

LA TERAPIA MEDICA DELL'IPERTIROIDISMO FELINO*

ELLEN N. BEHREND, VMD, MS
Auburn University

Riassunto

L'ipertiroidismo è l'endocrinopatia più comune nella specie felina. Le due scelte terapeutiche principali sono rappresentate da farmaci antitiroidei e iodio radioattivo. Nella maggior parte dei gatti, si rivela efficace l'uso di metimazolo e carbimazolo, che tuttavia richiedono un monitoraggio attento per valutarne l'efficacia terapeutica e l'eventuale sviluppo di effetti indesiderati. L'ipodate è un agente orale che può essere impiegato quale alternativa in alcuni soggetti. Anche la terapia con iodio radioattivo è estremamente efficace; tuttavia, può richiedere lunghi periodi di ricovero (a seconda dello stato e delle norme locali). Benché i bloccanti β -adrenergici non alterino i livelli di ormone tiroideo, sono in grado di contrastare alcuni effetti dello stato ipertiroidico e possono essere associati a terapie antitiroidee di tipo medico o chirurgico.

Summary

Hyperthyroidism is the most common endocrinopathy of cats. Antithyroid medications and radioiodine constitute the two main medical options. Methimazole and carbimazole are effective in most cats, but monitoring is required to assess efficacy of therapy and development of side effects. Iodate is an oral agent that may be used as an alternative in some cats. Radioiodine therapy is also highly successful, but its use may require prolonged hospitalization (depending on state and local ordinances). Although β -adrenergic blockers do not affect thyroid hormone concentration, they reverse some of the effects of the hyperthyroid state and can be used in combination with antithyroid medications or surgery.

L'ipertiroidismo è l'endocrinopatia più comune nella specie felina. Poiché nella maggior parte dei casi, l'affezione colpisce gatti anziani, è possibile che coesistano altri disturbi in grado di condizionare le scelte terapeutiche. Solitamente, sono disponibili tre sistemi terapeutici rappresentati da farmaci antitiroidei, iodio radioattivo (I^{131}) o intervento chirurgico. Ognuno di questi sistemi comporta alcuni vantaggi e alcuni svantaggi (Tabella 1) che devono essere considerati in base al singolo individuo e al relativo proprietario (ad es. età del soggetto, altre patologie coesistenti, fattori economici). Tuttavia, si possono applicare più modalità nello stesso individuo in base alle circostanze; ad esempio, è possibile che i farmaci antitiroidei provochino effetti indesiderati che richiedono la sospensione delle somministrazioni oppure che perdano efficacia con il trascorrere del tempo, nel qual caso l'intervento chirurgico e la somministrazione di I^{131} possono diventare i trattamenti di elezione.

TRATTAMENTI ANTITIROIDEI

In generale, i farmaci antitiroidei possono essere impiegati in tre modi:

- Terapia a lungo termine, nei soggetti in cui non sia possibile intervenire chirurgicamente o con I^{131} .
- Terapia a breve termine, prima di intervenire chirurgicamente o con I^{131} per accrescere l'idoneità del soggetto all'intervento chirurgico o al ricovero prolungato. Nei casi di ipertiroidismo non trattato è possibile osservare lo sviluppo di aritmie (in particolare contrazioni ventricolari premature) e altre anomalie elettrocardiografiche; poiché l'anestesia può peggiorare le anomalie di conduzione o l'ipertrofia cardiaca associata a ipertiroidismo, quando sia possibile occorre ripristinare lo stato eutiroideo prima di procedere chirurgicamente.^{1,2} Quando il trattamento antitiroideo abbia mantenuto lo stato eutiroideo per 1 - 3 settimane, la maggior parte delle disfunzioni sistemiche associate alla disendocrinia saranno andate incontro a miglioramento o a risoluzione.³ La somministrazione dei farmaci antitiroidei deve essere proseguita fino al momento dell'intervento chirurgico.
- Terapia a breve termine, per indurre uno stato eutiroideo temporaneo destinato a valutare gli effetti della correzio-

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 21, N. 3, marzo 1999, 235. Con l'autorizzazione dell'Editore.

ne definitiva dell'ipertiroidismo. Risolvendo la condizione con mezzi chirurgici o farmacologici è possibile far emergere una nefropatia occulta con possibile sviluppo di iperazotemia evidente.^{4,5} Quando si sospetti la presenza di una nefropatia cronica, prima di intervenire con trattamenti irreversibili è vantaggioso ricorrere a una prova terapeutica con farmaci antitiroidei dotati di effetti completamente reversibili, che consentono di valutare gli esiti a lungo termine.

Metimazolo

Il metimazolo è un tioureilene che ha rappresentato a lungo il prodotto principale della terapia farmacologica non radioattiva dell'ipertiroidismo felino. Il farmaco inibisce la sintesi di tiroxina (T_4) e di triiodotironina (T_3) interferendo con l'incorporazione dello iodio nei residui tirosilici della tireoglobulina e inibendo l'accoppiamento delle tironine iodate.

Soprattutto, il metimazolo è estremamente efficace nel far regredire la condizione tireotossica e mantenere uno stato eutiroidico. In uno studio condotto in 262 gatti con ipertiroidismo a insorgenza spontanea che assumevano una dose giornaliera di farmaco compresa fra 10 e 15 mg, nell'87% dei soggetti è stato osservato un abbassamento dei livelli sierici di T_4 entro l'intervallo normale o al di sotto di questo nell'arco di 2 - 3 settimane dall'inizio del trattamento.⁶ Nei soggetti con ipertiroidismo persistente a distanza di 2 - 3 settimane, la dose venne aumentata a 15 - 20 mg al giorno ottenendo la risoluzione della condizione in tutti i casi ad eccezione di due.⁶ Pertanto, nonostante l'efficacia del metimazolo nell'abbassare i livelli sierici di T_4 in oltre il 99% dei gatti, una percentuale molto bassa di animali presenta una vera resistenza al farmaco.⁶ Secondo il giudizio dei proprietari, 64 gatti trattati per periodi pari o superiori a 100 giorni manifestarono risposte discrete o eccellenti.⁶ In 81 soggetti trattati unicamente per via farmacologica, la dose finale di mantenimento necessaria a conservare lo stato eutiroidico

era compresa fra 2,5 e 20 mg/die (valore intermedio di 11,9 mg/die; dose media pari a 10 mg/die) somministrata in dose singola oppure divisa in due o tre dosi.⁶ Soltanto in un soggetto fu sufficiente la dose di 2,5 mg/die, mentre tutti gli altri richiedevano almeno 5 mg/die.⁶

