

In questo settore pubblichiamo una selezione di estratti dagli atti dei congressi SCIVAC. Si tratta di aggiornamenti per i lettori di *Veterinaria* giudicati di particolare interesse dalla Commissione Scientifica dell'associazione. Non trattandosi di articoli finalizzati alla pubblicazione ma note per atti congressuali, l'estensione, l'impostazione grafica, i contenuti, i dati bibliografici non seguono quanto richiesto dalle "Istruzioni per gli autori".

Con questa iniziativa vogliamo offrire occasioni di aggiornamento pratico mettendo in evidenza il lavoro dei relatori che si sono maggiormente distinti nei nostri eventi congressuali.

# Disturbi endocrini e apparato cardiocircolatorio

Le disendocrinie sono problematiche sistemiche che si ripercuotono su molteplici organi e apparati. Particolarmente rilevante risulta la connessione fra malattie ormonali e disturbi all'apparato cardio-circolatorio. Chi si occupa di cardiologia deve essere conscio di tale interconnessione e comprendere che ciascun disturbo cardiovascolare può potenzialmente essere la manifestazione, a volte precoce, di un problema sistemico. Nella presente trattazione verranno brevemente descritte alcune fra le principali disendocrinie del cane e del gatto, con particolare riferimento alle possibili ripercussioni sull'apparato cardio-circolatorio.

## IPERALDOSTERONISMO

L'iperaldosteronismo primario è una patologia caratterizzata da una eccessiva secrezione di aldosterone da parte della zona glomerulosa della corticale surrenalica. Per forma primaria si intende il fatto che l'aumentata secrezione di aldosterone avviene indipendentemente da fisiologici fattori stimolanti quali ad esempio l'azione della renina o l'iperpotassemia. Questo per differenziarlo dall'iperaldosteronismo secondario o ad attività reninica elevata, condizione che il cardiologo osserva quotidianamente in corso di insufficienza cardiaca congestizia.

L'iperaldosteronismo primario è stato descritto per la prima volta nell'uomo nel 1955 da Conn, da cui l'omonima sindrome. Nel cane è da considerarsi una patologia rara mentre nel gatto in letteratura vi sono più di 30 casi descritti ed è opinione comune che in questa specie si tratti di una patologia decisamente sotto diagnosticata<sup>1</sup>.

La funzione fisiologica dell'aldosterone è quella di mantenere l'omeostasi della volemia (trattenendo sodio) e della kaliemia (eliminando potassio) nell'organismo; le conseguenze dell'eccesso di questo potente mineralcorticoide risultano pertanto in una maggiore ritenzione di sodio e in un aumento dell'escrezione di potassio.

Le principali manifestazioni cliniche risultano da un lato conseguenti alla deplezione potassica, sintomi neuromuscolari dalla debolezza fino alla paralisi areflessica e dall'altro secondarie alla ritenzione di sodio con espansione del volume extracellulare e conseguente ipertensione sistemica. Nella Tabella I viene schematizzata la sintomatologia osservata da alcuni autori; è evidente come i segni conseguenti ad ipokaliemia ed ipertensione sistemica abbiano un'incidenza estremamente elevata ed in particolare l'ipertensione si manifesti spesso con danni oculari quali emorragie e distacchi retinici<sup>2-6</sup>.

In corso di iperaldosteronismo il reperto più frequentemente riscontrato al profilo biochimico è un'ipokaliemia di grado variabile. Essendo questo un dato piuttosto comune nel gatto anziano, questa patologia risulta spesso sottodiagnosticata. Al contrario di come si potrebbe

**M. Poggi**, Med Vet  
Centro Veterinario Imperiese  
Via Armelio, 10 - 18100 Imperia

**F. Fracassi**, DVM, PhD, Dipl ECVIM-CA  
Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie,  
Università degli Studi di Bologna  
Via Tolara di Sopra, 50 - 40064 Ozzano dell'Emilia (BO)

**TABELLA I**  
Sintomatologia osservata  
in corso di iperaldosteronismo primario

Autore (anno)	N° casi	N° ipertesi (%)	sBP mmHg min - max	N° polimip. (%)	Danni oculari (%)	IVS
Ash R.A. et al. (2005)	13	11 (84,6)	160-250	11 (84,6)	5 (38,5)	n.d.
Javadi S. et al. (2005)	11	11 (100)	185-270	3 (23)	7 (53,8)	2
Flood S.M. et al. (1999)	2	2	230-250	1	2	2
Del Magno et al. (2012)	2	1	130-255	2	0	1

Ipertesi  $\geq 170$  mmHg - IVS = ipertrofia ventricolare sinistra.

pensare, l'iperaldosteronismo raramente determina ipernatremia, probabilmente a causa dell'espansione volumetrica data dalla ritenzione di sodio.<sup>2</sup> La creatin-kinasi (CK) risulta solitamente molto elevata in questi soggetti e ciò pare essere legato alla miopatia ipokaliemica<sup>2</sup>. Al momento della diagnosi è comune riscontrare inoltre un incremento dei parametri renali (creatinina e urea sieriche), portando così erroneamente a ipotizzare che l'ipokaliemia altro non sia che una conseguenza di una nefropatia cronica.

Attualmente l'ecografia è la tecnica di elezione per valutare la morfologia delle surrenali nel gatto; in tutti i casi di iperaldosteronismo tumorale felino in cui è stata eseguita un'ecografia addominale è stata registrata la presenza di masse surrenaliche unilaterali (diametro 10-46 mm); la ghiandola controlaterale appariva invece di dimensioni normali e in alcuni soggetti non era visualizzabile. Si ricorda a questo proposito l'importanza di valutare correttamente le dimensioni di entrambe le surrenali in quanto il processo neoplastico può essere bilaterale. L'ecografia permette inoltre di identificare l'eventuale invasione della vena cava caudale da parte del tumore o della relativa trombosi del vaso ed eventuali alterazioni che possono riguardare altri organi addominali.

Nei casi di iperaldosteronismo primario non-tumorale, ovvero conseguente a iperplasia ghiandolare, le variazioni sono spesso minime e aspecifiche quali un aumento dell'ecogenicità, la presenza di aree calcifiche e un ispessimento dei poli surrenalici.

