

## Medicina dei piccoli animali - Modulare di apprendimento a distanza

### Módulo: Endocrinologia I

#### Settimana 2

**Autor: Nick Bexfield BVetMed PhD DSAM DipECVIM-CA  
PGDipMEdSci PGCHE FHEA MRCVS**

**Experto: Francesca Del Baldo DVM, MRCVS, PhD,  
Dipl. ECVIM-CA (Internal medicine) EBVS**

Nota: Il copyright su queste note è di proprietà congiunta del relatore del corso e di Improve International Ltd e il materiale non deve essere copiato o distribuito senza previa autorizzazione di una delle parti. Improve International Ltd ha compiuto ogni sforzo per garantire che le informazioni contenute in queste note e in altro materiale didattico siano accurate, ma non può assumersi alcuna responsabilità per eventuali problemi derivanti da errori in esse contenuti.



+44 01793 759159



[enquiries@improveinternational.com](mailto:enquiries@improveinternational.com)



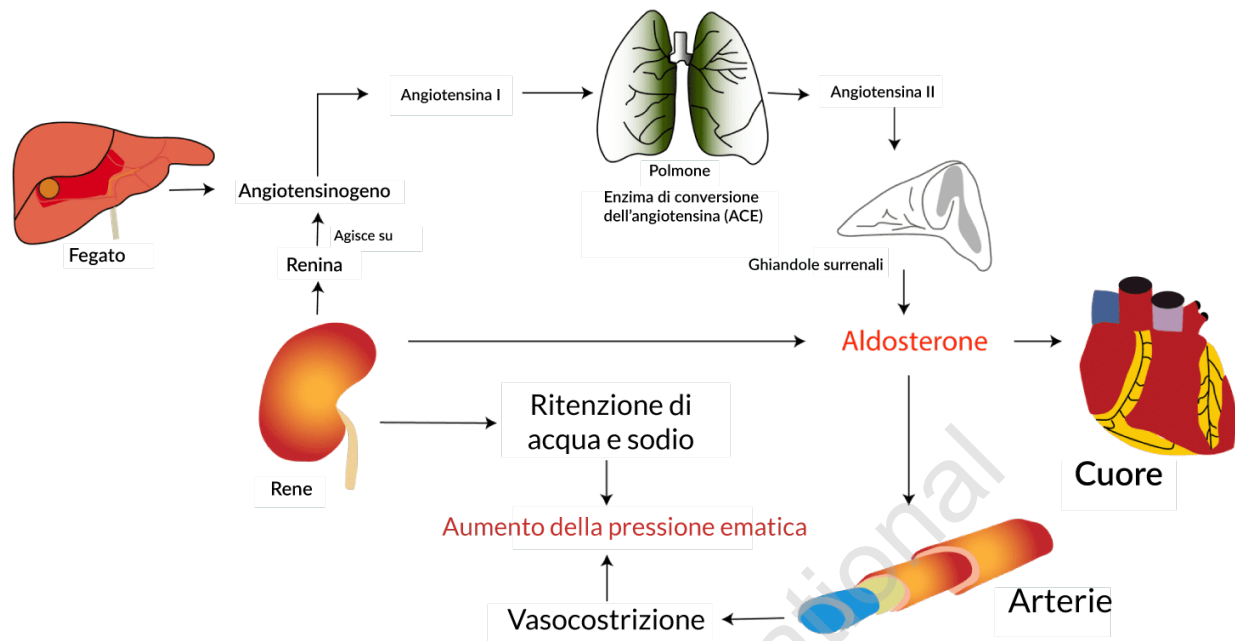
[www.improveinternational.com](http://www.improveinternational.com)

## Obiettivi di apprendimento

- Conoscere fisiopatologia dell'ipoadrenocorticismo canino.
- Conoscere il segnalamento e i segni clinici relativi alla condizione.
- Sapere come il segnalamento e i risultati dei test di laboratorio di routine possono essere utilizzati per fare la diagnosi.
- Descrivere il trattamento del paziente canino con ipoadrenocorticismo acuto.
- Conoscere in dettaglio la gestione cronica della malattia.
- Esaminare la fisiopatologia dell'ipertiroidismo felino.
- Riconoscere le caratteristiche cliniche della malattia.
- Essere in grado di interpretare i risultati degli esami di laboratorio di routine.
- Discutere il trattamento della malattia.
- Esaminare la fisiopatologia dell'ipotiroidismo canino.
- Riconoscere le caratteristiche cliniche della malattia.
- Essere in grado di interpretare i risultati degli esami di laboratorio di routine.
- Discutere il trattamento della malattia.

## Ipoadrenocorticism (malattia di Addison)

### Regolazione dei mineralocorticoidi



L'ipoadrenocorticism è causato da una carenza nella produzione di mineralcorticoidi e/o di glucocorticoidi. Può essere primario, derivante dalla distruzione immuno-mediata di più del 90% della corteccia surrenale (morbo di Addison) o secondario, derivante dalla carenza di ACTH in presenza di livelli normali di mineralcorticoidi (solitamente iatrogeno).

#### 1 Ipoadrenocorticism primario (morbo di Addison)

- carenza di glucocorticoidi (cortisolo) e carenza di mineralcorticoidi (aldosterone)
- si verifica con la perdita dell'85-90% della corteccia surrenale

Le cause includono:

- Atrofia idiopatica
  - probabilmente distruzione immunomediata
  - associata ad altre endocrinopatie
- Iatrogeno
  - farmaci: mitotano, trilostano
  - chirurgia: surrenalectomia bilaterale

#### 2. Ipoadrenocorticism secondario

- Carenza di ACTH
- Carenza unicamente di cortisolo (elettroliti normali)
- Raro

### 3. Ipadrenocorticismo iatrogeno

- Steroidi esogeni che provocano atrofia surrenalica (preparazioni orali, iniettabili, dermatologiche, otologiche o oftalmiche)
- Carenza unicamente di cortisolo

### Ipadrenocorticismo primario (morbo di Addison)

La malattia colpisce solitamente cani giovani/di mezza età e il 70% dei casi è di sesso femminile. L'età media è di 4-6 anni. Tre le razze con un aumentato rischio di ipoadrenocorticismo si annoverano:

- Barboncino standard\*
- Bearded Collie~
- Cane d'acqua portoghese\*
- Alano#
- Rottweiler#
- WHWT#
- Wheaten Terrier a pelo morbido#

\* Ereditarietà autosomica recessiva

# Sospettata una predisposizione genetica

~ Altamente ereditabile, ma l'esatto meccanismo non è stato determinato

### Segni clinici

La forma clinica più comune della malattia è quella cronica, con sintomatologia altalenante e con segni vaghi e non specifici. Pertanto, può essere difficile da riconoscere. Tuttavia, i pazienti possono anche presentarsi in "crisi" addisoniana acuta, caratterizzata marcata ipovolemia e iperazotemia. La forma cronica della malattia è solitamente aggravata da una condizione di stress, ad esempio l'ingresso in un canile. I segni possono includere anoressia, vomito, letargia, depressione, debolezza, brividi, perdita di peso, PU/PD, dolore addominale. L'ipoadrenocorticismo deve essere considerato tra le diagnosi differenziali in qualsiasi animale con sintomatologia altalenante, in particolare malattia/sanguinamento gastrointestinale intermittente. Gli animali possono spesso apparire normali tra una crisi e l'altra, specialmente dopo la fluidoterapia o la somministrazione di glucocorticoidi per via endovenosa.

