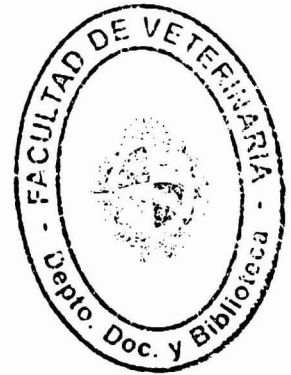


**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA  
FACULTAD DE VETERINARIA**

**HIPERADRENOCORTICISMO EN CANINOS: PRESENTACIÓN DE UN CASO  
CLÍNICO**

por

**Daniela Tamara MIRNER EBERL**



**TESIS DE GRADO** presentada como uno de  
los requisitos para obtener el título de  
**Doctor en Ciencias Veterinarias**  
Orientación: **Medicina Veterinaria**



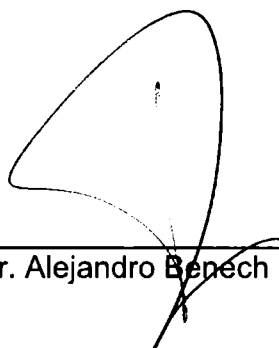
**MODALIDAD**  
**Estudio de caso**

**MONTEVIDEO  
UUGUAY  
2019**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Alejandro Benech

Segundo miembro (Tutor):

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Daniel Scavone

Tercer miembro:

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Claudia Della Cella

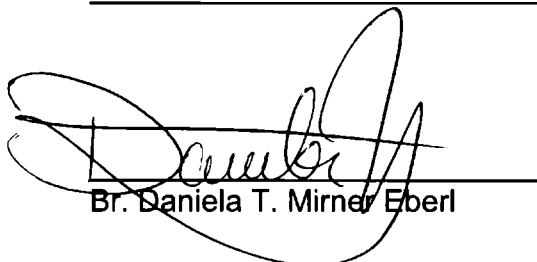
Cuarto miembro (Co-tutor):

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Paula Pessina


Fecha:

\_\_\_\_\_

Autor:

  
\_\_\_\_\_  
Br. Daniela T. Mirner Eberl

FACULTAD DE VETERINARIA

Aprobado con 12 (doce) 

## AGRADECIMIENTOS

Dedico un especial agradecimiento a mi tutor, el Dr. Daniel Scavone, por su dedicación y apoyo durante la realización de esta tesis, también por “darme para adelante”, tanto en las pérdidas como en las ganadas, durante todas las etapas de esta preciosa carrera.

A mi cotutora la Dra. Paula Pessina, por sus excelentes consejos, dedicación y buena disposición durante la elaboración de este trabajo.

Al equipo de biblioteca, por su constante apoyo en la búsqueda bibliográfica y estar siempre a la orden ante cualquier duda.

Al personal del laboratorio de anatomía patológica de nuestra facultad, por la realización de los estudios necesarios para esta tesis.

A mi querida Facultad de Veterinaria, por las enseñanzas invaluableles que me brindaron sus docentes y todas las personas que me presentó en el camino.

A mis padres (a quienes admiro mucho), por creer en mí y haberme brindado el soporte incondicional en todo sentido para que pudiera crecer como persona y desarrollarme como profesional.

A mis hermanas, por escucharme, apoyarme y estar siempre presentes.

A mi abuelo Vati, que ya no está entre nosotros, por hacer que hoy sea la persona que soy, espero y deseo que desde algún lado sea testigo de esto.

A todo el equipo del Parque Lecocq, especialmente a Carmen, César, Álvaro, Eduardo y Valeria, con los que tuve el honor de compartir dos años de experiencia laboral y de aprendizaje, que gracias a la oportunidad que me brindaron, pude definir hacia donde me gustaría volcar mis esfuerzos profesionales -la conservación de fauna silvestre-.

A todas mis amigas y amigos, con los que compartí tantos momentos, y que siempre me “bancaron” por más que a veces solo “hablaba de animales”.

A mis tres amadas mascotas, Antonia, Mushka y Cleo, por tolerar tan pacientemente tantas prácticas de semiología y “examen objetivo general y particular”.

Y a todo el resto que no nombré (por falta de espacio en esta página), por haber sido parte de alguna manera u otra, de este largo proceso para convertirme en una profesional de la salud animal.

## TABLA DE CONTENIDO

<i>PÁGINA DE APROBACIÓN</i>	2
<i>AGRADECIMIENTOS</i>	3
<i>LISTADO DE FIGURAS</i>	7
<i>RESUMEN</i>	8
<i>SUMMARY</i>	9
<i>INTRODUCCIÓN</i>	10
<i>I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</i>	11
1. Anatomía y fisiología del sistema endocrino Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal	11
1.1. Anatomía y fisiología del hipotálamo e hipófisis	11
1.2. Anatomía de las glándulas adrenales	14
1.3. Fisiología de las glándulas adrenales	17
1.3.1. Síntesis y transporte hormonal	17
1.3.2. Metabolización	18
1.3.3. Mecanismo de acción de las hormonas esteroides adrenales	18
1.3.4. Efectos fisiológicos de los glucocorticoides (GC)	19
1.3.5. Efectos fisiológicos de los mineralocorticoides (MC)	20
1.3.6. Regulación de la función corticoadrenal	21
2. Hiperadrenocorticismo canino	24
2.1. Definición y tipos	24
2.1.1. Hiperadrenocorticismo pituitario (hipofisario) dependiente (PDH) o ACTH-dependiente	24
2.1.2. Hiperadrenocorticismo adrenodependiente (ADH) o ACTH-independiente	25
2.1.3. Hiperadrenocorticismo iatrogénico	26
2.1.4. Hiperadrenocorticismo por secreción ectópica de ACTH	26
2.1.5. Hiperadrenocorticismo ACTH-independiente debido a hipercortisolemia dependiente de la ingesta de alimentos	27
2.1.6. Hiperadrenocorticismo por exceso de CRH	27
2.1.7. Hiperadrenocorticismo atípico	27
2.2. Hipoadrenocorticismo o enfermedad de Addison	28
3. Incidencia del hiperadrenocorticismo canino	29
3.1. Incidencia poblacional	29
3.2. Incidencia por sexo	29
3.3. Incidencia por edad	29
3.4. Incidencia por raza	30
3.5. Incidencia de comorbilidades	30
4. Signos Clínicos	31
4.1. Poliuria y polidipsia	31
4.2. Polifagia	31
4.3. Obesidad	31
4.4. Debilidad muscular	32
4.5. Intolerancia al ejercicio	32
4.6. Signos dermatológicos	32
4.5. Signos neurológicos	34
4.6. Hipertensión	34
4.7. Otros signos clínicos	34
5. Diagnósticos diferenciales	35
6. Diagnóstico	37

6.1. Hallazgos clinicopatológicos	37
6.1.1. Hemograma	37
6.1.2. Enzimas hepáticas	37
6.1.3. Colesterol	37
6.1.4. Descenso de nitrógeno ureico en sangre (BUN)	37
6.1.5. Descenso de la gravedad específica urinaria/densidad	38
6.1.6. Infecciones urinarias, proteinuria y glucosuria	38
6.1.7. Descenso en los niveles plasmáticos de hormona T4	38
6.1.8. Hiperglicemia	38
6.2. Métodos diagnósticos de HAC	39
6.2.1. Pruebas de cribaje o screening	39
a) Concentración de cortisol plasmático basal	39
b) Coeficiente/ratio cortisol-creatinina en orina (RCCO)	40
c) Prueba de supresión con dexametasona a dosis baja (SDDB)	40
d) Prueba de estimulación con ACTH	41
6.2.2. Pruebas de diferenciación	42
a) Prueba de supresión con dexametasona a dosis alta (SDDA)	42
b) Prueba de supresión con dexametasona combinada con RCCO	43
c) Concentración de ACTH endógena ([ACTH])	43
6.2.3. Imagenología	44
a) Radiografía (Rx)	44
b) Ultrasonografía/Ecografía	45
c) Resonancia magnética (RM) y tomografía computada (TC)	46
6.2.4. Pruebas disponibles en el laboratorio de técnicas nucleares de nuestra facultad	47
7. Tratamiento	48
7.1. Tratamientos médicos	48
7.1.1. Trilostano	48
7.1.2. Mitotano (o,p'-DDD)	50
7.1.3. Ketoconazol (Ktz)	51
7.1.4. Cabergolina (Cbg)	51
7.1.5. Ácido retinoico (AR) o isotretinoína	53
7.1.6. Opciones terapéuticas en fase de estudio	54
a) Antagonistas de receptor de ACTH	54
b) Acetato de abiraterona	54
c) Agonistas inversos del factor esteroideogénico 1 (SF-1)	54
d) Inhibidores de la esterol-o-aciltransferasa 1 (SOAT1)	54
e) Pasireotide	54
f) Octreotide	55
7.2. Tratamientos quirúrgicos	56
7.2.1. Tratamiento quirúrgico para PDH	56
a) Hipofisectomía	56
b) Adrenalectomía bilateral	57
b) Radioterapia y radiocirugía estereotáctica (SRS)	57
7.2.2. Tratamiento quirúrgico para ADH por TAF	58
a) Adrenalectomía	58
II. CASO CLÍNICO "GUADALUPE"	60
Objetivos	60
Objetivos generales	60
Objetivos particulares	60
Materiales y Métodos	61
Resultados	65

Discusión	67
Conclusión	70
<b>ANEXO</b>	<b>71</b>
Tabla 1: Bioquímica	71
Tabla 2: Funcional hepático	71
Tabla 3: Orina	71
Tabla 4: Hemograma	72
Tabla 5: Bioquímica y glicemia	72
Tabla 6: Ratio cortisol/creatinina en orina (RCCO)	72
Tabla 7: Ratio cortisol/cratinina en orina (RCCO) post dexametasona	72
Tabla 8: Funcional hepático	72
Tabla 9: Hemograma	73
Tabla 10: Ratio cortisol/creatinina en orina (RCCO)	73
Tabla 11: Bioquímica	73
Tabla 12: TSH y T4 Libre	73
Informe 1: Estudio histopatológico	73
Informe 2: Radiografía de tórax	74
Informe 3: Resultados de anatomía patológica del fragmento de tumor de gl. adrenal	75
Foto 1: La paciente "Guadalupe".	76
Foto 2: Abdómen distendido y carente de tono muscular.	76
Foto 3: Discreta atrofia muscular en miembros posteriores.	77
Foto 4: Guadalupe con vía intravenosa colocada, previo a la cirugía.	77
Foto 5 y 6: Preparación del campo quirúrgico.	78
Foto 7: Abordaje por línea media.	78
Foto 8: Abundante tejido adiposo de cavidad abdominal.	78
Foto 9: Tumor adrenocortical <i>in-situ</i> .	79
Foto 10: Tumor adrenocortical extirpado.	79
Imagen 1: Neoformación en gl. adrenal izquierda	80
Imagen 2: Nódulos en hígado	80
Imagen 3: Quiste en riñón izquierdo	81
Imagen 4: Barro biliar en vesícula biliar	81
Lámina 1	82
Lámina 2	82
Lámina 3	83
Lámina 4	83
Lámina 5	84
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>85</b>

## LISTADO DE FIGURAS

Figura 1: Representación esq. de la anatomía del sistema hipotálamo-hipofisario _____	11
Figura 2: Representación de hormonas secretadas por los distintos sectores hipofisarios_	13
Figura 3: Corte histológico de médula adrenal. _____	15
Figura 4: Representación esquemática de las zonas de la gl. adrenal incl. la médula ____	15
Figura 5: Vasculariación en el interior de la gl. adrenal _____	16
Figura 6: Esquema que representa la regulación de la secreción de hormonas GC y andrógenos _____	22
Figura 7: Representación esquemática del efecto y la regulación de los MC _____	23
Figura 8: Abdomen péndulo _____	33
Figura 9: Alopecia _____	33
Figura 10: Comedones _____	33
Figura 11: Adelgazamiento de piel marcado, revelando vasos sanguíneos subyacentes__	33
Figura 12: Alopecia con hiperpigmentación en región de cuello _____	33
Figura 13: Calcinosis cutis _____	33
Figura 14: Imagen ecográfica y corte sagital de glándula adrenal izquierda y derecha ____	46
Figura 15: Anatomía topográfica de las gl. adrenales, vista ventral _____	63

## RESUMEN

En la presente tesis, realizamos una revisión bibliográfica lo más completa posible para situar al lector dentro de lo que es la enfermedad. Comenzamos por explicar la anatomía y fisiología normal del eje hipotálamo hipofisario adrenal. Una vez comprendido aquello, el próximo paso fue ahondar en lo que respecta al hiperadrenocorticismismo, pasando por su etiopatogenia, su incidencia, los signos clínicos que provoca y cuales son los hallazgos clinicopatológicos más frecuentes que junto con los signos clínicos, nos llevan a sospechar que estamos ante un caso de Cushing. Fueron expuestos los distintos métodos diagnósticos disponibles en el mundo (tanto de laboratorio clínico como técnicas de imagenología), mencionando con cuales contamos en nuestro país. Se plantearon las diferentes opciones de tratamiento, pudiendo estos ser de tipo más bien conservador (médico/farmacológico) o quirúrgico. En el Uruguay contamos con un repertorio reducido de posibles tratamientos, si comparamos con lo que hay disponible en el resto del mundo. Para finalizar e ilustrar el presente trabajo, expusimos un caso clínico con sus aciertos y errores, que fue atendido en una clínica veterinaria de nuestra ciudad, mencionamos como llegamos al diagnóstico definitivo y su posterior resolución quirúrgica. Como parte de la discusión comentamos, basándonos en lo que dice la bibliografía internacional, que aspectos podríamos haber tenido en cuenta para asegurar un mejor resultado o no.



## SUMMARY

In this thesis, we conducted a bibliographic review as complete as possible in order to inform the reader about the disease. We began by explaining the normal anatomy and physiology of the adrenal pituitary hypothalamus axis. Once explained, the next step was to give detailed information about hyperadrenocorticism, including its etiopathogenesis, its incidence, the clinical signs it causes and what the most frequent clinicopathological findings are, which together with the clinical signs, leads us to suspect that we are facing a case of Cushing's syndrome. The different diagnostic methods available in the world (both laboratory and imaging techniques) were exposed, mentioning the ones we have in our country. We discussed different treatment options, which may be of a rather conservative (medical/pharmacological) or surgical type. In Uruguay we have a reduced repertoire of possible treatments, if we compare with what is available in the rest of the world. To finalize and illustrate the present work, we presented a clinical case with its successes and errors, which was treated in a veterinary clinic in our city, by mentioning how the definitive diagnosis was reached and its subsequent surgical resolution. As part of the discussion we commented about what aspects we could have taken into account to ensure a better result or not, based on the international literature.

## INTRODUCCIÓN

El hiperadrenocorticismismo, también llamado síndrome de Cushing fue descrito por primera vez por el neurocirujano Harvey Cushing en 1932. (Sanders y col., 2018)

Representa la tercera causa (en frecuencia) de enfermedades endocrinas caninas, precedida por el hipotiroidismo y la diabetes mellitus. (O'Neill y col., 2016)

Está definida por un aumento crónico de los glucocorticoides (principalmente cortisol) circulantes en sangre, esto genera una serie de alteraciones físicas y químicas en el organismo y por ende la calidad de vida del perro se ve deteriorada. (Carotenuto y col., 2019)

Del punto de vista etiológico el hiperadrenocorticismismo puede deberse a diferentes causas: HAC pituitario dependiente, hiperadrenocorticismismo a causa de un tumor en la glándula adrenal, HAC iatrogénico (tratamientos prolongados con glucocorticoides exógenos), HAC ectópico (poco frecuente), uno dependiente de la ingesta (raro), HAC atípico (u oculto que cursa con alteraciones clínicas, bioquímicas e imagenológicas compatible con hipercortisolismo pero con resultados normales en las pruebas endocrinológicas utilizadas convencionalmente para diagnóstico de HAC) y por último el hiperadrenocorticismismo causado por anomalías secretorias en el hipotálamo aún no descrito en perros, pero si en seres humanos. (Galac y col., 2005, Galac y col., 2008, Nelson y Couto, 2014, Feldman y col., 2015)

Los signos clínicos más frecuentes en los caninos afectados son: poliuria, polidipsia, polifagia, obesidad localizada en tronco, abdomen péndulo y signos dermatológicos, como alopecias bilaterales y simétricas, piel de aspecto apergaminado, comedones, hiperpigmentación, déficit en la capacidad de cicatrización de heridas y calcinosis cutis. También se observa intolerancia al ejercicio, agotamiento y predisposición a infecciones sobre agregadas por una inmunodepresión. (White y col., 1989, Rijnberk y Kooistra, 2010, Feldman y col., 2015)

Generalmente es la poliuria, polidipsia y/o polifagia el motivo por el cual el propietario acude con su canino a la consulta veterinaria.

Para poder llegar al diagnóstico certero de hiperadrenocorticismismo, contamos con pruebas tanto de laboratorio como de imagenología. De las que nos vamos a valer para determinar la causa y poder instaurar el tratamiento más adecuado para nuestro paciente.

## I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 1. Anatomía y fisiología del sistema endocrino Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal

#### 1.1. Anatomía y fisiología del hipotálamo e hipófisis

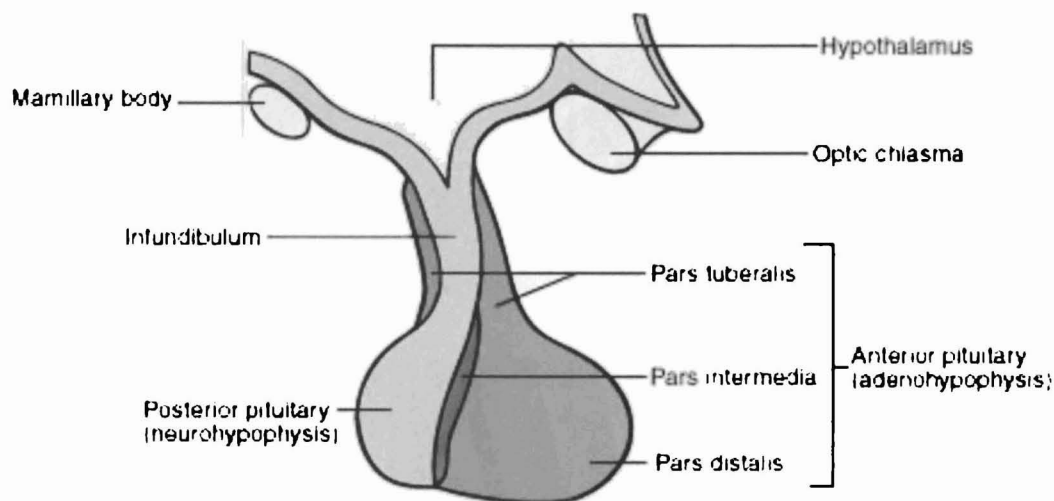
El hipotálamo, como su nombre lo indica, es una región del cerebro que se encuentra por debajo del tálamo (Lawrence, 2003) y constituye el suelo del diencefalo. Se compone del quiasma óptico, el túber cinéreo continuándose con el tallo hipofisario, también llamado infundíbulo, y el cuerpo mamilar (König y Liebich, 2008).

La hipófisis también llamada glándula pituitaria está formada por la neurohipófisis y la adenohipófisis y constituye un órgano impar situado en la fosa hipofisaria, ventral al diencefalo (König y Liebich, 2008).

La neurohipófisis se forma a partir de una evaginación del hipotálamo (infundíbulo) y constituye el lóbulo posterior, de la hipófisis (König y Liebich, 2008).

La adenohipófisis (pars distalis) se encuentra rostralmente a la neurohipófisis, formando el lóbulo anterior y cuenta además con el lóbulo intermedio (pars intermedia adenohipofisis) que se interpone entre el lóbulo anterior y la neurohipófisis (Figura 1) (König y Liebich, 2008) .

A diferencia de lo que se afirmaba anteriormente, hoy se sugiere que la neurohipófisis y la adenohipófisis tienen un origen embriológico neural común (Kawamura y Kikuyama, 1998) formando la parte nerviosa y glandular de la hipófisis respectivamente (Lawrence, 2003).



**Figura 1:** Representación esquemática de la anatomía del sistema hipotálamo-hipofisario. (Peterson, 2015)

El hipotálamo es la principal conexión entre el sistema nervioso y endocrino (Derrickson y Tortora, 2007).

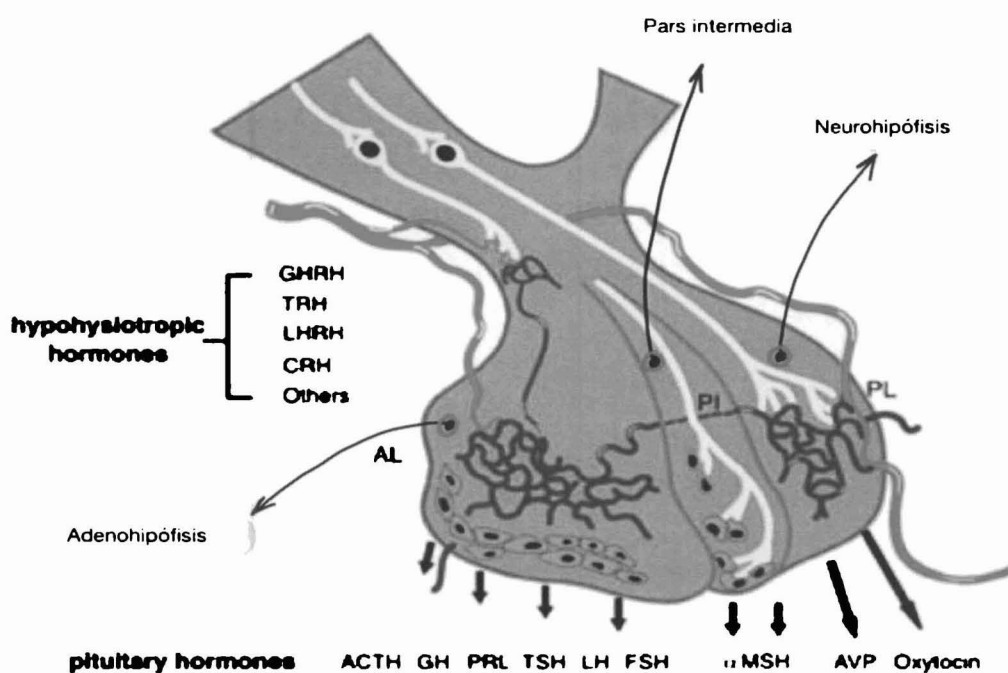
Junto con la hipófisis, forman una compleja unidad funcional, que trasciende las barreras entre la neurología y la endocrinología. Ya que muchos elementos de este sistema no son ni puramente endocrinos, ni puramente nerviosos. Podemos dividir este sistema en tres componentes principales: (Rijnberk y Kooistra, 2010)

1. El hipotálamo produce hormonas liberadoras y factores inhibitorios que son transportadas vía, fibras nerviosas hacia la eminencia media (del hipotálamo), de donde son vertidos a los capilares, del sistema porta hipotálamo-hipofisario, para luego ser transportados hacia el lóbulo anterior de la adenohipófisis, donde cumplen la función de regular la producción y secreción de hormonas (Rijnberk y Kooistra, 2010).
2. Una ruta neurosecretoria que produce hormonas en la parte anterior del hipotálamo y son transportadas por vía de fibras nerviosas hacia el tallo hipofisario, teniendo como destino final los vasos fenestrados de la neurohipófisis o lóbulo posterior. Ahí las hormonas vasopresina (ADH) y oxitocina son almacenadas hasta su secreción hacia el sistema circulatorio ante el estímulo adecuado. (Rijnberk y Kooistra, 2010)
3. La pars intermedia (componente de la adenohipófisis) esta directamente inervada por fibras nerviosas provenientes del hipotálamo. El control ejercido por estas neuronas es principalmente de tipo tónico inhibitorio (dopaminérgico). (Rijnberk y Kooistra, 2010)

El hipotálamo produce hormonas hipofisotrópicas, (es decir que estimulan la hipófisis), entre las que se encuentran las hormonas liberadoras de tirotrópina (TRH), gonadotropina (LHRH), corticotropa (CRH) y la hormona de crecimiento (GHRH). (Rijnberk y Kooistra, 2010)

En la adenohipófisis se producen las hormonas foliculoestimulante (FSH), luteinizante (LH), tirotrópina (TSH), prolactina (PRL), de crecimiento (GH), y la corticotropa (ACTH) (Figura 2) (Rijnberk y Kooistra, 2010).

En este trabajo nos vamos a centrar principalmente en las hormonas que juegan un papel en la etiopatogenia del hiperadrenocorticismismo, es decir la CRH, ACTH.



**Figura 2:** Representación de hormonas secretadas por los distintos sectores hipofisarios. (Rijnberk y Kooistra, 2010)

## 1.2. Anatomía de las glándulas adrenales

Las glándulas adrenales fueron descritas por primera vez por Bartolomeus Eustachius (1520-1574) (Brandão y col., 2016), pero no fue hasta el siglo XIX que se comenzó a dilucidar más acerca de la función que cumplen (Escudero y col., 2002). Hoy se sabe que son esenciales para la vida. Esto se debe a que sintetizan 2 grupos de hormonas, los mineralocorticoides y los glucocorticoides. (Moreno y col., 2011)

Se localizan bilateralmente, cada una de ellas craneomedialmente a los riñones, no teniendo ninguna relación funcional con ellos (König y Liebich, 2008).

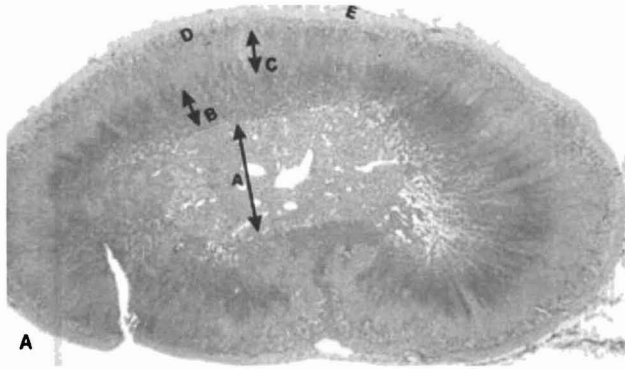
Se encuentran envueltas por tejido conectivo, (la cápsula) que en su interior las divide en septos y a su vez están rodeadas de abundante tejido adiposo (Moreno y col., 2011).

