatico nell'uomo). La comparsa di questa neoplasia, che non si riscontra negli animali sterilizzati, è influenzata dagli androgeni testicolari.⁵⁶ Nel cane, la neoplasia prostatica intraepiteliale è dotata di morfologia e immunofenotipo simili alla forma umana; pertanto si ritiene che, anche nella specie canina, si tratti di una fase precedente l'adenocarcinoma.⁵⁷

Nei cani con adenocarcinoma prostatico, i reperti radiografici comprendono aumento di volume e mineralizzazione della prostata, linfadenopatia sottolombare e metastasi a carico di polmoni e scheletro appendicolare. In questa specie, l'aspetto ecografico della prostata neoplastica comprende prostatomegalia, mineralizzazione del parenchima, presenza di aree iperecogene focali o diffuse e margine ghiandolare irregolare o discontinuo.^{4,53,55} L'esame citologico per esfoliazione eseguito mediante aspirazione transrettale o transaddominale è un metodo di successo per la diagnosi dell'adenocarcinoma prostatico.⁵⁵ L'uretrocistografia ascendente evidenzia segni di asimmetria periuretrale e di restringimento, distorsione o distruzione dell'uretra prostatica.³⁰

Trattamento

I cani interi risentono positivamente della castrazione chirurgica o farmacologica poiché la regressione della componente iperplastica determina un sollievo. È stato segnalato che nel cane, la radioterapia esterna induce la retrazione di alcuni tumori prostatici con liberazione delle ostruzioni del deflusso urinario e delle costipazioni ostinate, benché il tempo di sopravvivenza rimanga limitato.⁵⁵ La radioterapia intraoperatoria è una tecnica innovativa e promettente per il trattamento dei carcinomi prostatici localizzati, è dotata di bassa morbilità e garantisce il 30% di probabilità di controllo della neoplasia.⁵¹ La prognosi è grave. Nelle lesioni in stadio precoce è indicata la prostatectomia transuretrale totale; tuttavia, questa procedura comporta difficoltà tecniche e la maggior parte dei cani va incontro a incontinenza urinaria dopo l'intervento. La resezione chirurgica è sconsigliata poiché raramente la condizione viene diagnosticata in stadio iniziale.

MARCATORI PROSTATICI

Nel cane, l'argininaesterasi prostatico-specifica (CPSE, *canine prostate-specific arginine esterase*), che rappresenta il principale prodotto di secrezione della ghiandola e costituisce il 90% delle proteine seminali,⁵⁸ è un noto

marcatore della secrezione prostatica, anche se il suo esatto ruolo nelle diverse patologie prostatiche di questa specie animale non è stato completamente chiarito.⁵⁹ La CPSE è presente in concentrazioni analoghe in tutte le frazioni dell'eiaculato canino.⁵⁸⁻⁶⁰ Viene prodotta sotto controllo androgeno ed è inibita dal trattamento antiandrogeno o dalla castrazione chirurgica.⁶¹⁻⁶³ (Sfortunatamente, il mercato veterinario attualmente non dispone dei kit per la CPSE). In uno studio, i livelli sierici di argininaesterasi prostatico-specifica risultavano elevati nei cani con ipertrofia prostatica benigna (concentrazione media pari a 189,7 ng/ml; n = 25) in confronto ai valori misurati in cani interi normali (concentrazione media pari a 41,8 ng/ml; n = 20).⁶⁴ Inoltre, i valori di CPSE variavano da 20 a 300 µg/ml nei campioni di urina prelevati in cani normali ed era possibile differenziare i soggetti con prostatite acuta (da 1000 a 2000 µg/ml) oppure necrotizzante (da 5 a 10 µg/ml).⁶⁵

I livelli sierici di fosfatasi acida prostatica (AcP) e di antigene prostatico-specifico (PSA) sono marcatori tumorali utilizzati di routine per monitorare le recidive di carcinoma prostatico nei pazienti umani. Le informazioni riguardanti l'utilità di questi marcatori nel cane sono tutt'ora controverse. Secondo alcuni studi, i valori di AcP prostatico non sembrano specifici e i livelli di PSA non aumentano nei cani con carcinoma prostatico.^{64,66} Nonostante la notevole analogia biochimica con l'enzima umano, i livelli di fosfatasi acida prostatica canina nel tessuto prostatico e nel plasma sono circa 100 volte inferiori che nell'uomo.^{67,68}

