



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria



Índice

1. Resumen.....	2
2. Introducción.....	4
3. Objetivos del estudio.....	11
4. Metodología.....	11
5. Resultados y discusión.....	13
6. Conclusiones.....	17
7. Bibliografía.....	18
8. Agradecimientos.....	20



1.- Resumen

El Hipertiroidismo es el desorden endocrino más frecuente en gatos mayores de 10 años. Desde finales de los años 70 su prevalencia ha ido en aumento con datos epidemiológicos que muestran variaciones geográficas. España presenta la incidencia más baja si lo comparamos con los estudios realizados en otros países. En este trabajo se realizó el estudio anatomopatológico de las tiroides de 25 gatos, de todas la edades, sometidos a necropsia y sin diagnóstico clínico previo de hipertiroidismo con el fin de comprobar si los datos clínicos se corresponden con los obtenidos mediante estudios postmortem. Para tal fin, se estudiaron las glándulas tiroideas mediante histopatología e inmunohistoquímica utilizando un anticuerpo pan-Ras monoclonal de ratón frente a humano. Este anticuerpo detecta la sobreexpresión de la proteína c-Ras en áreas de hiperplasia folicular nodular y adenomas en gatos. Se observó que de los 10 gatos mayores de 6 años, 5 de ellos, con edades comprendidas entre 9 y 16 años, presentaron intensa positividad. Los resultados sugieren que es posible que esta endocrinopatía felina esté infradiagnosticada actualmente en nuestro país. Debido a que los factores nutricionales y ambientales parecen tener un papel importante en esta patología sería interesante un estudio en profundidad.

Palabras claves: hipertiroidismo, gatos, c-ras, tiroides.

1.- Abstract

Hyperthyroidism is the most prevalent endocrinopathy of cats over 10 years of age. Since late 1970s there has been a dramatic increase in the prevalence of hyperthyroidism in cats with some geographical variation. Spain shows the lowest incidence among the results from studies carried out in several countries. The purpose of this study was to evaluate thyroid glands of 25 cats from routine necropsies without previous diagnosis of hyperthyroidism in order to check if there is any correspondence between data obtained in practices and those obtained in postmortem analysis. To this end, thyroid glands were studied by histopathology and immunohistochemistry methods using a mouse monoclonal anti-human pan-RAs antibody. This antibody detects overexpression of c-Ras protein in areas of nodular follicular hyperplasia and adenomas in cats. It was observed that 5 of the 10 cats older than 6 years, with ages between 9 and



16, showed intensely positively staining regions. Results may suggest that this feline endocrinopathy is underdiagnosed at present in our country. Taking into account that nutritional and environmental factors seem to play an important role in this pathology, further studies are suggested.

Keywords: hyperthyroidism, cats, c-ras, thyroid.



2.- Introducción

El hipertiroidismo es un desorden multisistémico debido al aumento de la concentración sanguínea de hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) causado por una disfunción de la glándula tiroidea (1).

Fue diagnosticado en gatos domésticos por primera vez en 1979 en Estados Unidos (2). Es actualmente la endocrinopatía más prevalente en gatos mayores de 10 años y se estima que un 10% de gatos geriátricos desarrollarán esta enfermedad. La mayoría de los gatos afectados (95%) tienen una edad superior a 10 años y un pequeño porcentaje (5%) son gatos más jóvenes (2). No se ha demostrado predilección de sexo ni racial, aunque se ha visto que hay menor incidencia en Siameses, Persas, Himalayos, Burmeses y en general, en gatos de pura raza (3).

2.1.- Presentación clínica

Los signos clínicos que aparecen en el hipertiroidismo están relacionados con el efecto del exceso de hormonas tiroideas sobre las funciones metabólicas de una gran variedad de órganos y tejidos.

Los signos **generales** en el 90% de los casos son pérdida de peso progresiva, generalmente asociada a buen apetito, poliuria y polidipsia, nerviosismo e hiperactividad. Un 10 % de los gatos hipertiroides tienen debilidad e inapetencia en lugar de buen apetito (4).

Los signos **digestivos** son el vómito crónico y diarrea, esta se producen debido al aumento de la motilidad intestinal lo que provoca malabsorción y disminución en los niveles de ácido fólico.

Los signos **hematológicos** son la presencia de anemia crónica leve en cuadros graves, si bien en un cuadro no complicado, un exceso de hormona tiroidea estimula la médula ósea originando hemoconcentración. Los cambios en la serie blanca son muy inespecíficos.

Los signos **cardiacos** son debidos a una mayor demanda tisular de oxígeno, por aumento del metabolismo, y al efecto directo de las hormonas tiroideas sobre el músculo cardíaco. Esto provoca un aumento del gasto cardíaco, por aumento de la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardíaca, y una reducción de la resistencia vascular periférica. Clínicamente se puede detectar un aumento de la presión arterial



sistólica y diastólica, hipertrofia compensadora del ventrículo izquierdo y dilatación de la aurícula izquierda, ritmo de galope, soplo y taquicardia e incluso signos de fallo cardiaco en cuadros de hipertiroidismo grave.

Los signos **hepáticos** son debidos al efecto tóxico directo de las hormonas tiroideas, la malnutrición y la hipoxia hepática en caso de fallo cardiaco. Clínicamente podemos encontrar elevación de enzimas hepáticas: ALT, AST y Fosfatasa Alcalina.

Los signos **renales** son debidos a un catabolismo proteico aumentado, unido a una menor perfusión renal en casos de fallo cardiaco por hipertiroidismo grave o por una hipertensión sistémica prolongada o bien por la asociación a una enfermedad renal previa. Podemos encontrarnos con hiperfosfatemia, azotemia, e hipokalemia que provoca una elevación de creatin kinasa (ck) debido al desarrollo de una polimiopatía hipokalémica con debilidad muscular generalizada y ventroflexión.