La conferma della diagnosi si basa essenzialmente sul dimostrare elevate concentrazioni ematiche di aldosterone, il quale risulta elevato in tutti i casi di iperaldosteronismo felino legato a masse neoplastiche. È possibile misurare l'aldosterone sierico presso diversi laboratori di riferimento. È opportuno tuttavia ricordare che l'aldosterone aumenta anche in corso di iperaldosteronismo secondario, per cui vi possono essere variazioni di questo ormone anche in altre condizioni quali ad esempio l'ipovolemia e le nefropatie.

Concentrazioni elevate di aldosterone si riscontrano in genere quando la malattia è su base neo-

plastica e in tal caso sono spesso  $> 1000$  pmol/L; tuttavia, valori analoghi o addirittura più elevati si sono registrati anche in corso di iperaldosteronismo secondario (es. ipovolemia) a malattia renale cronica. Poiché l'ipokaliemia è un fattore predominante nella riduzione della concentrazione plasmatica di aldosterone, in presenza di ipokaliemia lieve i valori di questo ormone possono essere ritenuti impropriamente elevati. La sola aldosteronemia non è particolarmente attendibile nemmeno nei casi di iperplasia surrenalica bilaterale, ovvero nelle forme non tumorali o idiopatiche, ed è possibile riscontrare valori all'interno dei range di riferimento. L'aldosteronemia dovrebbe pertanto essere valutata in relazione all'attività della renina plasmatica, la quale si presenta elevata in condizioni di iperaldosteronismo secondario e bassa nelle forme primarie; nel caso in cui non sia possibile misurare l'attività della renina è importante valutare l'aldosteronemia in soggetti normoidratati.

La misurazione dell'attività della renina (Plasma Renin Activity, PRA) permette di differenziare la forma primaria dalla forma secondaria di iperaldosteronismo. Si tratta di una determinazione che attualmente in Europa viene regolarmente effettuata solo in Inghilterra - Cambridge Specialist Laboratory Service - e che richiede campioni di plasma EDTA che arrivino congelati al laboratorio; la renina a temperatura ambiente si degrada infatti molto rapidamente. Per ovvi motivi i soggetti testati non devono fare uso di farmaci quali ACE-inibitori e  $\beta$ -bloccanti.

Nell'uomo il rapporto tra la concentrazione plasmatica di aldosterone e l'attività reninica plasmatica (Aldosterone: Renin ratio, ARR) è ritenuto il test più attendibile per la diagnosi di iperaldosteronismo, ciò sembra valere anche per il gatto, in particolare nei casi di iperplasia surrenalica idiopatica o non-tumorale.

I danni all'apparato cardiovascolare in corso di iperaldosteronismo sono causati sia dall'ipertensione sistemica (aumento del post carico sinistro e stimolo emodinamico per ipertrofia concentrica ventricolare sinistra), sia dall'iperaldosteronemia plasmatica cronica in grado di attivare una cascata di meccanismi che determinano un progressivo danno a cuore, vasi, reni.

L'aldosterone, interagendo con i recettori dei mineralcorticoidi, promuove la disfunzione endoteliale, facilita i fenomeni trombotici, riduce la compliance vascolare e l'efficacia della risposta barocettoriale; inoltre, è causa di fibrosi miocardica e vascolare<sup>7</sup>. Queste condizioni, insieme all'aumento del volume extracellulare, aggravano l'ipertensione sistemica. Questo determina un aggravamento della disfunzione diastolica cardiaca. I lavori fino ad oggi pubblicati sull'iperaldosteronismo primario felino, pur segnalando alterazioni cardiache quali soprattutto l'ipertrofia concentrica ventricolare sinistra (Figura 1), non permettono di valutarne la reale prevalenza.

## Terapia

La terapia d'elezione per le neoplasie monolaterali, in assenza di metastasi, è chirurgica. In caso di impossibilità ad intervenire chirurgicamente, in presenza di lesioni bilaterali delle ghiandole surrenali o per stabilizzare il paziente in attesa della chirurgia, la terapia medica prevede: spironolattone 2-2,5 mg/kg 24 h e supplementazione con gluconato di potassio; inoltre, in caso di grave ipertensione, il farmaco più indicato risulta essere l'amlodipina. I dosaggi di utilizzo di questo farmaco descritti in letteratura sono variabili (0,625 mg/gatto 24h<sup>8</sup>, 0,125 mg/kg 24h<sup>2</sup> e fino a 0,50 mg/kg 24h<sup>9</sup>); inoltre, l'associazione di spironolattone e amlodipina sembra ottenere un buon controllo dello stato ipertensivo<sup>1</sup>, tuttavia in alcuni casi l'ipertensione può risultare refrattaria al trattamento<sup>2</sup>.

## IPERCORTISOLISMO (IPERADRENOCORTICISMO O SINDROME/MALATTIA DI CUSHING)

La malattia/sindrome di Cushing viene definita come l'insieme delle alterazioni cliniche e laboratoristiche connesse ad uno stato ipercortisolemico cronico e patologico.

Si manifesta generalmente in soggetti di età compresa tra i 6 e i 16 anni (solitamente 10-11 anni). L'incidenza delle neoplasie ipofisarie è maggiore nei soggetti di peso inferiore ai 20 kg (75%). Le neoplasie surrenaliche, invece, mostrano un'incidenza del 50% in soggetti di peso superiore ai 20 kg. Le razze più a rischio sono il Barbone Nano, il Bassotto, il Beagle, il Boxer, il Labrador, il Pastore Tedesco e i vari Terrier.

## Patogenesi

In base all'eziopatogenesi è possibile parlare di ipercortisolismo ACTH dipendente e ACTH non dipendente.

## Ipercortisolismo ACTH dipendente

**Ipercortisolismo ipofisi-dipendente "pituitary dependent hypercortisolism" (PDH) o malattia di Cushing.** Circa l'85% dei cani presenta questa forma. È sostenuta da una neoplasia pituitaria ACTH-secrente. L'eccessiva secrezione di ACTH determina un'iperplasia surrenalica bilaterale ed una conseguente ipersecrezione di glucocorticoidi surrenalici. Nella maggior parte dei casi si tratta di tumori benigni che normalmente sono microadenomi e nel 15-25% macroadenomi.