In uno studio, sono stati misurati i livelli o le attività di AcP, PSA e CPSE nel siero e nel plasma seminale di cani normali, cani con ipertrofia prostatica benigna, soggetti con prostatite batterica e cani con carcinoma prostatico per stabilire il valore di questi test nella differenziazione fra gli individui con carcinoma prostatico, quelli normali e quelli con altri disordini a carico della ghiandola.⁶⁴ Nel siero e nel plasma seminale canino non è stata rilevata la presenza di PSA. L'attività sierica e quella seminale della AcP non differivano significativamente fra i cani normali e quelli con patologie prostatiche oppure fra i soggetti con disordini prostatici di natura diversa. Tuttavia, le attività sieriche di CPSE erano significativamente più elevate nei cani con ipertrofia prostatica benigna che in quelli normali e l'attività sierica media non differiva significativamente fra cani con ipertrofia benigna della prostata, prostatite batterica e carcinoma prostatico.⁶⁴ Nel cane, l'adenocarcinoma prostatico non sembra essere associato a innalzamenti significativi nelle attività di CPSE, AcP o PSA, probabilmente a causa della desensibilizzazione di questi enzimi indotta dalle cellule ghiandolari carcinomatose.^{64,66} Al contrario, in un altro studio si giunse a concludere che il riscontro di bassi livelli sierici totali e prostatici di AcP non consente di escludere la presenza di adenocarcinoma prostatico, mentre il reperto di livelli elevati è un criterio utile per la diagnosi di tumore prostatico nel cane.⁶⁹

DISCUSSIONE

La diagnosi delle singole patologie prostatiche comporta delle difficoltà poiché si osservano segni clinici simili in

cani con condizioni di diverso tipo. L'eziopatologia dell'ipertrofia prostatica benigna, che rappresenta la più comune patologia della ghiandola nel cane, sembra essere associata a un meccanismo complesso di squilibri ormonali che non risulta ancora completamente chiarito. La condizione viene riscontrata in poche specie animali (ad es. uomo, cane, scimpanzé).⁶⁸ Sono state acquisite molte informazioni circa l'ipertrofia prostatica nel cane poiché quest'ultimo rappresenta il modello più pratico e affidabile per lo studio della malattia nell'uomo.⁷⁰ Tuttavia, nell'interpretare le segnalazioni, occorre tenere presente le differenze di ordine anatomico, istologico e patologico esistenti fra le specie. Una comprensione completa della base ormonale di questa condizione permetterebbe di migliorarne notevolmente il trattamento. Benché sia noto che i segni dell'ipertrofia prostatica benigna rispondono alla castrazione o al trattamento con finasteride, saranno necessarie maggiori informazioni sugli inibitori della 5 α -riduttasi prima di poterli diffusamente consigliare a scopo terapeutico.

Nel cane, il carcinoma prostatico in stadio precoce spesso comporta difficoltà diagnostiche, oltre che notevoli problemi terapeutici dopo che la diagnosi è stata formulata. La neoplasia intraepiteliale prostatica di grado elevato sembra costituire uno stadio intermedio fra tumore epiteliale benigno e carcinoma invasivo. Sia l'intervento di prostatectomia che la castrazione non garantiscono una buona qualità di vita o la guarigione del processo patologico. L'assenza di dipendenza ormonale probabilmente è dovuta al fatto che, nel cane, la maggior parte dei carcinomi viene diagnosticata come neoplasia in stadio terminale.

L'esame ecografico è una tecnica diagnostica accurata e non invasiva che permette di valutare la struttura interna delle diverse patologie prostatiche, benché la diagnosi definitiva richieda una base istologica.

I marcatori specifici per la prostata presenti nel siero e nel liquido seminale facilitano la diagnosi precoce e non invasiva delle patologie prostatiche e la valutazione della risposta al trattamento.⁷¹ L'argininaesterasi prostatica è il principale prodotto di secrezione della prostata e viene regolato dal testosterone; pertanto, è possibile impiegarlo quale marcatore funzionale dello stato androgenico e della risposta alla terapia antiandrogena.⁶³ I risultati ottenuti dimostrano che le proteine di origine prostatica compaiono nel siero canino in seguito a patologie della ghiandola, soprattutto nell'ipertrofia prostatica benigna. Sono necessari ulteriori studi per confermare il valore della fosfatasi acida prostatica quale marcatore di neoplasia della prostata nel cane. L'adenocarcinoma prostatico canino non sembra essere associato ad innalzamenti significativi delle attività di argininaesterasi prostatica e fosfatasi acida prostatica.