Podemos decir que están formadas por dos órganos endocrinos cada una, la corteza (parte externa) y médula (parte interna), con orígenes embriológicos diferentes, mesodérmico y neuroectodérmico respectivamente (König y Liebich, 2008).

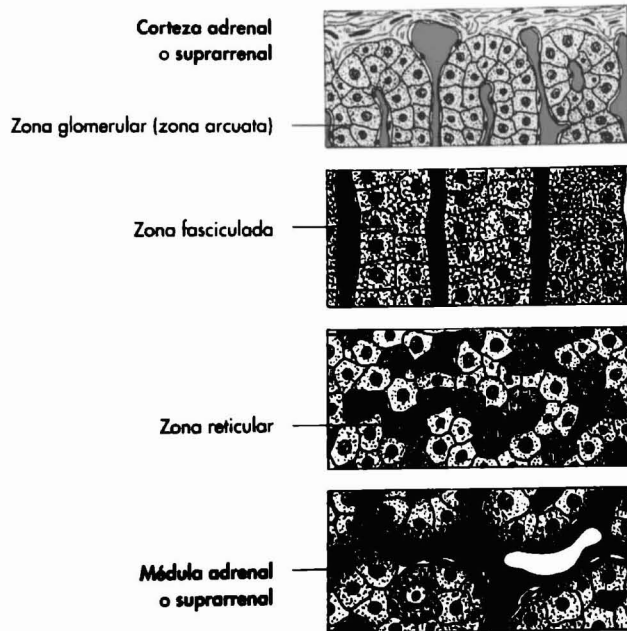
La corteza representa el 90% del volumen de la glándula y su medula el 10% restante (Moreno y col., 2011).

La corteza adrenal se divide en 3 partes que secretan distintos tipos de hormonas (Moreno y col., 2011) y se diferencian por la manera en que se encuentran dispuestas sus células. Todas ellas con contenido de lípidos en su citoplasma en mayor o menor medida (Cunningham, 2003): (Figuras 3 y 4)

1. Zona glomerulosa: posee células columnares dispuestas en cordones irregulares marcando una estructura poco definida (Moreno y col., 2011). Es la zona más externa, adyacente a la cápsula, y es la responsable de producir principalmente aldosterona (hormona mineralocorticoide) (Rijnberk y Kooistra, 2010).
2. Zona fascicular: es la capa de más extensión de la corteza, consiste en columnas de células grandes, poliédricas, con alto contenido en lípidos. Esta zona es responsable de producir los glucocorticoides (cortisol y corticosterona) y andrógenos (Rijnberk y Kooistra, 2010).
3. Zona reticulada: está formada por células dispuestas en columnas anastomosadas (Moreno y col., 2011). Estas células, llamadas células compactas, tienen menor contenido de lípidos que las de la zona fascicular y un citoplasma densamente granular. Aquí se producen hormonas androgénicas (esteroides sexuales) y glucocorticoides. (Rijnberk y Kooistra, 2010)



**Figura 3:** Corte histológico de médula adrenal. A) Médula; B) Zona reticulada; C) Zona fascicular; D) Zona glomerulosa; E) Cápsula. (Rijnberk y Kooistra, 2010)



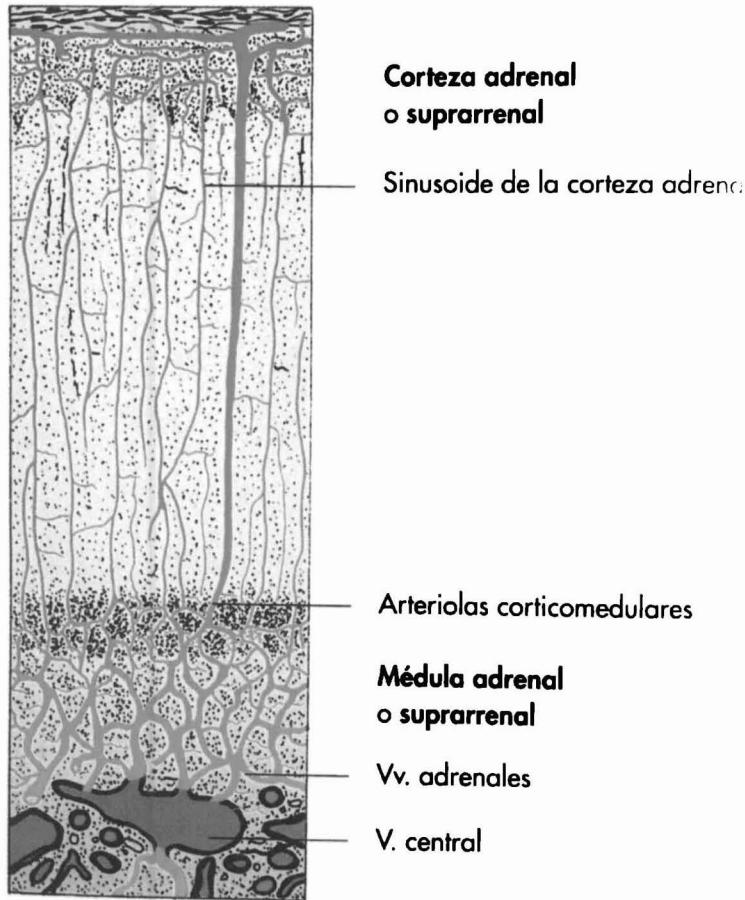
**Figura 4:** Representación esquemática de las zonas de la gl. adrenal incluyendo la médula. (König y Liebich, 2008)

La zona reticulada y la fascicular son las responsables de generar los glucocorticoides, siendo la segunda la de mayor producción (Rijnberk y Kooistra, 2010).

La médula es responsable de producir catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) (Cunningham, 2003).

La glándula adrenal derecha posee un polo craneal bilobulado, mientras que la izquierda posee un polo craneal unilobulado, ligeramente aplanado dorsoventralmente. Los polos caudales de ambas son simétricos entre si. (E. Pegani y col., 2016)

La vascularización de las adrenales está dada por varias arterias que se ramifican de las grandes arterias: la arteria renal, abdominal craneal, frénica caudal y aorta abdominal. De ellas se originan los capilares corticales que se introducen en la médula. Aquí se produce una estasis sanguínea por las grandes venas yuguladoras que corren hacia una vena central, de aquí la sangre venosa, que contiene las hormonas, alcanza la vena cava caudal para ser distribuida en el organismo (Figura 5). (König y Liebich, 2008)



**Figura 5:** Vascularización en el interior de la gl. adrenal. (König y Liebich, 2008)

La linfa de las glándulas adrenales drena hacia los ganglios linfáticos lumbares aórticos y su inervación es de forma autónoma (König y Liebich, 2008).



### 1.3. Fisiología de las glándulas adrenales

#### 1.3.1 Síntesis y transporte hormonal

El sustrato común para la producción de las hormonas corticoadrenales, es el colesterol que se encuentra almacenado (en forma de ésteres) en las gotas lipídicas del citoplasma de las células, como hemos mencionado con anterioridad (Moreno y col., 2011).

El primer paso de la síntesis de las hormonas esteroideas es la transformación del colesterol a pregnenolona (esteroide de 21 carbonos), a cargo de la enzima P450<sub>scc</sub>. Esto sucede dentro de la mitocondria, ya que el colesterol ha sido transportado desde la membrana externa hacia la interna de la mitocondria, por medio de la proteína StAR. (Moreno y col., 2011)

Tanto para la producción de cortisol como para la producción de aldosterona, se produce progesterona (P4) en un paso intermedio (Lavelle y Yoxall, 1984; Moreno y col., 2011).

Lo que permite que cada célula, de las distintas zonas de la corteza adrenal, produzca hormonas diferentes a partir de la pregnenolona, es la enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa/isomerasa tipo 2 (3 $\beta$ HSD2) y además las enzimas esteroideogénicas que se expresan en cada sector. (Rijnberk y Kooistra, 2010, Moreno y col., 2011)

- En la zona glomerulosa que sintetiza las hormonas necesarias para regular el balance hidroelectrolítico (los mineralocorticoides), está presente la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2) que cataliza las reacciones para la formación de dicha hormona.
- En la zona fasciculada contamos con la enzima 11-hidroxilasa (CYP11B1) para la síntesis de cortisol (glucocorticoide).
- En la zona reticular (la más interna) podemos encontrar la enzima 17 hidroxilasa/17,20 liasa (CYP17A1) para la producción de dehidroepiandrosterona (DHEA). (Moreno y col., 2011)

Por su naturaleza lipídica, estas hormonas atraviesan la membrana plasmática con facilidad y, por lo tanto, no son almacenadas en las células productoras. Entonces, son vertidas directamente a la sangre. Para poder ser transportadas en este medio acuoso hacia sus sitios diana, se unen a diferentes proteínas transportadoras: (Moreno y col., 2011)

- Cortisol:

- \* 75% se une a la transcortina (globulina de unión a corticosteroides).
- \* 15% se une a la albúmina
- \* 10% circula en forma libre.

- Aldosterona (con mayor hidrosolubilidad):

- \* 50% se une a la albúmina
- \* 10% se une a la transcortina
- \* 40% circula en forma libre.

(Cunningham, 2003)

Así es que las proteínas transportadoras ofician de reservorio de hormonas, y las fracciones que circulan de forma libre en la sangre, representan las hormonas fisiológicamente activas (Moreno y col., 2011). La fracción libre de cortisol difunde rápidamente a la saliva, y esta última presenta cantidades de colesterol libre similar a los niveles en sangre. Ello puede ser de utilidad clínica ya que el cortisol libre en saliva se puede medir, obteniendo así los niveles de concentración de dicha hormona sin tener que recurrir a métodos más invasivos. (Rijnberk y Kooistra, 2010)

Las proteínas de transporte también cumplen una función buffer, para evitar variaciones bruscas de los niveles de cortisol plasmático. Asimismo, evitan que las hormonas sean objeto de metabolización de manera precoz. (Rijnberk y Kooistra, 2010)

Las hormonas sexuales por otra parte circulan unidas a la globulina de unión a hormonas esteroideas sexuales (SHBG) y la globulina de unión a andrógenos (ABG) (Moreno y col., 2011).

### **1.3.2. Metabolización**

La vida media del cortisol es de 60 minutos y la de la aldosterona es de 20 minutos. (Cunningham, 2003)

Las hormonas esteroideas son metabolizadas en el hígado a glucorónidos o sulfatos, a través de lo que se consigue solubilizarlas para que luego sean eliminadas por la bilis o la orina (Moreno y col., 2011). Dicho esto, cabe destacar que un 1 al 2% del cortisol es eliminado de manera intacta por la orina. Esta última fracción (libre) puede ser medida para obtener un índice de la producción de cortisol. (Rijnberk y Kooistra, 2010)

### **1.3.3. Mecanismo de acción de las hormonas esteroideas adrenales**

Una vez que el glucocorticoide se une a su receptor, ubicado en el citoplasma celular, este se activa. Los esteroideas adrenales, entonces, modulan la expresión génica en las células efectoras generando una respuesta fisiológica a través de la modificación del fenotipo celular. (Moreno y col., 2011)

El receptor de aldosterona también es citoplasmático y tiene afinidad, asimismo, por los glucocorticoides, pero gracias a una enzima, la 11-beta-hidroxiesteroide hidrogenasa (11-beta HSD) que convierte el cortisol a cortisona, se evita que el cortisol ocupe el receptor de la aldosterona (Rijnberk y Kooistra, 2010). Dicha enzima se encuentra únicamente en las células que responden a las acciones de aldosterona (Moreno y col., 2011).

### 1.3.4. Efectos fisiológicos de los glucocorticoides (GC)

Existen células efectoras para los glucocorticoides en todos los órganos y tejidos. Los glucocorticoides ejercen efectos de diversos tipos:

- metabólicos
  - antiinflamatorios
  - función inmunológica
  - efectos mineralocorticoides
  - reproductivos
  - antiestrés, también llamado síndrome general de adaptación
- (Moreno y col., 2011)

A continuación, describiremos cada uno de ellos.

#### **Metabólicos:**

Regulan el metabolismo de los glúcidos, proteínas y lípidos:

#### **Glúcidos:**

Los GC tienen efecto hiperglucemiante, muy importante en carnívoros para la obtención de glucosa. Estimulan la gluconeogénesis hepática a partir de aminoácidos aminoglucogénicos y de lípidos. En esta gluconeogénesis, los principales proveedores de sustratos (aminoácidos y glicerol) son las proteínas y los lípidos. Los GC estimulan también la producción de glucógeno por parte del hígado. (Moreno y col., 2011)

Poseen un efecto anti insulina, imposibilitando la recaptación de glucosa en el músculo y tejido adiposo (Moreno y col., 2011). Esto último explicaría porqué un exceso sostenido de GC puede desembocar en una diabetes mellitus insulino resistente llamada diabetes esteroidea (Cunningham, 2003).

También son cruciales para que el glucagón (hormona pancreática) tenga su efecto gluconeogénico y la epinefrina su acción glucogenolítica (Moreno y col., 2011).

#### **Proteínas:**

Los GC estimulan el catabolismo de las proteínas para así aumentar la concentración de aminoácidos aminoglucogénicos y por lo tanto aumentar la cantidad de sustrato disponible para la gluconeogénesis (Moreno y col., 2011). Dichos aminoácidos son movilizados principalmente desde los músculos y los huesos. El miocardio y el sistema nervioso central escapan a este mecanismo. (Cunningham, 2003)

#### **Lípidos:**

En cuanto al metabolismo de los lípidos, los GC, estimulan la lipólisis para obtener glicerol a partir de triglicéridos. El glicerol también es crucial como sustrato para la gluconeogénesis y producción de ácidos grasos. Además, éstas hormonas redistribuyen la grasa corporal, acumulándola principalmente en la región abdominal. (Moreno y col., 2011)

#### **Efectos antiinflamatorios e inmunológicos:**

Los GC poseen un potente efecto antiinflamatorio, suprimiendo las sustancias que promueven la inflamación como las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Disminuyen la infiltración leucocitaria y la permeabilidad capilar en los tejidos. La

histamina es otra sustancia inhibida. Ante un aumento sostenido de la concentración de GC en sangre, se produce un efecto inmunosupresor como consecuencia. (Moreno y col., 2011)

**Efectos mineralocorticoides:**

Entre estos efectos podemos mencionar la excreción de  $K^+$  y la retención de  $Na^+$  tubular (renal) (Escudero y col., 2002). Inhiben a la vasopresina y aumentan la tasa de filtración glomerular (Rijnberk y Kooistra, 2010).

**Efectos sobre la reproducción:**

Los GC intervienen en la maduración pulmonar del feto, en la iniciación del parto y en la lactogénesis (Moreno y col., 2011).

**Efectos sobre el estrés:**

Los GC intervienen en el síndrome general de adaptación (Escudero y col., 2002). Esto es, la capacidad de adaptación por parte del organismo al estrés generado por el ambiente en que se encuentra y se reconocen tres fases: la fase de reacción, la de resistencia y la de agotamiento (Bértola, 2010).

Ante una situación de estrés, gracias a la estimulación del sistema nervioso simpático y la médula adrenal concomitantemente, actúan primeramente las catecolaminas (hormonas de la médula adrenal), liberando glucógeno hepático para la producción de glucosa, y así acceder a una fuente de energía inmediata para abastecer a los músculos frente a la eventual necesidad de huida. Las catecolaminas también favorecen la obtención de energía a partir de los lípidos. Existe un solapamiento en la acción de las catecolaminas y los glucocorticoides, pero éstos últimos mantienen de manera más prolongada sus efectos, para sostener en el tiempo (durante el período post traumático) los mecanismos desencadenados por las catecolaminas. (Yoxall y Lavalley, 1984)

**1.3.5. Efectos fisiológicos de los mineralocorticoides (MC)**

La principal función de la aldosterona es regular el balance hidroelectrolítico del medio extracelular. También interviene en la regulación de la presión arterial a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El principal tejido diana de esta hormona es el túbulo distal del riñón, pero también ejercen su efecto sobre las glándulas salivales y el colon distal. (Moreno y col., 2011)

En el túbulo distal renal los MC estimulan la reabsorción de  $Na^+$  por ende la reabsorción de agua por efecto osmótico y la secreción tubular de  $K^+$  (Escudero y col., 2002; Rijnberk y Kooistra, 2010). Esto lo logra a través de la codificación de los genes necesarios para la expresión de bombas  $Na^+K^+$  ATPasa y la expresión de canales de  $Na^+$  (Moreno y col., 2011).

### 1.3.6. Regulación de la función corticoadrenal

#### 1.3.6.1. Glucocorticoides:

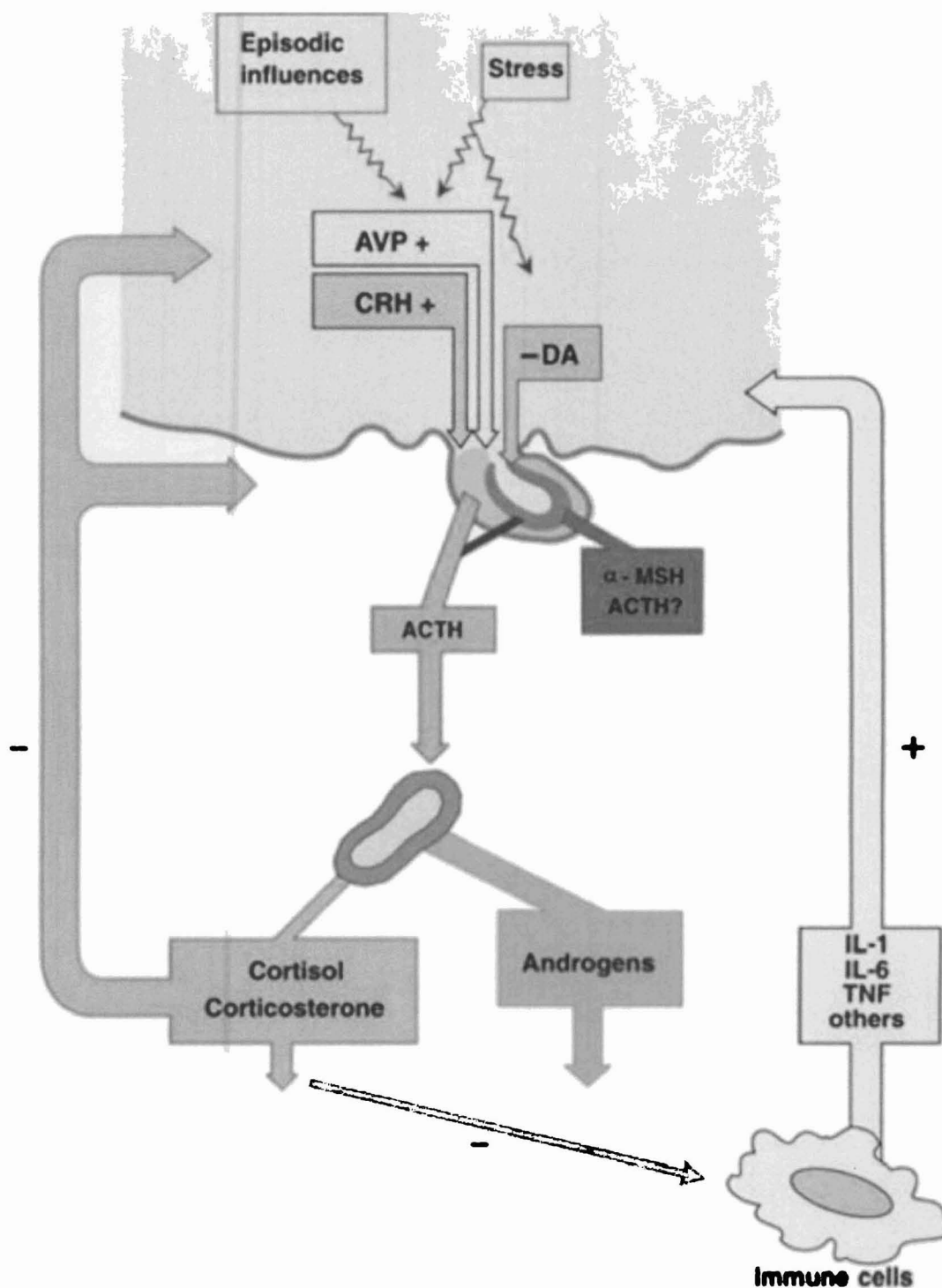
La regulación del cortisol (principal GC) está a cargo del eje hipotálamo-hipófisis adrenal, mediante un mecanismo de retroalimentación negativo o feedback negativo. Estímulos como la hipoglucemia, por ejemplo, estimulan a las células nerviosas del hipotálamo a secretar CRH. A su vez la CRH estimula a la adenohipófisis a secretar ACTH, ésta última será la encargada de estimular a las células de la zona fasciculada y reticular a producir glucocorticoides (cortisol, corticosterona). (Escudero y col., 2002)

La vasopresina (ADH) también ejerce un efecto estimulador (menos importante) sobre la hipófisis (tras su unión a receptores  $V_3$ ) para que esta última secrete ACTH (Feldman y col., 2015).

Cuando los niveles de cortisol alcanzan determinada concentración en sangre, el hipotálamo se ve inhibido de producir CRH (y ADH), por lo que consecuentemente se disminuye la secreción de ACTH y por ende la producción y secreción de GC. Niveles elevados de glucocorticoides también ejercen un efecto inhibitorio directo sobre las células corticotropas pituitarias (productoras de ACTH) (Figura 6). (Escudero y col., 2002, Feldman y col., 2015)

Rijnberk y Kooistra, 2010, reconocen cuatro mecanismos de control neuroendocrino:

- El episódico, que se refiere a un control positivo y negativo sobre secreción de ACTH, de carácter pulsátil, detectándose en el perro entre seis y doce pulsos cada 24 hs. Estos pulsos no tienen una correlación clara con las horas del día, por lo que no se puede afirmar que respondan a un ritmo circadiano como ha sido sugerido con anterioridad.
- Influenciado por el estrés. Este es más marcado y de respuesta más instantánea en el gato que en el perro.
- Mecanismo de feedback negativo que ya hemos descrito.
- Inducido por desafíos al sistema inmune. Se ha detectado que un tipo de citoquinas, las interleucinas 1 (IL-1) activan el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, especialmente a nivel del hipotálamo induciendo la secreción de CRH. Las IL-1, son tanto liberadas por macrófagos activados en la periferia como producidas a nivel cerebral. El antedicho mecanismo también responde al feedback negativo inducido por incrementos de GC circulantes. Cuando estos se ven elevados, se bloquea la capacidad de producción de citoquinas por parte de los macrófagos.



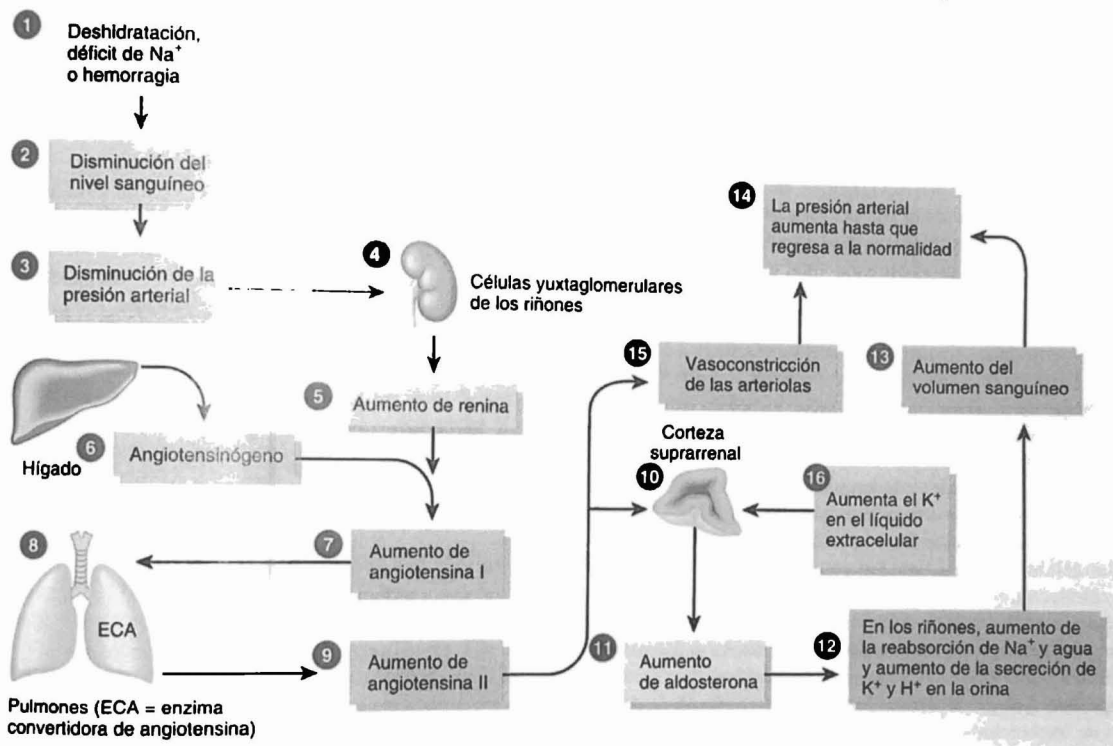
**Figura 6:** Esquema que representa la regulación de la secreción de hormonas GC y andrógenos. También se encuentra representada la inhibición dopaminérgica de la pars intermedia productora de ( $\alpha$ -MSH). (Rijnberk y Kooistra, 2010)

### 1.3.6.2. Mineralocorticoides:

La regulación de la secreción de la aldosterona obedece a las variaciones de las concentraciones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en el medio extracelular. El aumento y la disminución del  $\text{K}^+$  y  $\text{Na}^+$  respectivamente, estimulan la producción y secreción de aldosterona. La disminución del volumen extracelular y del flujo renal tienen el mismo efecto. (Escudero y col., 2002)

La disminución de la presión arterial, del volumen extracelular y el flujo renal, induce a que se libere una enzima llamada renina por parte de las células yuxtaglomerulares. Dicha enzima cataliza la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I, luego a través de la enzima convertidora de angiotensina, la angiotensina I se convierte en angiotensina II, ésta última es la encargada de estimular la secreción de aldosterona, tras unirse a las células ubicadas en la zona glomerulosa de la corteza adrenal (Figura 7) (Cunningham 2003; Rijnberk y Kooistra 2010). Dicha zona también posee receptores para la ACTH, por lo que esta hormona también estimula la secreción de mineralocorticoides (Moreno y col., 2011).

