

# Due casi di sospetto iperaldosteronismo primario nel gatto

## RIASSUNTO

L'iperaldosteronismo primario è una patologia considerata rara nel gatto ed è causata da un'eccessiva secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenalica. L'ipersecrezione può essere causata o da un'iperplasia bilaterale della zona glomerulosa o da una neoplasia aldosterone-secrente, detta aldosteronoma.

Due gatti di sedici anni sono stati presentati per debolezza e atassia. Inoltre uno dei due soggetti mostrava ventroflexione del collo. Un protocollo diagnostico completo ha permesso di evidenziare in entrambi i soggetti ipokaliemia e un notevole aumento della creatinichinasi. In entrambi i gatti l'ecografia addominale ha riscontrato una massa a carico di una ghiandola surrenale; tale reperto, associato alla misurazione dell'aldosteronemia, ha permesso di raggiungere un forte sospetto di aldosteronoma. Il protocollo terapeutico nel primo caso ha previsto l'asportazione chirurgica della ghiandola surrenale, mentre nel secondo caso si è optato per una terapia medica con integrazione di potassio gluconato e spironolattone. In entrambi i casi è stata ottenuta una completa remissione della sintomatologia.

## INTRODUZIONE

L'iperaldosteronismo primario è una patologia endocrina caratterizzata dall'eccessiva secrezione di aldosterone da parte della zona glomerulosa della corteccia surrenalica. L'aldosterone è un potente mineralcorticoide, la cui principale funzione è quella di mantenere una fisiologica volemia e potassiemia; la sua produzione è regolata primariamente dal sistema renina-angiotensina (SRA) e dalle concentrazioni ematiche di potassio. Il SRA viene attivato in corso di ipovolemia, iponatremia ed ipocloremia, e questo stimola la secrezione di aldosterone che determina ritenzione di sodio a livello del tubulo contorto distale con conseguente aumento del volume plasmatico; al contrario, in corso di ipervolemia il sistema SRA non viene attivato, pertanto la liberazione di aldosterone non viene stimolata. Le concentrazioni ematiche di potassio, invece, regolano direttamente la secrezione del mineralcorticoide: l'iperpotassiemia stimola la liberazione di quest'ormone depolarizzando le membrane cellulari della zona glomerulosa, mentre l'ipopotassiemia le iperpolarizza inibendone la secrezione<sup>1</sup>.

L'iperaldosteronismo primario è stato descritto per la prima volta nell'uomo nel 1955 da Conn<sup>2</sup> e per questo viene anche chiamato sindrome di Conn. Tre casi sono stati descritti nel cane<sup>3,4,5</sup> mentre nel gatto tale patologia sembra essere meno rara e ad oggi vengono riportati in letteratura circa una trentina di casi<sup>6,7,8,9,10,11,12,13</sup>. S'ipotizza tuttavia che tale disendocrinia risulti sottostimata<sup>6,14</sup>.

L'iperaldosteronismo primario è causato da un'abnorme secrezione di aldosterone da parte di una neoplasia della corteccia surrenalica (adenoma o carcinoma)<sup>6,7,8,9,10,11,15</sup> o come conseguenza di un'iperplasia bilaterale delle ghiandole surrenali<sup>16</sup>. In entrambi i casi la produzione del mineralcorticoide risulta essere del tutto slegata dai normali meccanismi di regolazione (SRA e potassiemia).

L'iperaldosteronismo secondario è conseguente ad uno stato di ipovolemia ed è caratterizzato da un eccesso di aldosterone e da livelli di re-

**Sara Del Magno\*** DVM  
**Luciano Pisoni\*** DVM, PhD  
**Jacopo Magarotto\*** DVM  
**Manuela Ravera°** DVM  
**Gabriele Melis°** DVM  
**Patrizia Bassi\*** DVM  
**Monika Jöchler\*** DVM, PhD  
**Federico Fracassi\*** DVM, PhD

\* Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie - Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

° Dipartimento di Salute Animale - Sezione Clinica Medica - Università di Parma

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 19/07/2011 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 02/02/2012".

nina ematici molto elevati (al contrario dell'iperaldosteronismo primario nel quale la renina sierica risulta bassa). Il ridotto volume ematico circolante attiva infatti il SRA, che, di conseguenza, stimola continuamente la secrezione di aldosterone. Questa condizione si può verificare in corso di insufficienza cardiaca cronica, ipoprotidemia conseguente a cirrosi epatica, sindrome nefrosica ed enteropatia proteino-disperdente<sup>1</sup>.

In caso di iperaldosteronismo primario la sintomatologia più frequente nel gatto è rappresentata da debolezza, ventroflexione del collo, rigidità episodica degli arti anteriori, atassia, disfagia, letargia e depressione<sup>6,17,18</sup>. Tali sintomi sono tipici della poliomiopatia ipokaliemica, che si verifica frequentemente in caso d'iperaldosteronismo<sup>19</sup>. L'altro aspetto che i proprietari possono notare è la cecità causata dal distacco retinico e dalle emorragie intraoculari conseguenti allo stato ipertensivo dell'animale<sup>6,8,15,17,20</sup>. È inoltre possibile riscontrare, tuttavolmente frequentemente, poliuria e polidipsia, nocturia, perdita di peso, appetito diminuito o aumentato, diarrea e aumento di volume dell'addome<sup>17</sup>.

