

Nanismo ipofisario in 4 Pastori Tedeschi

RIASSUNTO

Il nanismo ipofisario è una rara patologia congenita dovuta ad un'insufficiente secrezione di GH da parte dell'ipofisi. Tale disendocrinia si manifesta prevalentemente nei soggetti di razza Pastore Tedesco. I segni clinici, legati al ritardo nell'accrescimento, sono ampiamente descritti in letteratura veterinaria, al contrario, minori informazioni risultano disponibili riguardo l'approccio diagnostico e terapeutico.

Quattro cani di razza Pastore Tedesco sono stati riferiti per ridotto accrescimento corporeo e persistenza di un mantello da cucciolo. La valutazione della sintomatologia clinica ed un protocollo diagnostico comprensivo di esami ematobiochimici di base, test di stimolazione con GHRH, misurazione delle concentrazioni di IGF1 ed un test genetico specifico atto a valutare la mutazione sul gene *Lhx3* hanno permesso di confermare l'ipotesi iniziale di nanismo ipofisario.

INTRODUZIONE

Qualsiasi difetto nell'organogenesi della ghiandola ipofisaria può manifestarsi in una forma di deficienza isolata o combinata di ormoni ipofisari. Durante l'embriogenesi l'adenopofisi origina dalla tasca del Rathke, un'evaginazione della parete del faringe; la porzione posteriore, a contatto con la neuroipofisi, si differenzia nella *pars intermedia*, mentre la parete anteriore dà origine alla *pars distalis* dell'adenopofisi. Le proliferazioni laterali che partono dalla tasca embrionale si estendono attorno al peduncolo infundibolare a costituire la *pars tuberalis*¹. Nel cane e nel gatto la parte distale ed intermedia sono separate dai residui della fessura ipofisaria che rappresenta il lume della tasca primitiva del Rathke¹.

Lo sviluppo dell'adenopofisi è regolato e coordinato da diversi fattori di trascrizione i quali intervengono anche nella differenziazione dei fenotipi cellulari². Le prime a svilupparsi sono le cellule corticotrope, queste secernono la pro-opiomelanocortina (POMC), un precursore dal quale ha origine l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) ed altri peptidi correlati. Successivamente segue lo sviluppo delle cellule gonadotrope, tireotrope, lattotrope e somatotrope. In particolare, queste ultime sono deputate alla sintesi dell'ormone della crescita (GH); nel cane e nel gatto tali cellule rappresentano il 50% o più delle cellule endocrine presenti nel lobo anteriore³.

Come gli altri ormoni del lobo ipofisario anteriore, il GH è secreto in modo pulsatile. Tale secrezione è regolata principalmente a livello ipotalamico da un fattore stimolante, ovvero il GH-releasing hormone (GHRH), e da un fattore inibitorio, la somatostatina o somatotropin-release inhibiting factor (SRIF).

Gli effetti del GH si possono dividere in due categorie principali: azioni cataboliche rapide ed azioni ipertrofiche lente. Le prime sono dovute ad antagonismo dell'insulina ed inducono aumento della lipolisi e della gluconeogenesi. L'effetto netto di tali azioni cataboliche è la promozione di iperglicemia a causa di un minor trasporto di glucosio nelle cellule. Gli effetti anabolici lenti sono mediati principalmente da fattori di crescita simili all'insulina (IGFs, insulin-like growth factors) che sono prodotti in diversi tessuti e per lo più esercitano un effetto locale. La fonte principale di IGF-I è comunque il fegato¹.

La carenza congenita di GH, o nanismo ipofisario, è l'esempio più eclatante di insufficienza di un ormone ipofisario. Questa patologia colpisce elettivamente il Pastore Tedesco, sebbene siano riportati casi sporadici nel Weimaraner, nello Spitz, nel Pinscher nano, nel Cane da Orso della Carelia e persino nel gatto^{4,5,6}. Il nanismo ipofisario risulta attribuibile ad un'anomalia semplice, ereditaria, autosomica recessiva nel Pastore Tedesco e nel Cane da Orso della Carelia^{5,6}.

In particolare, i Pastori Tedeschi affetti da nanismo ipofisario presentano una carenza combinata di GH, ormone tireostimolante (TSH) e prolattina (PRL), associato ad insufficiente rilascio di gonadotropine, pur permanendo preservata la secrezione di ormone adrenocorticotropo (ACTH)⁷.

