

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NEL CANE

L'iperparatiroidismo primario (PHPT) è una comune causa di ipercalcemia nei cani. È causata da secrezione inappropriata dell'ormone paratiroideo (PTH), dal funzionamento autonomo delle cellule "principali" paratiroidee. La secrezione dell'ormone paratiroideo è normalmente regolata strettamente dal feedback negativo in presenza di un aumento di concentrazioni di calcio ionizzate nel siero. In PHPT, PTH la secrezione persiste nonostante l'aumento delle concentrazioni di calcio, causando spesso una marcata ipercalcemia. Dall'ottanta all'85% dei casi di PHPT nei cani deriva da un solitario adenoma paratiroideo. L'iperplasia paratiroidea che colpisce più ghiandole si verifica nella maggior parte dei restanti casi, mentre il carcinoma paratiroideo maligno è considerato molto raro nei cani. La PHPT colpisce i cani di mezza età con un'età media di diagnosi di 11,2 anni, raramente colpisce i cani di età inferiore ai 4 anni. La diagnosi di PHPT si basa sull'identificazione di concentrazioni sieriche di PTH normali o aumentate con concentrazioni anormalmente elevate di calcio totale e ionizzato nel siero. In una recente revisione, concentrazioni di PTH sono stati aumentati in circa il 25% dei casi di PHPT, e all'interno dell'intervallo di riferimento nel 75% . L'ingrandimento della ghiandola paratiroidea o delle ghiandole possono essere spesso identificate durante l'ecografia cervicale. Trattamento di PHPT comporta resezione chirurgica o ablazione guidata da ultrasuoni (chimica o di calore) della ghiandola paratiroidea colpita. Se eseguite correttamente, tutte le modalità di trattamento hanno generalmente successo con un livello relativamente basso percentuale di recidiva.

Il Wolfspitz / Keeshond è la razza più probabilmente colpita dal più comune PHPT ad insorgenza nell'età adulta. Il Keeshond rappresentava 44 su 168 (26%) dei cani in uno studio Davis (*Feldman EC. Primary Hyperparathyroidism (PHPTH) in dogs. In: Feldman EC, Nelson RW, eds. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 3rd ed. St Louis, MO: WB Saunders; 2004:678–711*) dell'Università della California e circa il 40% dei cani diagnosticati presso l'ospedale per animali della Cornell University negli ultimi 10 anni. Una revisione dei casi di PHPT nei cani ha identificato il Keeshond come la razza più probabile ad essere colpita da PHPT con 214 campioni positivi e una registrazione media del Kennel Club americano di 4.375 cani, con un rapporto di probabilità di 50,7 per PHPT nel Keeshond. Altre razze che avevano oltre 100 campioni positivi erano Golden Retriever (odds ratio di 1,6) e Bassotti (odds ratio di 2,0).

Raccolta del DNA di Keeshond e analisi del pedigree

Una banca del DNA Keeshond è stata istituita per mezzo di sangue intero di acido tetraacetico etilendiammina (EDTA) fornito da proprietari di cani e veterinari negli Stati Uniti. Il DNA è stato purificato con kit di purificazione del DNA QIAmp. Le informazioni fornite dai proprietari e dai veterinari sono state utilizzate per compilare un database che documentasse lo stato del PHPT, l'età, la data della diagnosi e il pedigree di 5 generazioni di ciascun cane. I pedigree sono stati compilati e analizzati da software disponibili in commercio. Un'analisi di segregazione per determinare la modalità di ereditarietà è stata eseguita dal pedigree dal programma " Geneprob ". Questo programma utilizza un metodo di campionamento di Gibbs per allocare valori di probabilità a genotipi diversi per ciascun individuo, dati i presupposti precedenti sul modello di eredità forniti dall'utente. Sono stati testati tre modelli di ereditarietà, completamente dominanti, incompletamente dominanti o recessivi. Poiché la comparsa della malattia non sembra essere limitata dal sesso, sono stati testati solo modelli autosomici. Le normali probabilità di allele sono state stimate a 0,82, 0,83 e 0,42 per dominio completo, dominio incompleto e recessivo, in base al numero di individui affetti e non affetti e assumendo l'equilibrio di Hardy-Weinberg. L'equilibrio di Hardy-Weinberg presuppone un accoppiamento casuale, che in genere non è il caso delle razze di cani con popolazioni piccole. Pertanto, il suo uso in questo studio è stato limitato alla fornitura di stime delle frequenze alleliche solo di Keeshond non strettamente correlato ai fini della modellazione.