Los signos **neurológicos** se presentan en casos graves de hipertiroidismo debido a las deficiencias en tiamina, lo que cursa con signos neurológicos de enfermedad vestibular central con ventroflexión, pupilas dilatadas y pérdida de la respuesta a la amenaza.

La intensidad de todos estos signos clínicos, depende del estadio en que se encuentre la enfermedad en el momento del diagnóstico (4).

2.2.- Aspectos patológicos

A nivel patológico se encuentran múltiples áreas de hiperplasia celular folicular nodular y adenomas simples o múltiples, afectando a una o ambas glándulas o al tejido tiroideo accesorio en cualquier punto, desde la base de la lengua hasta el mediastino (5). Todas estas lesiones raramente progresan a carcinoma, siendo la incidencia de este, de un 1% frente al 99% de las lesiones benignas.

Tanto la hiperplasia/adenoma como el carcinoma provocan la secreción autónoma y descontrolada de T4 (Tiroxina) y T3 (Triiodotironina) por la tiroides. Esta elevación provoca, por un *feedback* negativo, la supresión de la secreción de TSH (Tirotropina) por la hipófisis y TRH por el hipotálamo, lo que ocasiona la atrofia del tejido tiroideo sano pero no tiene ningún efecto sobre el tejido glandular alterado que sigue produciendo hormonas sin control (4).



2.3.- Aspectos epidemiológicos

Desde finales de los años 70 la incidencia de esta enfermedad ha ido aumentando constantemente (6). Los datos epidemiológicos más recientes muestran importantes variaciones geográficas (7). Los estudios realizados a nivel clínico indican que la incidencia anual varía desde el 1,53% de España hasta el 13% del Reino Unido en gatos mayores de 7 años. Incluso hay un estudio en Alemania que llega a encontrar una incidencia del 25% en gatos mayores de 13 años. Así pues, nuestro país es el que tiene la más baja incidencia (5,7) (Tabla 1.)

Tabla 1. Incidencia anual comparada del hipertiroidismo felino.

País	Autores	Año	Edad	Prevalencia
España	Wakeling et al	2005	> 10	1,53%
USA	Scarlett et al	1988	> 7	5%
Hong Kong	De Wet et al	2009	> 10	3,9%
Japón	Tadashi et al	2002	geriátricos	8,9%
Reino Unido	Wakeling et al	2005	> 10	11,92%
Reino Unido	Lopes et al	2010	> 10	13%
Reino Unido	Wakeling et al	2011	> 9	7,4%
Alemania	Sassnau et al	2006	> 8	11,4%
			> 13	25%

2.3.- La etiología

La etiología exacta del hipertiroidismo es aún desconocida siendo multifactorial (4). Diversos estudios epidemiológicos ha intentado identificar riesgos potenciales pero aún no ha sido encontrado un único factor dominante. Los factores candidatos más probables entran dentro de dos grandes categorías (1):

- Deficiencias o excesos nutricionales en la alimentación que llevan a la disfunción metabólica del tiroides.
- Elementos disruptores endocrinos presentes en el medioambiente, agua de bebida o dieta que interfieren con las vías de control de las hormonas tiroideas y llevan a las glándulas a la patología y la disfunción.



2.3.1.- Las causas nutricionales

La alimentación de los gatos con preparados comerciales aumenta el riesgo de desarrollo de patología tiroidea. Todos los estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha identifican que el alimento enlatado es un factor de riesgo (9). Uno de estos estudios sugiere que algunos sabores (pescado e hígado) pueden estar involucrados (10), mientras otros culpan a la cobertura interna de las latas de fácil apertura, las cuales contienen bisphenol A. Las isoflavonas de soja, conocidas sustancias bociógenas, también están presentes en piensos (11). Finalmente, el exceso o deficiencia de yodo puede incidir en el mayor riesgo asociado a los preparados comerciales (12).

Las isoflavonas de soja son una fuente de proteína comúnmente usada por su bajo coste a pesar de los efectos negativos que tiene en el eje pituitario-tiroideo, bien conocidos en humanos y animales de experimentación. En gatos no hay estudios. Todos los piensos y alimentos semi-humedos que contienen proteína de soja, tienen alto contenido de isoflavonas, que afectan la función tiroidea y reducen la síntesis de hormonas tiroideas.

Varios estudios en ratas demuestran que si las isoflavonas de soja se combinan con dietas que tienen niveles bajos de yodo, la patología tiroidea aumenta de manera significativa (13).

Las deficiencias de yodo, selenio, vitamina A y zinc, combinado con la presencia de isoflavonas de soja, o con disruptores endocrinos que se localizan en agua, dieta o en el medio ambiente durante largos periodos de tiempo, podrían tener un papel importante en el desarrollo de patología tiroidea felina (1).

