

Acromegalia felina



L'acromegalia è una patologia causata da un'eccessiva produzione dell'ormone della crescita (GH) che si verifica in età adulta e nel gatto, come nell'uomo, è dovuta ad un adenoma ipofisario GH secernente. L'eccesso cronico di GH induce, nella maggior parte dei casi, artropatie, progressivo aumento del volume degli organi addominali, rimodellamento osseo, malattie cardiovascolari ed una riduzione della sensibilità all'insulina a livello cellulare che porta allo sviluppo di diabete mellito insulino-resistente. Gli obiettivi della terapia mirano a bloccare/ridurre la progressione della crescita tissutale e a ridurre l'insulino-resistenza per ottenere un adeguato controllo glicemico. Nonostante ciò, essendo una patologia di recente studio, non sono disponibili appropriate informazioni prognostiche a lungo termine.



Martina Battellino
DMV

INTRODUZIONE

Il termine acromegalia deriva dal greco "akros" (estremità o estremi) e "megas" (grandi) ed indica il caratteristico aspetto fisico che assume il soggetto colpito da tale patologia.

Sia nel gatto che nell'uomo l'acromegalia o ipersomatotropismo è una patologia generalmente causata da un adenoma funzionale delle cellule somatotrope dell'ipofisi che è responsabile dell'ipersecrezione dell'ormone della crescita, *growth hormone* (GH) nel soggetto adulto. Il GH porta alla successiva sintesi di *insulin-growth factor 1* (IGF-1), soprattutto a livello epatico (Figura 1).

L'eccesso cronico di GH induce una lenta e progressiva sovracrescita dei tessuti molli e delle ossa nonché un'importante insulino-resistenza responsabile dello sviluppo di diabete mellito.

Mentre in passato si pensava che l'acromegalia fosse una patologia rara, recenti studi hanno dimostrato che nel gatto diabetico la malattia è più frequente di quanto si pensasse¹⁻³ ed è quindi fondamentale che i veterinari la conoscano affinché non risulti una patologia marcata sotto diagnosticata.

L'acromegalia, considerata in passato una patologia rara, sembra avere nei gatti diabetici una prevalenza più elevata di quanto si pensasse e coinvolge maggiormente i gatti che presentano diabete mellito insulino-resistente.

È DAVVERO UNA PATOLOGIA RARA?

Nel 1976, Gembardt e Lopnow descrissero i primi due casi di gatti con diabete mellito nei quali vi era la presenza di un adenoma ipofisario caratterizzato da cellule acidofile.⁴ L'acromegalia, nel corso degli anni, è stata riportata raramente dalla letteratura veterinaria e per questo veniva considerata una malattia rara. Nel 2007 Niessen e colleghi decisero di indagare la prevalenza dell'acromegalia in gatti diabetici attraverso la misurazione delle IGF-1 sieriche. Da tale studio emerse che il 32% dei gatti diabetici presentava una concentrazione di IGF-1 > 1000 ng/mL, ossia suggestiva di acromegalia. Diciotto gatti con IGF-1 aumentate di tale studio vennero sot-



Federico Fracassi
DMV, PhD,
Dipl. ECVIM-CA

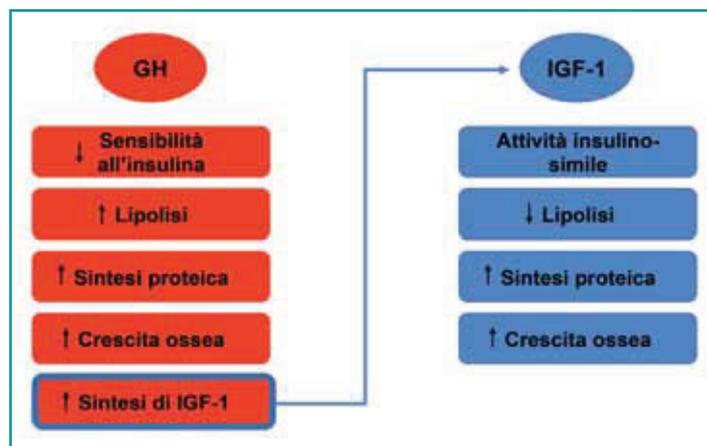


Figura 1 - Rappresentazione schematica dei principali effetti di GH e IGF-1 sull'organismo.

toposti ad ulteriori accertamenti [Tomografia Computerizzata (TC) e/o Risonanza Magnetica (RM) nonché la valutazione della concentrazione sierica del GH], permettendo di confermare l'acromegalia nel 94% di questi.² Più recentemente, lo stesso gruppo di ricerca, ha effettuato una simile valutazione comprendendo un maggiore numero di soggetti diabetici. Sono pertanto state misurate le IGF-1 sieriche a 1222 gatti diabetici; la concentrazione di IGF-1 era suggestiva di acromegalia in 334 soggetti (27,3%).³ Uno studio simile condotto in Svizzera e nei Paesi Bassi ha riscontrato una prevalenza più bassa: il 17,8% di 202 gatti diabetici testati aveva una elevata concentrazione di IGF-1.⁵

Da questi dati si può evincere come questa malattia sia molto più frequente di quanto si pensasse in passato. Va tuttavia sottolineato come tali studi epidemiologici presentassero dei limiti che potrebbero aver portato a una sovrastima della reale prevalenza della malattia. In primo luogo, va ricordato che diversi fattori possono influenzare la concentrazione di IGF-1. Inoltre, i gatti che presentano una cattiva gestione del diabete, ovvero quelli che con maggiore probabilità nascondono l'acromegalia, sono solitamente i soggetti che vengono portati più spesso dal veterinario rispetto a quelli che presentano un controllo glicemico ottimale; pertanto la probabilità di campionare gatti acromegalici aumenta. Bisogna tuttavia ricordare che il cut-off delle IGF-1 sieriche di 1000 ng/mL, al di sopra del quale la presenza dell'acromegalia viene fortemente sospettata, è piuttosto elevato, ed è quindi possibile che alcuni gatti affetti da acro-

megalia rischino di non essere identificati.³ Tali aspetti possono pertanto interferire sull'individuazione della reale prevalenza della patologia. Da una casistica proveniente dall'Università di Zurigo si è stimato che la prevalenza della patologia nella "normale" popolazione di diabetici oscilla tra 10% e 15%, mentre nella popolazione di gatti diabetici di difficile gestione, la percentuale è inevitabilmente più alta e può superare il 30%.⁶

SEGNALAMENTO

L'acromegalia, essendo una patologia neoplastica, è più frequentemente riscontrata in gatti adulti o anziani con un'età mediana alla diagnosi di 11 anni (range 4-17 anni).³ La patologia presenta una netta predisposizione sessuale e si osserva prevalentemente in soggetti maschi; circa l'88% dei gatti acromegalici descritti in letteratura negli ultimi dieci anni era maschio intero o castrato. Solitamente vengono colpiti da acromegalia gatti europei a pelo corto o a pelo lungo e raramente ne sono affetti i gatti di razza. La maggior parte dei gatti acromegalici alla diagnosi presenta un peso compreso fra i 5 e i 7 kg.⁶

SINTOMATOLOGIA E SEGNI CLINICI

Le manifestazioni cliniche sono conseguenti all'effetto diabetogeno del GH e agli effetti anabolici di GH e IGF-1 sui vari tessuti (Tabella 1). In rari casi il paziente viene riferito per la presenza di segni clinici neurologici (10-

Le manifestazioni cliniche sono espressione degli effetti diretti e indiretti del GH sull'organismo che portano il soggetto ad una sovracrescita ossea e tissutale nonché allo sviluppo di diabete mellito insulino-resistente.

Tabella 1 - Segni clinici riscontrabili in corso di acromegalia (Modificato da Reusch 2015)	
Rilievi clinici	Frequenza
Diabete mellito (di solito non controllato)	96% - 100%
Poliuria/polidipsia	83% - 100%
Polifagia	78% - 100%
Ingrandimento di testa, addome e zampe	50% - 83%
Prognatismo inferiore	35% - 71%
Incremento di peso	35% - 59%
Epatomegalia e/o renomegalia	26% - 100%
Soffi cardiaci e/o ritmo di galoppo	17% - 64%
Perdita di peso	9% - 57%
Segni neurologici	9% - 14%
Neuropatia diabetica (plantigradia)	6% - 26%
Ingrossamento della lingua	6% - 21%
Zoppia o artropatia	5% - 43%
Stridori respiratori	4% - 53%

15%) determinati dall'effetto massa dell'adenoma. I primi e più comuni segni clinici sono secondari allo sviluppo di diabete mellito quali poliuria, polidipsia e polifagia, manifestazioni indotte dall'insulino-resistenza mediata dal GH. La polifagia, che può essere particolarmente marcata, potrebbe anche svilupparsi come effetto diretto dell'eccesso di GH (Video 1).⁶

Nei gatti acromegalici si osserva spesso un progressivo e lento incremento di peso che può, o meno, essere an-



Video 1

Gatto europeo femmina sterilizzata di nove anni con diagnosi di diabete mellito e acromegalia. Il gatto presentava una polifagia così estrema da rendersi evidente anche in ambulatorio a seguito della visita clinica.