Sara Corradini, DVM*,

Annemarie Voorbij, DVM**,

Edy Mercuriali, DVM*,

Sara Sella, DVM***,

Hans S. Kooistra, DVM, PhD, DECVIM-CA**,

Federico Fracassi, DVM, PhD*

* Dipartimento Clinico Veterinario - Sezione di Medicina Interna, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

** Department of Clinical Sciences of Companion Animals, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

*** Veterinario libero professionista, Rovigo

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 29/03/2010 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 30/07/2010”.

In origine, nel Pastore Tedesco, tale patologia veniva attribuita ad atrofia da compressione del lobo anteriore dell'ipofisi per la formazione di cisti nella tasca del Rathke⁸. Tuttavia, il mantenimento della secrezione dell'ACTH e la presenza di cisti di piccole dimensioni nei soggetti affetti da nanismo rendono più probabile che tale patologia sia causata da una mutazione di un gene che codifica per un fattore di trascrizione dello sviluppo adenoipofisario. Ciò impedisce una proliferazione sufficiente

delle cellule staminali ipofisarie dopo la differenziazione di quelle corticotrope⁸. Pertanto la formazione di cisti nella tasca del Rathke è la conseguenza del difetto genetico e non la causa di nanismo ipofisario nel Pastore Tedesco⁸.

La ricerca del gene, causa di tale anomalia, ha escluso fattori di trascrizione quali Prop-1, Pit-1, Lhx4 ed il recettore per il gene LIF, mentre il gene Lhx3 appare il sito più probabile della mutazione⁹.

Il presente lavoro si prefigge di descrivere gli aspetti clinici e clinico patologici di quattro cani di razza Pastore Tedesco, provenienti da due diverse cucciolate, affetti da nanismo ipofisario.

DESCRIZIONE DEI CASI CLINICI

Due cani di razza Pastore Tedesco, un maschio (caso clinico 1) ed una femmina (caso clinico 2), provenienti dalla stessa cucciolata, venivano riferiti presso il Dipartimento Clinico Veterinario, *Alma Mater Studiorum* – Università di Bologna per ritardo nell'accrescimento e persistenza di un mantello lanoso da cucciolo. L'anamnesi familiare non riportava casi di nanismo ipofisario fino a due generazioni precedenti e solo il padre era dotato di pedigree. A quanto riferito dai proprietari, la cucciolata risultava composta da tre femmine con sviluppo scheletrico e costituzione normale, una femmina rimasta lievemente più piccola ed un maschio e una femmina con evidenti deficit di accrescimento.

Per lo stesso tipo di problemi, erano riferiti presso il Department of Clinical Sciences of Companion Animals dell'Università di Utrecht (Olanda) due cani maschi, di razza Pastore Tedesco (caso clinico 3 e 4) provenienti dalla stessa cucciolata. Questa, originariamente, risultava composta da sei soggetti, due dei quali morti alla nascita, un maschio ed una femmina con normale sviluppo scheletrico e costituzione e due soggetti maschi con ridotto accrescimento corporeo evidente sin dalla nascita. Inoltre, in anamnesi familiare era stato segnalato un caso di nanismo ipofisario in una precedente cucciolata dello stesso padre.

Il segnalamento ed i segni clinici sono descritti nelle tabelle 1 e 2.



FIGURA 1 - Caso clinico 1: Pastore Tedesco maschio di 9 mesi, con evidente deficit di accrescimento corporeo e persistenza di un mantello soffice e vaporoso da cucciolo.

TABELLA 1

Peso, età, sesso e razza di quattro cani con nanismo ipofisario

Caso clinico	Razza	Età (mesi)	Sesso	Peso (kg)
1	Pastore tedesco	9	Maschio	7,5
2	Pastore tedesco	9	Femmina	10,4
3	Pastore tedesco	3	Maschio	8,5
4	Pastore tedesco	3	Maschio	7,9

TABELLA 2

Segni clinici osservati in quattro cani affetti da nanismo ipofisario

Caso	Ridotto accrescimento	Mantello soffice e vaporoso	Aree alopeciche	Alterazioni cutanee	Criptorchidismo	Altro
1	Si	Si	No	No	No	-
2	Si	Si	Piccola area alopecica presente a livello del dorso.	Cute iperpigmentata nell'area alopecica.	-	Riscontro di perdite ematiche vulvari
3	Si	Si	No	No	Si	-
4	Si	Si	No	No	Si	-

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Sulla base dei dati anamnestici e clinici è emerso che i principali problemi dei quattro soggetti risultavano il ritardato accrescimento e la persistenza di un mantello da cucciolo.

