

ACROMEGALIA FELINA: ¿CUÁNDO DEBEMOS PENSAR EN ELLA?

Yaiza Forcada DVM PhD DECVIM PGCertVetEd FHEA MRCVS
VetCT (Cambridge, Reino Unido) y Medisch Centrum voor Dieren (Amsterdam, Holanda)

La acromegalia felina es una enfermedad que ha cobrado importancia en los últimos años, cuando se empezó a detectar que un porcentaje importante de gatos diabéticos no sufrían en realidad de la diabetes “típica” felina (Diabetes Tipo 2) sino de otra enfermedad causada por un tumor hipofisario productor de hormona de crecimiento que daba lugar a cambios físicos relacionados con el gigantismo y a resistencia severa a la insulina.

La proporción de gatos diabéticos que tienen acromegalia (o hipersomatotropismo) como causa de su diabetes varia dependiendo del estudio, pero oscila entre un 20 y un 35%. El reconocimiento de la elevada prevalencia de la enfermedad en nuestras poblaciones de gatos diabéticos ha tenido un efecto similar al hipertiroidismo ya que aunque su reconocimiento esta en auge, aun es una enfermedad que esta infra-diagnosticada (tal y como lo era el hipertiroidismo hace algunos años). Además de su elevada prevalencia en gatos diabéticos, cada vez se está reconociendo más esta enfermedad en gatos no-diabéticos, es por ello que es importante conocer en que gatos debemos sospechar la presencia de hipersomatotropismo, ya que su diagnóstico temprano es de gran importancia para el pronóstico de estos pacientes. En esta sesión se pretende aportar información actualizada acerca de los estudios mas recientes sobre esta enfermedad, para ayudar al los veterinarios clínicos a reconocer y diagnosticar la enfermedad.

Acromegalia/Hipersomatotropismo: definición

El hipersomatotropismo representa la producción excesiva de hormona de crecimiento (HC), la mayoría de los casos ocurren debido a un tumor benigno en la glándula pituitaria con origen en las células acidofílicas. Existen algunos casos en los que no se ha demostrado la presencia de un tumor, sino de hiperplasia celular. La acromegalia en gatos tiene un origen muy diferente al de la acromegalia canina, la cual ocurre como consecuencia de la producción mamaria de HC en el estado de diestro.

El termino acromegalia se refiere a un síndrome clínico que va asociado a cambios físicos de gigantismo, etc. Y que normalmente ocurren cuando el paciente ha estado expuesto a exceso de HC durante un largo periodo de tiempo. Es por eso que el termino hipersomatotropismo es quizás mas correcto, puesto que cada vez identificamos mas pacientes en estadios tempranos de la enfermedad sin que sufran de los cambios físicos que se desarrollan de forma crónica, aunque en la mayoría de ocasiones, ambos términos se utilizan de manera intercambiable.

Cuales son las características típicas de los gatos acromegálicos?

A pesar de que los cambios físicos asociados con acromegalia tardan entre varios meses y en ocasiones años en desarrollarse, la presencia de diabetes mellitus es uno de los primeros aspectos que se detectan en estos pacientes. La edad media de los gatos acromegálicos es de unos 11 años y existe una mayor predisposición de machos en los estudios realizados hasta la fecha. Desde el punto de vista de la condición corporal, la población de gatos acromegálicos difiere de la población de gatos diabéticos en general ya que los gatos diabéticos suelen presentar condición corporal reducida o pérdida de peso, mientras que los gatos acromegálicos suelen tener condición corporal normal o aumentada, siendo su peso medio el de 5.8 Kg. La gran mayoría de gatos acromegálicos suelen ser de la raza “común europea” aunque existen otras razas como los Maine Coon en los que se ha visto una cierta predisposición a la enfermedad.

Las necesidades de insulina de los gatos acromegálicos es más elevada que en la mayoría de gatos diabéticos. Algunos gatos acromegálicos que hemos tratado han llegado a necesitar dosis de insulina altísimas (de hasta 35 unidades dos veces al día), aunque la media es de unas 7 unidades q12h. Las causas de esta resistencia a la insulina extrema que vemos en gatos acromegálicos radican en los efectos de la HC.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con hipersomatotropismo tiene poliuria (PU), polidipsia (PD) y polifagia (PF) marcadas. Siendo la PF en muchas ocasiones el signo clínico mas extremo de los

XVIII Congreso de Especialidades Veterinarias

26-27 de Abril de 2019 - Palacio de Congresos - ZARAGOZA



tres y aquel que los propietarios de gatos acromegálicos más asocian con una reducción de la calidad de vida del animal.