I reperti dell'esame fisico possono essere irrilevanti o possono includere depressione, debolezza, disidratazione, bradicardia e polso debole. Le alterazioni dell'ECG sono rare e i proprietari potrebbero riportare segni intermittenti di emorragia gastrointestinale.

### Presentazione acuta

Si tratta di una vera emergenza medica che può essere fatale se non riconosciuta e trattata. I segni

clinici sono generalmente causati da shock ipovolemico, ma con il paradosso di una bradicardia relativa. Il paziente è solitamente collassato o estremamente debole e ipotermico con storia recente di vomito e/o diarrea. È spesso presente dolore addominale e la malattia può assomigliare clinicamente alla pancreatite. Possono essere presenti anomalie cardiache quando il potassio supera 7-8 mmol/l.

Reperti della visita clinica nella presentazione acuta:

|                    |     |
|--------------------|-----|
| Depressione        | 87% |
| Dimagrimento       | 82% |
| Debolezza          | 66% |
| Disidratazione     | 41% |
| Bradicardia        | 22% |
| Melena/ematochezia | 17% |

Le variazioni dei parametri ematici riflettono la mancanza di aldosterone, la mancanza di cortisolo e l'ipovolemia. La mancanza di aldosterone porta alla perdita renale di acqua (sodio e cloruro), alla ritenzione di ioni potassio e idrogeno e all'insufficienza pre-renale. La carenza di glucocorticoidi porta a una ridotta tolleranza allo stress, perdita di appetito, alterata gluconeogenesi e anemia normocromica normocitica.

Reperti classici all'esame biochimico:

Iperkalemia ( $\uparrow K^+$ )  
 Iponatremia ( $\downarrow Na^+$ )  
 Ipocloremia ( $\downarrow Cl^-$ )  
 Rapporto Na:K <23

Circa il 90% dei pazienti presenterà una di queste anomalie. **Il 10% dei casi non presenta le classiche alterazioni elettrolitiche**, e in alcuni di essi ci sarà ipoadrenocorticismo primario con carenza di mineralcorticoidi che si svilupperà nell'arco di settimane o mesi.

Iperazotemia ( $\uparrow$  dei parametri renali) ~61%

Ipercalcemia ~30%

Ipoglicemia ~27 %

### Ematologia

- Linfocitosi
- **Eosinofilia**
- Neutropenia
- Anemia (di solito conseguente a una emorragia GI)

### Esame delle urine

NOTA: con disidratazione e iperazotemia, ci si potrebbe aspettare un PS urinario elevato, ma ciò non accade sempre poiché il consumo cronico di sodio (washout) può ridurre la capacità di concentrazione dell'urina.

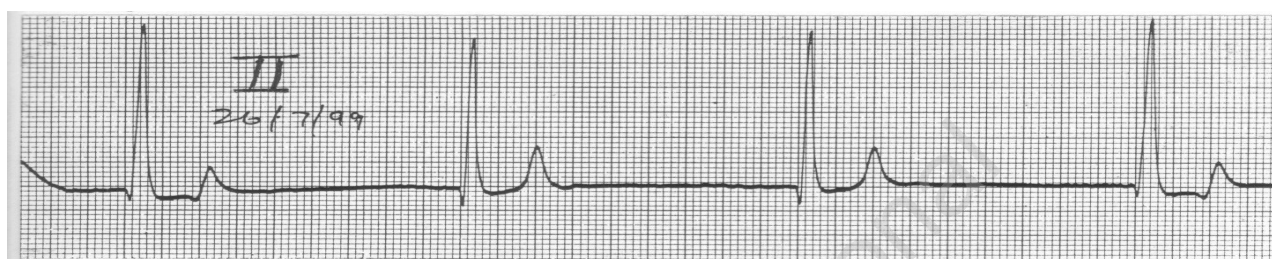
Le alterazioni dell'ECG sono principalmente conseguenti all'iperkaliemia, ma tali alterazioni possono essere assenti anche in animali con potassio molto alto:

> 5,5 mmol/l: aumento dell'altezza dell'onda T e accorciamento del Q-T

> 6,5 mmol/l: aumento della durata del QRS

> 7,0 mmol/l: onda P diminuita, intervallo PR prolungato

> 8,5 mmol/l: onde P assenti e grave bradicardia



**Le alterazioni radiografiche** di solito sono ascrivibili all'ipovolemia, come microcardia, riduzione del diametro dei vasi polmonari e della vena cava caudale, microepatia. Occasionalmente si può osservare una dilatazione esofagea dovuta a ipotonia muscolare.

### Diagnosi di ipoadrenocorticism

La diagnosi si basa sull'anamnesi e sulla visita clinica, oltre ai test diagnostici.

- Il **cortisolo basale** può essere utilizzato come test di screening per la diagnosi di ipoadrenocorticism, ovvero per escludere la presenza della malattia. Un valore >55nmol consente di escludere con relativa sicurezza l'ipoadrenocorticism, mentre un valore inferiore richiede un test di stimolazione con ACTH per confermare la diagnosi. I valori possono variare in base al laboratorio di riferimento e quindi è bene non attribuire loro un valore assoluto!
- La **stimolazione con ACTH** è il test più utile e può essere utilizzato anche per diagnosticare l'ipoadrenocorticism atipico (una forma che non presenta alterazioni elettrolitiche). Un cane con ipoadrenocorticism evidenzierà una risposta minima o nulla alla stimolazione con ACTH (cortisolo pre- e post-ACTH di solito <20 nmol/l).
- Aldosterone pre- e post-ACTH. Questo esame può essere utilizzato per identificare le cause primarie e secondarie di ipoadrenocorticism. Un cane con ipoadrenocorticism secondario avrà un aumento dell'aldosterone post-ACTH, ma un cane con malattia primaria non mostrerà alcuna risposta.
- L'ACTH endogeno sarà elevato nella malattia primaria e basso nella malattia secondaria o iatrogena.