La terapia d'elezione in caso di neoplasia monolaterale in assenza di metastasi è quella chirurgica<sup>1,14,17</sup>; in letteratura vengono riportati alcuni casi nei quali la chirurgia è stata risolutiva<sup>6,7,9,10,21</sup>. L'alternativa è la terapia medica che mira principalmente a ridurre l'ipopotassemia e l'ipertensione. Tale terapia si basa sulla supplementazione orale di potassio e sulla somministrazione di farmaci antipertensivi quali i calcio-antagonisti e/o antipertensivi/antagonisti dei mineralcorticoidi quali lo spironolattone<sup>1,14,17,18</sup>.

Nel presente articolo vengono descritti gli aspetti clinici, diagnostici e terapeutici di due casi di iperaldosteronismo primario felino.

### CASO I

Un gatto europeo, femmina sterilizzata di 16 anni e di 3,4 kg di peso corporeo è stato presentato presso il Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, *Alma Mater Studiorum* - Università di Bologna. Il soggetto aveva manifestato quattro episodi di debolezza, ventroflexione del collo, zoppia agli arti posteriori che si sono susseguiti nei sei mesi precedenti la visita a distanza di circa un mese e mezzo l'uno dall'altro. In seguito a tali episodi il gatto si era sempre lentamente ripreso, senza alcuna terapia, nell'arco di un paio di settimane. Alla visita clinica l'unica alterazione risultava essere un ritmo di galoppo.

Il protocollo diagnostico ha previsto l'esecuzione di un esame emocromocitometrico, di un profilo biochimico, un esame chimico-fisico delle urine, la misurazione degli ormoni tiroidei, della pressione arteriosa sistemica e l'esecuzione di un esame ecocardiografico.

A livello sierico le principali alterazioni erano costituite da transaminasi moderatamente elevate, creatininchinasi (CK) notevolmente aumentata, mentre potassiemia e cloremia risultavano diminuite. All'esame chimico-fisico delle urine era presente proteinuria con un rapporto tra proteine/creatinina urinarie (PU/CU) aumentato (Tab. I). Alla valutazione della pressione sistemica (metodo oscillometrico) il soggetto si presentava iperteso (sistolica 255 mmHg, diastolica 140 mmHg, media 180 mmHg). Tale ipertensione è stata confermata attraverso altre misurazioni effettuate con la stessa metodica in giorni successivi. Al fine di contrastare tale condizione è stata prescritta una terapia con amlodipina PO che il proprietario non ha effettuato per difficoltà nella somministrazione della compressa.

L'ecocardiografia ha evidenziato la presenza di una lieve forma di cardiomiopatia ipertrofica asimmetrica non ostruttiva.

Sulla base dei reperti clinici e laboratoristici si è sospettato un iperaldosteronismo e si è proceduto con la misurazione dell'aldosteronemia e l'esecuzione di un esame ecografico dell'addome.

Il prelievo per la determinazione dell'aldosterone sierico è stato eseguito in un momento in cui il gatto appariva clinicamente e laboristicamente normalmente idratato. Il campione per la determinazione dell'aldosterone sierico è stato raccolto in provetta senza anticoagulante, posto a siera-re per 15 minuti, centrifugato per 10 minuti a 3000 rpm e inviato al laboratorio refrigerato. La concentrazione di tale ormone, effettuata con una metodica radioimmunologica validata per la specie felina<sup>22</sup>, è risultata essere 496 pg/ml (range 40-195 pg/ml<sup>22</sup>).

L'esame ecografico dell'addome ha messo in evidenza una ghiandola surrenale destra di aspetto globoso, di dimensioni aumentate (15 x 10 mm) ed ecostruttura lievemente disomogenea. Tale struttura determinava una compressione sulla vena cava caudale senza apparente infiltrazione del vaso (Fig. 1). La surrenale controlaterale risultava di dimensioni normali (6,4 x 4 mm). L'esecuzione di radiografie del torace in proiezione sagittale e laterale destra e sinistra hanno permesso di escludere la presenza di metastasi radiologicamente evidenti. Il corredo sintomatologico, la diagnostica di laboratorio e la presenza di una neoformazione surrenalica hanno portato alla diagnosi di aldosteronoma. È stata intrapresa una terapia medica basata sulla supplementazione di potassio gluconato per bocca (Karenel pet pasta 30 g, 2,5 mEq q24h) che ha permesso di stabilizzare l'animale in vista dell'intervento chirurgico.

Il giorno della chirurgia il gatto è stato premedicato con metadone (0,2 mg/kg IM), midazolam (0,5 mg/kg IM), fentanyl (0,005 mg/kg EV) indotto con propofol (6 mg/kg EV) e mantenuto, previa intubazione oro-tracheale, con isoflurano in ossigeno puro in respirazione spontanea mediante un cir-

TABELLA I

Esame emocromo-citometrico, profilo biochimico, esame chimico-fisico delle urine caso I