<http://https://www.scivac.it/it/v/16628/1>

tipicato da una iniziale perdita di peso. L'incremento di peso, contemporaneo alla presenza di uno scarso controllo glicemico, dovrebbe allertare il clinico poiché, normalmente, in un animale con diabete mellito mal controllato il peso tende a ridursi.³

In alcuni casi, i gatti acromegalici possono manifestare segni di polineuropatia diabetica quali debolezza, atassia e stazione plantigrada (Figura 2). Un altro segno clinico che è possibile riscontrare è il mantello secco e mal riposto.⁷ È possibile tuttavia che gatti con acromegalia non sviluppino mai il diabete mellito, questa però è una condizione considerata rara.^{8,9}

I cambiamenti fisici che si verificano in corso di acromegalia sono riconducibili agli effetti anabolici del GH e delle IGF-1. Questi si sviluppano insidiosamente ed in tempi molto lunghi tanto che, spesso, il proprietario non riconosce l'effettivo cambiamento fisico che ha subito il proprio animale. Si può evidenziare una crescita eccessiva dei tessuti molli, delle ossa piatte del cranio e della mandibola che causano aumento di peso, allargamento della testa, prognatismo, aumento degli spazi interdentali, macroglossia e ingrossamento delle zampe (Figura 3). Può esserci la presenza di stridori respiratori e stress respiratorio dovuti all'ispessimento dei tessuti molli dell'orofaringe.⁶

È importante notare che tali cambiamenti fisici potrebbero mancare nelle forme lievi o nelle prime fasi della patologia e il gatto acromegalico potrebbe essere cli-



Figura 2 - Gatto europeo, maschio castrato di 9 anni, con diagnosi di diabete mellito e acromegalia. Si evidenzia la stazione plantigrada del soggetto, nonostante fosse già da tempo sottoposto a terapia insulinica. Il gatto presentava importante insulino-resistenza.

nicamente indistinguibile da un "normale" soggetto diabetico.^{2,10}

Spesso i gatti acromegalici sviluppano un'artropatia degenerativa che può causare zoppia o essere clinicamente silente; in quest'ultimo caso la radiografia può essere d'aiuto.^{2,3,7,11}

All'auscultazione cardiaca possono essere apprezzabili dei soffi sistolici, esito di una cardiomegalia che è destinata a peggiorare con il tempo e che può condurre ad insuf-

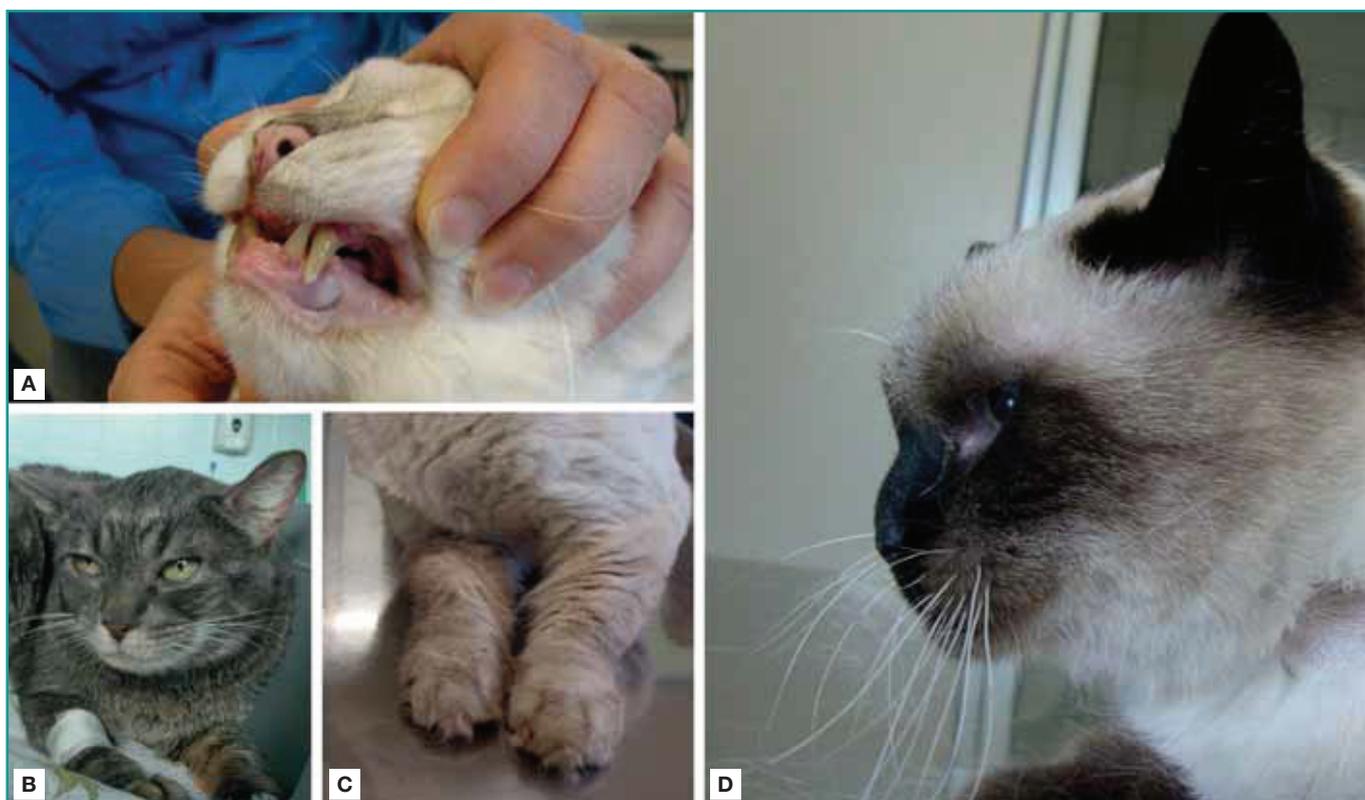


Figura 3 - Cambiamenti fisici apprezzabili in gatti diabetici acromegalici: (A) prognatismo inferiore, (B) fronte prominente e allargamento della faccia, (C) aumento di dimensioni delle zampe, (D) prominente della fronte molto evidente.

ficienza cardiaca congestizia.²¹¹ Alla palpazione addominale si può apprezzare l'aumento di volume di fegato e reni; inoltre, l'organomegalia può coinvolgere tiroide, paratiroidei, milza, pancreas e ghiandole surrenali.⁶

ALTERAZIONI CLINICO-PATOLOGICHE

Il diabete mellito, spesso mal controllato, è responsabile della maggior parte delle alterazioni clinico-patologiche presenti in questi soggetti; pertanto, riuscire a distinguere i gatti diabetici acromegalici dai non acromegalici attraverso esami emocromocitometrico, biochimico ed esame delle urine risulta difficile. Le alterazioni a volte riscontrabili all'emocromocitometrico in corso di acromegalia sono una lieve eritrocitosi e leucocitosi. L'eritrocitosi riscontrata occasionalmente, è presumibilmente il risultato dell'effetto anabolico che ha il GH sul midollo osseo.¹²

La leucocitosi invece potrebbe riflettere la presenza di infezioni secondarie, frequenti negli animali diabetici. All'esame biochimico si evidenzia spesso iperglicemia e aumento delle fruttosamine sieriche, compatibili con la presenza del diabete mellito. Altre alterazioni riscontrabili sono iponatremia, ipercolesterolemia e un moderato aumento dell'attività dell'aminotransferasi e della fosfatasi alcalina.⁶

Tra le alterazioni clinico-patologiche il dato che differisce maggiormente tra i gatti diabetici acromegalici e non acromegalici è l'aumento delle proteine totali e dell'albumina.

L'aumento delle proteine totali e dell'albumina rappresenta il dato che più frequentemente differisce tra i gatti diabetici acromegalici e non acromegalici. L'iperproteinemia o una concentrazione di proteine totali e di albumina al limite superiore del *range* di normalità potrebbe essere causata o da un aumento della sintesi proteica indotto dall'azione diretta del GH e/o da una concomitante disidratazione associata allo scarso controllo del diabete.¹⁰ Occasionalmente è stata identificata iperfosfatemia (in assenza di azotemia) presumibilmente dovuta ad un aumentato riassorbimento renale mediato da GH e IGF-1.^{11,13} A volte si osserva un aumento dell'azotemia ma non è chiaro se ciò si sviluppi a seguito dell'acromegalia o se l'eccesso di GH stesso vada a peggiorare una patologia renale pre-esistente.