## Trattamento della crisi addisoniana

1. Ripristino della volemia
2. Correzione dell'iperkaliemia
3. Inversione dell'iponatriemia
4. Apporto di glucocorticoidi e mineralcorticoidi
5. Correzione di eventuali aritmie pericolose per la vita

### 1. Ripristino della volemia

La volemia viene ripristinata mediante una fluidoterapia endovenosa aggressiva; la velocità di somministrazione deve essere regolata in base ai segni clinici. Il dosaggio dei liquidi da somministrare in bolo EV è riportato nella tabella precedente (sezione DKA). Si utilizza la soluzione fisiologica (0,9% NaCl) o la soluzione di Ringer lattato (Hartmann). Alcuni clinici potrebbero obiettare che la soluzione di Hartmann non è appropriata nel paziente addisoniano, poiché contiene potassio. Tuttavia, la quantità di potassio nel Ringer lattato è quasi insignificante se si confronta con il volume totale di liquido somministrato e se si considera che la fluidoterapia induce la diuresi di potassio. Pertanto, l'uso di Ringer lattato nel paziente iperkaliemico è più una preoccupazione teorica che pratica. Una conferma di ciò si osserva nei gatti con ostruzione uretrale. La soluzione di Hartmann ha anche l'ulteriore vantaggio di essere alcalinizzante, caratteristica favorevole nel paziente addisoniano con acidosi metabolica.

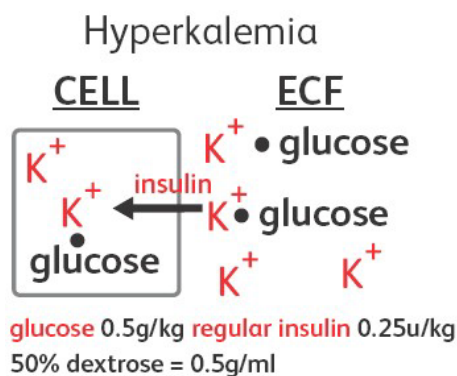
### 2. Correzione dell'iperkaliemia

L'iperkaliemia è pericolosa per la vita a causa degli effetti negativi sulle cellule del miocardio. Esistono diversi trattamenti che possono essere utilizzati nel paziente iperkaliemico.

La fluidoterapia per via endovenosa è molto efficace nel correggere l'iperkaliemia, poiché il ripristino della perfusione renale di solito comporta una drastica diminuzione del K<sup>+</sup>. Nella maggior parte dei pazienti, questo intervento potrebbe essere sufficiente a ridurre la kaliemia. Se invece l'iperkaliemia sta avendo effetti sul sistema cardiovascolare, manifestati dall'insorgenza di aritmie e dalla riduzione della gittata cardiaca, per ridurre la kaliemia è necessario ricorrere ad altri trattamenti:

- Calcio gluconato (soluzione al 10%, 0,5-1,0 ml/kg). Il calcio non abbassa direttamente il potassio ma è cardioprotettivo. Il calcio contrasta gli effetti dell'iperkaliemia sul Sistema di conduzione cardiaco ristabilendo il normale potenziale di membrana a riposo di -90 mV. Il calcio deve essere somministrato lentamente nell'arco di 10-20 minuti con monitoraggio elettrocardiografico o della frequenza cardiaca poiché il calcio stesso può essere cardiotossico.
- Bicarbonato di sodio (1-2 mmol/kg). Il bicarbonato di sodio si combina con gli ioni idrogeno nel liquido extracellulare. Ciò crea un gradiente che favorisce lo spostamento extracellulare degli ioni idrogeno in eccesso, al quale consegue un parallelo flusso di ioni potassio all'interno delle cellule.

- Glucosio (soluzione al 50%, 1,0 ml/kg) con o senza insulina regolare (0,25 U/kg). Lo spostamento intracellulare di glucosio indotto dall'insulina è accompagnato dal potassio, che si sposterà nella medesima direzione. Il glucosio può essere somministrato senza insulina (valutando la capacità secretiva di insulina endogena da parte del pancreas) o insieme all'insulina regolare. L'insulina regolare (cristallina) è molto solubile e prontamente disponibile. La somministrazione di insulina deve sempre essere associata a quella di glucosio, altrimenti si sviluppa ipoglicemia.



### 3. Correzione dell'iponatriemia

Di norma, la fluidoterapia per via endovenosa è sufficiente a ristabilire una normale concentrazione di sodio. E' necessario fare attenzione alla velocità con cui il sodio aumenta in quanto, se aumenta troppo velocemente, potrebbero insorgere segni neurologici. Tuttavia, tale evenienza si verifica raramente nella pratica clinica. La correzione dell'iponatriemia sarà favorita anche dalla terapia con mineralcorticoidi.

### 4. Somministrazione di glucocorticoidi e mineralcorticoidi

#### Fase acuta

Il metodo più efficace per correggere il deficit di glucocorticoidi è la somministrazione endovenosa di un glucocorticoide ad azione rapida. L'integrazione di mineralcorticoidi non è strettamente necessaria durante la crisi acuta, sebbene alcuni farmaci abbiano anche attività mineralcorticoide (come l'idrocortisone). Abbiamo a disposizione diverse sostanze glucocorticoidee per il trattamento della crisi addisoniana:

- Desametasone in dose singola di circa 0,2 mg/kg EV
- Idrocortisone (fosfato di sodio/succinato) 2-4 mg/kg EV q6h
- Idrocortisone (fosfato di sodio/succinato), soluzione a 1 mg/ml in infusione continua alla velocità di 0,5 mg/kg/h
- Metilprednisolone sodico 1-2 mg/kg EV
- Prednisolone 0,5 mg/kg PO

Il desametasone ha il vantaggio di non avere reattività crociata con il dosaggio del cortisolo durante



il test di stimolazione con ACTH, e quindi può essere utilizzato prima o durante questo test. Gli altri corticosteroidi presentano la suddetta reattività crociata e possono essere somministrati solo *dopo* l'esecuzione del test di stimolazione con ACTH.

### *Gestione a lungo termine con desossicortone pivalato (DOCP)*

Lo Zycortal® (desossicortone pivalato 25 mg/ml sospensione iniettabile a rilascio prolungato per cani) è un farmaco di recente registrazione per i cani affetti da ipoadrenocorticism. È un sostituto dei mineralcorticoidi, si somministra per via sottocutanea e non ha attività glucocorticoide pertanto, sarà necessario somministrare anche glucocorticoidi per via orale. Si rimanda alla scheda tecnica della specialità medicinale per il monitoraggio della terapia.

### **Dose iniziale e seconda dose**

Il DOCP viene somministrato alla dose iniziale di 2,2 mg/kg di peso corporeo. I segni clinici e gli elettroliti devono essere rivalutati dopo dieci giorni, quando la concentrazione plasmatica del farmaco raggiunge il picco. Se i segni clinici sono peggiorati o non si sono risolti, la dose di glucocorticoide deve essere aggiustata e/o devono essere prese in altre diagnosi differenziali all'origine dei segni clinici. Circa 25 giorni dopo la prima dose è necessario rivalutare il cane e misurare il rapporto Na/K.