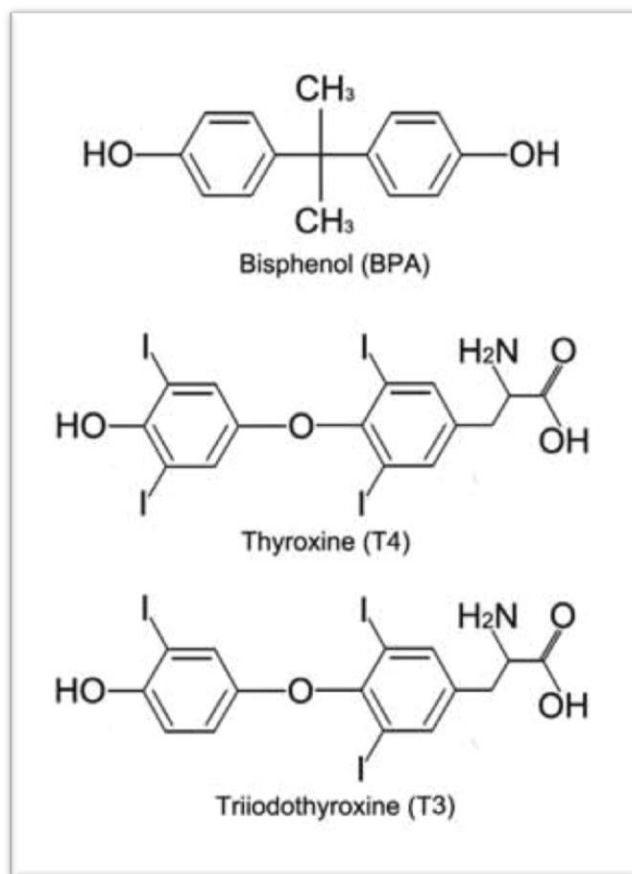
2.3.2.- Las causas medioambientales

Los disruptores tiroideos pueden ejercer su acción a diferentes niveles dentro del metabolismo y la regulación de las hormonas tiroideas.

El **bisfenol A (BFA)** es una resina epoxi que se utiliza para recubrir el interior de las latas (14). Previene la corrosión de la lata y ayuda a mantener la calidad y el sabor del alimento durante largos periodos de tiempo. También se utiliza en plásticos de policarbonato para dar forma y resistencia a botellas de agua y recipientes de plástico. Anualmente, alrededor de unas 100 toneladas se liberan a la atmósfera (15). El BFA se encuentra en la comida, en bebidas, aire, polvo y en el suelo (14).



Está demostrado, tanto en humanos como en ratas, que el BFA es un disruptor endocrino. Algunos de sus efectos tóxicos podrían derivar de su parecido estructural con la hormona tiroidea (Fig. 1).



Journal of Feline Medicine and Surgery (2012) **14**, 804–818

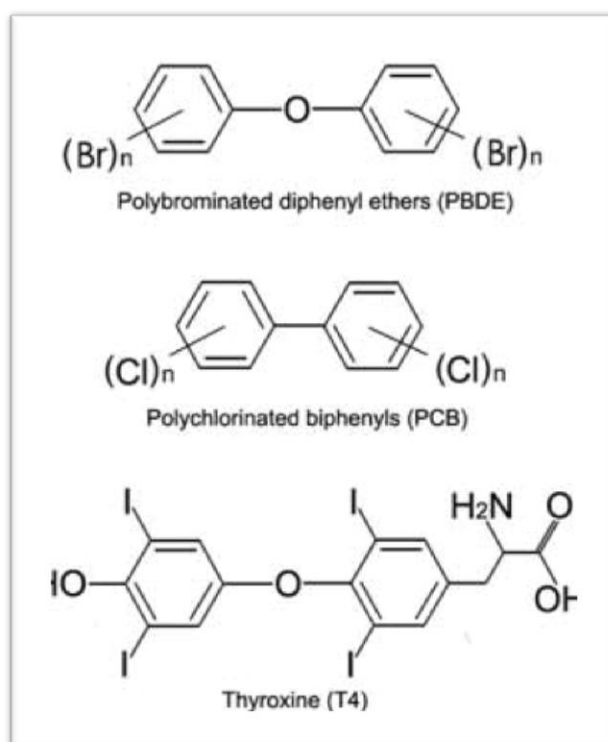
Fig. 1. Estructura química del Bisfenol A (BPA), la hormona Tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3).

En ratas, el BFA ingerido, es eliminado principalmente mediante glucuronidación hepática, un proceso que se sabe reducido de manera importante en gatos comparado con otras especies (1). Un extenso estudio de control de hipertiroidismo felino realizado por Edinboro et al, en 2004 (9), demuestra una asociación entre hipertiroidismo y gatos alimentados con comida enlatada. Aun no se han medido los niveles sanguíneos de BPA en gatos, pero una exposición larga a este compuesto podría resultar potencialmente peligrosa. El BFA actúa como un antagonista de los receptores hormonales tiroideos uniéndose directamente a los receptores de las hormonas tiroideas y desplazando de manera competitiva la T3 de sus receptores intracelulares (1). Esto, a nivel de la hipófisis, podría incrementar los niveles de TSH circulante y producir hiperplasia tiroidea.



Los **Éteres bifenilos Polibromados (PBDEs)** son productos sintéticos usados como ignífugos o retardantes de llama en una variedad de productos de consumo, tales como aparatos electrónicos, muebles, textiles, así como también en materiales de construcción. La estructura química de los PBDEs es similar a la de los compuestos Bifenil Policlorados (PCBs) que fueron prohibidos en Estados Unidos al final de los años 70 (16). La producción de PBDEs comenzó en la década de los 70 poco antes de la aparición de los primeros casos de hipertiroidismo felino.

Los PBDEs son contaminantes orgánicos persistentes que se bioacumulan en el medio ambiente. Se han detectado en cantidades significativas tanto en animales como en humanos. Durante los últimos 30 años, se han convertido en los mayores contaminantes del mundo y se han detectado en tejido adiposo humano, suero y leche materna en Asia, Europa, Norte América, Oceanía y el Ártico. La exposición se produce principalmente a través de la dieta (comida, leche y agua) y a través de las partículas de polvo de los hogares o lugares de trabajo. Sus efectos tóxicos podrían derivar de su similitud estructural con la hormona T4 al igual que los PCBs (16) (Fig. 2).



