

# L'ACROMEGALIA NEL GATTO: REVIEW DELLA LETTERATURA E CONTRIBUTO CASISTICO

**FABIO FATTORI, DVM**  
*Clinica Veterinaria "Strada Ovest", Treviso*

**FABIO TRIDENTI, DVM**  
*Ambulatorio Veterinario, "S. Zeno", Treviso*

**CHIARA PELLIZZARI, DVM**  
*Libero Professionista, Treviso*

## Riassunto

Nel presente lavoro vengono riportate le valutazioni cliniche, i reperti diagnostici e le scelte terapeutiche effettuate, in un periodo di tempo di due anni, in un gatto affetto da diabete mellito insulino-resistente ed acromegalia. Nella discussione viene presa in esame la bibliografia riguardante l'acromegalia nel gatto confrontando i dati riportati in letteratura con i rilievi documentati nel caso descritto. Nella specie felina l'acromegalia rappresenta una causa rara di diabete mellito insulino-resistente.

## Summary

*In this report the authors describe the clinical aspects, diagnostic findings, and therapeutic choices collected, over a two years period, in a cat with insulin-resistant diabetes mellitus and acromegaly. In the discussion a review on feline acromegaly is presented comparing literature data with the findings observed in the cat. Acromegaly represents a rare endocrine disorder causing insulin-resistant diabetes mellitus in the feline species.*

## INTRODUZIONE

L'acromegalia è una patologia caratterizzata da un'eccessiva secrezione dell'ormone della crescita (GH o somatotropina) che determina un abnorme sviluppo dei tessuti ossei e di quelli molli (Rijnberg A., 2000). La causa più frequente di acromegalia nel gatto e nell'uomo è rappresentata dallo sviluppo di un adenoma funzionale delle cellule somatotrope della *pars distalis* dell'ipofisi associato ad ipersecrezione cronica del GH (Melmed S., 1990; Peterson M.E. et al., 1990).

Nel cane le forme più frequenti di ipersomatotropismo sono quelle progesterone-indotte, spesso causate da trattamenti prolungati e ripetuti con progestinici impiegati per il controllo dell'attività riproduttiva; sono descritte anche forme spontanee nel corso della fase diestrade del ciclo

ovarico (Eigenmann J.E. et al., 1983). In entrambi i casi la sede di ipersecrezione del GH sembra essere la ghiandola mammaria (Rijnberg A., 2000).

## CENNI DI FISILOGIA

Il GH viene prodotto dalle cellule somatotrope acidofile dell'adenoipofisi ed è costituito da una catena polipeptidica singola di circa 200 aminoacidi, con peso molecolare di circa 21.500 Da (Rindi G. e Manni E., 1990), l'azione biologica della quale compete ad una porzione ridotta della molecola costituita da 38-40 aminoacidi (Debenedetti A., 1997). Il GH circola libero nel plasma e la sua emivita è di 20-50 minuti; l'inattivazione si ha principalmente a livello epatico mediante rottura dei ponti disolfuro presenti nella struttura della molecola (Debenedetti A., 1997).

Il GH è sottoposto ad una doppia regolazione ipotalamica: il GHRh (Growth Hormone Releasing Hormone) stimola la secrezione, mentre la somatostatina la inibisce (Billar B.M.K. e Daniels G.H., 1999). Numerosi sono i fat-

tori in grado di modulare la biosintesi e la liberazione del GH influenzando sia la produzione ipotalamica di GHrh che di somatostatina, e tra questi: i ritmi endogeni del sistema nervoso, la dieta, i metaboliti nutritivi, i sistemi di feedback ipotalamo-ipofisario e i livelli del GH stesso (Buonuomo F.C. e Baile C.A., 1990). Indipendentemente dagli stimoli esogeni il GH presenta una caratteristica secrezione pulsatile, con oscillazioni circadiane dei suoi livelli circolanti; secondo studi eseguiti sul cane esisterebbero dei picchi giornalieri di secrezione di somatotropina fino a 12 volte maggiori rispetto alla sua concentrazione basale (approssimativamente di 1 ng/ml), con una periodicità di picco di 4,5 ore (French M.B. et al., 1987).

Gli effetti biologici del GH sono pressoché ubiquitari, esercitandosi, oltre che sull'accrescimento corporeo, anche sul metabolismo proteico, glucidico e lipidico. Molti dei suoi effetti sono mediati da una famiglia di peptidi, detti somatomedine o fattori di crescita insulino-simili (IGFs), prodotti sia dai tessuti bersaglio che dal fegato sotto lo stimolo del GH stesso. Gli effetti diretti del GH sono rapidi, di tipo catabolico, mentre gli effetti mediati dagli IGFs sono di tipo anabolico e più prolungati nel tempo (Debenedetti A., 1997). Gli effetti catabolizzanti del GH conseguono all'attività anti-insulinica esercitata a livello tissutale (aumentata lipolisi e minor captazione del glucosio), mentre quelli anabolizzanti sono prevalentemente mediati dalla sintesi e liberazione di IGFs da parte degli epatociti (Feldman E.C. e Nelson R.W., 1998). La definizione di queste molecole come fattori "insulino-simili" deriva dalla forte analogia che presentano sia con gli effetti metabolici che con la struttura molecolare dell'insulina. Questa analogia consente agli IGFs una certa affinità di legame per i recettori insulinici (Feldman E.C. e Nelson R.W., 1998). Gli IGFs circolano nel torrente sanguigno legati a specifiche proteine vettrici, formando complessi detti IGF-BP (IGF Binding Proteins); tali complessi, inattivi, servono come riserva circolante di IGFs e ne aumentano inoltre l'emivita a 3-18 ore, in confronto ai 20-30 minuti dell'ormone libero (Billir B.M.K. e Daniels G.H., 1999). Le principali azioni metaboliche degli IGFs consistono nella stimolazione dell'anabolismo proteico e dell'accrescimento. Essi favoriscono la captazione degli aminoacidi e la sintesi proteica da parte delle cellule bersaglio (Feldman E.C. e Nelson R.W., 1998), il trasporto del glucosio ed il suo metabolismo, mentre inibiscono la lipolisi e la mobilitazione degli acidi grassi (Debenedetti A., 1997).

## CASO CLINICO

Un gatto maschio castrato, europeo, di età compresa tra otto e nove anni è stato portato alla visita clinica per anoressia, debolezza e vomito. I sintomi erano presenti da due giorni ma da alcune settimane il gatto appariva dimagrito e sembrava polidipsico.