Pertanto, in accordo con l'anamnesi e la sintomatologia clinica le diagnosi differenziali prese in considerazione sono state il nanismo ipofisario, l'ipotiroidismo congenito, anomalie vascolari epatiche (shunt porto-sistemici intra o extra epatici) ed insufficienze d'organo quali cuore, fegato e reni.

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

Il protocollo diagnostico dei casi clinici **1** e **2** ha compreso un esame emocromocitometrico, un profilo biochimico completo ed un esame chimico-fisico delle urine. Sono state anche eseguite le determinazioni quantitative di tiroxina totale (TT_4), di tiroxina libera ($Free T_4$) e di ormone tireostimolante canino (TSHc).

Per quanto riguarda i casi clinici **3** e **4** è stata eseguita la valutazione dei parametri ematici di urea, creatinina, tiroxina totale (TT_4) e di ormone tireostimolante canino (TSHc).

Inoltre, in tutti e quattro i soggetti sono state valutate le concentrazioni basali della somatomedina (IGF-I) ed è stato eseguito un test di stimolazione con growth-hormone-releasing factor o somatocrina (GHRH, Ferring) ad $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ iv.

Infine, per tutti i casi clinici è stato possibile eseguire il test genetico su sangue presso il Department of Clinical Sciences of Companion Animals dell'Università di Utrecht (Olanda).

DETERMINAZIONI ORMONALI

I valori di tiroxina totale (TT_4) sono stati determinati con chemiluminescenza omologa in fase solida (Immulite® canine total T_4 , Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA).

La determinazione quantitativa di $freeT_4$ è stata eseguita con immunodosaggio competitivo (Immulite® $FreeT_4$, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA).

I livelli sierici di ormone tireostimolante canino (TSH) sono stati valutati con chemiluminescenza immunometrica, omologa in fase solida (Immulite® canine TSH, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA).

Le concentrazioni sieriche IGF-I sono state misurate mediante chemiluminescenza immunometrica in fase solida (Immulite® IGF-I, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) per i casi **1** e **2**.

Nei soggetti **3** e **4** la misurazione delle IGF-I è stata eseguita con metodica RIA (radioimmunoassay) eterologa validata per il cane¹⁰.



FIGURA 2 - Caso clinico 2: Pastore Tedesco femmina di 9 mesi, il soggetto appare di piccola taglia con mantello lanuginoso per la presenza di peli secondari.



FIGURA 3 - Casi clinici 3 e 4 due cani di razza Pastore Tedesco di 3 mesi d'età. I due soggetti apparivano fin dalla nascita i più piccoli della cucciolata, evidente risulta anche la disparità fra loro.

Il GH sierico è stato misurato con metodica RIA (radioimmunoassay) omologa, specie specifica come descritto da Eigenmann e Eigenmann¹¹.

RISULTATI

I risultati degli esami ematobiochimici e delle urine dei casi clinici **1** e **2** vengono riportati nelle tabelle 3, 4 e 5.

TABELLA 3 Esame emocromocitometrico dei casi clinici 1 e 2				
Esame	Valori del caso clinico 1	Valori del caso clinico 2	Range di riferimento nel cane adulto	Unità di misura
Emoglobina	15,9	17,8	12-18	gr %
Ematocrito	43,7	48,2	37,0-55,0	%
Eritrociti	7160000	7730000	5500000-8500000	mm ³
Piastrine	237000	376000	160000-500000	mm ³
Leucociti	6800	16000	6000-17000	mm ³
MCV	61,0	62,4	60,0-77,0	fL
MCHC	36,3	36,8	32,0-38,0	gr %
MCH	22,2	23,0	19,5-24,5	pgr
Linfociti	884*	1440	1000-4800	mm ³
Monociti	272	320	100-1400	mm ³
Neutrofili	5168	14080*	3000-12000	mm ³
Eosinofili	476	160	0-750	mm ³

