

## ENDOCRINOPATIAS EMERGENTES EN EL GATO

Albert Lloret

Servei de Medicina Interna

Hospital Clínic Veterinari

Facultat de Veterinaria de la Universitat Autònoma de Barcelona

albert.lloret@uab.cat

El hipertiroidismo y la diabetes mellitus son las endocrinopatías más frecuentes en la especie felina. No obstante, existen otras endocrinopatías que esporádicamente pueden diagnosticarse y concretamente dos de ellas, la acromegalia y el hiperaldosteronismo, se pueden considerar enfermedades emergentes ya que el número de casos publicados ha aumentado en los últimos años debido probablemente a que estaban infra-diagnosticadas.

### Acromegalia

La acromegalia en los gatos suele estar originada por un exceso de secreción de hormona del crecimiento por una neoplasia hipofisaria. Todos los gatos acromegálicos descritos hasta el momento desarrollan diabetes mellitus debido al efecto antagonista de la insulina inducido por la hipersecreción de la hormona del crecimiento produciendo una resistencia periférica a la acción de la insulina y concentraciones endógenas de insulina muy elevadas. Un rasgo característico de la diabetes mellitus en estos casos es la dificultad de control incluso administrando dosis muy altas de insulina. La acromegalia (y también el hiperadrenocorticism) deben descartarse en cualquier gato que presente una diabetes mellitus insulino-resistente (dosis de insulina superiores a 2-2,5 U/kg de insulina), no obstante es poco frecuente el desarrollo de una cetoacidosis diabética en estos gatos. La mayoría de gatos acromegálicos son machos de edad avanzada (8 a 14 años) y no se ha demostrado predisposición racial.

El exceso de hormona del crecimiento provoca un sobrecrecimiento de tejido conectivo, huesos y vísceras. Es habitual la presencia de cardiomegalia, renomegalia y hepatomegalia. En los gatos afectados se describe con frecuencia un aumento de peso y parecen de mayor tamaño. Los cambios en huesos y tejidos blandos que se producen alrededor de las articulaciones pueden provocar artropatías degenerativas y cojeras secundarias en, aproximadamente, un 30% de los casos. La cardiomegalia y renomegalia suelen originar disfunciones graves en estos órganos a medida que progresa la enfermedad, produciendo insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal progresiva. En algunos casos aparece hiperfosfatemia en ausencia de azotemia, causada por un aumento de la tasa de renovación ósea. Los cambios físicos suelen ser menos evidentes que en el perro y aparecer especialmente en el cabeza y cara. Las alteraciones en los análisis sanguíneos más frecuentes son los asociados a la diabetes mellitus y en algunos casos a enfermedad renal crónica.

Dada la poca disponibilidad de tests validados para la determinación de hormona de crecimiento felina la sospecha diagnóstica generalmente se apoya en la determinación del factor de crecimiento 1 similar a la insulina o somatomedina C (insulin growth factor 1 o IGF-1) que se sintetiza en el hígado en respuesta a la hormona de crecimiento y es responsable de las acciones anabolizantes de ésta. La sensibilidad y especificidad de la IGF-1 es buena aunque algunos estudios demuestran como algunos gatos diabéticos no acromegálicos presentan niveles altos o en el límite alto. Otro estudio reciente demostró la presencia de acromegalia en algunos gatos con concentraciones normales de IGF-1. Unos niveles muy elevados son compatibles con el diagnóstico de acromegalia, pero unos niveles normales o ligeramente elevados no permiten excluir la enfermedad. Ante la sospecha de acromegalia el siguiente paso es la realización de pruebas de imagen como tomografía computerizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) para confirmar la existencia de una masa hipofisaria.

Existen tres modalidades terapéuticas e la acromegalia: el tratamiento médico, la cirugía y la radioterapia externa. Esta última es, probablemente, el tratamiento de elección en la acromegalia, pero poco accesible. Los fármacos que se pueden utilizar son la bromocriptina, octreotide y pevisomant, pero se desconoce la eficacia en gatos. La hipofisectomía también ha sido descrita en gatos, pero el número de casos es muy limitado



## **Aldosteronismo Primario – Síndrome de Conn**

El aldosteronismo primario (hiperaldosteronismo) fue descrito por primera vez en gatos en 1983. En los últimos años se han publicado diversas series de casos de esta enfermedad. Muchos artículos describen casos con tumores secretores de aldosterona (adenoma y raramente carcinoma) de la glándula adrenal, también se ha descrito casos de hiperaldosteronismo primario no tumoral.