Gli effetti indesiderati rilevabili clinicamente (indipendenti dalla dose di metimazolo impiegata) furono osservati nel 18,3% dei 262 gatti e comprendevano anoressia (11,1%), vomito (10,7%), letargia (8,8%), escoriazioni a carico di faccia e collo (2,3%), sanguinamento (2,3%) e ittero (1,5%). Anoressia, vomito e letargia comparivano tipicamente nei primi mesi di terapia, tendendo a risolversi nonostante il protrarsi delle somministrazioni. Tuttavia, in 8 gatti il persistere delle manifestazioni di tipo gastrointestinale rese necessaria la sospensione del trattamento. L'assunzione di metimazolo venne interrotta in modo definitivo anche in animali che avevano sviluppato segni di epatopatia (ad es. vomito, anoressia e ittero) e che presentavano escoriazioni su muso e collo oppure manifestavano tendenza alle emorragie.⁶ Recentemente, in 4 gatti è stato segnalato lo sviluppo di *myasthenia gravis* in seguito a trattamento con metimazolo.⁷ In un soggetto il trattamento è stato sospeso e in altri due è stato utilizzato prednisone per controllare lo stato miastenico; il trattamento della situazione nel quarto animale non è stato descritto.⁷

All'esame ematologico, vennero riscontrati quadri di eosinofilia (11,3%), linfocitosi (7,2%), leucopenia (4,7%), trombocitopenia (2,7%) e agranulocitosi (1,5%). (È interessante notare che un soggetto andò incontro a sanguinamenti in assenza di carenza piastrinica, indicando che la trombocitopenia non rappresenta l'unico meccanismo in grado di provocare una tendenza alle emorragie.) Gli effetti indesiderati più lievi (eosinofilia, linfocitosi e leucopenia) solitamente venivano rilevati entro 1 - 2 mesi dall'inizio della terapia con metimazolo ed erano transitori nonostante il protrarsi del trattamento. Le complicazioni di maggiore gravità (trombocitopenia e agranulocitosi) comparivano entro i primi 3 mesi di terapia, che venne sospesa in tutti i soggetti. Inoltre, vennero riscontrati anche effetti immunologici, fra

Tabella 1
Vantaggi e svantaggi delle possibili terapie dell'ipertiroidismo felino

Terapia	Vantaggi	Svantaggi
Farmaci antitiroidei orali	Solitamente correggono la tireotossicosi Non richiedono anestesia/ intervento chirurgico o ricovero Effetti reversibili	Effetti collaterali Richiedono somministrazioni giornaliere Possibile necessità di controlli a lungo termine intensivi Ipotiroidismo iatrogeno
Iodio radioattivo	Terapia definitiva; unica terapia disponibile in caso di tessuto ectopico intratoracico Solitamente corregge lo stato tireotossico Solitamente richiede un solo trattamento Non necessita anestesia/ intervento chirurgico	Richiede attrezzature sofisticate Ricovero prolungato (10-14 giorni in base a norme locali o statali) Ipotiroidismo iatrogeno
Intervento chirurgico	Terapia definitiva Solitamente corregge lo stato tireotossico Non richiede attrezzature sofisticate	Richiede anestesia Possibili complicazioni chirurgiche (paralisi laringea, ipoparatiroidismo, ipotiroidismo) È possibile che non venga rimosso tutto il tessuto anomalo

cui positività degli anticorpi antinucleari (ANA; 21,8% su 238 gatti testati) e del test di Coombs (1,9% su 160 gatti testati). Il rischio di sviluppare un titolo positivo di anticorpi antinucleari sembrava aumentare con la durata della terapia e il dosaggio.⁶ Tuttavia, nonostante la presenza di queste anomalie, nessuno dei soggetti ha manifestato segni di sindrome lupus-simile (ad es. dermatite, poliartrite, glomerulonefrite, trombocitopenia, febbre) oppure emolisi.

Sulla base dei risultati di questo studio,⁶ gli autori hanno consigliato una dose iniziale di farmaco compresa fra 10 e 15 mg/die (divisa in due o tre somministrazioni in base alla gravità dello stato ipertiroidico). Nel corso dei primi 3 mesi (durante i quali si sviluppa la maggior parte degli effetti indesiderati), i gatti che assumono metimazolo devono essere valutati a intervalli di 2 - 3 settimane mediante esame clinico completo, determinazione dei livelli sierici di T_4 ed emogramma. Anche i parametri renali devono essere monitorati per valutare la funzionalità dell'organo. Poiché i livelli sierici di T_3 tendono a rimanere entro i limiti normali anche quando quelli di T_4 sono molto bassi^{6,8} e non costituiscono un metro di valutazione accurato dello stato tiroideo, occorre controllare unicamente T_4 per valutare la terapia; il campione può essere prelevato in qualsiasi momento dopo la somministrazione di metimazolo.

Benché i gatti con livelli di T_4 al di sotto della norma non presentino un tipico ipotiroidismo clinicamente manifesto, è possibile che lo sviluppo di un titolo ANA positivo sia correlato alla dose. Pertanto, bisogna utilizzare la dose minima necessaria a mantenere T_4 nella metà inferiore dell'intervallo normale (non al di sotto). Quando i livelli sierici di T_4 rimangono elevati e sia stato escluso che ciò dipenda da scarsa collaborazione o difficoltà di somministrazione del farmaco, la dose di metimazolo deve essere aumentata con incrementi di 2,5 - 5 mg fino a un massimo di 20 mg/die. Nel caso si sviluppino epatopatie, tendenza al sanguinamento o gravi conseguenze ematologiche, il farmaco deve essere sospeso e si deve avviare una terapia alternativa.