All'esame fisico si riscontrava depressione dello stato del sensorio, dimagrimento, moderata disidratazione ed una lieve ipotermia (37.0 °C).

Gli accertamenti diagnostici effettuati includevano il profilo emobiochimico ed urinario (Tab. 1) e le radiografie al torace e all'addome (Figg. 1A-B).

L'emogramma evidenziava una lieve anemia normocitica-

normocromica ed un leucogramma caratterizzato da moderata neutrofilia matura e da linfopenia (stress) in presenza di linfociti attivati. L'aumento della VES e l'iposideremia confermavano la presenza di uno stato infiammatorio.

Il profilo biochimico era caratterizzato da un innalzamento degli enzimi muscolari (CPK e AST). L'incremento dell'AST a livelli superiori rispetto all'ALT, in associazione

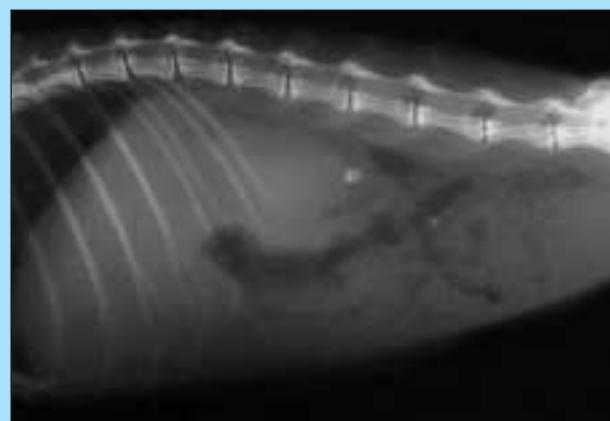


Figura 1A



Figura 1B

FIGURA 1 - Radiogrammi in doppia proiezione dell'addome (latero-laterale e ventro-dorsale). Si evidenzia epatomegalia ed un corpo estraneo radiopaco a probabile localizzazione intestinale.

Tabella 1

PATOLOGIA FELINA

**EMOGRAMMA (05-02-1999)**

RBC	Intervallo di riferimento		
		minimo	massimo
RBC (x 10 <sup>6</sup> /µl):	6,56	5,30	8,90
Hb (g/dl):	9,2	8,0	14,0
Hct (%):	29,3	32,0	48,0
MCV (fL):	44,6	39,0	55,0
MCH (pg):	14,0	13,0	18,0
MCHC (%):	31,5	30,0	36,0
RDW (%):	21,7	14,0	19,0
NRBC/100WBC:	0	0	0
Reticolociti (%):			
Reticolociti (/µl):			
Reticolociti aggr. (%):	0,0	0,0	0,4
Reticolociti punt. (%):	1,4		10,8
Reticol. aggr. (/µl):	0		15000
Reticol. punt. (/µl):	0		200000
CRP (%):	0,0		0,4
Indice reticolocitario:			

NOTE: Agglutinazione: + ; Echinociti: +

WBC	Intervallo di riferimento		
		minimo	massimo
WBC (x 10 <sup>3</sup> /µl):	14,6	5,5	19,5
C. corr. WBC (x 10 <sup>3</sup> /µl):			
Mielociti (/µl):	0	0	0
Metamielociti (/µl):	0	0	0
Neutrofili banda (/µl):	0	0	300
Neutrofili segm. (/µl):	12848	2000	12500
Linfociti (/µl):	584	1000	7000
Monociti (/µl):	438	100	850
Eosinofili (/µl):	730	0	1000
Basofili (/µl):	0	0	100

NOTE: linfociti attivati: + VES: 50

ADEGUATA: • INADEGUATA: AUMENTATA:

STIMA PLT	Intervallo di riferimento		
		minimo	massimo
PLT (x 10 <sup>3</sup> /µl):	114	300	800
MPV (fL):	5,9	4,0	6,0
PCT (%):	0,07		
PDW (%):	58,8		

NOTE: presenti aggregati piatrinici

**PROFILO BIOCHIMICO**

	Intervallo di riferimento		
		minimo	massimo
CPK (UI/l):	7014	0	130
AST (UI/l):	1206	0	40
ALT (UI/l):	584	0	50
ALP (UI/l):	247	0	70
GGT (UI/l):	3	0	5
Bilirub. tot. (mg/dl):	0,80	0,0	0,2
Prot. Plasm. (g/dl):	7,3	5,8	8,0
Albumine (g/dl):	2,6	2,5	4,0
Globuline (g/dl):	4,7	2,8	5,5

Rapporto A:G (g/dl):	0,55	0,4	1,3
Colesterolo (mg/dl):	260	70	150
Trigliceridi (mg/dl):	254	40	100
AMILASI (UI/l):		970	1790
LIPASI (UI/l):	35	1	350
BUN (mg/dl):	97	20	65
Creatinina (mg/dl):	1,27	0,7	1,6
Glucosio (mg/dl):	585	75	130
Calcio (mg/dl):	8,3	8,0	11,0
Ca corretto (mg/dl):		8,0	12,0
Fosforo (mg/dl):	3,5	1,6	5,0
Sodio (mEq/l):	138	141	155
Potassio (mEq/l):	3,4	3,0	5,5
Rapporto Na/K:	40,6	>27	
Cloro (mEq/l):	88	110	130
Cl corretto (mEq/l):	99,5	110	130
Lattato (mg/dl):		0	9,0
HCO <sub>3</sub> (mEq/l):	14,0	16	25
Divario anionico:	39,4		
Osmol. sierica (mOsm):		290	320
Osm. sier. calc. (mOsm):	350	219	371
Div. osmolale (mOsm):			
Ferro totale (µg/dl):	83	110	170
UIBC (µg/dl):	190,0	124	347
TIBC (µg/dl):	273,0	250	506
Saturazione (%):	30,4	22	55
Acidi biliari (µmol/l):		0	2,2
Post prand. (µmol/l):		0	12,6
Colinesterasi (UI/l):		1500	3000
LDH (UI/l):		0	70
SDH (UI/l):			
Fruttosamine (µmol/l):	5,8	2,2	3,5
Magnesio (mg/dl):		0,78	1,02
Calcio ionico (mg/dl):			
Cobalamina (B12) (ng/l):		>150	
Folati (µg/l):		8,5	20
TLI (pg7ml):		17,0	49,0

NOTE:

**ESAME DELLE URINE**

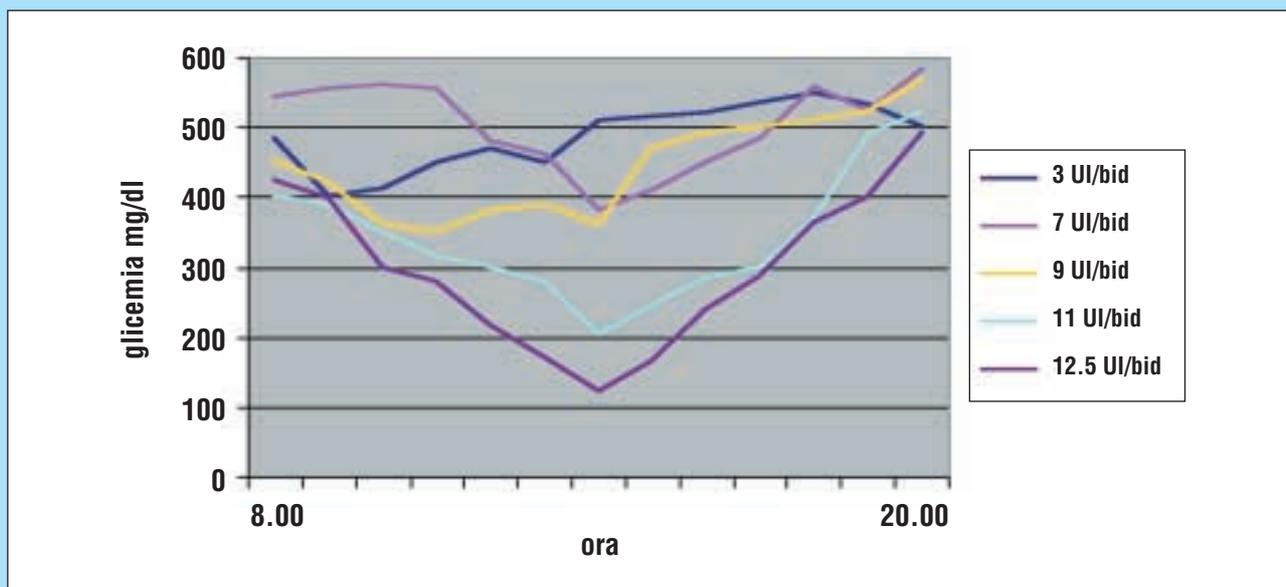
Metodo di prelievo: cistocentesi  
 Colore: giallo citrino  
 Aspetto: limpido

ESAME FISICO-CHIMICO	Intervallo di riferimento		
		minimo	massimo
Perso specifico:	1040	1001	1080
pH:	6	5,5	7
Glucosio (mg/dl):	++++		NEGATIVO
Chetoni (mg/dl):	+++		NEGATIVO
Bilirubina (mg/dl):	NEG		NEGATIVO
Proteine (mg/dl):	30	NEG	60

SEDIMENTO URINARIO	Intervallo di riferimento		
		minimo	massimo
WBC/hpf:	5	0	5
RBC/hpf:	5	0	5
Cilindri:	ASSENTI	ASSENTI	RARI
Cristalli:	ASSENTI		ASSENTI
Batteri:	ASSENTI		ASSENTI
Cell. epiteliali:	PRESENTI		

NOTE:

**Tabella 2**  
Esempi di alcune curve glicemiche effettuate a distanza di circa una settimana dalla variazione del dosaggio insulinico (Caninsulin®, Intervet)



all'aumento del CPK, è indice di danno muscolare (Leveille-Webster C.R., 2000) e, nel nostro caso, testimoniava probabilmente una condizione di ipercatabolismo proteico verosimilmente legata al digiuno e all'assetto catabolico indotto dalla patologia in atto. L'aumento degli enzimi epato-biliari e della bilirubina rivelavano uno stato di sofferenza epatica accompagnato da un'iperlipemia coinvolgente colesterolo e trigliceridi. Erano presenti inoltre una spiccata iperglicemia, una moderata iperazotemia di origine prerenale ed alcune alterazioni elettrolitiche. L'iperglicemia associata alla glicosuria e alla chetonuria permetteva di formulare la diagnosi di chetoacidosi diabetica. L'aumento significativo delle fruttosamine sieriche indicava la presenza di una condizione iperglicemica presente da almeno due settimane. Le alterazioni emobiochimiche osservate erano compatibili, almeno in parte, con la patologia diabetica in corso.

L'indagine radiografica consentiva di identificare un'accentuata inclinazione dell'asse maggiore cardiaco sullo sterno tipica dei soggetti anziani ed una moderata epatomegalia.

Il gatto è stato ricoverato e sottoposto a terapia intensiva per risolvere la chetoacidosi diabetica (fluidoterapia, insulina regolare, correzione degli squilibri elettrolitici ed acido-base). Le condizioni generali sono migliorate rapidamente e dopo alcuni giorni il gatto è stato dimesso con una terapia a base di insulina ad azione intermedia di origine suina (Caninsulin®, Intervet), al dosaggio giornaliero in un'unica somministrazione di 0,5 UI/kg per via sottocutanea, e l'impiego di una dieta di mantenimento a pasti opportunamente razionati, al fine di favorire un graduale recupero ponderale nei giorni successivi al ricovero.

Sulla base di curve glicemiche successive sono stati modificati i dosaggi e la frequenza delle somministrazioni insuliniche. Nonostante la somministrazione divenuta bi-giornaliera e l'incremento progressivo dei dosaggi (dose massima: 3 UI/kg/12), non si riusciva a mantenere la glicemia

al di sotto dei 250 mg/dl nell'arco dell'intera giornata. Dal punto di vista clinico il gatto continuava a manifestare intensa polifagia, poliuria e polidipsia (Tab. 2).

L'utilizzo di dosaggi così elevati d'insulina (> 2,2 UI/kg/giorno) con scarsi risultati sia in potenza che in durata d'azione ci ha indotto a ricercare una possibile causa di insulino-resistenza (Tab. 3). Abbiamo inizialmente preso in esame le cause legate alla terapia insulinica, escludendo dapprima i possibili errori legati alla conservazione o al metodo di somministrazione e, successivamente, abbiamo considerato come causa dell'iperglicemia persistente, o

**Tabella 3**  
**Cause di insulino-resistenza nel gatto**  
(Tratto e modificato da Feldman E.C., Nelson R.W.:  
Endocrinologia e riproduzione del cane e del gatto,  
seconda edizione, UTET, Torino, 1998)

#### CAUSE LEGATE ALLA TERAPIA INSULINICA

- Inappropriata somministrazione
- Insulina inattiva
- Dose inadeguata
- Frequenza inadeguata
- Effetto Somogyi
- Rapido metabolismo
- Ridotto assorbimento locale
- Anticorpi antiinsulina