In particolare, nel caso clinico 1, l'emogramma era nella norma tranne che per una lieve linfopenia (884/mm³, range di riferimento 1000-4800/mm³). Il profilo biochimico rilevava, invece, un leggero aumento dell'enzima aspartato transferasi (AST), associato ad un importante incremento dell'enzima creatinichinasi (CK) (1264 U/l, range 50-290 U/l) ed urea (131 mg/dl, range 18-55mg/dl). La determinazione quantitativa degli ormoni tiroidei del caso clinico 1, ha rivelato basse concentrazioni di T₄ canino (6,40 nmol/l, range 13-51 nmol/l) e di fT₄ (9,30 pmol/l, range 11-44,5 pmol/l) (Tab. 6). I livelli sierici di IGF-I risultavano di 41,0 ng/ml rispetto a 756,3 ng/ml della sorella sana (Tab. 7). Il profilo biochimico del caso 2 rilevava invece un leggero incremento dell'AST, della CK (319

U/l, range 50-290 U/l), degli acidi biliari a digiuno e del fosforo. In questo soggetto, le concentrazioni degli ormoni tiroidei rientravano nella norma (Tab. 6), tuttavia la concentrazione sierica di IGF-I risultava di 116,9 ng/ml, un valore decisamente inferiore rispetto alla sorella sana (756,3 ng/ml) (Tab. 7).

In entrambi i soggetti 1 e 2, il test di stimolazione con GHRH ha evidenziato uno scarso incremento dei valori di GH dopo 10 e 20 minuti dalla somministrazione della somatocrina (Tab. 7).

Nel caso clinico 3, le concentrazioni ematiche di urea risultavano pari a 26,05 mg/dl (range 8,40-35,01 mg/dl) e di creatinina pari a 0,54 mg/dl (range 0,56-1,45 mg/dl).

La valutazione degli ormoni tiroidei mostrava livelli di T₄ nella norma (27 nmol/l, range 13-51 nmol/l) associati a basso TSH (< 0,03 ng/ml, range di 0,03-0,38 ng/ml). In questo soggetto (3), i valori di IGF-I erano di 108 ng/ml.

Inoltre, il test di stimolazione con GHRH rilevava concentrazioni basali di GH di 2,3 µg/l e dopo quindici minuti di 3,0 µg/l.

Il caso clinico 4 mostrava livelli ematici di urea pari a 25,49 mg/dl (range 8,40-35,01 mg/dl) e di creatinina pari a 0,55 mg/dl (range 0,56-1,45 mg/dl). Anche in questo soggetto, le concentrazioni di T₄ risultavano nella norma (29 nmol/l, range 13-51 nmol/l) associate a basso TSH (<0,03 ng/ml, range di 0,03-0,38 ng/ml). Inoltre, i livelli di IGF-I erano di 93 ng/ml ed i valori basali di GH pari a 1,0 µg/l e di 1,8 µg/l dopo quindici minuti dalla somministrazione del GHRH.

Infine, per tutti i casi clinici è stato eseguito il test genetico che ha permesso di individuare la presenza della mutazione del gene Lhx3, responsabile del nanismo ipofisario⁹.



FIGURA 4 - Tre elementi della stessa cucciolata. A sinistra il caso clinico 2, a destra il caso clinico 1 ed al centro la sorella sana proveniente dalla stessa cucciolata. Si noti l'evidente differenza di taglia e mole tra i soggetti affetti da nanismo ipofisario ed il soggetto sano.