Dopo i primi tre mesi, i livelli sierici di T_4 devono essere determinati a intervalli di 3 - 6 mesi per controllare l'efficacia della terapia. Poiché la comparsa di discrasie ematiche dopo 3 mesi di trattamento è un evento improbabile ma non impossibile, occorre eseguire un esame emocromocitometrico completo soltanto quando i segni clinici suggeriscano l'esistenza di agranulocitosi, emolisi o trombocitopenia.⁶

Altri autori consigliano una dose iniziale di metimazolo pari a 2,5 mg due volte al giorno per 2 settimane allo scopo di evitare l'insorgere di effetti indesiderati. Se, dopo questo periodo, il proprietario non osserva l'evolversi di alcun effetto indesiderato, l'esame clinico non rileva la comparsa di nuovi disturbi e l'esame emocromocitometrico completo (compresa la conta piastrinica) rientra nei limiti normali, la posologia viene aumentata a 2,5 mg tre volte al giorno per altre due settimane. Quindi, si ripete un analogo controllo associandovi la determinazione dei livelli sierici di T_4 . Se questi ultimi rientrano nell'intervallo normale di riferimento o vi si avvicinano, tale posologia viene mantenuta da 2 a 6 settimane per valutare la necessità di ulteriori modifiche. La dose deve essere ulteriormente aumentata con incrementi di 2,5 mg/die fino a un massimo di 20 mg/die (considerando la somministrazione appropriata di metimazolo) oppure fino a quando lo stato ipertiroidico non sia controllato.⁹ Il monitoraggio degli effetti indesiderati deve essere eseguito

come descritto.

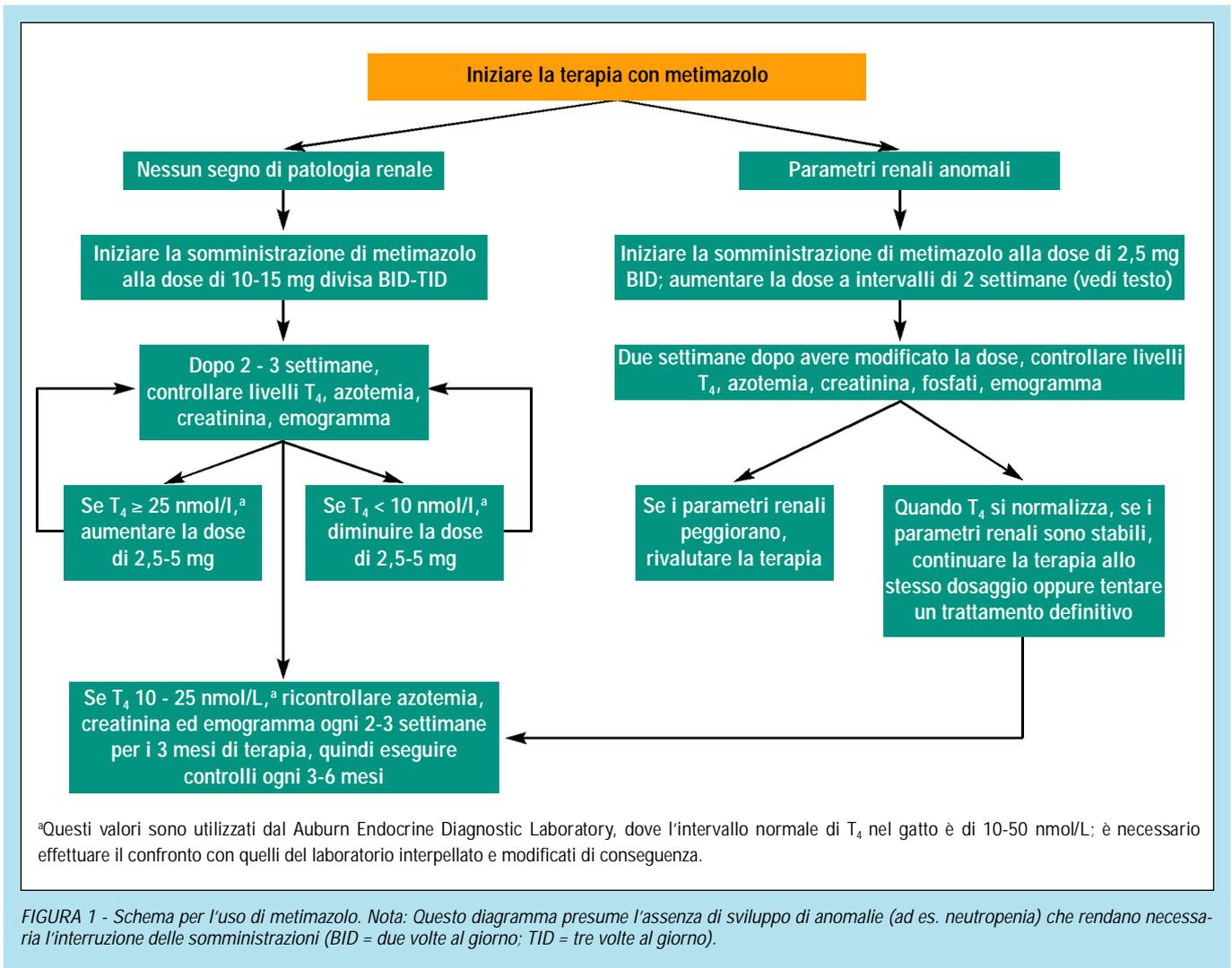
In presenza di parametri renali anomali, è stato proposto un terzo protocollo. Il metimazolo viene somministrato alla dose di 2,5 mg due volte al giorno per due settimane, 2,5 mg tre volte al giorno per altre due settimane, 5,0 mg due volte al giorno per altre due settimane e infine 5,0 mg tre volte al giorno secondo necessità. Al termine di ogni periodo di due settimane è necessario procedere al controllo di livelli sierici di T_4 , azotemia, creatinemia, fosfatemia ed esame emocromocitometrico completo. L'incremento di dosaggio deve essere interrotto quando i livelli sierici di T_4 si siano normalizzati. Se i livelli di T_4 ritornano alla normalità e i parametri renali rimangono stabili o migliorano è possibile prendere in considerazione la somministrazione protratta di farmaci antitiroidei oppure una terapia permanente. Se i parametri renali e le manifestazioni cliniche di nefropatia peggiorano nel corso della terapia, quest'ultima deve essere riesaminata. In alcuni gatti, le condizioni di salute sono migliori in assenza di trattamento.⁹ In alternativa, la dose di metimazolo può essere titolata per controllare al meglio l'ipertiroidismo, mantenendo una funzione renale adeguata.