Risultati

Raccolta della famiglia Keeshond e analisi della segregazione Il sangue intero da 176 Keeshond è stato ricevuto tra giugno 2004 e novembre 2005 da proprietari e veterinari. Di questi cani, 34 erano PHPT positivi e 142 erano PHPT negativi al momento della presentazione del campione. I dati sulle origini di cinque generazioni sono stati usati per costruire un pedigree di 1647 cani correlati. È stato determinato lo stato PHPT di altri 43 cani all'interno del pedigree, 35 dei quali erano PHPT positivi. L'età media della diagnosi di PHPT era di 9,8 più o meno 1,9 anni SD e variava da 6,2 a 13,7 anni. Tra 69 cani PHPT positivi, 39 (57%) erano maschi e 30 (44%) erano femmine. Tra 140 cani PHPT negativi, 63 (45%) erano maschi e 77 (55%) erano femmine. L'analisi di segregazione è stata condotta su 189 individui fenotipizzati (63 affetti e 126 normali) dal pedigree. Le probabilità che ciascun modello fosse vero erano 100% per dominanti incompleti, 96% per dominanti completamente e 74% per recessivi. La modalità di eredità dominante incompleta è stata accettata come la soluzione migliore. L'analisi di razza ha suggerito che tutti gli individui affetti erano eterozigoti per il tratto PHPT. In tal caso, indica che lo stato omozigote è probabilmente letale. **Questa analisi conferma l'ereditarietà e supporta una modalità di ereditarietà dominante con un'elevata penetranza dipendente dall'età.**

Discussione

Questo studio sulla PHPT sul Keeshond stabilisce l'ereditarietà e la probabile modalità di eredità della PHPT in qualsiasi razza di cane o altro animale domestico. La modalità di trasmissione dominante e quindi la mancanza di un gran numero di portatori silenziosi che si verificano nei disturbi recessivi dovrebbe consentire una rapida eliminazione di questa malattia dalla razza Keeshond. Il Keeshond è la prima specie non umana mostrata per avere una forma ereditaria di PHPT, così come gli umani. Pertanto, l'importanza di questa scoperta va oltre il suo ovvio contributo alla medicina canina. Le somiglianze tra la genetica di questa malattia nel Keeshond e nell'uomo sono molte. Sia in Keeshonden che nell'uomo la condizione sembra essere causata da una singola mutazione genetica, trasmessa attraverso una semplice genetica mendeliana con un alto grado di penetranza. Ancora più interessante è il fatto che nella maggior parte dei casi umani e nel Keeshond, la modalità di ereditarietà sembra essere autosomica dominante, rendendo probabile un soppressore del tumore o un difetto genetico regolatorio. Abbiamo ipotizzato che la PHPT in Keeshonden sia causata da una mutazione nell'omologo canino di uno dei geni comunemente indicati nella condizione umana clinicamente simile nota come FIHP. Ma dopo il sequenziamento diretto di ciascuno di questi geni in un campione di Keeshonden PHPT positivo e PHPT negativo, non abbiamo scoperto alcuna mutazione che sembrava causare un'interruzione della trascrizione o dei cambiamenti traslazionali. La sequenza di RNA recuperata dal tumore paratiroideo di un Keeshond PHPT positivo era funzionalmente identica a quella della paratiroide sana, e differiva da essa e dalle sequenze previste solo da mutazioni del punto silenzioso che si verificano sia in PHPT positivo che in PHPT negativo Keeshonden. Pertanto, concludiamo che è improbabile che la causa genetica della PHPT in Keeshonden sia una mutazione nei geni MEN1, CASR, HRPT2 o RET. Le mutazioni in una regione trascritta di questi geni come una regione promotrice non sono state escluse in questo studio come causa di PHPT. Tali mutazioni, tuttavia, sono altamente improbabili essere la causa della PHPT nel Keeshond a causa della completa mancanza di un'associazione tra polimorfismi all'interno e intorno ai geni valutati e alla malattia. Tali polimorfismi dovrebbero segregarsi con l'allele malato a causa dello squilibrio del legame. È probabile che una mutazione in un gene non precedentemente associato con HPT sia la causa di questa malattia in Keeshond e possibilmente in famiglie umane con FIHP, poiché solo una minoranza di famiglie umane affette da FIHP è stata diagnosticata con una mutazione in un gene noto. Il gene responsabile della malattia nel Keeshond potrebbe anche essere responsabile di almeno una parte di quei molti casi umani. Sebbene la maggior parte dei disturbi genetici canini siano specifici della razza, la stessa mutazione potrebbe anche essere responsabile della malattia in

altre razze canine che sono a rischio per la malattia come Golden Retriever e Bassotti. Uno studio di associazione o di collegamento a livello del genoma dovrebbe fornire informazioni sulla causa genetica della PHPT nel Keeshond, in altre razze canine e possibilmente nell'uomo.