Va specificato, infatti, che l'insufficienza renale cronica è una patologia molto comune nel gatto anziano e saranno necessari ulteriori studi per indagare il ruolo dell'eccesso di GH sulla patogenesi della malattia renale cronica. L'esame delle urine mette in evidenza glicosuria data dallo stato di iperglicemia ed infine, nonostante la grave insulino-resistenza e l'iperglicemia, raramente si osserva chetonuria.⁶

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Radiografia

L'esame radiografico dell'addome può rilevare la presenza di epatomegalia che viene individuata anche in gatti diabetici non acromegalici. Si possono inoltre mettere in evidenza nefromegalia e, raramente, splenomegalia. L'esame radiografico del torace può essere utile per evidenziare l'eventuale cardiomegalia o segni di edema polmonare e versamento pleurico se è presente insufficienza cardiaca congestizia. La radiografia del cranio può evidenziare aumento diffuso dei tessuti molli dell'orofaringe e iperstosi della calotta cranica e delle ossa nasali. A livello articolare può essere evidente artropatia degenerativa di spalla, gomito, ginocchio, carpo e dita. Infine, possono essere identificate spondilosi deformanti a carico della colonna. L'importanza di tutte queste alterazioni dipende dalla durata e dalla gravità dell'eccesso di GH.^{7,11}

Ecografia addominale

I reperti ecografici che più frequentemente si osservano nei gatti diabetici acromegalici sono alterazioni pancreatiche (ispessimento del lobo sinistro, riduzione dell'ecogenicità e presenza di cisti o noduli) descritte nell'88% dei casi e l'epatomegalia, riscontrata nel 63% dei casi.¹⁴ Ulteriori alterazioni includono: nefromegalia, splenomegalia e adrenomegalia bilaterale.¹⁵ Alcuni studi hanno infatti osservato che nei gatti acromegalici si assiste ad un aumento simmetrico delle dimensioni delle ghiandole surrenali (*range* 0,5 - 0,65 cm), che solitamente non si verifica nei gatti diabetici non acromegalici.^{6,16,17} L'adrenomegalia bilaterale, che può essere riscontrata anche in corso di ipercortisolismo secondario a tumore ipofisario e iperaldosteronismo, può essere utile per sospettare la malattia se accompagnata da aumento di volume di altri organi addominali (in particolar modo del rene).^{6,18}

L'organomegalia, all'esame ecografico, è un reperto frequente nei gatti affetti da acromegalia e può interessare fegato, pancreas, milza e ghiandole surrenali.

Ecocardiografia

Le alterazioni ecocardiografiche più frequenti includono ipertrofia del ventricolo sinistro generalizzata o focale (setto, base, parete libera) associata o meno a dilatazione atriale. Dall'esame ecocardiografico, tuttavia, potrebbe non emergere alcuna alterazione.⁶ Uno studio ecocardiografico condotto su 11 gatti acromegalici ha documentato alterazioni strutturali e funzionali in tutti i gatti esaminati. Sette di questi mostravano ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, sei un ingrandimento dell'atrio sinistro e in sette era evidente un'alterazione funzionale diastolica.¹⁹

Diagnostica per immagini avanzata

La TC e la RM sono le tecniche diagnostiche che permettono la visualizzazione di una neoplasia ipofisaria. La visualizzazione della massa ipofisaria, associata ai rilievi clinici e alle valutazioni ormonali, è di grande importanza per la diagnosi di acromegalia. La RM, tecnica d'elezione in medicina umana per la diagnosi di tumori ipofisari, mostra una maggiore sensibilità nella visualizzazione di piccole masse rispetto alla TC; la TC viene tuttavia utilizzata prima della radioterapia per definire l'area target da irradiare;¹⁵ un altro vantaggio è che tale metodica permette una miglior visualizzazione dei punti di *repere* ossei necessari al chirurgo per accedere alla ghiandola ipofisaria durante l'intervento di ipofisectomia e inoltre, se disponibile la tecnica dinamica, la TC può essere di aiuto nel visualizzare anche piccoli tumori ipofisari.²⁰

In rari casi la massa ipofisaria può non essere visibile per le ridotte dimensioni dell'adenoma o per la presenza di una semplice iperplasia delle cellule acidofile.² La TC e la RM possono inoltre mettere in evidenza alterazioni indirette che vanno oltre la mera valutazione della mas-

sa ipofisaria e possono fornire ulteriore supporto alla diagnosi di acromegalia in un soggetto diabetico.^{21,22} Infatti, in un recente studio condotto su 64 gatti acromegalici, le scansioni craniche ottenute utilizzando la TC hanno documentato, non solo un macroadenoma nel 94% dei soggetti, ma anche un ispessimento di ossa craniche, cute e sottocute e una riduzione del lume del rinofaringe che rispecchia la maggior proliferazione dei

La TC e la RM sono essenziali al fine di evidenziare la massa ipofisaria ma possono mettere in luce anche alterazioni indirette quali l'ispessimento del calvarium e dei tessuti molli periferici.

tessuti molli circostanti. Nei gatti con acromegalia l'aumento dello spessore delle ossa è stato documentato più frequentemente (66% dei soggetti) rispetto all'aumento di spessore dei tessuti molli (19% dei casi). Generalmente le ossa che presentano un aumento di spessore sono il frontale, il parietale (entrambe in media 0,8 mm in più rispetto ai gatti sani) e i rami della mandi-

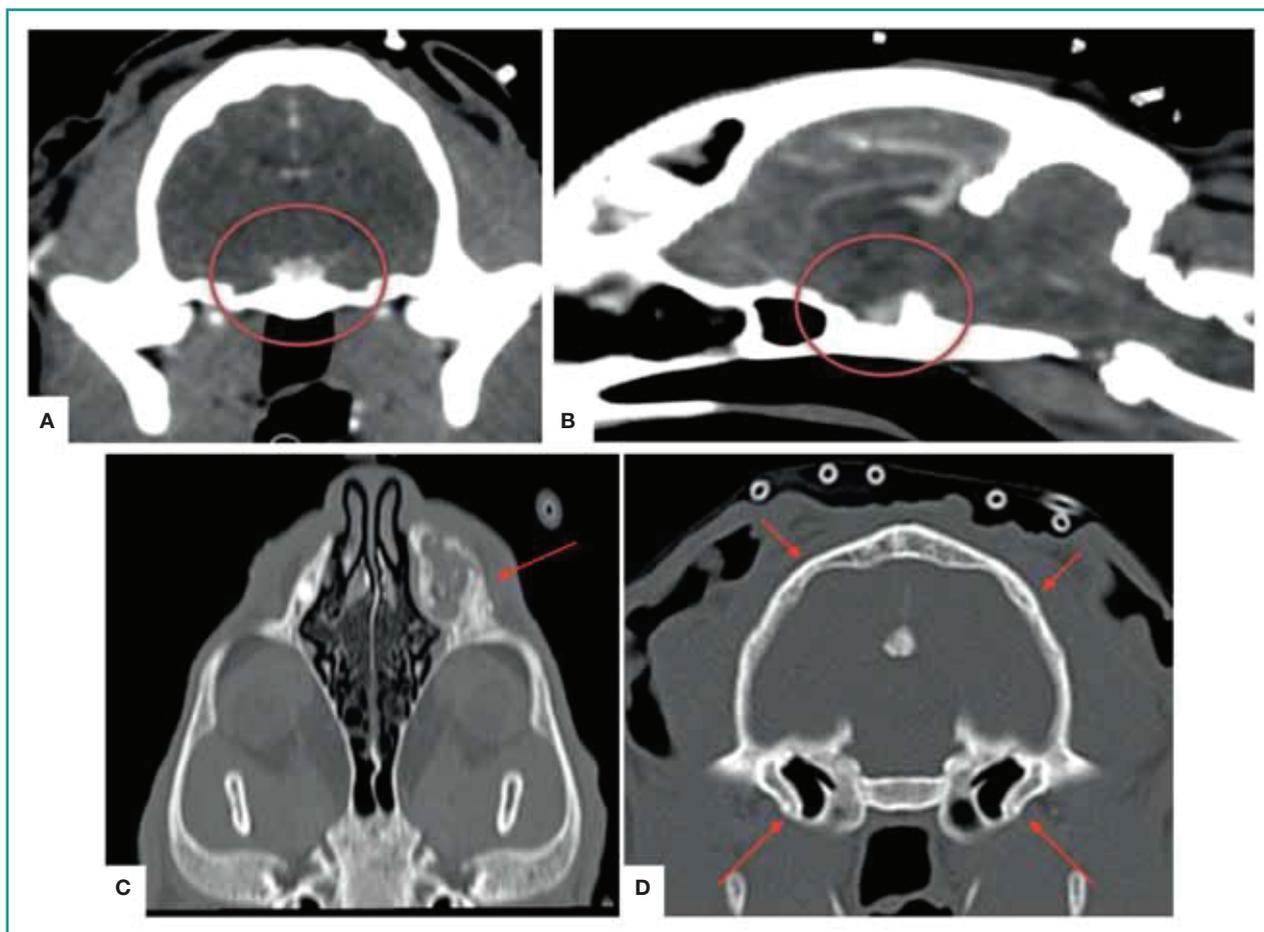


Figura 4 - TC di un gatto con macroadenoma ipofisario. Si può apprezzare la presenza della massa ipofisaria in sezione trasversale (A) e sagittale (B) dopo la somministrazione del mezzo di contrasto. Le immagini sottostanti mostrano l'ispessimento dell'osso mascellare sinistro (C), delle ossa del calvarium e dell'osso petroso (D). *Cortesia della Dott.ssa Federica Rossi.*

bola (in media più spessi di 1,1 mm).²² La proliferazione dei tessuti molli delle vie aeree superiori, dei seni paranasali e l'ispessimento delle ossa craniche possono essere presenti in gatti affetti da acromegalia in assenza di ingrossamento facciale o sintomatologia respiratoria delle vie aeree superiori e possono fornire ulteriore supporto alla diagnosi (Figura 4).²¹