TABELLA 4
Profilo biochimico completo dei casi clinici 1 e 2

Esame	Valori del caso clinico 1	Valori del caso clinico 2	Range di riferimento nel cane adulto	Unità di misura
AST	74*	45*	20-42	U/l
ALT	50	35	20-55	U/l
CK	1264*	319*	50-290	U/l
ALP	101	75	42-180	U/l
Creatinina	1,12	1,04	0,65-1,35	mg/dl
Urea	131,83*	54,36	18-55	mg/dl
Glucosio	85	77	70-125	mg/dl
Bilirubina tot.	0,21	0,16	0,07-0,34	mg/dl
Bilirubina indiretta	0,18	0,14	0,06-0,26	mg/dl
Bilirubina diretta	0,03	0,02	0,01-0,06	mg/dl
Ac. biliari a digiuno	6,3	9,5*	2,5-9,0	mg/dl
Trigliceridi	38	42	30-120	mg/dl
Colesterolo totale	180	188	140-350	mg/dl
GGT	1,7	1,1	0-5,8	U/l
Amilasi	686	668	340-980	U/l
Lipasi	254	386	70-700	U/l
Proteine totali	6,20	6,48	5,60-7,90	g/dl
Albumina	3,09	3,25	2,80-3,70	g/dl
Albumina/globuline	0,99	1,01	0,60-1,30	-
Calcio	10,60	10,83	9,0-11,8	mg/dl
Calcio corretto	11,0	11,1	8,0-12,0	mg/dl
Fosforo	3,0	5,3*	2,6-4,90	mg/dl
Sodio	147	144	143-154	mEq/l
Potassio	4,7	5,5	3,9-5,3	mEq/l
Cloro	114	108	108,0-118,0	mEq/l
Fe ⁺⁺	119	149	50-230	µg/dl
TIBC	296	342	240-440	µg/dl
UIBC	177	193	120-350	µg/dl
Saturazione	40	44	30-68	%
Proteina C reattiva	0	0,01	0-0,5	mg/dl

TABELLA 5
Esame chimico fisico delle urine dei casi clinici 1 e 2

Esame	Caso clinico 1	Caso clinico 2	Range di riferimento
Colore	Giallo oro	Giallo paglierino	-
Trasparenza	Limpida	Limpida	-
pH	6,50	6,00	-
Peso specifico	1052	1034	>1030
Proteine	Negativo	Negativo	Assenti
Emoglobina	Negativo	Negativo	Assente
Leucociti	Negativo	Negativo	Assenti
Glucosio	Normale	Normale	Assente
Corpi chetonici	Negativo	Negativo	Assenti
Bilirubina	1 mg/dl	Negativo	Assente
Sedimento	Presenza di rari cristalli amorfi	Nulla da evidenziare	-

TABELLA 6
Ormoni tiroidei di casi clinici 1, 2, 3 e 4

Esame	Valori del caso clinico 1	Valori del caso clinico 2	Valori del caso clinico 3	Valori del caso clinico 4	Range di riferimento	Unità di misura
T ₄ canino	6,40*	21,90	27	29	13-51	nmol/l
Free T ₄	9,30*	17,00	-	-	11-44,5	pmol/l
TSH canino	0,10	0,05	< 0,03	< 0,03	0,03-0,38	ng/ml

TABELLA 7
Concentrazioni di IGF-I basali e valori di GH pre e post stimolazione con GHRH dei casi clinici 1, 2, 3 e 4

Esame	Valori del caso clinico 1	Valori del caso clinico 2	Fratello sano dei casi clinici 1 e 2	Valori del caso clinico 3	Valori del caso clinico 4	Unità di misura
IGF-I	41,0*	116,9*	756,3	108	93	ng/ml
GH T ₀	2,8	3,3	-	2,3	1,0	pg/ml
GH T ₁₀	2,9	3,6	-	-	-	pg/ml
GH T ₁₅	-	-	-	3,0	1,8	pg/ml
GH T ₂₀	2,9	4,4	-	-	-	pg/ml

DISCUSSIONE

Il nanismo ipofisario è una patologia conosciuta come un'anomalia semplice, ereditaria, autosomica recessiva che colpisce in particolare il Pastore Tedesco⁵. Le manifestazioni cliniche tipiche del nanismo ipofisario sono variabili, nonostante siano costantemente rilevati deficit di accrescimento ed alterazioni dermatologiche.

I soggetti colpiti appaiono di taglia normale sino ad uno o due mesi di età e solo successivamente sono presentati al veterinario in quanto i più piccoli della cucciolata. Tuttavia, la maggior parte dei cani affetti da tale patologia mantiene profili corporei e proporzioni somatiche tipiche della razza. Il sintomo dermatologico più evidente consiste nella persistenza della lanugine (o pelo secondario) ed assenza di pelo primario da adulto. Pertanto, inizialmente il mantello sarà soffice e vaporoso, ma la perdita dei peli secondari facilmente eradicabili darà origine allo sviluppo di una alopecia simmetrica e bilaterale delle aree maggiormente esposte a traumatismi, come il collo e dorso, fino ad interessare l'intero tronco ed i segmenti prossimali degli arti⁴.