Nel gatto, l'emivita del metimazolo somministrato per via orale varia all'incirca da 2,5 a 5 ore.^{10,11} Tuttavia, nei pazienti umani l'efficacia del farmaco sembra correlata ai livelli intratiroidei di metimazolo, che persistono dopo l'abbassamento delle concentrazioni sieriche.¹² Pertanto, quando l'ipertiroidismo sia stato controllato, è possibile tentare un periodo di terapia con dose unica giornaliera, che nel gatto solitamente si rivela inefficace. Quando l'assunzione di metimazolo viene sospesa, lo stato ipertiroidico ricompare entro 48 ore; di conseguenza, le posologie inferiori alla somministrazione giornaliera non risultano efficaci.⁶

Carbimazolo

Il carbimazolo, è un altro tioureilene, reperibile nel Regno Unito e in Canada. Benché il carbimazolo svolga una propria funzione antitiroidea, in vivo viene quasi completamente convertito in metimazolo.¹³ Tuttavia, su base ponderale, la sua biodisponibilità è inferiore a quella del metimazolo e, pertanto, il controllo dell'ipertiroidismo richiede dosaggi più elevati.¹³ In 31 dei 34 gatti con ipertiroidismo a insorgenza spontanea trattati con 5 mg di carbimazolo per via orale ogni 8 ore, lo stato eutiroidico è stato raggiunto nell'arco di 15 giorni (in media 5,7 giorni). Quanto più erano elevati i livelli di T_4 prima del trattamento, tanto maggiore era il tempo necessario alla normalizzazione dell'ormone tiroideo. Poiché la regressione dei segni clinici segue la normalizzazione dei livelli ormonali, l'eutiroidismo clinico veniva rilevato a distanza di 7 - 21 giorni (in media 14,3 giorni) dall'inizio della terapia. In tre gatti, lo stato ipertiroidico persisteva a distanza di 14-19 giorni dall'inizio del trattamento; tuttavia, è possibile che la somministrazione di dosi più elevate o per un periodo più lungo sarebbe risultata efficace.

In sei gatti sottoposti a trattamento a lungo termine (da 4 a 156 settimane) con carbimazolo, era sufficiente una dose di 5 mg due volte al giorno per mantenere lo stato eutiroidico. In quattro di questi soggetti venne praticata l'eutanasia dopo un periodo di tempo non specificato, mentre uno venne trattato per 104 settimane e un altro per 156 settimane, quando lo studio venne terminato.¹⁴



In 39 gatti trattati, venne osservata la comparsa di anoressia, vomito e depressione con frequenza approssimativamente pari a quella del metimazolo. In 3 gatti fu necessario sospendere l'assunzione del farmaco, mentre in altri due soggetti gli effetti indesiderati risultarono transitori nonostante il protrarsi della terapia. Un gatto manifestò una lieve linfocitosi e un altro una leggera leucopenia; tuttavia, in entrambi i casi non fu necessario modificare la terapia.¹⁴ La comparsa di escoriazioni a carico di testa e collo è stata descritta raramente.¹⁵ Non venne eseguito alcun test immunologico.¹⁴

Il carbimazolo sembra essere efficace quale terapia nell'ipertiroidismo felino ed è probabile che induca un minore numero di effetti indesiderati rispetto al metimazolo. Poiché il carbimazolo viene metabolizzato in metimazolo, non è chiaro il motivo della minore incidenza di effetti collaterali. Dal momento che la comparsa di reazioni avverse gravi si verifica in meno del 5% dei gatti trattati con metimazolo, è possibile che il numero di soggetti trattati con carbimazolo fosse troppo basso per valutare con precisione l'incidenza di questi disturbi.¹⁵

L'induzione prevede un regime posologico di 5 mg somministrati a intervalli rigorosi di 8 ore. Trattando cinque gatti con tre dosi di 5 mg somministrate nell'arco di 12 ore, dalle ore 8 alle ore 20, si ottenne una risposta in un solo soggetto.¹⁴ Dopo avere raggiunto lo stato eutiroideo, occor-

re utilizzare una dose di mantenimento di 5 mg due volte al giorno. Analogamente all'uso del metimazolo, i livelli di T_3 tendono a rimanere entro i limiti normali anche quando i livelli di T_4 siano scesi al di sotto del normale; pertanto, è necessario controllare unicamente i livelli sierici di T_4 per valutare l'efficacia del farmaco. Benché sia raro riscontrare effetti collaterali di ordine ematologico,¹⁴ nel corso dei primi 3 mesi di terapia è opportuno eseguire un esame emocromocitometrico di controllo a intervalli di 2 settimane.