VALUTAZIONE ORMONALE

La diagnosi di acromegalia, sia nell'uomo che nel gatto, si basa sulla dimostrazione delle elevate concentrazioni sieriche o plasmatiche di GH e/o IGF-1. La valutazione ormonale deve essere eseguita in pazienti con sospetto clinico di acromegalia o in gatti con diabete mellito mal controllato nei quali non siano state evidenziate altre cause di insulino-resistenza.

Dosaggio del GH

È ormai noto che, in un soggetto sano, la secrezione ipofisaria di GH avviene in maniera pulsatile e, di conseguenza, un singolo valore elevato dell'ormone potrebbe essere il risultato fortuito di una fisiologica pulsazione. Per questo motivo, per la misurazione del GH sierico sono necessari da tre a cinque campioni di sangue prelevati a intervalli di 10 minuti.²³ Nonostante ciò, in molti studi condotti su gatti acromegalici in cui è stata effettuata una singola misurazione di GH, è stato evidenziato un aumento dell'ormone in tutti i soggetti, confermando l'importanza di tale valore nel processo diagnostico.^{1,2,9,11,20,24-31} La misurazione della concentrazione plasmatica di GH felino può essere eseguita tramite un dosaggio radioimmunologico ovino o canino.⁶ Una metodica radioimmunologica di GH felino, validata alcuni anni fa, si è rivelata utile per distinguere i gatti normali dai gatti acromegalici, senza alcuna sovrapposizione tra i due gruppi. Quando si utilizza questa metodica, un valore di cut-off di GH sierico di 10 ng/mL ha mostrato una specificità del 95% e una sensibilità dell'84% nella diagnosi di acromegalia.^{3,32} Purtroppo tale metodica non è ancora disponibile in commercio e viene solitamente utilizzata solo per scopi di ricerca.

Dosaggio delle IGF-1

È ormai noto che la concentrazione sierica delle IGF-1 riflette la secrezione di GH delle ultime 24 ore;^{6,33} tuttavia, studi in medicina umana hanno evidenziato che se la concentrazione media di GH risulta persistentemente elevata nelle 24 ore, la concentrazione delle IGF-1 raggiunge un plateau a causa della limitata capacità del fegato di sintetizzare tale polipeptide.^{34,35} La misurazione sierica delle IGF-1 viene effettuata di routine in medicina umana per monitorare l'acromegalia ed il loro aumento è altamente specifico della presenza della patologia ed è correlato alla gravità dei sintomi clinici. Le IGF-

1, non essendo secrete in modo pulsatile e avendo una concentrazione ematica stabile nel tempo, richiedono un solo prelievo di sangue; inoltre, non essendo specie-specifiche possono essere misurate con le stesse metodiche utilizzate per l'uomo. Nella maggior parte dei casi la misurazione delle IGF-1 nei gatti acromegalici rivela concentrazioni elevate, tuttavia, in determinate circostanze, può dare dei falsi positivi o dei falsi negativi nella diagnosi di acromegalia.

In alcuni gatti acromegalici sono stati osservati valori sierici normali di IGF-1 che possono riflettere uno stadio iniziale della patologia oppure la presenza di una grave patologia sottostante quale il linfoma. Nelle persone acromegaliche sono state descritte molteplici condizioni (malnutrizione, insufficienza renale o epatica, ipotiroidismo, diabete mal controllato, assunzione di estrogeni) che riducono i livelli sierici di IGF-1. Inoltre, è stato osservato che stati carenziali di insulina si associano a concentrazioni di IGF-1 più basse rispetto al normale. Per la sintesi di IGF-1 da parte degli epatociti, sono infatti necessarie sufficienti concentrazioni di insulina a livello portale affinché vi sia l'espressione e l'attivazione dei recettori del GH.^{3,29,36-40} Uno studio ha dimostrato che gatti diabetici acromegalici, prima del trattamento insulinico, possono avere concentrazioni normali di IGF-1 che aumentano in corso di terapia insulinica.²⁸ Nel caso in cui si sospetti l'acromegalia in un gatto diabetico, è opportuno pertanto che venga trattato con insulina per almeno 6-8 settimane prima di misurare l'IGF-1.²⁹ Attualmente il cut-off di IGF-1 > 1000 ng/mL viene comunemente utilizzato per effettuare la diagnosi di acromegalia; alcuni autori ritengono che questo sia eccessivamente elevato per rilevare stadi precoci o più lievi della patologia.³ Solitamente i gatti sani o non acromegalici presentano valori di IGF-1 inferiori a 800 ng/mL mentre i soggetti che presentano valori di IGF-1 compresi tra 800 e 1000 ng/mL ("zona grigia") richiedono o una rivalutazione delle stesse dopo alcune settimane o l'esecuzione della diagnostica per immagini avanzata.⁶

Una concentrazione sierica di IGF-1 > 1000 ng/mL è fortemente suggestiva di acromegalia, tuttavia possono essere riscontrate false negatività.

La presenza di "falsi positivi", ossia di valori elevati di IGF-1 in assenza di acromegalia, è spesso imputabile alla metodica utilizzata. Le IGF-1 circolanti sono infatti quasi completamente legate a delle proteine di legame (IGFBPs) che possono interferire con la metodica di lettura. La maggior parte delle indagini immunologiche per la determinazione delle IGF-1 sono quindi precedute da procedure finalizzate a rimuovere le IGFBPs; que-

ste non sono sempre efficaci e possono costituire una fonte di errore. Va inoltre ricordato che in alcuni gatti diabetici non acromegalici è stata documentata una concentrazione sierica di IGF-1 significativamente più elevata rispetto ai gatti sani;^{2,29,41} è probabile infatti che la terapia insulinica a lungo termine determini un aumento delle IGF-1.

COME EFFETTUARE LA DIAGNOSI DI ACROMEGALIA?

L'acromegalia ha una progressione lenta e graduale e anche i cambiamenti fisici caratteristici della malattia hanno generalmente un lento sviluppo.

Nella maggior parte dei casi la malattia si manifesta con una difficile gestione del diabete che risulta insulino-resistente mentre le alterazioni fenotipiche possono essere assenti o poco apprezzabili. In questi casi è necessario escludere le comuni cause di scarso controllo glicemico (Tabella 2). La Malattia di Cushing è tra le diagnosi differenziali più comuni di insulino-resistenza nella specie canina ed è associata alla presenza di una massa ipofisaria così come l'acromegalia.

L'acromegalia deve essere sospettata una volta escluse altre cause di insulino-resistenza, tuttavia, alcuni soggetti acromegalici convivono con il diabete grazie a dosi insuliniche considerate normali.

Nel gatto, tuttavia, questa patologia è piuttosto rara e i segni clinici tra le due patologie differiscono notevolmente; l'ipercortisolismo è infatti una malattia debilitante che si traduce in perdita di peso ed è spesso associato ad evidenti alterazioni dermatologiche (fragilità cutanea).⁴²

Se i segni clinici sono suggestivi di acromegalia e sono state escluse altre cause di insulino-resistenza, il passo successivo deve comprendere la misurazione della concentrazione sierica di GH (da 3 a 5 campioni a intervalli di 10 minuti) o di IGF-1 (un campione è sufficiente). Il riscontro di elevati livelli di IGF-1 non è diagnostico di acromegalia poiché possono verificarsi falsi positivi. In questo caso la presenza della malattia andrebbe confermata mediante TC o RM ipofisaria.³⁰ D'altra parte, nemmeno valori normali delle IGF-1 permettono di escludere con certezza l'acromegalia. È importante ricordare che non tutti i gatti acromegalici sviluppano una grave insulino-resistenza, e alcuni soggetti riescono a convivere con il diabete grazie a dosi insuliniche considerate normali (da 1 a 3 U/ gatto BID). È anche possibile che gatti con acromegalia non sviluppino mai il diabete mellito⁸, tuttavia questa è una condizione che sembra essere poco comune.