La secreción de MC se ve inhibida por el aumento de la concentración extracelular de  $\text{Na}^+$  y la disminución de la concentración extracelular de  $\text{K}^+$  (Cunningham, 2003), y por acción de la hormona atrial natriurética (Moreno y col., 2011). Esta última secretada por el miocardio como prohormona (péptido natriurético atrial) con la función de antagonizar el sistema renina-angiotensina-aldosterona (Nelson y Couto, 2014).



**Figura 7:** Representación esquemática del efecto y la regulación de los MC. (Derrickson y Tortora, 2007)

## 2. Hiperadrenocorticismo canino

### 2.1. Definición y tipos

El hiperadrenocorticismo (HAC) espontáneo, hipercortisolismo o síndrome de Cushing está caracterizado por un incremento crónico de los glucocorticoides circulantes (Carotenuto y col., 2019). Fue descrito por primera vez por el neurocirujano Harvey Cushing en 1932 (Sanders y col., 2018). El exceso de glucocorticoides es la causa de una combinación de alteraciones físicas y bioquímicas, que tienen un impacto negativo considerable sobre la calidad de vida del animal (Carotenuto y col., 2019).

Esta patología endocrina la podemos clasificar en 3 tipos según su patogenia:

- Pituitario dependiente o ACTH-dependiente (espontáneo)
  - Adrenocorticodependiente o ACTH-independiente (espontáneo)
  - Iatrogénico (no espontáneo)
- (Nelson y Couto, 2014)

Han sido descritas otras causas de hiperadrenocorticismo menos frecuentes:

- HAC ectópico (ACTH-dependiente) (Galac y col., 2005)
- Hipercortisolismo dependiente de la ingesta de alimentos (ACTH-independiente) (Galac y col., 2008)
- Hiperadrenocorticismo por exceso de producción de CRH (Feldman y col., 2015)
- HAC atípico u oculto (Griebsch, 2018<sup>a</sup>)

Como podemos apreciar, el hiperadrenocorticismo también lo podemos clasificar según si es ACTH dependiente o independiente, y según su espontaneidad. El HAC espontáneo es aquel que ocurre naturalmente, mientras que el no espontáneo es aquel que se produce por iatrogenia.

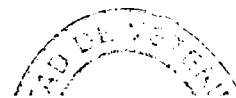
Al contrario de lo que sucede en el ser humano, el HAC es relativamente frecuente en perros (Carotenuto y col., 2019).

#### 2.1.1. Hiperadrenocorticismo pituitario (hipofisario) dependiente (PDH) o ACTH-dependiente

El hiperadrenocorticismo dependiente de la glándula pituitaria, también llamado enfermedad de Cushing, representa la causa más común de HAC, siendo el 80%-85% de los casos de este tipo (Feldman, 1995).

El 80% de las veces se debe a la presencia de un tumor funcional en la hipófisis, que secreta ACTH. Un adenoma en la adenohipófisis (pars distalis) es el hallazgo más frecuente (80%), seguido de adenoma en la pars intermedia y por último se encuentran los carcinomas hipofisarios funcionales. (Behrend y Melain, 2013)

En cuanto a las dimensiones de los tumores pituitarios, en el 50% de los perros son de menos de 3mm de diámetro, 30-40% de los individuos sin sintomatología nerviosa presentan tumores de 3-10mm de diámetro y 10-20% de los caninos tienen tumores





que exceden los 10mm de diámetro. Estos últimos tienen la capacidad de comprimir las estructuras adyacentes, causando signos neurológicos en los pacientes. (Nelson y Couto, 2014)

Los adenomas se clasifican en micro- y macroadenomas. Siendo los primeros de menos de 10mm de diámetro y los segundos más grandes que 10mm de diámetro (Behrend y Melain, 2013). Según Meij, (2001), esta clasificación es inútil en medicina veterinaria, ya que existen adenomas de <10mm que logran modificar el tamaño de la hipófisis, y por tanto no se pueden llamar microadenomas.

La secreción excesiva de ACTH por parte de estos tumores, causa una secreción exagerada de cortisol por parte de la corteza adrenal, con su concurrente hiperplasia bilateral. Esta última se debe a que el exceso de ACTH proveniente de la pituitaria incrementa la actividad en ambas cortezas adrenales por igual. (Nelson y Couto, 2014)

Debido a que el sistema normal de feedback negativo se ve perjudicado, las cantidades excesivas circulantes de cortisol no logran inhibir la secreción de ACTH (Nelson y Couto, 2014).

Podrían existir factores genéticos en la ocurrencia del hiperadrenocorticismos pituitario dependiente, ya que fue reportado en siete Dandie Dinmont Terriers emparentados (Behrend y Melain, 2013).

### **2.1.2. Hiperadrenocorticismos adrenodependiente (ADH) o ACTH-independiente**

El 15-20% de los casos de HAC se deben a tumores adrenales funcionales (TAF) (Griebsch, 2018<sup>a</sup>).

Los adenomas y carcinomas adrenocorticales ocurren con igual frecuencia. No existen diferencias en la presentación clínica o la bioquímica sanguínea que nos conduzca a sospechar de un tipo u otro de neoplasia. (Nelson y Couto, 2014)

Los carcinomas tienden a ser más grandes que los adenomas, los primeros también son más conocidos por invadir estructuras cercanas (vena frénica abdominal, cava caudal y riñón), y generar secundarismos neoplásicos (metástasis) en hígado y pulmones (Nelson y Couto, 2014).

Los adenomas generalmente miden entre 1cm y 6cm y son encapsulados. Los carcinomas están altamente vascularizados. (Feldman, 1995)

Los TAF se caracterizan por secretar cantidades excesivas de cortisol en forma autónoma, esto conduce a una supresión de la secreción de CRH y por consiguiente ACTH. Dicha supresión, conduce a una atrofia de la glándula adrenal contralateral (que no presenta neoplasia), y de todas las células normales remanentes de la corteza adrenal de la glándula portadora del tumor. (Griebsch, 2018<sup>a</sup>)

Los tumores adrenales bilaterales en caninos son raros (Nelson y Couto, 2014).

Cabe destacar que no todas las masas tumorales adrenales son causantes de HAC, como por ejemplo los feocromocitomas y los aldosteronomas. En caso de que se presenten los tumores bilaterales, estos son difíciles de distinguir de las hiperplasias adrenales macronodulares vía ultrasonografía. (Griebsch, 2018<sup>a</sup>)  
No está aún clara la patogenia de estas últimas hiperplasias (Nelson y Couto, 2014).

El 50% de las masas adrenales presentan calcificación parcial (Feldman, 1995).

La calcificación tumoral no es considerada un signo de malignidad. Por el contrario, sí son signos de malignidad, la presencia de masas altamente vascularizadas, de más de 2 cm de tamaño y/o la presencia de metástasis confirmada histopatológicamente. (Griebsch, 2018<sup>a</sup>)

Es raro encontrar neoplasias adrenales y pituitarias funcionales en un mismo paciente (Feldman, 1995).

### **2.1.3. Hiperadrenocorticismo iatrogénico**

La administración crónica o en altas dosis de glucocorticoides exógenos es capaz de producir signos clínicamente indistinguibles del HAC de causas espontáneas (Aiello y Moses, 2016). Las fuentes de dichos glucocorticoides exógenos generalmente son fármacos utilizados para tratar cuadros alérgicos, inflamatorios o inmunomediados. Gotas oftálmicas, óticas y otras presentaciones tópicas de medicamentos contenientes de glucocorticoides, también pueden inducir la aparición de signos clínicos compatibles con HAC iatrogénico, esto último siendo más frecuente en perros de menos de 10 kg de peso (Nelson y Couto, 2014).

### **2.1.4. Hiperadrenocorticismo por secreción ectópica de ACTH**

Causado por una secreción ectópica de ACTH a partir de tumor neuroendocrino abdominal (Galac y col., 2005).

El caso más representativo de esta patología lo padeció un canino macho entero de 8 años, raza Ovejero Alemán (Feldman y col., 2015).

En este ejemplar, dosis altas de dexametasona no lograron suprimir la secreción de cortisol. Fue evidenciada adrenomegalia bilateral por medio de ecografía abdominal y se detectaron concentraciones elevadas de ACTH<sub>e</sub> (ACTH ectópica), motivo que llevó a sospechar de HAC pituitario dependiente resistente a la dexametasona. Se realizó hipofisectomía sin obtener una mejoría clínica ni resultados histopatológicos compatibles con tumor hipofisario. A los 10 meses fue realizada una tomografía computada abdominal que reveló neoplasias en zona de páncreas y nódulos hepáticos. La histopatología de dichas masas reveló que se trataban de metástasis neuroendocrinas. Si bien la inmunohistoquímica del tumor arrojó resultados negativos para ACTH, la imposibilidad de tinción no descarta la posibilidad de producción ectópica de ACTH. (Galac y col., 2005; Feldman y col., 2015)

Otro caso de hiperadrenocorticismo por secreción ectópica de ACTH fue descrito en una perra castrada, mestiza, mediana (10,5kg), de 8 años. Se trató de un caso derivado a Argentina desde Uruguay. La ejemplar fue estudiada mediante tomografía computada (TC) donde se constató una hiperplasia de las glándulas adrenales sin

presencia de tumor, y las imágenes de la glándula pituitaria no demostraban ninguna anomalía. En la TC fue revelada una masa abdominal cerca de la glándula adrenal izquierda. Los resultados de laboratorio clínico eran compatibles con síndrome de Cushing. Los datos enumerados llevaron a la sospecha de que se trataba de un HAC por ACTH<sub>e</sub>. El tumor neuroendocrino responsable por la secreción ectópica de ACTH fue hallado en el mesenterio y extirpado quirúrgicamente. La inmunohistoquímica posterior de la masa extraída confirmó la sospecha. La perra evolucionó favorablemente luego del tratamiento. (Castillo y col., 2014)

#### **2.1.5. Hiperadrenocorticismo ACTH-independiente debido a hipercortisolemia dependiente de la ingesta de alimentos**

Este tipo de HAC fue descrito en un perro macho entero de 6 años, raza Vizsla. La patogenia de este tipo de HAC es similar a lo que sucede en el ser humano. Es causada por receptores adrenocorticales aberrantes funcionales, que sensibles a la estimulación por el polipéptido inhibitorio gástrico (GIP), inducen la producción de cortisona postprandial, generando signos clínicos compatibles con HAC. Las glándulas adrenales presentan una hiperplasia uniforme, hay un aumento postprandial en la ratio cortisol creatinina urinario y niveles bajos o indetectables de ACTH plasmático. El aumento de cortisol plasmático inhibido por un fármaco llamado octreotide (bloqueo de producción de GIP postprandial) y una buena respuesta a la administración de trilostano (inhibidor de la producción de cortisol) previo a la ingesta de alimento, sumado a lo previamente mencionado en este apartado, son todos argumentos para sospechar de este tipo de HAC. (Galac y col., 2008)

#### **2.1.6. Hiperadrenocorticismo por exceso de CRH**

Es causado por desórdenes hipotalámicos que inducen una hiperplasia hipofisaria con hiperplasia adrenocortical secundaria. Es de presentación muy rara en seres humanos y aún no ha sido reportado en perros o gatos. (Feldman y col., 2015)

#### **2.1.7. Hiperadrenocorticismo atípico**

En este tipo de hiperadrenocorticismo los individuos presentan signos clínicos, bioquímicos e imagenológicos compatibles con síndrome de Cushing, pero no arrojan resultados concluyentes ante ninguna prueba diagnóstica de laboratorio endocrinológico. Se debe a que aparentemente secretan cantidades excesivas de precursores de cortisol, responsables por los signos clínicos. La existencia de esta entidad etiológica hoy en día aún es objeto de controversia. (Griebsch, 2018<sup>a</sup>)

No profundizaremos más en éstas últimas cuatro causas excepcionales ya que excede los objetivos de este trabajo.

## **2.2. Hipoadrenocorticismo o enfermedad de Addison**

Definiremos rápidamente esta patología debido a que representa una complicación común de los tratamientos utilizados para el síndrome de Cushing.

La enfermedad de Addison está caracterizada por una deficiencia en GC y MC circulantes. Puede ser primario (de causa desconocida, autoinmune, destrucción de la corteza adrenal), o secundario (por ejemplo, iatrogénico por administración de glucocorticoides de manera prolongada). Los signos clínicos son más bien inespecíficos incluyendo: falta de la capacidad de adaptación ante situaciones de estrés, gastroenteritis, vómitos, anorexia, pérdida de la condición corporal, desequilibrios hidroelectrolíticos, bradicardia severa por hiperpotasemia, deshidratación progresiva con hemoconcentración, entre otros. (Aiello y Moses, 2016)

### **3. Incidencia del hiperadrenocorticismismo canino**

#### **3.1 Incidencia poblacional**

El hiperadrenocorticismismo es la tercera causa de enfermedades endocrinas caninas según los resultados de un estudio en una población de 210.874 perros en el Reino Unido (UK) teniendo una prevalencia de 0,28% (O'Neill y col., 2016). La primera causa de endocrinopatías sería el hipotiroidismo con una prevalencia de 0,87% (Dixon y col., 1999), y en segundo lugar encontraríamos la diabetes mellitus con un 0,34% de prevalencia (Mattin y col., 2014).

Un estudio epidemiológico realizado por Carotenuto y col. (2019) en Italia coincide con los datos de prevalencia para HAC: 0,2%. El N de dicho estudio fue de 21.281 caninos.

Un estudio realizado en los Estados Unidos de América (EUA), con una población de 70.574 perros, arrojó una prevalencia de HAC de 2,1%, representando un índice diez veces mayor que en el estudio realizado en UK. Los autores del estudio norteamericano estiman que esta diferencia se puede deber a que su estudio fue realizado en base a poblaciones caninas que asistían a hospitales veterinarios de referencia. (Hoffman y col., 2018)

Otros estudios indican que la incidencia de nuevos casos de hiperadrenocorticismismo en EUA es de 1 a 2 casos cada 1000 perros por año (Willeberg y Priester, 1982).

Según Gallelli y col. (2009), de 560 ejemplares con endocrinopatías, 129 (23%) presentaban hiperadrenocorticismismo en un hospital escuela de Argentina entre los años 2003 y 2008. De acuerdo con las estadísticas de dicho hospital, el 83% presentaba adenoma pituitario.

#### **3.2. Incidencia por sexo**

Diversos autores coinciden en que el hiperadrenocorticismismo es más prevalente en hembras que en machos. El riesgo de padecer esta enfermedad lo hallaron aumentado en los ejemplares hembras esterilizadas, no encontrando una correlación entre la castración y la presentación de HAC en machos. Asimismo, la prevalencia de HAC es más alta entre los ejemplares castrados. (Carotenuto y col., 2019, Hoffman y col., 2018, O'Neill y col., 2016, Gallelli y col., 2009)

Sin embargo, según Feldman y col., 2015, la sobrerrepresentación de las hembras en esta endocrinopatía aún no está del todo demostrada.

#### **3.3. Incidencia por edad**

La edad promedio de presentación del HAC es de 10 años (rango 4-16) para las hembras y de 9.5 años (rango 4-15) en el caso de los machos. No mostrando diferencia significativa entre sexos. (Gallelli y col., 2009)

La bibliografía describe entonces el HAC como una enfermedad de individuos de mediana a avanzada edad. También menciona que los casos de HAC por TAF son

más frecuentes en perros más viejos comparando con los casos causados por tumores hipofisarios. (Feldman y col., 2015)

### **3.4. Incidencia por raza**

Se ha descrito cierta predisposición racial para esta enfermedad. Los perros de raza poodle miniatura, bóxer, dachshund y diversas razas de terrier son los más representados (Carotenuto y col., 2019, Hoffman y col., 2018, O'Neill y col., 2016, Feldman y col., 2015).

Según otros estudios hay otras razas que también aparentan tener una predisposición elevada para HAC: razas del tipo pitbull, maltés, cavalier King Charles spaniel, shih tzu, boloñés (Carotenuto y col., 2019), setter irlandés y basset hound (Hoffman y col., 2018).

Según Nelson y Couto, 2014, el 75% de los casos de hiperadrenocorticismismo hipofisario pertenece a perros de talla pequeña (< 20kg.) y el 50% de perros con TAF pesan más de 20 kg.

### **3.5. Incidencia de comorbilidades**

En un estudio observaron que las comorbilidades no eran infrecuentes. Al momento de la muerte de los caninos (N=1519) hallaron:

- 10,5% diabetes mellitus
- 6,6% infecciones urinarias
- 2,8% urolitiasis
- 0,59% infecciones dermatológicas de etiología bacteriana o fúngica
- 0,59% hipertensión
- 1,6% mucocele en vesícula biliar
- 6,1% enfermedad tromboembólica

Concluyendo que los individuos con HAC tenían mayores posibilidades de padecer alguna de las antedichas enfermedades de forma concomitante, probablemente causadas por los efectos multisistémicos inducidos por el cortisol (Hoffman y col., 2018).

## **4. Signos Clínicos**

Los signos clínicos que esta patología genera son consecuencia de los niveles elevados de glucocorticoides circulantes que generan un desbalance químico y físico en el organismo, afectando la calidad de vida de los perros (Carotenuto y col., 2018).

Enumeraremos los signos clínicos más frecuentes del HAC y detallaremos brevemente el porqué de ellos.

### **4.1. Poliuria y polidipsia**

La polidipsia se define como una ingesta de agua mayor de 100 ml/kg/24 h, y la poliuria como una producción de orina mayor a 50 ml/kg/24 h (Nelson y Couto, 2014).

La poliuria es adjudicada a la inhibición que los glucocorticoides ejercen sobre la secreción de la vasopresina (ADH). (Rijnberk y Kooistra, 2010). La vasopresina u hormona antidiurética, estimula la retención de agua por parte de los riñones ante un aumento de la osmolalidad plasmática (Feldman y col., 2015).

Según Feldman y col. (2015), el mecanismo por el cual ocurre la poliuria aún no está del todo dilucidado. También puede estar relacionada a la polidipsia, es común que los propietarios expresen que el consumo de agua se ha duplicado hasta por diez veces.

Los perros generalmente comienzan a orinarse en el interior de las viviendas cuando antes no lo hacían (Feldman y col., 2015). Representa uno de los principales motivos de consulta (Nelson y Couto, 2014).

### **4.2. Polifagia**

El exceso de glucocorticoides parece modificar un sensor existente para detectar el estado de energía de las células (la proteína quinasa activada por AMP o AMPK). A nivel del hipotálamo esta modificación ejercida por parte del cortisol, aumenta la actividad de dicho sensor. Se sugiere que esto produce una mayor sensación de hambre y por ende el aumento de la ingesta. (Rijnberk y Kooistra, 2010)

Feldman y col. (2015), expresa que los perros pueden desarrollar conductas problemáticas, presentándose agresivos ante la presencia de comida, como mecanismo de defensa del recurso, comienzan a robar comida y a solicitar alimentos con insistencia a los dueños. También afirma que esto es un signo exclusivo en caninos ya que este deseo aumentado por comer no se ve en humanos o gatos afectados.

### **4.3. Obesidad**

Es típico que los perros afectados por HAC desarrollen obesidad localizada más bien en zona de tronco, dando la apariencia de abdomen pendular. Esta obesidad no es consecuencia de un incremento real del peso corporal, sino más bien se trata de la movilización de las grasas hacia la zona, una hepatomegalia consecuencia del acúmulo de lípidos en hígado, y una distensión de la vejiga urinaria dada la mayor

producción de orina, que sumadas todas a una debilidad de los músculos abdominales, dan una apariencia de perro obeso (Figura: 8). (Feldman y col., 2015)

Rijnberk y Kooistra (2010), proponen que la activación de AMPK (que también es reguladora del metabolismo lipídico) es específica de cada tejido, y que los GC inhiben la actividad de dicha enzima a nivel hepático y de tejido adiposo. Ello contribuiría al acúmulo de lípidos en hígado y abdomen, contribuyendo a su vez a la insulinoresistencia mencionada anteriormente.

#### **4.4. Debilidad muscular**

Debido a la inhibición de síntesis proteínica inducida por los GC, existe pérdida del tejido muscular lo que lleva a una debilidad de dicho tejido. Los perros desarrollan una debilidad muscular predominantemente en miembros posteriores, manifestando una marcha dificultosa y rígida. Se observa atrofia de las masas musculares de dicha zona (Rijnberk y Kooistra, 2010). Es frecuente observar que estos perros ya no cuentan con la capacidad normal de subir escaleras, vehículos o marchar durante periodos de tiempo prolongado (Feldman y col., 2015).

#### **4.5. Intolerancia al ejercicio**

La intolerancia al ejercicio está dada en parte por la debilidad muscular antedicha, pero también existe una dificultad respiratoria aparejada por el compromiso de músculos intercostales y diafragmático, y la compresión del sistema respiratorio a causa de la distensión de la cavidad abdominal. Esto se suma a un posible tromboembolismo a nivel pulmonar causada por una hipercoagulabilidad. Esto último posiblemente pueda estar causado por alteraciones que generan los GC sobre el mecanismo de coagulación, como por ejemplo el aumento de factores de la coagulación y la disminución de la antitrombina. (Rijnberk y Kooistra, 2010)

#### **4.6. Signos dermatológicos**

La síntesis proteica disminuida se ve reflejada en una disminución del grosor de las capas de la piel. Esto se puede manifestar en forma de piel apergaminada y traslúcida (que se ven con facilidad los vasos sanguíneos). La piel es propensa a lacerarse y hay un retraso en la capacidad de cicatrización. El endotelio capilar también se ve afectado por lo que puede manifestarse un aumento de la producción de hematomas ante golpes menores. (Feldman y col., 2015)

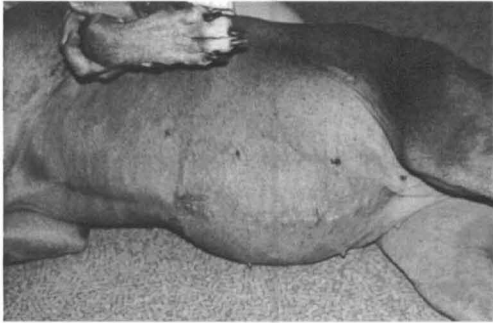
En un estudio fue descrito que, de 60 perros afectados por esta endocrinopatía, 48 presentaban alopecia, 34 piodermia, 26 hiperpigmentación, 15 prurito por calcinosis cutis, demodicosis, seborrea o piodermia, 7 presentaban piel delgada, 3 presentaban comedones y 1 presentaba calcinosis cutis (Figuras: 9, 10, 11, 12, 13) (White y col., 1989).

Debido al compromiso del sistema inmune generado por los GC, es frecuente que los ejemplares presenten demodicosis, razón por la que ante un caso de dicho tipo de acariasis en un perro adulto, se debe tener el HAC en cuenta como una posible causa subyacente. (Rijnberk y Kooistra, 2010)



La calcinosis cutis es un signo relativamente infrecuente, solo apareciendo en un 10% de los casos, pero altamente sugestiva de la presencia de HAC cuando es observada. Se cree que se puede deber a una desmineralización de la matriz ósea y el consiguiente depósito de acúmulos de calcio en la piel. (Rijnberk y Kooistra, 2010)

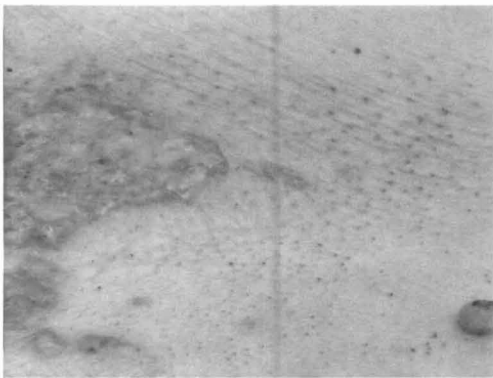
Los signos dermatológicos también son uno de los mayores motivadores para que los propietarios acudan a la consulta veterinaria, ya que son signos fácilmente observables por ellos. (Nelson y Couto, 2014)



**Figura 8:** Abdomen péndulo.<sup>1</sup>



**Figura 9:** Alopecia.



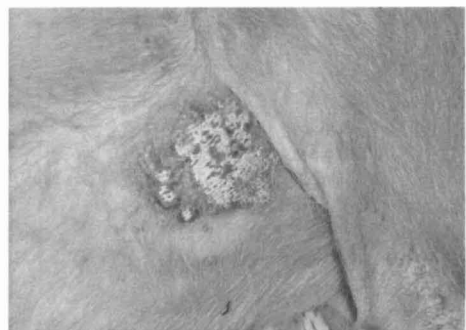
**Figura 10:** Comedones y calcinosis cutis en zona ventral.



**Figura 11:** Adelgazamiento de piel marcado, revelando los vasos sanguíneos subyacentes.



**Figura 12:** Alopecia con hiperpigmentación en región de cuello.<sup>2</sup>



**Figura 13:** Calcinosis cutis en zona axilar.

(<sup>1</sup>) Feldman y col., (2015); (<sup>2</sup>) Behrend, (2017)

#### **4.5. Signos neurológicos**

En caso de macroadenomas pituitarios puede ocurrir una compresión de estructuras encefálicas cercanas generando ataxia, incoordinación, cambios en el comportamiento, marcha en círculos entre otros (Nelson y Couto, 2014).

#### **4.6. Hipertensión**

Rijnberk y Kooistra (2010), proponen que esto se debe a que la cantidad excesiva de glucocorticoides circulantes sobrepasa la capacidad de metabolización de éstos, llevando a que se unan a receptores de mineralocorticoides. El 50-80% de los perros presentan este signo (Griebsch, 2018<sup>a</sup>).