Benché siano necessarie ulteriori ricerche per definire il ruolo esatto della CPSE, l'enzima sembra rappresentare un mezzo diagnostico promettente per i disordini di natura non neoplastica che colpiscono la prostata canina. Ulteriori studi devono essere rivolti ad aspetti quali relazione quantitativa esistente fra livelli sierici e prostatici degli ormoni androgeni, disturbi prostatici androgeno dipendenti ed effetti subiti da questi ultimi in seguito a trattamento antiandrogeno.

Bibliografia

1. Evans HE: The urogenital system, in Millers Anatomy of the Dog, ed 3. Philadelphia, WB Saunders Co, 1993, pp 514-515.
2. Verstegen JP: Conditions of the males, in Simpson GM, England GW, Harvey MI (eds): Manual of Small Animal Reproduction and Neonatology. Cheltenham, BSAVA, 1998, pp 77-78.
3. England GC, Allen WE, Middleton DJ: An investigation into the origin of the first fraction of the canine ejaculate. *Res Vet Sci* 49(1):66-70, 1990.
4. Finn ST, Wrigley RH: Ultrasonography and ultrasound biopsy of the canine prostate, in Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy X Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1227-1239.
5. Klaunsner JA, Bell FW, Hayden D: Prostatic adenocarcinoma in the dog. *Proc WSAVA World Congress* 1423-1427, 1992.
6. Peter AD, Steiner JN, Adams LG: Diagnosis and medical management of prostate disease in the dog. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 10:35-42, 1995.
7. Barsanti J, Finco DR: Medical management of canine prostatic hyperplasia, in Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, pp 1033-1034.
8. Coffey DS, Walsh PC: Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 17:461-475, 1990.
9. Russell DW, Wilson JD: Steroid 5 α -reductase: Two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem* 63:25-61, 1994.
10. Brendler CB, Berry SJ, Ewing LL, et al: Spontaneous benign prostatic hyperplasia in beagles: Age-associated changes in serum hormone levels and morphology and secretory function of canine prostate. *J Clin Invest* 71:1114-1123, 1983.
11. Ewing LL, Thompson DL, Cochran RC, et al: Testicular androgen and estrogen secretion and benign prostatic hyperplasia in the beagle. *Endocrinology* 114:1308-1314, 1984.
12. Untergasser G, Rumpold H, Hermann M, et al: Proliferative disorders of the aging human prostate: Involvement of protein hormones and their receptors. *Exp Gerontol* 34:275-287, 1999.
13. Kozak I, Merk FB, Kwan PWL, Ho SM: Androgen supported estrogen-enhanced epithelial proliferation in the prostate of intact Noble rats. *Prostate* 15:23-40, 1989.
14. Gloyna RE, Wilson JD: A comparative study of the conversion of testosterone to 17 α -hydroxy-5 α -androstane-3-one (dihydrotestosterone) by prostate and epididymis. *J Clin Endocrinol* 29:970-977, 1969.
15. Wilson JD, Gloyna RE: The intranuclear metabolism of testosterone in the accessory organs of reproduction. *Recent Prog Horm Res* 26:309-336, 1970.
16. Tangbanluakal L, Robinette CL: Prolactin mediates estradiol-induced inflammation in the lateral prostate of Wistar rats. *Endocrinology* 132:2407-2416, 1993.
17. Nevalainen MT, Valve EM, Ingleton PM, et al: Prolactin and prolactin receptors are expressed and functioning in human prostate. *J Clin Invest* 99:618-627, 1997.
18. Wennbo H, Kindblom J, Isaksson OG, Tornell J: Transgenic mice overexpressing the prolactin gene develop dramatic enlargement of the prostate gland. *Endocrinology* 138: 4410-4415, 1997.
19. Colao A, Marzullo P, Ferone D, et al: Prostatic hyperplasia: An unknown feature of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 775-779, 1998.
20. Reiter E, Kecha O, Hennuy B, et al: Growth hormone directly affects the function of the different lobes of the rat prostate. *Endocrinology* 136:3338-3345, 1995.
21. Kolle S, Sinowats F, Boie G, et al: Expression of growth hormone receptor in human prostatic carcinoma and hyperplasia. *Int J Oncol* 14(5):911-916, 1999.
22. Jones TC, Hunt RD, King NW: Genital system, in Veterinary Pathology, ed 6. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp 1215-1216.
23. Krawiec DR, Heflin D: Reports of retrospective studies: Study of prostatic disease in dogs: 177 cases (1981-1986). *JAVMA* 200:1119-1122, 1992.
24. Laroque PA, Prahalada S, Gordon LR, et al: Effects of chronic oral administration of a selective 5 α -reductase inhibitor, finasteride, on the dog prostate. *Prostate* 24:93-100, 1994.
25. Laroque PA, Prahalada S, Molon-Noblot S, et al: Quantitative evaluation of glandular and stromal compartments in hyperplastic dogs prostates: Effect of 5 α -reductase inhibitors. *Prostate* 27:121-128, 1995.
26. Hornbuckle WE, MacCoy DM, Allan GA, Gunther R: Prostatic disease in the dog. *Cornell Vet* 68(7):284-305, 1978.
27. Kamolpatana K, Johnston SD, Hardy SK, Castner S: Effect of finasteride on serum dihydrotestosterone and testosterone concentrations in healthy intact adult male dogs. *Am J Vet Res* 59:762-764, 1998.
28. Kamolpatana K: Effect of finasteride on benign prostatic hypertrophy in dogs [PhD thesis]. Pullman, WA, Washington State University, 1998, p 151.

