

Transtornos da somatotropina em cães¹

Transtornos relacionados com a somatotropina, o hormônio do crescimento (GH), em cães são considerados raros, tendo uma baixa incidência na clínica de pequenos animais. Em cães e gatos, as células somatotróficas compreendem 50% ou mais, do total de células do lobo anterior da hipófise (Voorbij e Kooistra, 2015). As células somatotróficas da adenohipófise sintetizam em pulsos o GH por estimulação do hormônio liberador de GH (GHRH) proveniente do hipotálamo. Os pulsos de GH refletem principalmente a liberação pulsátil de GHRH pelo hipotálamo, enquanto que os níveis entre os pulsos são controlados primariamente pela somatostatina (SS) ou pelo fator inibidor de liberação de somatotrofina (SRIF). Cinco receptores de SS são expressos na hipófise, sendo que em cães o sst2 é o subtipo mais comum (Meij et al., 2013). O GH tem 191 aminoácidos em uma cadeia só, com peso molecular de 22 kDa e sequência de aminoácidos que varia com a espécie, sendo similar à prolactina, levando a crer que provenham do mesmo gene ancestral, e ao lactogênio placentário. As sequências de aminoácidos dos GH da caninos e de porcos são idênticas e diferem apenas em um aminoácido do GH de felinos (Meij et al., 2013). Os IGF são peptídeos que, ao contrário dos hormônios peptídeos no geral, são transportados no sangue ligados a uma proteína, proporcionando uma meia vida mais longa e condizente com sua ação promotora de crescimento. Possuem estrutura química com aproximadamente 50% de similaridade com a insulina. Os efeitos do GH na circulação são divididos em duas categorias principais. As ações catabólicas agudas ou rápidas são derivadas principalmente do antagonismo da insulina e levam ao aumento de lipólise, gliconeogênese e transporte restrito de glicose através da membrana celular, acarretando em hiperglicemia. Em contrapartida, os efeitos anabólicos lentos são mediados principalmente via IGF-I. Pelo fato de o IGF-I ter sua produção em vários tecidos, na maioria desses há a promoção de crescimento. A principal fonte de IGF-I circulante é o fígado (Kooistra, 2015).

¹ Mitidieri, L. L. (2022). Transtornos da somatotropina em cães. Disciplina de Fundamentos Bioquímicos dos Transtornos Metabólicos, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 6p.

Nanismo hipofisário

O nanismo hipofisário resulta da deficiência do hormônio do crescimento no início da vida. A causa prevalente de nanismo hipofisário canino é uma deformidade congênita do ectoderma orofaríngeo do ducto faríngeo (bolsa de Rathke), origem embriológica da hipófise. Como segunda causa mais comum de nanismo hipofisário são os craniofaringeomas, que são tumores benignos do ectoderma orofaríngeo da bolsa de Rathke. Nos dois casos apresentados, pode haver a deficiência isolada de GH ou apresentar deficiências na produção de quase todos os hormônios da adenohipófise, embora a síntese de ACTH esteja preservada (Greco, 2012). A condição clínica se apresenta de forma mais comum em cães da raça Pastor Alemão, Pinscher e Spitz alemão com acometimento de animais jovens (Greco, 2012). O cão Pastor Alemão anão apresenta deficiência combinada de GH, TSH e prolactina, além de prejuízo à liberação de gonadotrofinas. Entretanto, nesses casos não há deficiência de ACTH (Meij et al., 2013). O nanismo hipofisário em cães Pastores Alemães está associado a uma deleção de uma repetição de 7 pb no íntron 5 de LHX3, um gene que codifica outro importante fator de transcrição envolvido no desenvolvimento da hipófise, sendo essa a causa mais provável de deficiência congênita de GH na raça (Voorbij et. al, 2011). Nas primeiras semanas de vida, o cão tende a apresentar tamanho normal, sendo que após esse período, pode haver o crescimento mais lento em relação aos outros filhotes da ninhada. A partir de 2 a 5 meses de idade, se torna nítido o crescimento atrasado, além de pelagem anormal, macia e com retenção dos pelos lanosos e ausência de pelos primários ou grossos. Esses pelos se desprendem com facilidade, havendo desenvolvimento de alopecias no tronco que se disseminam pela cabeça e extremidade, além de hiperpigmentação e descamações e predisposição a infecções secundárias (Voorbij e Kooistra, 2015). Greco (2012) também pontua que a dentição de cães com nanismo hipofisário é trocada tardiamente, assim como o fechamento das epífises ósseas. Nos cães machos, o pênis e os testículos permanecem de tamanho reduzido e não há desenvolvimento adequado do osso peniano. Nas fêmeas, ocorre a maturação inadequada dos ovários e o ciclo estral pode se tornar irregular ou ausente. Exames complementares para o diagnóstico de nanismo hipofisário incluem: radiografias para a avaliação do fechamento das epífises, ressonância magnética ou tomografia computadorizada para a observação de cistos hipofisários (Greco, 2012). Os níveis de IGF-I são reduzidos em cães com nanismo hipofisário. Outros testes como os