Successivamente, nelle regioni interessate da alopecia si ha la comparsa di assottigliamento ed iperpigmentazione cutanea. Inoltre, istologicamente è possibile evidenziare alterazioni quali: ipercheratosi ortoceratosa di grado variabile, melanosi, atrofia dell'epidermide e dei follicoli piliferi (associata ad ipercheratosi), presenza di follicoli piliferi telogenici, atrofia delle ghiandole sebacee ed assottigliamento del derma. Un reperto istologico altamente indicativo di iposomatotropismo consiste nel calo della quantità e delle dimensioni delle fibre di elastina¹².

Analogamente a quanto descritto in letteratura, in tutti i nostri casi sono stati rilevati deficit di accrescimento corporeo, tuttavia proporzionato, associato a persistenza di un mantello lanoso da cucciolo. Inoltre, solo nel caso clinico 2 era visibile una piccola area alopecica a livello del dorso, con cute iperpigmentata. Sebbene siano riportati casi di soggetti senza alterazioni riproduttive, nei maschi risulta frequente il criptorchidismo mono o bilaterale, l'atrofia testicolare, l'azoospermia e flaccidità del sacco prepuziale¹⁹; nelle femmine, spesso, sono presenti condizioni di anestro protratto o cicli estrali anovulatori^{1,4}. Diversi studi dimostrano, infatti, come in seguito alla somministrazione dell'ormone liberante le gonadotropine (gonadotropin releasing hormone, GnRH), nei soggetti affetti da nanismo ipofisario, vi siano concentrazioni di ormone luteinizzante (LH) nettamente inferiori rispetto ad animali sani^{7,13}.

In tutti e quattro i nostri casi non è stato possibile eseguire la stimolazione con GnRH e quindi valutare la concentrazione di LH, ma solamente due soggetti mostravano alterazioni a carico delle gonadi. I proprietari riportavano infatti, che nel caso clinico 1 la discesa dei testicoli era avvenuta all'età di due mesi e nel caso clinico 2 è stato possibile riscontrare, al momento della visita, perdite ematiche ed alterazioni cliniche proprie del calore. Al contrario, nel caso clinico 3 e 4 i testicoli non erano discesi nello scroto e non risultavano palpabili nel canale inguinale.

Gli esami ematobiochimici e chimico-fisico delle urine dei soggetti affetti da nanismo ipofisario risultano solitamente normali, ad eccezione di un moderato incremento dei parametri renali (urea e creatinina). Questo sembra essere secondario ad un alterato sviluppo dei glomeruli renali o ad una diminuita ve-

locità di filtrazione glomerulare¹⁴. Solamente nel caso clinico 1 la concentrazione sierica di urea mostrava un netto incremento, invece in entrambi i soggetti 1 e 2 risultavano aumentati i valori di AST e CK. Bisogna ricordare che ulteriori alterazioni clinicopatologiche possono essere presenti in corso di concomitante ipotiroidismo congenito. Risulta quindi opportuno, in qualsiasi animale con sospetto di nanismo ipofisario, valutare anche la funzionalità tiroidea. L'esclusione dell'ipotiroidismo rappresenta, infatti, un importante elemento diagnostico differenziale, dal momento che la sintomatologia clinica risulta piuttosto simile in entrambe le sindromi. Idealmente, fare ricorso ad un test di stimolazione con tireotropina (TRH, thyrotropin-releasing hormone) può essere utile, in quanto le concentrazioni basali di tiroxina e triiodotironina possono essere influenzate dall'euthyroid sick syndrome. Inoltre, è descritto che la concentrazione basale di tiroxina può risultare all'interno dei range di riferimento anche in soggetti carenti di TSH¹⁵. Pertanto, nei soggetti con ipotiroidismo congenito o con nanismo ipofisario associato a carenza di ormone tireostimolante, le concentrazioni basali di TSH, T₄ ed fT₄ risulteranno basse ed in seguito alla stimolazione con tireotropina vi potrà essere un incremento minimo o nullo⁴. Nei nostri casi, non è stato possibile eseguire un test di stimolazione con TRH, tuttavia sono stati valutati gli ormoni tiroidei e in particolare, nel caso clinico 1, sono state evidenziate basse concentrazioni di T₄ e fT₄, associate a livelli normali di cTSH. Al contrario, nei soggetti 3 e 4 le concentrazioni di T₄ si trovavano all'interno dei valori di riferimento, associate invece a basse concentrazioni di TSH.

