

Endocrinopatías poco frecuentes en el gato: Acromegalia & Hiperaldosteronismo.

Acromegalia:

Introducción:

La acromegalia, o hipersomatotropismo, es el resultado de la secreción crónica y excesiva de la hormona del crecimiento en el gato adulto. Antes se creía que era consecuencia de un tumor raro, sin embargo hoy en día con las pruebas de imagen avanzadas, los adenomas hipofisarios y acromegalia secundaria son diagnosticados con más frecuencia [1].

Causa

La acromegalia en los gatos es consecuencia de un tumor secretor de hormona de crecimiento (a menudo un adenoma somatotrófico o una hiperplasia somatotrófica) en la *parsdistalis* de la hipófisis anterior del cerebro, dando como resultado la secreción excesiva de hormona de crecimiento (GH) [4]. En los gatos, estos tumores son de crecimiento lento y pueden estar presentes durante mucho tiempo antes de que aparezcan los síntomas clínicos [2]. Los adenomas hipofisarios dobles también se han notificado como causantes tanto de hiperadrenocorticismos, como de acromegalia en los gatos [4].

No es descabellado creer que los factores desencadenantes en el desarrollo de los adenomas hipofisarios puedan ser similares a los compuestos que causan adenomas de la tiroides [3]. A nivel celular, el exceso de GH causa la sobre-expresión del gen de la ciclina B2 (*ccnb2*) [5]. Sistémicamente, esta regulación al alza de la ciclina B2 conduce a la producción elevada de insulina, aumento de la falta de sensibilidad de los receptores a ésta y el deterioro de la actividad quinasa de la insulina [6].

En un estudio reciente realizado en el Reino Unido, 59 de 184 gatos con diabetes mellitus tenían el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) en valores fuertemente sugerentes de acromegalia [4], advirtiendo que muchos casos de diabetes pueden ser atribuidos a los adenomas hipofisarios más que a la deposición de amiloide pancreático o la resistencia a la insulina debido a la deformación de la unión insulina-receptor a nivel sistémico.

Independientemente de los factores desencadenantes subyacentes, los adenomas hipofisarios parecen hipersecretar GH de forma consistente, prolactina y/o TSH, en forma pulsátil con aumento de la amplitud, la frecuencia y la duración de la secreción [9]. Esta "plurihormonalidad" parece ser una característica en al menos algunos casos felinos [10].

Los signos clínicos

La IGF-1 tiene un fuerte efecto anabólico, y se puede atribuir como el principal instigador de los signos clínicos en el gato. La acromegalia felina es una enfermedad que parece ocurrir de forma más común en gatos de pelo corto, mayores (8-14 años) y parece ser más común en los machos [11]. Los signos clínicos de una diabetes mellitus (DM) no controlada son a menudo los primeros síntomas detectados en los gatos; por lo tanto, la

polidipsia, la poliuria y la polifagia, son los signos de presentación más frecuente. La hipertensión es un hallazgo irregular [12]. La organomegalia abdominal, el estridor respiratorio, los rasgos faciales anchos, el aumento de peso neto en los gatos con DM no controlados es una señal clave de la acromegalia (la mayoría de los gatos diabéticos suelen perder peso). La organomegalia, incluyendo la renomegalia, la hepatomegalia, y el aumento de tamaño de los órganos endocrinos también se observa [13].

Algunos gatos muestran el clásico crecimiento de las extremidades, el incremento del tamaño del cuerpo, la mandíbula, la lengua y la frente que, también, es característico de la acromegalia en las personas. Algunas de las manifestaciones más llamativas se producen en el sistema músculo-esquelético e incluyen un aumento de la masa muscular y el crecimiento de las patas, la barbilla, y el cráneo. Las anomalías cardiovasculares como la cardiomegalia (radiográfica y ecocardiográfica), soplos sistólicos, y la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva se desarrollan más tarde en el curso de esta enfermedad. El agrandamiento auricular puede ocurrir, así como el engrosamiento del septo interventricular generalizado o focal o la hipertrofia de la pared libre ventricular izquierda con adelgazamiento hacia la zona del ápice. Del mismo modo, la disfunción diastólica, el movimiento sistólico anterior de la válvula mitral (SAM), la insuficiencia de la válvula mitral y el aumento de la velocidad de salida del ventrículo izquierdo, el contraste ecográfico espontáneo, y la presencia de un patrón restrictivo del flujo venoso pulmonar han sido, todos ellos, descritos en la literatura veterinaria [4].

La azotemia también se desarrolla en cerca del 50% de los gatos acromegálicos aunque de forma tardía, debido a un engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular, el engrosamiento de la cápsula de Bowman, la fibrosis periglomerular y el cambio hidrópico con la degeneración y la regeneración epitelial de los túbulos [4].

