

Hipertiroidismo felino.

Introducción:

El hipertiroidismo es el trastorno endocrino más común de los gatos mayores y afecta a la glándula tiroides, se caracteriza clásicamente por una concentración sérica de tiroxina total elevada (T4t) por encima del rango de referencia de 20 - 40 nmol/L. Desde finales de 1970, ha habido un aumento significativo de la prevalencia de esta enfermedad, que se asemeja al bocio nodular tóxico de los seres humanos de edad avanzada en áreas con deficiencia de yodo [1].

Causa

El contenido de yodo de la dieta ha sido sugerido como un factor etiológico probable en el hipertiroidismo felino (dietas a base de pescado en particular) [2]. Las disparidades en el contenido de yodo de las dietas comerciales parecen exacerbar el problema, sobre todo si los gatos consumen dietas, *a priori*, deficientes en yodo y tras un tiempo son alimentados con dietas con yodo excesivo [3]. Los niveles de yodo que se recomiendan actualmente en la dieta felina por la AAFCO es un nivel de 0,35 mg de yodo/kg (de materia seca) en los piensos secos [4]. Las dietas de yodo-restringido para gatos geriátricos se han demostrado útiles para corregir el hipertiroidismo felino en estudios a corto plazo [5].

Es raro ver hipertiroidismo en gatos menores de 10 años de edad, y se asocia comúnmente con el adenoma benigno o la hiperplasia adenomatosa presente en uno o ambos lóbulos de la glándula tiroides. Menos del 2% de los casos se producen como resultado de un carcinoma de tiroides funcional [6].

Los estudios epidemiológicos extensos de las últimas dos décadas han revelado que ciertos factores parecen contribuir al hipertiroidismo:

Edad - la mayoría de los casos ocurren en gatos de más de 10 años de edad.

Disparidades dramáticas en las concentraciones de yodo en los alimentos enlatados felinos [7]

Compuestos bociogénicos - principalmente en los alimentos comerciales [8], productos de limpieza, y los insecticidas tópicos [9]

La combinación de la exposición a bociogénicos junto con la persistencia de estos en el tiempo, a menudo años, parece ser el agente etiológico principal de esta enfermedad en los gatos. La patogénesis de hipertiroidismo, especialmente debido a adenomas de la tiroides, es compleja y no del todo clara, pero factores como el contenido de yodo en la dieta, la tiroiditis autoinmune y tiroiditis linfocitaria han sido refutados o no han podido explicar completamente la presencia del tejido tiroideo hiperfuncional.

Patofisiología:

La patogénesis de hipertiroidismo felino todavía no está clara del todo, pero se están haciendo muchos avances en este campo de la endocrinología veterinaria.

La glándula tiroidea normal contiene subpoblaciones de células foliculares con un potencial constitutivamente alto de crecimiento. En una glándula tiroidea destinada a convertirse en bocio, una fracción de estas células puede replicarse de manera autónoma [22]. Una vez que estas células se dividen rápidamente y están presentes en cantidades suficientes, pueden crecer en ausencia de cualquier estímulo extra-tiroideo. El desarrollo de adenomas foliculares puede ser el resultado del crecimiento preferencial de los clones de células con una sensibilidad reducida a un factor(es) que inhiba su crecimiento.

Una característica notable de hipertiroidismo felino es que la afectación de ambos lóbulos se produce en aproximadamente el 70% de los casos. Debido a que no existe conexión física entre los lóbulos tiroideos felinos, los investigadores han postulado que los factores circulantes (por ejemplo, inmunoglobulinas), factores nutricionales (por ejemplo, isoflavonas, o yodo), o factores ambientales (por ejemplo, toxinas tales como los Bifenilos policlorados, PCB) puede interactuar para causar patología tiroidea en gatos [22].

En todos los estudios realizados con células provenientes de tiroideas adenomatosas funcionales, las respuestas celulares individuales son heterogéneas dentro de ambos lóbulos de la glándula. Esta activación progresiva de todas las células adenomatosas permite a la tiroidea adaptar su actividad de una manera "económica" a las demandas cambiantes del organismo [23].