29. Johnston GR, Feeney DA, Rivers W, Walter PA: Diagnostic imaging of the male canine reproductive organs. Methods and limitations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 21:533-589, 1991.
30. Feeney DA, Johnston G, Klausner R, et al: Reports of reproductive studies: Canine prostatic disease: Comparison of radiographic appearance with morphologic and microbiologic findings: 30 cases (1981-1985). *JAVMA* 190:1018-1026, 1987.
31. Basinger RR: Surgical management of prostatic diseases. *Compend Contin Educ Pract Vet* 29:993-999, 1987.
32. Bamberg-Thalen B, Linde-Forsberg C: Treatment of canine benign prostatic hyperplasia with medroxyprogesterone acetate. *JAAHA* 29:221-226, 1993.
33. Linde-Forsberg C, Strom B, Bamberg-Thalen B: Effects of medroxyprogesterone acetate on semen quality of the dog. *Proc 3rd Int Symp Reprod Dogs, Cats, Exotic Carnivores*: 1, 1996.
34. England GC: Effects of progestogens and androgens upon spermatogenesis and steroidogenesis in dogs. *J Reprod Fertil* 51:123-138, 1997.
35. Tunn U, Senge T, Shenck B, Nuemann F: Biochemical and histological studies on prostates in castrated dogs after treatment with androstanediol, estradiol and cyproterone acetate. *Acta Endocrinol* 91:373-384, 1979.
36. Brass W, Ficus HJ, Jochle W: Antiandrogen treatment of prostate enlargement in male dogs. *Kleintierpraxis* 16:95-99, 1971.
37. Orima H, Shimizu M, Tsuitsui T: Short-term oral treatment of canine benign prostatic hypertrophy with chlormadinone acetate. *J Vet Med Sci* 57:139-141, 1995.
38. Royal L, Tainturier D: L'utilisation rationnelle des steroïdes anovulatoires dans l'espece canine. *Rev Med Vet* 124:909-928, 1973.
39. Neri RO, Monahan M: Effects of a novel nonsteroidal antiandrogen on canine prostatic hyperplasia. *Invest Urol* 10:123-130, 1972.
40. Cohen SM, Werrmann JG, Rasmussen GH, et al: Comparison of the effects of new specific azasteroid inhibitors of steroid 5 alpha-reductase on canine hyperplastic prostate: Suppression of prostatic DHT correlated with prostate regression. *Prostate* 26(2):55-71, 1995.
41. Iguer-Ouada M, Verstegen JP: Effect of finasteride (Proscar MSD) on seminal composition, prostate function and fertility in male dogs. *J Reprod Fertil* 51:139-149, 1997.
42. Sirinarumitr K, Johnston SD, Root-Kustritz MV, et al: Effects of finasteride on size of the prostate gland and semen quality in dogs with benign prostatic hypertrophy. *JAVMA* 218:1275-1280, 2001.
43. Verstegen J, Onclin K: Fisiología, métodos de investigación y patologías de la próstata de los carnívoros. *Proc Jornadas Int Vet Pequenos Grandes Anim*: 221-248, 2001.
44. Hoffmann B, Schuler G: Receptors blockers: General aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. *Anim Reprod Sci* 60-61:295-312, 2000.
45. White RAS, Herrtage ME, Dennis R: The diagnosis and management of paraprostatic and prostatic retention cysts in the dog. *J Small Anim Pract* 28:551-574, 1987.
46. Johnston SD, Kamolpatana K, Root-Kustritz MV, Johnston GR: Prostatic disorders in the dog. *Anim Reprod Sci* 60-61:405-415, 2000.
47. White RA, Williams JM: Prostatic parenchymal omentalization: A new technique for management of abscesses and retention cysts. *Vet Surg* 20:351-355, 1991.
48. Verstegen J, Onclin K: Physiologie, méthodes d'investigation et pathologies de la prostate chez les carnivores domestiques. *Proc Segundas Jornadas Int Vet*: 2001.
49. Lappin MR: Diseases of the prostate. *Proc WSAVA Contin Educ* 72-78, 2000.