Come già descritto, l'azione del GH è in parte mediata dalle IGFs ed in particolare dalle IGF-I. Diversi studi documentano come le concentrazioni ematiche basali di IGF-I in condizioni di iposomatotropismo risultino ridotte^{4,7}. Questo supporta l'ipotesi che il GH eserciti un controllo positivo sui livelli di IGF-I circolanti e sottolinea al tempo stesso l'importanza della somatomedina nella regolazione dei processi di crescita. Un aspetto da tenere in considerazione è rappresentato anche dalla taglia e dall'età dell'animale, infatti i livelli di IGF-I sono direttamente proporzionali alla mole e all'età del soggetto. Inoltre, in caso di scarso apporto calorico, in particolare proteico, le concentrazioni plasmatiche di IGF-I possono risultare diminuite¹⁰. Per tali motivi è opportuno interpretare le concentrazioni sieriche di IGF-I in comparazione con i risultati di soggetti sani della stessa cucciolata. In tutti i nostri casi le concentrazioni di somatomedina risultavano marcatamente inferiori rispetto al soggetto sano, preso come termine di paragone. Anche i range di riferimento del profilo emato-biochimico devono essere interpretati con cautela poiché si riferiscono a soggetti adulti.

Per una diagnosi certa di nanismo ipofisario è indicato eseguire la valutazione del livello di GH ematico. Tuttavia è importante sottolineare che le con-

centrazioni basali di GH possono risultare diminuite anche in soggetti sani, per questo è opportuno eseguire la valutazione della riserva ipofisaria di GH mediante prove di stimolo. Numerosi sono i test di stimolazione ipofisaria finalizzati al riscontro delle effettive capacità secretorie di GH, i più utilizzati nel cane sono quelli che prevedono l'uso di: GHRH^{4,7,13}, grelina¹⁶ e farmaci alfa-adrenergici quali clonidina e xilazina. In particolare, l'utilizzo del GHRH è stato valutato come test diagnostico per l'iposomatotropismo congenito ed acquisito del cane^{7,17}. Infatti, la somministrazione di somatocronina determina, nei soggetti sani, un rapido incremento dei livelli di GH plasmatico, con un picco da 10 a 30 minuti dalla somministrazione¹⁸. Questo test ha messo in evidenza come, in tutti e quattro i soggetti, vi sia stato uno scarso o nullo incremento dei valori di GH in seguito alla stimolazione con somatocronina. Inoltre, per la conferma diagnostica è stato eseguito il test genetico che ha permesso di individuare la presenza della mutazione del gene Lhx3, responsabile del nanismo ipofisario⁹. Un limite del nostro studio è stato quello di non aver eseguito il test nei soggetti sani delle stesse cucciolate. Tale metodica è disponibile unicamente presso il Department of Clinical Sciences of Companion Animals dell'Università di Utrecht (Olanda) e viene eseguita su un campione di sangue in EDTA e permette di testare i soggetti affetti da tale mutazione. In letteratura, ad oggi, scarsi sono i dati relativi a tale metodica e saranno necessari ulteriori studi per valutarne il potenziale utilizzo in altre razze e come test di screening per identificare i soggetti portatori.

Parole chiave

GH, IGF-I, Ipotiroidismo, Dermatopatia, T₄, Lhx3.

■ Pituitary dwarfism in 4 German Shepherd dogs

Summary

Congenital pituitary dwarfism is a rare disease due to inadequate pituitary GH secretion. It's mainly described in German Shepherd dogs and the classical clinical signs, related to retardation of growth, are well described in the veterinary literature. Less information are present regarding the diagnostic procedures and the therapeutic approach of the disease. In this case series the clinical pathology findings of 4 German Shepherd dogs, referred for poor growth and abnormally soft and woolly hair coat are described. Hypothesis of pituitary dwarfism was confirmed by physical examination and a complete diagnostic work-up including the GHRH stimulation test, the serum concentration of IGF-I and a specific genetic test that permit to detect the mutation of the gene Lhx3.

Key words

GH, IGF-I, Hypothyroidism, Dermatopathy, T₄, Lhx3.