ESAME EMOCROMO-CITOMETRICO DEL CASO I				
Parametri	Alla diagnosi	Dopo un mese dalla surrenalectomia	Range di riferimento del gatto adulto	Unità di misura
Emoglobina	11,1	10,3	8-15	Gr %
Ematocrito	30,5	34,5	24-45	%
Eritrociti	8150000	8620000	5000000-10000000	mm <sup>3</sup>
Piastrine	239000	330000	300000-700000	mm <sup>3</sup>
Leucociti	10000	8270	500-19000	mm <sup>3</sup>
MCV	37,4	40,1	39-55	fl
MCHC	36,5	29,9	30-36	Gr%
MCH	13,7	12	13-17	pg <sup>r</sup>
RDW	23,4	15	14,1-18,4	%
Linfociti	2200	2830	1500-7000	mm <sup>3</sup>
Monociti	800	220	100-850	mm <sup>3</sup>
Neutrofilii	6700	4630	2000-12500	mm <sup>3</sup>
Eosinofili	300	570	0-750	mm <sup>3</sup>
Basofili	0	10	0-0	mm <sup>3</sup>
PROFILO BIOCHIMICO DEL CASO I				
Parametri	Alla diagnosi	Dopo un mese dalla surrenalectomia	Range di riferimento del gatto adulto	Unità di misura
AST	115	25	14-41	U/l
ALT	210	86	22-45	U/l
CK	8186	167	91-326	U/l
Fosfatasi alcalina	36	44	0-120	U/l
Creatinina	1,53	1,83	0,8-1,8	mg/dl
Urea	89,45	105,23	15-60	mg/dl
Glucosio	81	68	75-160	mg/dl
Bilirubina totale	0,2	0,19	0-0,7	mg/dl
Colesterolo totale	126	174	64-229	mg/dl
GGT	0,1	0,1	0-3	U/l
Proteine totali	7,79	7,75	6-8	g/dl
Albumina	3,58	3,5	2,1-3,3	g/dl
Albumina/globuline	0,85	0,82	0,45-1,2	
Calcio	10,28	10,2	6-10,5	mg/dl
Fosforo	4,2	5,7	2,9-8,3	mg/dl
Sodio	152	151	141-155	mEq/l
Potassio	3,2	5	3,6-5,8	mEq/l
Cloro	106	118	119-132	mEq/l
T4	37		5-40	nmol/l
ESAME CHIMICO-FISICO DELLE URINE DEL CASO I				
Parametri	Alla diagnosi	Dopo un mese dalla surrenalectomia	Range di riferimento del gatto adulto	Unità di misura
Colore	Giallo oro	Giallo paglierino		
Trasparenza	Limpida	Lievemente torbida		
pH	6	5,5		
Peso specifico	1044	1038	>1032	
Proteine	100	Negativo	Assenti	mg/dl
Emoglobina	Negativo	Negativo	Assente	
Glucosio	Negativo	Negativo	Assente	
Corpi Chetonici	Negativo	Negativo	Assenti	
Bilirubina	Negativo	Negativo	Assente	
Proteine totali (Ptot.)	296,2	39,6		mg/dl
Creatinina urinaria	321,6	206,09		mg/dl
P. tot./Creatinina urinaria	0,9	0,2	0-0,4	
<b>ESAME DEL SEDIMENTO</b>				
Cilindri granulosi	Frammenti	Frammenti		
Cilindri ialini	Frammenti			

cuito aperto T di Ayres modificato Jackson Rees, e fentanyl in infusione continua. Durante l'intervento sono state monitorate la pulsiossimetria, la capnometria, la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e respiratoria ogni 5 minuti. È stata somministrata ampicillina e sulbactam 20 mg/kg per via endovenosa al momento dell'induzione.

È stata eseguita una celiotomia e all'ispezione la ghiandola surrenale destra appariva aumentata di dimensioni e in continuità con la vena cava caudale, quest'ultima risultava lievemente deviata dalla massa (Fig. 2). La ghiandola è stata scollata per via smussa dal vaso adiacente, non risultava infatti invadere la vena cava caudale, ed è stata asportata

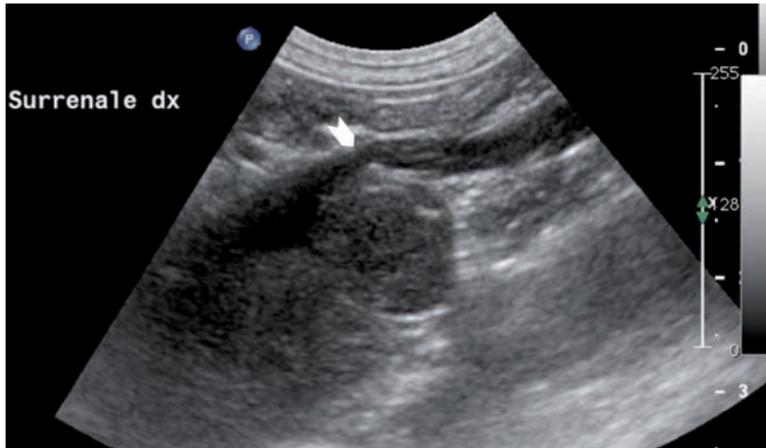


FIGURA 1 - Caso 1, gatto femmina sterilizzata di sedici anni, affetta da iperaldosteronismo primario. Scansione ecografica della surrenale destra che appare globosa e con ecostruttura lievemente disomogenea. Notare la compressione della surrenale sulla vena cava caudale (freccia bianca).