La HC induce la producción hepática de IGF-1 (factor de crecimiento asociado a la insulina-1), el cual tiene también efectos anabólicos importantes. Cuando un gato está expuesto de forma crónica al efecto combinado de HC e IGF-1, se dan lugar los cambios físicos asociados a la acromegalia: cabeza ancha, aumento del tamaño de las patas, organomegalia, prognatismo inferior, etc.

Algunos gatos se presentan con signos neurológicos (ceguera, anisocoria, convulsiones, etc.) aunque estos casos son raros ya que los tumores son benignos y de crecimiento lento.

Hipersomatotropismo da lugar a hipertrofia miocárdica reversible en humanos y cambios similares han sido observados en gatos. Recientemente un estudio evaluó la concentración de IGF-1 en gatos no diabéticos con cardiomiopatía hipertrófica y se encontró que un 6% de los gatos con CMH tenía niveles de IGF-1 superiores a 1000 ng/ml y por lo tanto compatibles con acromegalia. Desde el punto de vista del sistema cardio-vascular, otras patologías como la hipertensión no son demasiado frecuentes en pacientes acromegálicos.

Además de los signos clínicos descritos, otros gatos pueden presentar un aumento de las crepitaciones (o estertor) de las vías respiratorias altas debido al crecimiento de los tejidos blandos de la zona faríngea.

En resumen, la mayoría de los gatos acromegálicos que se nos presentan en la clínica diaria tienen una apariencia normal y las características físicas así como el examen clínico raramente nos proporcionaran el diagnóstico de forma directa. Es cierto que la acromegalia debe ser sospechada en aquellos diabéticos que demuestren resistencia a la insulina y en aquellos que a pesar de tener la diabetes poco controlada, demuestran ganancia de peso.

Como podemos confirmar la sospecha de acromegalia?

Actualmente no existe ningún test que sea 100% sensible y específico para el diagnóstico de la enfermedad. Es importante por lo tanto tener siempre en cuenta el cuadro clínico y si existen aspectos de este que nos hagan sospechar que este gato no encaja dentro de lo que esperamos encontrar en un "diabético típico" como por ejemplo ganancia de peso a pesar de tener escaso control clínico de la diabetes, resistencia a la insulina, características físicas compatibles, etc. Sin embargo, como hemos dicho anteriormente, los gatos acromegálicos pueden parecer diabéticos "normales y corrientes" y conociendo la elevada prevalencia de la enfermedad entre los diabéticos, se recomienda excluir la posibilidad de acromegalia en todos los pacientes diabéticos (de la misma manera que excluimos infecciones urinarias, aunque solo ocurren en un 12% de los casos) o al menos en todos aquellos que demuestran resistencia a la insulina.

Desde el punto de vista de los test disponibles, la medición de la concentración de IGF-1 es un buen test inicial. La medición de HC no está disponible de forma comercial. Es importante siempre tener en cuenta que tanto la IGF-1 y la HC nos pueden dar falsos positivos y falsos negativos y por tanto un resultado positivo simplemente nos indica que se recomienda hacer más pruebas, mientras que un resultado negativo (en casos donde hay sospecha clínica) no debe excluir por completo la acromegalia como diagnóstico diferencial. Este aspecto es especialmente importante cuando el test de IGF-1 se realiza al poco tiempo de haber diagnosticado al gato como diabético. La producción de IGF-1 por parte del hígado necesita de la presencia de insulina (endógena o exógena) en la circulación portal, aquellos gatos que acaban de ser diagnosticados tienen concentración baja de insulina en la circulación y por lo tanto es posible que sus niveles de IGF-1 estén reducidos. En general se recomienda realizar la prueba una vez que el gato ha recibido tratamiento con insulina durante 6-8 semanas.