BIBLIOGRAFIA

1. Meij B.P., Kooistra H.S., Rijnberk A.: Hypothalamus-Pituitary System. In: A Clinical Endocrinology of Dogs and Cats. Eds Rijnberk A., Kooistra H.S., Schlütersche, Hannover, 2010, pp. 13-54.
2. Watkins-Chow D.E., Camper S.A.: How many homeobox genes does it take to make a pituitary gland? Trends in Genetics 14:284-290, 1998.
3. Kooistra H.S.: Pituitary dwarfism. In: Manual of canine and feline endocrinology. Eds Mooney C.T., Peterson M.E., BSAVA Publications, 2004, pp.181-186.
4. Feldman E.C., Nelson R.W.: Disorders of growth hormone. In: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Eds Feldman E.C., Nelson R.W., Saunders, St. Louis, Missouri, 2004, pp. 45-84.
5. Andresen E., Willeberg P.: Pituitary dwarfism in German Shepherd dogs: Additional evidence of simple, autosomal recessive inheritance. Nord.Vet. Med. 28: 481-486, 1975.
6. Andresen E., Willeberg P.: Pituitary dwarfism in Carelian Bear-dogs: Evidence of simple autosomal recessive inheritance. Hereditas 84: 232-234, 1976.
7. Kooistra H.S., Voorthout G., Mol J.A., Rijnberk A.: Combined pituitary hormone deficiency in German Shepherd dogs with dwarfism. Domest. Anim. Endocrinol. 19:177-290, 2000.
8. Müller-Peddinghaus R., El Eltebry M.F., Siefert J., Ranke M.: Hypophysärer Zwergwuchs beim deutschen Schäferhund. Vet. Pathol. 17:406-421, 1980.
9. Voorbij A.M.W.Y., Van Steenbeek F.G., Kooistra H.S., Leegwater Paj: Genetic cause of pituitary dwarfism in German Shepherd dogs. Proc. 16th ECVIM-CA Congress, Amsterdam 2006:176.
10. Nap R.C., Mol J.A., Hazewinkel H.A.: Age related plasma concentrations of growth hormone (GH) and insuline-like growth factor I (IGF-I) in great Dane pups fed different dietary levels of proteins. Domest Animal Endocrinology 10:237-247, 1993.
11. Eigenmann J.E., Eigenmann R.Y.: Radioimmunoassay of canine growth hormone. Acta Endocrinol 98:514-520, 1981.
12. Scott D.W., Miller W.H., Griffin C.E.: Endocrine and Metabolic Disease. In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. Eds Scott D.W., Miller W.H., Griffin C.E., Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp. 780-885.
13. Hamann F., Kooistra H.S., Mol J.A., Gottschalk S., et al: Pituitary function and morphology in two German shepherd dogs with congenital dwarfism. Vet Rec. 144: 644-646, 1999.
14. Feld S., Hirschberg R.: Growth hormone, the insuline-like growth factor system, and the kidney. Endocr Rev. 17:423-480, 1996.
15. Kooistra H.S., Voorhout G., Selman P.J., Rijnberk A.: Progestin-induced growth hormone (GH) production in the treatment of dogs with congenital GH deficiency. Domest. Anim. Endocrinol. 15(2): 93-102, 1998.
16. Bhatti S.F.M., De Vlieghe S.P., Mol J.A., Van Ham L.M.L et al: Ghrelin-stimulation test in the diagnosis of canine pituitary dwarfism. Res Vet Sci. 82:24-30, 2006.
17. Rijnberk A., van Herpen H., Mol J.A., Rutteman G.R.: Disturbed release of growth hormone in mature dogs: A comparison with congenital growth hormone deficiency. Vet Rec 133:542,1993.
18. Meij B.P., Mol J.A., Hazewinkel H.A., Bevers M.M., et al: Assessment of a combined anterior pituitary function test in beagle dogs: rapid sequential intravenous administration of four hypothalamic releasing hormones. Dom Anim Endocr 13: 161,1996.
19. Nelson R.W.: Disorders of the hypothalamus and pituitary gland. In: Small Animal Internal Medicine. Eds Nelson R.W., Couto C.G., Mosby, St.Louis, 2009, pp. 709-714.



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. Dal 1° gennaio al 30 giugno 2010 sono state inviate n. 82 newsletter per un totale di n. 1.037 inserzioni.

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 inser-

zioni 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/>