Se il cane è clinicamente normale e ha un rapporto Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> normale (cioè da 27 a 32) al giorno 25, aggiustare la dose in base al rapporto Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> del giorno 10 usando le linee guida riportate dalla scheda tecnica.

- Se il cane è clinicamente normale e ha un rapporto Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> >32 al giorno 25, aggiustare la dose in base al rapporto Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> del giorno 10 secondo le linee guida riportate dalla scheda tecnica o ritardare la dose (vedere di seguito "Incremento dell'intervallo posologico").
- Se il cane non è clinicamente normale o se il rapporto Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> è anormale al giorno 25, aggiustare la dose di glucocorticoide o di DOCP (vedere "Dosi successive e gestione a lungo termine").

### **Incremento dell'intervallo posologico**

Se il cane è clinicamente normale e il rapporto Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> al giorno 25 è >32, è possibile incrementare l'intervallo posologico tra le somministrazioni. A seguire, valutare gli elettroliti ogni 5-9 giorni fino a quando il rapporto Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> è <32, quindi somministrare 2,2 mg/kg di DOCP.

### **Dosi successive e gestione a lungo termine**

Una volta determinati la dose ottimale e l'intervallo di somministrazione, mantenere lo stesso regime. Se il cane sviluppa sintomi clinici oppure anomalie del rapporto Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> sierico, utilizzare le seguenti linee guida per le dosi successive:

- Segni clinici di poliuria/polidipsia: diminuire prima la dose di glucocorticoidi. Se la poliuria/polidipsia persiste e il rapporto Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> è >32, diminuire la dose di DOCP senza

modificare l'intervallo posologico.

- Segni clinici di depressione, letargia, vomito, diarrea o debolezza: aumentare la dose di glucocorticoidi.
- Iperkaliemia, iponatriemia o rapporto  $\text{Na}^+/\text{K}^+ < 27$ : ridurre l'intervallo posologico del DOCP di 2-3 giorni o aumentare la dose.
- Ipokaliemia, ipernatriemia o rapporto  $\text{Na}^+/\text{K}^+ > 32$ : Ridurre la dose di DOCP.

In previsione di una situazione stressante per il paziente, considerare l'aumento temporaneo del dosaggio di glucocorticoidi. Nello studio clinico, la dose finale media di DOCP era di 1,9 mg/kg (intervallo 1,2-2,5 mg/kg) e l'intervallo posologico medio finale era di  $38,7 \pm 12,7$  giorni (intervallo 20-99 giorni) con la maggior parte dei cani che avevano un intervallo posologico compreso tra 20 e 46 giorni.

### **Fludrocortisone**

- Non registrato negli animali
- Azione mineralcorticoidea e glucocorticoidea
- Farmaco orale
- Molto costoso

## LA GHIANDOLA TIROIDE

### Produzione di ormoni tiroidei

La ghiandola tiroidea è organizzata in follicoli. Ripieni di “colloide” contenente una sostanza chiamata tireoglobulina (secreta dalle cellule). Gli ormoni tiroidei sono sintetizzati a partire da due molecole di tirosina e contengono 3 o 4 molecole di iodio, rispettivamente T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina).

Le cellule follicolari “intrappolano” lo iodio mediante trasporto attivo e lo incorporano nella tireoglobulina mediante l'azione dell'enzima perossidasi tiroidea. Gli ormoni (sotto forma di tireoglobulina) rimangono nel lume acinoso delle ghiandole fino a quando non viene richiesto il loro rilascio in circolo, nel quale la maggior parte di T4 e T3 viene trasportata legata alle proteine plasmatiche. Tuttavia, è la piccola percentuale di T4 e T3 libero che esercita gli effetti biologici. Il T4 può essere convertito nel più attivo T3 (in periferia) oppure in T3 inverso inattivo. Circa il 95% della secrezione tiroidea è rappresentata da T4, il 5% da T3.

La sintesi degli ormoni tiroidei è stimolata dall'ormone tireotropo (TSH), controllato dall'asse ipotalamico/ipofisario, il cui ruolo principale è quello di regolare i livelli di T4 e T3 liberi. L'azione degli ormoni tiroidei si esplica su numerosi organi e sistemi d'organo:

- Metabolismo, compreso il metabolismo basale, la sintesi proteica, il metabolismo dei lipidi
- Crescita, sviluppo e osteogenesi
- Crescita della cute e dei peli – attivano la fase anagen (crescita) dei peli
- Effetti cardiovascolari, con stimolazione del sistema nervoso simpatico e aumento della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna e della temperatura corporea.
- Stimolo dell'ematopoiesi.

### IPERTIROIDISMO

L'ipertiroidismo è l'endocrinopatia più comune nei gatti. L'eziologia è sconosciuta e circa il 75% dei casi è dovuto a iperplasia tiroidea bilaterale oppure ad adenoma tiroideo. I carcinomi tiroidei rappresentano solo il 5% dei casi. Esistono molte teorie sull'eziologia dell'ipertiroidismo, comprese le influenze dietetiche, tossiche e geografiche. Il coinvolgimento bilaterale dei lobi si verifica in oltre il 70% dei casi.

### Segnalamento

L'ipertiroidismo è una malattia dei gatti di mezza età e anziani, con un'età media di insorgenza di 12 anni. Quasi tutti i gatti hanno più di 6 anni e solo il 5% dei gatti ha meno di 10 anni. Non sono riconosciute predisposizioni di genere o di razza.

## Segni clinici

La maggior parte dei gatti presenta una varietà di segni clinici che riflettono disfunzioni d'organo multiple. I segni clinici variano in gravità a seconda del periodo di persistenza della malattia. La malattia ha un esordio ingannevole, e alcuni proprietari considerano i segni osservati come parte del normale processo di invecchiamento. Segni clinici indicative della malattia sono: perdita di peso associata a polifagia, iperattività, segni gastrointestinali, tachicardia associata o meno a soffi cardiaci o ritmo di galoppo. Un gozzo palpabile viene identificato nel 98% dei gatti affetti, sebbene la sua identificazione sia operatore dipendente. L'ipertensione non è così comune come in precedenza ritenuto, tuttavia si possono vedere segni di insufficienza cardiaca congestizia, di solito derivanti da cardiomiopatia ipertrofica. La sindrome di Horner può essere evidente se c'è un'interferenza con il flusso simpatico cervicale. Si ritiene che circa il 10% dei gatti ipertiroidi si presenti come letargico piuttosto che iperattivo, mostrando segni di depressione e anoressia.