#### **4.7. Otros signos clínicos**

Se ha descrito la existencia de atrofia testicular y anestro (Thompson, 2014), pero estos signos aparentemente carecen de importancia para los propietarios ya que la población canina más frecuentemente afectada es de mediana a avanzada edad, donde en general los perros ya no son incluidos dentro de actividades de cría o reproducción, o se encuentran castrados (Feldman y col., 2015).

Algunos carcinomas adrenocorticales son capaces de invadir los grandes vasos (vena cava caudal, frénica abdominal, o ambas), causando hemorragia retroperitoneal, dolor abdominal y anemia. Asimismo, por la misma invasión, puede ocurrir la formación de un trombo provocando parálisis en los miembros posteriores y/o ascitis. (Behrend y col., 2013)

Parálisis del nervio facial: ha sido planteada anecdóticamente, pero no hay estudios suficientes que confirme su correlación con HAC (Feldman y col., 2015).

Miotonía: se observa como una contracción muscular prolongada en el tiempo, principalmente en miembros posteriores, dando origen a una marcha rígida (Griebsch, 2018<sup>a</sup>).

Ante la presentación excepcional de síndrome de Cushing en perros jóvenes, se observa un retraso en el crecimiento y pobre desarrollo corporal (Feldman y col., 2015).

## 5. Diagnósticos diferenciales

Las principales patologías que debemos plantear dentro de los diferenciales son aquellas que cursen con poliuria-polidipsia (PU-PD) como sus signos principales. Las nombraremos y describiremos brevemente qué las distinguen con el hiperadrenocorticismismo canino.

- Diabetes mellitus tipo I: se caracteriza por presentar hiperglicemia y niveles reducidos de insulina.
- Diabetes mellitus tipo II: niveles altos de glucosa en sangre y normales o altos de insulina. No presenta leucograma de estrés. Puede ser una comorbilidad en casos de HAC.
- Diabetes insípida: los riñones pierden la capacidad de concentración de orina, aún ante la realización de la prueba de privación de agua.
- Insuficiencia renal crónica: la urea se presentará elevada.
- Piometra: presenta poliuria, polidipsia y leucograma de estrés al igual que el HAC. Pero esta enfermedad del aparato reproductor es frecuente que curse además con fiebre o hipertermia.
- Insuficiencia hepática: los niveles séricos de ALT y AST se encuentran muy por encima de los niveles normales.
- Polidipsia psicogénica: la micción está aumentada por consecuencia del aumento de la ingesta de agua.
- Hipotiroidismo: la obesidad que presenta el perro hipotiroideo es de tipo mórbido (en el HAC es localizada en zona de tronco y abdomen). No tendremos un leucograma de estrés.
- Hipercalcemia: se manifiesta con PU-PD y debilidad, pero además hay presencia de vómitos y anorexia.

(Thompson, 2014)

Rijnberk y col. (2011), propone un algoritmo para orientarnos en la causa de la PU-PD:

- Primeramente, es recomendado realizar un urianálisis para determinar la gravedad específica o densidad urinaria, en caso de que los riñones sean capaces de concentrar la orina, debe ser considerada la polidipsia primaria, el aumento de consumo de agua también puede ser debido a un cambio de dieta reciente. Una densidad urinaria alta también puede ser consecuencia de glucosuria.
- Ante insuficiencias hepáticas que cursen con encefalopatía podemos observar polidipsia, en este caso es útil tener en cuenta el enzimograma hepático. Es importante saber también que, en este caso, un metabolismo anormal de

aminoácidos puede conducir a una producción de neurotransmisores aberrantes que induzcan la producción de ACTH, por ende, cortisol.

- Los tumores paratiroideos son característicos por provocar hipercalcemia. Es de utilidad incluir un análisis para medir los niveles de calcio y fósforo en sangre a la hora de evaluar la causa de la PU-PD.
- Si los exámenes de laboratorio rutinarios no arrojan resultados concluyentes, el autor recomienda aplicar las pruebas de privación de agua modificada, valoración de vasopresina, entre otras.

Además, dentro de los diferenciales debemos tener en cuenta las patologías dermatológicas que cursen con alopecia, prurito, piodermia y comedones. También debemos considerar la demodicosis. Pero es importante recordar que todas estas pueden estar presentes y provocadas secundariamente por el propio síndrome de Cushing. (Feldman y col., 2015)

## **6. Diagnóstico**

### **6.1. Hallazgos clinicopatológicos**

#### **6.1.1. Hemograma**

El hemograma de los perros afectados por síndrome de Cushing generalmente refleja un leucograma de estrés (pudiendo ser incompleto), esto es: neutrofilia, monocitosis, linfopenia y eosinopenia, también se puede observar una leve eritrocitosis y trombocitosis.

Estos resultados son poco específicos de HAC ya que diversas otras patologías, o mismo el estrés, pueden presentar un mismo patrón en el hemograma. (Griebsch, 2018<sup>a</sup>)

#### **6.1.2. Enzimas hepáticas**

Es característico encontrar la fosfatasa alcalina sérica (FAS) elevada (Griebsch, 2018<sup>a</sup>). En los perros con HAC una isoenzima de la FAS es la responsable del 70 al 100% de la FAS detectada. El incremento de esta enzima no es específico de HAC ya que también puede encontrarse aumentada ante otras patologías (diabetes mellitus, hepatopatías, fármacos anticonvulsivantes) (Feldman, 1995). Casi cualquier desorden hepático es capaz de aumentar los valores de FAS (Thompson, 2014).

Los valores normales de FAS oscilan entre los 5-131 UI/L (Thompson, 2014), pudiendo elevarse, en perros con HAC, hasta más de 1000 UI/L, siendo motivo para sospechar de un síndrome de Cushing (Griebsch, 2018<sup>a</sup>).

Según Nelson y Couto (2014), no existe correlación entre los niveles detectados de FAS y la gravedad de la endocrinopatía. Incluso la FAS se puede encontrar normal en perros con HAC.

La enzima alanino aminotrasferasa (ALT), se presenta con un aumento leve a moderado pudiendo llegar a las 400 UI/L (Griebsch, 2018<sup>a</sup>). Valor de referencia 12-118 UI/L (Thompson, 2014).

Este incremento en ALT se debe a la degeneración hepática (necrosis y agrandamiento de hepatocitos), también es posible observar un aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) por el mismo motivo (Aiello y Moses, 2016).

#### **6.1.3. Colesterol**

En el 90% de los perros afectados se puede observar un incremento de colesterol sanguíneo, al igual que lipemia (Feldman, 1995). Esto se debe a la lipólisis inducida por los glucocorticoides (Aiello y Moses, 2016).

#### **6.1.4. Descenso de nitrógeno ureico en sangre (BUN)**

El descenso de este indicador es debido a una diuresis aumentada. Esto se puede observar en un 50% de los casos. (Griebsch, 2018<sup>a</sup>)

#### **6.1.5. Descenso de la gravedad específica urinaria/densidad**

Debido a la presencia de poliuria en la mayoría de los casos, se observa un descenso en la densidad urinaria, presentándose esta menor a 1020. Ante una prueba de privación de agua es de esperar que la densidad aumente, ya que la orina diluida no se debe a un compromiso de la funcionalidad renal. (Nelson y Couto, 2014)

#### **6.1.6. Infecciones urinarias, proteinuria y glucosuria**

Es frecuente que los perros hiperadrenales presenten infecciones urinarias concomitantemente. La patogénesis de esto se debe a la inmunodepresión inducida por altos niveles de cortisol circulante, acompañada a una hipostenuria ( $\leq 1015$ ). La disminución en la densidad urinaria y de la respuesta inmune genera un ambiente propicio para el desarrollo de patógenos. Es por esto por lo que está altamente aconsejado realizar cistocentesis, y posterior urocultivo, a todo perro sospechoso de padecer HAC. (Nelson y Couto, 2014). Ello se debe a que las infecciones urinarias no siempre son acompañadas de piuria (Aiello y Moses, 2016).

Las infecciones urinarias son observadas en aproximadamente el 50% de los perros hiperadrenales (Griebsch, 2018<sup>a</sup>).

Griebsch (2018<sup>a</sup>), adjudica la proteinuria a un proceso de esclerosis glomerular.

Es posible observar glucosuria en aquellos perros (menos del 10%) que presentan diabetes mellitus como comorbilidad (Rijnberk y Kooistra 2010, Griebsch, 2018<sup>a</sup>).

#### **6.1.7. Descenso en los niveles plasmáticos de hormona T4**

Según Rijnberk y Kooistra (2010), el descenso detectado de esta hormona se debe más bien a su transporte, distribución y metabolismo alterados, y no a un descenso real en su síntesis y secreción.

Los niveles de TSH generalmente se encuentran dentro de los valores normales o un tanto disminuidos (Griebsch, 2018<sup>a</sup>).

#### **6.1.8. Hiperglicemia**

Partiendo de la base que los glucocorticoides tienen una función primordialmente hiperglucemiante y, que además presentan un efecto anti insulina, es de esperar que los niveles de glucosa se encuentren aumentados, más aún si estamos ante una diabetes mellitus o una diabetes esteroidea sobre agregada (Behrend, 2017).

## **6.2. Métodos diagnósticos de HAC**

Cuando se nos presenta un canino, manifestando alguno de los signos clínicos descritos, y además presenta uno o varios de los hallazgos clinicopatológicos, estamos en condiciones de sospechar firmemente que nos encontramos ante un caso de hiperadrenocorticismos. Ello justifica una investigación más exhaustiva para dilucidar si se trata o no de esta endocrinopatía. (Behrend y col., 2013)

A continuación, describiremos las distintas pruebas de laboratorio y estudios de imagenología a las que podemos recurrir para confirmar o descartar nuestro diagnóstico.

### **6.2.1. Pruebas de cribaje o screening**

Las pruebas de cribaje o screening (del inglés) son utilizadas para confirmar o descartar el diagnóstico de HAC. Son inútiles por si solas (como prueba única) para realizar la diferenciación y confirmación de los distintos tipos de hiperadrenocorticismos. (Smiley y Peterson, 1993)

#### **a) Concentración de cortisol plasmático basal**

Basarse únicamente en la medición de la concentración basal plasmática de cortisol en un intento de diagnosticar HAC carece de valor. La concentración de cortisol ([cortisol]) plasmático fluctúa de un momento a otro por su característica secreción de tipo pulsátil. (Stockham y Scott, 2008)

Además, los signos clínicos de HAC pueden estar causados por secreciones pulsátiles exageradas en distintos momentos o bien, porque se mantienen concentraciones levemente elevadas de manera sostenida en el tiempo. Ni concentraciones altas ni bajas, confirman o descartan el síndrome de Cushing. Entonces, la medición de los niveles de cortisol en sangre solo adquiere valor diagnóstico cuando es aparejada con otras pruebas como la estimulación con dexametasona o ACTH. (Stockham y Scott, 2008).

Más adelante nos referiremos a éstas dos últimas pruebas.

Al obtener la concentración de cortisol en sangre o plasma, tendremos un valor constituido por la fracción libre de cortisol y la unida a proteínas de transporte. Por lo contrario, en saliva y orina solo se mide la fracción libre de cortisol. (Behrend y col., 2013)

En nuestro país, contamos con quimioluminiscencia para la medición de [cortisol] plasmático.

Behrend y col. (2013), recomiendan centrifugar la muestra de sangre lo más pronto posible post extracción, y luego refrigerarla o congelarla. Ello porque existe la posibilidad de cierta degradación del mencionado analito a temperatura ambiente.

### **b) Coeficiente/ratio cortisol-creatinina en orina (RCCO)**

Se trata de una prueba de cribaje de alta sensibilidad. Es de gran utilidad cuando se pretende diferenciar entre perros con o sin HAC. La efectividad disminuye cuando son puestos a prueba pacientes con enfermedad grave no adrenal, dado que ellos pueden tener elevados niveles de cortisol inducidos por el estrés, por ejemplo. Esto nos indica que es de baja especificidad y valor predictivo. Es por lo tanto, recomendable esperar que los pacientes con enfermedades no adrenales se recuperen de dicha(s) noxa(s), antes de emplear la prueba en cuestión. (Smiley y Peterson, 1993).

La creatinina es un soluto ideal para medir (y representar) la tasa de filtración glomerular (TFG), debido a que difunde libremente a través de la barrera de filtración sin depender de la reabsorción o secreción tubular renal. Por ende, es utilizada como valor corrector de la prueba. (Stockham y Scott, 2008)

Es decir, por ejemplo, que si tenemos niveles de cortisol bajos (expresados en nmol/L) y niveles de creatinina también bajos (expresados en mmol/L), sabremos que la TFG está reducida y por ende la excreción de cortisol por parte renal también estará disminuida. Lo que no implica que éste último se encuentre dentro de su rango de valores normales. (Stockham y Scott, 2008)

Es la ratio entre los valores de cortisol y creatinina lo que nos va a indicar si hay una producción (con secreción y excreción) de cortisol desmesurada. (Stockham y Scott, 2008)

Para la realización de esta prueba es importante realizar la colecta de orina en un ambiente al que el perro esté habituado y, en lo posible cuando hayan pasado 48 horas desde la última visita al consultorio veterinario, para evitar la influencia del estrés. Es recomendable que la muestra obtenida sea la primera de la mañana, ya que es la que representa más horas consecutivas de producción urinaria (y excreción de cortisol). Las recomendaciones antedichas, tienen el objetivo de aumentar la sensibilidad (99%) y especificidad (77%) de la prueba. (Behrend y col., 2013).

El cortisol en orina es medido utilizando radioinmunoensayo (Meij y Mol, 2008).

La bibliografía indica que valores de RCCO por arriba de  $10 \times 10^{-6}$ , son evidencia firme que podemos encontrarnos ante un caso de HAC (Meij y Mol, 2008).

Esta prueba no es de utilidad para dilucidar el origen del hiperadrenocorticismos (ACTH-dependiente o independiente) (Smiley y Peterson, 1993).

### **c) Prueba de supresión con dexametasona a dosis baja (SDDB)**

Se basa en la administración parenteral (I/M o I/V) de dosis bajas de dexametasona (0,01 mg/kg), con una medición de [cortisol] previa y dos después (a las 4 y 8 h post administración). (Stockham y Scott, 2008)

Utilizamos dexametasona ya que no interfiere en las medidas de [cortisol], es decir, no presenta reacción cruzada con los glucocorticoides endógenos.



En animales sanos, es de esperar que veamos una supresión de la [cortisol] ya que el eje hipotálamo-hipofisario adrenal (HHA), y su sistema de feedback negativo, se encuentran inalterados. Ello, porque ante condiciones normales, la dexametasona es capaz de suprimir la secreción de CRH, la de ACTH y por ende disminuye la producción de cortisol por parte de la corteza adrenal. La supresión ya es observable a las 4 horas luego de la prueba, continúa a las 8 horas y durante aproximadamente las 24 h posteriores a la administración de dexametasona. (Stockham y Scott, 2008)

En animales enfermos podemos obtener los siguientes resultados:

En perros con HAC ACTH-dependiente, podemos esperar que los niveles de [cortisol] disminuyan o no lo hagan. Puede ser observada una supresión a las 4 horas, pero esta no se mantiene hasta las 8 horas ya que se observa un nuevo aumento. Esto es altamente sugestivo de que estamos ante un PDH. Esto se debe a que sucede un "escape" de secreción de ACTH por parte del tumor hipofisario, que altera la integridad del eje HHA.

Por otra parte, si lo que está causando el HAC es un TAF, la dosis baja de dexametasona no tendrá efecto alguno sobre la [cortisol] en ninguna de las medidas (4 y 8 horas).

Perros que padecen enfermedades no adrenales graves o que están siendo tratados con determinadas drogas (ej. fenobarbital) no van a presentar una supresión adecuada de [cortisol].

En casos de secreción de ACTH<sub>e</sub> por tumores neuroendocrinos no vamos a visualizar disminución de los valores de [cortisol].  
(Stockham y Scott, 2008)

La sensibilidad de esta prueba se encuentra entre un 85 y 100% y la especificidad entre un 44 y 73% (Behrend y col., 2013).

Ha sido descrita la respuesta inversa a esta prueba, donde a las 4 h post estimulación se observa un aumento de [cortisol], pero luego, a las 8 h se da una disminución en dicha medida. Según la bibliografía, esto también sería altamente sugestivo de HAC por lo que se debería continuar estudiando a los pacientes. (Behrend y col., 2013)

#### **d) Prueba de estimulación con ACTH**

Para esta prueba, primeramente, se obtiene una muestra de sangre para medir los niveles de [cortisol] basales, luego se procede a administrar ACTH (sintética (I/V o I/M), porcina o bovina I/M), finalmente realizamos una nueva extracción sanguínea y mediremos la [cortisol] post estimulación con ACTH. La segunda muestra es obtenida a las 1 o 2 horas post administración de ACTH, dependiendo de si esta ha sido sintética o no, respectivamente.

En perros sanos, la inyección de ACTH inducirá un aumento dentro de los parámetros normales de [cortisol] (<17 µg/dL o 470 nmol/L)).

En perros con síndrome de Cushing, obtendremos un aumento exagerado de [cortisol], esto para un 60 - 80% de los perros con PDH y el 50% de los casos de TAF.

Esto es debido a que se sumarían las acciones de la ACTH exógena con la endógena, generando un incremento en la secreción de cortisol.

En aquellos caninos que se encuentran bajo terapia con fármacos glucocorticoides y Cushing iatrogénico, las variaciones de [cortisol] serán inapreciables, ya que frecuentemente hay atrofia de las cortezas adrenales.

Como criterio para calificar la respuesta ante la estimulación de ACTH se utilizan los valores de 18 - 22 µg/dL (500 - 610 nmol/L) de [cortisol] como referencia. (Stockham y Scott, 2008)

Si post prueba obtenemos valores mayores que los de referencia, podemos confirmar un HAC. Pero no estaremos en condiciones de determinar si es PDH o por TAF. (Reusch y Feldman, 1991)

Sensibilidad: 57 - 95% para todos los tipos de HAC espontáneos. En casos de TAF la sensibilidad se ve disminuida (57 - 63%), y para PDH el autor indica una sensibilidad de 80 - 83%. La especificidad se ubica entre un 59 - 93%. (Behrend y col., 2013)

En el pasado esta prueba era utilizada para diagnosticar el hiperadrenocorticismismo como tal. Hoy en día ya no se recomienda para tal fin, sino que es más utilizada para evaluar la capacidad de reserva de la corteza adrenal para producir hormonas esteroideas. Una de las aplicaciones es la evaluación de la respuesta al tratamiento con trilostano y mitotano. De este modo podremos ver si se está incurriendo en la provocación de un hipoadrenocorticismismo iatrogénico. (Galac, 2015)

### **6.2.2. Pruebas de diferenciación**

Son pruebas con el cometido de dilucidar el origen del HAC, es decir, si es pituitario dependiente o adrenodependiente. Algunas de las pruebas de cribaje mencionadas nos pueden dar un indicio del tipo de HAC en cuestión, pero ellas no son confirmatorias. Las pruebas de diferenciación descritas a continuación pretenden ser más precisas que las de screening. (Behrend y col., 2013)

#### **a) Prueba de supresión con dexametasona a dosis alta (SDDA)**

Esta prueba, como su nombre lo indica, es realizada utilizando dosis altas (0,1 mg/kg I/M o I/V) de dexametasona parenteral, a diferencia de la prueba SDDB. Los pasos de la prueba son los mismos que en la recientemente mencionada.

Cuando nos encontramos ante un TAF, la [cortisol] nunca se verá suprimida, ya que el TAF es de producción autónoma, independiente del eje HHA.

Si nos encontramos ante un PDH, el 80% de los perros presentarán una disminución de la [cortisol], ya que, las dosis altas de dexametasona logran suprimir al menos por un tiempo, la secreción de ACTH por parte del tumor hipofisario autónomo. En este caso nos encontraremos en condiciones de confirmar un PDH. De todas formas, cabe destacar, que en hasta un 25% de los casos de PDH, puede no observarse una disminución de [cortisol] ya que existen tumores pituitarios (los ubicados en la pars intermedia) resistentes a la dexametasona. En este último caso no será posible diferenciar entre PDH y TAF.

Las muestras de sangre serán tomadas previo a la administración de dexametasona, 4 y 8 h después.

Los criterios utilizados para determinar si hubo supresión de [cortisol] son los siguientes:

Si la [cortisol] resulta por encima de los valores de referencia, o bien, si son mayores que el 50% de los niveles basales de cortisol (tomados pre estimulación con dexametasona), podemos inferir que tenemos un PDH (al menos en el 75% de los casos).

(Stockham y Scott, 2008, Castillo y col., 2008, Behrend y col., 2013, Griebisch, 2018<sup>a</sup>)

### **b) Prueba de supresión con dexametasona combinada con RCCO**

Reiteramos que los niveles de síntesis y excreción de cortisol se ven reflejados en el RCCO, y para poder decir que la prueba es positiva, la ratio debe ser  $>10 \times 10^{-6}$  (Meij y Mol, 2008).

El protocolo lo podemos dividir groseramente en 3 pasos:

Paso 1: obtención de una ratio cortisol creatinina en orina previo a la administración de dexametasona vía oral. La orina es colectada durante dos mañanas consecutivas, ambas muestras se combinan y analizan para obtener el RCCO.

Paso 2: Luego, se procede a la administración de dexametasona por vía oral a razón de 0,1 mg/kg, en 3 instancias consecutivas, con un intervalo de 6 a 8 horas.

Paso 3: El resultado de la prueba se obtiene tras la valoración de RCCO en una tercera muestra de orina, colectada a la mañana siguiente del día que administramos el glucocorticoide oral. (Behrend y col., 2013)

Los criterios de interpretación de los resultados de la prueba dictan que una disminución del 50% del valor del paso 1, es altamente sugestivo de PDH. Una disminución menos marcada, es indicativa de TAF, pero también, en algunos casos, se puede adjudicar a un tumor pituitario resistente a la dexametasona. (Meij y Mol, 2008)

### **c) Concentración de ACTH endógena ([ACTH])**

Similar a lo que sucede en el caso de la determinación aislada de [cortisol], la valoración de los niveles plasmáticos de ACTH endógenos carecen de valor diagnóstico. Ello, porque frecuentemente se observa una superposición entre los valores considerados normales y los considerados patológicos. A esto se suma que, la naturaleza pulsátil de su secreción, también dificultan la obtención de un resultado que refleje cuales son los niveles basales en un período de tiempo dado. (Herrtage, 2004)

Otro aspecto que desalienta la realización de esta prueba, son los estrictos y extremos cuidados que requiere la manipulación de la muestra, esto se debe a que la ACTH es objeto de degradación sumamente rápida, a cargo de proteasas sanguíneas, si no son tomadas las precauciones necesarias (colecta de sangre en tubos fríos con cubierta de silicona, centrifugación y congelamiento inmediato) (Behrend y col., 2013).

Dicho esto, se puede afirmar que la [ACTH] es el indicador más fiable, por sobre todos, para determinar que tenemos un TAF. Si el valor se encuentra muy por debajo de los de referencia podemos confirmar la presencia de un tumor adrenal funcional, que suprime la secreción de ACTH por su exagerada síntesis de cortisol. (Behrend y col., 2013)

Los niveles normales de [ACTH] oscilan entre los 13 – 46 pg/ml (Herrtage, 2004).

Es pertinente destacar que todas las pruebas de laboratorio merecen que se tengan en cuenta una serie de consideraciones previas:

Ningún animal debe ser sometido a ningún tipo de prueba diagnóstica si se encuentra gravemente enfermo, ya que los resultados de las pruebas se verán alterados y no serán fiables.

Se deberá suspender cualquier tratamiento con glucocorticoides previo a la realización de las pruebas, por el mismo motivo expuesto en la consideración mencionada más arriba.

Asimismo, tratamientos con fenobarbital también son capaces de restar fiabilidad a los resultados, por lo que se debe intentar instaurar una terapia alternativa, antes de iniciar con la rutina diagnóstica.

(Behrend y col., 2013, Griebisch 2018<sup>a</sup>)

### **6.2.3. Imagenología**

Es inútil pretender diagnosticar cualquier tipo de HAC únicamente mediante herramientas de imagenología. Ellas deben ser consideradas como un método adicional y coadyuvante en el intento de diferenciar un HAC por PDH o TAF. El hecho de observar una glándula pituitaria o glándulas adrenales normales no es argumento suficiente para descartar ni PDH, ni TAF. (Behrend y col., 2013)

#### **a) Radiografía (Rx)**

En las imágenes obtenidas por este medio, usualmente realizando incidencias laterales o ventro-dorsales, se puede llegar a observar calcificación de diversos órganos, como por ejemplo la tráquea y los bronquios, o las mismas glándulas adrenales, incluso se puede distinguir la calcinosis cutis en los casos que la presenten. Los cálculos renales o vesicales por depósitos de calcio también pueden ser un hallazgo.

Es posible llegar a distinguir una hiperplasia adrenal dado el efecto masa que ejerce en la radiografía. También puede ser distinguible una hepatomegalia, y los órganos abdominales tienden a presentarse más nítidos, debido al contraste aumentado que generan los acúmulos de grasa en dicha cavidad.

Dicho esto, ninguna de las imágenes obtenidas es diagnóstica de HAC. (Feldman y col., 2015)

La radiografía adquiere importancia a la hora de evaluar el tratamiento al que vamos a someter al animal, ya que nos puede informar si hay metástasis (y su alcance) en otros órganos (Ramsey y Ristic, 2007).

### **b) Ultrasonografía/Ecografía**

La ecografía, es el método imagenológico de elección para realizar una evaluación de las glándulas adrenales. Es importante recordar la diferencia morfológica que existe entre ambas glándulas adrenales. La izquierda presenta una forma que recuerda a la de un maní con cáscara, con su polo craneal aplanado dorsoventralmente. La derecha tiene forma de "v" presentando una bilobulación un tanto alargada en su polo craneal. (Feldman y col., 2015) (Figura 14).

Pegani y col. (2016), realizaron un estudio para determinar la exactitud de las medidas obtenidas mediante ecografía (de las glándulas adrenales) comparadas con las obtenidas en la necropsia. Ellos confirmaron que el sitio más fiable para obtener las medidas y evaluar si existe hiperplasia o no, es el polo caudal de estos órganos.