Normalmente en las células tiroideas, el receptor de TSH (TSHr) interactúa con una proteína G heterotrimérica, que tiene tres subunidades, α , β y γ . Cuando la TSH se une a su receptor, el TSHr, éste se activa y se unirá a la proteína G, generando a su vez la activación de la misma. Las proteínas G pueden ser estimulantes (G_s) o inhibitoras (G_i) con respecto a la actividad de la enzima adenilato ciclasa. En otras palabras, si un receptor activado se une a una G_s , aumentará la concentración de la adenilato ciclasa, mientras que si el receptor se une a una G_i , la actividad enzimática disminuirá. Cuando la actividad de la adenilato ciclasa se ve incrementada se produce una activación de la mitogénesis y la producción de hormonas. (Ver imagen 1)

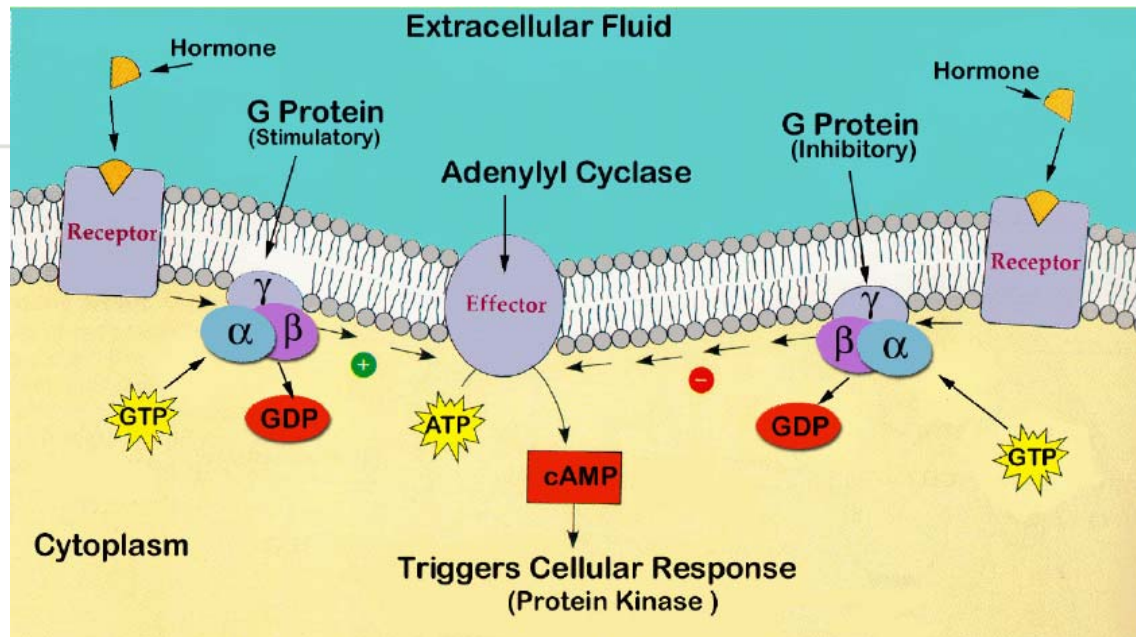


Ilustración 1 Proteína G y Adenilato ciclasa

Los estudios en gatos hipertiroides han demostrado la presencia de una mutación en el gen de la subunidad- α de la proteína Gs, lo que sugiere que las mutaciones en este gen podrían desempeñar un papel en la etiopatogenia de esta enfermedad [24]. Dos informes recientes han demostrado que en el tejido de los gatos hipertiroides se había reducido la cantidad de proteínas Gi. Estos resultados pueden indicar que las Gis normalmente puede desempeñar un papel en la inhibición del crecimiento y en la diferenciación de las glándulas tiroideas felinas. Así la disminución de cantidades de Gi podría conducir al crecimiento celular y al hipertiroidismo. Un estudio posterior demostró que el subtipo $G_{i\alpha 2}$ había sido suprimida en adenomas felinos [25].