de estimulação com GH, GHRH, grelina, clonidina ou xilazina são descritos em medicina veterinária e também podem auxiliar no diagnóstico da condição (Januário, 2021).

Acromegalia canina

Acromegalia é a manifestação clínica da condição de hipersomatotropismo. Caracteriza-se como uma síndrome de supercrescimento ósseo e de tecidos moles e resistência à insulina devido à secreção excessiva de hormônio do crescimento (GH). Na maioria dos casos, a secreção de progesterona endógena ou a administração de progestina exógena dão origem à acromegalia. Raramente o hipotireoidismo primário ou adenoma de somatotróficos, ou seja, células da glândula pituitária que secretam GH, causam acromegalia (Kooistra, 2013). Acromegalia é o nome dado à condição caracterizada pelo aumento da secreção do GH em cães já em idade adulta, resultando em crescimento excessivo do tecido conjuntivo, dos ossos e das vísceras. Essa hipersecreção do GH pode ser causada tanto por um adenoma somatotrópico na hipófise, como pela síndrome de indução da secreção de GH pelas glândulas mamárias pela progestina em cães, além do excesso de GH causado pelo pelas alterações da adenohipófise em cães com hipotireoidismo (Meij et al., 2013).

O primeiro relato de acromegalia foi publicado em um cão da raça Dálmata, macho, de 10 anos, não castrado, com adenoma somatotrópico (Fracassi et al., 2007). O animal apresentava sinais clínicos como poliúria e polidipsia, polifagia e ganho de peso, ofegação excessiva e estridor respiratório, aumento generalizado do corpo, espessamento das dobras cutâneas, língua aumentada, rigidez progressiva crônica afetando a marcha e a postura, com severa espondilose na coluna vertebral da cervical até a espinha lombossacra. Nas imagens de tomografia computadorizada foi evidenciada a glândula hipófise aumentada. No exame post-mortem do paciente, a glândula pituitária continha um adenoma acidófilo que se corava positivamente para GH e negativamente para ACTH e α -MSH. Devido ao fato de a acromegalia de origem hipofisária ser uma condição muito rara em cães, ao contrário do que acontece em gatos, o caso relatado em 2007 é usado como protótipo para a descrição de sinais clínicos e apresentação da doença.

Além das apresentações já descritas, Kooistra (2015) pontua como sinais clínicos da acromegalia em cães a hipertrofia de tecidos orais, como a língua e a gengiva, levando a distração respiratória. Podem ser visíveis prognatismo e maior espessamento da pele com

formação de dobras cutâneas. Além disso, poliúria e polidipsia são comumente associados a resistência insulínica e a diabetes mellitus. Os tumores hipofisários secretores de GH são raríssimos em cães, portanto, as principais causas de acromegalia nessa espécie estão relacionadas com a administração de progestágenos exógenos ou pela produção endógena de progesterona aumentada pela fase luteal do ciclo estral (Kooistra, 2015).