TERAPIA

I principali obiettivi della terapia in corso di acromegalia sono il trattamento del diabete mellito e, se possibile, eliminare l'adenoma o quantomeno contrastare la progressione dell'acromegalia stessa.

Terapia insulinica

Nei gatti acromegalici l'entità dell'insulino-resistenza può variare considerevolmente. Mentre in alcuni gatti si arriva ad un buon controllo glicemico attraverso la somministrazione di dosaggi insulinici "normali" per gatti diabetici senza insulino-resistenza, in altri casi la dose insulinica viene progressivamente aumentata fino ad arrivare a dosi molto elevate.⁶ Dopo l'impostazione della terapia insulinica, vengono effettuati dei controlli settimanali o bisettimanali al fine di trovare il dosaggio insulinico ottimale per quel determinato paziente. L'au-

Se viene utilizzata la sola terapia insulinica, sono spesso necessari dosaggi di insulina che superano le 10-15 U/gatto BID.

Tabella 2 - Principali cause di scarso controllo glicemico. Da notare che lo scarso controllo del diabete mellito nel gatto è spesso dovuto a problemi gestionali da parte del proprietario (Modificato da Niessen 2010)

<p>Mal gestione</p> <p>Scorretta somministrazione dell'insulina Scorretta conservazione dell'insulina Preparazione insulinica inattiva Sovradosaggio e successiva iperglicemia per effetto Somogyi Sottodosaggio Breve durata d'azione dell'insulina Iperglicemia da stress</p>
<p>Endocrinopatie o somministrazione iatrogena di ormoni</p> <p>Iperteroidismo Iperadrenocorticismo Acromegalia Somministrazione di corticosteroidi/megestolo</p>
<p>Malattie infettive</p> <p>Infezioni del tratto urinario Patologie dentali Pancreatiti</p>
<p>Malattie infiammatorie</p> <p><i>Inflammatory bowel disease</i> Gengivostomatiti</p>
<p>Altre patologie</p> <p>Obesità Neoplasia Nefropatia Malattie cardiovascolari</p>

mento della dose insulinica di circa 0,5-1 U a somministrazione va effettuato dopo un'attenta valutazione clinica del gatto diabetico nonché valutando la curva glicemica e le fruttosamine sieriche. Spesso nei diversi *follow-up* nel gatto acromegalico viene messa in luce una condizione di insulino-resistenza con necessari incrementi della dose insulinica; non sono infrequenti somministrazioni di insulina di 10-15 U/gatto BID o anche maggiori.^{2,11,27} Ciò nonostante, l'insulino-resistenza può variare nel tempo e non sono infrequenti episodi di ipoglicemia soprattutto se l'animale smette di mangiare.

Terapia chirurgica

Nelle persone acromegaliche la chirurgia transfenoidale rappresenta il trattamento d'elezione per i microadenomi e i macroadenomi non invasivi. I livelli di GH e IGF-1 sierici si normalizzano entro un'ora (GH) e 3-4 giorni (IGF-1) dall'intervento.⁴³

La terapia chirurgica ha le potenzialità per divenire la terapia d'elezione anche nei gatti acromegalici, tuttavia, solo pochi centri offrono tale opzione terapeutica.

In uno studio condotto da Meij e colleghi²⁰, l'ipofisectomia si è rivelata una tecnica valida nel trattamento dell'acromegalia e il gatto operato ha ottenuto la normalizzazione del GH e delle IGF-1 oltre che la remissione del diabete, avvenuta entro 4 settimane dall'intervento chirurgico. Al contrario, la criopofisectomia effettuata in due gatti acromegalici non ha avuto gli stessi esiti: in un gatto la concentrazione di IGF-1 è rimasta elevata, l'insulino-resistenza non è scomparsa, ed è stato evidenziato un residuo della massa ipofisaria a due mesi dalla chirurgia.⁴⁴ Nell'altro caso i valori di IGF-1 si sono ridotti (non normalizzati) ed è stato ottenuto un buon controllo glicemico nei mesi successivi con "normali" dosi di insulina.⁴⁵ Un recente studio anglosassone, pubblicato sotto forma di abstract, riporta 21 gatti acromegalici nei quali è stata effettuata l'ipofisectomia: l'86% dei soggetti ha superato l'intervento, nel 78% è stata documentata la remissione del diabete mellito mentre gli altri hanno mostrato una riduzione del fabbisogno insulinico.⁴⁶ Pres-

Nei gatti sottoposti a ipofisectomia transfenoidale è stata documentata una drastica riduzione della dose insulinica e/o la remissione del diabete stesso.

so la nostra struttura sono stati seguiti quattro gatti diabetici acromegalici sottoposti ad ipofisectomia transfenoidale. In tutti i soggetti la sintomatologia diabetica si è risolta mentre la polifagia ha continuato ad essere presente in tre di questi. In due soggetti la dose insulinica richiesta per un adeguato controllo glicemico si è ridotta drasticamente a seguito della chirurgia mentre negli al-

tri due è stata documentata la remissione diabetica.

Un recentissimo studio, che descrive la gestione e le complicanze anestesologiche durante l'intervento di ipofisectomia nei gatti acromegalici, ha incluso ben 37 soggetti sottoposti a chirurgia. Le complicazioni intraoperatorie sono state molto frequenti e includevano ipotermia, ipotensione, bradicardia e ostruzione delle vie aeree ma, nonostante ciò, nessun gatto è deceduto durante la procedura chirurgica e la mortalità dopo 24 ore dall'anestesia è stata dell'8%.⁴⁷

La rimozione totale dell'ipofisi comporta la necessità di una supplementazione ormonale (terapia sostitutiva) con vasopressina, levotiroxina, la cui somministrazione avviene nel momento in cui il gatto inizia ad alimentarsi, e cortisone acetato, la cui somministrazione, invece, inizia non appena avviene la rimozione dell'ipofisi; le ultime due supplementazioni descritte vengono mantenute a vita.⁴⁸

Radioterapia

La radioterapia rappresenta un trattamento di terza linea dell'acromegalia nell'uomo e, occasionalmente, di seconda linea. Tale terapia viene infatti proposta come adiuvante alla chirurgia in quei pazienti che presentano un residuo tumorale attivo e/o che rispondono parzialmente al trattamento medico.⁴³

A seguito della radioterapia si assiste ad un miglioramento della sintomatologia diabetica nel 70-80% dei soggetti.

Al contrario, nei gatti acromegalici la radioterapia è il trattamento più frequentemente utilizzato ed attualmente, insieme alla chirurgia, rappresenta la migliore opzione terapeutica. La radioterapia può presentare approcci frazionati (come la teleterapia con cobalto 60 che consiste nella somministrazione di una dose totale di 45-48 Gy frazionata in somministrazioni giornaliere, cinque giorni alla settimana per 3-4 settimane) o la somministrazione di 1-3 dosi elevate di radiazioni al tumore ipofisario (come la radiochirurgia con un gamma knife o acceleratore lineare).⁴⁹ L'effetto più importante della radioterapia è la riduzione delle dimensioni del tumore che porta, nella maggior parte dei casi, alla scomparsa totale o parziale della sintomatologia neurologica (se presente).⁵⁰⁻⁵² Spesso si assiste, inoltre, alla risoluzione o al miglioramento nel controllo del diabete mellito evidenziabile attraverso la riduzione del dosaggio insulinico o al miglioramento dei segni clinici.^{11,26,50-54} È necessario, pertanto, un attento monitoraggio della glicemia nel periodo che segue la radioterapia al fine di identificare la riduzione o la scomparsa della resistenza all'insulina; in caso contrario, si rischia di incorrere in gravi episodi ipoglicemici.

Dai dati attualmente disponibili emerge che il miglioramento dei segni clinici del diabete mellito è possibile in circa il 70-80% dei casi e, in un certo numero di soggetti si può ottenere la remissione dello stesso. Tuttavia, in alcuni gatti diabetici la remissione è solo temporanea e la terapia insulinica dovrà, successivamente, essere reintrodotta.⁶

Un recente studio statunitense ha valutato per la prima volta l'utilizzo della radioterapia stereotassica in 53 gatti acromegalici. In questi soggetti è stata documentata una mediana di sopravvivenza più lunga rispetto ai gatti in cui sono state utilizzate altre tecniche radioterapiche. Questa informazione, insieme ai dati provenienti dalla medicina umana, suggerisce che l'utilizzo di una dose più alta per frazione può essere biologicamente più efficace per questo tipo di tumore.

È importante, poi, evidenziare i risultati ottenuti in termini di controllo del diabete mellito in seguito all'utilizzo di radiazioni stereotassiche: dei 41 gatti di cui erano disponibili i dati relativi alla dose di insulina somministrata, il 95% ha documentato una riduzione del dosaggio insulinico richiesto per un adeguato controllo glicemico e il 32% ha registrato una remissione diabetica. Di questi ultimi, la remissione è stata permanente nel 62% dei gatti e temporanea nel 38%. Un importante effetto avverso che si è manifestato tardivamente dalla terapia è stato lo sviluppo di ipotiroidismo nel 14% dei soggetti che ha richiesto la supplementazione ormonale in tutti i gatti interessati.

