

HIPERADRENOCORTICISMO CANINO.

DEFINICION:

Es un aumento en el ritmo de producción de cortisol o una secreción tónica y persistente de la hormona por parte de la corteza adrenal, ya sea como respuesta a una mayor estimulación de la glándula adrenal debido a un incremento de la secreción de ACTH o en forma primaria por parte de la corteza, independiente a la regulación del eje hipotálamo-hipofisario.

Es la enfermedad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal más frecuente en el perro, mientras q en el gato se considera infrecuente.

SIGNOLOGIA CLINICA.

En la fase subclínica los signos más frecuentes son obesidad, piodermias a repetición y subfertilidad, esta fase puede durar varios años.

Cuando se manifiesta la sinología clínica característica, los signos más floridos son poliurea, polidipsia, polifagia, abdomen abalonado, piel fina, inelástica y descamativa, alopecia, atrofia muscular, obesidad, e intolerancia al ejercicio.

Recordemos q no se van a presentar todos estos signos en un mismo animal y q la intensidad de los mismos van a variar en cada individuo.

Los signos provienen de los efectos de los glucocorticoides sobre los distintos sistemas corporales, dentro de los principales efectos están la gluconeogénesis, efectos lipolíticos, catabólicos proteicos, antiinflamatorios, inmunosupresores.

El curso de la enfermedad es insidioso y de progresión lenta, en un principio los signos suelen ser pasados por alto por parte de los propietarios y ser considerados como “expresiones del envejecimiento del animal”.

Ahora veamos porq se presentan estos signos.

➤ POLIDIPSIA-POLIUREA.

Generalmente es el principal motivo de consulta. El 80 % de los animales con SC (SINDROME DE CUSHING) presentan este signo.

La ingesta diaria normal de un perro varía entre 40-60 ml por kg por día, mientras q la diuresis corresponde a 1-2 ml por kg por hora.

El motivo de la poliurea no está bien claro, una de las teorías explica q es por la interferencia del cortisol sobre la acción de la ADH (hormona antiurética) en los túbulos colectores renales (diabetes insípida nefrogénica), mientras q otra teoría postula una interferencia del cortisol en la liberación de ADH a nivel hipofisario (diabetes insípida central).

➤ POLIFAGIA.

Es otro signo bastante característico. El perro tendría un apetito voraz, incluso hay cambios conductuales, comen de todo, piden comida en cualquier horario y hasta se vuelven agresivos para defender su comida.

Este signo es por un efecto directo de los corticoides, q aumenta el apetito. Raramente vamos a tener un perro con SC con apetito disminuido o caprichoso, una de las posibilidades es un tumor hipofisiario grande q comprima el hipotálamo.

➤ DISTENSION ABDOMINAL.

Los perros con SC tienen la típica apariencia panzona o barrigona, con el abdomen péndulo.

Esto se debe por un lado al aumento de peso de los contenidos abdominales: hepatomegalia, infiltración grasa del omento (redistribución de la grasa) y vejiga urinaria agrandada en forma crónica (poliurea), y por otro lado a la disminución de la fuerza de la musculatura abdominal por el catabolismo proteico generado por los glucocorticoides.

➤ DEBILIDAD MUSCULAR.

Hay consunción muscular en varios grupos musculares, no solo abdominales.

Los músculos se atrofian de forma progresiva, generalmente comienza por los glúteos, luego intercostales, temporales y lumbares.

Esto se manifiesta como fatiga muscular e intolerancia al ejercicio.

➤ ALTERACIONES DERMICAS.

Generalmente vamos a observar una alopecia endocrina, q empieza en los puntos de fricción y luego abarca flancos, periné y abdomen. Gralmente se respetan miembros y cabeza.

Recordemos q este patrón alopécico es común a varias endocrinopatías, no es exclusiva del SC.

El pelo suele estar ralo, reseco, de mala calidad y en ocasiones decolorados.

La piel suele estar fina, inelástica, descamativa, con mala cicatrización. Se observan sin dificultad los vasos sanguíneos subcutáneos, principalmente en vientre.

Puede haber folículos tapados con queratina (comedones) en cualquier parte del cuerpo, principalmente alrededor de los pezones.

Son comunes las piodermias por la alteración de la piel sumado al estado de inmunosupresión.

➤ **OBESIDAD.**

En el SC hay una redistribución de la grasa, esta suele acumularse en el tronco, a nivel intraabdominal.

➤ **JADEO.**

Esto se debe a distintos factores.

Por un lado hay un exceso de grasa a nivel del tórax y una atrofia de los músculos intercostales lo q origina una menor distensibilidad parietal torácica. Tenemos también un aumento de presión sobre el diafragma por parte del hígado (hepatomegalia) y la grasa abdominal, lo q dificulta la mecánica respiratoria. También puede haber mineralización intersticial pulmonar y como complicación del SC un tromboembolismo pulmonar.