I segni clinici riportati includono (% su 126 gatti ipertiroidi):

- Perdita di peso (95%)
- Polifagia (78%)
- Poliuria/polidipsia (71%)
- Tachicardia (62%)
- Iperattività (56%)
- Diarrea (51%)
- Altre anomalie cardiache (34%)
- Lesioni cutanee (32%)
- Vomito (30%)

Sulla base dei reperti anamnestici, dell'esame fisico e della valutazione del T4 sierico totale, la diagnosi è spesso semplice. Agli esami di base, spesso si riscontrano alterazioni.

## Ematologia

Le alterazioni ematologiche hanno un valore limitato nella diagnosi di ipertiroidismo. Si può osservare un aumento da lieve a moderato dell'ematocrito, della conta dei globuli rossi e della concentrazione di emoglobina. Questi cambiamenti probabilmente derivano dalla stimolazione beta-adrenergica dei precursori eritroidi nel midollo e dall'aumento della produzione di eritropoietina derivante dall'aumento del consumo di ossigeno. Raramente si verifica anemia e, quando presente, può essere associata alla presenza di corpi di Heinz. Spesso si riscontra il leucogramma da stress, ma si tratta di un reperto aspecifico.

## Biochimica sierica

Nei gatti ipertiroidi sono più frequentemente identificati (in oltre il 90% dei pazienti) aumenti da lievi a moderati degli **enzimi epatici** ALT, AST e ALP. Non si conosce il significato di questi aumenti, che probabilmente riflette alterazioni non specifiche associate alla malnutrizione e agli effetti tossici

diretti dell'eccesso di ormoni tiroidei sugli epatociti. Inoltre, si pensa che l'aumento di ALP sia in parte dovuto all'induzione dell'isoenzima osseo.

In circa il 20% dei gatti ipertiroidi sono stati identificati aumenti da lievi a moderati di urea e creatinina. Nei gatti ipertiroidi non iperazotemici, la creatininemia è leggermente inferiore rispetto a una popolazione di controllo della stessa età. Questa condizione può riflettere la riduzione della massa muscolare e/o la riduzione dell'anabolismo.

In circa il 35-45% dei gatti ipertiroidi si osserva un aumento del fosfato, probabilmente correlato all'aumento del metabolismo osseo. Il calcio ionizzato può essere ridotto e il PTH circolante aumentato; il significato di questi cambiamenti è sconosciuto.

### Radiografia ed ecocardiografia

L'ipertiroidismo è associato a una cardiomiopatia ipertrofica reversibile. Vi sono evidenze di ipertrofia cardiaca da lieve a grave in circa il 50% dei gatti affetti che può essere associata a edema polmonare o versamento pleurico.

Le anomalie ecocardiografiche più frequentemente identificate annoverano:

- Ipertrofia ventricolare sinistra (70%)
- Dilatazione atriale sinistra (70%)
- Ipertrofia del setto interventricolare (40%)

È comune anche l'ipercontrattilità miocardica, come indicato dall'aumento della frazione di accorciamento. Queste anomalie migliorano o si risolvono dopo il trattamento efficace dell'ipertiroidismo.

### Esami tiroidei

#### *Concentrazione del T4 totale*

La maggior parte dei gatti con ipertiroidismo ha un'elevata concentrazione di T4 circolante. Tuttavia, circa il 10% di tutti i casi presenta un T4 totale sierico entro l'intervallo di riferimento, con valori nella fascia medio-alta; pertanto, in questi casi l'ipertiroidismo non può essere escluso.

Tale reperto deriva dal fatto che una **malattia non tiroidea può sopprimere la concentrazione del T4 totale**. Un T4 totale sierico lievemente elevato può essere confinato entro la fascia medio-alta dell'intervallo di riferimento nei gatti con concomitante ipertiroidismo lieve e malattia non tiroidea. In questi casi, la ripetizione dell'esame dopo 4-6 settimane di solito mostrerà un valore di T4 totale al di sopra dell'intervallo di riferimento. Tuttavia, in alcuni gatti questa evoluzione della malattia si verifica in un arco di tempo più lungo e può essere prudente aspettare che si manifestino segni clinici dell'ipertiroidismo più marcati prima di ritestare il T4. Occasionalmente, il T4 sierico può essere confinato nella metà inferiore dell'intervallo di riferimento nei gatti ipertiroidi con gravi

patologie concomitanti. Pertanto, se il gatto manifesta una grave condizione clinica ma l'esito del TT4 è nell'intervallo di riferimento medio-basso, l'ipertiroidismo può comunque essere presente.

### *Concentrazione del T4 libero*

Il T4 libero, misurato mediante equilibrio dialitico, è più costantemente elevato nei gatti ipertiroidei (fino al 98% dei pazienti). Più specificatamente, il T4 libero è elevato nel 95% dei gatti ipertiroidei che hanno un T4 totale entro l'intervallo di riferimento e ipertiroidismo lieve o una concomitante malattia non tiroidea. Tuttavia, i risultati del solo T4 libero devono essere analizzati con cautela, poiché **il 12% dei gatti malati eutiroidei ha un aumento del T4 libero**. Questi gatti normalmente hanno concentrazioni totali di T4 nella metà medio-bassa dell'intervallo di riferimento. Una diagnosi di ipertiroidismo non dovrebbe quindi essere emessa sulla base dei risultati del solo T4 libero. Il T4 libero va sempre interpretato insieme al T4 totale; un T4 totale con intervallo di riferimento medio-alto, insieme a un T4 libero elevato, supportano l'ipertiroidismo. In tutti i gatti ipertiroidei con T4 totale sierico elevato, anche il T4 libero è elevato e quindi questo test non fornisce ulteriori informazioni.

### *Test di soppressione con T3*

Nell'ipertiroidismo, a causa della produzione autonoma di ormoni tiroidei e della soppressione cronica del TSH, gli effetti soppressivi del T3 vengono persi. Pertanto, in seguito alla somministrazione di T3 per via orale, la concentrazione di T4 totale sierico mostra una diminuzione nulla o minima nei gatti ipertiroidei.

### *TSH*

La metodica per la misurazione del TSH specie-specifico per il gatto non è ancora stata sviluppata. Tuttavia, si può utilizzare la metodica per misurare il TSH canino. In uno studio su due gruppi separati di gatti ipertiroidei ed eutiroidei con insufficienza renale cronica lieve, il cTSH circolante era pari o inferiore al limite di rilevamento del test in tutti i gatti ipertiroidei, ma solo nel 10% dei gatti eutiroidei. Tuttavia, è necessario prestare attenzione quando si interpreta il test cTSH nei gatti, poiché il test attuale rileva solo circa il 35% del TSH felino. Pertanto, il limite di rilevamento è scarso e il test potrebbe non essere appropriato per distinguere i gatti normali da quelli ipertiroidei.