Agenti per esame colecistografico

Nell'uomo, è stato studiato l'uso di agenti impiegati nell'esame colecistografico per il trattamento dell'ipertiroidismo ed è stato dimostrato un certo successo dell'ipodato, un agente radiopaco a base di iodio organico. Nell'uomo e nel ratto, l'ipodato agisce principalmente inibendo la conversione extratiroidea di T_4 in T_3 dotato di maggiore potere biologico. Inoltre, l'ipodato è in grado di alterare la secrezione ormonale sia direttamente, bloccando le funzioni dell'ormone tireostimolante, che indirettamente, attraverso il rilascio di iodio che si ha durante la sua metabolizzazione.¹⁶

In ambito veterinario, l'esperienza con l'ipodato è limitata. In tre gatti con ipertiroidismo indotto sperimentalmente mediante somministrazione sottocutanea di levotiroxina so-

dica, l'uso di calcio ipodato (15 mg/kg per via orale due volte al giorno) ha attenuato la conversione extratiroidea di T_4 in T_3 .¹⁷ In uno studio più recente, i granuli di calcio ipodato sono stati convertiti in capsule da 50 mg da parte di una farmacia e somministrati in 12 gatti con ipertiroidismo spontaneo per 14 settimane alla posologia iniziale di 50 mg per os due volte al giorno.¹⁶ La dose giornaliera veniva innalzata a 150 mg (100 mg al mattino e 50 mg alla sera) e quindi a 200 mg (100 mg per os due volte al giorno), a intervalli di due settimane, se i livelli sierici di T_3 non si normalizzavano oppure se altre anomalie attribuibili alla disendocrinia non si risolvevano in modo soddisfacente. I parametri quantificati e impiegati per giudicare il successo della terapia comprendevano peso corporeo, frequenza cardiaca e livelli sierici di T_4 e T_3 .¹⁶

Su 8 dei 12 gatti che avevano risposto al trattamento (come indicato dall'aumento del peso corporeo medio e dal rallentamento della frequenza cardiaca durante il periodo di 14 settimane), 7 avevano assunto la dose giornaliera di 100 mg, mentre per 1 era stata necessaria la dose di 150 mg al giorno.¹⁶ Nei gatti che non hanno risposto alla terapia, il peso corporeo medio è diminuito e la frequenza cardiaca è rimasta invariata. I livelli sierici di T_3 calarono nei gatti che rispondevano alla terapia e ritornarono entro i limiti normali in due di quelli appartenenti all'altro gruppo. Contrariamente a quanto osservato con il metimazolo, i livelli sierici medi di T_4 rimasero invariati nel corso dell'intero studio in entrambi i gruppi.¹⁶ La risoluzione dei segni clinici nonostante il mancato abbassamento dei livelli di T_4 è attribuibile all'effetto principale dell'ipodato che limita la conversione di T_4 in T_3 . Non sono state osservate reazioni avverse o anomalie ematologiche imputabili al trattamento con questa sostanza.¹⁶

In quattro soggetti, il motivo della scarsa risposta al trattamento non venne chiarito. In alcuni pazienti umani è stata notata l'inefficacia dell'ipodato, soprattutto se affetti dal morbo di Graves e da ipertiroidismo in forma grave. I due gatti con i livelli iniziali di T_3 più elevati non hanno risposto alla terapia.¹⁶ (In un gatto, i livelli sierici iniziali di T_3 erano pari a 6,5 nmol/l oppure 421 ng/dl; per l'altro questi dati non sono stati forniti). Nel terzo gatto, è possibile che la mancata risposta alla terapia sia stata dovuta alla coesistenza di un linfosarcoma. Nel quarto soggetto non sono state individuate ragioni che consentissero di spiegare la mancanza di efficacia, indicando la possibile esistenza di una resistenza intrinseca all'ipodato.¹⁶

È interessante notare che l'aumento ponderale e il rallentamento della frequenza cardiaca negli otto gatti che risposero al trattamento furono statisticamente significativi soltanto fino alla sesta e decima settimana rispettivamente.¹⁶ In uno studio condotto in pazienti umani affetti dal morbo di Graves, la terapia con ipodato è stata interrotta dopo 3 mesi nella maggior parte degli individui, per la comparsa di ricadute.¹⁸ In due gatti si verificò chiaramente una ricaduta al termine delle 14 settimane; tuttavia, la perdita graduale di significato statistico dei dati raccolti in tutti i soggetti che rispondevano alla terapia potrebbe indicare un calo di efficacia e un'iniziale ricaduta anche in alcuni degli altri gatti. In alcuni individui che rispondono alla terapia è possibile proporre un trattamento a lungo termine. In quattro casi, la terapia con ipodato si rivelò efficace per periodi compresi fra 5,5 e 6 mesi, dopodiché i gatti non vennero riportati ai

controlli di *follow-up* oppure la terapia venne modificata per ragioni diverse dalla comparsa di una ricaduta.¹⁶ È necessario condurre uno studio più prolungato e in una popolazione felina più ampia per determinare la reale durata dell'efficacia dell'ipodato e la percentuale di individui in cui questa viene meno.

Propiltiouracile

Benché il propiltiouracile (PTU) sia estremamente efficace nel bloccare la sintesi degli ormoni tiroidei e nel trattamento dell'ipertiroidismo,¹⁹ attualmente se ne sconsiglia l'impiego. Nonostante sia classificata nella classe del metimazolo e del carbimazolo, questa sostanza inibisce la conversione periferica di T_4 in T_3 oltre a svolgere altre azioni tipiche dei tioureileni.⁸ In alcuni gatti si verifica la comparsa di letargia, anoressia e complicazioni dermatologiche (ad es. eruzioni cutanee, tumefazione del muso e prurito).^{20,21} Tuttavia, ciò che preoccupa maggiormente è che nel 10% circa dei gatti ipertiroidei trattati, è possibile osservare lo sviluppo di reazioni avverse più gravi, fra cui epatopatia, anemia emolitica Coombs-positiva, trombocitopenia e produzione di anticorpi antinucleari.^{20,21} Nel 50% circa dei gatti normali trattati con dosi terapeutiche di propiltiouracile è stata indotta una sindrome caratterizzata da letargia, perdita di peso, linfoadenopatia, anoressia, anemia emolitica e positività al test di Coombs e alla ricerca degli anticorpi antinucleari.^{22,23}

IODIO RADIOATTIVO

Lo iodio radioattivo è estremamente efficace nel trattamento dell'ipertiroidismo felino. Nei gatti con tessuto tiroideo ectopico, non accessibile per via chirurgica, l'uso di I^{131} è l'unico trattamento da cui si può ottenere una guarigione duratura. Attualmente, il fattore limitante l'impiego di I^{131} è la disponibilità del trattamento; tuttavia, grazie all'apertura di centri privati di medicina radioattiva, questa modalità terapeutica risulterà facilmente accessibile.