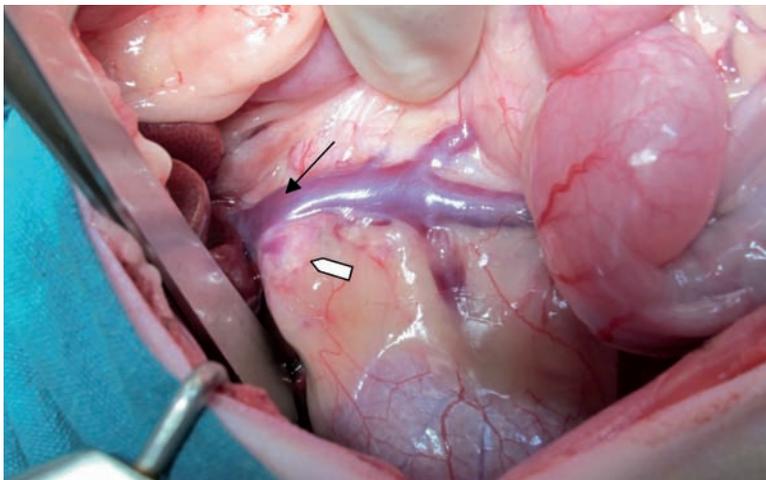


FIGURA 2 - Caso 1, gatto femmina sterilizzata di sedici anni, immagine intraoperatoria. Notare la massa surrenalica (freccia bianca) adesa alla vena cava caudale e che devia il decorso di quest'ultima (freccia nera).

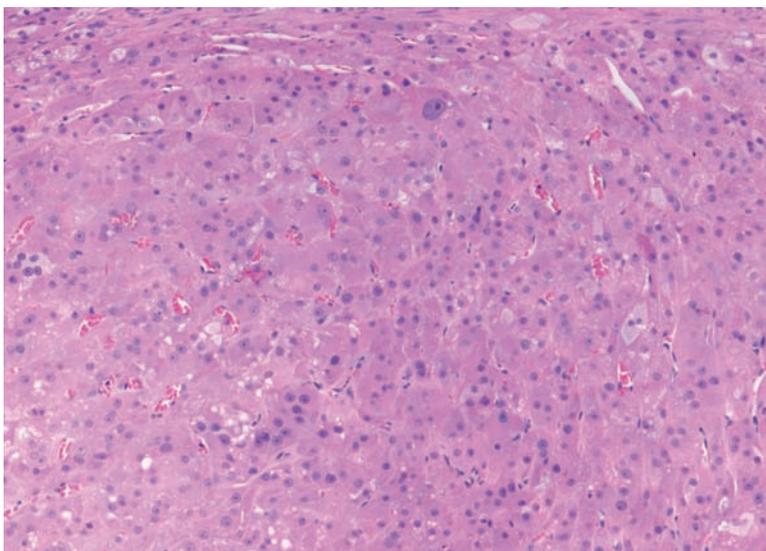


FIGURA 3 - Caso 1, gatto, adenoma corticosurrenalico; si notano moderata anisocitosi e anisocariosi con vacuolizzazioni intracitoplasmatiche disomogenee. Ematossilina-eosina, 10x.

senza complicazioni legando il vaso venoso che connetteva la ghiandola alla vena cava caudale.

Nell'immediato periodo post-operatorio il gatto è stato trattato con butorfanolo in infusione continua a 0,1 mg/kg/h, ampicillina e sulbactam (20 mg/kg EV TID) e fluidoterapia (Ringer Lattato) integrata con cloruro di potassio. Il decorso post operatorio è stato buono e il gatto è stato dimesso senza alcuna terapia dopo tre giorni di ricovero in buone condizioni generali, lievemente ipopotassemico e normoteso.

L'esame macroscopico della surrenale asportata ha permesso di individuare, in sezione, una lesione multilobulare di colore bianco giallastro e ben demarcata rispetto al parenchima circostante. Il campione, dopo fissazione in formalina tamponata al 10%, è stato processato come di routine per eseguire l'esame istologico. Nelle sezioni ottenute, colorate con ematossilina-eosina, non era più evidente la normale struttura ghiandolare, mentre si osservava una proliferazione multilobulare, parzialmente capsulata, formata da cellule disposte in nidi e trabecole supportate da una modica quantità di tessuto fibro-vascolare. Le cellule, di forma poligonale, avevano dimensioni variabili da 10 a 30  $\mu\text{m}$ , con abbondante citoplasma in alcuni casi eosinofilo e omogeneo, oppure ricco di fini vacuolizzazioni otticamente vuote. I nuclei, rotondeggianti e con segni di anisocariosi, presentavano cromatina finemente granulare e nucleolo singolo ben evidente (Fig. 3). Le mitosi, sporadiche, erano inferiori ad una per campo a forte ingrandimento (400x). In conclusione la neoplasia è stata identificata come adenoma corticosurrenalico.

Dopo un mese dall'intervento il soggetto si presentava in ottime condizioni generali, sono stati eseguiti un esame emocromocitometrico, un profilo biochimico, un esame chimico-fisico delle urine e la misurazione dell'aldosteronemia di controllo. L'aldosteronemia è risultata essere al di sotto del range <17 pg/ml (range 40-195 pg/ml<sup>22</sup>), al profilo biochimico la creatinina e l'urea erano aumentate e il cloro si manteneva lievemente basso. Il potassio e la CK sono risultati essere nella norma (Tab. 1). Successivamente non sono stati possibili ulteriori controlli e al momento della stesura del presente lavoro, a sei mesi dall'intervento chirurgico, il proprietario riporta che il soggetto è in buone condizioni generali.

## CASO 2

Un gatto europeo di 16 anni e di 2,65 kg di peso corporeo è stato riferito all'Ospedale Veterinario Universitario Didattico, Dipartimento di Salute Animale, Università degli Studi di Parma, per l'insorgenza improvvisa di atassia e debolezza del bipede posteriore. In anamnesi il proprietario riferiva che l'animale era inappetente ed astenico con tendenza a nascondersi da circa due settimane.

All'esame clinico le alterazioni rilevate erano ipotermia (temperatura rettale di 36,9° C), una disidratazione stimata attorno all'8%, mucose rosa pallido ed uno stato di nutrizione scadente.