Acromegalia canina devida ao GH mamário

O GH induzido por progesterona é produzido nas glândulas mamárias, indicando que, em cães, o GH circulante não só se origina da hipófise, mas também pode ser de origem mamária (Kooistra, 2015). A liberação de GH pelo tecido mamário é um processo fisiológico normal em cães durante a fase luteal do ciclo estral (MEIJ et al., 2013). Essa secreção pode se tornar aumentada durante a fase idosa de cadelas não castradas, sendo suficiente para causar sinais de acromegalia e diabetes mellitus. Durante a fase de metaestro ou durante a gestação também ocorre aumento da progesterona, causando estimulação da glândula mamária para secreção de GH (Meij et al., 2013). Em adição, Eigenmann e Rijnberk (1981), descreveram que a administração de acetato de medroxiprogesterona pode causar não só aumento dos níveis de GH como sinais de acromegalia e resistência insulínica.

O perfil do GH no plasma durante a primeira metade da fase luteal é caracterizado por níveis plasmáticos basais de GH mais altos e pulsos de GH mais baixos do que no anestro. A expressão local de GH, expressão do receptor de GH e a produção associada de IGF e IGF-BP parecem participar das alterações cíclicas da glândula mamária, sendo assim, tal ambiente tão proliferativo pode aumentar o risco de transformações malignas e crescimento de tumores, além da inibição da morte programada. Murai et al. (2011) relataram dois casos de cadelas com tumores mamário produtores de GH. As manifestações clínicas da acromegalia causada pelo excesso de GH mamário tem início tipicamente entre 3 a 5 semanas após o cio e apresentam sinais clínicos clássicos de acromegalia com espessamento de dobras cutâneas, fadiga, estridor respiratório, prognatismo com aumento do espaço interdentário, além do aumento do volume abdominal decorrente da visceromegalia (Meij et al., 2013). Esses sinais podem ocorrer também em cães machos após administração de progestágenos, por exemplo, para tratamento de hiperplasia prostática benigna, porém se trata de uma apresentação muito rara (Kooistra, 2015). No caso de acromegalia induzida pelo ciclo estral, inicialmente os

sinais de acromegalia são transitórios e dependentes da fase do ciclo, porém com o passar dos anos e de ciclos estrais sucessivos, os sinais se tornam mais graves e tende a desenvolver o quadro clínico concreto. Os sinais clínicos tendem a ser inicialmente mais brandos, com apresentação de poliúria, polidipsia e polifagia, além de fadiga e roncos. O desenvolvimento diabetes mellitus ocorre devido à resistência insulínica e ocorre hiperglicemia com glicosúria (Meij et al., 2013).

Acromegalia induzida por hipotireoidismo

Hipotireoidismo primário está associado a elevações plasmáticas de GH e IGF-I, podendo também ocorrer sinais clínicos de acromegalia (Kooistra, 2013). Nessa condição, em que há falta dos hormônios tireoidianos devido ao hipotireoidismo primário, ocorre uma resposta do eixo hipotálamo-hipófise em que há aumento de secreção do TRH para estimular a secreção de TSH. Como consequência da elevação de TRH, há uma inibição da secreção de somatostatina, e com isso a falta de inibição do GH. Além disso, segundo Johnstone et al. (2014), há a possibilidade de trans-diferenciação de células hipofisárias tireotróficas passando a secretar GH em resposta ao aumento de TRH hipotalâmico. Johnstone et al. (2014) reportaram pela primeira vez um caso de um paciente canino com características de hipotireoidismo natural, acromegalia e diabetes mellitus, no qual a diabetes foi revertida com tratamento adequado do hipotireoidismo. Além da hiperlipidemia e da obesidade, foi demonstrado um aumento da concentração basal do antagonista da insulina, GH, e uma secreção paradoxalmente aumentada de GH após a estimulação do TRH.