Tale evenienza non era mai stata documentata in medicina veterinaria.⁵⁵

Nelle persone acromegaliche, dopo la radioterapia, i livelli di GH e IGF-1 diminuiscono molto lentamente e sono necessari anni prima che rientrino nel *range* di normalità.

In alcuni gatti acromegalici è stata documentata una diminuzione del GH sierico in seguito a radioterapia,^{2,11} mentre, in altri, sono stati rilevati livelli persistentemente elevati di IGF-1 nonostante il buon controllo del diabete o addirittura la remissione dello stesso.^{53,54} È probabile che la radioterapia porti ad una sostanziale riduzione delle concentrazioni di GH sierico ripristinando la funzione delle cellule beta del pancreas, tuttavia i livelli dell'ormone rimangono più alti della norma con conseguente stimolo nella produzione di IGF-1.

La radioterapia è un'opzione terapeutica ben tollerata, con rari effetti collaterali e i gatti che manifestano una buona risposta in seguito alla terapia possono avere tempi di sopravvivenza fino a 5 anni.⁵³

Nonostante ciò, tale opzione non è esente da svantaggi quali la scarsa disponibilità di strutture specializzate nelle quali possa essere effettuata, il costo e la necessità di ripetute anestesie.

Terapia medica

La terapia medica in medicina veterinaria riconosce principalmente due classi di molecole: gli analoghi della somatostatina e gli agonisti della dopamina.

In medicina umana gli analoghi della somatostatina sono efficaci nel 60-70% dei pazienti acromegalici e rappresentano la prima linea di trattamento medico dell'acromegalia.⁵⁶ La somatostatina endogena lega 5 differenti recettori (SSTR1-5) e tutti sono espressi a livello ipofisario. Gli analoghi somatostatini esercitano il loro effetto terapeutico attraverso il legame con alcuni sottotipi di SSTRs presenti nel tumore. L'octreotide è il primo analogo somatostatino commercializzato, presenta un'emivita di due ore e possiede un'efficacia 40 volte più potente nel sopprimere il GH rispetto alla somatostatina.⁴³ Tale molecola agisce attraverso il legame con i recettori SSTRs ed in particolar modo agisce soprattutto su SSTR2 e moderatamente su SSTR5 e SSTR3. Ad oggi, purtroppo, nei gatti acromegalici non sono stati riscontrati gli stessi effetti positivi evidenziati nelle persone quali la riduzione del GH, delle IGF-1 nonché la riduzione delle dimensioni del tumore ipofisario.^{11,25} È probabile che il ridotto effetto dell'octreotide nel gatto dipenda dalla sua azione selettiva verso tre sottotipi di SSTRs che non rispecchiano il pattern recettoriale espresso dal tumore somatotropo in questa specie. In uno studio condotto nei gatti è stato utilizzato un test preliminare con una iniezione singola endovenosa di octreotide per valutare l'eventuale efficacia del trattamento con questo farmaco. Si è ipotizzato che i soggetti che presentano una risposta favorevole in termini di riduzione del GH possano essere candidati per il trattamento con octreotide a rilascio prolungato.³¹

Tra gli analoghi somatostatini l'unico che si è mostrato realmente efficace nel controllo della sintomatologia diabetica nel lungo periodo è stato il pasireotide long-acting, ciò nonostante presenta dei costi attualmente proibitivi.

Recentemente è stata testata l'efficacia nei gatti acromegalici di un nuovo analogo della somatostatina, il pasireotide, che presenta un'elevata affinità non solo per i recettori SSTR2, SSTR3 e SSTR5 ma anche per i recettori SSTR1 (Figura 5). Visti i promettenti risultati ottenuti a seguito della somministrazione di pasireotide *short-acting* in 12 gatti acromegalici,⁵⁷ è stato successivamente utilizzato pasireotide *long-acting* alla dose di 6-8 mg/kg per via sottocutanea una volta al mese per un periodo di sei mesi in otto soggetti. Nel 21% di questi è stata documentata la remissione diabetica ed inoltre è stata registrata una significativa riduzione della mediana della concentrazione sierica di IGF-1, della dose insulinica richiesta

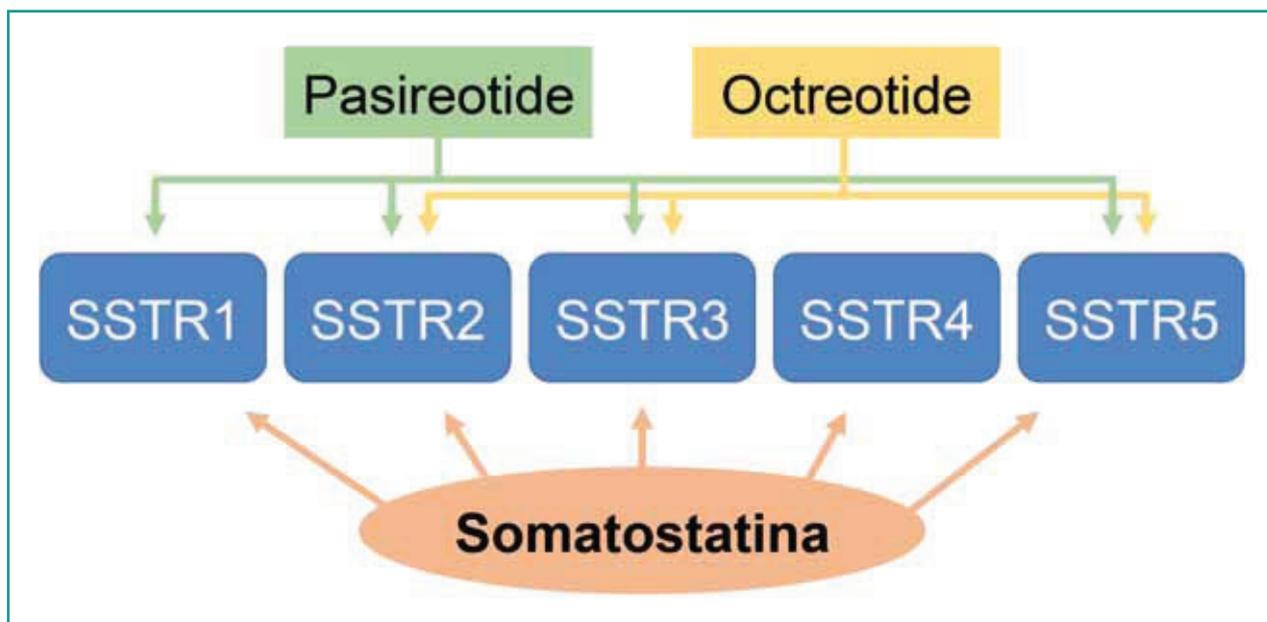


Figura 5 - Rappresentazione schematica del sito di azione del pasireotide, dell'octreotide e della somatostatina, ligando naturale, nei recettori somatostatini.

e dell'indice di insulino-resistenza (prodotto tra concentrazione di fruttosamine sieriche e dose giornaliera di insulina richiesta, utilizzato come indicatore surrogato di insulino-resistenza). Per questi motivi il pasireotide rappresenta ad oggi una valida molecola capace di aiutare la gestione terapeutica dei gatti acromegalici nel lungo periodo e di portare il soggetto alla remissione diabetica. Nonostante ciò, tale farmaco presenta dei costi proibitivi ed inoltre non è esente da effetti collaterali quali diarrea, ipoglicemia e peggioramento della polifagia.⁵⁸ L'uso degli agonisti della dopamina nell'uomo fu proposto per la prima volta per il trattamento dell'iperprolattinemia più di 45 anni fa⁵⁹ e, ad oggi, rappresentano la terapia d'elezione per il prolattinoma.⁴³

La cabergolina, un agonista della dopamina, ha mostrato effetti discordanti sul controllo del diabete mellito nei gatti acromegalici.