Los signos neurológicos de la acromegalia en los seres humanos no se detectan generalmente en gatos con acromegalia.

La alteración de la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina resultan en la DM que se observa en todos los gatos con acromegalia. La medición de insulina endógena revela un aumento dramático en las concentraciones de insulina en suero. A pesar de la resistencia a la insulina y la hiperglucemia severa, la cetosis es rara. La acromegalia felina se debe sospechar en cualquier gato diabético que sufra de resistencia a la insulina grave (> 20 U / gato / día). La hipercolesterolemia y aumentos leves de las enzimas hepáticas se atribuyen al estado diabético. La hiperfosfatemia sin azotemia también es un hallazgo clínico-patológico común. El análisis de orina suele no contener alteraciones salvo si existe proteinuria persistente.

Los resultados macroscópicos de la necropsia en gatos acromegálicos pueden incluir una gran masa pituitaria expansiva, miocardiopatía hipertrófica con marcada hipertrofia ventricular izquierda y septal (en casos tempranos) o miocardiopatía dilatada (en casos tardíos), hepatomegalia, renomegalia, artrosis, discoespondilosis vertebral lumbar, agrandamiento moderado de las glándulas paratiroides, hiperplasia adrenal, y el crecimiento difuso del páncreas con hiperplasia nodular multifocal. El examen histopatológico de las glándulas endocrinas revela adenomas acidófilos en la hipófisis; hiperplasia adenomatosa de

la glándula tiroides; y la hiperplasia nodular de las cortezas adrenales, glándulas paratiroides y páncreas.

Diagnóstico

La acromegalia felina se desarrolla en meses, a veces años. Aunque se han reportado gatos acromegálicos no diabéticos, los gatos con DM y dificultades para ser controlados son un signo consistente de acromegalia [14]. Los niveles de glucosa en sangre no son consistentemente diferentes entre los gatos diabéticos acromegálicos y gatos diabéticos no acromegálicos, aunque en algunos casos con acromegalia requieren hasta 150 UI de insulina diaria para el control glucémico [2].

El diagnóstico se basa en los signos clínicos sospechosos de poliuria, polidipsia, polifagia, aumento de peso, estridor respiratorio superior, características faciales, prognatismo, organomegalia, extremidades deformadas y signos neurológicos, en presencia de hiperglucemia, hiperproteinemia y fructosamina elevada, asociados a niveles de GH y IGF-1 aumentados.

Los TAC con contraste y las RM han demostrado ser útiles, pero los falsos negativos se han documentado y la diferenciación de los diferentes tipos de anomalías de la pituitaria no es posible sin la exploración quirúrgica o post mortem [14].

Tratamiento

La terapia médica en personas incluye el uso de agonistas de la dopamina, como la bromocriptina, y el análogo de la somatostatina, el octreótido. El tratamiento con octreótido no ha tenido éxito en los gatos con acromegalia. La falta de eficacia de los análogos de la somatostatina de acción prolongada puede ser resultado de un efecto especie-específico en el tejido diana [15].

La radioterapia ofrece, probablemente, la mayor oportunidad de éxito con bajas tasas de morbi-mortalidad en el tratamiento de estos casos. Los protocolos más recomendados incluyen una dosis de radiación total que va desde 45 hasta 54 Gray (Gy) administrándose en 5 dosis diarias de 2,7 o 3,0 Gy fraccionadas por semana, durante 4 semanas [16]. Las desventajas de este tratamiento incluyen el lento ritmo de reducción del tumor (> 3 años), la aparición de hipopituitarismo, el posible daño a los nervios craneales y ópticos, así como las lesiones por radiación al hipotálamo. La resolución o mejoría de la diabetes mellitus y los signos neurológicos se han observado en gatos sometidos a una variedad de protocolos de radioterapia con tasas de supervivencia de 1-2 años después de la radiación [17].

La hipofisectomía transesfenoidal se ha descrito en un gato con acromegalia y diabetes mellitus [18] y en siete gatos con síndrome de Cushing [19] [20]. Con el gato que tenía diabetes concurrente, el requerimiento de insulina se redujo en un 95% en la primera semana después de la hipofisectomía. El procedimiento quirúrgico requiere de mucha experiencia, pero este procedimiento ofrece el único método antemortem de diagnóstico definitivo de esta enfermedad.

La crioterapia se ha utilizado experimentalmente en un número de gatos con un éxito moderado. Más casos deben ser evaluados con el fin de proporcionar recomendaciones fiables para este procedimiento [21].