Il protocollo diagnostico ha previsto l'esecuzione di un esame emocromocitometrico, un profilo biochimico, un esame chimico-fisico delle urine, un'ecografia addominale e un esame radiografico del torace.

Dall'esame emocromocitometrico l'unica alterazione rilevata è stata una lieve neutrofilia, al biochimico era evidente un aumento importante della CK, un'ipopotassiemia, un'ipocloremia ed un minimo aumento del colesterolo.

L'esame delle urine ha evidenziato un rapporto PU/CU aumentato ed un peso specifico inadeguato (Tab. 2).

**TABELLA 2**  
Esame emocromo-citometrico, profilo biochimico, esame chimico-fisico delle urine caso 2

ESAME EMOCROMO-CITOMETRICO DEL CASO 2				
Parametri	Alla diagnosi	Dopo sei mesi dall'inizio della terapia	Range di riferimento del gatto adulto	Unità di misura
Globuli rossi	7830000	8590000	5000000-10000000	/mm <sup>3</sup>
Globuli bianchi	14300	16200	6000-17000	/mm <sup>3</sup>
Emoglobina	11,9	11,8	9-15	g/dl
Ematocrito	39,4	41,2	30-45	%
MCV	50,3	47,9	40-54	fl
RDW	29,3	25,7	14-18	%
MCHC	30,2	28,6	31-36	g/dl
MCH	15,2	13,7	14-18	pg
Piastrine	477000	250000	250000-750000	/mm <sup>3</sup>
MPV	6,7	6,5	8,5-13,2	fl
Granulociti neutrofili	82		50-75	%
Granulociti eosinofili	1		1-6	%
Granulociti basofili	0		0-1	%
Linfociti	16		20-50	%
Monociti	1		1-4	%
Mielociti			0-1	%
PROFILO BIOCHIMICO DEL CASO 2				
Parametri	Alla diagnosi	Dopo sei mesi dall'inizio della terapia	Range di riferimento del gatto adulto	Unità di misura
Fruttosamine	37		<250	mcmol/L
CK	7853		<100	U/l
Calcio	9,61		8-12	mg/dl
Fosforo	4,46		3-8	mg/dl
Sodio	146	143,9	145-158	mEq/dl
Potassio	2,14	3,12	3-4,8	mEq/dl
Cloro	108	110,9	110-130	mEq/dl
Rapporto Na/K	68,2	46,7		
Colesterolo	156		75-150	mg/dl
Trigliceridi	51		50-100	mg/dl
Urea	57,9		20-65	mg/dl
Creatinina	1		0,1-1,6	mg/dl
Proteine totali	5,92		6,5-8,5	g/dl
Albumina	2,7		2,3-3,3	g/dl
Globuline	3,22		3-5	g/dl
Albumina/Globuline	0,84			
ESAME CHIMICO-FISICO DELLE URINE DEL CASO 2				
Parametri	Alla diagnosi	Dopo sei mesi dall'inizio della terapia	Range di riferimento del gatto adulto	Unità di misura
Colore	Giallo paglierino			
Trasparenza	Presente			
pH	7			
Albumina	Assente		Assente	
Pigmenti ematici	Assenti		Assenti	
Glucosio	Assente		Assente	
Peso specifico	1016		>1032	
Pus	Assente		Assente	
Leucociti	Assenti		Assenti	
Nitriti	Assenti		Assenti	
Corpi chetonici	Assenti		Assenti	
Pigmenti biliari	Assenti		Assenti	
Urobilinogeno	Assente		Assente	
Acido ascorbico	Negativo		Assente	
Microproteine urinarie	32			mg/dl
Creatinina urinaria	51			mg/dl
P. tot./creatinina urinaria	0,63		0,4	

L'ecografia addominale evidenziava un fegato aumentato di dimensioni, con margini arrotondati e parenchima diffusamente iperecogeno. I reni presentavano un'ecostruttura alterata con scomparsa del margine cortico-midollare. La ghiandola surrenale destra appariva aumentata di dimensioni (10 x 10 mm) mentre la sinistra appariva normale (5 x 6 mm). Entrambe le ghiandole presentavano aree puntiformi iperecogene. L'esame radiografico del torace ha evidenziato la presenza di una broncopatia cronica. L'animale si presentava normoteso (pressione arteriosa sistolica 130 mm Hg, metodo Doppler); la misurazione della pressione sistolica con metodo doppler è stata ripetuta anche nei successivi controlli ed è sempre risultata nella norma.

Il gatto è stato ricoverato ed è stata iniziata una terapia fluida con integrazione di potassio cloruro. Il cloro si è normalizzato dopo un giorno di fluidoterapia, mentre il potassio è rientrato nei limiti della norma soltanto dopo quindici giorni dall'inizio della supplementazione; tale integrazione è stata effettuata inizialmente per via endovenosa e successivamente per via orale con una preparazione galenica di potassio gluconato (2,5 mEq q24h). Alla luce delle valutazioni cliniche, degli esami emato-biochimici e dell'ecografia si è misurato l'aldosterone sierico dopo aver reidratato il soggetto ed è risultato al di sopra del range di riferimento (378 pg/ml, range 40-195 pg/ml<sup>22</sup>).