In medicina umana, gli agonisti della dopamina, quali bromocriptina e cabergolina, possono sopprimere moderatamente la secrezione di GH in alcuni pazienti. In particolar modo la cabergolina si è rivelata una miglior opzione terapeutica rispetto alla bromocriptina. Quest'ultima infatti, avendo un'emivita breve, deve essere somministrata 4 volte al giorno per assicurare la massima efficacia ed inoltre, viste le alte dosi richieste, presenta comuni effetti collaterali quali nausea, vomito, ipotensione posturale, alterazioni gastrointestinali e congestione nasale.⁶⁰ Il trattamento combinato di cabergolina e octreotide può determinare un controllo ad-

ditivo nella secrezione tumorale rispetto all'uso di un farmaco solo. Uno studio condotto su persone acromegaliche ha documentato che la somministrazione di cabergolina ha normalizzato i livelli di IGF-1 nel 34% dei casi. Inoltre, quando l'analogo somatostatinico falliva nel controllo dell'acromegalia, l'aggiunta della cabergolina normalizzava le concentrazioni sieriche di IGF-1 nel 50% dei casi.⁶¹

In medicina veterinaria, la cabergolina è stata utilizzata in cani con ipercortisolismo ipofisi-dipendente ottenendo buoni risultati in termini di riduzione della concentrazione di ACTH, cortisolo urinario e della dimensione del tumore.⁶²

Nei gatti acromegalici queste molecole sono in fase di studio e il numero di gatti trattati è assai ridotto. Un gatto acromegalico trattato con l'agonista della dopamina L-deprenyl (la selegilina) non ha mostrato alcun miglioramento dei segni clinici e del dosaggio insulinico richiesto⁶³. In recenti studi è stata utilizzata la cabergolina per avere informazioni sulla sua efficacia terapeutica nei gatti acromegalici. Scudder e colleghi hanno testato la cabergolina in sei gatti acromegalici e i risultati sono stati presentati sotto forma di abstract al 27° Congresso ECVIM.⁶⁴ Di questi, ad un mese dall'inizio della terapia, solo uno ha avuto un miglioramento nel controllo del diabete (riduzione delle fruttosamine e della dose insulinica) sebbene tale gatto non abbia manifestato una riduzione nella concentrazione delle IGF-1 sieriche. Al contrario, in uno studio sudamericano, tre gatti acromegalici trattati con cabergolina alla dose di 10 µg/Kg ogni 48 ore per via orale hanno mostrato un miglioramento dei segni clinici del diabete mellito, una riduzione del dosaggio in-

sulinico e della concentrazione di fruttosamine; in più si è verificata la normalizzazione dei livelli di IGF-1 dopo sei mesi dall'inizio del trattamento.⁶⁵ La cabergolina in alcuni soggetti ha determinato sintomi gastrointestinali quali inappetenza e diarrea che si sono risolti in tre giorni.⁶⁴ L'utilizzo della cabergolina in due gatti acromegalici pervenuti presso la nostra struttura ha mostrato effetti contrastanti. In un gatto la cabergolina, somministrata alla dose di 10 µg/Kg ogni 48 ore per via orale non ha portato ad alcun miglioramento della sintomatologia diabetica, del dosaggio insulinico e della concentrazione di IGF-1

sieriche mentre nell'altro, trattato con una dose di cabergolina di 4,5 µg/Kg ogni 48 ore per via orale, i sintomi del diabete sono rientrati, la dose insulinica e la concentrazione di IGF-1 si sono ridotte. Ulteriori studi saranno necessari per valutare l'efficacia della cabergolina nella gestione dell'acromegalia felina.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori desiderano ringraziare la Dott.ssa Federica Rossi per aver fornito le immagini tomografiche di un gatto acromegalico.

PUNTI CHIAVE

- L'acromegalia felina è una patologia causata da un tumore ipofisario GH-secernente e presenta, ad oggi, una prevalenza più elevata di quel che si pensasse in passato.
- Il sospetto di acromegalia deve essere avanzato quando l'animale presenta diabete mellito insulino-resistente e/o quando vi sono cambiamenti fisici suggestivi della patologia come prognatismo inferiore, aumento di dimensioni di testa e zampe e organomegalia.
- Per confermare il sospetto di acromegalia si procede con il dosaggio ormonale di GH e/o IGF-1; la patologia deve essere poi confermata attraverso la visualizzazione della massa ipofisaria tramite diagnostica per immagini avanzata.
- Valori di IGF-1 > 1000 ng/mL sono suggestivi di acromegalia, tuttavia falsi negativi non sono infrequenti soprattutto se la misurazione di tale ormone viene fatta quando il soggetto diabetico non ha assunto insulina per un periodo sufficientemente lungo (6-8 settimane).
- La radioterapia e la terapia chirurgica rappresentano ad oggi le migliori opzioni terapeutiche per l'acromegalia felina, capaci di migliorare il controllo glicemico nel gatto diabetico e in grado di determinare, in alcuni casi, la remissione diabetica.

Feline acromegaly

Summary

Acromegaly is a disease caused by excessive production of growth hormone (GH) that in cats, as in humans, occurs in adulthood and is due to a GH secreting pituitary adenoma. In most cases, the chronic excess of GH induces arthropathies, progressive increase in organs volume, bone remodeling, cardiovascular disease and reduction of insulin sensitivity in cells leading to the development of insulin-resistant diabetes mellitus. The goals of the treatment are to block / reduce the progressive tissue growth and to reduce the insulin resistance to achieve a suitable glycemic control. Nevertheless, being a disorder only recently studied, information on long-term prognosis is lacking.

BIBLIOGRAFIA

1. Elliott DA, Feldman EC, Koblik PD et al. Prevalence of pituitary tumors among diabetic cats with insulin resistance. Journal of the American Veterinary Medical Association 216: 1765-1768, 2000.
2. Niessen, SJM, Petrie G, Gaudiano F et al. Feline acromegaly: an underdiagnosed endocrinopathy? Journal of Veterinary Internal Medicine 21: 899-905, 2007.
3. Niessen SJM, Church DB, Forcada Y. Hypersomatotropism, Acromegaly, and Hyperadrenocorticism and Feline Diabetes Mellitus. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice 43: 319-350, 2013.
4. Gembaradt, C, Loppnow H. Pathogenesis of spontaneous diabetes mellitus in the cat. II. Acidophilic adenoma of the pituitary gland and diabetes mellitus in 2 cases. Berliner Und Munchener Tierarztliche Wochenschrift 89: 336-340, 1976.
5. Schaefer S, Kooistra HS, Riond B et al. Evaluation of insulin-like growth factor-1, total thyroxine, feline pancreas-specific lipase and urinary corticoid-to-creatinine ratio in cats with diabetes mellitus in Switzerland and the Netherlands. Journal of Feline Medicine and Surgery 19: 888-896, 2017.
6. Reusch C. Disorders of Growth Hormone. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC, Behrend E. Canine and Feline Endocrinology, 4th ed. St. Louis: Elsevier Health Sciences, 2015, pp. 37-76.