Todo esto hace q haya desde signos respiratorios leves, hasta dificultad respiratoria marcada.

➤ **CALCINOSIS CUTIS.**

Es el acumulo de calcio en la dermis y tejido subcutáneo.

Se observan como placas firmes e irregulares sobre la piel o debajo de ella.

La causa seria la transformación de los iones de calcio y fosfato de la solución hacia un agregado cristalino con su depósito en la matriz de colágeno y elastina de la piel.

Generalmente el calcio se deposita en región temporal, línea media dorsal, cuello, abdomen ventral y zona inguinal.

COMPLICACIONES DEL SC.

Generalmente los perros con SC no tienen signos graves de enfermedad, es decir el animal está enfermo, tiene signos clínicos asociados a la enfermedad pero estan estables.

Hay ciertas circunstancias en donde se pueden desencadenar alteraciones mas graves por el exceso crónico de corticoides. Las más frecuentes son:

➤ **HIPERTENSION.**

Muchos de los perros con SC son hipertensos, en cualquiera de las tres mediciones (sistólica, diastólica y media).

Hay múltiples factores asociados a la hipertensión: hipersecreción de renina, hipersensibilidad vascular a presores (como catecolaminas), disminución de prostaglandinas vasodilatadoras, e hipersecreción de mineralocorticoides.

La hipertensión está asociada a glomerulopatias (conduciendo a proteinuria), ceguera (por desprendimiento de retina o hemorragia

intraocular) y puede exacerbar la hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva.

En muchos perros tratados por el SC resuelve la hipertensión, sin necesidad de tratarla en forma primaria.

➤ **PIELONEFRITIS.**

Son comunes las infecciones urinarias en SC , y estas pueden ascender hasta los riñones.

Hay una menor resistencia a la infección por la inhibición de la migración de macrófagos y neutrófilos al foco de infección. Pero este efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides no solo predispone a la infección sino q puede enmascarar la signología.

Siempre q hayan infecciones urinarias a repetición hay q descartar la pielonefritis.

➤ **INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.**

Recordemos q muchos pacientes con SC pueden ser hipertensos lo q aumentaría el trabajo del miocardio y conduciría a su hipertrofia.

La insuficiencia cardíaca congestiva puede presentarse cuando la hipertensión y retención hídrica se vuelven pronunciadas.

Además muchas de las razas q frecuentemente presentan SC (como por ejemplo caniches) suelen presentar enfermedades valvulares, por lo tanto pueden potenciarse ambas enfermedades.

➤ **TROMBOEMBOLISMO PULMONAR.**

Es una complicación de la hipercoagulabilidad, estasis del flujo sanguíneo y daño del revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos.

Clínicamente puede tener mínimas manifestaciones hasta disnea aguda con muerte súbita.

Los factores predisponentes en un perro hiperadrenal son la obesidad, hipertensión, sepsis y periodos de decúbitos prolongados.

En un perro con SC los factores procoagulantes y fibrinógenos estuvieron muy aumentados, mientras q la antitrombina estaba muy reducida.

Muchos de los perros q presentaron esta complicación lo hicieron luego de haber sido operados de un tumor adrenocortical.

➤ **SIGNOS NEUROLOGICOS CENTRALES.**

En casos de SC originados por tumores hipofisarios, si estos son muy grandes (mayores a 1 cm) pueden expandirse hacia dorsal y comprimir o invadir el hipotálamo u otras estructuras adyacentes.

Los signos iniciales observados son embotamiento, indiferencia e inapetencia, pueden progresar a anorexia, inquietud, menor respuesta a estímulos, desorientación y hasta convulsiones y muerte.

EJE HIPOTALAMO HIPOFISIARIO ADRENAL.

Este eje se lo debe considerar una unidad funcional e interrelacionada.

La hipófisis o pituitaria se ubica en la silla turca del esfenoides y está conectada con el hipotálamo mediante el tallo hipofisario.

La hipófisis presenta 3 partes histológica y funcionalmente bien diferenciadas.

- Adenohipofisis (pars anterior):
Irrigada por el sistema portahipofisario, por donde llegan los neurotransmisores liberados en el hipotálamo. En este lóbulo hay distintos grupos celulares, dentro de ellos las células corticotropas q producen ACTH Y MSH.
- Lóbulo intermedio:
No esta irrigado. Recibe inervación proveniente del núcleo paraventricular, mediante neuronas dopaminergicas, el efecto es inhibitorio. En las células de este lóbulo se producen MSH (melanocitoestimulante) y CLIP (péptido relacionado con la corticotropina).
- Neurohipofisis (pars posterior).
Acá se libera ADH (antidiurética o vasopresina) y oxitocina.