#### CAUSE LEGATE A PATOLOGIE INTERCORRENTI

- Infezioni (cavità orale, vie urinarie ecc.)
- Infiammazioni croniche (pancreatite)
- Neoplasie
- Obesità
- Iperlipidemia
- Insufficienze d'organo
- Iperiparatiroidismo
- Acromegalia / iperadrenocorticismo
- Terapie diabetogene (cortisonici, progestinici)

un'azione troppo breve dell'insulina causata da un rapido metabolismo della stessa o un suo ridotto assorbimento sottocutaneo. Per questa ragione siamo passati all'utilizzo di insulina ricombinante umana ad azione lenta (Humulin® L, Lilly) e successivamente all'insulina ricombinante umana ultralenta (Humulin® U, Lilly) che, seppur a dosaggi più elevati (4 UI/kg/12 ore), non ha permesso di ottenere valori minimi di glicemia inferiori ai 250 mg/dl.

Nel gatto, con l'utilizzo di insulina umana o suina, lo sviluppo di anticorpi anti-insulina rappresenta un evento possibile, anche se non frequente, e non sembra essere una causa importante di intensa insulino-resistenza (Nelson R. W., 1998). Pertanto, sebbene non sia stato possibile valutare la presenza di anticorpi circolanti anti-insulina, riteniamo improbabile che questa eventualità possa essere stata rilevante per la patogenesi dell'insulino-resistenza del gatto.

Le successive ricerche effettuate mediante ulteriori esami emobiochimici, radiografici ed ecografici hanno permesso di escludere la maggior parte delle altre cause di insulino-resistenza. Le alterazioni evidenziabili erano sempre riferibili ad un diabete mellito scarsamente controllato. L'indagine ecografica ha rivelato la sola presenza di epatomegalia con parenchima epatico omogeneamente iperecogenico ed una lieve iperecogenicità bilaterale delle corticali renali.

Al fine di escludere la presenza di insufficienza epatica sono stati misurati gli acidi biliari pre e post prandiali i quali sono risultati nella norma (Tab. 4).

Abbiamo quindi cercato di valutare le cause endocrine di insulino-resistenza misurando dapprima il livello sierico degli ormoni tiroidei (T<sub>4</sub> totale e Free T<sub>4</sub>). La normalità dei tassi ormonali ha consentito di escludere la presenza dell'ipertiroidismo (Tab. 4). Successivamente abbiamo considerato le due endocrinopatie meno frequenti nella specie felina, l'iperadrenocorticismo e l'acromegalia (Feldman E.C. e Nelson R.W., 2000).

Per l'iperadrenocorticismo abbiamo effettuato un test di stimolo con ACTH sintetico (Synacten®, Novartis) somministrato per via intramuscolare e abbiamo valutato la cortisolemia a 0, 30, 60, 90 minuti (Tab. 4). La risposta surrenalica allo stimolo è risultata eccessiva a 30 e 60 mi-

nuti, tornando nella norma a 90 minuti. Tale risposta, seppur moderatamente elevata, poneva alcuni dubbi sulla corretta interpretazione del test che, se da una parte poteva essere considerata compatibile con iperadrenocorticismo, dall'altra, alla luce dei rilievi clinici e laboratoristici, è stata interpretata come la diretta conseguenza di una risposta surrenalica esagerata allo stress indotto dalla malattia cronica. Le immagini ecografiche delle surrenali mostravano ghiandole normali per morfologia ed ecogenicità ma di dimensioni lievemente aumentate (Figg. 2A-B). D'altra parte l'iperadrenocorticismo felino è una malattia altamente debilitante che determina debolezza, perdita di peso fino a cachessia, gravi alterazioni cutanee (sindrome della cute fragile, alopecie, infezioni, ecc.) e dilatazione addominale (Feldman E.C. e Nelson R.W., 2000), tutti sintomi non evidenziabili nel gatto in esame; inoltre, anche la valutazione dei tassi di ACTH endogeno è risultata nel range di normalità (Tab. 4).

Col passare dei mesi, il gatto aveva sviluppato una serie di modificazioni morfologiche a lenta evoluzione: un progressivo incremento ponderale nonostante la presenza del diabete mellito mal controllato, un aumento del volume addominale, un aumento delle dimensioni del cranio, un aspetto squadrato del muso con presenza di prognatismo mandibolare ed estremità degli arti più voluminose e tozze

Tabella 4

Acidi biliari (µmol/l):	5,4	(intervallo di riferimento 0-2,2 µmol/l)
Acidi biliari post-prandiali (µmol/l):	6,4	(intervallo di riferimento 0-12,6 µmol/l)
tT4 (pmol/l):	20,2	(intervallo di riferimento 8,4-23,2 pmol/l)
fT4 (µg/dl):	2,3	(intervallo di riferimento 1,55-4,55 µg/dl)
<b>Test di stimolazione con ACTH</b>		<i>Intervallo di riferimento</i>
		<i>min</i> <i>max</i>
cortisolo basale (µg/dl):	5,4	0,5      5,0
30' post stimolo (µg/dl):	16,4	6,0      12,0
60' post stimolo (µg/dl):	16,5	6,0      12,0
90' post stimolo (µg/dl):	8,8	6,0      12,0
ACTH (pg/ml):	27,9	(intervallo di riferimento: 20-100 pg/ml)



Figura 2A



Figura 2B

FIGURA 2 - Immagini ecografiche delle due ghiandole surrenali. Entrambe le ghiandole appaiono normali per struttura ed ecogenicità ma di dimensione lievemente aumentate (diametro medio surrene sx: 4,8 mm; diametro medio surrene dx: 5,2 mm). Diametro surrenalico medio normale nel gatto: 3,7-4,6 mm (Chetboul V., Bureau-Amaglio S., Tesier-Vetzel D., et al.: Esame ecografico delle ghiandole surrenali. In Chetboul V.: Esame ecografico di addome, occhio e sistema nervoso del cane e del gatto, Masson, Milano, 2003).

(Figg. 3 - 4A-B). Da qualche tempo inoltre era comparso un respiro rumoroso, soprattutto durante il sonno o nei momenti di inattività. L'insieme di queste alterazioni somatiche risultava compatibile con l'effetto anabolico cronico indotto dall'eccesso di GH.



**FIGURA 3** - Foto del gatto a distanza di circa un anno dalla prima visita. Sono visibili le alterazioni somatiche tipiche dell'acromegalia: l'animale ha assunto un aspetto tozzo, con testa ed arti sproporzionatamente grandi.