Journal of Feline Medicine and Surgery (2012) **14**, 804–818

Fig. 2. Estructura química los Éteres Difenil Polibromados (PBDEs), de los Bifenil Policlorados (PCB) y la hormona Tiroxina (T4).



Estudios realizados en ratas y ratones expuestos a PBDEs demuestran que éstos sufren una reducción de la T4 total y libre de una manera dosis dependiente, aunque no afecta a la concentración de TSH circulante. Por otro lado, estudios epidemiológicos en humanos sugieren que altas exposiciones a PBDEs reduce los valores de la TSH sérica y puede aumentar la concentración sérica de T4.

Un estudio de la Universidad de Illinois muestra que los niveles de PBDEs séricos en gatos de vida principalmente casera, son significativamente superiores a los de gatos con hábitos de vida exterior (17). Estos mismos investigadores evaluaron los niveles de PBDEs en el polvo de las casas donde había gatos hipertiroides comparándolos con casas de gatos eutiroides y encontraron una correlación significativa entre los niveles de PBDEs en el polvo de la casa y los niveles de T4 sérica total en los gatos. Las estimaciones de los niveles de PBDEs en comida enlatada y en el polvo del hogar, sugieren fuertemente que los gatos están principalmente expuestos a estos productos por la ingestión del polvo durante su normal comportamiento de acicalamiento.

Como **otras posibles causas medioambientales** se sugiere la exposición a herbicidas y pesticidas que inducen alteraciones tiroideas en otras especies y los productos tópicos administrados a gatos para el control de pulgas que han sido asociados con el aumento de riesgo de padecer hipertiroidismo. Por otro lado hay muchos otros materiales disruptores del tiroides como: los percloratos, los PCBs, el resorcionol, las dioxinas, los fluoruros y el colorante rojo nº 3 utilizado como fármaco, a los que pueden estar expuestos los gatos a través del agua de bebida, la dieta o en su medio ambiente (1).

España es un país con un buen nivel en la práctica de la Medicina Veterinaria Clínica de pequeños animales, con una conciencia social cada vez mayor en la tenencia responsable de animales domésticos y por tanto, con un mejor cuidado y alimentación de estos. Según Sanchez Gelabert y colaboradores en su estudio del 2007 (18), al igual que otros contaminantes orgánicos como PCCF/Fs y PCBs, los PBDEs deben ser considerados como contaminantes globales, ya que, están presentes en los compartimentos ambientales de todas las zonas del planeta. Estos mismos autores detectan concentraciones apreciables de PBDEs en el 100% de las muestras de polvo recogidas en los hogares españoles con niveles comparables a los encontrados en otros



países europeos (Francia, Italia, Alemania y Suecia) e inferiores a los detectados en Reino Unido y EE UU (18). Así pues, siendo que los posibles riesgos potenciales también se encuentran a nuestro alrededor, llama la atención la baja incidencia del hipertiroidismo diagnosticado en los gatos españoles.

3.- Objetivos del Estudio

El objetivo principal de este trabajo fue el estudio anatomopatológico de las glándulas tiroideas de todos los gatos que se sometieron a necropsia durante un año con el fin de comprobar si los datos clínicos, en cuanto a incidencia de esta endocrinopatía, se correspondían con los datos obtenidos mediante estudios postmortem. Para tal fin, se analizaron las glándulas tiroideas mediante histopatología e inmunohistoquímica.

Se valoraron e interpretaron los resultados con el objetivo de poder hacerlos públicos y así plantear estudios futuros que permitan valorar la existencia o no de un factor que predomine sobre los demás dentro de la aparente etiología multifactorial del hipertiroidismo felino.

4.- Metodología

Material

Las tiroides procedentes de 31 gatos sometidos a necropsia se introdujeron en formol al 10% durante un mínimo de 48 horas. Posteriormente, se procesaron rutinariamente para su estudio histopatológico e inmunohistoquímico. Para el examen histopatológico se obtuvieron secciones de 4 μ que fueron teñidas con hematoxilina y eosina. Para los estudios inmunohistoquímicos, se tallaron secciones de tejido de semejante espesor, se montaron sobre portas cargados positivamente y se mantuvieron en estufa a 36 °C.

Se utilizó como anticuerpo primario el pan-Ras monoclonal de ratón frente a humano (clon F132) preparado por Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA). Este anticuerpo detecta la sobreexpresión de la proteína c-Ras en áreas de hiperplasia folicular nodular y adenomas en gatos hipertiroides (19).

Inmunohistoquímica

De los 31 casos previamente seleccionados se desecharon 6 debido a que la congelación



o la autólisis que habían sufrido los animales antes de la toma de muestras hacían imposible la interpretación de las glándulas tiroideas. Las restantes 25 muestras se sometieron a la técnica de inmunohistoquímica que se llevó a cabo mediante el método del complejo avidina-biotina-peroxidasa (ABC) y revelado con la 3,3'-diaminobencidina (DAB) como sustrato, usando un kit comercial.

Las preparaciones se introdujeron en estufa a 60°C durante 30 minutos, después se desparafinaron con xylol, se rehidrataron a través de concentraciones decrecientes de etanol y se lavaron con agua corriente. Previo paso por agua destilada, se introdujeron en una olla a presión con tampón citrato durante un minuto y medio. La actividad de la peroxidasa endógena se bloqueó con una dilución al 1% de peróxido de hidrógeno en metanol y se incubó a temperatura ambiente durante 25 minutos y posteriormente se lavaron con buffer salino (TBS). Para bloquear las uniones inespecíficas de las inmunoglobulinas a los tejidos, se incubaron las preparaciones con suero de caballo durante 30 minutos a temperatura ambiente en cámara húmeda. Tras esto, se incubaron las preparaciones con el anticuerpo primario durante toda la noche a 4°C. Para cada una de las muestras se utilizaron dos preparaciones, una de ellas se incubó con el anticuerpo primario y la otra solamente con TBS. A la mañana siguiente, se lavaron en TBS y se incubaron con el complejo anticuerpo-biotina durante 30 minutos a temperatura ambiente, tras otro lavado se incubaron 30 minutos con avidina. De nuevo se lavaron y se incubaron en DAB durante 3 minutos, se lavaron en agua corriente y se tiñeron con hematoxilina. Seguidamente, los tejidos se deshidrataron utilizando concentraciones creciente de etanol y xylol y finalmente se montaron.