L'obiettivo della terapia con I^{131} è il ripristino dello stato eutiroideo con un'unica dose di radiazioni ed evitando lo sviluppo di ipotiroidismo. La tiroide immagazzina lo I^{131} esattamente come lo iodio stabile. Nei gatti affetti da ipertiroidismo, lo I^{131} si concentra principalmente nelle cellule tiroidee iperplastiche o neoplastiche, dove irradia e distrugge il tessuto iperfunzionante. Il tessuto tiroideo normale è stato inibito dal tessuto iperfunzionante e assorbe dosi limitate di radiazioni (tranne quando I^{131} venga somministrato in dosaggi molto elevati), quindi tende ad essere protetto. Inoltre, le particelle emesse da I^{131} sono dotate di basso valore energetico e quindi distruggono le cellule in cui si concentra lo iodio (ovvero i noduli iperfunzionanti), mentre risparmiano i tessuti adiacenti appartenenti alla tiroide normale e non-tiroidei.²⁴

Sono stati studiati diversi metodi per determinare la dose di I^{131} . Uno di questi consente di valutare i parametri cinetici della ghiandola somministrando una piccola dose tracciante di elemento radioattivo e misurandone l'assunzione da parte della tiroide e l'eliminazione. Con questo sistema, solitamente viene ripristinato lo stato eutiroideo en-

tro 1 mese dall'inizio della terapia nel 75% - 85% circa dei gatti trattati.^{25,26} Tuttavia, in uno studio, circa la metà dei gatti che avevano risposto al trattamento presentò un abbassamento progressivo dei livelli di T_4 nell'arco di 6 mesi.²⁷ In teoria, questo metodo di determinazione del dosaggio appare ideale essendo volto a garantire l'esposizione di tessuto tiroideo anomalo a una certa quantità di radiazioni; tuttavia, è possibile che la dose reale non coincida con quella calcolata²⁵ e i risultati ottenuti con questo metodo non siano migliori di quelli forniti da altri sistemi. Inoltre, la determinazione dei parametri cinetici richiede attrezzature costose e sofisticate oltre alla sedazione del soggetto in una o più occasioni, evenienza sconsigliabile in pazienti di età avanzata.

Un secondo metodo prevede l'impiego di una dose fissa di I^{131} . Dopo avere somministrato I^{131} per via endovenosa alla dose di 4,0 mCi^{28,29} oppure per via orale alla dose di 5-8 mCi,³⁰ durante il *follow-up* veniva rilevato lo stato eutiroidico in una percentuale di soggetti compresa fra 85% e 90%. A distanza di un mese dalla terapia con I^{131} , circa l'8% dei soggetti trattati per via endovenosa presentava livelli di T_4 al di sotto della norma^{28,29} e dal 5% all'8% degli individui manifestava ancora lo stato ipertiroidico sia dopo somministrazione orale che endovenosa.²⁸⁻³⁰ Questi risultati dimostrano che la condizione verrebbe corretta con una percentuale di successo apparentemente compresa fra 92% e 95%. È possibile che in questi studi il periodo di *follow-up* non sia stato sufficientemente lungo poiché, in alcuni gatti, sono necessari fino a 6 mesi affinché lo stato eutiroidico venga ripristinato dopo la somministrazione di I^{131} .^{27,31} Di conseguenza, è possibile che alcuni gatti, ritenuti ancora ipertiroidici, avrebbero sviluppato con il tempo uno stato eutiroidico, abbassando la percentuale di insuccesso segnalata per la terapia con una dose fissa di I^{131} . In caso di carcinoma tiroideo, in genere viene utilizzata una dose fissa compresa fra 10 e 30 mCi.²⁴

Un terzo metodo utilizza parametri non cinetici per determinare la dose di I^{131} . Vengono valutati diversi fattori variamente associati, fra cui livelli sierici di T_4 , gravità dei segni clinici e dimensione dei noduli tiroidei,³¹⁻³³ volume del tessuto tiroideo iperfunzionante³⁴ e l'insieme di dimensioni e numero dei noduli tiroidei e peso corporeo del gatto.³⁵ Questo metodo può essere vantaggioso rispetto all'uso della dose fissa. I gatti con ipertiroidismo grave, rilevabile clinicamente e con mezzi biochimici, sono resistenti allo iodio radioattivo,^{25,31,33,34} quindi, basandone la dose sui segni clinici e biochimici è possibile somministrarlo in quantità più adeguata. Nello studio più ampio eseguito impiegando parametri non cinetici per accertare la dose di I^{131} , a distanza di 6-12 mesi dal trattamento erano disponibili 502 gatti per i controlli a lungo termine, di cui l'87,1% eutiroidico, l'1,6% ipertiroidico e l'11,4% con livelli sierici di T_4 al di sotto del normale; lo stato di ipertiroidismo era stato corretto in più del 98% dei soggetti.³¹

Sono state valutate diverse vie di somministrazione. Non è stata rilevata alcuna differenza nell'efficacia del trattamento fra le inoculazioni eseguite per via endovenosa e quelle per via sottocutanea.^{27,33} Tuttavia, la somministrazione IV può rendere necessaria una sedazione per l'inserimento del catetere oppure per eseguire l'inoculazione e lo stress indotto dal contenimento stesso è causa di disturbi. Un gatto morì immediatamente dopo l'inoculazione endovenosa di

I^{131} . La morte venne attribuita a una cardiopatia tireotossica complicata dalla coesistenza di filariosi cardiopolmonare e dallo stress del contenimento fisico. In altri due gatti venne osservata agitazione, irrequietezza motoria, collasso con dispnea e dilatazione pupillare in seguito a inoculazione endovenosa dello iodio radioattivo; tuttavia questi segni possono essere correlati anche al contenimento.²⁹ Inoltre, l'inoculazione per via sottocutanea evita il ricorso all'emostasi in una sede contaminata o l'insorgere di inconvenienti associati alla rimozione di un catetere contaminato.³³ Anche se in uno studio è stata evidenziata l'efficacia della somministrazione orale,³⁰ in un'altra ricerca tale via comportò l'insuccesso del trattamento.³⁴ È possibile che la differenza risieda nel dosaggio. Il successo della somministrazione orale dipende dall'assunzione di I^{131} in dosi più elevate di quelle inoculate per via endovenosa;³⁰ al contrario, Forrest *et al.*³⁴ impiegavano gli stessi dosaggi di I^{131} per volume di tessuto tiroideo, indipendentemente dalla via di somministrazione. In ogni caso, la somministrazione per via orale è sconsigliata in quanto sono necessarie dosi più elevate di I^{131} , è possibile che il gatto vomiti dopo avere assunto la capsula³⁰ o è possibile che la morda con conseguente contaminazione radioattiva.