Parece probable que, independientemente del factor biogénico desencadenante, el hipertiroidismo en gatos es el resultado de alguna anomalía en la regulación de la producción de la hormona TSH, con una sobreestimulación resultante de la actividad de la adenilato ciclasa. La hipersecreción de TSH podría ser una consecuencia directa del aumento de la actividad de las proteínas G estimulantes (Gs). Esto conduce a la hiperestimulación crónica de los receptores de TSH, resultando en la hipersecreción a largo plazo de hormonas tiroideas en el torrente sanguíneo.

Signos clínicos

El hipertiroidismo afecta a los gatos mayores con más frecuencia, aunque se ve de vez en cuando en gatos jóvenes. Están descritos casos de tan sólo 4 años de edad. Los signos clínicos incluyen pérdida de peso, aumento de la actividad, polifagia, vómitos o diarrea, aumento de la vocalización, polidipsia y poliuria.

Mucho se ha escrito acerca de hipertiroidismo como causa de hipertensión, enfermedad renal crónica y disfunción cardíaca. Sin embargo, es muy difícil hacer una revisión crítica de la literatura publicada, ya que muchos gatos con hipertiroidismo tienen enfermedad renal y cardíaca concurrente que puede o no tener una relación causal con su endocrinopatía.

Está bien establecido que el hipertiroidismo se asocia con mayores tasas de filtración glomerular (TFG) en gatos, y que la TFG disminuye después del tratamiento del hipertiroidismo. Aunque el mecanismo exacto no se conoce, es probable que el aumento del gasto cardíaco y la disminución de la resistencia vascular periférica asociada con hipertiroidismo cause el aumento de la TFG al aumentar el flujo plasmático renal [11].

El hipertiroidismo, en sí, rara vez es una causa de hipertensión sintomática; dicho de otra manera, la mayoría de los gatos con hipertensión e hipertiroidismo tienen hipertensión persistente después de que su enfermedad tiroidea haya sido controlada. En cuanto a la enfermedad cardíaca el tema es bastante diferente, ya que no hay duda de que el hipertiroidismo induce a un estado de gasto cardíaco elevado, lo que a su vez puede dar lugar a daños directos e indirectos al miocardio y, eventualmente, provocar signos de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF).

Los gatos que desarrollaron CHF como resultado de una tirotoxicosis tienen una imagen ecocardiográfica característica, con aspectos tanto de miocardiopatía hipertrófica como de dilatada. En otras palabras, tienen una dilatación biauricular, hipertrofia ventricular izquierda con obvia dilatación de la cámara ventricular y con una contractilidad variable (a veces con una fracción de acortamiento reducida) [12].

Diagnóstico

El diagnóstico de hipertiroidismo felino por lo general requiere de la combinación de una detallada historia clínica, un examen físico completo y la confirmación de la enfermedad a través de pruebas de laboratorio. El historial médico debe tener en cuenta los cambios en la actividad, la conducta o la apariencia del gato, que serán sugestivos de hipertiroidismo. El hipertiroidismo es comúnmente diagnosticado por la presencia de un nivel elevado de T4t en sangre. Sin embargo, los gatos con hipertiroidismo pueden tener concentraciones normales de T4t, hematocritos normales, así como concentraciones séricas normales de creatinina a pesar de la presencia de una enfermedad subyacente que afecte a estos parámetros [13].

Las enfermedades del corazón y a las alteraciones cardíacas son también bastante comunes en los gatos con hipertiroidismo. Estos cambios incluyen taquicardia, murmullos, latidos prematuros o ritmos de galope. Estos resultados se atribuyen generalmente al estado de alto rendimiento cardíaco causado por el exceso de hormona tiroidea en el músculo cardíaco, así como sus efectos sobre el sistema nervioso simpático

Las pruebas específicas para el hipertiroidismo son:

Palpación manual Tiroides es importante en la detección de anomalías de la glándula tiroides.