**Ipercortisolismo da produzione ectopica di ACTH.** Nell'uomo tale patologia è ben conosciuta ed è caratterizzata dalla produzione di ACTH da parte di neoplasie non ipofisarie (solitamente carcinomi polmonari). Ciò determina un'abnorme

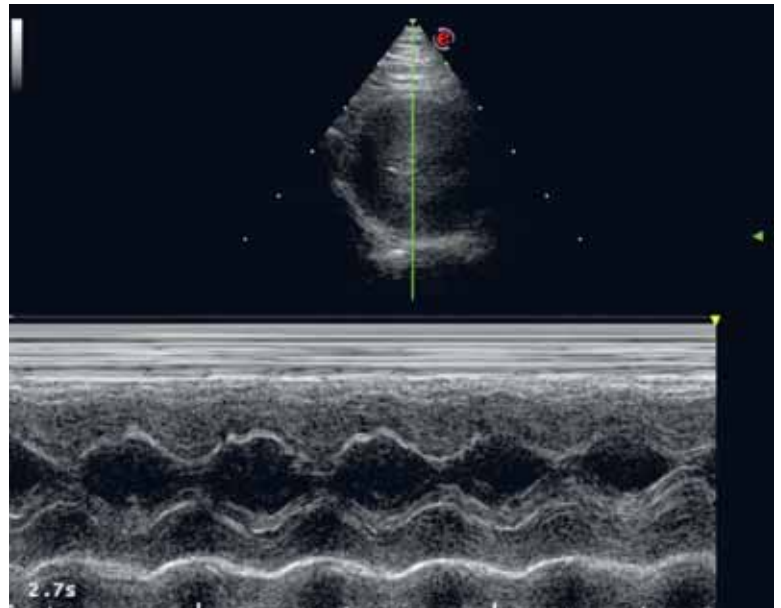


FIGURA 1 - Gatto europeo MC 12 anni. Ecocardiogramma M-mode ventricolo sinistro evidenzia ipertrofia concentrica.

stimolazione delle surrenali con conseguente iperplasia bilaterale ed iperproduzione di cortisolo. Tale forma è stata recentemente segnalata in un cane.

## Ipercortisolismo non ACTH dipendente

**Ipercortisolismo surrenalico (ADH).** È sostenuto da adenomi o carcinomi a carico della corticale delle surrenali che secernono un'eccessiva quantità di cortisolo indipendentemente dal controllo pituitario. Solitamente la neoplasia è monolaterale, tuttavia sono segnalati anche casi di tumori a carico di entrambe le ghiandole.

**Ipercortisolismo iatrogeno.** Tale situazione si verifica in seguito alla somministrazione prolungata e/o eccessiva di glucocorticoidi esogeni. Viene inibito l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con conseguente atrofia della corticale surrenalica e sviluppo della classica sintomatologia da Sindrome di Cushing.

**Ipercortisolismo alimento indotto.** Recentemente è stata descritta in un cane una rara forma di ipersecrezione di cortisolo da parte delle surrenali in seguito all'espressione recettoriale da parte delle surrenali di un peptide gastrico (GIP).

## Segni clinici

Poliuria e polidipsia: 80-85% dei soggetti ne è affetto e sono spesso il motivo principale che spinge il proprietario a richiedere il consulto veterinario. Polifagia è presente in circa il 90% dei casi. "L'Addome a botte" è presente in circa l'80% dei cani con ipercortisolismo. Le classiche manifestazioni cutanee sono rappresentate da alopecia simmetrica bilaterale, assottigliamento cutaneo, comedoni, infezioni secondarie, calcinosi cutis. Altri sintomi sono rappresentati da astenia muscolare e

letargia, dispnea, atrofia testicolare e anestro, miotonia e sintomi neurologici da macroadenoma ipofisario.

## **ESAMI DI LABORATORIO**

### **Esame emocromocitometrico**

“Leucogramma da stress”: l'80% dei soggetti ha una linfopenia ed eosinopenia e il 20-25% mostra un lieve aumento dei leucociti totali. La trombocitosi è un rilievo comune.

### **Profilo Biochimico**

L'eccesso di cortisolo endogeno determina un aumento della fosfatasi alcalina (SAP) corticosteroido-indotta. L'85% dei soggetti affetti da ipercortisolismo presenta valori di fosfatasi alcalina superiori a 150 UI/L e non è raro che tali valori al di sopra di 1000 UI/L.

Gli enzimi epatici, soprattutto ALT e GGT sono generalmente aumentati (epatopatia e induzione enzimatica). Aumento della lipemia e del colesterolo sierici sono reperti frequenti. Nel 5-10% dei soggetti è presente lieve iperglicemia. Va ricordato che i cani con ipercortisolismo presentano un aumento dell'aptoglobina.

### **Urine**

Riduzione del peso specifico. Nell'85% dei cani, infatti, il peso specifico urinario risulta inferiore a 1.020. Circa il 40-50% dei soggetti presenta infezioni alle vie urinarie.

## **DIAGNOSI**

### **Test di soppressione con desametasone a basse dosi (LDDS)**

Questo test è sia diagnostico che discriminante e può pertanto permettere di differenziare forme di PDH da forme di ADH sfruttando il feedback negativo del cortisolo sulla liberazione di ACTH. In un cane sano la somministrazione di desametasone blocca la produzione di ACTH e quindi di cortisolo: l'effetto si avverte già dopo 2-3 ore dalla somministrazione e può perdurare per 8-48 ore. Il protocollo di esecuzione del test prevede la misurazione della cortisolemia basale e dopo 4 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa di 0,01 mg/kg di desametasone. Il test viene considerato negativo se la cortisolemia all'ottava ora risulta inferiore a 1 µg/dl. Valori compresi tra 1 µg/dl e 1,4 µg/dl indicano una risposta dubbia mentre valori superiori a 1,4 µg/dl confermano la diagnosi di ipercortisolismo. Un abbassamento della cortisolemia a 4 ore <1,4 µg/dl o inferiore del 50% rispetto al valore basale permette di dire che si tratta di un PDH. Bisogna ricordare che in circa il

40% dei cani con PDH non si osserva la caratteristica diminuzione della cortisolemia a 4 ore. Nei soggetti affetti da ADH, invece, non si ha alcuna soppressione della produzione di cortisolo da parte delle surrenali. Da molti endocrinologi questo viene considerato il singolo test con la migliore sensibilità e specificità per la diagnosi di ipercortisolismo spontaneo nel cane.