**Figura 4A**



**Figura 4B**

**FIGURA 4** - Il prognatismo mandibolare (visibile anche dallo spostamento craniale del canino inferiore rispetto a quello superiore) e lo sviluppo dell'osso frontale conferiscono al profilo dell'animale un aspetto squadrato.

Per la diagnosi siamo ricorsi alla misurazione del tasso basale sierico di IGF-1 (metodica RIA<sup>1</sup>) che è risultato ampiamente al di sopra del range di riferimento per la specie felina (IGF-1: 1124 µg/l; intervallo di riferimento: 197-267 µg/l) dimostrando indirettamente la presenza di ipersecrezione di GH.

Inoltre, abbiamo sottoposto il gatto ad un esame tomografico (TAC) del neurocranio prima e dopo l'inoculazione endovenosa di mezzo di contrasto (Visipaque®, Nycomed Imaging, 2 ml/kg). L'esame ha evidenziato una massa di forma rotondeggiante (dimensioni: 6 mm dorso-ventrale e latero-laterale, 7 mm antero-posteriore), a margini netti, localizzata nella regione soprasellare e compatibile con una neoplasia di origine ipofisaria (Fig. 5)

Le condizioni generali del gatto sono rimaste stabili per circa un anno e mezzo; successivamente, sono stati rilevati disoressia, abbattimento, progressivo dimagrimento, disidratazione e pallore delle mucose. L'iperazotemia rilevabile mediante gli esami di laboratorio suggeriva che tali sintomi clinici potevano essere riferibili allo sviluppo di un'insufficienza renale (Tab. 5) quale probabile complicanza della patologia diabetica ed acromegalia in corso.

Il peggioramento della sintomatologia ci ha indotti a sottoporre il gatto ad eutanasia a distanza di due anni dal primo ricovero. L'esame istopatologico dell'ipofisi ha confermato la presenza di un adenoma ipofisario acidofilo.

## DISCUSSIONE

Nel gatto l'acromegalia colpisce soprattutto i soggetti anziani (età media 10 anni), non è descritta una predisposizione di razza e, a differenza della patologia umana che affligge in egual misura maschi e femmine, sembra essere più comune nel sesso maschile (Peterson M.E. et al., 1990; Feldman E.C. e Nelson R.W., 2000). Il soggetto descritto in questo articolo non si discosta da quanto riportato co-



**FIGURA 5** - Scansione tomografica del neurocranio effettuata dopo inoculazione endovenosa del mezzo di contrasto. È visibile in regione soprasellare una massa riferibile a neoplasia ipofisaria.

<sup>1</sup> Metodica validata per la specie felina presso il Laboratorio Veterinario "San Marco", Padova.

munemente in letteratura, trattandosi di un gatto anziano, europeo e di sesso maschile.

L'ipersecrezione cronica di GH provoca nell'uomo giovane il gigantismo, caratterizzato da un abnorme sviluppo delle dimensioni corporee; questi soggetti diventano notevolmente alti, con mantenimento delle normali proporzioni. Nell'adulto invece, non essendo più possibile la proliferazione delle cartilagini di accrescimento, si assiste allo sviluppo dell'acromegalia (dal greco "akron" = estremità e "mega" = grande). Questa patologia si manifesta attraverso una crescita anormale delle parti terminali delle ossa, in particolare a livello di mani, piedi, mandibola e ossa fron-

tali. L'acromegalia comporta inoltre uno sviluppo eccessivo del tessuto connettivo e della pelle, un ingrandimento dei visceri e la deposizione metastatica di sali di calcio (Biller M.B.K. e Daniels G.H., 1999).

Anche nel cane e nel gatto le alterazioni somatiche sono tipiche della patologia. Raramente però, soprattutto nel gatto, il motivo della visita è legato a tali modificazioni, dal momento che l'andamento della malattia è cronico e subdolo (Feldman E.C. e Nelson R.W., 1998). Gli effetti anabolici legati all'ipersecrezione di GH nel gatto comprendono più comunemente un aumento delle dimensioni e del peso corporei ed un aumento di volume dell'ad-

PATOLOGIA FELINA

Tabella 5

PROFILO BIOCHIMICO

	Intervallo di riferimento			Intervallo di riferimento	
	minimo	massimo		minimo	massimo
<b>CPK (UI/l): 180</b>	0	130	<b>Cloro (mEq/l)</b>	110	130
<b>AST (UI/l): 61</b>	0	40	<b>Cl corretto (mEq/l): 116</b>	110	130
<b>ALT (UI/l): 94</b>	0	50	<b>Lattato (mg/dl):</b>	0	9,0
<b>ALP (UI/l): 44</b>	0	70	<b>HCO<sub>3</sub> (mEq/l): 10.2</b>	16	25
<b>GGT (UI/l): 0,6</b>	0	5	<b>Divario anionico:</b>		
<b>Bilirub. tot. (mg/dl): 0,16</b>	0,0	0,2	<b>Osmol. sierica (mOsm):</b>	290	320
<b>Prot. Plasm. (g/dl): 7,8</b>	5,8	8,0	<b>Osm. sier. calc. (mOsm):</b>	219	371
<b>Albumine (g/dl): 3,2</b>	2,5	4,0	<b>Div. osamolale (mOsm):</b>		
<b>Globuline (g/dl): 4,6</b>	2,8	5,5	<b>Ferro totale (µg/dl): 47</b>	110	170
<b>Rapporto A:G (g/dl): 0,70</b>	0,4	1,3	<b>UIBC (µg/dl): 279</b>	124	347
<b>Colesterolo (mg/dl): 230</b>	70	150	<b>TIBC (µg/dl): 326</b>	250	506
<b>Trigliceridi (mg/dl): 191</b>	40	100	<b>Saturazione (%): 14,4</b>	22	55
<b>AMILASI (UI/l):</b>	970	1790	<b>Acidi biliari (µmol/l):</b>	0	2,2
<b>LIPASI (UI/l): 56</b>	1	350	<b>Post prand. (µmol/l):</b>	0	12,6
<b>BUN (mg/dl): 433</b>	20	65	<b>Colinesterasi (UI/l):</b>	1500	3000
<b>Creatinina (mg/dl): 5,8</b>	0,7	1,6	<b>LDH (UI/l):</b>	0	70
<b>Glucosio (mg/dl): 600</b>	75	130	<b>SDH (UI/l):</b>		
<b>Calcio (mg/dl): 9,3</b>	8,0	11,0	<b>Fruttosamine (µmol/l):</b>	2,2	3,5
<b>Ca corretto (mg/dl):</b>	8,0	12,0	<b>Magnesio (mg/dl):</b>	0,78	1,02
<b>Fosforo (mg/dl): 23</b>	1,6	5,0	<b>Calcio ionico (mg/dl): 0.99</b>	1.10	1.30
<b>Sodio (mEq/l): 146</b>	141	155	<b>Cobalamina (B12) (ng/l):</b>	>150	
<b>Potassio (mEq/l): 4,6</b>	3,0	5,5	<b>Folati (µg/l):</b>	8,5	20
<b>Rapporto Na/K: 31,7</b>	>27		<b>TLI (pg7ml):</b>	17,0	49,0