Niveles de tiroxina total (T4) y triyodotironina (T3) - la **T4 total** es la primera prueba para evaluar la función tiroidea. En la mayoría de los gatos con hipertiroidismo, estos niveles serán superiores a lo normal. Los valores de T4t pueden caer dentro de los rangos normales de referencia en el hipertiroidismo temprano, o cuando sea concurrente con una enfermedad no tiroidea ("síndrome eutiroideo enfermo). En las pruebas "en clínica" de T4t se ha demostrado

que pueden ser inexactas para la medición de T4t real en los gatos. La T4 libre puede ser útil en el diagnóstico de hipertiroidismo en un paciente con T4t normal, junto con signos clínicos sugestivos de hipertiroidismo. Cabe señalar que la enfermedad no tiroidea puede (en <1% de los gatos) causar la elevación artificial de T4 dando como resultado un diagnóstico erróneo.

Prueba de estimulación con hormona liberadora de tirotrópica (TRH) - tiene una buena precisión, pero hay un 50% de probabilidades de generar malestar transitorio durante la prueba.

Prueba de supresión de T3 - una prueba relativamente fácil de realizar, pero tiene una zona gris en la que no está claro si el resultado significa hipertiroidismo o no.

Determinación de TSH - intentos de medir TSH felina en gatos hipertiroides utilizando ensayos de TSH canina disponibles en el mercado no han demostrado la sensibilidad necesaria para distinguir claramente entre las concentraciones bajas y normales.

Radioisótopos de exploración de exploración / tecnecio - requiere una instalación y personal capaz de realizar e interpretar la radio-absorción. Estas pruebas han llevado a la revelación de que el 20-25% de los gatos con hipertiroidismo tienen tejido ectópico tiroideo, que además es funcional, situado en otro lugar (a menudo intratorácico) y por lo tanto es recomendable una investigación completa antes de la cirugía (Tireidectomía).

Tratamiento

Debido a un declive irreversible de la función renal que se produce en muchos casos durante el tratamiento de esta endocrinopatía, puede ser prudente evaluarla antes y después de la corrección del estado hipertiroides. Es importante recordar que existe, también, evidencia que sugiere que los gatos hipertiroides con urea y creatinina normal y con dens. Urin.> 1.035 tienen un mayor riesgo a desarrollar azotemia después de un tratamiento para el hipertiroidismo [14].

La determinación de la TFG pretratamiento se postula como un predictor de la enfermedad renal post-tratamiento. Existe un estudio que detalla que un TFG pretratamiento de <2,25 ml/kg/min fue 100% sensible y un 78% de específico para la enfermedad renal post-tratamiento. Sin embargo, ninguno de estos predictores han sido investigados a fondo y, por lo tanto lo mejor es manejar cada caso de forma individual [15].

Hay numerosos tratamientos médicos para la gestión del hipertiroidismo en gatos:

Carbimazol - tratamiento oral popular en Australia y Canadá. Metabolito activo de metimazol, con menos efectos secundarios reportados, seguramente porque se ha usado menos. (5 mg de Carbimazol son equivalentes a 3 de Metimazol)

Metimazol - tratamiento oral popular en los Estados Unidos y Europa para el tratamiento oral de hipertiroidismo.

Ipodato - una opción medicación oral en gatos intolerantes de metimazol o carbimazol. Este fármaco puede ser beneficioso para el tratamiento agudo de la tirotoxicosis en algunos gatos, pero no es adecuado para la gestión a largo plazo [16].

Radioterapia - La terapia con yodo radiactivo (I131) sigue siendo la mejor opción para los pacientes en los que la administración oral no tendría éxito [17].

Tiroidectomía - un procedimiento quirúrgico eficaz en la mayoría de los gatos, pero técnicamente exigente.

Inyección percutánea de etanol intratiroideo - principalmente para el hipertiroidismo unilateral, alta habilidad requerida, no se recomienda.

Ablación térmica percutánea intratiroideo - tratamiento eficaz a corto plazo, un procedimiento experimental sólo.

Los suplementos de hierbas - *Thyroidinum* se ha demostrado útil para resolver los signos clínicos en tres de los cuatro casos tratados [18].

Dado que el tratamiento del hipertiroidismo tiene el potencial de revelar la enfermedad renal crónica preexistente y crear hipotiroidismo iatrogénico, la terapia médica siempre debe administrarse en animales con posible compromiso renal, antes de realizar ninguna terapia permanente (Cirugía o Yodo radioactivo).