È stato pertanto emesso un forte sospetto diagnostico di iperaldosteronismo primario ed intrapresa una terapia medica con gluconato di potassio (2,5 mEq q24h) e spironolattone (Prilactone 2,7 mg/kg SID). Dopo l'inizio della terapia il gatto si è progressivamente ripreso e non ha più manifestato episodi di debolezza agli arti posteriori, disappetenza o astenia. A sei mesi dall'inizio della terapia medica il potassio ed il cloro risultavano normali (Tab. 2), all'ecografia di controllo dopo sei mesi dall'inizio della terapia le dimensioni e l'ecostruttura della surrenale destra erano invariate, tuttavia quest'ultima sembrava invadere la vena cava caudale per circa il 75% del lume. Viste le buone condizioni cliniche del soggetto il proprietario ha successivamente deciso di sospendere la terapia con spironolattone. Dopo pochi giorni il gatto ha manifestato nuovamente debolezza ed è stata documentata marcata ipopotassemia. La terapia con spironolattone è stata pertanto ripresa con buona risposta clinica e normalizzazione della potassiemia. Ad oggi il gatto è in buone condizioni generali e continua la terapia con spironolattone.

## DISCUSSIONE

La sintomatologia in corso di iperaldosteronismo è piuttosto variabile ed è conseguente solitamente all'ipopotassiemia e all'ipertensione. In entram-

bi i casi riportati i proprietari hanno riscontrato debolezza e atassia, probabilmente causati dalla miopatia ipokaliemica. L'ipokaliemia era presente all'esame biochimico in entrambi i soggetti, inoltre, in entrambi i gatti la CK era estremamente elevata, a testimoniare la presenza di una miopatia. Sia l'ipokaliemia che un aumento importante della CK sono rilievi tipici dell'iperaldosteronismo e vengono riportati molto frequentemente nei gatti con questa endocrinopatia<sup>6,8,9,11,12,13,17,18,21</sup>. L'ipokaliemia altera infatti i potenziali elettrici di membrana a livello del sarcolemma e del neurolemma diminuendone così la conducibilità e la soglia di attivazione, inoltre sembra causare fenomeni ischemici e di rhabdmiolisi a carico del muscolo striato che determinano un forte aumento della CK<sup>19</sup>. Un'altra alterazione laboratoristica presente in entrambi i soggetti era l'ipocloremia. Tale squilibrio elettrolitico viene riportato solo in alcuni soggetti descritti in letteratura<sup>13,23</sup>, e l'eziopatogenesi non è ad oggi chiarita.

Il caso 1 presentava ipertensione, mentre il secondo soggetto era normoteso. Nell'uomo l'iperaldosteronismo sembra essere la causa più frequente di ipertensione secondaria<sup>24</sup>. Nel gatto l'ipertensione in corso di iperaldosteronismo sembra essere conseguente all'espansione del volume ematico a causa dell'eccessiva ritenzione di sodio e all'aumento delle resistenze vascolari periferiche indotto dall'eccesso di aldosterone<sup>6</sup>. L'aldosterone a livello del tubulo contorto distale del nefrone promuove l'eliminazione del potassio e di ioni idrogeno ed il riassorbimento di sodio. Il sodio ha un'azione osmotica, trattiene acqua e di conseguenza aumenta la volemia<sup>6</sup>.

Nell'uomo è stato dimostrato che l'eccesso di mineralcorticoidi ha effetti negativi sul circolo, sul cuore e sui reni indipendentemente dalla presenza o meno di ipertensione<sup>25</sup>. Nel gatto è stato ipotizzato che l'iperaldosteronismo primario risulti essere un fattore alla base di patologie renali; in particolare sembra provocare sclerosi ialina arteriolare, sclerosi glomerulare, atrofia tubulare e fibrosi interstiziale<sup>16</sup>. I due soggetti descritti nel presente lavoro presentavano entrambi creatinina e urea sieriche inizialmente normali. Nel primo gatto, tuttavia, dopo un mese dall'intervento chirurgico, sia la creatinina sia l'urea sieriche risultavano aumentate, mentre il peso specifico urinario permaneva adeguato (Tab. 1). In questo caso l'endocrinopatia e l'ipertensione potrebbero essere state la causa di tali modificazioni<sup>16</sup> manifestatesi soltanto tardivamente, addirittura dopo la rimozione della ghiandola endocrina patologica e la normalizzazione della pressione sistemica. È inoltre possibile che fenomeni ipotensivi durante l'anestesia per l'intervento chirurgico abbiano peggiorato un eventuale quadro degenerativo correlato sia all'età avanzata del paziente che all'endocrinopatia<sup>16</sup>.

In entrambi i casi la diagnosi si è basata sulla sintomatologia clinica, sulla presenza di ipokaliemia, aumento importante della CK, iperaldosteronemia e presenza di una massa surrenalica rilevata all'ecografia addominale. Al fine di diagnosticare in modo irrefutabile uno stato di iperaldosteronismo primario risulterebbe importante dimostrare che gli alti livelli di aldosteronemia si associano a bassi livelli di renina plasmatica. L'aldosterone sierico può infatti aumentare in corso di iponatriemia, ipocloremia, ipovolemia, disidratazione, insufficienza cardiaca cronica, ipoprotidemia, sindrome nefrosica ed enteropatia proteino-disperdente<sup>1</sup>. Nell'uomo si è scoperto che persino la posizione del paziente al momento del prelievo ematico incide sull'aldosteronemia<sup>26</sup>. Il gatto presenta costantemente una posizione quadrupedale e pertanto non dovrebbero esservi delle variazioni paragonabili a quelle dell'uomo. È possibile invece che l'aldosteronemia sia influenzata dallo stress indotto dalle manipolazioni<sup>22</sup>. Per tutti i motivi sopracitati la valutazione della renina plasmatica risulta particolarmente importante per escludere un iperaldosteronismo secondario. Un limite del presente lavoro è che in entrambi i casi non è stata misurata l'attività della renina plasmatica. Il motivo di tale mancanza è legato alla difficoltà nel trovare un laboratorio che effettui tale determinazione con una metodica validata nel gatto; tuttavia il riscontro di una massa monolaterale in associazione ai sintomi clinici caratteristici e alle alterazioni biochimiche tipiche facevano fortemente sospettare la presenza di una neoplasia aldosterone-secerne<sup>7</sup>. Nel primo caso, inoltre, è stato eseguito un esame istologico della ghiandola surrenale alterata, in seguito all'asportazione chirurgica, che ha confermato la presenza di un adenoma della corteccia surrenalica. La regressione dei sintomi e dei dati di diagnostica collaterale, in associazione alla normalizzazione dell'aldosteronemia post surrenalectomia permettono di affermare che si trattasse di un caso di aldosteronoma.