Los polos craneales son de difícil acceso, más aún en perros grandes y/u obesos, y además cuentan con las diferencias anatómicas antedichas, lo que las hace difícilmente comparables entre sí. Adicionalmente, la presencia de gas en las asas intestinales y de grasa también pueden perjudicar la toma correcta de medidas en dicho sector de las glándulas. (Pegani y col., 2016)

La observación de glándulas uniformemente hiperplásicas, puede ser indicativo de PDH. La observación de nódulos o sectores irregulares en una glándula, atrofia de la corteza contralateral y rarefacción de la arquitectura tisular, son indicativos de tumor adrenal. No se puede distinguir con veracidad entre carcinoma y adenoma mediante ecografía (Feldman y col., 2015). La invasión de estructuras cercanas (por ejemplo, vena cava caudal), y un tamaño de más de 2 cm, son signos de malignidad (Griebsch, 2018).

Se ha establecido una medida límite de 7.4 mm, por encima la cual se puede sospechar firmemente de PDH si ambas glándulas adrenales lo superan en su polo caudal.

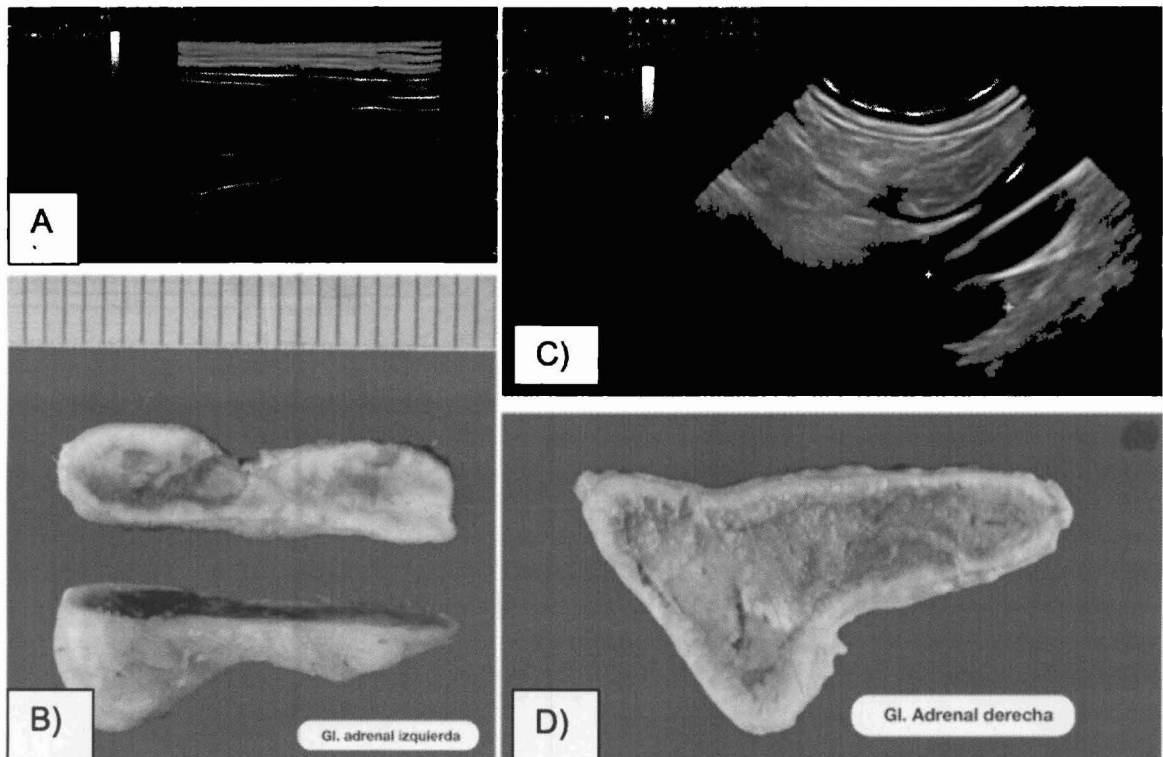
Es importante mencionar también que el hallazgo de glándulas adrenales agrandadas bilateralmente puede significar la presencia de tumores en ambos órganos. (Feldman y col., 2015)

A la hora de realizar la evaluación ecográfica de la estructura tisular glandular, comparar la ecogenicidad de las adrenales con la de los riñones puede ser de gran utilidad. En condiciones normales, la corteza de estos últimos presenta una ecogenicidad mayor. (Feldman y col., 2015)

En un estudio, se ha intentado establecer la utilidad de la ultrasonografía en el diagnóstico de HAC, a partir de la medida del grosor de la piel en la zona abdominal. Los investigadores concluyeron que a futuro es posible que esta sea una herramienta más dentro de las pruebas de screening, debido a que lograron evidenciar (con una sensibilidad del 76% y especificidad del 73%) una diferencia notoria entre el espesor

de la piel que presentan los perros sanos ( $1.03 \pm 0,25$  mm), comparados con los enfermos ( $0,74 \pm 0,26$  mm). (Heo y col., 2018)

Ha sido descrito el uso de la ecografía combinada con un medio de contraste (hexafluoruro de azufre). La técnica está basada en observar la velocidad y homogeneidad con la que se evidencia la vascularización de las adrenales. En perros normales este proceso es de inicio lento y homogéneo y el contraste desaparece de la misma manera. En los caninos enfermos con PDH se observa un efecto rápido, desordenado y disparejo del contraste sobre la vascularización de corteza y médula de ambas glándulas. (Bargellini y col., 2013)



**Figura 14:** Imagen ecográfica y corte sagital de glándula adrenal izquierda (A y B) y derecha (C y D). (Pegani y col., 2016)

### c) Resonancia magnética (RM) y tomografía computada (TC)

En animales que presentan signos neurológicos, puede ser de utilidad recurrir a la tomografía computada o resonancia magnética. Ellas nos permiten visualizar estructuras intracraneales, como la glándula pituitaria, para confirmar o descartar la presencia de grandes tumores que compriman estructuras adyacentes.

Que no se visualicen masas en la hipófisis no descarta la presencia de un tumor. Los microadenomas pueden no ser visibles. Las posibilidades de constatar la presencia de dicha neoplasia se ven aumentadas si realizamos una tomografía computada dinámica con contraste, donde se evidencia la compresión de la irrigación sanguínea en la localización del tumor, a esta técnica se le llama "flush pituitario". (Behrend y col., 2013)

Ha sido establecido un cálculo para evaluar el tamaño relativo de la hipófisis y poder determinar si se encuentra agrandada o no. Consiste en medir, vía imágenes

obtenidas por TC, la altura de la pituitaria (P) y dividirla por la superficie cerebral (C), entonces, si  $P/C \geq 0,31$ , estamos en condiciones de decir que tenemos un agrandamiento hipofisario. (Galac, 2015)

En nuestro país en el ámbito de la medicina veterinaria, aún no están disponibles los resonadores magnéticos ni los tomógrafos, por lo que los pacientes, de ser necesario, deben ser derivados a centros de referencia de la región.

#### **6.2.4. Pruebas disponibles en el laboratorio de técnicas nucleares de nuestra facultad**

De todas las pruebas de laboratorio nombradas en este trabajo, en nuestra casa de estudios se realizan:

- Determinación de [cortisol] basal
- Prueba de estimulación con ACTH (sintética)
- Medición de [ACTH] basal
- Prueba de supresión con dexametasona a dosis baja y alta
- Ratio cortisol-creatinina en orina
- Supresión con dexametasona combinada con RCCO

## 7. Tratamiento

El principal objetivo del tratamiento de la enfermedad es poder erradicar la causa. Para esto es importante conocerla y dependiendo de eso, podemos plantear tratamientos quirúrgicos y/o médicos. (Galac, 2015)

Los signos clínicos descritos de esta enfermedad contribuyen a que la no implementación de un tratamiento sea poco ética (Nagata y col., 2016).

### 7.1. Tratamientos médicos

#### 7.1.1. Trilostano

Es una droga que inhibe competitivamente la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa/isomerasa (3 $\beta$ -HSD), por lo tanto, inhibe un paso de la síntesis de todas las hormonas esteroideas (Ramsey, 2010). Por ende, la podemos clasificar como corticostática (Helm y col., 2011).

Dado este mecanismo de acción es una de las drogas de elección para el tratamiento de PDH, logrando que disminuyan los niveles circulantes de cortisol (y sus efectos nocivos). Esto último trae aparejado un incremento importante de la ACTH, en respuesta a la activación de la hipófisis por una pérdida del sistema de feedback negativo (Galac y col., 2015)

El trilostano no es útil en el tratamiento del tumor causante del PDH. Es importante tener este aspecto en cuenta, ya que algunos tumores continuarán creciendo y podrán potencialmente causar signos neurológicos en el futuro. (Sanders y col., 2018)

Los estudios realizados sobre la eficacia de esta droga demuestran que en pocas semanas se alcanza una remisión de la poliuria, polidipsia y polifagia. Los signos dermatológicos, por otra parte, demoran más en desaparecer (hasta 6 meses y en algunos casos no lo hacen por completo). Demostrando una mejora en la calidad de vida en comparación con los animales no tratados. Algunos estudios evidencian que el tiempo medio de sobrevida de pacientes recibiendo trilostano es de entre 549 y 930 días. (Nagata y col., 2016)

Es un fármaco relativamente seguro con pocos efectos adversos, siempre y cuando la dosis sea adecuadamente ajustada para cada paciente. Esto se logra a través de un cuidadoso monitoreo de los perros en tratamiento. Dicho monitoreo se basa principalmente en dos indicadores: los signos clínicos del paciente y las concentraciones de cortisol antes y después de una estimulación con ACTH, esta última dos horas post tratamiento con trilostano. (Sanders y col., 2018)

La bibliografía indica que el valor objetivo de [cortisol] post ACTH es de 40-120 nmol/l (1,4-4,3  $\mu$ m/dL), por lo que se debe realizar el ajuste de dosis en función a esto. Con la salvedad, de que si el valor post estimulación con ACTH cae entre los 4,3 - 7,2  $\mu$ g/dL, pero los signos clínicos remitieron, no se realiza ajuste de dosis. (Ramsey, 2010)



La dosis inicial de tratamiento con trilostano es de 1-2 mg/kg cada 24 h (SID) o 0,5-1 mg/kg cada 12 h (BID) vía oral. Perros de menor talla usualmente necesitarán dosis mayores que los más grandes. (Sanders y col., 2018)

Se estima que la acción farmacológica del trilostano tiene una duración de aproximadamente 12 horas, esto ha inspirado investigaciones para determinar si la administración BID sería más eficiente que SID. Se constató que, si bien había una mejoría algo más acelerada medicando cada 12 h, también se observó una mayor incidencia de efectos adversos, motivo por el cual no se pudo determinar que fuera más ventajosa que la administración cada 24 h (Augusto y col., 2012).

Por otro lado, Galac (2015), afirma que la dosificación BID es mejor tolerada y los efectos clínicos son mejores.

En ambas frecuencias de administración, los valores de [cortisol] post estimulación con ACTH, al final del estudio, eran similares. De todos modos, se pudo observar que, en ciertos perros, donde la administración SID no tuvo efecto, la conversión a una frecuencia BID tuvo efectos positivos. (Augusto y col., 2012)

En los casos que desarrollan efectos adversos, estos están dados por: vómitos, diarrea, signos de hipocortisolismo, y el más grave de todos, necrosis de las adrenales (Ramsey, 2010).

Un estudio (en ratas) sugiere con evidencias consistentes, que la necrosis de las glándulas adrenales no es causada por el trilostano, sino por el marcado aumento de ACTH inducido por la droga. Si bien el incremento de [ACTH] en PDH estimula una hiperplasia de las adrenales, se ha observado que dosis exageradas, provocan paradójicamente hemorragias, vacuolización y apoptosis de las células de dichos órganos (Burkhardt y col., 2011). Es posible que los signos de hipocortisolismo mencionados recientemente sean consecuencia de la necrosis descrita (Sanders y col., 2018). Dicha necrosis es considerada una emergencia y puede resultar fatal en los casos donde no es instaurada una terapia de soporte con GC, MC, fluidoterapia, antieméticos y analgésicos, de manera inmediata (Galac, 2015).

Ante la aparición de efectos adversos, se recomienda la suspensión inmediata del tratamiento, realizar la terapia de soporte mencionada, y retomar (cuando el animal se haya estabilizado) el tratamiento con trilostano al 50% de la dosis inicial (Galac, 2015).

La manipulación del trilostano es relativamente segura para los humanos, a diferencia de lo que sucede con el mitotano (que describiremos a continuación) (Ramsey, 2010).

### 7.1.2. Mitotano (o,p'-DDD)

Presenta una estructura muy similar al DDT y DDD (insecticidas) (Escudero, 2002). Su efecto radica en la destrucción casi selectiva de las células de las zonas reticular y fasciculada, es decir, posee acción citotóxica (Helm y col., 2011, Galac, 2015). Se cree que dicho mecanismo de acción se debe a un acúmulo citoplasmático de colesterol libre dado por la inhibición de la enzima esterol-o-aciltransferasa 1 (SOAT1), que es la encargada de convertir el colesterol en ésteres para su almacenamiento intracelular. Al suceder lo antedicho, se produce la apoptosis celular. (Sanders y col., 2018)

Esta droga es considerada de tipo adrencorticolítico, y antiguamente representaba la droga de elección para tratar el PDH habiendo sido sustituida por el trilostano. Hoy en día es la droga de elección para tratar los casos de ADH, en los casos donde la cirugía no representa una opción viable, ya que su acción a dosis altas, puede ejercer la destrucción del TAF. Dicho esto, se ha realizado un estudio donde no se evidenció diferencia en el tiempo de sobrevida de casos de ADH tratados con trilostano o mitotano. (Helm y col., 2011)

Existen dos protocolos ampliamente utilizados para el tratamiento con mitotano:

El primero es de tipo selectivo, donde el objetivo es la destrucción de las zonas reticular y fasciculada, utilizando dosis de 25 mg/kg BID durante 5 días vía oral (fase de inducción). Luego, cuando la [cortisol] se normaliza, se pasa a la etapa de mantenimiento, administrando la misma dosis (con posterior reducción) dos veces a la semana. (Çolakoglu y col., 2015)

El segundo es de tipo no selectivo, con el objetivo de inducir la destrucción total de las células tumorales (y por tanto de la corteza adrenal) (Galac, 2015). Se utilizan dosis de 50-75 mg/kg diarios durante cinco días (Sanders y col., 2018), o hasta que remitan los signos de poliuria, polidipsia y polifagia (Herrtage, 2003).

Es recomendable dividir la dosis en cuatro o cinco tomas diarias. A partir del tercer día de iniciado el tratamiento, debe instaurarse una terapia de sustitución de glucocorticoides, mineralocorticoides, y sal (BID). Posteriormente se reduce la frecuencia de administración de mitotano a días alternos durante 40 días, y las dosis de los componentes de la terapia sustitutiva se reducen a la mitad. La dosis de estos últimos solo se aumenta a la original, en caso de aparición de efectos adversos. La recidiva del HAC es una posibilidad, para prevenirla, el autor recomienda la administración de la dosis inicial de o,p'-DDD una vez por semana durante seis meses (incluso de por vida). (Sanders y col., 2018)

Los efectos adversos de este fármaco incluyen anorexia, debilidad, letargia y diarrea. De suceder, es imperativo suspender el tratamiento manteniendo la terapia sustitutiva. La falta en la suspensión del mitotano puede desembocar en una crisis hipoadrenocorticoidea fatal. (Sanders y col., 2018)

Para evaluar si la corteza ha sido destruida con éxito, se puede utilizar la prueba de RCCO. Es importante también monitorear los niveles de electrolitos en sangre para así poder ajustar la terapia sustitutiva con MC. (Sanders y col., 2018)

También se puede emplear la técnica de estimulación con ACTH para valorar el efecto del tratamiento con o,p'-DDD, que resulta útil en perros que no presentan poliuria, polidipsia o polifagia y por ende no son juzgables por la desaparición de dichos signos. (Herrtage y Ramsey, 2012)

El tiempo medio de supervivencia de los perros bajo tratamiento con mitotano por TAF es de 10 a 15,6 meses (Galac, 2015).

Por su acción citotóxica, el mitotano no debe ser utilizado en hogares donde haya mujeres embarazadas o niños (Helm y col., 2011, Sanders y col., 2018).

### **7.1.3. Ketoconazol (Ktz)**

Originalmente formulado para ejercer una acción antifúngica, se observó que el ketoconazol interfiere en la acción de las enzimas del grupo P450 (CYP11A1, CYP17, CYP11B1), inhibiendo de esta forma la síntesis de cortisol (Sanders y col., 2018).

La acción que el ketoconazol ejerce sobre las hormonas es reversible y dependiente de la dosis (Leal-Cerro y col., 2009).

El tratamiento se instaura a razón de 5 mg/kg BID durante 7 días, para luego incrementar la dosis a 10 mg/kg. Algunos pacientes requieren de hasta 15 mg/kg BID. A dicha dosis se arriesga la aparición de efectos adversos, como anorexia, ictericia, vómitos y diarrea. La disminución de la dosis o la administración de la medicación junto con las comidas puede ayudar reducir los efectos indeseados. (Rijnberk y Kooistra, 2010)

Al igual que para el mitotano, la respuesta al tratamiento se monitorea mediante la aplicación de la técnica de estimulación con ACTH (Herrtage y Ramsey, 2012).

La mayor desventaja de este tratamiento está dada por el hecho que el 25% de los pacientes no responden, y además comparándolo con el trilostano, los efectos adversos tienen mayor incidencia (Herrtage y Ramsey, 2012).

Es importante saber, que, en muchos países, es la única opción farmacológica legal disponible para el tratamiento de hiperadrenocorticismos adeno- y pituitariodependiente (Rijnberk y Kooistra, 2010).

### **7.1.4. Cabergolina (Cbg)**

Una hipótesis, plantea que el origen de ciertas hiperplasias corticotropas pituitarias (adenomas de la adenohipófisis) se deben a una sobre estimulación con CRH de parte del hipotálamo, o bien, por un levantamiento de la inhibición dopaminérgica, debida al deterioro (con la edad) de las neuronas y receptores dopaminérgicos, conduciendo a una elevada producción de ACTH hipofisaria dando como resultado el síndrome de Cushing (Castillo y col., 2008).

La cabergolina es un agonista dopaminérgico (D2). Los autores, realizaron un estudio en perros (n=63) para observar si administrando dicho fármaco (a razón de 0,07 mg/kg por semana dividido en tres dosis cada 48 h vía oral), se producía una reducción en

los signos clínicos del hiperadrenocorticismo. El grupo tratado con Cbg estaba finalmente constituido por 40 perros (de los cuales 23 fueron retirados del estudio por no demostrar respuesta a la cabergolina al cabo de dos a seis meses) y el control (tratado con Ktz) por 23. El tratamiento fue considerado exitoso si dentro de los primeros tres meses de tratamiento con cabergolina, se observaba una remisión de los signos clínicos (poliuria, polidipsia, aumento de densidad urinaria y disminución de al menos un 5% del peso corporal). (Castillo y col., 2008)

Se consideró como respuesta total al tratamiento, si además de la continua mejora de los signos clínicos, se evidenciaba una normalización de los valores de la bioquímica endocrinológica ([ACTH] y RCCO) y una reducción notoria de la hiperplasia pituitaria a la evaluación con RM (Castillo y col., 2008).

Los investigadores observaron que los perros que respondieron al tratamiento con Cbg (17 ejemplares / 42,5%) habían reducido su ingesta de agua (a menos de 100 ml/kg por día) y disminuido la frecuencia de micción (con aumento en densidad urinaria) antes de pasados los dos meses. Lo antedicho, también sucedió en los pacientes del grupo control. De las perras que se encontraban en anestro inducido por la enfermedad, el 55% volvió a ciclar, y en el 85% de los caninos que presentaban signos dermatológicos se obtuvo una remisión. Estos dos últimos cambios fueron observados en una menor cantidad de individuos del grupo tratado con Ktz. (Castillo y col., 2008)

El tiempo de sobrevida de los pacientes tratados con Cbg fue llamativamente más largo, llegando superar los cuatro años en 41% de los perros que respondieron al tratamiento (ninguna de las muertes fue por causas relacionadas al HAC, sino por factores asociados a una edad de más de 13 años), mientras que al cabo de los 3 años, todos los ejemplares del grupo control habían fallecido (el 50% entre el primer y segundo año de tratamiento). En todos los perros sobrevivientes del grupo Cbg se evidenció una normalización del tamaño de la pituitaria a los 4 años, a diferencia de lo que sucedió en el otro grupo. No se observaron recidivas de los signos clínicos en los perros tratados con cabergolina. Además, estos pacientes mantuvieron una evolución favorable de los valores de [ACTH] y RCCO, mientras que en el grupo control el primer indicador se vio elevado al cabo de 1 año. (Castillo y col., 2008)

Los efectos adversos observados fueron vómitos en el 90% de los pacientes tras la administración de la primera dosis de Cbg, a la segunda solo el 10% presentó emesis, y al cabo de la tercera ninguno (Castillo y col., 2008).

Resumiendo, los autores obtuvieron una mejor respuesta con menores efectos adversos en los perros con PDH tratados con cabergolina que los del grupo control, evidenciando una buena evolución en el 42,5% de los perros (Castillo y col., 2008).

En el Uruguay, se comercializa cabergolina de uso humano, disponible en presentaciones de 0,5 mg (Dostinex y Cabertrix) y 6 mg (Neurodop 6) por comprimido (González y col., 2019).

### 7.1.5. Ácido retinoico (AR) o isotretinoína

La proopiomelanocortina representa el precursor de la ACTH. Para que dicha molécula se transforme en ACTH son necesarios factores de transcripción como el AP-1 y el Nur77. El ácido retinoico (AR) inhibe la acción de los nombrados factores, evitando así la producción de ACTH, también detiene el desarrollo y crecimiento de los corticotropinomas (tumores pituitarios secretantes de ACTH). (Castillo y col., 2006, Sanders y col., 2018,)

En un estudio realizado con 42 perros (durante 180 días) se observaron resultados prometedores, donde los pacientes tratados con isotretinoína a 2 mg/kg/día vía oral (n=22), redujeron el valor del RCCO y [ACTH] de manera sostenida en el tiempo, comparados con los del grupo control tratados con Ktz a 20mg/kg/día (n=20). Los signos clínicos de HAC remitieron, y no se observaron efectos adversos a la dosis empleada de AR (salvo un caso de hiperqueratosis de almohadilla plantar). Asimismo, se pudo evidenciar vía RM, una reducción del corticotropinoma. Comparado con el grupo control el tiempo de sobrevida de los tratados con AR fue mayor, en el primero más del 50% de los animales murieron antes de finalizar el estudio a causa de factores relacionados al exceso de cortisol, en el segundo grupo el 50% de los ejemplares continuaba con vida (sin recidiva de signos clínicos de HAC) a los 540 días (aproximadamente un año post finalización del estudio), ninguno murió por complicaciones asociadas al síndrome de Cushing. (Castillo y col., 2006)

En nuestro país diversos laboratorios venden la isotretinoína/ácido retinoico de uso humano en presentaciones de 20 mg por cápsula (Roaccutan, Isotroin y Lissage 20). (González y col., 2019)

Lo difícil en estos casos es la manipulación y adaptación de la droga, a los distintos pesos que presentan nuestros pacientes.

### **7.1.6. Opciones terapéuticas en fase de estudio**

En esta sección describiremos opciones de terapias farmacológicas que podrían estar disponibles en un futuro si los estudios a las que están siendo sometidas demuestran su aplicabilidad en la clínica diaria.

#### **a) Antagonistas de receptor de ACTH**

En la actualidad se están realizando ensayos para tratar de encontrar análogos de la ACTH. Si se logra bloquear selectivamente los receptores de ACTH (que se encuentran en la corteza adrenal) empleando dichos análogos, se podría tratar eficazmente el HAC por PDH sin mayores efectos adversos. Los estudios hasta la fecha han sido poco alentadores. (Sanders y col., 2018)

#### **b) Acetato de abiraterona**

Se trata de un compuesto inhibidor de la enzima CYP17, la única que interviene exclusivamente en la síntesis de cortisol (pero no de otras hormonas). Estudios *in vitro* han demostrado resultados prometedores. (Sanders y col., 2018)

#### **c) Agonistas inversos del factor esteroideogénico 1 (SF-1)**

El SF-1 es un factor de transcripción de genes para las enzimas que intervienen en la síntesis de esteroides. A su vez la actividad de SF-1 es inducida por la ACTH. De esto se desprende que si tenemos altas concentraciones de ACTH, como en un PDH, tendremos una elevada actividad de SF-1 y por tanto una síntesis de cortisol incrementada. También ha sido descubierta una elevada actividad del ARNm de la SF-1 en tumores adrenales. Por lo tanto, se está investigando la posibilidad de implementar agonistas inversos de dicho factor. El autor expresa que sus estudios están arrojando resultados alentadores para una futura terapia tanto de PDH como de TAF. (Sanders y col., 2018)

#### **d) Inhibidores de la esterol-o-aciltransferasa 1 (SOAT1)**

Estos inhibidores se basan en un mecanismo de acción similar al descrito para el mitotano. El objetivo de las investigaciones es encontrar un compuesto que realice esta acción de manera selectiva, sin los efectos adversos que posee el o,p'-DDD. Hay líneas de investigación en marcha para la aplicación de estas sustancias en humanos. (Sanders y col., 2018)

El ATR-101, un inhibidor de la SOAT1, ha mostrado tener gran actividad en perros (particularmente), disminuyendo la producción de cortisol a nivel de corteza adrenal, y generando apoptosis y destrucción de las células de esta última (Kroiss y Fassnacht, 2016).