EZIOLOGIA

È una disfunzione conseguente ad ipersecrezione, relativamente incontrollata, d'ormone (PTH) da parte di una o di entrambe le paratiroidi. In particolare, tale patologia presuppone l'iperfunzionamento delle cellule PHT-competenti che, libere da qualsiasi controllo inibitorio, liberano quantità eccessive di ormone. La causa più frequente è rappresentata dalla comparsa di un adenoma; tuttavia sono stati identificati anche fenomeni di iperplasia adenomatosa a entrambi le ghiandole e processi carcinomatosi.

CONSIDERAZIONI FISIOPATOLOGICHE

Il PHT rappresenta uno dei principali fattori di regolazione della calcemia che normalmente in un animale sano si basa su una correlazione inversa tra livelli plasmatici di calcio e paratormone (Aurbach e coll., 1985a). L'equilibrio omeostatico fisiologico fa sì che sia mantenuto un tasso calcemico costante di 10 mg/dl. Qualora il calcio scenda sotto questo valore, per meccanismo compensatorio, c'è uno stimolo di produzione di PTH; quando, invece, si ha il superamento di tale soglia si verifica il processo inverso (tale meccanismo viene detto feedback negativo).

Nei pazienti con PHP il normale feedback negativo viene stravolto, con conseguente perdita del controllo omeostatico della calcemia. Il PTH viene secreto in maniera del tutto incontrollata o secondo un nuovo valore "soglia". Si ritiene che tale valore soglia di PTH non sia sopprimibile, nemmeno aumentando il calcio attraverso la terapia endovenosa (nei casi di iperparatiroidismo secondario ciò sarebbe possibile).

EPIDEMIOLOGIA

Viene solitamente diagnosticato in cani di età avanzata. Nello studio qui di seguito riportato (lavoro di 10 anni eseguito da E. C. Feldman e R. W. Nelson) sono raccolti 72 casi osservati con età media di 10,5, con limiti di 5-15 anni, senza apparente distinzione di sesso (42 maschi = 58%). Tale studio fa rilevare, in maniera ragionevole, che la maggior incidenza è presente nei Keeshond (Wolfspitz), circa 26 cani su 72 (36% tra cui 16 maschi e 10 femmine).

Nei cuccioli o nei soggetti giovani tale patologia dovrebbe essere piuttosto limitata, dato che non si trovano riscontri in letteratura.

Razza	Numero di soggetti	Numero di femmine
Keeshound	26	10
Pastore Tedesco	8	3
Barboncino	7	5
Golden Retriever	5	1
Doberman Pinscher	4	3
Cocker Spaniel	3	2
Altre razze presenti con 1 o 2 casi	11	4

Incidenza percentuale dei sintomi clinici segnalati in 72 cani affetti da PHP

Sintomo	% di casi
Poliuria polidipsia	70
Svogliatezzazza	45
Incontinenza	41
Debolezza, intolleranza all'esercizio	40
Sintomi urologici(stanguria, ematuria, poliuria)	27
Inappetenza	32
Tremori	17
Miopatie	15
Vomito	12
Costipazione	10
Andatura incerta	10

DMV Antonio De Rosa

Bibliografia internazionale

Aurbach Gd et al: parathyroid hormone, calcitonin, and calciferols. In Wilson JD, Foster DW: William Textbook of Endocrinology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1985

Berger B, Feldman EC: Primary hyperparathyroidism in dogs. J Vet Med Assoc, 1987

Bilezikian JP: Primary hyperparathyroidism. In Bardin CW: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 4th ed. Philadelphia, BC Decker, 1991

Capen CC, Martin SL: Calcium regulating hormones and disease of the parathyroid glands. In Ettiger SJ: Textbook of Veterinary International Medicine, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders CO, 1983