Este eje se regula mediante factores estimulantes como la CRH, ADH, NA (noradrenalina) y ciertas IL, y factores inhibidores como el cortisol.

La CRH es un polipeptido liberado por el hipotálamo, q estimula la secreción de ACTH.

La ACTH es un péptido hormonal procesado a partir de una gran molécula precursora, la POMC (propiomelanocortina).

Esta es cortada en varias regiones dando origen a la ACTH y otros fragmentos peptídicos.

A su vez la ACTH se corta en las células de lóbulo intermedio en MSH y CLIP.

La función primaria de la ACTH es estimular la secreción de glucocorticoides desde la corteza adrenal.

Otros factores como el estrés (ya sea físico o emocional) también estimulan la secreción de ACTH.

A nivel de la glándula adrenal tenemos la corteza y medula adrenal. La corteza está constituida por tres capas: la más externa de todas es la zona glomerular que produce Aldosterona, luego la capa intermedia o zona fascicular que es la más gruesa de todas y secreta Glucocorticoides y por último la capa interna o zona reticular encargada de la secreción de Andrógenos.

La primera capa es regulada por el sistema Renina-Angiotensina y concentración de potasio, mientras que las 2 capas restantes responden a la estimulación con ACTH.

Tanto los Glucocorticoides, como la Aldosterona y los Andrógenos son Esteroides.

La molécula base de los Esteroides es el colesterol, este es transportado hacia la mitocondria donde se realiza el proceso biosintético mediante una serie de enzimas.

La conversión de colesterol en pregnenolona es el paso limitante en la velocidad de la esteroidogénesis adrenal, y es el principal sitio de acción de la ACTH mediante la activación de la adenilato ciclasa que activa las proteínas cinasas intracelulares.

CLASIFICACION DEL SINDROME CUSHING.

Se lo clasifica de acuerdo a si es ACTH dependiente o no.

ACTH DEPENDIENTES: Hay un aumento en la secreción de ACTH.

- Enfermedad de Cushing: es la principal causa, más de un 80 % de los perros con SC presentan un tumor hipofisario de las células corticotropas (corticotropinoma).
- Hiperplasia corticotropa del lóbulo intermedio: este lóbulo está bajo regulación negativa de la DOPA secretado desde el núcleo arqueado. Estas células dopaminérgicas pueden degenerarse con el paso del tiempo y disminuir esta regulación negativa, con lo que aumentaría la secreción de CRH y por lo tanto de ACTH.

- **Secreción de ACTH ectópica:**
Hay un grupo de neoplasias q pueden sintetizar ACTH, lo cual generaría hiperplasia adrenocortical e hipercortisolemia. Como ejemplos tenemos el carcinóide bronquial o pulmonar y carcinoma de mamas.

ACTH INDEPENDIENTES: La glándula adrenal genera cortisol en forma independiente, sin regulación de eje hipotálamo-hipofisario.

- **Tumor adrenal:** representa más del 90% de los ACTH independientes.
Pueden ser carcinomas o adenomas de la glándula adrenal. Estos desarrollan de forma autónoma y secretan cantidades excesivas de cortisol.
- **Hiperplasia macronodular o micronodular adrenal:** se forman nódulos en una o las dos adrenales como respuesta exagerada a la secreción normal de ACTH. Suelen confundirse con adenomas.
- **Receptores aberrantes en la glándula adrenal:**
Hay receptores a otras hormonas o péptidos diferentes a la ACTH, como la LH o el VIP (péptido intestinal vasoactivo), el estímulo de estos receptores incrementa la producción de cortisol. Vamos a encontrar hiperplasia bilateral.

FISIOPATOLOGIA DEL SC.

Veremos las 2 causas principales de SC, los tumores hipofisarios y adrenales.

Corticotropinomas:

En teoría estos tumores se originarían por una alteración primaria en las células hipofisarias (teoría monoclonal) o por una excesiva estimulación del CRH sobre las células corticotropas, lo q generaría en un principio hiperplasia q luego se convertiría en tumor (teoría policlonal).

La mayor parte de los tumores hipofisarios son microadenomas (o intraselares), ya q tienen menos de 1 cm de diámetro (se observan macroscópicamente a partir de los 3 mm).

Con menor frecuencia vemos macroadenomas (mayor a 1 cm), estos tumores tienen la capacidad de invadir o comprimir estructuras adyacentes, se los conoce también como extraselares porque se extienden dorsalmente más allá de los confines de la silla turca.

Estos tumores producen cantidades excesivas de ACTH, lo q genera una hiperplasia adrenal bilateral (especialmente de las capas fascicular y reticular) y como consecuencia una hipercortisolemia. En ocasiones puede generar en las glándulas adrenales mas q una hiperplasia difusa, la formación de nódulos uni o bilaterales.

En un perro con SC la frecuencia y amplitud de las salvas secretorias de ACTH son excesivas en forma crónica.