El pronóstico a corto plazo en los gatos con acromegalia no tratada es de aceptable a bueno. La resistencia a la insulina se controla, generalmente, de manera satisfactoria mediante el uso de grandes dosis de insulina dividida en varias dosis diarias, por ejemplo, con el uso de insulina glargina. La enfermedad cardíaca leve puede tratarse con diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (por ejemplo, benazepril o telmisartán).

Sin embargo, el pronóstico a largo plazo es relativamente pobre, y la mayoría de los gatos mueren de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica, o signos de una expansión de una masa pituitaria. El pronóstico a largo plazo puede mejorar con un diagnóstico y tratamiento precoz.

Referencias

1. Niessen, S (2010) Feline acromegaly: An essential differential diagnosis for the difficult diabetic. *JFMS* **12**:15-23
2. Niessen, SJM & Church, DB (2010) In August, JR (Ed): Consultations in feline internal medicine. Vol 6. Elsevier Saunders, Philadelphia. pp:304
4. Niessen, SJ *et al* (2007) Feline acromegaly: an underdiagnosed endocrinopathy? *J VetIntMed* **21**:899-905
5. De Martino, I *et al* (2009) Fusco A proteins upregulate CCNB2 gene in mouse and human pituitary adenomas. *Cancer Res* **69**:1844-1850
6. Dominici, FP *et al* (2005) Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signalling on the modulation of insulin sensitivity. *GrowthHorm IGF Res* **15**:324-336
9. Barkan, AL *et al* (1989) Increased growth hormone pulse frequency in acromegaly. *J ClinEndocrinolMetab* **69**:1225-1233
10. Meij, BP *et al* (2004) Somatotroph and corticotroph pituitary adenoma (double adenoma) in a cat with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *J CompPathol* **130**:209-215
11. Gunn-Moore, D (2005) Feline endocrinopathies. *Vet Clin North Am Small AnimPract* **35**:171
12. Feldman, EC & Nelson, RW (2004) Disorders of growth hormone. In Feldman, EC & Nelson, RW (Eds). Canine and feline endocrinology and reproduction. 3rd edn. WB Saunders, Missouri. pp:69
13. Hurty, CA & Flatland, B (2005) Feline acromegaly: a review of the syndrome. *J Am AnimHospAssoc* **41**:292-297
14. Peterson, ME *et al* (1990) Acromegaly in 14 cats. *J VetInternMed* **4**:192-201
15. Feldman, EC & Nelson, RW (2004) Disorders of growth hormone. In Feldman, EC & Nelson, RW (Eds): Canine and feline endocrinology and reproduction. 3rd Edn. Saunders, St Louis. pp:69
16. Mayer, MN *et al* (2006) Outcomes of pituitary tumour irradiation in cats. *J VetInternMed* **20**:1151
17. Brearley, MJ *et al* (2006) Coarse fractionated radiation therapy for pituitary tumours in cats: a retrospective study of 12 cases. *VetCompOncol* **4**:209-217
18. Meij, M *et al* (2010) Successful treatment of acromegaly in a diabetic cat with transsphenoidalhypophysectomy. *JFMS* **12**:406-410

Hiperaldosteronismo o Síndrome de Conn:

Introducción:

El síndrome de Conn (hiperaldoesteronismo primario - PHA) es un trastorno hormonal raro de gatos que se caracteriza por un exceso de producción de aldosterona.

El PHA es el resultado de la hiperplasia o neoplasia de la glándula adrenal (a menudo carcinomas adrenocorticales) que resulta en la interrupción de la homeostasis normal del sodio mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona o RAAS [1]. En la última década, una serie de casos en gatos han sido reportados aumentando la conciencia del PHA como causa de hipertensión e hipopotasemia, con la posibilidad de complicaciones añadidas al exceso de otros esteroides adrenales [2]. El primer caso, reportado en 1983, era un gato de pelo corto de 17 años de edad con polimiopatía hipocalémica [3].

En los gatos, la neoplasia adrenal unilateral (adenomas o carcinomas adrenocorticales) es el causa descrita más común [4]. Esta enfermedad, al producirse en gatos mayores, se puede enmascarar con un hipertiroidismo concomitante y/o con una enfermedad renal crónica. Se han descrito casos de diabetes mellitus y PHA concurrente, así como casos con síndrome de Cushing y PHA [5].

Algunos casos de PHA no neoplásico también se han reportado en gatos con enfermedad renal existente, proporcionando evidencia felina de la hiperplasia suprarrenal bilateral que también sufren los seres humanos [6]. La histopatología de los riñones en la necropsia reveló esclerosis arteriolar hialina, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Signos clínicos

No parece haber ninguna raza o género predispuesto a esta enfermedad. Esta enfermedad se presenta comúnmente en gatos de edad avanzada (mayor de 10 años).