NOTE: HCT: 20

ESAME DELLE URINE

Metodo di prelievo: cistocentesi  
 Colore: giallo chiaro  
 Aspetto: limpido

ESAME FISICO-CHIMICO			SEDIMENTO URINARIO		
	Intervallo di riferimento			Intervallo di riferimento	
	minimo	massimo		minimo	massimo
<b>Peso specifico:</b>	1030	1001 - 1080	<b>WBC/hpf:</b>	4	0 - 5
<b>pH:</b>	7	5,5 - 7	<b>RBC/hpf:</b>	1	0 - 5
<b>lucosio (mg/dl):</b>	300	NEGATIVO	<b>Cilindri:</b>	-	ASSENTI - RARI
<b>Chetoni (mg/dl):</b>	-	NEGATIVO	<b>Cristalli:</b>	-	ASSENTI
<b>Bilirubina (mg/dl):</b>	-	NEGATIVO	<b>Batteri:</b>	-	ASSENTI
<b>Proteine (mg/dl): 100</b>	100	NEG - 60	<b>Cell. Epiteliali:</b>	pres.	

NOTE: PU/CU: 2,1

dome e dei diametri della testa. L'incremento ponderale in un gatto con diabete mellito non ben controllato rappresenta un importante sintomo indicante la presenza di acromegalia (Feldman E.C. e Nelson R.W., 2000). In seguito si potranno sviluppare prominente mandibolare, artropatie degenerative ed organomegalia, soprattutto evidente a carico di cuore, reni, fegato e lingua (Peterson M.E. et al., 1990). In un caso di acromegalia felina sono stati riportati anche rumori respiratori dovuti a un eccessivo sviluppo dei tessuti molli del cavo oro-faringeo, in modo analogo a quanto avviene nel cane (Norman E.J. e Mooney C.T., 2000). Modificazioni di natura iperplastica o ipertrofica sono state segnalate anche a carico di numerose ghiandole endocrine (tiroide, surrenali, pancreas e paratiroidi) in analogia a quanto avviene nell'uomo (Peterson M.E. et al., 1990).

Nel nostro caso si sono sviluppate alcune delle alterazioni morfologiche sopra descritte, interessanti la testa e le estremità degli arti, nonché il respiro ruffante descritto raramente nel gatto acromegalico. Non abbiamo invece riscontrato importanti organomegalie se non a carico del fegato e delle surrenali. Nel nostro paziente l'epatomegalia sembrava maggiormente correlabile con una probabile lipidosi epatica indotta dal diabete mellito, mentre l'ipertrofia delle surrenali poteva rappresentare la normale risposta allo stato di stress indotto dalla patologia, oppure la diretta conseguenza dell'effetto trofico esercitato dal GH sulla ghiandola.

In uno studio radiografico del cranio del nostro gatto, comparato con quello di un soggetto sano, di dimensioni e corporatura simile, si poteva notare una diminuzione dei diametri longitudinali del cranio con profilo squadrato dello stesso ed un aumento dello spessore del palato molle e della branca montante della mandibola (Figg. 6A-B). Non abbiamo evidenziato invece l'iperostosi della volta cranica descritta in alcuni soggetti, né le alterazioni radiografiche articolari segnalate nel gatto e nell'uomo (rigonfiamento dei tessuti periarticolari, reazioni peristali, collasso degli spazi articolari, ecc.) (Peterson M.E. et al., 1990).

Un rilievo clinico frequentemente riportato in letteratura è la presenza di alterazioni cardiocircolatorie (murmure sistolico, ritmo di galoppo, insufficienza cardiaca congestizia) correlate allo sviluppo di una cardiopatia ipertrofica GH dipendente (Peterson M.E. et al., 1990; Kittleson M.D. et al., 1992). In medicina umana un terzo dei pazienti acromegalici presenta ipertensione ed ipertrofia ventricolare sinistra, e può andare incontro ad insufficienza cardiaca congestizia (Biller B.M.K e Daniels G.H., 1999). I rilievi clinici, radiografici ed ecocardiografici effettuati nel gatto non hanno dimostrato particolari alterazioni cardiocircolatorie.

Tutti i gatti colpiti da acromegalia riportati in letteratura presentano segni di intolleranza ai carboidrati e la maggior parte di essi un diabete mellito insulino-resistente; in medicina umana la resistenza all'insulina si manifesta solo in un 10-25% dei soggetti acromegalici (Norman E.J. e Mooney C.T., 2000). I sintomi più comuni manifestati nella maggior parte dei gatti malati saranno quindi la poliuria, la polidipsia e la polifagia conseguenti agli effetti catabolici e diabetogeni del GH (Feldman E.C. e Nelson R.W., 1998). L'azione antinsulinica del GH si esercita at-



Figura 6A



Figura 6B

**FIGURA 6 - Confronto dei radiogrammi del cranio del gatto descritto (A) e di un gatto sano (B) (proiezioni latero-laterali). Si evidenzia un aspetto squadrato del cranio con profilo anteriore schiacciato, maggiore spessore della branca montante della mandibola e maggior sviluppo del palato molle.**

traverso una diminuzione dell'affinità tissutale per l'insulina ed una riduzione numerica degli insulino-recettori cellulari, probabilmente con un meccanismo analogo a quello descritto per i glicocorticoidi (Feldman E.C. e Nelson R.W., 1998). Di conseguenza le dosi giornaliere di insulina richieste per controllare il diabete mellito possono raggiungere le 29 UI/gatto di insulina lenta di origine bovina (Norman E.J. e Mooney C.T., 2000) o le 60 UI/gatto di insulina zinco-protamina (PZI) (Peterson M.E. et al., 1990). Nel nostro caso abbiamo ottenuto un controllo relativamente accettabile della glicemia con dosi giornaliere di circa 24 UI/gatto di insulina di origine suina ad azione intermedia (Caninsulin®, Intervet) e successivamente con 30 UI/gatto di insulina ricombinante umana ultralenta (Humulin U®, Lilly); tali dosaggi concordano con quelli riportati in letteratura.