## **Trattamento**

Lo scopo del trattamento è rimuovere o distruggere il tessuto tiroideo che funziona in modo anomalo, inibire la sintesi degli ormoni tiroidei o ridurre i loro effetti eccessivi sui tessuti periferici. La tiroidectomia chirurgica o la terapia con iodio radioattivo sono le uniche opzioni curative disponibili.

## Terapia medica

La terapia medica cronica è un'opzione per molti gatti ipertiroidici e si traduce in un rapido ritorno all'eutiroidismo. Viene ampiamente utilizzata e non richiede strutture specialistiche. Tuttavia, il trattamento medico non è curativo e il suo successo dipende in larga misura dal pieno rispetto del protocollo terapeutico da parte del proprietario, oltre a richiedere un monitoraggio regolare. Il trattamento medico può essere considerato anche prima della terapia chirurgica, al fine di ridurre le conseguenze metaboliche e cardiache dell'ipertiroidismo. Il trial terapeutico con farmaci anti-tiroidei viene anche raccomandato come terapia "di prova" per valutare gli effetti del ripristino dell'eutiroidismo sulla funzione renale.

Le opzioni mediche includono la terapia con carbimazolo e metimazolo (quest'ultimo noto anche come tiamazolo), che bloccano entrambi in modo reversibile la iodinazione della tireoglobulina. Essi sopprimono con efficacia e con un effetto costante la produzione di ormoni tiroidei. Il metimazolo è registrato in Europa specificamente per il trattamento dell'ipertiroidismo felino. È disponibile anche il carbimazolo che è un pro-farmaco del metimazolo. I livelli sierici di metimazolo raggiunti dopo la somministrazione di carbimazolo sono inferiori rispetto a quelli osservati dopo un pari dosaggio di metimazolo in particolare, una dose di 5 mg di carbimazolo è equivalente a una dose di 3 mg di metimazolo. Si ritiene che il carbimazolo abbia una minore incidenza di effetti avversi rispetto al metimazolo.

I farmaci antitiroidei vengono generalmente somministrati per via orale, sebbene la precisa osservazione del regime posologico possa essere problematica, in particolare nei gatti irritabili o inappetenti. Per questo motivo il metimazolo è stato riformulato in un gel per la somministrazione transdermica, che si è dimostrato efficace al dosaggio di 2,5 mg/gatto q12h. Il gel viene applicato in uno strato sottile sulla parte glabra dell'orecchio.

I clinici sono invitati a consultare le schede tecniche delle specialità medicinali in oggetto per quanto riguarda il dosaggio iniziale di ciascun farmaco e le raccomandazioni sul regime posologico per la gestione medica a lungo termine. Durante il monitoraggio di gatti che ricevono farmaci antitiroidei, il T4 totale viene di solito misurato da 10 giorni a 3 settimane dopo l'inizio della terapia o dopo ogni aggiustamento posologico. Una volta ottenuta la stabilità clinica e ormonale, il T4 totale sierico viene di solito misurato ogni 3-6 mesi oppure in base al quadro clinico. L'ora del giorno in cui viene prelevato il campione non è importante. L'obiettivo è mantenere il T4 totale entro la metà inferiore dell'intervallo di riferimento.

Lo sviluppo di segni clinici di ipotiroidismo è infrequente, anche quando il TT4 è al di sotto dell'intervallo di riferimento. Si pensava che ciò fosse legato al fatto che le corrispondenti concentrazioni totali di T3 tendono a rimanere nell'intervallo di riferimento, mantenendo così il tasso metabolico fisiologico, ma potrebbe altresì derivare dall'aumentata conversione extratiroidea del T4 a T3 oppure alla produzione tiroidea preferenziale di T3. Tuttavia, uno studio relativamente recente (sotto) ha evidenziato i potenziali effetti dannosi dell'ipotiroidismo sulla funzione renale. In

questo studio è stato dimostrato che i gatti sottoposti a trattamento medico e che diventano ipotiroidei è più probabile che sviluppino iperazotemia e abbiano una sopravvivenza ridotta.

Pertanto, se il T4 totale circolante è marcatamente ridotto, il dosaggio dei farmaci deve essere ridotto e il gatto deve essere rivalutato a seguire. ALT e ALP sierici elevati diminuiscono progressivamente nel corso del ripristino di una condizione eutiroidea, e quindi anche questi due enzimi possono essere monitorati.

Gli effetti collaterali si verificano entro i primi tre mesi. Lievi effetti avversi come vomito, con o senza anoressia e depressione, si verificano nel 10-15% dei gatti, di solito nelle prime 3 settimane di terapia. Nella maggior parte dei casi tali effetti sono transitori e autolimitanti. All'inizio della terapia, in circa il 15% dei gatti si verificano anomalie ematologiche lievi e transitorie, tra cui linfocitosi, eosinofilia o leucopenia. Sono state descritte anche escoriazioni autoindotte della testa e del collo, di solito entro le prime sei settimane.

Complicazioni ematologiche più gravi si verificano in meno del 5% dei gatti e possono includere agranulocitosi e trombocitopenia, singole o in associazione. Raramente si verifica anche anemia emolitica immunomediata. Alcuni clinici hanno quindi raccomandato di valutare il quadro ematologico ogni due settimane, sebbene a causa della bassa incidenza di effetti avversi la valutazione così frequente dell'emocromo potrebbe esser difficile da giustificare. In meno del 2% dei gatti si può verificare un'epatopatia, caratterizzata da aumento degli enzimi epatici e della bilirubina. L'insorgenza di uno qualsiasi degli effetti collaterali più gravi impone la sospensione della terapia.

### **Tiroidectomia chirurgica**

La tiroidectomia chirurgica è una efficace strategia terapeutica dell'ipertiroidismo. Nella pratica clinica è spesso considerata il trattamento di scelta, soprattutto quando lo iodio radioattivo non è disponibile. Prima dell'intervento chirurgico, come descritto sopra, è necessaria la terapia farmacologica per stabilizzare il paziente. È disponibile una varietà di tecniche chirurgiche, per le quali si rimanda a testi specialistici.

Il coinvolgimento bilaterale si verifica in più del 70% dei gatti e quindi la maggior parte dei pazienti richiede la tiroidectomia bilaterale. Entrambi i lobi tiroidei devono essere esaminati attentamente e, in presenza di una qualsiasi anomalia, devono essere rimossi. Tuttavia, il lobo tiroideo può apparire normale all'osservazione macroscopica in un'alta percentuale di gatti (fino al 15%). Se viene eseguita una tiroidectomia unilaterale, si consiglia un monitoraggio futuro per identificare precocemente una recidiva.

L'ipoparatiroidismo è raramente permanente e il recupero della funzione ghiandolare può verificarsi da giorni a mesi dopo l'intervento chirurgico. Altre complicazioni meno comuni includono emorragia, sindrome di Horner, danno laringeo e alterazione dell'emissione fonetica.