### **Test di stimolazione con ACTH**

Il test di stimolazione con ACTH è il più comunemente utilizzato per confermare la diagnosi di ipercortisolismo nel cane. Si tratta di un test semplice, relativamente poco costoso e veloce. Ha tuttavia lo svantaggio di non essere particolarmente sensibile. Il protocollo più comunemente utilizzato prevede la misurazione del cortisolo ematico basale e dopo 1 ora dalla somministrazione endovenosa o intramuscolare di 0,25 mg di ACTH sintetico (Synacthen®). Un soggetto sano presenta una cortisolemia basale compresa tra 0,5 e 6,0 µg/dl e post stimolazione compresa tra 6 e 17 µg/dl. Valori post-stimolazione compresi fra 17 e 22 µg/dl sono considerati dubbi e non diagnostici, invece, valori post-stimolazione superiori a 22 µg/dl sono indicativi di ipercortisolismo. Soggetti affetti da ipercortisolismo iatrogeno mostrano valori basali di cortisolo ematico bassi o normali che tuttavia non subiscono variazioni in seguito alla somministrazione di ACTH esogeno. Questo test permette di confermare un ipercortisolismo nell'80-85% dei cani affetti da PDH e nel 50-60% dei cani affetti da ADH.

### **Test di soppressione con desametasone ad alte dosi (HDDS)**

Questo test è esclusivamente differenziale e dopo l'avvento dell'ecografia ha perso molto di importanza. Si effettua misurando la cortisolemia prima e dopo 3-4 ore la somministrazione endovenosa di 0,1 mg/kg di desametasone. Va usato in quei casi in cui, pur sospettando un PDH, non si è ottenuta soppressione della cortisolemia a 4 ore al test di soppressione a basse dosi. Il test è indicativo di PDH se la cortisolemia a 4 ore è <1,4 µg/dl o inferiore del 50% rispetto al valore basale. Non bisogna dimenticare che anche con questo test, circa il 15-25% dei casi di PDH non presenta alcuna soppressione, comportandosi quindi come ADH.

### **Rapporto Cortisolo/Creatinina urinari (UC:CR)**

In soggetti affetti da ipercortisolismo, l'escrezione urinaria di cortisolo aumenta come conseguenza di una maggior secrezione da parte delle surrenali. Le urine vanno prelevate al mattino a casa dal proprietario. Lo stress influenza in modo importante l'esito del test. Questo test è dotato di una

bassa specificità, tuttavia ha una sensibilità elevata. Esiste anche la possibilità di eseguire un test di soppressione con desametasone (assunto per bocca) misurando il cortisolo urinario.

### Ecografia addominale

In corso di PDH, nella maggior parte dei casi, forma, contorni, ecogenicità ed ecostruttura delle ghiandole surrenali appaiono normali all'esame ecografico, tuttavia con un aumento simmetrico delle dimensioni. In corso di ADH, invece, l'ecogenicità della surrenale colpita dalla neoplasia appare variabile ed eterogenea, con distorsione dei contorni e un aumento irregolare delle dimensioni, la surrenale controlaterale, invece, può apparire atrofica o normale. Bisogna ricordare che possono esistere anche tumori surrenalici bilaterali.

### Tomografia Computerizzata (TC)/Risonanza Magnetica (RMN)

La TC e la RMN sono estremamente utili per evidenziare anomalie sia a carico dell'ipofisi che delle surrenali. Tali tecniche permettono di evidenziare macroadenomi a carico dell'ipofisi.

### RIPERCUSSIONI CARDIOCIRCOLATORIE DELLA SINDROME DI CUSHING

Questa endocrinopatia osservata con una certa frequenza nei cani anziani di piccola taglia, colpisce prevalentemente gli stessi soggetti a rischio di malattia mitralica degenerativa cronica e non è infrequente pertanto ritrovare entrambe le problematiche nello stesso soggetto. Gli effetti sistemici dell'iperadrenocorticismismo (ipertensione sistemica, attivazione del sistema renina angiotensina aldosterone SRAA), oltre ad avere un impatto diretto sull'apparato cardiovascolare, possono essere una complicanza della malattia mitralica.

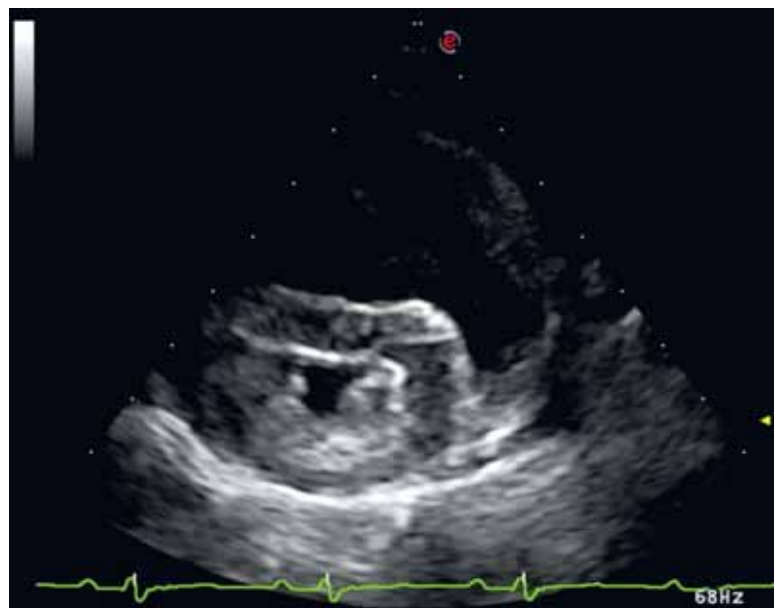
Il meccanismo fisiopatologico che causa ipertensione sistemica in corso di ipercortisolismo è legato alla saturazione dell'isoenzima del  $11\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi tipo 2 ( $11\beta$ -HSD2) conseguente all'eccesso di glucocorticoidi. I recettori dei mineralcorticoidi (MR) hanno la stessa affinità per aldosterone e cortisolo; essendo quest'ultimo presente in concentrazioni enormemente maggiori, affinché non si abbia effetto mineralcorticoidico è necessario che in alcuni recettori il cortisolo venga inattivato. Pertanto, nei tessuti target dei mineralcorticoidi (rene, colon, gh. salivari), l'enzima  $11\beta$ -HSD2 ha lo scopo di trasformare il cortisolo nella sua forma inattiva di cortisone. Nell'ipercortisolismo grave, l'elevata quantità di cortisolo non può essere inattivata dal  $11\beta$ -HSD2 che si lega così sui MR, causando gli stessi effetti dell'eccesso da mineralcorticoidi<sup>10</sup>.