Es una enfermedad propia de gatos de más de 10 años que se caracteriza por debilidad muscular generalizada debido a hipokalemia e hipertensión sistémica. Normalmente predomina la debilidad muscular asociada con polimiopatía, y uno de los rasgos más característicos es la severa ventroflexión del cuello. Los gatos afectados presentan, en general, una mala condición corporal y pérdida de peso progresiva. Algunos gatos con aldosteronismo primario muestran signos relacionados con la hipertensión secundaria. Los más frecuentes son oculares secundarios a hemorragias y desprendimiento de retina. Las neoplasias adrenales generalmente son difíciles de palpar y la ecografía es de gran utilidad para el diagnóstico. El principal diagnóstico diferencial es con la insuficiencia renal crónica dado que en ambas enfermedades la hipokalemia y la hipertensión son frecuentes y además una hipokalemia continua severa acaba provocando lesión renal e insuficiencia con lo cual ambas enfermedades podrían presentarse de forma simultánea.

La hipokalemia y las elevaciones de creatinquinasa (CK) son las principales alteraciones sanguíneas, aunque la CK no siempre está elevada. Unos niveles elevados de aldosterona confirman el hiperaldosteronismo primario si los niveles de renina son bajos. Es importante distinguir el hiperaldosteronismo primario del secundario consecuencia de la estimulación del sistema renina-angiotensina. Existe poca información respecto los niveles de referencia de aldosterona en gatos. Probablemente las concentraciones normales deben ser inferiores a 400-500 pmol/l. En los casos de aldosteronismo primario se pueden alcanzar valores muy elevados generalmente superiores a 1000 pmol/l. La presencia de una mayor excreción urinaria de potasio también puede ser determinarse y ser de ayuda en el diagnóstico.

El tratamiento de elección es la adrenalectomía quirúrgica para extirpar la glándula adrenal alterada. Si la neoplasia es un adenoma los resultados de la cirugía y el pronóstico a largo plazo son buenos. En ocasiones las neoplasias son localmente invasivas en los vasos sanguíneos adyacentes lo cual complica la extirpación total del tumor. Si la cirugía no se realiza el tratamiento médico puede controlar los signos clínicos durante cierto tiempo. El tratamiento consiste en suplementos de gluconato potásico a la dosis de 2-4 mmol, dos veces al día. Si no se controla la hipokalemia se administran antagonistas específicos de la aldosterona como la espironolactona, 1-2 mg/kg dos veces al día.

## **Hipoadrenocorticismismo primario**

El Hipoadrenocorticismismo primario, o enfermedad de Addison, es el resultado de una producción adrenal insuficiente de mineralocorticoides y glucocorticoides debido a una destrucción del córtex adrenal. Es una enfermedad rara en gatos, con menos de 20 casos descritos en la bibliografía. Aunque suele ser una enfermedad idiopática, se ha descrito un caso tras un trauma abdominal. Los signos clínicos son inespecíficos y fluctuantes, siendo los más frecuentes la debilidad y anorexia. No existe una predisposición sexual aparente, y la mayoría de casos se dan en gatos domésticos adultos jóvenes. El examen físico de los gatos afectados suele mostrar deshidratación, debilidad e hipotermia. Con menor frecuencia se observa un tiempo de relleno capilar débil, colapso, bradicardia, y extremidades frías. Las alteraciones laboratoriales más frecuentes son la hiponatremia y la hiperkalemia que en el caso del gato no suele ser muy severa comparado con el perro. Suele existir también azotemia, hiperfosfatemia, hipocloremia, linfocitosis, y ocasionalmente hipercalcemia. Para confirmar el diagnóstico de hipoadrenocorticismismo es necesario realizar un test de estimulación de ACTH, y además, los niveles endógenos de ACTH pueden estar marcadamente elevados (10-15 veces por encima de valores normales) en casos de hipoadrenocorticismismo primario. La presencia de niveles bajos

de cortisol basal con escasa o nula respuesta a la administración de ACTH exógena son diagnósticos de hipoadrenocorticismo. Las concentraciones de aldosterona pueden determinarse también antes y después de la inyección de ACTH, y normalmente son bajas y permanecerán bajas aun después de iniciar el tratamiento. La respuesta al tratamiento en el gato es más lenta que en el perro, y la mejoría se observa al cabo de unos días (3-5 días). El tratamiento inicial del hipoadrenocorticismo felino requiere de una fluidoterapia intravenosa agresiva, que sustituya el volumen sanguíneo circulante y corrija los desequilibrios electrolíticos (p.ej. 0.9% NaCl 2-3 veces mantenimiento) además de suplementación con glucocorticoides. Se suele utilizar el succinato sódico de prednisolona a 4-20 mg/kg IV o la dexametasona (0,5-1.0 mg/kg IV). La base de la terapia de mantenimiento es la sustitución diaria de esteroides, habitualmente con acetato de fludrocortisona (mineralocorticoide a 0,1 mg, una vez al día) y dosis fisiológicas de prednisolona (glucocorticoide a 0,2 mg/kg al día).