## **Iodio radioattivo**

Il trattamento con iodio radioattivo è semplice, sicuro ed efficace ed è generalmente considerato il trattamento di scelta per la maggior parte dei gatti ipertiroidici. Il radioisotopo più comunemente usato è lo Iodio-131, che viene solitamente somministrato per via sottocutanea. In seguito a un trattamento con esiti favorevoli, l'ipotiroidismo permanente è raro, così come la recidiva, e gli altri effetti collaterali sono minimi. Tuttavia solo un numero limitato di cliniche veterinarie esegue questa terapia, la quale richiede un ricovero prolungato.

## **Gestione dietetica**

È disponibile in commercio una dieta formulata per la gestione dei gatti ipertiroidici (Hills y/d). Questa dieta contiene livelli estremamente bassi di iodio, e come tale porta a una riduzione della produzione di T4 e T3 da parte della tiroide. È importante che il paziente assuma SOLO questa dieta, e non abbia accesso ad altro cibo. In quanto tale, la dieta è meno utile per i gatti che hanno accesso all'aperto o per quelli che vivono nei gattili.

Secondo i dati forniti da Hill's Pet Nutrition, circa il 75% dei gatti ipertiroidici che assumono esclusivamente y/d avranno normali concentrazioni sieriche di T4 totale dopo 4 settimane di dieta. Entro 8 settimane, il 90% dei gatti avrà un livello sierico normale di T4; entro 12 settimane, quasi tutti i gatti dovrebbero avere valori all'interno dell'intervallo di riferimento. Una valutazione preliminare suggerisce che questa terapia sembra essere più efficace nei gatti con aumenti di T4 da lievi a moderati e non è altrettanto efficace nei gatti con ipertiroidismo grave. Inoltre, poiché una dieta carente di iodio non previene e può persino indurre la crescita degli adenomi tiroidei responsabili dell'ipertiroidismo nei gatti, sembra improbabile che l'uso di una dieta a basso tenore di iodio possa controllare con successo l'aumento degli ormoni tiroidei nel tempo.

## **Altre terapie**

Sono state segnalate altre strategie terapeutiche, come l'iniezione di etanolo direttamente nella tiroide e la somministrazione orale di ioduro di potassio, che però possono comportare rischi aggiuntivi. Il loro impiego è scarsamente diffuso.

## **Prognosi e tempo di sopravvivenza**

In uno studio su 167 gatti trattati con radioiodio, metimazolo o entrambi, i risultati suggeriscono che il periodo di sopravvivenza dei pazienti felini sia influenzato dall'età, da una eventuale malattia renale pregressa e dal tipo di protocollo terapeutico adottato. I gatti con malattia renale preesistente presentarono tempi di sopravvivenza mediani significativamente più brevi rispetto ai gatti senza malattia renale (circa 2 anni contro 3,5 anni). Nello studio, anche il protocollo terapeutico fu associato in maniera indipendentemente al periodo di sopravvivenza mediano, che risultò significativamente più breve per i gatti trattati con metimazolo in monoterapia (2,0 anni) rispetto a

quello dei gatti trattati con iodio radioattivo in monoterapia (4,0 anni) o con metimazolo associato iodio radioattivo (5,3 anni).

## **IPOTIROIDISMO**

Si tratta di una delle endocrinopatie canine più comuni, spesso oggetto di diagnosi errata perché i livelli di T4 possono diminuire durante una malattia o dopo il trattamento con alcuni farmaci, come i sulfamidici/trimetoprim. Il 90% dei casi di ipotiroidismo è primario, cioè derivante da un disordine a carico della ghiandola tiroide stessa, come la tiroidite autoimmune linfocitaria, la necrosi/fibrosi idiopatica o, raramente, un processo neoplastico.

Il 10% dei casi di ipotiroidismo è secondario, derivante da una disfunzione ipofisaria congenita o acquisita. L'ipotiroidismo terziario (mancanza di TRH ipotalamico) è molto raro.

L'ipotiroidismo di solito colpisce cani di mezza età, di razza, in particolare Dobermann, Schnauzer nano, Cocker Spaniel e Golden Retriever. I segni clinici comuni includono letargia, aumento di peso, alopecia, piodermite, seborrea, intolleranza al freddo, bradicardia e l'alopecia della coda ("coda di topo"). Occasionalmente si registrano neuropatie, paralisi laringea, lipidosi corneale, seborrea e segni a carico del SNC. Più raramente, i cani ipotiroidei possono presentarsi in uno stato di coma mixedematoso.

### **Anomalie ematologiche e fisiopatologia**

Molti fattori possono influenzare i risultati dell'esame della funzione tiroidea inclusi corticosteroidi, fenobarbital, malattie non tiroidee, anestesia, digiuno e anticorpi anti T4 o anti T3.

I reperti ematobiochimici includono ipercolesterolemia, aumento dei trigliceridi (dovuto a una riduzione dell'espressione dei recettori epatici per le lipoproteine) e lieve aumento degli enzimi epatici. L'ipercolesterolemia riconosce come diagnosi differenziali una dieta ricca di grassi, altre endocrinopatie (come il diabete mellito), sindrome nefrosica, colestasi o dislipoproteinemia.

Le anomalie ematologiche nell'ipotiroidismo possono includere un'anemia normocromica normocitica non rigenerativa e la presenza di leptociti (cellule bersaglio, che si osservano in presenza di ipercolesterolemia).

### **Esami diagnostici**

- T4 sierico: la misurazione del T4 totale da solo non è sufficiente per diagnosticare l'ipotiroidismo, sebbene possa essere utile come esame di controllo. È molto improbabile che un cane con una concentrazione di T4 normale sia ipotiroideo. Fenobarbital, FANS, anestetici generali, sedativi, antibiotici e furosemide possono tutti alterare il dosaggio di T4 con produzione di risultati erroneamente ridotti, ed è quindi preferibile valutare insieme T4 e TSH. Se il T4 totale non è chiaro, si può prendere in considerazione la valutazione del T4 libero mediante equilibrio dialitico, sebbene questo esame sia costoso. In caso di dubbio diagnostico persistente, attendere quattro settimane o eseguire un test di stimolazione con TSH.
- TSH sierico: la maggior parte dei cani con ipotiroidismo avrà una concentrazione di TSH

superiore all'intervallo di riferimento, anche se circa il 25% potrebbe avere un TSH normale.