Frente a suspeita de acromegalia em cães, o diagnóstico definitivo pode ser feito através da mensuração de IGF-1. A mensuração de glicose sérica também deve estar inclusa nos exames complementares, aparecendo abaixo do limiar renal (aproximadamente 216 mg/dL). Nos casos em que a hiperglicemia se apresenta moderada ou grave, provavelmente há diabetes mellitus associada. Adicionalmente, os níveis de fosfatase alcalina também podem estar elevados (Kooistra, 2015). A realização de exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância magnética são importantes em casos de suspeita de tumores hipofisários. A terapia da acromegalia vai depender da causa de base, sendo recomendada a castração nas cadelas que apresentam a condição, cessação da administração de progestágenos e a instituição da terapia com reposição hormonal para os casos de hipotireoidismo.

Referências

- Eigenmann, J. E.; Rijnberk, A. (1981). Influence of medroxyprogesterone acetate (Provera) on plasma growth hormone levels and on carbohydrate metabolism. I. Studies in the ovariohysterectomized bitch. *Acta Endocrinologica*, 98: 599-602.
- Fracassi, F.; Gandini, G.; Diana, A.; Preziosi, R.; Ingh, T. S.; Famigli-Bergamini, P.; Kooistra, H. S. (2007). Acromegaly due to a somatroph adenoma in a dog. *Domestic Animal Endocrinology*, 32(1), 43–54.
<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2005.12.009>
- Greco, D. S. (2012). Pituitary deficiencies. *Top Companion Anim Med*. 27(1): 2-7. doi: 10.1053/j.tcam.2012.04.002.
- Januário, E. V. *Endocrinologia de cães e gatos*. São Paulo: Payá. p. 215-224, 2021.
- Johnstone, T.; Terzo, E.; Mooney, C. T. (2014). Hypothyroidism associated with acromegaly and insulin-resistant diabetes mellitus in a Samoyed. *Aust Vet J*. 92: 437-42. doi: 10.1111/avj.12237.
- Kooistra, H. S. (2013). Acromegaly in dogs: clinical endocrinology of companion animals, Jacque Rand. (Ed.), John Wiley & Sons.
- Kooistra, H. S.; Okkens, A.C. (2002). Secretion of growth hormone and prolactin during progression of the luteal phase in healthy dogs: a review. *Mol. Cell. Endocrinol*. 197(1-2):167-72. doi: 10.1016/s0303-7207(02)00271-x.
- Kooistra, H.S.; Voorhout, G.; Mol, J.A.; Rijnberk, A. (2000). Combined pituitary hormone deficiency in German shepherd dogs with dwarfism. *Domest. Anim. Endocrinol*. 19(3): 177-90. doi: 10.1016/s0739-7240(00)00074-6.
- Meij, B. P.; Kooistra, H. S.; Rijnberk, A. *Endocrinologia clínica de cães e gatos* 2. ed. São Paulo: Roca, 2013.
- Mol, J.A.; van Garderen, E.; Selman, P.J.; Wolfswinkel, J.; Rijnberk, A.; Rutteman, G.R. (1995). Growth hormone mRNA in mammary gland tumors of dogs and cats. *J Clin Invest*. 95(5): 2028-34. doi: 10.1172/JCI117888.
- Murai, A.; Nishii, N.; Morita, T.; Yuki, M. (2012). GH-producing mammary tumors in two dogs with acromegaly. *J Vet Med Sci*. 74(6): 771-4. doi: 10.1292/jvms.11-0361.
- Rijnberk, A.; Mol, J. A. (1997). Progestin-induced hypersecretion of growth hormone: an introductory review. *J Reprod Fertil Suppl*. 51: 335-338.
- Voorbij, A. M.; Kooistra, H. S. *Manual de endocrinologia de cães e gatos*. 4 ed. São Paulo: Roca, p. 327-328, 2015.
- Voorbij, A. M.; van Steenbeek, F. G.; Vos-Loohuis, M.; Martens, E. E.; Hanson-Nilsson, J. M.; van Oost, B. A.; Kooistra, H. S.; Leegwater, P. A. (2011). A contracted DNA repeat in LHX3 intron 5 is associated with aberrant splicing and pituitary dwarfism in German shepherd dogs. *PloS one*, 6(11), e27940.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027940>