Si se produce un empeoramiento de la enfermedad renal tras el tratamiento médico del hipertiroidismo, el hipertiroidismo debe ser tratado o controlado con metimazol para llevar la T4t en el rango de 5 - 6 ug/dL o al nivel más bajo alcanzable que detenga la pérdida de peso y no cause deterioro de la azotemia [19] [20].

Cuando el estado eutiroides es conseguido con la quimioterapia, la cirugía o la radioterapia, se deben realizar análisis de sangre trimestrales de la T4t durante el resto de la vida del gato [21].

Bibliografía:

1. Edinboro CH *et al* (2010) Feline hyperthyroidism: potential relationship with iodine supplement requirements of commercial cat foods. *J Feline Med Surg* **12(9)**:672-679
2. Mumma, RO *et al* (1986) Toxic and protective constituents in pet foods. *Am J Vet Res* **47**:1633-1637
3. Edinboro CH *et al* (2013) Iodine concentration in commercial cat foods from three regions of the USA, 2008-2009. *J Feline Med Surg* **15(8)**:717-724
4. Wedekind KJ *et al* (2010) The feline iodine requirement is lower than the 2006 NRC recommended allowance. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* **94(4)**:527-539
5. Van der Kooij M *et al* (2013) Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *J Feline Med Surg* **16(6)**:491-498
6. Martin, KM *et al* (2000) Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc* **217**:853-856
7. Edinboro CH *et al* (2013) Iodine concentration in commercial cat foods from three regions of the USA, 2008-2009. *J Feline Med Surg* Feb 25

8. Peterson M (2012) Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *J Feline Med Surg* **14(11)**:804-818
9. August, JR (2006) Consultations in feline internal medicine. Vol 5. Elsevier Saunders, USA. pp:211-212
10. Williams TL *et al* (2010) Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med* **24(4)**:863-869
11. Bradley, SE *et al* (1974) The thyroid and the kidney. *Kidney Int* **6**:346
12. Malik R (1995) Feline hyperthyroidism -- an opinionated perspective *The Veterinarian*
13. Graves TK (2011) When normal is abnormal: keys to laboratory diagnosis of hidden endocrine disease. *Top Companion Anim Med* **26(2)**:45-51
14. Williams TL *et al* (2010) Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* **24(5)**:1086-1092
15. Riensche MR, *et al.* (2008) An investigation of predictors of renal insufficiency following treatment of hyperthyroidism in cats. *J Fel Med Surg.* **10**:2: 160-166
16. Gallagher, AE & Panciera, DL (2011) Efficacy of iopanoic acid for treatment of spontaneous hyperthyroidism in cats. *J Fel Med Surg* **13**:441-447
17. Van Hoek IM *et al* (2009) Effect of recombinant human thyroid stimulating hormone on serum thyroxin and thyroid scintigraphy in euthyroid cats. *JFMS* **11**:309-314
18. Chapman SF (2012) Homeopathic and integrative treatment for feline hyperthyroidism--four cases (2006-2010). *Homeopathy* **100(4)**:270-274
19. Williams TL *et al* (2010) Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* **24(5)**:1086-1092
20. Norsworthy, GD *et al* (2006) The feline patient. 3rd edition. Blackwell Publishing, Iowa, p:149
21. Higgs P & Hibbert A (2012) Managing hyperthyroidism in cats. *Vet Rec* **171(9)**:225-226
22. August, JR (2006) Consultations in feline internal medicine. Vol 5. Elsevier Saunders, USA pp:213-214
23. Ferguson, DC (1994) Pathogenesis of hyperthyroidism. In August, JR, editor: Consultations in feline internal medicine. Vol 2. Elsevier Saunders, Philadelphia. pp:133-142
24. Peeters, ME *et al* (2002) Feline thyroid adenomas are in part associated with mutations in the G_s alpha gene and not with polymorphisms found in the thyrotropin receptor. *Thyroid* **12(7)**:571-575
25. Hammer, B, Holt, DE & Ward, CE (2000) Altered expression of G proteins in thyroid gland adenomas obtained from hyperthyroid cats. *Am J Vet Res* **61**:874-879