Vantaggi e svantaggi dei test tiroidei più comunemente utilizzati.

| Esame                        | Vantaggi                                                                                        | Svantaggi                                                                                                                                                                    |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TT4                          | Prontamente disponibile, non costoso<br>Valori normali consentono di escludere l'ipotiroidismo  | Falsa riduzione con malattia sistemica<br>Falsa riduzione per la somministrazione di alcuni farmaci<br>Il T4 da solo non consente di confermare la diagnosi di ipotiroidismo |
| TSH                          | Prontamente disponibile, non costoso                                                            | Circa il 25% dei cani ipotiroidei ha valori di TSH all'interno dell'intervallo di riferimento (bassa sensibilità)<br>Utilizzare sempre in combinazione con T4                |
| fT4                          | È meno influenzato da una malattia sistemica o dalla somministrazione di farmaci rispetto a TT4 | L'unico metodo affidabile include l'equilibrio dialitico<br>Non prontamente disponibile                                                                                      |
| Anticorpi antitireoglobulina | Verifica la presenza di una malattia tiroidea autoimmune                                        | Non dà alcuna informazione sulla funzione tiroidea                                                                                                                           |
| Test di stimolazione con TSH | Affidabile, considerato il gold standard (rh-TSH)                                               | Il test con rh-TSH è costoso<br>L'esecuzione richiede diverse ore<br>Sono state descritte reazioni anafilattiche con il TSH bovino (non ancora con il rh-TSH)                |

### Interpretazione dei risultati

T4 - guida approssimativa (consultare il laboratorio per gli intervalli di riferimento esatti)

- 0-15 nmol/l – Paziente ipotiroideo, sindrome del malato eutiroideo, terapia farmacologica
- 15-25 nmol/l – Equivoco
- >25nmol/l – Probabilmente eutiroideo
- >70 nmol/l – Anticorpi Anti-T4 o sovradosaggio di tiroxina

NOTA: un T4 basso è molto comune nelle malattie non tiroidee e un T4 basso Senza segni clinici e/o ematochimici compatibili con ipotiroidismo non consente di emettere la diagnosi di ipotiroidismo.

TSH - guida approssimativa (consultare il laboratorio per gli intervalli di riferimento esatti)

- 0-0,41 ng/ml – Paziente normale, sindrome del malato eutiroideo (raramente ipotiroideo)
- 0,41-0,6 ng/ml - Equivoco
- >0,6 ng/ml – Ipotiroideo (occasionalmente eutiroideo)

NOTA: circa il 25% dei cani ipotiroidei ha un TSH normale.

|                       | <b>T4 totale ridotto</b>                                                                                                                                                             | <b>T4 normale</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>cTSH normale</b>   | Malattia non tiroidea<br><br>Terapia farmacologica<br><br>Il 20% dei cani è ipotiroideo<br><br>È consigliato attendere e ripetere l'esame, oppure eseguire un esame di seconda linea | Paziente eutiroideo<br><br><br><br>Fine delle indagini sulla tiroide                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>cTSH aumentato</b> | Paziente ipotiroideo<br><br><br><br><br>Terapia con T4                                                                                                                               | Terapia con sulfamidico/trimetoprim<br><br>Guarigione da una malattia non tiroidea<br><br>Anticorpi anti-T4<br><br>Sospendere i sulfamidici e ripetere l'esame<br><br>Attendere la guarigione completa e ripetere l'esame<br><br>Eseguire il dosaggio del T4 libero per escludere una interferenza anticorpale |

### Test di stimolazione con TSH (consultare il laboratorio per gli intervalli di riferimento esatti)

- Tenere a digiuno l'animale durante la notte e prelevare un campione di sangue pre-stimolazione (provetta con eparina o senza anticoagulante)
- Iniettare il TSH EV (100 mg 1-5 kg; 200 mg 5-20 kg; 300 mg >20 kg)
- Prelevare il campione di sangue 4-6 ore dopo
- Se il T4 pre-stimolazione è <25 nmol/l, il T4 post-stimolazione può essere interpretato come:
  - 0-20 nmol/l – paziente o sindrome del malato eutiroideo
  - 20-30 nmol/l – dubbio
  - >30 nmol/l – normale

Per la diagnosi di ipotiroidismo sono stati sviluppati anche altri test diagnostici. Gli anticorpi anti-ormone sono rari nei cani e quindi probabilmente al momento la loro valutazione è poco indicata. Nei cani con tiroidite linfocitaria si possono identificare anticorpi anti-tireoglobulina, ma il 20% dei positivi si negativizza, il 60% può essere positivo ma sano e solo il 20% svilupperà la malattia: i risultati devono quindi essere interpretati con cautela.

## Effetto dei farmaci sui risultati degli esami tiroidei nel cane – IMPORTANTE

| Farmaci                                        | TT4    | fT4    | TSH          | Test di stimolazione con TSH                           |
|------------------------------------------------|--------|--------|--------------|--------------------------------------------------------|
| Glucocorticoidi (a dosaggio immunosoppressivo) | ↓      | = or ↓ | =            | Risulta limitato per terapie croniche ad alto dosaggio |
| Bromuro di potassio                            | =      | =      | =            | =                                                      |
| Fenobarbital                                   | ↓      | = or ↓ | = or ↑       |                                                        |
| Sulfamidici                                    | ↓      | ↓      | ↑            | ↓                                                      |
| Carprofen                                      | = or ↓ | = (↓)  | = or ↓       | Non studiato                                           |
| Anestesia (e intervento chirurgico)            | ↓      | ↑      | Non studiato | Non studiato                                           |

Se tutti i test sono ancora equivoci ma i segni clinici sono molto evidenti, si potrebbe considerare una terapia medica *ex juvantibus*.

### Trattamento

Levotiroxina sodica (terapia orale)

Compresse: 10 µg/kg q12h

Soluzione orale 1 mg/ml: 20 µg/kg q24h

### Risposta al trattamento

- La risoluzione della letargia e dell'ottundimento del sensorio tendono a essere i primi segni clinici di miglioramento.
- La riduzione del peso corporeo comincia a manifestarsi entro due settimane.
- Il miglioramento del quadro dermatologico si può osservare entro tre mesi dall'inizio della terapia.
- Il colesterolo diminuisce significativamente entro due settimane.

### Monitoraggio

- Valutare la risposta in base ai segni clinici.
- È possibile misurare i valori minimi (appena prima del trattamento) e i valori massimi (circa quattro ore dopo la somministrazione) del T4 plasmatico.
- In cani con regime terapeutico adeguato, la concentrazione plasmatica massima di T4 dovrebbe essere nella metà superiore dell'intervallo di riferimento (30-47 nmol/l) e i valori minimi dovrebbero essere superiori a circa 19 nmol/l.
- Rivalutare 2-3 settimane dopo l'inizio della terapia per l'eventuale modifica posologica.
- Una volta raggiunta la dose sostitutiva ottimale, il monitoraggio clinico e biochimico può essere effettuato ogni 6-12 mesi.

- Considerare anche la misurazione del TSH.

Improve international