50. Johnston SD, Root-Kustritz MV, Olson PN: Disorders of the canine prostate, in *Canine and Feline Theriogenology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, pp 337-355.
51. Turrel JM: Management of prostatic neoplasia, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy X*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1193-1194.
52. Cornell KK, Waters DJ, Cooley DM, et al: Canine prostate carcinoma: Clinicopathologic findings in 168 cases. *Proc Annu Meet Am Coll Vet Radiol*:86, 1997.
53. Bell FW, Klausner JS, Hayden DW, et al: Clinical and pathologic features of prostatic adenocarcinoma in sexually intact and castrated dogs: 31 cases (1970-1987). *JAVMA* 199:1623-1630, 1991.
54. Obradovich J, Walshaw R, Goullaud E: The influence of castration on the development of prostatic carcinoma in the dog: 43 cases (1978-1985). *J Vet Intern Med* 1:183-187, 1987.
55. Klausner JS, Johnston SD, Bell FW: Canine prostatic disorders, in Bonagura JD, Kirk RW (eds): *Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, pp 1103-1110.
56. Waters DJ, Hayden DW, Bell FW, et al: Skeletal metastases in dogs with prostate carcinoma. *Proc Annu Meet Am Coll Vet Radiol*:5, 1997.
57. Waters DJ, Hayden DW, Bell FW, et al: Prostatic intraepithelial neoplasia in dogs with spontaneous prostate cancer. *Prostate* 30:92-97, 1997.
58. Chapdelaine P, Dube JY, Frenette G, Tremblay RR: Identification of arginine esterase as the major androgen-dependent protein secreted by dog prostate and preliminary molecular characterization in seminal plasma. *J Androl* 5 :206-210, 1984.
59. Frenette G, Dube JY, Tremblay RR: Origin of alkaline phosphatase of canine seminal plasma. *Arch Androl* 16(3):235-241, 1986.
60. Isaacs W, Sharper JH: Immunological localization and quantification of the androgen-dependent secretory protease of canine prostate. *Endocrinology* 117:1512, 1985.
61. Frenette G, Dube JY, Marcotte JR, Tremblay RR: Effects of castration and steroid synthesis on the activity of some hydrolytic enzymes in the dog prostate. *Prostate* 4:206-210, 1983.
62. Isaacs W, Coffey DS: The predominant protein of canine seminal plasma is an enzyme. *J Biol Chem* 259:11520-11526, 1984.
63. Juniewicz PE, Barbolt TA, Egy MA, et al: Effects of androgen and antiandrogen treatment on canine prostatic arginine esterase. *Prostate* 17(2):101-111, 1990.
64. Bell FW, Klausner JS, Hayden DW, et al: Evaluation of serum and seminal plasma markers in the diagnosis of canine prostatic disorders. *J Vet Intern Med* 9(3):149-153, 1995.
65. Olson PN, Schultheiss P, Seim HB: Clinical and laboratory findings associated with actual or suspected azoospermia in dogs: 18 cases (1979-1990). *JAVMA* 201(3):478-482, 1992.
66. Weaver AD: Fifteen cases of prostatic carcinoma in the dog. *Vet Rec* 100:71, 1981.
67. Dube JY, Lazure C, Tremblay RR: Dog prostate arginine esterase is related to human prostate specific antigen. *Clin Invest Med* 9(1):51-54, 1986.
68. Dube JY, Frenette G, Chapdelaine P, et al: Biochemical characteristics of proteins secreted by dog prostate, a review. *Expt Biol* 43:149-159, 1987.
69. Corraza M, Guidi G, Romagnoli S, et al: Serum total prostatic and nonprostatic acid phosphatase in healthy dogs and in dogs with prostatic diseases. *J Small Anim Pract* 35:307-310, 1994.
70. Mahapokai W, van Sluijs FJ, Schalken JA: Models for studying benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, in press, 2002.
71. Gobello C, Castex G, Corrada Y: Serum and seminal markers in the diagnosis of disorders of the genital tract of dog. *Theriogenology*, in press, 2002.