Le alterazioni di laboratorio più comuni sono legate al diabete mellito secondario ed in minor misura alle azioni anaboliche del GH. La modesta eritrocitosi rilevata in alcuni gatti acromegalici deriva forse dall'azione anaboliz-

zante del GH e dall'effetto delle somatomedine a livello di midollo osseo (Feldman E.C. e Nelson R.W., 2000). Il profilo emobiochimico sarà caratterizzato dalla presenza di iperglicemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, e da modesti incrementi dell'alanino-amino-transferasi e della fosfatasi alcalina. In alcuni pazienti è possibile evidenziare un'iperfosfatemia persistente (50% dei casi) in assenza di iperazotemia, verosimilmente dovuta alla ritenzione renale di fosfati mediata direttamente dal GH oppure, indirettamente, dalla sua azione sul metabolismo osseo. Nel 60% dei casi si osserva anche un'iperproteinemia persistente con pattern elettroforetico nella norma. Il profilo urinario rivela comunemente glicosuria, raramente chetonuria e, in presenza di danno renale, talvolta proteinuria associata ad iperazotemia (Peterson M.E. et al., 1990; Feldman E.C. e Nelson R.W., 2000).

Il profilo emobiochimico del gatto presentava molte delle alterazioni descritte tranne l'eritrocitosi, l'iperproteinemia e l'iperfosfatemia. Si osservava inoltre un notevole innalzamento degli enzimi muscolari, soprattutto il CPK ma anche l'AST, probabili testimoni di un aumento catabolismo proteico indotto dal digiuno e dalla patologia diabetica e, nelle urine, la presenza di corpi chetonici riportati raramente in letteratura. L'insufficienza renale rappresenta una sequela comune in corso di acromegalia (50% dei soggetti colpiti) e si suppone sia causata da una glomerulopatia legata agli effetti associati del diabete mal controllato e della cronica stimolazione indotta dal GH (Peterson M.E. et al., 1990). Anche nel gatto che abbiamo descritto la patologia renale e la proteinuria potevano rappresentare la diretta evoluzione fisiopatologica dell'endocrinopatia.

La diagnosi definitiva di acromegalia richiede la misurazione dei tassi sierici elevati di GH, il quale, presentando tuttavia una secrezione pulsatile, rende una singola determinazione dello stesso scarsamente attendibile. Per questo motivo è stato proposto il test di soppressione con glucosio, normalmente utilizzato nell'uomo, il cui scopo è quello di dimostrare, nei soggetti acromegalici, la mancata soppressione dei livelli di GH dopo un'adeguata infusione endovenosa di glucosio (Mol J.A., Rijnberk A.D., 1997). La resistenza alla soppressione del GH è stata dimostrata in un gatto acromegalico (Eigenmann J.E. et al., 1984), tuttavia, uno studio recente ha evidenziato una mancata soppressione del GH all'infusione di glucosio in quattro gatti sani, mettendo in dubbio la reale validità di questo test per la diagnosi di acromegalia nel gatto (Norman E.J. e Mooney C.T., 2000). Secondo altri autori una singola rilevazione di un tasso elevato di GH (spesso > 22 µg/L) in un soggetto con sintomi clinici compatibili sarebbe comunque sufficiente per confermare la diagnosi (Peterson M.E. et al., 1990; Feldman E.C. e Nelson R.W., 1998).

La valutazione dei tassi basali di IGF-1 sembra essere il migliore test diagnostico per l'acromegalia nell'uomo. Subendo scarse oscillazioni plasmatiche giornaliere, l'IGF-1 riflette fedelmente l'attività secretoria del GH (Melmed S., 1990). L'importanza di tassi elevati di IGF-1 in gatti acromegalici è stata validata da diversi autori (Middleton et al., 1985; Abrams-Ogg et al., 1993; Norman E.J. e Mooney C.T., 2000). Nel nostro caso abbiamo dosato l'IGF-1 sierico che è risultato abbondantemente al di sopra dell'intervallo di riferimento (IGF-1: 1124

µg/l; intervallo di riferimento: 197-267 µg/l), confermando l'endocrinopatia.

Secondo uno studio effettuato su 16 gatti affetti da diabete mellito insulino-resistente e sospetti di acromegalia, mediante tomografia assiale computerizzata (TAC) è stato possibile rilevare la presenza di una massa ipofisaria in tutti i gatti esaminati (Elliot D.A. et al., 2000). La TAC risulta quindi essere un ottimo mezzo per visualizzare una massa a sede ipotalamo-ipofisaria e per confermare il sospetto diagnostico di acromegalia. È opportuno ricordare che non tutte le masse ipofisarie sono riconducibili ad adenomi delle cellule somatotrope e non in tutti i casi le dimensioni dell'adenoma sono tali da poter essere correttamente visualizzate. Il giudizio diagnostico dovrà quindi basarsi sulla presenza di sintomi clinici compatibili e sulla valutazione dell'IGF1 o sulla determinazione del GH effettuata su diversi campioni ematici (Feldman E.C. e Nelson R.W., 1998). La TAC può confermare l'ipotesi diagnostica qualora siano presenti dubbi sull'interpretazione dei risultati ematochimici (Feldman E.C. e Nelson R.W., 2000).

Nel nostro gatto la TAC ha evidenziato la presenza della massa ipofisaria rilevabile anche senza l'impiego del mezzo di contrasto e l'esame istologico della stessa ha confermato la presenza di un adenoma ipofisario acidofilo, analogamente a quanto rilevato da Peterson et al. in 10 gatti acromegalici sottoposti a necropsia (Peterson M.E. et al., 1990).

In alcuni casi la neoplasia ipofisaria può espandersi dorsalmente comprimendo il talamo e l'ipotalamo con possibile comparsa di sintomi neurologici, tra cui sonnolenza, stupore, anoressia, adipisia, alterazioni della termoregolazione, movimenti di maneggio e crisi convulsive. (Feldman E.C. e Nelson R.W., 1998). Nel nostro gatto non abbiamo mai osservato tali sintomi.