La somministrazione di I^{131} per qualsiasi via sembra essere relativamente innocua. In tre gatti sono stati evidenziati segni di stress in seguito a inoculazione endovenosa e, benché uno di questi soggetti sia deceduto,²⁹ si tratta probabilmente di un evento raro ed evitabile seguendo la via sottocutanea. Su 524 gatti, un soggetto ha manifestato un cambiamento transitorio della voce²⁵ e altri 8 presentavano disfagia transitoria.³¹ Benché numerosi gatti presentino livelli sierici di T_4 al di sotto della norma in seguito a somministrazione di I^{131} , il solo abbassamento di tale parametro non dimostra che il gatto sia affetto da ipotiroidismo. Ad esempio, nel 44% dei soggetti con livelli bassi di T_4 e assenza di manifestazioni cliniche riferibili a ipotiroidismo venne riscontrata la presenza di patologie non tiroidee, in grado di deprimere la concentrazione sierica dell'ormone. Pertanto, bisogna sempre escludere la presenza di patologie non tiroidee prima di formulare una diagnosi di ipotiroidismo in gatti che sviluppano abbassamenti di T_4 dopo assunzione di I^{131} . Nel 2% circa dei soggetti trattati con iodio radioattivo è necessaria l'integrazione con L-tiroxina.³¹ Anche la percentuale di ricaduta o di insuccesso terapeutico è approssimativamente pari al 2%. Se i livelli di T_4 rimangono elevati a distanza di 3 - 6 mesi dalla somministrazione di I^{131} , è improbabile che lo stato ipertiroidico si risolva con ulteriori trattamenti. La maggior parte di questi gatti risponde a una seconda dose di I^{131} .^{25,28,31-33}

Esiste un dubbio comune circa la somministrazione di terapie antitiroidee prima del trattamento con iodio radioattivo. Molti gatti vengono trattati con farmaci antitiroidei affinché sopportino un ricovero prolungato; inoltre, precedenti osservazioni hanno suggerito che l'uso di propiltiouracile riduce la risposta allo I^{131} .²⁵ Tuttavia, studi recenti hanno evidenziato che la terapia con metimazolo non modificherebbe la percentuale di successo se interrotta da 1 a 2 settimane prima di somministrare lo iodio radioattivo³¹ e aumenterebbe la risposta se l'interruzione precedesse di un solo giorno l'uso dell'isotopo.^{35,36} Pertanto, la terapia con metimazolo può essere proseguita almeno fino a 1 o 2 settimane prima dell'uso di I^{131} .

BLOCCANTI β -ADRENERGICI

I bloccanti β -adrenergici non svolgono alcun effetto sui livelli di ormone tiroideo, mentre attenuano gli effetti neuromuscolari e cardiovascolari indotti dall'ipertiroidismo, quali ipereccitabilità, ipertensione e ipertrofia cardiaca. Questi agenti vengono impiegati associati a farmaci antitiroidei oppure singolarmente se il soggetto non tollera il secondo tipo di terapia; inoltre sono utili nella preparazione alla tiroidectomia o alla terapia con I^{131} , predisponendo l'individuo all'intervento chirurgico o al ricovero. Il propranololo deve essere somministrato da 7 a 14 giorni prima dell'intervento chirurgico in dose compresa fra 2,5 e 5,0 mg a intervalli di 8 ore, come richiesto per riportare la frequenza cardiaca a riposo entro i limiti normali e controllare l'ipereccitabilità. L'atenololo può essere somministrato in dose di 2 mg/kg oppure 6,25 mg/gatto una volta al giorno.^{37,38} Poiché i β -bloccanti deprimono la funzionalità miocardica, occorre utilizzarli con cautela in presenza di insufficienza cardiaca congestizia.³⁸

CONCLUSIONE

L'ipertiroidismo felino può essere tenuto sotto controllo per anni oppure guarito. Nel decidere lo schema terapeutico ottimale, occorre considerare l'insieme di vantaggi e svantaggi di ogni terapia, unitamente a fattori relativi al soggetto colpito e al proprietario. Il gatto deve essere visitato periodicamente per accertare se siano comparsi effetti collaterali inaccettabili o se lo stato ipertiroideo sia adeguatamente controllato. Se uno schema terapeutico fallisce, bisogna istituire una terapia alternativa.

Note sull'Autore

La Dr.ssa Behrend è affiliata al Department of Small Animal Surgery and Medicine, College of Veterinary Medicine, Auburn University, Alabama; inoltre, è Diplomate of the American College of Veterinary Internal Medicine.