Otros métodos diagnósticos que pueden ayudarnos a confirmar la presencia de acromegalia incluyen técnicas avanzadas de diagnóstico por imagen (TAC o RMN), estos se recomiendan en aquellos gatos en los que existe elevación de la IGF-1 o en aquellos diabéticos que presentan sintomatología neurológica no atribuible a causas metabólicas. Estas técnicas diagnósticas nos ayudan a evaluar el tamaño y la morfología de la glándula pituitaria. La presencia de una masa pituitaria hará el diagnóstico

XVIII Congreso de Especialidades Veterinarias

26-27 de Abril de 2019 - Palacio de Congresos - ZARAGOZA



de acromegalia mas robusto, aunque no lo confirma al 100%. En gatos, el hiperadrenocorticismismo también puede dar lugar a resistencia a la insulina y se presenta en la mayoría de los casos con una masa en la hipofisaria. Es en estos casos donde la aplicación de las observaciones obtenidas en el examen físico así como en la historia del paciente son de gran relevancia: los gatos acromegálicos tienen resistencia a la insulina mas severa, pueden tener aspecto físico diferente, etc. Mientras que los gatos con hiperadrenocorticismismo presentan resistencia a la insulina menos severa, fragilidad cutánea, cambios en el pelo, predisposición a la formación de hematomas, etc. En aquellos casos dudosos, se recomienda realizar pruebas adicionales (estimulación con ACTH o preferiblemente el test de supresión con dexametasona a dosis bajas).

La ausencia de hallazgos en TAC/RMN no excluye la enfermedad por completo, ya que existe un porcentaje minoritario de casos que tienen hiperplasia de las células acidofílicas sin cambios en las técnicas avanzadas de diagnostico por imagen.

Cuales son las opciones de tratamiento para los gatos acromegálicos?

El objetivo principal del tratamiento de la acromegalia es mejorar la calidad de vida del paciente. Por lo tanto, los requerimientos a veces dependerán de las prioridades de los propietarios y de las necesidades de cada paciente.

Las opciones mas conservadoras incluyen administrar insulina (en cantidades suficientes para conseguir reducir los signos clínicos de PU-PD-PF) y tratar las posibles consecuencias del exceso de HC y IGF-1 como por ejemplo la cardiomiopatía hipertrófica, artritis, etc.

La administración de insulina de larga acción (PZI, glargina) cada 12h es necesaria en estos casos, en ocasiones a dosis elevadas (se recomienda aumentar la dosis de forma progresiva para reducir el riesgo de hipoglucemia). Aunque esta opción sea la que quizás nos proporcione menos éxito a largo plazo, es en muchas ocasiones la única opción disponible/aceptable para los propietarios y para el gato. En ocasiones se pueden considerar tratamientos more intensivos con insulina, para mejorar de forma temporal el control de la diabetes como por ejemplo el administrar temporalmente insulina intravenosa (empezando por la dosis que se utiliza en casos de cetoacidosis e incrementándola poco a poco) o incluso utilizar protocolos mas intensivos de insulina en los que se combina la administración de insulina soluble en los momentos de la comida (a dosis de 0.1 unidades/Kg) y una insulina de larga acción cada 12h. Estas opciones son posibles, pero el veterinario clínico debe evaluar el efecto que tienen en la calidad de vida de los pacientes.

Otras opciones de tratamiento medico incluyen:

- Tratamiento con análogos de la somatostatina (Pasireotida): este medicamento es un análogo de la somatostatina con afinidad por varios tipos de receptores; funciona inhibiendo la secreción de HC e IGF-1 y estudios in-vitro han demostrado cierta acción anti-tumoral. La Pasireotida ha demostrado eficacia en gatos acromegálicos, en los cuales se demostró una reducción de la IGF-1, mejora de los parámetros glucémicos y reducción de la dosis de insulina. Un 25% de los gatos que recibieron Pasireotida entraron en remisión diabética. Es importante sin embargo resaltar que la Pasireotida no ha demostrado ralentizar/detener el crecimiento del tumor hipofisario. Existen dos tipos de Pasireotida, una de corta acción (que necesita administrarse cada 12h a una dosis de 0.03 mg/Kg por inyección subcutánea) y otra de larga acción (que necesita administrarse cada 4-8 semanas). Ambas son eficaces. Los efectos secundarios son escasos, aunque algunos gatos sufren signos gastro-intestinales como diarrea.
- Cabergolina a dosis de 10 ug/Kg ha sido administrada en algunos gatos acromegálicos con éxito variable.