**TABELLA 2**  
Ipertensione sistemica in corso di iperadrenocorticismismo

Autore (anno)	N° casi	N° ipertesi (%)	Cut off per ipert. sis. mmHg	Note
Ortega et al. (1996)	36	31 (86)	> 160	
Goy-Thollot et al. (2002)	13	9 (69)	n.d.	
Novellas et al. (2008)	12	8 (66)	> 150	
Mazzi et al. (2008) <sup>27</sup>	14	9 (64)	> 160	
Lien et al. (2010)	30	14 (46)	> 160	Surrenalico
Lien et al. (2010)	40	8 (20)	> 160	Ipopofisario
n.d. = non descritto.				

Nell'uomo l'associazione iperadrenocorticismismo e ipertensione si riscontra con una prevalenza che va dal 55 al 80%<sup>1</sup>. Nel cane con sindrome di Cushing l'incidenza dell'ipertensione sistemica è riassunta nella Tabella 2<sup>11-14</sup>, è interessante notare come l'incidenza degli stati ipertensivi sembra diminuire negli anni più recenti; questo fenomeno può essere spiegato da un lato con diagnosi di iperadrenocorticismismo sempre più precoci, ma dall'altro anche dalla maggior esperienza nella misurazione della pressione e l'uso di strumenti tecnologicamente più evoluti; negli ultimi anni si è resa infatti possibile una riduzione degli errori nella valutazione pressoria con una diminuzione delle sovrastime<sup>9</sup>.

In questi pazienti, inoltre, non deve mai essere trascurata l'ipotesi di trombo embolie polmonari (Figura 2); lo stato di ipercoagulabilità, conseguente ad aumento dei fattori procoagulanti e alla diminuzio-



**FIGURA 2** - Barboncino M 12 anni con sindrome di Cushing. Ecocardiogramma asse corto ventricolo sinistro evidenzia aumento dimensioni ventricolo destro, l'appiattimento sistolico del setto interventricolare evidenzia un aumento delle pressioni sistoliche ventricolari destre, soggetto con ipertensione polmonare per sospetto tromboembolismo polmonare.



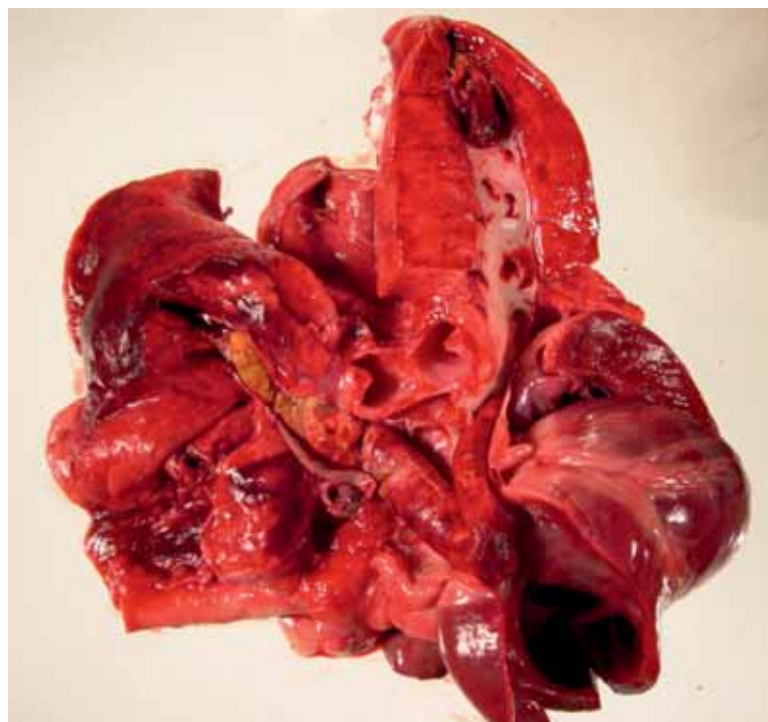


FIGURA 3 - Cane Beagle maschio con ipercortisolismo ipofisi dipendente (malattia di Cushing). Necropsia di cuore e polmone. Il soggetto è deceduto improvvisamente poiché il trombo presente a livello di arterie polmonari si è ingrandito fino a raggiungere il cuore destro.

ne di antitrombina persa con la proteinuria, è un evento frequente in corso di iperadrenocorticismismo ed è un fattore predisponente per fenomeni trombotici<sup>15-16</sup> (Figura 3). La trombosi e il tromboembolismo aortico o iliaco, sono condizioni rare nel cane, tuttavia possono essere associate ad iperadrenocorticismismo. Raramente, nel cane, la sintomatologia si presenta in acuto con dolore, paraplegia, parestesia, polso assente ed estremità fredde, manifestazione invece tipica nel gatto, dove la patogenesi è differente; infatti, nella specie felina, il tromboembolismo arterioso è, nella stragrande maggioranza dei casi, conseguente a grave ingrandimento atriale per cardiomiopatia. Nel cane la sintomatologia può comparire in modo progressivo e subdolo, il polso femorale può rimanere apprezzabile e si può evidenziare solo debolezza sul treno posteriore o una zoppicatura intermittente; queste caratteristiche spesso complicano e ritardano la diagnosi che può essere effettuata con un'ecografia dell'aorta discendente. L'approccio terapeutico in questi casi può essere di tipo conservativo con un'associazione di eparina a basso peso molecolare, enoxaparina (0,6 mg/kg q6h) e clopidogrel (2-3 mg/kg q24h) oltre al trattamento della causa predisponente<sup>17</sup>.

## DISFUNZIONI TIROIDEE

Le manifestazioni cardiovascolari in corso di malattie tiroidee sono estremamente comuni e im-

portanti nella pratica clinica, l'aumento o la diminuzione del metabolismo basale mediato dalle variazioni degli ormoni tiroidei necessita un adeguamento dell'apparato cardiovascolare, per questo, numerosi sono gli effetti diretti degli ormoni tiroidei a livello di cellule miocardiche ed endoteliali che modificano le loro performance.