Bibliografia

- Peterson ME, Keene B, Ferguson DC: Electrocardiographic findings in 45 cats with hyperthyroidism. *JAVMA* 180: 934-937, 1982.
- Birchard SJ, Peterson ME, Jacobson A: Surgical treatment of feline hyperthyroidism: Results of 85 cases. *JAAHA* 20: 705-709, 1984.
- Peterson ME, Turrel JM: Feline hyperthyroidism, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy IX: Small Animal Practice*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 1026-1033.
- DiBartola SP, Broome MR, Stein BS: Effect of treatment of hyperthyroidism on renal function in cats. *JAVMA* 208: 875-878, 1996.
- Graves TK, Olivier NB, Nachreiner RF: Changes in renal function with treatment of hyperthyroidism in cats. *Am J Vet Res* 55: 1745-1749, 1994.
- Peterson ME, Kintzer PP, Hurvitz AI: Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. *J Vet Int Med* 2: 150-157, 1988.
- Shelton GD, Joseph R, Richter K, et al: Acquired myasthenia gravis in hyperthyroid cats on tapazole therapy (abstract). *J Vet Int Med* 11: 120, 1997.
- Ferguson DC: Thyroid hormones and antithyroid drugs, in Adams HR (ed): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* Ames, IA, Iowa State University Press, 1995, pp 599-621.
- Feldman EC, Nelson RW: Feline hyperthyroidism (thyrotoxicosis), in *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, ed 2. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, pp 118-166.
- Trepanier LA, Peterson ME: Pharmacokinetics of methimazole in normal cats and cats with hyperthyroidism. *Res Vet Sci* 50: 69-74, 1991.
- Trepanier LA, Peterson ME, Aucoin DP: Pharmacokinetics of intravenous and oral methimazole following single- and multiple-dose administration in normal cats. *J Vet Pharmacol Ther* 14: 367-373, 1991.
- Okuno A, Yano K, Inyaku F, et al: Pharmacokinetics of methimazole in children and adolescents with Graves' disease: Studies on plasma and intrathyroidal concentrations. *Acta Endocrinol* 115: 112-118, 1987.
- Peterson ME, Aucoin DP: Comparison of the disposition of carbimazole and methimazole in clinically normal cats. *Res Vet Sci* 54: 351-355, 1993.
- Mooney CT, Thoday KL, Doxey DL: Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism. *J Small Anim Pract* 33:228-235, 1992.
- Mooney CT: Feline hyperthyroidism, in Torrance AG, Mooney CT (eds): *Manual of Small Animal Endocrinology*, ed 2. Cheltenham, UK, British Small Animal Veterinary Association, 1998, pp 115-126.
- Murray LAS, Peterson ME: Iodate treatment of hyperthyroidism in cats. *JAVMA* 211: 63-67, 1997.
- Ferguson DC, Jacobs GJ, Hoenig M: Iodate as an alternative medical treatment for feline hyperthyroidism. *Proc ACVIM*: 718, 1988.
- Roti E, Gardini E, Minelli R: Sodium iodate and methimazole in the long-term treatment of hyperthyroid Graves' disease. *Metabolism* 42: 403-408, 1993.
- Peterson ME: Feline hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 14: 809-826, 1984.
- Peterson ME: Propylthiouracil in treatment of feline hyperthyroidism. *JAVMA* 179: 485-487, 1981.
- Peterson ME, Hurvitz AI, Leib MS: Propylthiouracil-associated hemolytic anemia, thrombocytopenia and antinuclear antibodies in cats with hyperthyroidism. *JAVMA* 184: 806-808, 1984.
- Aucoin DP, Peterson ME, Hurvitz AI: Propylthiouracil-induced immune-mediated disease in cats. *J Pharm Exp Ther* 234: 13-18, 1985.
- Aucoin DP, Rubin RL, Peterson ME: Dose dependent induction of anti-DNA antibodies by propylthiouracil in cats. *J Arthritis Rheum* 31: 688-692, 1988.
- Peterson ME: Hyperthyroid diseases, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, pp 1466-1501.
- Turrel JM, Feldman EC, Hays M, Adams WH: Radioactive iodine therapy in cats with hyperthyroidism. *JAVMA* 184: 554-559, 1984.
- Meric SM, Hawkins EC, Washabau RJ: Serum thyroxine concentrations after radioactive iodine therapy in cats with hyperthyroidism. *JAVMA* 188: 1038-1040, 1986.
- Theon AP, Van Vechten MK, Feldman EC: Prospective randomized comparison of intravenous versus subcutaneous administration of radioiodine for treatment of hyperthyroidism in cats. *Am J Vet Res* 55: 1734-1738, 1994.
- Meric SM, Rubin SI: Serum thyroxine concentrations following fixed-dose radioactive iodine treatment in hyperthyroid cats: 62 cases (1986-1989). *JAVMA* 197: 621-623, 1990.
- Craig A, Zuber M, Allan GS: A prospective study of 66 cases of feline hyperthyroidism treated with a fixed dose of intravenous ^{131}I . *Aust Vet Pract* 23: 2-6, 1993.
- Malik R, Lamb WA, Church DB: Treatment of feline hyperthyroidism using orally administered radioiodine: A study of 40 consecutive cases. *Aust Vet J* 70: 218-219, 1993.
- Peterson ME, Becker DV: Radioiodine treatment of 524 cats. *JAVMA* 207: 1422-1428, 1995.
- Jones BR, Cayzer J, Dillon EA, Smidt KP: Radioiodine treatment of hyperthyroid cats. *NZ Vet J* 39: 71-74, 1991.
- Mooney CT: Radioactive iodine therapy for feline hyperthyroidism: Efficacy and administration routes. *J Small Anim Pract* 35: 289-294, 1994.
- Forrest LJ, Baty CJ, Metcalf MR, Thrall DE: Feline hyperthyroidism: Efficacy of treatment using volumetric analysis for radioiodine dose calculation. *Vet Radiol Ultrasound* 37: 141-145, 1996.
- Slater MR, Komkov A, Robinson LE, Hightower D: Longterm follow-up of hyperthyroid cats treated with iodine-131. *Vet Radiol Ultrasound* 35: 204-209, 1994.
- Smith TA, Bruyette DS, Hoskinson JJ: Radioiodine treatment outcome in hyperthyroid cats: Effect of prior methimazole treatment (abstract). *J Vet Int Med* 9: 183, 1995.
- Littman MP: Update: Treatment of hypertension in dogs and cats, in Kirk RW, Bonagura JD (eds): *Current Veterinary Therapy XI: Small Animal Practice*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp 838-841.
- Peterson ME: Considerations and complications in anesthesia with pathophysiologic changes in the endocrine system, in Short CE (ed): *Principles and Practice of Veterinary Anesthesia*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, pp 251-260.