Nel secondo caso, il riscontro di isostenuria, proteinuria e l'evidenza ecografica di un'alterata morfologia di entrambi i reni era potenzialmente indicativo di una nefropatia subclinica. Una nefropatia può essere la causa o la conseguenza di un iperaldosteronismo. Il riscontro di una massa surrenalica associata alla sintomatologia clinica e alla risposta terapeutica, fanno fortemente supporre che anche questo soggetto fosse affetto da iperaldosteronismo primario.

La proteinuria è presente in entrambi i soggetti riportati in questo lavoro e potrebbe essere conseguente allo stato ipertensivo nel soggetto 1 o alla degenerazione tubulare conseguente all'eccesso di aldosterone. Nell'uomo la proteinuria è riportata essere di maggiore entità nei soggetti con iperaldosteronismo piuttosto che nei soggetti soltanto ipertesi<sup>6</sup>.

Neoformazioni a carico delle surrenali sono rilevabili all'ecografia, mediante tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica nucleare<sup>6,13,17</sup>. Tutte queste metodiche permettono di valutare non solo le dimensioni e la forma delle ghiandole surrenaliche, ma anche i loro rapporti con le strutture circostanti. La TC permette inoltre di escludere la presenza di metastasi, soprattutto a livello polmonare. Il rilievo di masse a carico delle ghiandole surrenali non è tuttavia sufficiente ad emettere una diagnosi d'iperaldosteronismo primario in quanto è possibile che queste masse non siano aldosterone-secerne. Le neoformazioni surrenaliche potrebbero non secernere ormoni (incidentalomi) o secernere cortisolo, catecolamine o estrogeni<sup>17</sup>. È quindi sempre indispensabile valutare tali rilievi diagnostici alla luce dei reperti clinici e laboratoristici.

Le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento dell'iperaldosteronismo primario sono di tipo medico e chirurgico<sup>1,6,7,8,9,10,14,17,18,21</sup>. Nel primo caso si è optato per un approccio chirurgico e nel secondo per una terapia medica; in entrambi i casi si sono ottenuti buoni risultati. Il primo gatto è stato sottoposto con successo alla surrenalectomia ed ha mostrato una completa remissione dei sintomi; in seguito all'intervento non è stata necessaria alcuna terapia medica, inoltre, non essendo evidenti metastasi, è possibile considerare una prognosi favorevole per tempi più prolungati rispetto al caso numero 2. Al momento della stesura del presente lavoro sono passati 12 mesi dalla diagnosi del caso 2 ed il soggetto si presenta in ottime condizioni generali. Il gatto non ha più mostrato sintomi, sembra quindi che l'endocrinopatia sia completamente sotto controllo con la terapia medica, tuttavia in sei mesi la massa surrenalica sembra aver invaso la vena cava caudale per circa il 75% del lume. Questa condizione potrebbe creare un ostacolo al circolo oppure determinare l'insorgenza di un trombo o la neoplasia potrebbe metastatizzare con maggiore probabilità. La terapia medica rappresenta una buona opzione per la gestione a lungo termine dell'iperaldosteronismo e risulta essere piuttosto semplice. Si basa infatti sulla supplementazione orale di potassio e sulla somministrazione di spironolattone, il quale antagonizza l'eccesso di mineralcorticoidi e la conseguente ipertensione. A volte tale tipo di approccio terapeutico non risulta sufficiente e per normalizzare la pressione è indicato introdurre dei calcio antagonisti. Conseguenza dello stato ipertensivo sono le patologie oculari, quali distacco di retina o emorragie endoculari, cardiomiopatia ipertrofica e progressione della patologia renale<sup>17</sup>.

Le remore riguardo all'intervento chirurgico sono solitamente dovute all'età avanzata dei gatti e alle complicazioni riportate in letteratura in conseguenza all'asportazione della neoformazione, qua-

li emorragie intraoperatorie o post-operatorie e sepsi<sup>14</sup>. Entrambe le opzioni terapeutiche possono essere intraprese con buoni risultati, tuttavia la terapia medica non arresta il decorso della neoplasia, mentre la terapia chirurgica risulta la terapia d'elezione poiché è risolutiva in caso di neoplasia monolaterale non metastatizzata.

### Parole chiave

*Aldosterone, ipokaliemia, CK, ipertensione, surrenectomia.*

## Two cases of suspect primary hyperaldosteronism in cats

### Summary

Primary hyperaldosteronism is considered a rare condition in cats and it is due to an excessive secretion of mineralcorticoids by the adrenal cortex. The hypersecretion can be caused by a bilateral hyperplasia of the zona glomerulosa of the adre-

nal glands or by an aldosterone-secreting neoplasia, called aldosteronoma.