## IPERTIROIDISMO

L'ipertiroidismo è una condizione clinica che consegue ad un'eccessiva produzione e secrezione di tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) da parte della tiroide. Nel 98% dei casi di ipertiroidismo felino l'eccesso di ormoni è dovuto ad un'iperplasia adenomatosa funzionale tiroidea (o meno frequentemente ad un adenoma) che interessa uno o più spesso (70-75%) entrambi i lobi della ghiandola. L'eziologia di tale disendocrinia, nonostante siano state avanzate numerose ipotesi, rimane ad oggi ignota. L'ipertiroidismo è la più comune patologia endocrina riscontrata nei gatti anziani o di mezza età. L'età media dei soggetti al momento della diagnosi è di 12-13 anni (range 4-22 anni), dei quali meno del 5% ha meno di 8 anni. La patologia può colpire qualunque soggetto senza predilezione di razza o sesso. Le manifestazioni cliniche sono generalmente multiorganiche, tuttavia, a volte, possono prevalere i sintomi della disfunzione di un singolo apparato. All'anamnesi i proprietari dei gatti ipertiroidei riportano nella maggior parte dei casi una progressiva perdita di peso dell'animale, associata quasi sempre a polifagia. Altri segni gastro-enterici comunemente riferiti sono il vomito ed occasionalmente la diarrea. La poliuria accompagnata da polidipsia è presente nel 50% circa dei gatti ipertiroidei. I gatti colpiti sono descritti come soggetti particolarmente iperattivi, spesso alla visita manifestano uno stato di agitazione che li porta ad essere intolleranti alle manipolazioni o ad avere fenomeni di aggressività. L'eccessiva magrezza e lo scadente stato del pelo, generalmente ispido e mal curato, sono elementi distintivi quasi sempre evidenziabili alla visita clinica di gatti ipertiroidei così come delle alterazioni cardio-circolatorie che rappresentano i riscontri clinici più rilevanti (vedi i dettagli in seguito). A volte è possibile riscontrare un ipertiroidismo atipico nel quale le caratteristiche di polifagia e di iperattività sono sostituite da anoressia e da uno stato di depressione e debolezza generalizzata. La palpazione della tiroide è una manualità che prevede una tecnica di facile esecuzione che dovrebbe essere considerata come parte integrante della visita clinica per tutti i gatti soprattutto se al di sopra degli otto anni di età.

In condizioni di normalità la ghiandola tiroidea non è esplorabile attraverso la palpazione; nel caso in cui siano presenti dei noduli, questi si avver-

li delle dimensioni variabili da 1 mm a 3 cm che scivolano attraverso le dita durante la palpazione. Circa nel 90% dei gatti ipertiroidici sono presenti uno o più noduli palpabili che interessano uno o più spesso (70%) entrambi i lobi della ghiandola. Gli esami emato-biochimici routinari e l'esame delle urine solitamente non mettono in evidenza alterazioni costanti e specifiche per questa patologia, ciò nonostante la loro esecuzione è di notevole ausilio diagnostico soprattutto al fine di escludere o di segnalare la presenza di altre patologie vista l'età avanzata dei soggetti. Al profilo biochimico di gatti ipertiroidici l'alterazione che colpisce maggiormente è l'incremento, in alcuni casi anche notevole, degli enzimi epatici (ALT, AST, ALP, LDH). Il 20% dei gatti ipertiroidici presenta un'iperazotemia lieve/moderata. Circa il 40% di gatti ipertiroidici è concomitantemente affetto da una patologia renale cronica, tuttavia, in questi soggetti, urea e creatinina non sono parametri sufficientemente attendibili per una corretta valutazione della funzionalità renale poiché le loro concentrazioni sono influenzate significativamente da modificazioni metaboliche e da un aumento del GFR secondari allo stato di tireotossicosi.

L'esame delle urine è un test che deve essere sempre presente nel protocollo diagnostico dei gatti con sospetto ipertiroidismo poiché permette di indagare la possibile presenza di poliuria e di escludere o confermare eventuali altre patologie come il diabete mellito o un'infezione delle vie urinarie. La diagnosi di ipertiroidismo è confermata con il riscontro di un aumento delle concentrazioni circolanti di ormoni tiroidei o constatando all'esame scintigrafico della tiroide un'aumentata captazione di radioisotopi. L'aumento della concentrazione basale di ormoni tiroidei è da considerarsi indicativo di uno stato di ipertiroidismo; nella maggioranza dei casi aumentano sia le concentrazioni di T4 che di *free T4* e di T3, fino a raggiungere valori che superano di molte volte i limiti basali superiori dei range di riferimento. La concentrazione di T3 tuttavia in alcuni casi può rimanere entro i limiti di riferimento per cui è sconsigliata la determinazione di questo parametro ed a fini diagnostici ci si affida alla misurazione di T4 ed eventualmente al più sensibile ma meno specifico (maggiori falsi positivi rispetto al T4) *freeT4*. Al momento della visita, solo il 5% circa dei gatti ipertiroidici presenta concentrazioni normali di T4 (range); questa situazione può verificarsi: negli stadi iniziali della malattia, come conseguenza delle notevoli fluttuazioni ormonali durante la giornata, o per gli effetti della presenza di patologie non tiroidee concomitanti che possono sopprimere i livelli circolanti di T4. Il riscontro invece di valori diminuiti di T4 ed aumentati di *free T4* deve essere interpretato con attenzione dal momento che in alcuni soggetti con eutiroid sick sindrome quest'ultimo parametro può essere aumentato (falsi positivi).

Nei casi dubbi, nei quali sulla base dei rilievi clinici vi sia un forte sospetto di ipertiroidismo è consigliato eseguire un'ulteriore valutazione ormonale a distanza di 2-6 settimane oppure affidarsi a test dinamici di funzionalità tiroidea (test di soppressione con T3).

Da un punto di vista del trattamento, esistono quattro opzioni terapeutiche ciascuna delle quali presenta vantaggi e svantaggi che andranno valutati attentamente per ogni singolo paziente.

- Distruzione del tessuto neoplastico con iodio radioattivo.
- Tiroidectomia chirurgica.
- Inibizione della secrezione ormonale con farmaci antitiroidei.
- Terapia dietetica a bassissimo tenore di iodio.

## IPERTIROIDISMO E APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO

Questa patologia determina un aumento del metabolismo dell'organismo, e pertanto l'apparato cardiovascolare deve adattarsi alle maggiori richieste metaboliche.