Como controles positivos se utilizaron dos casos diagnosticados previamente como adenoma y carcinoma tiroideos felinos. De cada uno de ellos también se incubó una preparación con el anticuerpo primario y otra sólo con TBS.

Evaluación Microscópica

Las preparaciones se evaluaron con microscopio óptico Nikon ECLIPSE Ci para valorar la presencia o ausencia de tinción, localización de la tinción en la glándula (tipo celular y distribución) y la localización de la tinción en el citoplasma (nuclear o citoplasmática).



5.- Resultados

De los 25 casos, 14 correspondían a animales menores de 6 años y 10 a animales mayores de 6 años. En uno de los casos la edad no constaba en la ficha, era una hembra adulta gestante. Ninguno de ellos tenía un diagnóstico previo de hipertiroidismo.

De los **14 gatos menores de 6 años** con edades comprendidas entre los 6 meses y los 5 años, 11 fueron negativos y 3 casos fueron positivos.

Los casos positivos fueron: una hembra de 3 años con diagnóstico de carcinoma de células escamosas en los pabellones auriculares y en la piel de la zona periorcular, un macho de dos años con diagnóstico de Leucemia Felina y una hembra Bosque de Noruega de 3 años y en inicio de gestación de 8 fetos con diagnóstico de enteritis crónica linfoplasmocitaria (fig. 3.).

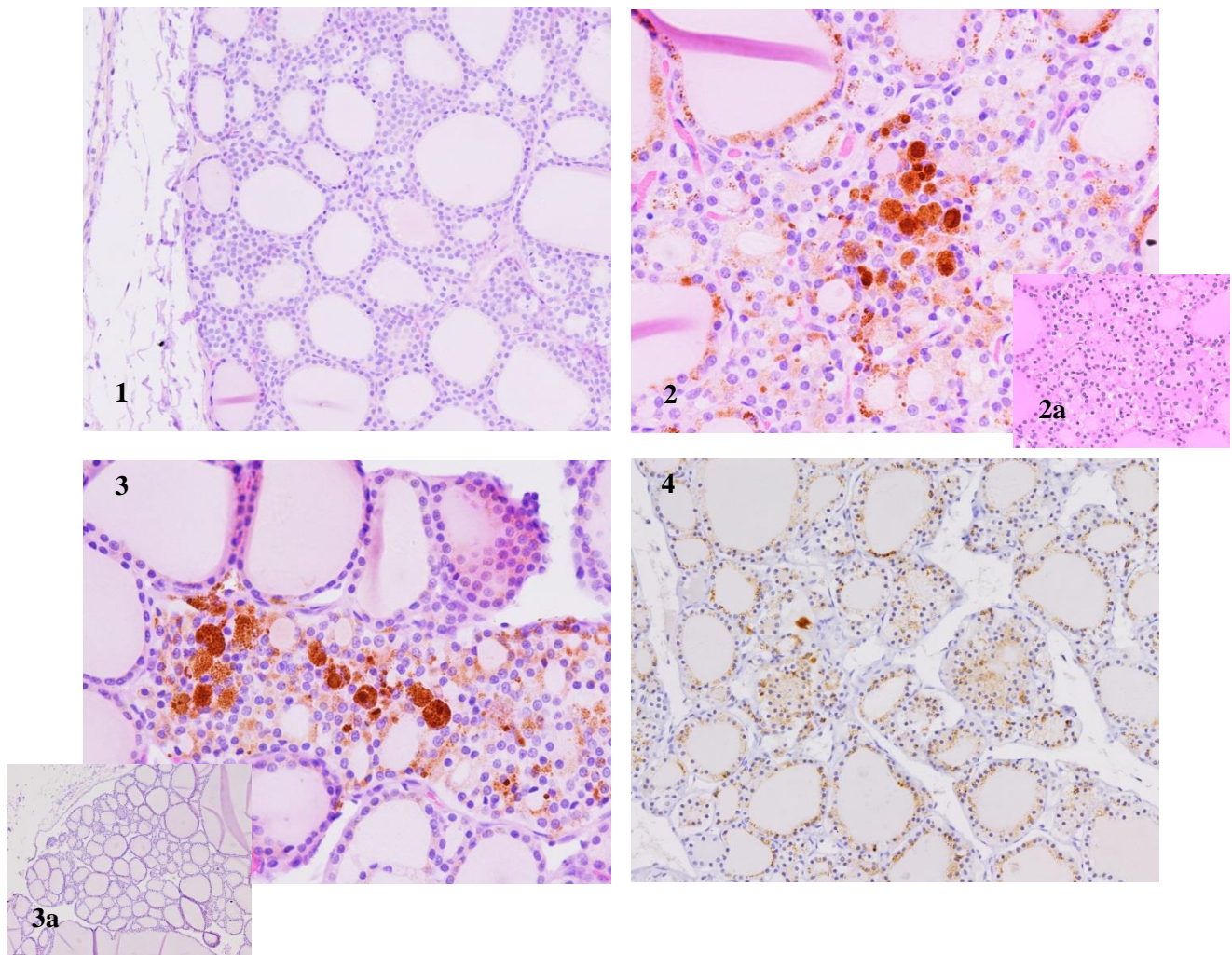


Fig. 3. Caso 1: Tejido tiroideo normal y con tinción inmunohistoquímica (IHQ) negativa de un gato macho de un año de edad cuya causa de la muerte fue una Peritonitis Infecciosa Felina IHQ x 200.