### **Hiperadrenocorticismo**

Se han descrito más de 50 casos de gatos con hiperadrenocorticismo espontáneo (HAC). La gran mayoría de gatos (aproximadamente un 85%), al igual que en los perros, padecen hiperadrenocorticismo hipofisario y el resto presentan tumores adrenales. La mayoría de casos hipofisarios son causados por microadenomas. No parece haber predilección sexual o racial, y la edad media de presentación es 10 años (5-15 años). Los signos clínicos más frecuentes son PU/PD, polifagia, pérdida de peso y apatía. Un número importante de gatos presentan diabetes mellitus. Aparte de los signos típicos de distensión abdominal, alopecia, atrofia cutánea y muscular, mal aspecto del pelo y hepatomegalia, algunos gatos presentan debilidad y plegamiento de los pabellones auriculares. Las alteraciones laboratoriales son menos típicas que en el perro y no suele existir elevaciones de la fosfatasa alcalina ni leucograma de estrés.

La ecografía adrenal es fundamental en el diagnóstico, aunque no observa adrenomegalia bilateral en todos los casos de HAC hipofisario. El TAC o RMN son las pruebas de elección para la detección de tumores hipofisarios. La sensibilidad y especificidad de los tests para diagnosticar el HAC felino no han sido suficientemente investigadas y por ello es difícil establecer unas recomendaciones o pautas para su interpretación. El test de ACTH puede dar falsos positivos en enfermedad no adrenal. En gatos, los tests de supresión con dexametasona se realizan con dosis superiores, 0,1 mg/kg el de dosis bajas para minimizar los falsos positivos. En casos de sospecha o confirmación de HAC, se puede utilizar un test de supresión a dosis altas de dexametasona (1.0 mg/kg). Si es incapaz de mostrar una supresión del 50% a esta dosis, debemos pensar en un tumor adrenal. El diagnóstico de un HAC en gatos es más fiable cuando existen evidencias clínicas y clinicopatológicas, y existe además una respuesta exagerada a la ACTH sin supresión utilizando 0,1 mg/kg de DXM. La medición de la ACTH exógena es un método más fiable para diferenciar el HAC adrenal del hipofisario, aunque la determinación presenta dificultades técnicas de manejo de la muestra y no siempre está disponible. El tratamiento para el HAC en gatos es poco gratificante y predecible. Los resultados con el uso de mitotane, ketoconazol y metirapone no han sido buenos en general. El trilostano (inhibidor de la 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa) por el contrario ha sido utilizado en algunos gatos con mejores resultados. La cirugía ha sido descrita incluso en los HAC hipofisarios mediante adrenalectomía uni o bilateral aunque la mortalidad perioperatoria es alta.

### **Diabetes insípida (DI)**

La diabetes insípida (DI) está causada o bien por una secreción o síntesis inadecuadas de vasopresina (hormona antidiurética, ADH) por parte de la hipófisis (DI central), o por la incapacidad de los túbulos renales de responder a la vasopresina secretada (DI nefrogénica). Ambas causas pueden ser parciales o totales. La DI es una enfermedad muy poco frecuente en gatos y existen pocos casos documentados. La DI central puede ser primaria (idiopática o congénita) o secundaria (normalmente por un traumatismo craneoencefálico o neoplasia hipofisaria). La DI nefrogénica primaria no se ha descrito en gatos, pero la DI nefrogénica secundaria es frecuentemente una causa de poliuria y polidipsia (insuficiencia renal, hipercalcemia, hipokalemia, enfermedad hepática, hipertiroidismo, fármacos).



La DI central primaria se presenta en gatitos (alrededor de los 2-6 meses de edad). No existe predisposición de edad o sexo. El principal síntoma es PU/PD severa y persistente. Los gatos gravemente afectados puede sufrir inapetencia secundaria, pérdida de peso y deshidratación. La aparición de esta enfermedad en gatos de edad avanzada suele indicar causas secundarias tales como trauma craneoencefálico o neoplasia hipofisaria.

En la DI, la analítica sanguínea suele ser normal, o simplemente refleja la deshidratación (azotemia prerrenal, hipernatremia, hematocrito elevado). El urianálisis muestra una hipostenuria persistente o isostenuria, en función de la gravedad de la DI (densidad urinaria 1.004-1.012).