Lo stimolo degli ormoni tiroidei a livello cardiaco causa una maggiore sintesi di  $\beta$  miosina (miosina rapida) isoenzima  $V_1$ , dotato di maggiore attività ATPasica e una minor sintesi di  $\beta$  miosina (miosina lenta) isoenzima  $V_3$  con conseguente aumento dell'efficacia della contrazione miocardica. Sempre a livello miocardico viene aumentata la sintesi di altri enzimi importanti per la modulazione delle proprietà contrattili ( $Ca^{2+}$ -ATPasi) e inattivazione del fosfolambano suo inibitore, con aumento della disponibilità di  $Ca^{2+}$  intracellulare.

L'aumento della frequenza cardiaca, reperto estremamente frequente in corso di ipertiroidismo, è conseguente ad un aumento della sensibilità miocardica alle catecolamine con meccanismi ancora completamente da chiarire.

A livello vascolare gli ormoni tiroidei causano una diminuzione delle resistenze periferiche attraverso un'azione diretta sulle cellule muscolari lisce, allo scopo di soddisfare la maggiore richiesta di ossigeno dei tessuti. La diminuzione della pressione media di perfusione renale attiva il SRAA che porta alla ritenzione di liquidi; sempre a livello renale gli ormoni tiroidei aumentano la sintesi di eritropoietina. Queste condizioni portano ad un aumento del volume ematico che associato all'aumento della frequenza cardiaca e della contrattilità miocardica determina un aumento della portata che va dal 50 al 300%<sup>18</sup>.

### Manifestazioni a livello di apparato cardiocircolatorio

Nei gatti ipertiroidici i sintomi più comuni a carico dell'apparato cardiocircolatorio sono rappresentati da tachicardia, ritmo di galoppo, aritmie e

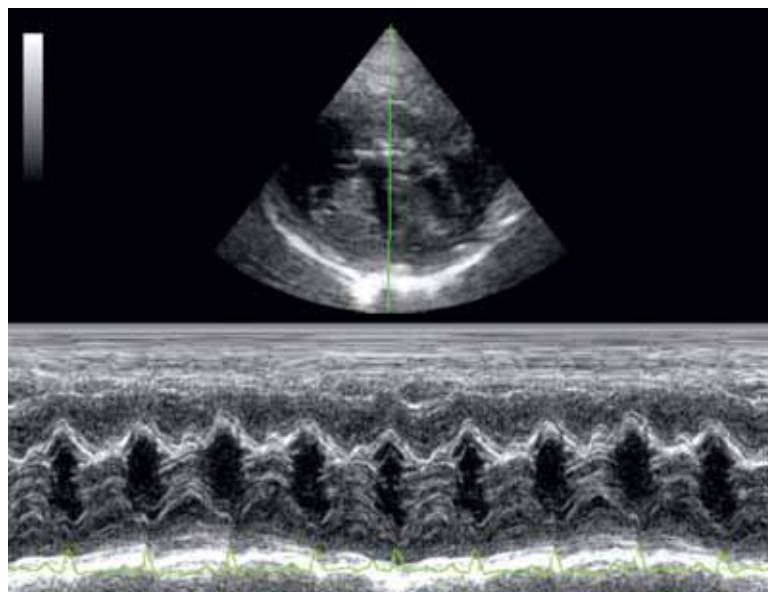


FIGURA 4 - Gatto europeo FS 14 anni ipertiroidico. L'ecocardiogramma M-mode a livello di ventricolo sinistro evidenzia un' aumentata cinetica ventricolare e una lieve ipertrofia setto in diastole (6 mm) e diametri ventricolari normali.

soffi. Come conseguenza dello stato ad alta portata si possono riscontrare polsi femorali ampi, iperdinamici e l'itto aumentato. Non è molto frequente osservare scompenso cardiaco, che si manifesta con dispnea per edema polmonare o versamento pleurico, mentre la sola tachipnea è un reperto estremamente frequente e solitamente è conseguente all'aumentato metabolismo basale.

Il paziente ipertiroidico può presentare anomalie elettrocardiografiche quali tachicardia sinusale e aumento del voltaggio del complesso QRS o altre aritmie e blocchi della conduzione ventricolare. L'esame ecocardiografico può evidenziare ipertrofia miocardica, dilatazione atriale e ventricolare sinistra, aumento del diametro aortico e aumento della cinetica ventricolare, alterazioni che tendono a regredire una volta ripristinato lo stato eutiroidico.

**TABELLA 3**  
Ipertensione sistemica in corso di ipertiroidismo

Autore (anno)	N° casi	N° ipertesi (%)	Cut off per ipert. sis. mmHg	Note
Kobayashi et al. (1990)	39	34 (87)	>160	
Santilli et al. (1999)	38	19(50)	>160	
Syme et al. (2003)	97	9 (9,2)	>175	Alla diagnosi
Syme et al. (2003)	40	9 (22,5)	>175	Dopo trattamento
Morrow et al. (2009)	303	39 (12,9)	>170	Alla diagnosi
Morrow et al. (2009)	215	49 (22,8)	>170	Dopo trattamento



FIGURA 5 - Misurazione della pressione sistemica (metodo oscillometrico ad alta definizione) in gatto ipertiroidico. Il posizionamento della cuffia alla base della coda permette un facile contenimento da parte del proprietario che tranquillizza anche il paziente, importante in questa patologia dove c'è una maggior reattività allo stress.

L'ipertrofia ventricolare sinistra che si può osservare è lieve, può essere simmetrica o asimmetrica; inoltre, a causa del sovraccarico volumetrico presente nello stato tireotossico non risulta generalmente associata alla marcata riduzione dei diametri ventricolari come in corso di cardiomiopatia ipertrofica<sup>19</sup> (Figura 4).

L'ipertensione sistemica è un'altra condizione descritta in corso di ipertiroidismo, la Tabella 3 riassume i risultati di alcuni lavori che riportano la prevalenza dell'ipertensione sistemica<sup>20-23</sup>; è interessante osservare come rispetto ai primi lavori negli anni '90 sia diminuita la percentuale di soggetti ipertesi; ciò è legato in parte a diagnosi della disendocrinia sempre più precoci ma soprattutto all'utilizzo di strumenti tecnologicamente più evoluti e alla migliore gestione del paziente durante la misurazione pressoria (Figura 5); è bene inoltre ricordare che i gatti ipertiroidici sono più suscettibili alle catecolamine e pertanto al così detto "effetto camice bianco".