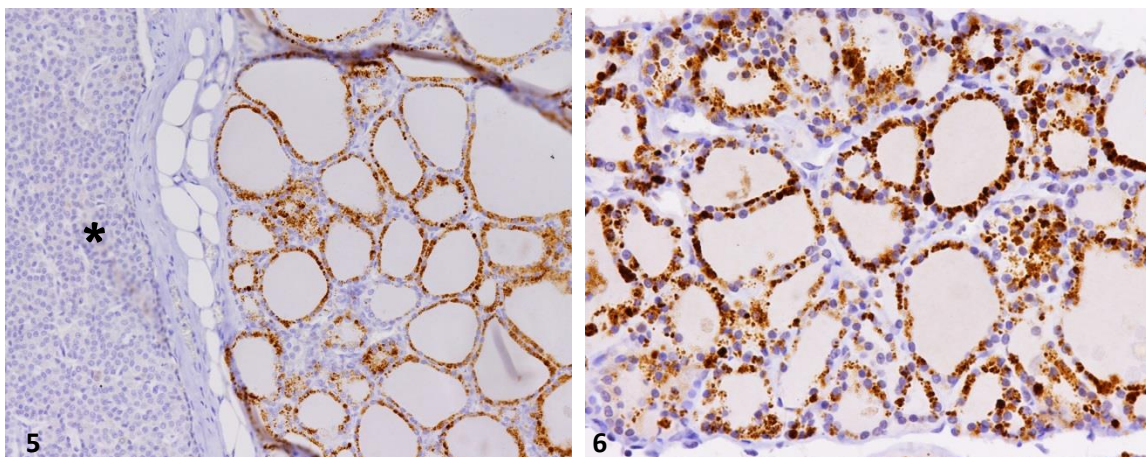
Caso 2: Tejido tiroideo mostrando células localizadas entre los folículos, con núcleo excéntrico y gran cantidad de citoplasma fuertemente marcado, perteneciente a la hembra de 3 años con carcinoma de células escamosas, IHQ x 400. Estas mismas células en la preparación teñida con hematoxilina-eosina (HE) presentan un citoplasma abundante y aclarado con un material granuloso en su interior (2a), HE x 400. El resto de la glándula no estaba teñida.

Caso 3: Tejido tiroideo, mostrando células muy similares a las del caso 2, perteneciente al macho de 2 años con leucemia felina IHQ X 400. El resto de la tiroides fue negativa (3a) IHQ x 100.

Caso 4: Tejido tiroideo perteneciente a la hembra gestante de 3 años con una ligera tinción de las células foliculares y la presencia de alguna zona semejando adenomas sólidos con una ligera tinción citoplasmática. IHQ x 200.

De los **10 gatos mayores de 6 años** de edades comprendidas entre 9 y 20 años, dos de ellos (9 y 20 años) tuvieron que ser descartados ya que el estado del tejido no permitía una correcta interpretación. Otros 3 resultaron negativos (11, 11 y 14 años), aunque se detectó un ligera tinción de algunas células foliculares, se consideraron negativos al ser ésta muy leve. Finalmente, los otros 5 con edades comprendidas entre los 9 y 16 años fueron claramente positivos siguiendo unos patrones similares a los encontrados por Merryman et al (1999) (9) en su estudio de tiroides de gatos hipertiroides utilizando también inmunotinción para la proteína pan-Ras (fig. 4). La tinción fue positiva de manera bilateral en los 5 gatos y se observó la presencia de hiperplasia folicular y microadenomas en las glándulas tiroides.

En la hembra adulta gestante de edad desconocida se observó una ligera positividad. Las preparaciones de los casos control fueron claramente positivas, mientras que todas aquellas incubadas con TBS y sin anticuerpo primario fueron negativas.