#### **e) Pasireotide**

Así como hemos mencionado anteriormente la acción inhibitoria de la dopamina sobre la glándula pituitaria, la somatostatina (SST) tiene efectos similares al unirse con sus receptores (SSTR). En los adenomas corticotropos caninos, el receptor de mayor

expresión es el de tipo 2 (SSTR2). El pasireotide es un análogo de la SST que se une a los SSTR de tipo 1, 2, 3 y 5. (Sanders y col., 2018)

Al ejercer (el pasireotide) una acción inhibitoria sobre la pituitaria (por su unión a los receptores), consigue una disminución en la [ACTH], RCCO, y tamaño del adenoma pituitario, evidenciando una evolución favorable de los signos clínicos de Cushing. (Castillo y col., 2010)

#### **f) Octreotide**

Al igual que el pasireotide, el octreotide es un análogo de la SST, pero específicamente de la 2. Se observó (in vitro) que el compuesto descrito en este apartado logra disminuir sustancialmente la producción exagerada de ACTH por parte de los adenomas corticotropos pituitarios, de manera más específica (en perros) que el pasireotide. (Sanders y col., 2018)

En el Uruguay se comercializa este fármaco en diferentes concentraciones inyectables para uso humano (González y col., 2019).

## **7.2. Tratamientos quirúrgicos**

### **7.2.1. Tratamiento quirúrgico para PDH**

Las opciones de tratamiento que describiremos en este apartado aún no se realizan en nuestro país, por lo que la información que brindaremos al respecto será intencionalmente breve.

#### **a) Hipofisectomía**

El tratamiento ideal para el PDH involucraría la remoción quirúrgica del adenoma secretante de ACTH. De esta forma se evita que el tumor continúe creciendo y comprima estructuras adyacentes causando signos neurológicos. Para la realización de dicha cirugía es importante poder ubicar la hipófisis con exactitud mediante TC. La gran limitante de este tipo de tratamiento es que se requiere de un equipo altamente especializado (neurocirujano, anestesistas entrenados, endocrinólogos, radiólogos e instrumental de micro- y neurocirugía, tomógrafo), aumentando los costos de tratamiento e imposibilitando que se pueda realizar fuera de centros de referencia. (Galac, 2015)

Antiguamente (fines S. XIX, principios de S. XX) se realizaron intentos de abordaje lateral a través de los huesos temporales del cráneo, lo que implicaba una manipulación excesiva del lóbulo temporal cerebral, conllevando una alta mortalidad de los pacientes. Posteriormente se comenzó a aplicar un abordaje transesfenoidal, obteniendo resultados más exitosos.

La técnica se basa en la ubicación, dentro de la cavidad oral, de las apófisis pterigoides (o procesos hamulares). Entre ambos se realiza una incisión sobre el paladar blando para exponer el hueso esfenoides. Luego, utilizando instrumental especializado, se realiza una perforación de dicho hueso, accediendo así a la hipófisis para su extracción.

El procedimiento es realizado, según el autor, bajo un protocolo anestésico que incluye: una premedicación (I/M) con fentanilo (0,015 mg/kg), droperidol (0,75 mg/kg) y atropina (0,5 mg/kg); una inducción con 5mg/kg de propofol (I/V); y post inserción del traqueotubo, se mantiene con isofluorano, óxido nítrico y oxígeno vía inhalatoria. Para la terapia analgésica utiliza sufentanilo (2,5 µg/kg/h) intraoperatorio por bomba de infusión continua intravenosa.

La profilaxis antibiótica es realizada con amoxicilina clavulánico 20 mg/kg TID, comenzando previo a la operación, y como agente de fluidoterapia ocupa ringer lactato (50 ml/kg).

El monitoreo durante la intervención implica electrocardiografía, capnografía y oximetría de pulso. (Meij, 2001)

En un estudio que involucró a 306 perros, se evidenció un tiempo medio de supervivencia de 781 días (rango 0-3808 días). De los 306 perros, en 256 se pudo confirmar remisión completa de la enfermedad, sin embargo 69 perros sufrieron una recidiva. El 9% de los caninos murió durante las primeras 4 semanas post intervención. (Sanders y col., 2018)

Las principales complicaciones de la cirugía son muerte perioperatoria, hemorragia, injuria hipotalámica, hipernatremia por deficiencia aguda de la vasopresina, diabetes



insípida central por deficiencia crónica de vasopresina y la falta de terapia de sustitución adecuada, hipotiroidismo, deficiencia de glucocorticoides, y queratoconjuntivitis seca debido a una posible lesión intraoperatoria del nervio pterigopalatino. (Meij, 2001, Galac, 2015)

Es importante destacar, que en los casos en los que se opta por una hipofisectomía, será imperativo realizar una terapia sustitutiva de por vida que incluye: glucocorticoides, tiroxina y análogos sintéticos de vasopresina (Sanders y col., 2018).

#### **b) Adrenalectomía bilateral**

Está descrita la adrenalectomía bilateral como tratamiento de PDH. Dicha cirugía no resuelve el aspecto tumoral de la pituitaria, más bien apunta a una anulación de la producción de corticoides por parte de las adrenales. En caso de hacerse, es necesaria la terapia de sustitución con mineralo- y glucocorticoides de por vida. (Herrtage 2012)

#### **b) Radioterapia y radiocirugía estereotáctica (SRS)**

Indicada para reducir tumores pituitarios que comprimen estructuras adyacentes. El tiempo (post tratamiento) que demora la remisión tumoral y de los signos clínicos, varía considerablemente de un paciente a otro. La principal diferencia entre ambas técnicas (la radioterapia y la cirugía estereotáctica) es la cantidad de sesiones que implica, y por ende la cantidad de inducciones anestésicas. La primera implica hasta doce intervenciones, la segunda se realiza en una sola sesión. Se han realizado ensayos en perros empleando la última técnica con resultados promisorios. (Sanders y col., 2018)

Las complicaciones que traen aparejadas este tipo de técnicas son hemorragias pituitarias y otitis media (Griebsch, 2018<sup>b</sup>).

## 7.2.2. Tratamiento quirúrgico para ADH por TAF

### a) Adrenalectomía

La adrenalectomía es el tratamiento de elección para el hiperadrenocorticismismo por TAF unilateral o bilateral (Sanders y col., 2018). Ello se debe a que a través de una cirugía exitosa no solo se logra la remoción del tumor, sino que también es curativa para el hiperadrenocorticismismo, siempre y cuando, no se produzcan recidivas y/o metástasis (Galac, 2015, Sanders y col., 2018).

Los abordajes quirúrgicos más frecuentemente utilizados son por línea media ventral (con incisión paracostal de ser necesaria), o únicamente paracostal. La primera presenta la ventaja de poder explorar con mejor visibilidad el resto de la cavidad abdominal en busca de anormalidades (metástasis, por ejemplo). Las desventajas son la mayor posibilidad de dehiscencia de la sutura con evisceración y la posibilidad de dañar el páncreas durante la manipulación. El abordaje paracostal permite un acceso más directo a la glándula a ser extirpada. Es importante recordar, que el acceso a las glándulas adrenales generalmente se encuentra obstaculizado por los grandes depósitos de grasa en la cavidad abdominal, propios del hiperadrenocorticismismo. (Scavelli, 2001, Galac, 2015)

Como técnica mínimamente invasiva, ha sido descrita la cirugía vía laparoscopia, considerada técnica de elección en medicina humana, pero aún no existen suficientes experiencias al respecto en caninos (Pöpl, 2008).

Describiremos con más detalle el abordaje por línea media ventral durante la presentación del caso clínico de esta tesis.

Cabe destacar, que es de suma importancia, realizar una evaluación minuciosa (en busca de metástasis u otras comorbilidades) del paciente, para determinar si es un buen candidato para realizarle una adrenalectomía (Sanders y col., 2018).

Algunos autores mencionan que la mortalidad perioperatoria es de aproximadamente 20% (Galac, 2015).

Por otra parte, un estudio retrospectivo afirma que dicha mortalidad es de tan solo el 6%. En el trabajo asocian negativamente el tamaño del tumor con el éxito de la cirugía y la sobrevida. También afirman que los tiempos quirúrgicos y anestésicos, la naturaleza histopatológica tumoral y la invasión por parte del tumor a la vena cava caudal, no poseen influencia en el resultado final de la cirugía. (Lang y col., 2011)

Dicho esto, Massari y col., (2011), asocian la presencia de invasión tumoral (y consecuentes trombos) de vasos circundantes, con menor éxito quirúrgico y tiempo de sobrevida.

En lo que respecta la sobrevida una vez superado el período post operatorio, algunos autores lo sitúan entre los diez y doce meses en promedio (Massari y col., 2011, Lang y col., 2011, Pacini y col., 2017). Mientras que Sanders y col., (2018) y Galac (2015), mencionan un tiempo de entre 778 - 953 días (26 a 31 meses).

Como podemos ver, el rango según la bibliografía es muy amplio.

Ha sido descrita la recurrencia (en el 12-30% de los casos) de hiperadrenocorticismismo de cinco a once meses post adrenalectomía unilateral, debido a una hipertrofia compensatoria de la glándula contralateral remanente. Dicha reaparición del síndrome

de Cushing también puede estar asociada a secundarismos tumorales (metástasis) (Pacini y col., 2017, Sanders y col., 2018).

Los tumores adrenales tienden a ser altamente friables, corriendo el riesgo de la ruptura accidental de aquellos durante la intervención (Galac, 2015), pero según Sanders y col. (2018), esto no necesariamente genera recidivas neoplásicas.

Las complicaciones más frecuentes de la adrenalectomía incluyen: hipotensión, taquicardia, hemorragia severa y muerte perioperatoria (Sanders y col., 2018). Según Griebisch (2018<sup>b</sup>), a dichas complicaciones se suman: pancreatitis, tromboembolismo pulmonar, neumonía, lesión renal aguda, coagulación intravascular diseminada e hipoadrenocorticismos.

Es frecuente que se manifieste un déficit en la cicatrización de la herida quirúrgica, típico de los pacientes hiperadrenales (Pacini y col., 2017).

Un estudio retrospectivo realizado en humanos concluye que es posible disminuir la incidencia de tromboembolismo mediante la administración de un anticoagulante (heparina) postoperatorio (subcutáneo) (Boscaro y col., 2002). Por ello, se considera de potencial utilidad este tratamiento anticoagulante profiláctico en perros, aunque (según el autor) no hay estudios que lo demuestren (Jiménez y col., 2008).

Es importante tener en cuenta la necesidad de realizar una terapia de sustitución de glucocorticoides (hidrocortisona, dexametasona o prednisona) a la hora de realizar la adrenalectomía, ya que posiblemente la glándula contralateral se encuentre atrofiada y no se encuentre secretando cortisol. Dicha terapia debe ser iniciada antes de la cirugía y mantenida durante un período de tiempo después (variable según el autor), reduciendo la dosis y frecuencia del GC gradualmente, para así inducir una recuperación funcional del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. (Scavelli, 2001, Galac, 2015)

Las adrenalectomías deben ser realizadas únicamente en centros de referencia con personal altamente calificado, dado el alto grado de dificultad y los riesgos que implican (Herrtage, 2003, Griebisch 2018<sup>b</sup>).

Hoy en día, este tipo de cirugía representa una opción viable para tratar el síndrome de Cushing (adrenodependiente) en el Uruguay.

## II. CASO CLÍNICO “GUADALUPE”

### Objetivos

#### Objetivos generales

1. Describir la patología de hiperadrenocorticismo canino
2. Plantear las opciones de tratamiento existentes en nuestro país y el mundo.

#### Objetivos particulares

1. Describir un caso clínico tratado quirúrgicamente.
2. Discutir los resultados obtenidos en dicho caso clínico.

## **Materiales y Métodos**

El 15 de noviembre de 2015, es llevado por sus propietarios a una clínica veterinaria de Montevideo, un canino (*Canis lupus familiaris*) hembra castrada de nombre Guadalupe, cruza, de 12 años y con un peso de 25 kg (ver anexo foto 1).

El motivo de la consulta de los propietarios era que su perra había comenzado recientemente con el hábito de orinar en el interior del apartamento en el que vivían. Durante la instancia también se pudo observar que la paciente presentaba cierto grado de obesidad abdominal, junto con una discreta atrofia de los músculos de los miembros posteriores. Tras constatar a través del cuestionario, que se trataba de un caso de poliuria - polidipsia, se inició la investigación de la causa (ver anexo foto 2 y 3).

Como prueba de cribaje inicial, para descartar causas renales (responsables por la poliuria-polidipsia), se indicó analizar una muestra de sangre para determinar los niveles de urea y creatinina. Esta última arrojó un resultado dentro de los valores de referencia normales (ver anexo tabla 1). El análisis fue realizado en un laboratorio veterinario privado el 17 de noviembre de 2015. Los propietarios decidieron no realizar más exámenes con la esperanza de que los signos remitieran de forma espontánea. La mencionada atrofia muscular y obesidad fueron adjudicados, de momento, a un estilo de vida sedentario y edad avanzada, combinados con malos hábitos alimenticios.

En febrero del año siguiente (el día 25 aproximadamente), consultan en una segunda veterinaria, expresando que la situación (de poliuria - polidipsia) se mantuvo. Allí indican proceder con la investigación de la causa subyacente, enviando muestras de sangre a laboratorio para la realización de funcional y enzimograma hepático, un análisis de orina de rutina, hemograma, niveles de glicemia, urea y creatinina nuevamente.

A principios de marzo, regresa a consulta acompañada de dicha serie de análisis, y al revisar los resultados, se observa un notorio aumento (11 veces el valor de referencia normal) de la fosfatasa alcalina sérica (FAS), un moderado incremento de la alanina aminotransferasa (ALT) e hipercolesterolemia. El hemograma arrojó una neutrofilia, con discreta desviación a la izquierda. La densidad urinaria se encontraba en 1015, con evidencia de células epiteliales y escasos leucocitos en orina. La glicemia, urea y creatinina presentaron valores normales (ver anexo: tablas 2, 3, 4 y 5).

A la vista de los resultados se sugirió la realización de una ecografía abdominal para visualizar las estructuras internas. Allí se pudo observar: nódulos en hígado, un quiste en riñón izquierdo, discreta cantidad de barro biliar en la vesícula, y finalmente, lo que más llamó la atención, una neoformación de 4,47 x 4,45 cm en glándula adrenal izquierda (ver anexo imágenes 1, 2, 3 y 4).

Ante este panorama de análisis, signos clínicos e imágenes ultrasonográficas, se levantó la sospecha que podría tratarse de un caso de hiperadrenocorticismismo causado por un tumor adrenal funcional (TAF).

El próximo paso de la rutina diagnóstica (el 9 de marzo) fue la realización de una prueba de cribaje para confirmar o descartar un hiperadrenocorticismismo. Para ello se indicó un ensayo de ratio cortisol/creatinina en orina (RCCO), donde se evidenciaron valores muy por encima de los de referencia (ver anexo: tabla 6).

Para continuar la investigación, la paciente es sometida al test de supresión con dexametasona oral combinada con RCCO, obteniendo solo una discreta disminución del valor, confirmando el diagnóstico de hiperadrenocorticismismo por tumor adrenal funcional (TAF) (ver anexo: tabla 7).

Habiendo alcanzado el diagnóstico definitivo, se decidió en conjunto con los propietarios, con la intención de tratar la enfermedad, la extirpación quirúrgica de la masa tumoral.

El 7 de abril de 2016, fue realizada la cirugía en una clínica veterinaria particular de Montevideo, utilizando el abordaje por línea media. Acorde con la técnica quirúrgica descrita en la bibliografía consultada para tal fin (Scavelli, 2001).

Al tratarse de una perra de edad avanzada y de naturaleza muy tranquila, no se utilizaron drogas tranquilizantes ni sedantes como parte del protocolo de premedicación anestésica. Se colocó un catéter de teflón (18 G) en la vena cefálica derecha, estableciendo así una vía intravenosa por la que se administró suero fisiológico durante todo el procedimiento. La inducción se realizó con propofol (IV) a dosis de 6 mg/kg. Se colocó un traqueotubo una vez alcanzado el plano anestésico adecuado para ello. A través de dicho tubo se mantuvo la anestesia quirúrgica empleando gas isofluorano y oxígeno, cuya saturación en sangre se monitoreó empleando un oxímetro de pulso colocado en la lengua del animal (ver anexo foto 4).

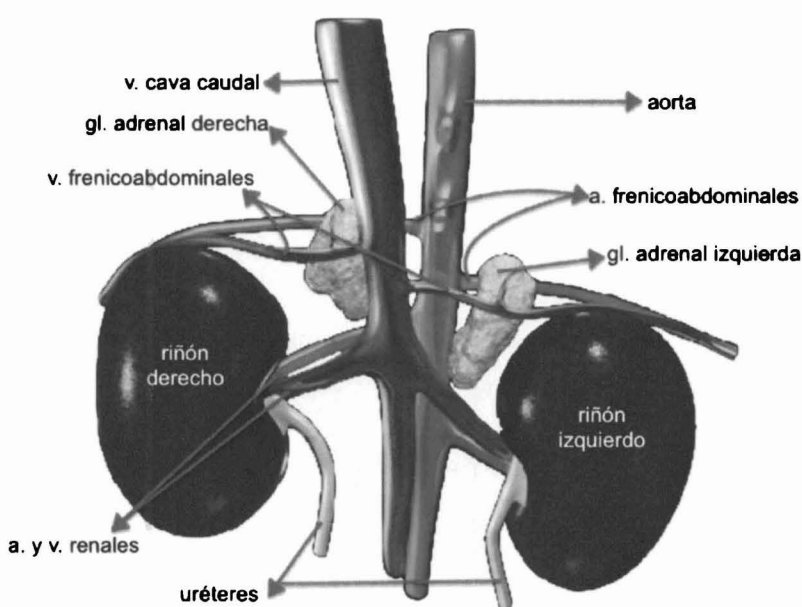
El procedimiento quirúrgico fue llevado a cabo de acuerdo con la siguiente técnica quirúrgica:

Primeramente, se realizó una incisión por línea media ventral desde el xifoides hasta el ombligo, atravesando piel, subcutáneo y la línea alba, hasta llegar a la cavidad abdominal.

Con el objetivo de facilitar el acceso a la glándula adrenal izquierda se extrajo porción de intestino delgado, bazo, y abundante tejido adiposo.

Una vez identificado el riñón izquierdo se procedió al reconocimiento de la adrenal y la masa tumoral, que se aislaron mediante la colocación de gases y torundas dentro de la cavidad.

Fueron ligadas la arteria y vena frenicoabdominal, utilizando hilo de sutura "Vicryl" 3-0, con la precaución de no confundirlas con la vena y arteria renales (Figura 15). El mismo hilo se empleó para ligar cualquier otra hemorragia menor durante la cirugía.



**Figura 15:** Anatomía topográfica de las gl. adrenales, vista ventral. (Science in 3D, 2012)

A continuación, se procedió a la resección de la glándula adrenal junto con el tumor, ocupando tanto la técnica de disección roma como incisiva. Durante el procedimiento hubo ruptura accidental de dichas estructuras debido a su friabilidad.

Posteriormente se reintrodujeron bazo, meso e intestino delgado (previamente exteriorizados) en la cavidad correspondiente, y se procedió al cierre de la pared abdominal (línea media), empleando para ello hilo polifilamento reabsorbible "Vicryl" 0 con un patrón de sutura en "X" de espesor completo.

La piel se aproximó y suturó con puntos simples separados, utilizando hilo de nylon 2-0 (no reabsorbible) (ver anexo fotos 5 a 9).

Se conservó un fragmento del tumor extirpado en formol para posterior histopatología (ver anexo foto 10).

La intervención quirúrgica tuvo una duración de aproximadamente 1,5 horas, sin la presencia de complicaciones.

La recuperación de la anestesia ocurrió de los parámetros normales.

La analgesia fue lograda por medio del uso de ácido tolfenámico (4 mg/kg I/M) y tramadol (2 mg/kg I/V), administrados al iniciar la cirugía.

El agente antimicrobiano profiláctico fue amoxicilina clavulánico a dosis de 22 mg/kg vía oral BID durante 10 días, las primeras dos dosis se administraron vía I/M, siendo el principio activo de ellas únicamente amoxicilina (por ausencia de amoxicilina-clavulánico inyectable en plaza).

Para evitar una posible crisis hipoadrenocorticoidea, fue administrada hidrocortisona (de uso humano) a razón de 5 mg/kg I/V, una hora antes de la inducción anestésica y en el instante de culminar la intervención quirúrgica. Posteriormente se mantuvo la terapia de sustitución de glucocorticoides empleando dexametasona a razón de 0,1 mg/kg S/C. La paciente permaneció en canil de internación durante las siguientes 48 horas tras finalizada la intervención.

En el domicilio Guadalupe continuó siendo tratada con dexametasona (Corodex de uso humano) a una dosis de 0,1 mg/kg por día hasta cumplir los cinco días. Luego fue disminuida la dosis a 0,05 mg/kg SID por dos días más, para posteriormente espaciar su frecuencia a cada 48 horas, culminando la terapia de sustitución al décimo día. Una vez finalizada esta terapia no fue necesaria la implementación de nuevas terapias con glucocorticoides por nunca manifestar una crisis addisoniana.



## Resultados

El post operatorio de Guadalupe transcurrió sin mayores complicaciones. No hubo indicios de posible crisis hipoadrenocorticoidea, ni en la clínica, ni en el domicilio.

Para estudiar los efectos que tuvo la cirugía sobre la paciente, al mes se realiza un nuevo funcional hepático y hemograma. En el primero se evidenció una clara disminución tanto de la FAS como de la ALT, pero aún no se encontraron dentro de los rangos normales (ver anexo: tabla 8). El hemograma ya se encontró dentro de los valores de referencia (ver anexo: tabla 9). Lo antedicho, junto con una remisión total de los signos clínicos, significó el primer indicio de una evolución favorable del HAC a raíz de la adrenalectomía.

Posteriormente, el 8 de junio de 2016, se obtuvo un nuevo resultado de RCCO ( $2,6 \times 10^{-6}$ ), ya encontrándose por debajo del valor de corte de la prueba (ver anexo: tabla 10). Una bioquímica sérica realizada cuatro semanas después, demostró que la FAS y ALT ya estaban dentro de los valores de referencia (ver anexo: tabla 11). Con esto se pudo inferir con confianza que, la cirugía practicada aproximadamente cinco meses antes, había tenido los efectos positivos y de carácter curativo (hasta aquel momento) esperados del HAC.

Pasada la primera semana de agosto, Guadalupe desarrolló una seborrea seca, incentivando la remisión de una muestra de piel, obtenida por punch, a un laboratorio en la ciudad de Buenos Aires. El diagnóstico obtenido fue compatible con endocrinopatía (ver anexo: informe 1).

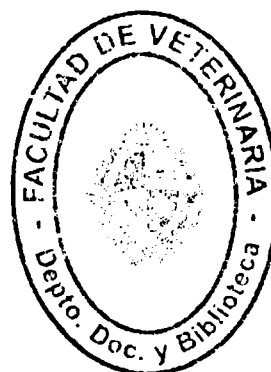
Para investigar la causa se realizó una dosificación de TSH y T4, la cual arrojó valores disminuidos de T4 y aumentados de TSH (ver anexo: tabla 12). Ante el resultado se decidió dar comienzo al tratamiento correspondiente para hipotiroidismo, administrando levotiroxina vía oral, a una dosis total de 100 µg SID en la mañana y en ayunas.

En febrero del año siguiente, una nueva poliuria con polidipsia, disnea y desmejora notoria motiva a los propietarios a asistir a una nueva consulta. Se solicitó la realización de una radiografía de tórax, donde la imagen resultante era compatible con metástasis pulmonar (ver anexo: informe 2).

A la luz de dicho diagnóstico y del deterioro de la calidad de vida de Guadalupe, se decidió practicar la eutanasia humanitaria. Para ellos se empleó como pre anestésico xilacina (2,2 mg/kg I/M), posteriormente (a los 10 minutos) una combinación de ketamina (10 mg/kg) con diazepam (0,5 mg/kg) intravenoso, y finalmente tiopental (I/V) en bolo hasta lograr el paro respiratorio. Se corroboró la muerte ocupando un estetoscopio para constatar la ausencia de latidos cardíacos. Por preferencia de los propietarios, no se realizó necropsia. El tiempo de sobrevida fue de 329 días (10 meses y 23 días).

En octubre de 2019, el laboratorio de anatomía patológica informa que el tumor se trataba de un adenoma. En el laboratorio se halló tejido monomórfico formado por células epiteliales grandes, con cromatina clara y citoplasma abundante, la presencia

de tejido conectivo laxo fue escasa. La tinción fue realizada con la técnica de hematoxilina-eosina y Ziel Nielsen (ver anexo: informe 3 y láminas 1 a 5).



## Discusión

Si bien, en el presente caso clínico, se pudo llegar al diagnóstico definitivo y posterior tratamiento de Guadalupe, hubo una serie de pasos en la rutina diagnóstica, que no fueron ejecutados en su orden más lógico y hubo otros que fueron obviados, todo ello pudiendo haber afectado el resultado final.

Esto se debió en parte a la inexperiencia, dado que los casos de hiperadrenocorticismismo por tumor adrenal funcional, son los que se presentan con menos frecuencia (solo un 15 - 20%) como causante del síndrome de Cushing (Griebsch, 2018<sup>a</sup>).

En el caso de Guadalupe, no fue realizada una investigación inicial minuciosa de la causa de la poliuria-polidipsia (principal motivo de consulta) y fueron desestimados los restantes signos clínicos que se presentaron, como la obesidad en zona de tronco y la atrofia discreta de los músculos en miembros posteriores. Habiendo obtenido un análisis de urea y creatinina dentro de los valores normales no se continuó con la investigación en un primer momento.

Cuando los signos clínicos no remitieron los propietarios buscaron una segunda opinión en otra clínica donde fueron solicitados un hemograma, funcional hepático, análisis de orina, glicemia, urea y creatinina.

Los resultados evidenciaron varios hallazgos clinicopatológicos (FAS, ALT, colesterol en sangre aumentado, junto a un leucograma de estrés y una orina con densidad de 1015) frecuentemente presentes en los casos de hiperadrenocorticismismo, que sumados a los signos clínicos previamente mencionados, ya tendrían que haber situado al síndrome de Cushing entre los diagnósticos diferenciales.

Según la bibliografía, este panorama hubiera sido suficiente para motivar la investigación mediante pruebas de cribaje de laboratorio, con el fin de confirmar o descartar la enfermedad (Behrend y col., 2013).