A tutt'oggi non esistono terapie curative per l'acromegalia del gatto e la radioterapia sembra essere il trattamento in grado di fornire i maggiori benefici. In uno studio effettuato su 5 gatti acromegalici, l'impiego della radioterapia ha determinato notevoli miglioramenti delle condizioni cliniche, diminuzione della massa tumorale, risoluzione dell'insulino-resistenza e, in alcuni, reversione ad uno stato di diabete mellito in forma subclinica (Goossens M.M. et al., 1998). La recidiva della sintomatologia può ricomparire dai 6 a 18 mesi dopo il trattamento. Gli svantaggi della radioterapia sono rappresentati dalla limitata disponibilità di centri attrezzati, dai costi, dall'ospedalizzazione prolungata, dalle frequenti anestesie e dall'imprevedibile risposta ottenibile con il trattamento (Feldman E.C. e Nelson R.W., 2000).

Un analogo della somatostatina a lunga azione (octreotide) in grado di agire nell'uomo, nei primati, nei roditori e nel cane inibendo la secrezione di GH, si è dimostrato efficace nel trattamento dell'acromegalia nell'uomo; tale sostanza non sembra avere lo stesso effetto nei gatti acromegalici (Feldman E.C. e Nelson R.W., 2000). La rimozione trans-sfenoidale dell'adenoma o l'ipofisectomia è risolutiva nel 50-80% dei pazienti umani sottoposti all'intervento chirurgico (Billier B.M.K. e Daniels G.H., 1999). Questa modalità terapeutica non è stata ancora descritta nella specie felina, anche se un caso di crioterapia trans-sfenoidale in un gatto affetto da un tumore ipofisario è stato documentato (Feldman E.C. e Nelson R.W., 2000).

Il tempo di sopravvivenza dei gatti affetti da acromegalia varia da un minimo di 4 ad un massimo di 42 mesi; molti animali muoiono o vengono sottoposti ad eutanasia per l'insorgenza di insufficienza cardiaca o renale, o per la comparsa di sintomi neurologici legati all'espansione della neoplasia ipofisaria (Peterson M.E. et al., 1990). Il periodo di sopravvivenza del gatto che abbiamo descritto è stato di 24 mesi, concordando perciò con i tempi riportati in letteratura.

## Ringraziamenti

*Si ringraziano i dottori Marco Caldin e Tommaso Furlanello per la disponibilità dimostrata nell'effettuazione dei test di laboratorio ed il dottor Antonio Bertoldi per il valido aiuto fornito in campo ecografico.*

## Parole chiave

*Gatto, acromegalia, ipersomatotropismo.*

## Key words

*Cat, acromegaly, hypersomatotropism.*

## Bibliografia

- Rijnbergk A.D.: Acromegaly. In Ettinger S.J., Feldman E.C.: Textbook of Veterinary Internal Medicine, fifth edition, W.B. Saunders company, Philadelphia, pp 1370-1374, 2000.
- Melmed S.: Acromegaly. N Engl J Med, 322: 966-975, 1990.
- Peterson M.E., Taylor R.S., Greco D.S., et al.: Acromegaly in 14 cats. J Vet Intern Med, 4(4): 192-201, 1990.
- Eingemann J.E., Eigenmann R.Y., Rijnberk A.D., et al.: Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. Acta Endocrinol (Copenh), 104(2): 167-76, 1983.
- Rindi G., Manni E.: Fisiologia umana, quinta edizione, UTET, Torino, pp 1090-1110, 1990.
- Debenedetti A.: Ormoni dell'adenoipofisi. In Aguggini G., Beghelli V., Giulio L.F.: Fisiologia degli animali domestici con elementi di etologia, seconda edizione, UTET, Torino, pp 669-674, 1996.
- Billir B.M.K., Daniels G.H.: Regolazione neuroendocrina e malattie dell'ipotalamo e dell'ipofisi anteriore. In Harrison et al.: Principi di medicina interna, quattordicesima edizione, Mc Graw-Hill, New York, pp 2256-2262, 1999.
- Buonomo F.C., Baile C.A.: The neurophysiological regulation of growth hormone secretion. Dom Anim Endocr, 7: 435-442, 1990.
- French M.B., Vaitkus P., Cukerman E., et al.: Secretory pattern of growth hormone. AJP, Endocrinology and Metabolism, 252(2): 268-272, 1987.
- Feldman E.C., Nelson R.W.: Disfunzioni del Growth Hormone (GH). In Feldman E.C., Nelson R.W.: Endocrinologia e riproduzione del cane e del gatto, seconda edizione, UTET, Torino, pp 43-73, 1998.
- Leveille-Webster C.R.: Laboratory diagnosis of hepatobiliary disease. In Ettinger S.J., Feldman E.C.: Textbook of Veterinary Internal Medicine, fifth edition, W.B. Saunders company, Philadelphia, pp 1277-1293, 2000.
- Nelson R.W.: Endocrine disorders. In Nelson R.W., Couto C.G.: Small Animal Internal Medicine, second edition, Mosby, Inc. St. Louis, pp 757-758, 1998.
- Feldman E.C., Nelson R.W.: Acromegaly and hyperadrenocorticism in cats: a clinical perspective. J Feline Med Surg., 2(3): 153-158, 2000.
- Norman E.J., Mooney C.T.: Diagnosis and management of diabetes mellitus in five cats with somatotrophic abnormalities. J Feline Med Surg., 2(4): 183-190, 2000.
- Kittleson M.D., Pion P.D., De Lellis L.A., et al.: Increased serum growth hormone concentration in feline hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Intern Med, 6(6): 320-324, 1992.
- Mol J.A., Rijnberk A.D.: Pituitary function. In Kaneko J.J., Harvey J.W., Bruss M.L.: Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 5th edition, San Diego, Academic Press, pp 517-551, 1997.
- Eigemann J.E., Wortman J.A., Haskins M.E.: Elevated growth hormone levels and diabetes mellitus in a cat with acromegalic features. Acta Endocrinol (Copenh), 20: 747-752, 1984.
- Middleton D.J., Culvenor J.A., Vasak E., et al.: Growth hormone-producing pituitary adenoma, elevated serum somatomedin C concentration and diabetes mellitus in a cat. Can Vet J, 26: 169-171, 1985.
- Abrams-Ogg A.C.G., Holmberg D.L., Stewart W.A., et al.: Acromegaly in a cat: Diagnosis by magnetic resonance imaging and treatment by cryohypophisectomy. Can Vet J, 34: 682-685, 1993.
- Elliott D.A., Feldman E.C., Koblik P.D., et al.: Prevalence of pituitary tumors among diabetic cats with insulin resistance. J Am Vet Med Assoc, 216(11): 1765-1768, 2000.
- Goossens M.M., Feldman E.C., Nelson R.W., et al.: Cobalt 60 irradiation of pituitary gland tumors in three cats with acromegaly. J Am Vet Med Assoc, 213(3): 374-376, 1998.