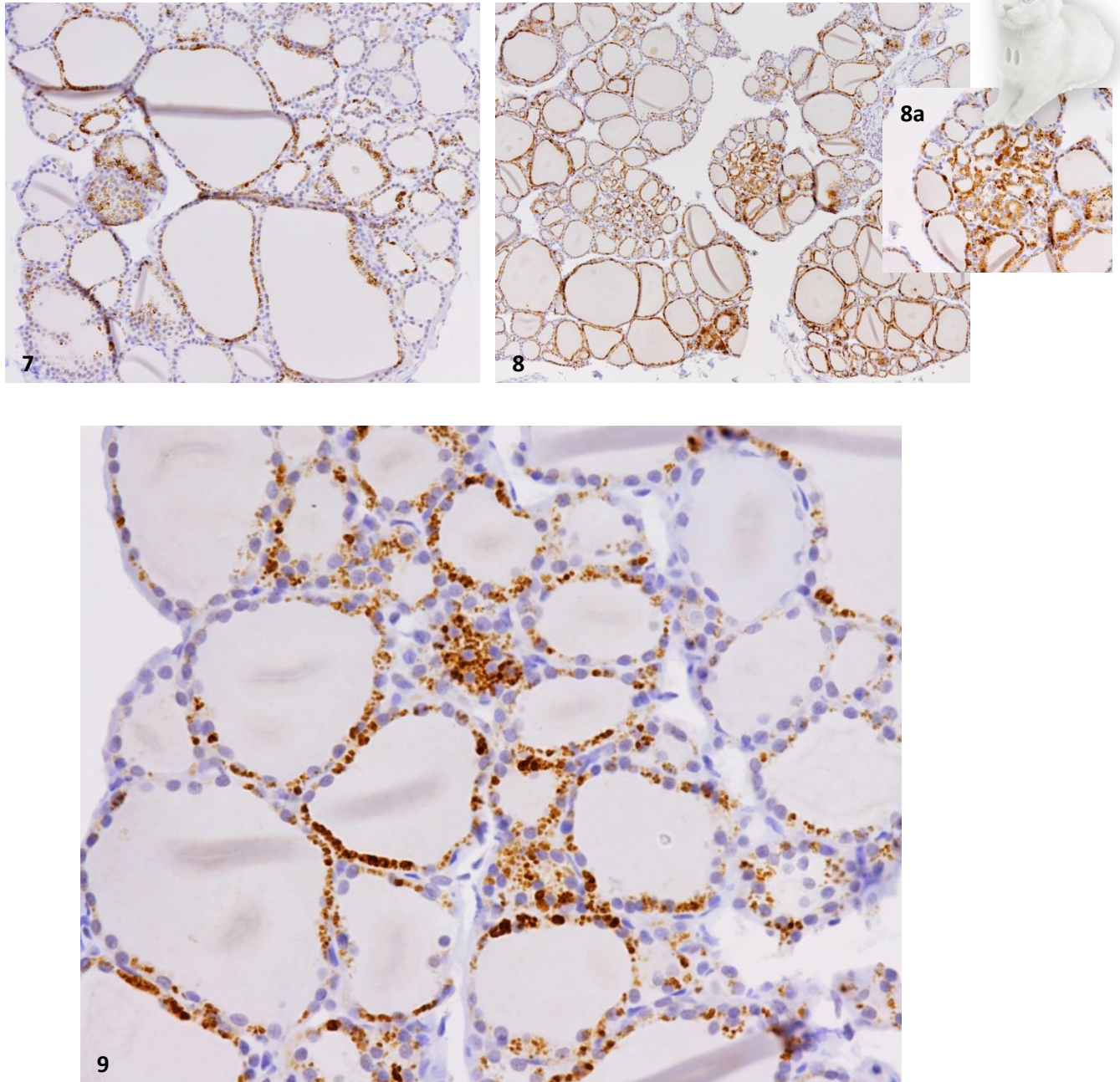


Fig 4. Caso 5. Tejido tiroideo y paratiroideo (*) de un macho de 13 años. Se eutanasia por presentar un fibrosarcoma postvacunal. Presentaba síntomas compatibles con hipertiroidismo. Fuerte tinción de células foliculares y de un pequeño grupo de células de núcleos ovalados y escaso citoplasma, IHQ x 200.

Caso 6. Tejido tiroideo de una hembra de 10 años. Se eutanasia por presentar un fibrosarcoma postvacunal. Fuerte tinción de células foliculares y de un pequeño grupo de células de núcleos ovalados y escaso citoplasma, IHQ x 400.

Caso 7. Tejido tiroideo de un macho de 9 años. Presentaba síntomas compatibles con hipertiroidismo. Fuerte tinción de células foliculares y de un pequeño grupo de células de núcleos ovalados y escaso citoplasma. IHQ x 200.

Caso 8. Tejido tiroideo de una hembra de 9 años que muere atropellada. Presenta fuerte tinción de células foliculares. IHQ x 100. Se puede observar con más detalle en la imagen 2a, IHQ x 400.

Caso 9. Tejido tiroideo de un macho de 16 años. Presentaba adenocarcinoma pancreático y síntomas compatibles con hipertiroidismo. Se eutanasia. Muestra el mismo patrón de tinción que los casos anteriores. IHQ x 400.



Discusión

La **presencia de animales positivos en el grupo de gatos menores de 6 años** podría llevar a pensar que esta técnica no es útil para la detección de gatos hipertiroides postmortem. Tenemos que tener en cuenta que el anticuerpo utilizado marca la sobreexpresión de la forma activada de la proteína c-Ras, que es un producto del protooncogen Ras. Estos protooncogenes son susceptibles de sufrir mutaciones y transformarse en oncogenes productores de una forma activa de la proteína c-Ras insensible a los fenómenos de regulación de la división celular. Esta forma activada estimula a la célula a dividirse constantemente. Es decir, cualquier célula que esté sufriendo cambios hiperplásicos o neoplásicos es susceptible de ser marcada.

En el tiroides, no sólo hay célula foliculares, también encontramos las células C productoras de calcitonina que se estimulan ante la presencia de niveles altos de calcio sérico. Esto puede ocurrir en algunos cánceres como el carcinoma de células escamosas y la leucemia felina (20 y 21). El otro caso positivo es una hembra en inicio de gestación, aunque no hay estudios en gatas, sí que está demostrado que en las mujeres se produce un “hipertiroidismo fisiológico” en el primer tercio de gestación (22 y 23), lo que lleva a pensar que es posible que en la gata ocurra lo mismo y por eso nos encontremos con esta ligera positividad en esta hembra.

En el **caso de los gatos mayores de 6 años**, llama la atención que 5 de los 10 den un claro positivo, y que los otros 3 que se pudieron testar, aun siendo considerados negativos, den signos de cambios hiperplásicos en algunas de sus células foliculares. Lo que lleva a pensar que con el tiempo, podrían haber desarrollado un hipertiroidismo. Esta alta incidencia a nivel histológico hay que tomarla con precaución, ya que, el número de gatos valorados no es lo suficientemente alto como para poder obtener datos concluyentes.