Por el contrario, en el caso clínico de la presente tesis, se practicó primeramente una ecografía abdominal, para arrojar luz sobre lo que podría haber estado causando los hallazgos de los análisis de laboratorio. Esto evidencia que el HAC aún no formaba parte de los diagnósticos diferenciales manejados hasta ese momento.

Al momento de visualizar la neoformación en la glándula adrenal izquierda, se decide orientar los siguientes estudios paraclínicos para confirmar que dicha masa era la responsable de la enfermedad de Guadalupe, llegando a la conclusión que podría tratarse de un síndrome de Cushing por tumor en glándula adrenal.

A partir de este momento, se solicitó realizar un RCCO, arrojando este un resultado positivo. Posteriormente se realizó una prueba de supresión con dexametasona a dosis alta oral combinada con RCCO, confirmando que la neoplasia en la glándula adrenal era la causante de la endocrinopatía. Como se puede evidenciar hasta aquí, si lo comparamos con lo que dicta la bibliografía expuesta, los pasos diagnósticos se encontraron invertidos en su orden.

Desestimando los hallazgos en los demás órganos ecografiados (hígado y riñón), y sin la realización de una radiografía de tórax (en busca de posibles metástasis) se planteó de manera precipitada, practicar la adrenalectomía unilateral izquierda.

En la literatura consultada, se desaconseja la realización de cualquier intervención quirúrgica para extirpar las glándulas adrenales, sin antes haber realizado dicha radiografía torácica para evaluar la presencia de secundarismos tumorales, y de estar estos presentes, la cirugía no está recomendada, sino más bien tratamientos farmacológicos paliativos (Sanders y col., 2018).

Lo antedicho evidenció nuevamente la inexperiencia ante estos casos que se vio sumada a la decisión de los propietarios, de operar a Guadalupe independientemente de los resultados que podrían arrojar estudios adicionales. De lo contrario los dueños se inclinaban por la eutanasia de su perra.

La intervención quirúrgica, fue realizada en la clínica veterinaria actuante acorde a la técnica descrita en la bibliografía. A pesar de ignorar la recomendación de los autores citados en este trabajo, de practicar las adrenalectomías únicamente en centros/hospitales de referencia, debido a los altos riesgos que implican (Herrtage, 2003, Griebisch 2018<sup>b</sup>).

Para la cirugía, fueron tomadas la mayor cantidad de medidas para disminuir las posibilidades de ocurrencia de complicaciones a corto y mediano plazo, viéndose ello reflejado en la evolución del postoperatorio.

Los estudios paraclínicos realizados posterior a la adrenalectomía, reflejaron que el tratamiento elegido había sido en primeras instancias el adecuado, ya que se observó una clara remisión de los signos clínicos, la normalización de su paraclínica, y una mejora en la calidad de vida de la paciente, durante aproximadamente seis meses subsiguientes.

Pasado ese tiempo, se observaron signos clínicos dermatológicos que motivaron la investigación de la causa (histopatología de muestra de piel), evidenciando adelgazamiento epidérmico y seborrea seca, compatible con endocrinopatía. Ello llevó a la solicitud de una dosificación de T4 y TSH, arrojando una disminución en la primera con un aumento de la segunda, haciendo que se instaurara un tratamiento con levotiroxina.

La poca familiarización previa con el HAC, nuevamente llevó a la no consideración, que el adelgazamiento epidérmico y el déficit de hormona T4, podía tratarse de una posible recidiva de dicha endocrinopatía, ya que la bibliografía menciona que una disminución de T4 en los casos de HAC, no es causada por un hipotiroidismo real, sino porque en el síndrome de Cushing, existe una falla en el transporte, distribución y metabolismo de la hormona (Rijnberk y Kooistra, 2010). Además el adelgazamiento epidérmico también se encuentra bien documentado (Heo y col., 2018). Sin embargo, tampoco podemos descartar que se tratara de un hipotiroidismo propiamente dicho.

Diez meses posterior a la cirugía, Guadalupe sufrió una desmejoría de su estado general, disnea y reincidencia de la poliuria y polidipsia. La radiografía de tórax

indicada para revelar la causa de la dificultad respiratoria, reflejó la presencia de metástasis pulmonar, conduciendo a la eutanasia de la paciente.

No podemos saber si la metástasis se originó a partir de una malignificación del adenoma a carcinoma y su posterior diseminación, o si ya se encontraba presente antes de haber realizado la cirugía y correspondía a un tumor de otro origen. Tampoco podemos afirmar que se trataba de un secundarismo tumoral funcional secretante de cortisol, responsable por la reaparición de los signos clínicos seis meses posteriores a la cirugía. Es posible también, que Guadalupe ya tuviera una predisposición a la generación tumoral, y que las metástasis pulmonares hayan estado asociadas a otro tumor primario diferente al causante del hiperadrenocorticismo.

La recidiva de los signos (poliuria y polidipsia) también pudo haberse debido a una hipertrofia compensatoria de la glándula adrenal remanente (derecha), o a una persistencia postquirúrgica del tumor funcional extirpado (Pacini y col., 2017, Sanders y col., 2018).

La realización de una necropsia, con obtención de muestras para remitir a histopatología, hubiera sido de gran utilidad para aclarar el caso.

Todo lo anteriormente expuesto puede ser explicativo del tiempo de sobrevida de Guadalupe (320 días, aproximadamente once meses), que se encontró en el límite inferior mencionado en la bibliografía consultada (Massari y col., 2011, Lang y col., 2011, Pacini y col., 2017).

Resumiendo, probablemente, de haber tenido en cuenta el HAC como un posible diagnóstico diferencial desde un inicio (teniendo en cuenta también, que es una de las tres causas más frecuentes de endocrinopatías), se podría haber iniciado una rutina diagnóstica mejor orientada de manera más precoz para definir la causa de la enfermedad de la paciente. La realización de un estudio previo a la cirugía para descartar o confirmar la presencia de metástasis, podría haber tenido el potencial de alterar la toma de decisiones respecto del tratamiento, y consecuentemente alterar el curso de la evolución de Guadalupe, o en el mejor de los casos prolongar su tiempo de sobrevida.

## **Conclusión**

Este trabajo no tuvo como objetivo exponer un caso clínico como modelo a seguir, sino utilizarlo de motivante para realizar una búsqueda bibliográfica pertinente al hiperadrenocorticismismo, compararla con la cascada de toma de decisiones (diagnósticas y terapéuticas) del "Caso Guadalupe", y aprender en base a los aciertos y errores. Para así, poder afrontar y abordar de mejor manera, los casos de síndrome de Cushing que se presenten en el futuro, especialmente los causados por tumores adrenales funcionales.

Por lo tanto creemos que el objetivo primordial, el aprendizaje, fue ampliamente cumplido.

Concluimos también que en el Uruguay, el repertorio tanto de pruebas diagnósticas disponibles como de opciones de tratamientos, aún es muy reducido, pero definitivamente la adrenalectomía es una opción viable en nuestra realidad. Dicha cirugía, como pudimos comprobar en este caso, tiene potenciales curativos para la enfermedad, más allá de que luego (en nuestro caso) se haya podido desarrollar una metástasis o no. Los signos clínicos de Guadalupe, como ha sido expuesto con anterioridad, remitieron por completo, al menos durante un período de seis meses, mejorando y prolongando la calidad de vida de la paciente que, de no haber hecho la intervención quirúrgica, probablemente hubiera sido eutanasiada al momento de realizar el diagnóstico definitivo.

Esta tesis y relato del caso clínico, creemos entonces, que tiene el potencial de animar a colegas en el futuro a tener en cuenta la cirugía como una opción terapéutica más, y habiendo leído este trabajo, aprender de los errores de experiencias previas.

## ANEXO

**Tabla 1: Bioquímica**

	<b>Resultado</b>	<b>Unidad</b>	<b>Valor de referencia</b>
Urea	0,49	g/l	0,21 – 0,60
Creatinina	0,87	mg/dl	0,80 – 1,50

**Tabla 2: Funcional hepático**

	<b>Resultado</b>	<b>Unidad</b>	<b>Valor de referencia</b>
Bilirrubina total	0,20	mg/dl	Hasta 1
Bilirrubina indirecta	0,10	mg/dl	Hasta 0,3
Bilirrubina directa	0,10	mg/dl	Hasta 0,7
Proteínas totales	6,20	g/dl	5,4 – 7,1
Albúmina	3,57	g/dl	2,6 – 3,3
Globulinas	2,63	g/dl	2,8 – 3,8
Relación Alb/Glob	1,36		
Colesterol total	<b>466</b>	mg/dl	135 – 200
Fosfatasa alcalina	<b>2148</b>	U/L	Hasta 200
AST	36	U/L	10 – 60
ALT	<b>320</b>	U/L	10 – 60

**Tabla 3: Orina**

	<b>Resultado</b>	<b>Unidad</b>
Aspecto	Limpida	
Color	Vogel 3	U. Vogel
Reacción pH	Acida 6.0	
Densidad	<b>1015</b>	
Proteínas	No contiene	g/l
Glucosa	No contiene	g/l
Cuerpos cetónicos	No contiene	
Pigmentos biliares	No contiene	
Sales biliares	No contiene	
Urobilina	No contiene	
Hemoglobina	No contiene	
Sedimento urinario	<b>Escasas células epiteliales planas, escasos leucocitos</b>	

**Tabla 4: Hemograma**

	<b>Resultado</b>	<b>Unidad</b>	<b>Valor de referencia</b>
Hematíes	6,62	mill/mm <sup>3</sup>	5,5 – 8,5
Hemoglobina	16,0	mill/mm <sup>3</sup>	12 – 18
Hematocrito	48,3	%	37 – 55
[Hb] corpuscular media	33,1	%	32 – 36
Vol. corpuscular medio	73		60 – 76
Plaquetas	2,25	mil/mm <sup>3</sup>	250 – 500
Leucocitos	8,1	mil/mm <sup>3</sup>	6,0 – 17
Neutrófilos	<b>cayados 6</b>	%	60 – 77
	<b>segmentados 80</b>		
Linfocitos	10	%	12 – 30
Monocitos	4	%	2 – 10
Eosinófilos	<b>0</b>	%	2 – 10
Basófilos	0	%	Raros

Neutrofilia con discreta desviación a la izquierda

**Tabla 5: Bioquímica y glicemia**

	<b>Resultado</b>	<b>Unidad</b>	<b>Valor de referencia</b>
Urea	0,49	g/l	0,20 – 0,60
Creatinina	0,82	mg/dl	0,80 – 1,50
Glucosa en sangre	0,99	g/l	0,70 – 1,10

**Tabla 6: Ratio cortisol/creatinina en orina (RCCO)**

	<b>Resultado</b>	<b>Valor de referencia</b>
RCCO	<b>26,87 x 10<sup>-6</sup></b>	< 10 x 10 <sup>-6</sup>

**Tabla 7: Ratio cortisol/cratinina en orina (RCCO) post dexametasona**

	<b>Resultado</b>	<b>Valor de referencia</b>
RCCO	<b>20,2 x 10<sup>-6</sup></b>	< 10 x 10 <sup>-6</sup>

**Tabla 8: Funcional hepático**

	<b>Resultado</b>	<b>Unidad</b>	<b>Valor de referencia</b>
Bilirrubina total	0,10	mg/dl	Hasta 1,0
Bilirrubina directa	0,03	mg/dl	Hasta 0,3
Bilirrubina indirecta	0,07	mg/dl	Hasta 0,7
Proteínas totales	6,3	g/dl	5,4 – 7,1
Albúmina	2,9	g/dl	2,6 – 3,3
Globulinas	3,4	g/dl	2,8 – 3,8
Fosfatasa alcalina	<b>479</b>	U/L	Hasta 200
AST	34	U/L	10 – 60
ALT	<b>163</b>	U/L	10 – 60



**Tabla 9: Hemograma**

	<b>Resultado</b>	<b>Unidad</b>	<b>Valor de Referencia</b>
Hematíes	5,60	mill/mm <sup>3</sup>	5,5 – 8,5
Hemoglobina	14,2	g/dl	12 – 18
Hematocrito	41	%	37 – 55
Plaquetas	334	mil/mm <sup>3</sup>	250 – 500
Leucocitos	14,2	mil/mm <sup>3</sup>	6,0 – 17
Neutrófilos	72	%	60 – 77
Linfocitos	25	%	12 – 30
Monocitos	2	%	2 – 10
Eosinófilos	1	%	2 – 10
Basófilos	0	%	Raros

**Tabla 10: Ratio cortisol/creatinina en orina (RCCO)**

	<b>Resultado</b>	<b>Valor de referencia</b>
RCCO	2,6 x 10 <sup>-6</sup>	< 10 x 10 <sup>-6</sup>

**Tabla 11: Bioquímica**

	<b>Resultado</b>	<b>Unidad</b>	<b>Valor de referencia</b>
Fosfatasa alcalina	88	U/L	Hasta 200
AST	34	U/L	10 – 60
ALT	46	U/L	10 – 60

**Tabla 12: TSH y T4 Libre**

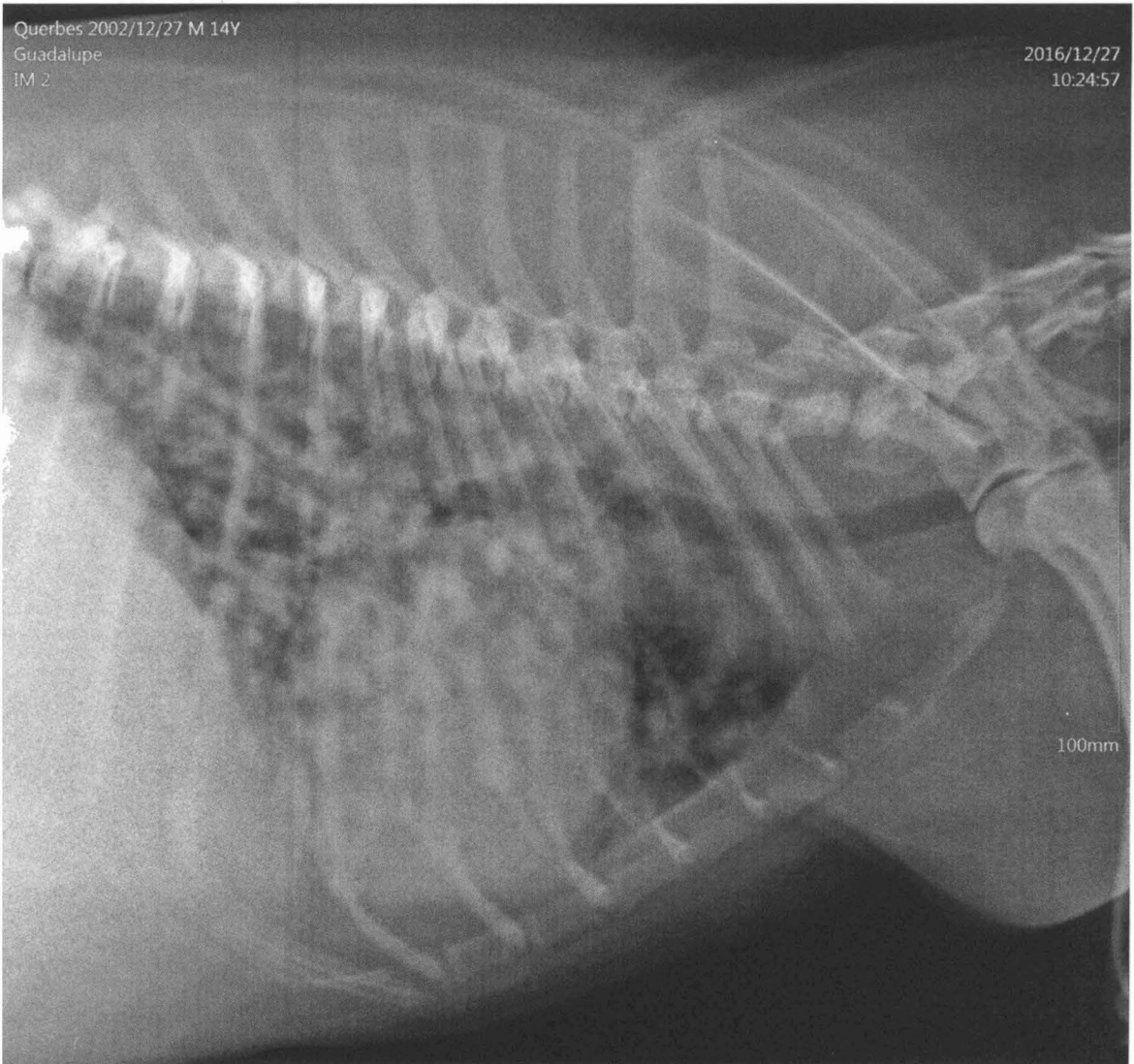
	<b>Resultado</b>	<b>Unidad</b>	<b>Valor de referencia</b>
TSH	2,25	ng/ml	0,1 – 0,43
T4 Total	--	µg/dl	1,5 – 3,5
T4 Libre	0,41	ng/ml	0,7 – 2,5

**Informe 1: Estudio histopatológico**

<b>Material remitido:</b>	Muestra de piel.
<b>Descripción macroscópica:</b>	1 punch cutáneo, se procesa in toto.
<b>Descripción microscópica:</b>	Hiperqueratosis ortoqueratósica relativa severa superficial e infundibular. Adelgazamiento epidérmico. Leve hipertrofia de músculo piloerector. Ausencia de cambios inflamatorios. Coloración PAS: Negativo.
<b>Diagnóstico:</b>	Seborrea seca severa. Evaluar endocrinopatía.

**Informe 2: Radiografía de tórax**

En el estudio solicitado se observa patrón nodular y micronodular. Imagen de metástasis pulmonar.



**Informe 3: Resultados de anatomía patológica del fragmento de tumor de gl. adrenal remitido.**



Facultad de Veterinaria  
Universidad de la República  
Uruguay

**Departamento de PATOLOGÍA, AREA PATOLOGÍA**  
Lasplaces 1620, CP 11600, Montevideo - URUGUAY  
Tel +598 26224078 / Tel/Fax 26226412

Nro Ficha	19/412	Fecha	23/09/19
Pagó	<input type="checkbox"/>	Precio	0,00

<b>Tipo Examen</b> Necropsia <input type="checkbox"/> Histopatología <input checked="" type="checkbox"/> Otro <input type="text"/>	<b>Datos Veterinario/a</b> Nombre Tesis de grado Dirección CASO DE ESTUDIO-FVET Teléfono e-Mail
---	---

<b>Material Remitido</b> Cadaver <input type="checkbox"/> Pieza <input checked="" type="checkbox"/> Biopsia <input type="checkbox"/>	<b>Datos Propietario/a</b> Nombre Daneila Mirner - Daniel Scavone (tutor) <span style="float: right;">Enviar</span> Dirección Teléfono 099460385 e-Mail dt.eberl@gmail.com
---	--

Especie	canino	Raza	cruza	Sexo	h	Edad	14
---------	--------	------	-------	------	---	------	----

Historia Clínica

Tumor de glándula adrenal con hiperadrenocortisismo de origen adrenal. A los 6-8 meses falleció por metástasis pulmonar. Fue eutanasiado. Luego de la cirugía no recidivaron los síntomas.

H-E	X	Zien Nielsen	Otra	Tecnica Usada
-----	---	--------------	------	---------------

Informe de Proceso

Fragmento quirúrgico irregular, consistencia granosa parcialmente recubierta de meso, coloración amarillenta. Al corte múltiples nódulos bien delimitados amarillentos. 1 Bloque

**Informe Final**

Fecha 30/10/19

Se observa un tejido monomórfico formado por células epiteliales grandes, de cromatina clara y citoplasma abundante, con poco conectivo laxo.  
En suma: adenoma.

Dr. José Manuel Verdes

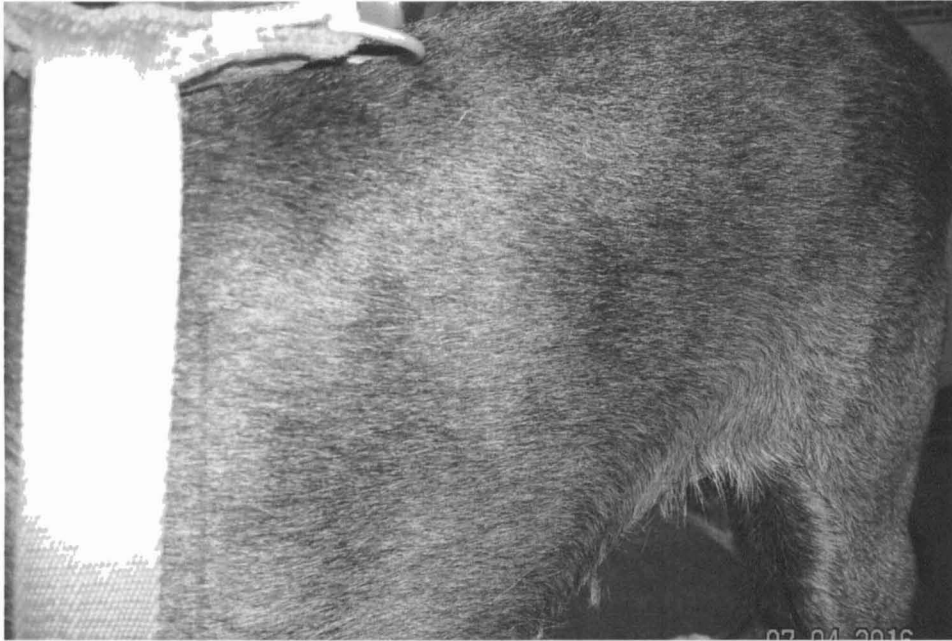
Dr. Juan C. Cruz



**Foto 1: La paciente "Guadalupe".**



**Foto 2: Abdómen distendido y carente de tono muscular.**



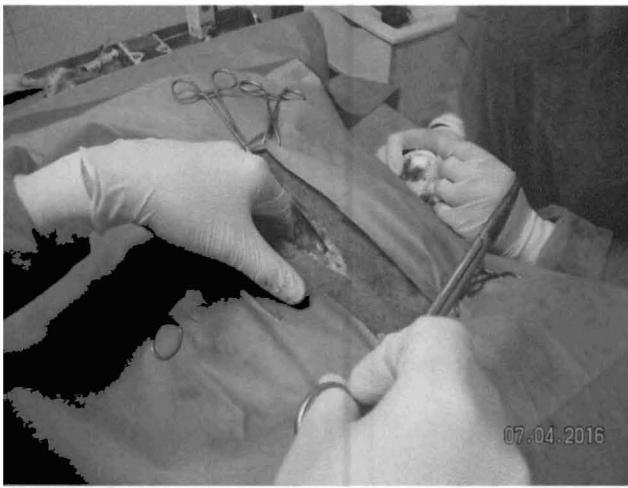
**Foto 3: Discreta atrofia muscular en miembros posteriores.**



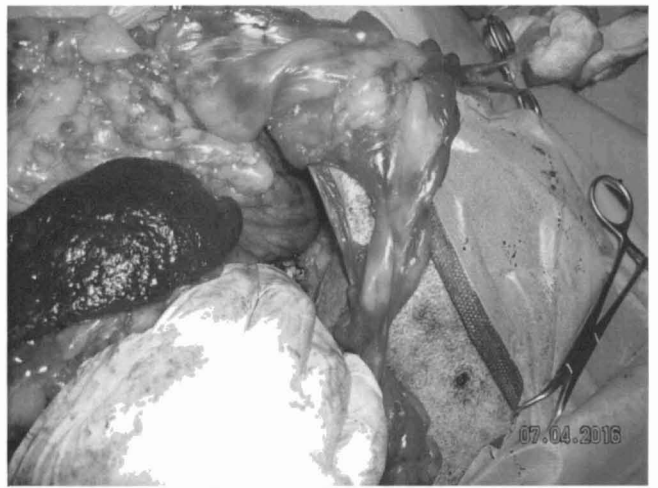
**Foto 4: Guadalupe con vía intravenosa colocada, previo a la cirugía.**



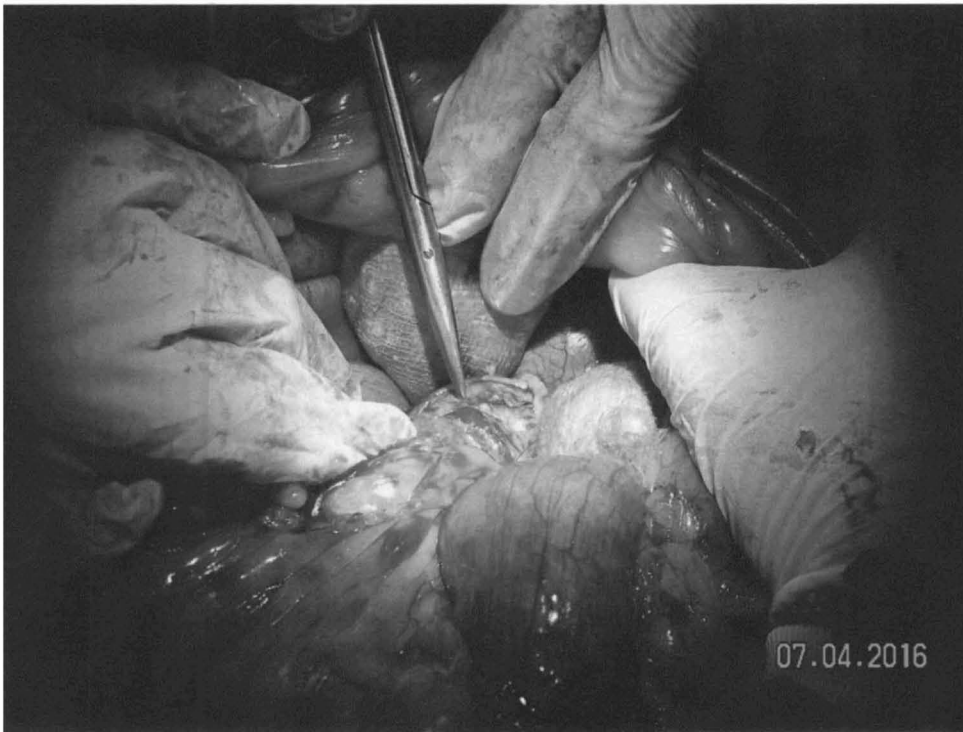
**Foto 5 y 6: Preparación del campo quirúrgico.**