La bassa prevalenza di ipertensione è suggerita inoltre dall'osservazione di una prevalenza relativamente ridotta (3%) di lesioni retiniche in gatti ipertiroidici, bersaglio dell'ipertensione sistemica<sup>24</sup>. Interessante notare come recenti lavori abbiano evidenziato che un certo numero di soggetti (22%) con ipertiroidismo risulta normoteso inizialmente per poi sviluppare ipertensione sistemica dopo l'ottenimento dell'eutiroidismo; una disfunzione del SRAA può essere alla base di questo fenomeno con la conseguente necessità quindi di ulteriori trattamenti per il controllo dello stato ipertensivo<sup>25</sup>.

## Terapia

L'utilizzo di  $\beta$ -bloccanti quali l'atenololo (1-2 mg/kg SID o BID) può essere consigliato in caso di tachiaritmie in assenza di disfunzione sistolica



accertata all'esame ecocardiografico. Questo farmaco ha dimostrato una buona efficacia per il controllo della frequenza cardiaca in soggetti ipertiroidei in corso o in assenza di terapia anti-

tiroidea, ma nel 70% dei casi non si è dimostrato efficace per il controllo degli stati ipertensivi, per i quali si rende necessaria l'associazione con amlodipina<sup>26</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Reusch C.E., Schellenberg S., Wenger M. (2010) Endocrine hypertension in small animals. *Vet Clin Small Anim*, 40: 335-352.
2. Ash R.A., Harvey A.M., Tasker S. (2005) Hyperaldosteronism and hyperprogesteronism in the cat: a series of 13 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7: 173-182.
3. Javadi S., Djajadiningrat S.C., Kooistra H.S., et al. (2005) Primary Hyperaldosteronism, a mediator of progressive renal disease in cats. *Domestic Animal Endocrinology*, 28: 85-104.
4. Flood S.M., Randolph J.F., Gelzer A.R.M., et al. (1999) Primary Hyperaldosteronism in two cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 35: 411-6.
5. Del Magno S., Pisoni L., Magarotto J., et al. (2012) Due casi di sospetto iperaldosteronismo primario nel gatto. *Veterinaria*, 26:41-50.
6. Rose S.A., Kyles A.E., Labelle P., et al. (2007) Adrenalectomy and caval thrombectomy in a cat with primary hyperaldosteronism. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 43: 209-214.
7. Struthers A.D., MacDonald (2004) Review of aldosterone and angiotensin II induced target organ damage and prevention. *Cardiovascular Research* 61: 663-670.
8. Snyder P.S., Sadek D., Jones G.L. (2001) Effect of amlodipine on echocardiographic variables in cats with systemic hypertension. *J. Vet. Intern. Med.*, 15: 52-56.
9. Brown S., Atkins C., Bagley R., et al. (2007) Guidelines for the identification, evaluation and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 21: 542-558.
10. Quinkler M., Stewart P.M. (2003) Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J. Clin Endocrinol Metab.* 88: 2384-2392.
11. Ortega T.M., Feldman E.C., Nelson R.W., Willits N., Cowgill L.D. (1996) Systemic arterial blood pressure and urine protein creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 209: 1724-1729.
12. Goy-Thollot I., Pechereau D., Keroack S., Dezempte J.C., Bonnet J.M. (2002) Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *J. Sm. Anim. Pract.* 43: 489-492.
13. Novellas R., de Gopegui R.R., Espada Y. (2008) Determination of renal vascular resistance in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *Vet. Rec.* 20:592-596.
14. Lien Y.H., Hsiang T.Y., Huang H.P. (2010) Associations among systemic blood pressure, microalbuminuria and albuminuria in dogs affected with pituitary and adrenal-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Vet Scan* 52-62.
15. Rose L., Duna M.E., Bèlard C. (2013) Effect of canine hyperadrenocorticism on coagulation parameters. *J. Vet. Intern. Med.*, 27: 207-211.
16. Winter R.L., Sedacca C.D., Adams A., Orton C. (2012) Aortic thrombosis in dogs: Presentation, therapy and outcome in 26 cases. *J. Vet. Cardiol.* 14:333-342.
17. Glaus T. (2012) Thrombosis/Thromboembolism of the descending aorta (ATE) in dogs, diagnosis, pathophysiologic and therapeutic considerations. *SCIVAC 72° Milano*.
18. Klein I., Danzi S. (2007) Thyroid Disease and the Heart. *Circulation*; 116: 1725-1735.
19. Syme H.M., (2007) Cardiovascular and renal manifestation of hyperthyroidism. *Vet Clin Small Anim*, 37: 723-743.
20. Kobayashi D.L., Peterson M.E., Graves T.K., Nichols C.E., Lesser M. (1990) Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *J. Vet. Intern. Med.* 4:58-62.
21. Santilli R.A., Galavotti P., Bussadori C., D'Agnolo G. (1999) L'ipertiroidismo nel gatto. Studio retrospettivo su 38 casi (1997-1998). *Veterinaria* 4:71-82.
22. Syme H.M., Elliott J. (2003) The prevalence of hypertension in hyperthyroid cats at diagnosis and following treatment. *J. Vet. Intern. Med.* 17:754-5.
23. Morrow L.D., Adams V.J., Elliott J., Syme H.M. (2009) Hypertension in hyperthyroid cats: Prevalence, incidence and predictors of its development. *J. Vet. Intern. Med.* 23:700.
24. Van de Woerd A., Peterson M.E., (2000) Prevalence of Ocular Abnormalities in Cats with Hyperthyroidism. *J. Vet. Intern. Med.* 14: 202-203.
25. Williams T.L., Elliott J., Syme H.M. (2013) Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activity in Hyperthyroid cats with and without current hypertension. *J. Vet. Intern. Med.* 27(3):522-529.
26. Henik R.A., Stepien R.L., Wenzholz L.J., Dolson M.K. (2008) Efficacy of atenolol as a single antihypertensive agent in hyperthyroid cats. *J Feline Med Surg.* 10(6):577-82.
27. Mazzi A., Fracassi F., Dondi F., Gentilini F., Famigli Bergamini P. (2008) Ratio of urinary protein to creatinine and albumin to creatinine in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *Vet. Res. Commun.*, 32: 299-301.