Al igual que nuestros gatos, nosotros también estamos expuestos a los contaminantes medioambientales (18). De acuerdo con los estudios disponibles en España sobre PBDEs, en el 100% de muestras de tejido adiposo humano, analizadas en Tarragona y Granada se encontraron concentraciones de estos contaminantes (18). Las principales vías de exposición son por inhalación del polvo en los hogares y a través de la dieta



debido a la entrada de las sustancias en la cadena trófica. Así pues, siendo que compartimos tantos aspectos, ¿es posible que el gato sea un animal centinela a la hora de valorar los niveles y los efectos de los disruptores endocrinos en el ser humano?

6.- Conclusiones

1ª. Aunque los datos no puedan ser concluyentes, sí que cabe pensar que el hipertiroidismo felino en España pueda estar infradiagnosticado, ya que, ninguno de los 5 gatos claramente detectados por nosotros tenía un diagnóstico previo de hipertiroidismo.

2ª. Viendo que en mayor o menor medida, todos los gatos de este estudio mayores de 9 años han mostrado cierta positividad, la idea de la etiología multifactorial por factores extrínsecos a los gatos como son los nutricionales y ambientales sigue siendo, en nuestra opinión, la más probable.

3ª. Sería, por tanto, importante poner medidas a nivel nutricional y ambiental para evitar, en la medida de lo posible, los riesgos. Estudios recientes demuestran que una dieta baja en yodo puede regular los niveles de T4 en gatos hipertiroides en 8 semanas (24), ya que los factores medioambientales son difíciles de controlar, podemos llevar a cabo una terapia nutricional para mejorar la calidad de vida de nuestros gatos.

4ª. Lo que sí que queda claro es que sería necesario un estudio más amplio y exhaustivo sobre la incidencia del hipertiroidismo felino en el que entrasen a formar parte tanto los veterinarios clínicos como los patólogos para poder llegar a obtener datos concluyentes.



7.- Bibliografía

1. Peterson ME. Hyperthyroidism in cats. What's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2012) 14, 804-818.
2. Peterson ME, Johnson JG and Andrews LK. Spontaneous hyperthyroidism in the cat. *Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine*; Seattle, WA. ACVIM, 1979, p 108.
3. Stephens MJ, O'Neill DG, Church DB, Thomson PC and Brodbelt DC. Feline hyperthyroidism reported in primary-care veterinary practices in England: prevalence, associated factors and spatial distribution. *Veterinary Record* 2014; 175:18 458.
4. Palmero Colado ML. El hipertiroidismo felino a través de 3 casos clínicos. *Asis Formación*, 2013.
5. Scarlett JM: Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 24:477–486, 1994.
6. Kraft W and Buchler F. Hyperthyroidism: incidence in the cat. *Tierarztl Prax Ausg K Klientiere Heimtiere* 1999; 27: 386–388.
7. Sparkes A. Historical and epidemiological aspects of feline hyperthyroidism. *Hill's Global Symposium on Feline Hyperthyroidism*. Barcelona, Spain 2012.
8. Wakeling J, Melian C, Font A, et al. Evidence for differing incidences of feline hyperthyroidism in London, UK and Spain. *Proceedings of the 15th ECVIM-CA Congress* 2005.
9. Edinboro C, Scott-Moncrieff J, Janovitz E, Thacker HL and Glickman LT. Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224: 879–886.
10. Martin KM, Rossing MA, Ryland LM, DiGiacomo RF and Freitag WA. Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 853–856.



11. Court MH and Freeman LM. Identification and concentration of soy isoflavones in commercial cat foods. *Am J Vet Res* 2002; 63: 181–185.
12. Peterson ME and Ward CR. Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 633–645.
13. Kimura S, Suwa J, Ito M and Sato H. Development of malignant goiter by defatted soybean with iodine-free diet in rats. *Gann* 1976; 67: 763–765.
14. Tsai WT. Human health risk on environmental exposure to bisphenol-A: a review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2006; 24: 225–255.
15. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS and Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev* 2009; 30: 75–95.
16. Costa LG, Giordano G, Tagliaferri S, Caglieri A and Mutti A. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants: environmental contamination, human body burden and potential adverse health effects. *Acta Biomed* 2008; 79: 172–183.
17. Mensching DA, Slater J, Scott JW, Ferguson DC and Beasley VR. The feline thyroid gland: a model for endocrine disruption by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)? *J Toxicol Environ Health A* 2012; 75: 201–212.
18. Sanchez Gelabert JI, Nuñez ME, Navalón Madrigal P y Valor Herencia I. Los Polibromo Difenil Éteres (PBDEs), antiguos compañeros de piso. *Residuos Tóxicos* 2007; 100: 62-67.
19. Merryman JI, Buckles EL, Bowers G and Neilsen NR. Overexpression of c-Ras in Hyperplasia and Adenomas of the Feline Thyroid Gland: An Immunohistochemical Analysis of 34 Cases. *Vet Pathol* 1999 36: 117.
20. Pineda C, Aguilera-Tejero E, Raya AI, Guerrero F, Rodriguez M, Lopez I. Assessment of calcitonin response to experimentally induced hypercalcemia in cats. *AJVR*, Vol 74, December 2013; 12: 1514-1521.
21. Engelman RW, Tyler RD, Good RA, and Noorbibi K. Day. Hypercalcemia in Cats With Feline-Leukemia- Virus-Associated Leukemia - Lymphoma. *Cancer* 1985;



56:777-781.

22. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *British Medical Bulletin* 2011; 97: 137-148.

23. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Nov;1(3):238-49.

24. Kooij M, Becvarova I, Meyer HP, Teske E and Kooistra HS. Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2013 0(0): 1-8.

8.- Agradecimientos.

Agradezco al Profesor Marcelo de las Heras Guillamón y a Rosario Puyó López sus inestimables consejos y ayuda a la hora de realizar el estudio inmunohistoquímico.