Las opciones de tratamiento mas invasivas o costosas incluyen:

- Radioterapia: el objetivo de esta modalidad es reducir la producción de HC a la vez que reducir el tamaño del tumor hipofisario. Las mayores limitaciones de esta opción incluyen la necesidad de anestesiarse al gato en múltiples ocasiones y la dificultad de predecir la respuesta "endocrina" del paciente (i.e. va a ser posible reducir la dosis? Cuando? En que medida?). En general radioterapia es bastante eficaz a la hora de reducir el tamaño del tumor, pero la respuesta varia en gran medida

XVIII Congreso de Especialidades Veterinarias

26-27 de Abril de 2019 - Palacio de Congresos - ZARAGOZA



desde el punto de vista de la mejora de la resistencia a la insulina. Estudios recientes han dado resultados esperanzadores con un protocolo de radiación hipo-fraccionada de 10 sesiones en las que algunos gatos llegaron a tener remisión diabética.

- Hipofisectomía: esta opción es sin duda la favorita de la autora por las posibilidades y mayores garantías de curación que ofrece a estos pacientes, aunque no esta exenta de limitaciones y complicaciones. Un 85% de los gatos que reciben esta cirugía terminan en remisión diabética y la tasa de mortalidad actual es del 10% (pero tendiendo a la baja). Macroadenomas están asociados con una menor tasa de éxito y mayor tasa de complicaciones. La cirugía se realiza por la vía trans-fenoidal (a través del paladar blando). Los primeros días del post-operatorio son críticos en la recuperación de los pacientes, durante este periodo es importante tratamiento de soporte en la UCI con fluidoterapia, analgesia, monitorizar electrolitos, glucosa y suplementar insulina, vasopresina, corticoides y hormona tiroidea. La mayoría de los gatos salen de la UCI a las 48h después de la operación y la mayoría se van a casa antes de 1 semana. Los gatos necesitarán suplementación con corticoides y hormona tiroidea de por vida, la gran mayoría de los gatos necesitan suplementación con vasopresina en los meses iniciales.

Tratamiento de las enfermedades concurrentes:

Independientemente de la modalidad de tratamiento elegida, los pacientes acromegálicos necesitarán tratamiento adecuado dependiendo de las enfermedades concurrentes que padezcan. Aquellos pacientes con artrosis necesitarán analgesia adecuada, mientras que aquellos pacientes con cardiomiopatía necesitarán tratamiento con IECAs, diuréticos, etc., según sus necesidades.

La administración de dosis elevadas de insulina supone un riesgo elevado de hipoglucemia, lo que puede dar lugar a muerte súbita en algunos pacientes si no se trata de forma adecuada y con rapidez. Especialmente aquellos gatos que han recibido radioterapia pueden sufrir hipoglucemias ya que es difícil predecir el momento en el que el tratamiento tendrá efecto clínico detectable en la secreción de HC, en estos pacientes, la monitorización en casa (medición de glucosa, tiras de orina, etc.) se convierte en una parte esencial de la monitorización de estos gatos.

Referencias

1. Niessen SJM, Forcada Y, Mantis P, Lamb CR, Harrington N, Fowkes R, et al. (2015) Studying Cat (*Felis catus*) Diabetes: Beware of the Acromegalic Imposter. PLoS ONE 10(5): e0127794. doi:10.1371/journal.pone.0127794
2. Niessen SJ. Update on Feline Acromegaly. In Practice 2013;35:2-6.
3. Niessen SJ, Church DB, Forcada Y. Hypersomatotropism, acromegaly, and hyperadrenocorticism and feline diabetes mellitus. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2013 Mar;43(2):319-50.
4. Niessen SJ, Petrie G, Gaudiano F, Khalid M, Smyth JB, Mahoney P, Church DB. Feline acromegaly: an underdiagnosed endocrinopathy? Niessen SJ, Petrie G, Gaudiano F, Khalid M, Smyth JB, Mahoney P, Church DB. J Vet Intern Med. 2007 Sep-Oct;21(5):899-905.
5. Berg RI, Nelson RW, Feldman EC, Kass PH, Pollard R, Refsal KR. Serum insulin-like growth factor-I concentration in cats with DM and acromegaly. Journal of Veterinary Internal Medicine 2007; 21(5): 892-8
6. Niessen S.J., Khalid M., Petrie G. & Church D.B. (2007) Validation and application of an ovine radioimmunoassay for the diagnosis of feline acromegaly. Veterinary Record 2007; 160(26): 902-907.

XVIII Congreso de Especialidades Veterinarias

26-27 de Abril de 2019 - Palacio de Congresos - ZARAGOZA