Two sixteen years old cats were presented for weakness and ataxia. Moreover one of the two patients showed ventroflexion of the neck. A complete diagnostic work-up was performed and hypokalemia and a severely elevated creatine kinase were found. On abdominal ultrasonography an adrenal mass in both animals was found. The suspicion of primary hyperaldosteronism was supported by the elevated serum aldosterone concentration in both cats. The therapeutic protocol in the first case was the surgical removal of the adrenal gland, while in the second cat a medical approach based on the supplementation of potassium gluconate and spironolattone was performed. In both cats a complete remission of the symptoms was obtained.

### Key words

*Aldosterone, hypokalemia, CK, hypertension, adrenalectomy.*

## BIBLIOGRAFIA

- Galac S., Reusch C.E., Kooistra H.S., et al: Adrenals. In: Clinical Endocrinology of Dogs and Cats. An Illustrated Text. Eds Rijnberk A.D., Kooistra H.S. Schultersche, Hannover, 2010, pp 93-154.
- Conn J.W.: Primary hyperaldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 45: 3-17, 1955.
- Rijnberk A., Kooistra H.S., Van Vonderen I.K., et al: Aldosteronoma in a dog with polyuria as the leading symptom. *Domest Anim Endocrinol* 20: 227-240, 2001.
- Johnson K.D., Henry C.J., Mccaw D.L., et al: Primary hyperaldosteronism in a dog with concurrent lymphoma. *J Vet Med A* 53: 467-470, 2006.
- Breitschwerdt E.B., Meuten D.J., Greenfield C.L., Anson L.W., Cook C.S., Fulghum R.E.: Idiopathic hyperaldosteronism in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 187: 841-845, 1985.
- Ash R.A., Harvey A.M., Tasker S.: Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. *J Feline Med Surg* 7: 173-182, 2005.
- Bruyette D.S.: Feline Endocrinology update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 31: 1063-1081, 2001.
- Flood S.M., Radnolph J.F., Gelzer A.R.M., et al.: Primary hyperaldosteronism in two cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 35: 411-416, 1999.
- Rose S.A., Kyles A.E., Labelle P., et al.: Adrenalectomy and caval thrombectomy in a cat with primary hyperaldosteronism. *J Am Anim Hosp Assoc* 43: 209-214, 2007.
- MacKay A.D., Holt P.E., Sparkes A.H.: Successful surgical treatment of a cat with primary aldosteronism. *J Feline Med Surg* 1: 117-122, 1999.
- Rijnberk A., Voorhout G., Kooistra H.S., et al.: Hyperaldosteronism in a cat with metastasized adrenocortical tumour. *Vet Quart* 23: 38-43, 2001.
- Briscoe K., Barrs V.R., Foster D.F., et al.: Hyperaldosteronism and hyperprogesteronism in a cat. *J Feline Med Surg* 11: 758-762, 2009.
- Moore L.E., Biller D.S., Smith T.A.: Use of abdominal ultrasonography in the diagnosis of primary hyperaldosteronism in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 217: 213-215, 2000.
- Reusch C.E., Schellenberg S., Wenger M.: Endocrine hypertension in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 40: 335-352, 2010.
- Eger C.E., Robinson W.F., Huxtable C.R.: Primary aldosteronism (Conn's syndrome) in a cat; a case report and review of comparative aspects. *J Small Anim Pract* 24: 293-307, 1983.
- Javadi S., Djajadiningrat-Laanen S.C., Kooistra H.S., et al: Primary hyperaldosteronism, a mediator of progressive renal disease in cats. *Dom Anim Endocrinol* 28: 85-104, 2005.
- Schulman R.L.: Feline Primary hyperaldosteronism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 40: 353-359, 2010.
- Gunn-Moore D.: Feline Endocrinopathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 35: 171-210, 2005.
- Dow S.W., LeCouteur R.A., Fettman M.J., et al.: Potassium depletion in cats: hypokalemic polymyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 191: 1563-1568, 1987.
- Maggio F., DeFrancesco T.C., Atkins C.E., et al.: Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985-1998). *J Am Vet Med Assoc* 217: 695-702, 2000.
- Renschler J.S., Dean G.A.: What is your diagnosis? Abdominal mass aspirate in a cat with an increased Na:K ratio. *Vet Clin Pathol* 38: 69-72, 2009.
- Javadi S., Slingerland L.I., Margreet G., et al.: Plasma renin activity and plasma concentration of aldosterone, cortisol, adrenocorticotrophic hormone, and  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone in healthy cats. *J Vet Intern Med* 18: 625-631, 2004.
- DeClue A.E., Breshears L.A., Pardo I.D., et al.: Hyperaldosteronism and hyperprogesteronism in a cat with an adrenocortical carcinoma. *J Vet Intern Med* 19: 355-358, 2005.
- Boon W.C., Coughlan J.P., Curnow K.M., et al.: Aldosterone secretion - a molecular perspective. *Trends Endocrinol Metab* 8: 346-354, 1997.
- Rocha R., Stier C.T. Jr.: Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocrinol Metab* 12: 308-314, 2001.
- Jacob G, Ertl AC, Shannon JR, et al.: Effect of standing on neurohumoral responses and plasma volume in healthy subjects. *J Appl Physiol* 84: 914-921, 1998.