El diagnóstico de la DI suele realizarse mediante el test de privación de agua y posteriormente el test de respuesta a la vasopresina. Los resultados del test no siempre son fáciles de interpretar. La terapia para la DI puede realizarse mediante reposición de la hormona (DDAVP parenteral, conjuntival u oral, 2-5 ug/gato cada 12 o 24h) o la utilización de diuréticos tipo tiazida, siendo esta última la única opción para los casos nefrogénicos. La hidroclorotiazida o clorotiazida pueden reducir la PD en un 30-50% en los casos de DI, al disminuir la reabsorción de agua y sodio a nivel tubular proximal, y por tanto, reduciendo el volumen de orina que alcanza el túbulo distal. Las dosis iniciales son de 1-2 mg/kg de hidroclorotiazida o de 10-20 mg/kg de clorotiazida cada 12 horas y se debe individualizar la dosis según la respuesta. La clorpropamida es capaz de potenciar el efecto de la vasopresina en los túbulos renales – sólo es útil para el tratamiento de la DI central parcial.

## Referencias

### Acromegalia

1. Goossens MM, Feldman EC, Nelson RW, Theon AP, Koblik PD, Elliott DA, Rutteman GR (1998) Cobalt 60 irradiation of pituitary gland tumors in three cats with acromegaly. *J Am Vet Med Assoc* **213**:374-6
2. Peterson ME, Taylor RS, Greco DS, Nelson RW, Randolph JF, Foodman MS, Moroff SD, Morrison SA, Lothrop CD (1990) Acromegaly in 14 cats. *J Vet Intern Med* **4**:192-201
3. Elliott DA et al (2000) Prevalence of pituitary tumors among diabetic cats with insulin resistance. *J Am Vet Med Assoc* **216**:1765-8

### Hiperaldosteronismo

1. Ash RA, Harvey AM, Tasker S (2005). Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. *J Feline Med Surg* **7**: 173-182
2. Javadi S, Djajadiningrat-Laanen SC, Kooistra HC, Van Dongen AM, Voorhout G, van Sluijs FJ, van den Ingh T and Rijnberk A. (2005). Primary hyperaldosteronism, a mediator of progressive renal disease in cats. *Domestic Animal Endocrinology* **28**: 85-104.
3. MacKay AD, Holt PE, Sparkes AH (1999). Successful surgical treatment of a cat with primary hyperaldosteronism. *J Feline Med Surg* **1**: 117-122
4. Moore LE, Biller DS, Smith TA (2000). Use of abdominal ultrasonography in the diagnosis of primary hyperaldosteronism in a cat. *J Am Vet Med Assoc* **217**: 213-215

### Hipoadrenocorticism

- 1-Feldman EC, Nelson RW (1996a) Hypoadrenocorticism (Addison's Disease). In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. W.B. Saunders, Philadelphia. pp 266-302
2. Peterson ME, Greco DS, Orth DN (1989) Primary hypoadrenocorticism in ten cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **3**, 55-58
3. Peterson ME, Kempainen RJ (1992) Comparison of intravenous and intramuscular routes of administering cosyntropin for corticotropin stimulation testing in cats. *American Journal of Veterinary Research* **53**, 1392-95
4. Redden B. (2005). Feline hypoadrenocorticism. *Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian* **27**: 697-706.
- 5- Sparkes AH, Adams DT, Douthwaite JA, Gruffydd-Jones TJ (1990) Assessment of adrenal function in cats - response to intravenous synthetic ACTH. *Journal of Small Animal Practice* **31**,1-4



## Hiperadrenocorticism

1. Boag AK, Neiger R and Church DB (2004). Trilostane treatment for bilateral adrenal enlargement and excessive sex steroid hormone production in a cat. *Journal of small animal practice* **45**: 263-266
2. Duesberg CA, Nelson RW, Feldman EC, Vaden SL, Scott-Moncrieff CR (1995) Adrenalectomy for treatment of hyperadrenocorticism in cats: 10 cases (1988-1992). *J Am Vet Med Assoc* **207**:1066-70
3. Neiger R, Witt AL, Noble A and German AJ (2004). Trilostane therapy for treatment of pituitary dependent hyperadrenocorticism in 5 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **18**: 160-164
4. Skelly BJ, Petrus D and Nicholls PK (2004). Use of trilostane for the treatment of pituitary dependent hyperadrenocorticism in a cat. *Journal of Small Animal Practice* **44**: 269-272
5. Watson PJ, Herrtage ME (1998) Hyperadrenocorticism in six cats. *J Small Anim Pract* **39**:175-84