**Foto 7: Abordaje por línea media.**



**Foto 8: Abundante tejido adiposo de cavidad abdominal.**

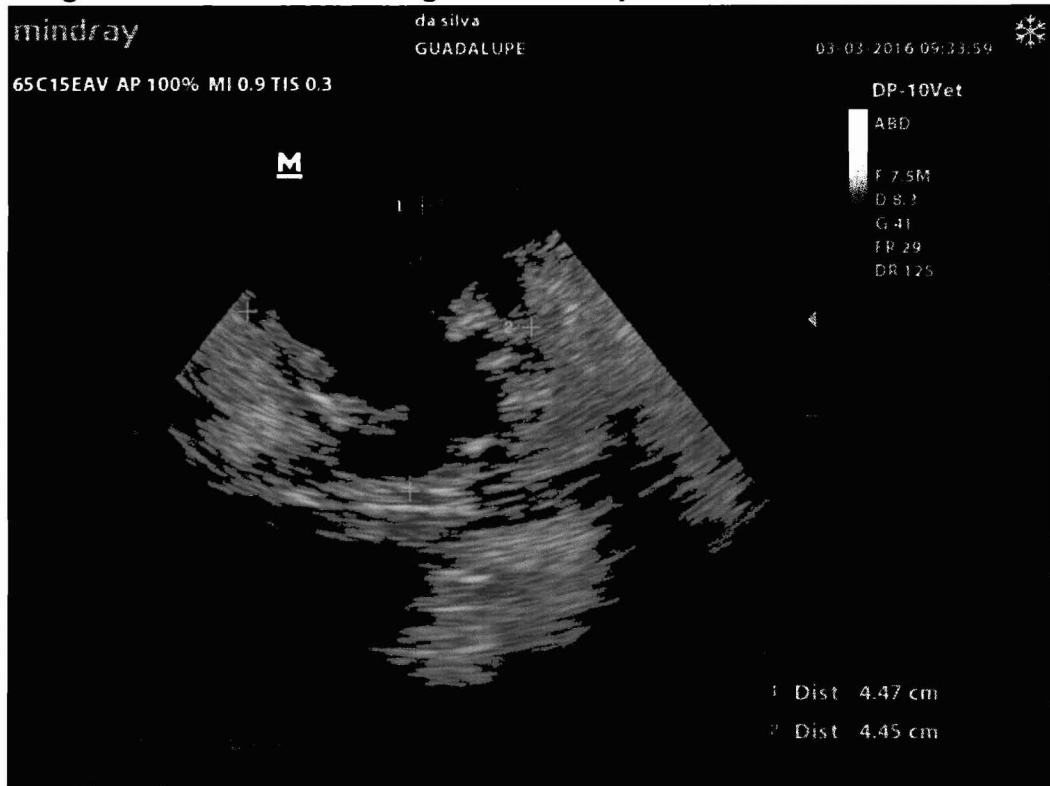


**Foto 9: Tumor adrenocortical *in-situ*.**



**Foto 10: Tumor adrenocortical extirpado.**

**Imagen 1: Neoformación en gl. adrenal izquierda**



**Imagen 2: Nódulos en hígado**



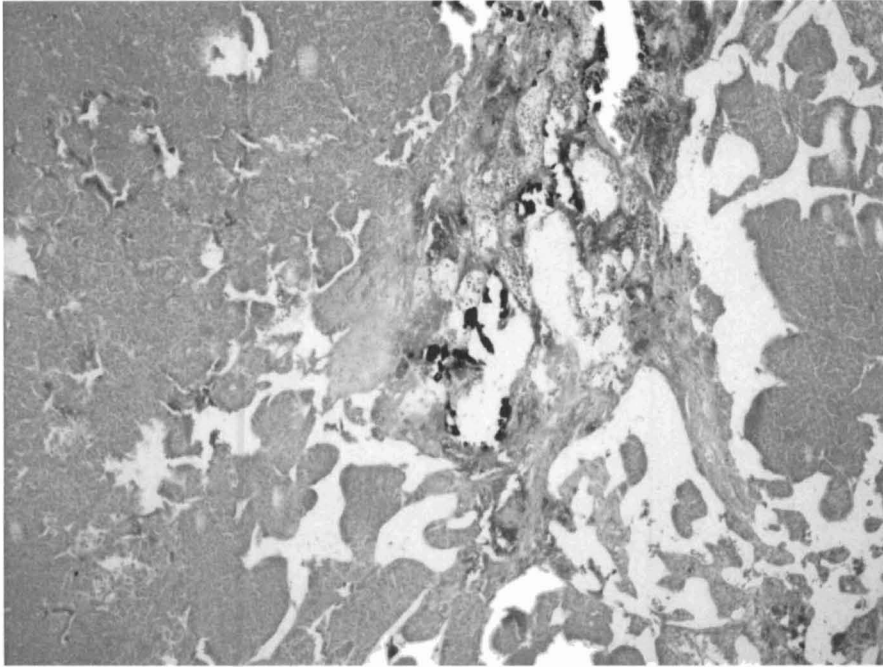


Imagen 3: Quiste en riñón izquierdo

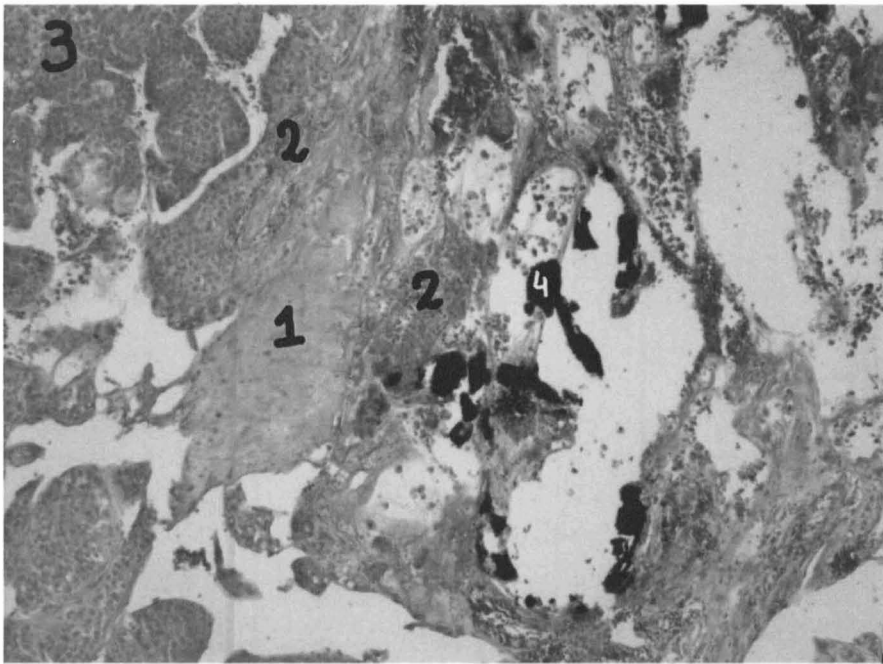


Imagen 4: Barro biliar en vesícula biliar

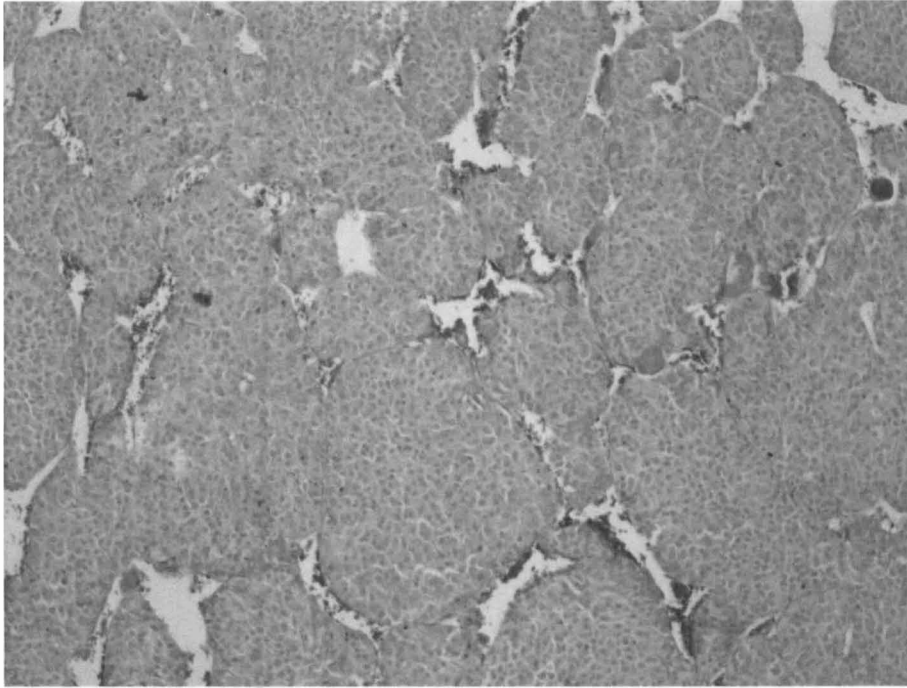




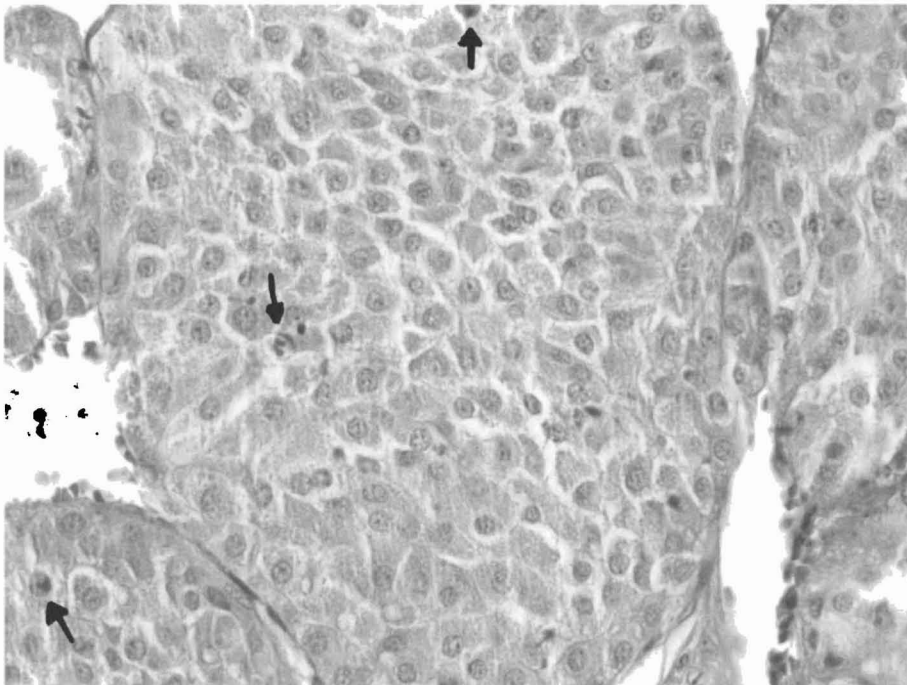
**Lámina 1: Vista general de corte histológico de fragmento de tumor extraído de gl. adrenal, teñido con hematoxilina y eosina (HE) y Ziel Nielsen (ZN). Aumento 40x.**



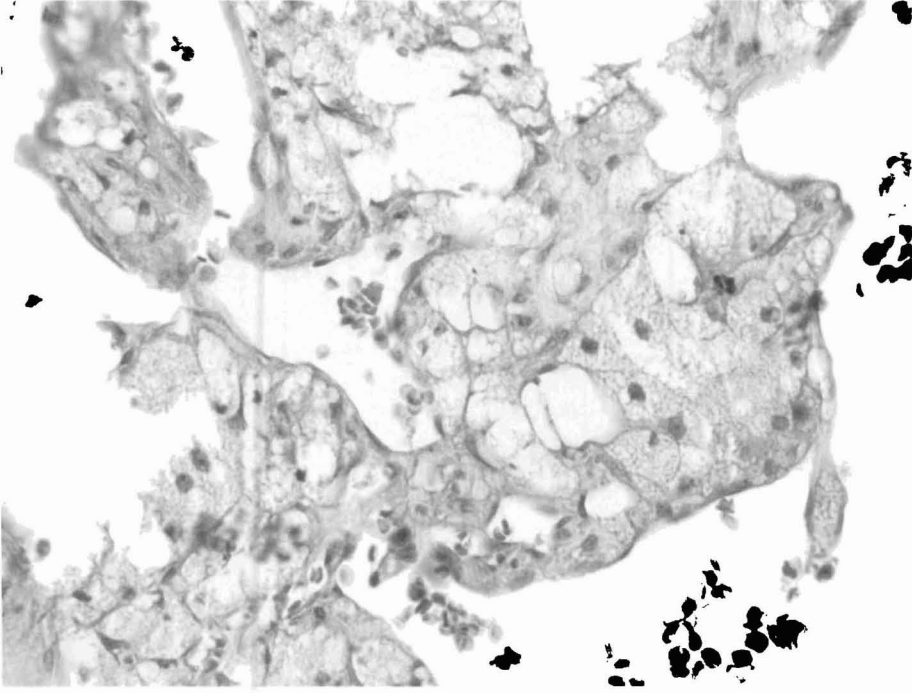
**Lámina 2: Vista general de corte histológico de fragmento de tumor extraído de gl. adrenal, teñido con HE y ZN. Se observan áreas de necrosis (1), hemorragia (2), proliferación celular (3), y calcificación (4). Aumento 100x.**



**Lámina 3: Corte histológico de glandula adrenal (tinción HE y ZN). Proliferación de células de tipo secretorio. Aumento 400x.**



**Lámina 4: Corte histológico de zona de proliferación de células secretorias en gl. adrenal (tinción HE y ZE). Se visualiazan núcleos hiper Cromáticos (flechas). Aumento 400x.**



**Lámina 5: Corte histológico de gl. adrenal (tinción HE y ZE). Se observan vacuolizaciones celulares varias de tamaños diversos. Aumento 400x.**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aiello SE, Moses MA. (2016) The Merck veterinary manual. 11a ed. New Jersey, Merck, 3325p.
2. Augusto M, Burden A, Neiger R, Ramsey I. (2012) A comparison of once and twice daily administration of trilostane to dogs with hyperadrenocorticism. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K*; 40(6):415-424.
3. Bargellini P, Orlandi R, Paloni C, Rubini G, Fonti P, Peterson ME, Boiti C. (2013) Contrast-enhanced ultrasonography characteristics of adrenal glands with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Veterinary Radiology & Ultrasound*; 54(3):283-292.
4. Behrend EN, Melain C. (2013) Hyperadrenocorticism in dogs. En: Rand, J. *Clinical Endocrinology of Companion Animals*. Iowa, Wiley-Blackwell, pp.43-64.
5. Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC. (2013) Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 27:1292-1304
6. Behrend EN. (2017) Canine hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome). En: Greco DS, Davidson AP. *Blackwell's Five-Minute Consult Clinical Companion: Small Animal Endocrinology and Reproduction*. Iowa, Wiley-Blackwell, pp.159-178.
7. Bértola D. (2010) Hans Selye y sus ratas estresadas. *Medicina Universitaria*; 12:142-143.
8. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori MT, Patrassi GM, Girolami A. (2002) Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 87(8):3662-3666.
9. Burkhardt WA, Guscetti F, Boretti FS, Todesco AI, Aldajarov N, Lutz TA, Reusch CE, Siber-Rockstuhl NS. (2011) Adrenocorticotrophic hormone, but not trilostane, causes severe adrenal hemorrhage, vacuolization and apoptosis in rats. *Domestic Animal Endocrinology*; 40:155-164.
10. Brandão J, Rick M, Mayer J. (2016) Endocrine system. En: Mitchel M, Tully Jr T. *Current Therapy in Exotic Pet Practice*. Missouri, Elsevier, pp.277-351.
11. Carotenuto G, Malerba E, Dolfini C, Burgnoli F, Giannuzzi P, Semprini G, Tosolini P, Fracassi F. (2019) Cushing's syndrome – an epidemiological study based on a canine population of 21281 dogs. *Open Veterinary Journal*; 9:27-32.

12. Castillo V, Giacomini D, Páez-Pereda M, Stalla J, Labeur M, Theodoropoulou M, Holsboer F, Grossman A, Stalla G, Arzt E. (2006) Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushings disease in dogs. *Endocrinology*; 147(9):4438-4444.
13. Castillo VA, Gómez NV, Lalia JC, Cabrera Blatter MF, García JD. (2008) Cushing disease in dogs: cabergoline treatment. *Research in Veterinary Science*; 85:26-34.
14. Castillo V, Theodoropoulou M, Stella J, Gallelli MF, Cabrera-Blatter, Haedo M, Labeur M, Schmid H, Stalla G, Arzt E. (2010) Effect of SOM230 (Pasireotide) on corticotropic cells: action in dogs with Cushing's disease. *Neuroendocrinology*; 94:124-136.
15. Castillo VA, Pessina PP, García JD, Hall P, Gallelli MF, Micelli DD, Cabrera-Blatter MF. (2014) Ectopic ACTH syndrome in a dog with a mesenteric neuroendocrine tumor: a case report. *Veterinarni Medicina*; 59:352-358.
16. Çolakoglu EC, Haydardedeoglu AE, Alihosseini H, Kurtdede A. (2015) Mitotane-induced hypoadrenocorticism in a dog with hyperadrenocorticism. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*; 21(1):135-137.
17. Cunningham JG. (2003). *Fisiología veterinaria*. 3ª ed. Madrid, Elsevier, 575p.
18. Derrickson B, Tortora GJ. (2006) El sistema endócrino. En: Derrickson B, Tortora GJ. *Principios de anatomía y fisiología*. 11ª ed. Mexico, Medica Panamericana, pp.620-669.
19. Dixon RM, Reid SW, Mooney CT. (1999) Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *The Veterinary Record*: 145:481-487.
20. Escudero E, Cárceles CM, Serrano JM, Ponferrada C. (2002) Hormonas adrenales y fármacos relacionados. En: Botana LM, Landoni F, Martín-Jimenez T. *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Madrid, McGraw-Hill, pp.391-407.
21. Feldman EC. (1995) Hyperadrenocorticism. En: Ettinger SJ. *Pocket companion to the fourth edition of textbook of veterinary internal medicine*. 2a ed. Pennsylvania, Saunders, pp585-597.
22. Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JC, Behrend E. (2015) *Canine and feline endocrinology*. 5a ed. Missouri, Elsevier-Saunders, 669p.
23. Galac S. (2015) Selecting the best treatment option for a dog with cushings syndrome. *Acta Veterinaria-Boegrad*; 65(1):1-19.
24. Galac S, Kars VJ, Voorhout G, Mol JA, Kooistra HS. (2008) ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: a case report. *The Veterinary Journal*; 177:141-143.

25. Galac S, Kooistra HS, Voorhout G, van den Ingh TSGAM, Mol JA, van den Berg G, Meij BP. (2005) Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. *Domestic Animal Endocrinology*; 28:338-348.
26. González L, Oliveira R de, Tamosiunas G, Savio E, Espínola SM, Sckell C, Ylarri E. (2019) *Farmanuario*. 29<sup>a</sup> ed. Montevideo, Informédica, 992p.
27. Gallelli MF, Cabrera Blatter MF, Castillo V. (2010) A comparative study by age and gender of the pituitary adenoma and ACTH and a-MSH secretion in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*; 88:33-40.
28. Griebisch C. (2018<sup>a</sup>) Canine hyperadrenocorticism – diagnosis. *Veterinary Ireland Journal*; 8(9): 543-548.
29. Griebisch C. (2018<sup>b</sup>) Canine hyperadrenocorticism – management. *Veterinary Ireland Journal*; 8(10): 594-599.
30. Helm JR, Mclaulchan G, Boden LA, Frowde PE, Collings AJ, Tebb AJ, Elwood CM, Herrtage ME, Parkin TDH, Ramsey IK. (2011) A comparison of factors that influence survival in dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism treated with mitotane or trilostane. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 24:251-260.
31. Heo S, Hwang T, Lee HC. (2018) Ultrasonographic evaluation of skin thickness in small breed dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Science*; 19(6):840-845.
32. Herrtage ME. (2004) Diagnóstico y tratamiento del hiperadrenocorticismo. Conferencias de endocrinología – Curso de educación continua, SUVEPA y World Small Animal Veterinary Association. Noviembre 2014. Montevideo Uruguay. CD ROM.
33. Herrtage ME, Ramsey IK. (2012) Canine hyperadrenocorticism. En: Mooney CT, Peterson ME. *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4a ed. Gloucester, BSAVA, pp.167– 189.
34. Hoffman JM, Lourenço BN, Promislow DEL, Creevy KE. (2018) Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *Journal of Small Animal Practice*, 59(11):681-690.
35. Jiménez M, Bouvy BN, Dupré GP. (2008) Laparoscopic adrenalectomy for treatment of unilateral adrenocortical carcinomas: technique, complications, and results in seven dogs. *Veterinary Surgery*; 37:444-453.
36. Kawamura K, Kikuyama S. (1998) Morphogenesis of the hypothalamus and hypophysis: their association, dissociation and reassociation before and after “Rathke”. *Archives of Histology and Cytology*; 61(3):189-198.

37. König HE, Liebich HG. (2008) Anatomía de los animales domésticos vol II. 2a ed. Madrid, Panamericana, 399p.
38. Kroiss M, Fassnacht M. (2016) Inhibition of cholesterol esterification in the adrenal gland by ATR101/PD132301-2, a promising case of drug repurposing. *Endocrinology*; 157(5):1719-1721.
39. Lang MJ, Schertel E, Kennedy S, Wilson D, Barnhart M, Danielson B. (2011) Elective and emergency surgical management of adrenal gland tumors: 60 cases (1999-2006). *Journal of American Animal Hospital Association*; 46(6):428-435.
40. Lavelle RB, Yoxall AT. (1984) Las glándulas adrenales. En: Yoxall AT, Hird JFR. *Fundamentos fisiológicos de la medicina en pequeños animales*. Zaragoza, Acribia, pp41-72.
41. Lawrence E. (2003) *Diccionario akal de términos biológicos*. Madrid, Akal, 687p.
42. Leal-Cerro A, Moreno A, Mangas MA, Justel AL, Webb S. (2009) Tratamiento farmacológico y seguimiento del síndrome de Cushing. *Endocrinología y Nutrición*; 56(4):187-194.
43. Massari F, Nicoli S, Romanelli G, Buracco P, Zini E. (2011) Adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumors: 52 cases (2002-2008). *Journal of American Veterinary Medical Association*; 239(2):216-221.
44. Mattin M, O'Neill D, Church D, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt D. (2014) An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. *Veterinary Record*; 174:349-355.
45. Meij B. (2001) Hypophysectomy as a treatment for canine and feline Cushing's disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 31(5):1015-1041.
46. Meij B, Mol JA. (2008) Adrenocortical function. En: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss, ML. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6a ed. Burlington, Elsevier, pp.605-622.
47. Moreno A, Silván G, Illera JC, Illera J. (2011) Glandula adrenal. En: Moreno A. *Endocrinología de pequeños animales: de la fisiología a la clínica*. Madrid, LID, pp99-123.
48. Nagata N, Kojima K, Yuki M. (2016) Comparison of survival times for dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a primary-care hospital: treated with trilostane versus untreated. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 31(1):22-28.



49. Nelson RW, Couto CG. (2014) Small animal internal medicine. 5a ed. Missouri, Elsevier – Mosby, 1473p.
50. O'Neill DG, Scudder C, Faire JM, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. (2016) Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *Journal of Small Animal Practice*, 57:365–373.
51. Pacini T, Jericó MM, Scalize LP, Nishiya AT. (2017) *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*; 54(4):342-349.
52. Pegani E, Tarducci A, Borrelli A, Iotti B, Tursi M, Zanatta R. (2016) Accuracy of ultrasonographic measurements of adrenal glands in dogs: comparison with necropsic findings. *Anatomia Histologia Embryologia*; 46:187-194.
53. Peterson ME. (2015) Top endocrine publications of 2014: the canine and feline pituitary gland. Disponível em: <https://endocrinevet.blogspot.com/2015/02/top-endocrine-publications-of-2014.html> . Fecha de consulta: 04/10/2019.
54. Pöpl A. (2008) Adrenalectomia laparoscópica no tratamento cirúrgico do hiperadrenocorticismo em cães: um desafio para a medicina veterinária. *Revista científica de medicina veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*; 6(20):37-43.
55. Ramsey I, Ristic J. (2007) Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *In Practice*, 29:446-454.
56. Ramsey I. (2010) Trilostane in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 40:269-283.
57. Reusch CE, Feldman CE. (1991) Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia – Pretreatment evaluation of 41 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 5:3-10.
58. Rijnberk A, Kooistra HS. (2010) *Clinical endocrinology of dogs and cats*. 2a ed. Hannover, Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH, 338p.
59. Sanders K, Kooistra HS, Galac S. (2018) Treating canine Cushing's syndrome: current options and future prospects. *The Veterinary Journal*, 241:42-51.
60. Scavelli TD. (2001) Sistema endócrino. En: Bojrab MJ, Ellison GW, Slocum B. *Técnicas actuales en cirugía de pequeños animales*. 4a ed. Buenos Aires, Intermédica, pp.495-503.
61. Science in 3D. (2012) *Canine anatomy: thorax and abdomen – Anatomy Clear as Glass*. MacOSX Software.



62. Smiley LE, Peterson ME. (1993) Evaluation of a urine cortisol:creatinine ratio as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 7(3):163-166.
63. Stockham SL, Scott MA. (2008) *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. 2a ed. Iowa, Blackwell Publishing, 908p.
64. Thompson MS. (2014) *Small animal medical differential diagnosis*. 2a. Missouri, Elsevier, 360p.
65. White SD, Ceragioli KL, Bullock LP, Mason GD. (1989) Cutaneous markers of canine hyperadrenocorticism. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*; 11(4):446-465.
66. Willeberg P, Priester WA. (1982) Epidemiological aspects of clinical hyperadrenocorticism in dogs (Canine Cushing's Syndrome). *Journal of the American Animal Hospital Association*; 18:717-723.