Los signos clásicos asociados al PHA son debidos a la retención de sodio (que causa la hipertensión) y a la pérdida de potasio (que causa debilidad). Los síntomas más comunes son ventroflexión cervical, dificultad respiratoria, inapetencia, pérdida de peso, poliuria y polidipsia y la aparición de ceguera (debido a la hipertensión) [7]. Los gatos se presentan con hipertensión sistémica, debilidad muscular por hipopotasemia y poliuria. Las manifestaciones clínicas clásicas del PHA son letargo, debilidad, hipernatremia leve, hipopotasemia severa (generalmente $<3,0$ mEq / L), y la hipertensión sistémica. Puede ocurrir encefalopatía hipertensiva en algunos casos.

La glándula adrenal contralateral debe ser normal en tamaño y forma en la ecografía abdominal. La determinación de un aumento de las concentraciones de aldosterona en plasma antes y después de la administración de ACTH se utiliza para confirmar el diagnóstico. El tratamiento es la extirpación del tumor adrenal [8].

El hiperprogesteronismo concurrente también ha sido documentado, resultando en signos clínicos similares a la hipercortisolemia o a la diabetes mellitus secundaria como: poliuria, polidipsia, pelaje pobre, seborrea, piel delgada y frágil y abdomen péndulo.

Diagnóstico

La actividad creatinina quinasa (CK) sérica aumentada refleja miopatía hipocalémica. La densidad de la orina suele ser baja (< 1.040). El diagnóstico presuntivo se basa en encontrar hipopotasemia persistente a pesar de la suplementación con altas dosis de potasio y la hipertensión intratable en un gato de edad avanzada. El hallazgo de una masa adrenal en la

ecografía y el aumento de las concentraciones séricas de aldosterona ayudan a confirmar el diagnóstico [9].

La relación de la concentración plasmática de aldosterona en referencia a la actividad de la renina plasmática (ratio renina:aldosterona) es actualmente la mejor prueba de detección para el hiperaldosteronismo primario felino [10] (rations >3:1 son sugerentes de diagnóstico). La actividad de renina en plasma (PRA) se puede evaluar sobre la base de un ensayo *in vitro* para determinar los niveles de angiotensina I. Los resultados, sin embargo, han sido equívocos en los gatos donde se testó [11]. Los pacientes pueden presentarse con enfermedad renal ya que el hiperaldosteronismo puede conducir a la esclerosis glomerular, atrofia tubular, esclerosis arteriolar hialina y fibrosis intersticial [12].

Diagnóstico diferencial

- **Feocromocitoma** (tumor de la médula adrenal que produce cantidades excesivas de adrenalina y noradrenalina) también puede causar hipertensión en un gato de edad avanzada y estar asociado con una masa adrenal. La acromegalia también es causa de azotemia, de hipertensión y de diabetes mellitus.

Otras causas de la hipertensión incluyen la **enfermedad renal crónica** y el **hipertiroidismo**.

Tratamiento

La solución de **gluconato de potasio**, comprimidos o en polvos en dosis de 2-6 mmol por vía oral cada 12 horas. Cloruro de potasio IV se utiliza en los casos más graves.

Amlodipino (bloqueantes de los canales del calcio) dado a dosis de 0,625 a 1,25 mg / gato PO cada 24h.

Trilostano – Se ha postulado como tratamiento posible aunque faltan estudios.

Adrenalectomía - Alta mortalidad con la que se relaciona tras la operación, pero puede ser curativa en algunos casos.

Espironolactona - Manejo de la hipertensión asociada y de la hipocalcemia al antagonizar los efectos de la aldosterona.

Bibliografía PHA:

1. Schulman RL. (2010) Feline primary hyperaldosteronism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **40(2)**:353-359
2. Refsal, KR & Harvey, AM (2010) Primary hyperaldosteronism. In August, JR (Ed) : Consultations in feline internal medicine. Elsevier Saunders, Philadelphia. pp:254
3. Eger, C, Robinson, W & Huxtable, C (1983) Primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome) in a cat: a case report and review of comparative aspects. *J Small Anim Pract* **24**:293
4. Ash, RA Harvey, AM & Tasker, S (2005) Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. *JFMS* **7**:173
5. Flood, SM *et al* (1999) Primary hyperaldosteronism in two cats. *J Am Anim Hosp Assoc* **35**: 411

A large rectangular area containing 25 horizontal lines, intended for handwritten notes or answers. The lines are evenly spaced and extend across most of the page width.

CIAC
PECIA

PAÑC
IIMAL