7. Feldman EC, Nelson RW. Disorders of growth hormone. In: Feldman EC, Nelson RW. *Canine and feline endocrinology and reproduction*, 3th ed. St. Louis: Saunders, 2004, pp. 45-84.
8. Fletcher JM, Scudder CJ, Kiupel M et al. Hypersomatotropism in 3 Cats without Concurrent Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30: 1216-1221, 2016.
9. Fracassi F, Salsi M, Sammartano F et al. Acromegaly in a non-diabetic cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports* 2.1: 2055116916646585, 2016.
10. Niessen SJM. Feline acromegaly: an essential differential diagnosis for the difficult diabetic. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12: 15-23, 2010.
11. Peterson ME, Taylor RS, Greco DS et al. Acromegaly in 14 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 4: 192-201, 1990.
12. Feldman EC, Nelson RW. Acromegaly and hyperadrenocorticism in cats: a clinical perspective. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2: 153-158, 2000.
13. Javorsky B, Aron D, Findling J et al. Hypothalamus and pituitary gland. In: Gardner DG, Shoback D, eds. *Greenspan's basic and clinical endocrinology*, 9th ed. San Francisco: McGraw-Hill Education, 2011, pp. 65-114.
14. Lourenço BN, Randall E, Seiler G et al. Abdominal ultrasonographic findings in acromegalic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17: 698-703, 2015.
15. Posch B, Dobson J, Herrtage M. Magnetic resonance imaging findings in 15 acromegalic cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 52: 422-427, 2011.
16. Zimmer C, Hörauf A, Reusch C. Ultrasonographic examination of the adrenal gland and evaluation of the hypophyseal-adrenal axis in 20 cats. *Journal of Small Animal Practice* 41: 156-160, 2000.
17. Kley S, Alt M, Zimmer C et al. Evaluation of the low-dose dexamethasone suppression test and ultrasonographic measurements of the adrenal glands in cats with diabetes mellitus. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde* 149: 493-500, 2007.
18. Combes A, Vandermeulen E, Duchateau L et al. Ultrasonographic measurements of adrenal glands in cats with hyperthyroidism. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 53: 210-216, 2012.
19. Myers JA, Lunn KF, Bright JM. Echocardiographic findings in 11 cats with acromegaly. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28: 1235-1238, 2014.
20. Meij BP, Auriemma E, Grinwis G et al. Successful treatment of acromegaly in a diabetic cat with transsphenoidal hypophysectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12: 406-410, 2010.
21. Fischetti Aj, Gisselman K, Peterson ME. CT and MRI evaluation of skull bones and soft tissues in six cats with presumed acromegaly versus 12 unaffected cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 53: 535-539, 2012.
22. Lamb CR, Ciasca TC, Mantis P et al. Computed tomographic signs of acromegaly in 68 diabetic cats with hypersomatotropism. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16: 99-108, 2014.
23. Meij B, Kooistra H, Rijnberg A. In: Fracassi F eds. *Sistema ipotalamo-ipofisi*. In *Endocrinologia clinica del cane e del gatto*, 2th ed. Milano: Elsevier, 2010, pp. 13-48,
24. Lichtensteiger CA, Wortman JA, Eigenmann JE. Functional pituitary acidophil adenoma in a cat with diabetes mellitus and acromegalic features. *Veterinary Pathology* 23: 518-521, 1986.
25. Morrison SA, Randolph J, Lothrop CD. Hypersomatotropism and insulin-resistant diabetes mellitus in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194: 91-94, 1989.
26. Goossens MM, Feldman EC, Nelson RW et al. Cobalt 60 irradiation of pituitary gland tumors in three cats with acromegaly. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213: 374-376, 1998.
27. Norman E, Mooney C. Diagnosis and management of diabetes mellitus in five cats with somatotrophic abnormalities. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2: 183-190, 2000.
28. Meij B, van der Vlugt-Meijer RH, van den Ingh, TSGaM et al. Somatotroph and corticotroph pituitary adenoma (double adenoma) in a cat with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *Journal of Comparative Pathology* 130: 209-215, 2004.
29. Reusch CE, Kley S, Casella M et al. Measurements of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in cats with diabetes mellitus. *Veterinary Record* 158: 195-200, 2006.
30. Berg RIM, Nelson RW, Feldman EC et al. Serum insulin-like growth factor-I concentration in cats with diabetes mellitus and acromegaly. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21: 892-898, 2007.
31. Slingerland LI, Voorhout G, Rijnberk A et al. Growth hormone excess and the effect of octreotide in cats with diabetes mellitus. *Domestic Animal Endocrinology* 35: 352-361, 2008.
32. Niessen SJM, Khalid M, Petrie G et al. Validation and application of a radioimmunoassay for ovine growth hormone in the diagnosis of acromegaly in cats. *Veterinary Record* 160: 902-907, 2007.
33. Eigenmann JE, Patterson DF, Zapf J et al. Insulin-like growth factor I in the dog: a study in different dog breeds and in dogs with growth hormone elevation. *Acta Endocrinologica* 105: 294-301, 1984.
34. Freda PU. Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. *Growth Hormone and IGF Research* 13: 171-184, 2003.
35. Ribeiro-Oliveira A, Barkan A. The changing face of acromegaly--advances in diagnosis and treatment. *Nature Reviews. Endocrinology* 8: 605-611, 2012.
36. Eigenmann JE, Becker M, Kammermann B et al. Decrease of non-suppressible insulin-like activity after pancreatectomy and normalization by insulin therapy. *Acta Endocrinologica* 85: 818-822, 1977.
37. Yang H, Scheff AJ, Schalch, DS. Effects of streptozotocin-induced diabetes mellitus on growth and hepatic insulin-like growth factor I gene expression in the rat. *Metabolism: Clinical and Experimental* 39: 295-301, 1990.
38. Bereket A, Lang CH, Wilson TA. Alterations in the growth hormone-insulin-like growth factor axis in insulin dependent diabetes mellitus. *Hormone and Metabolic Research* 31: 172-181, 1999.
39. Ekman B, Nyström F, Arnqvist, HJ. Circulating IGF-I concentrations are low and not correlated to glycaemic control in adults with type 1 diabetes. *European Journal of Endocrinology* 143: 505-510, 2000.
40. Lim DJ, Kwon HS, Cho JH et al. Acromegaly associated with type 2 diabetes showing normal IGF-1 levels under poorly controlled glycemia. *Endocrine Journal* 54: 537-541, 2007.
41. Lewitt MS, Hazel SJ, Church DB et al. Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-3 ternary complex in feline diabetes mellitus. *Journal of Endocrinology* 166: 21-27, 2000.
42. Valentin SY, Cortright CC, Nelson RW et al. Clinical findings, diagnostic test results, and treatment outcome in cats with spontaneous hyperadrenocorticism: 30 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28: 481-487, 2014.
43. Melmed S, Jameson JL. Anterior Pituitary: Tumor Syndromes. In: Jameson JL eds. *Harrison's Endocrinology*, 4th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017, pp. 35-54.
44. Abrams-Ogg AC, Holmberg DL, Stewart WA et al. Acromegaly in a cat: Diagnosis by magnetic resonance imaging and treatment by cryohypophysectomy. *Canadian Veterinary Journal* 34: 682-685, 1993.
45. Blois SL, Holmberg DL. Cryohypophysectomy used in the treatment of a case of feline acromegaly. *Journal of Small Animal Practice* 49: 596-600, 2008.
46. Owen TJ, Martin LG, Chen AV. Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors and Other Sellar Masses. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 48: 129-151, 2018.
47. Neilson DM, Viscasillas J, Alibhai HIK et al. Anaesthetic management and complications during hypophysectomy in 37 cats with acromegaly. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2018.
48. Meij BP, Voorhout G, Van Den Ingh TS et al. Transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 7 cats. *Veterinary Surgery* 30: 72-86, 2001.
49. Nelson RW. Patologie dell'ipotalamo e dell'ipofisi. In: Lubas G, Fracassi F. *Medicina interna del cane e del gatto*, 5th ed. Milano: Edra Masson Edizioni Veterinarie, 2015, pp. 761-778
50. Brearley MJ, Polton GA, Littler RM et al. Coarse fractionated radiation therapy for pituitary tumours in cats: a retrospective study of 12 cases. *Veterinary and Comparative Oncology* 4: 209-217, 2006.
51. Mayer MN, Greco DS, LaRue SM. Outcomes of pituitary tumor irradiation in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20: 1151-1154, 2006.

52. Sellon RK, Fidel J, Houston R et al. Linear-accelerator-based modified radiosurgical treatment of pituitary tumors in cats: 11 cases (1997-2008). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23: 1038-1044, 2009.
53. Dunning MD, Lowrie CS, Bexfield NH et al. Exogenous insulin treatment after hypofractionated radiotherapy in cats with diabetes mellitus and acromegaly. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23: 243-249, 2009.
54. Littler RM, Polton GA, Brearley MJ. Resolution of diabetes mellitus but not acromegaly in a cat with a pituitary macroadenoma treated with hypofractionated radiation. *Journal of Small Animal Practice* 47: 392-395, 2006.
55. Wormhoundt TL, Boss MK, Lunn K et al. Stereotactic radiation therapy for the treatment of functional pituitary adenomas associated with feline acromegaly. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32:1383-1391, 2018.
56. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS et al. New perspectives in the medical treatment of acromegaly. *Journal of Endocrinological Investigation* 28: 58-66, 2005.
57. Scudder CJ, Gostelow R, Forcada Y et al. Pasireotide for the Medical Management of Feline Hypersomatotropism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29: 1074-1080, 2015.
58. Gostelow R, Scudder C, Keyte S et al. Pasireotide Long-Acting Release Treatment for Diabetic Cats with Underlying Hypersomatotropism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31: 355-364, 2017.
59. Besser GM, Parke L, Edwards CR et al. Galactorrhoea: successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by brom-ergocryptine. *British Medical Journal* 3: 669-672, 1972.
60. Jackson SN, Fowler J, Howlett TA. Cabergoline treatment of acromegaly: a preliminary dose finding study. *Clinical Endocrinology* 46: 745-749, 1997.
61. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96: 1327-1335, 2011.
62. Castillo VA, Gómez NV, Lalia, JC et al. Cushing's disease in dogs: cabergoline treatment. *Research in Veterinary Science* 85: 26-34, 2008.
63. Abraham LA, Helmond SE, Mitten RW et al. Treatment of an acromegalic cat with the dopamine agonist L-deprenyl. *Australian Veterinary Journal* 80: 479-483, 2002.
64. Scudder CJ, Hazuchova K, Gostelow R et al. Pilot study assessing the use of cabergoline in the management of diabetic acromegalic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32: 525-609, 2017.
65. Soler EA, García JD, Castillo VA. Pharmacological treatment with cabergoline in three cats with acromegaly. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 30: 316-321, 2017.



CERCHI-OFFRI LAVORO?

Il servizio è telematico, libero e gratuito. **Vet-Job** prevede l'utilizzo di un archivio on-line compilato e aggiornato dagli stessi medici veterinari che cercano oppure offrono proposte di lavoro. Il portale registra più di 50.000 visite mensili, con una media di 300 annunci al mese.

Per inserire la propria offerta o richiesta di lavoro è necessaria la registrazione al servizio. Al termine della registrazione il sistema fornirà all'utente un codice che, insieme alla password, consentirà di accedere all'area riservata per modificare/integrare/rimuovere le proprie inserzioni e la scheda dati personale.

Le inserzioni permangono in rete per 90 giorni; alla scadenza di questo periodo vengono rimosse automaticamente.

Registrazione e condizioni d'uso dettagliate al sito:

<http://www.vetjob.it/>