El mecanismo inhibitor de los glucocorticoides sobre la secreción de ACTH es ineficiente, es decir las altas concentraciones de cortisol no logran inhibir al adenoma hipofisiario en la secreción de ACTH.

El control hipotalámico sobre la secreción de ACTH se pierde, probablemente debido a la supresión de la función hipotalámica y secreción de CRH como resultado del hipercortisolismo crónico.

Tumores adrenales.

Los tumores adrenocorticales primarios desarrollan en forma autónoma, se originan por una desrepresion de oncogenes.

Cuando son funcionales secretan cantidades excesivas de cortisol con independencia del control hipofisiario.

Esta hipercortisolemia suprime a la CRH hipotalámica y ACTH hipofisiaria, generando así la atrofia de la glándula adrenal no afectada.

La mayoría de estos tumores conservan los receptores para ACTH, pero a medida q las células se van haciendo más indiferenciadas disminuyen la cantidad de receptores (suele ocurrir en carcinomas).

Tenemos adenomas y carcinomas adrenales.

Los adenomas generalmente están encapsulados, varían en tamaño desde 1 a 6 cm, mientras q los carcinomas pueden alcanzar un gran tamaño e invadir estructuras adyacentes (riñón, grandes vasos, hígado) o generar metástasis a distancia (hígado y pulmones).

DIAGNOSTICO.

Si tenemos un perro con sospecha de SC debemos empezar con un chequeo sanguíneo y de orina completo.

- Hemograma completo:
Es frecuente el leucograma de estrés, q se caracteriza por leucocitosis, neutrofilia, monocitosis, eosinopenia (RAE menor a 100) y linfopenia absolutas. Puede haber desvío a la izquierda por infecciones debido a la inmunosupresión.
El Hto suele estar normal, pero puede estar aumentado por los problemas ventilatorios q vimos, o por estimulación androgenica de la medula osea .
- Glucemia: los glucocorticoides aumentan la gluconeogenesis hepática y reducen la utilización periférica de la glucosa por antagonizar a la insulina, por lo tanto suele haber hiperglucemias leves, o en ciertas ocasiones hiperglucemias altas con diabetes clínica.
- Uremia: la diuresis estimulada por los corticoides produce la perdida continua de nitrógeno ureico, por lo tanto los valores tienden a estar reducidos o en el rango normal.
- Enzimas hepáticas: suele haber un aumento leve de la GPT como consecuencia del daño del hepatocito por el acumulo de glucógeno. La FAS esta generalmente muy aumentada en la mayoría de los perros con SC. Los corticoides inducen la formación de una isoenzima hepática específica.
- Colesterol y triglicéridos: los corticoides estimulan la lipolisis generando un aumento en la concentración de colesterol y triglicéridos en sangre.
- Orina : es un estudio fundamental en cualquier perro con polidipsia, poliurea. La alteración más frecuentes es la orina diluida con densidades bajas (menores a 1015).

Otro hallazgo es la presencia de proteinuria, q rara vez es pronunciada, originando casi nunca hipoalbuminemia.

Puede haber alteraciones compatibles con infección urinaria.

PRUEBAS ESPECÍFICAS.

Estas las realizamos después q establecimos nuestro diagnostico presuntivo en base a la sinología clínica, el examen físico y los hallazgos de laboratorio.

Estas pruebas nos van a confirmar o descartar el SC, pero no nos van a localizar en donde está el problema (hipofisario o adrenal).

Ninguna de estas pruebas es 100% especifica ni sensible, por lo tanto podemos tener perros con falsos positivos, q no presenten SC.

El diagnostico definitivo del hiperadrenocorticismismo nunca se debería basar solo en los resultados de uno o más de estos métodos, especialmente en perros sin los signos clásicos de la enfermedad o aquellos con enfermedades extraadrenales conocidas.

- Relación cortisol/creatinina en orina: es uno de los métodos más específicos y sensibles (100% y 98% respectivamente). Evalúa la producción diaria de cortisol.
En un recipiente refrigerado se deben juntar pequeñas alícuotas de orina de varias micciones del día (de la mayoría en lo posible), descartándose la primer orina del primer día y tomándose como última muestra la primer orina del segundo día. Esto sería representativo de 24 hs y del ritmo circadiano del cortisol.
- Estimulación con ACTH: Tiene una sensibilidad del 90% y especificidad del 100%. Es un procedimiento seguro, simple, y sin gran demanda de tiempo. La prueba consiste en administrar ACTH, determinando el cortisol basal y post-estimulación. En animales con cushing esperaríamos una hiper respuesta. Los perros con tumores hipofisarios tienen hiperplasia adreno cortical secundaria a la estimulación excesiva crónica por la ACTH. Estas adrenales hiperplasicas tienen la capacidad de sintetizar y secretar cantidades excesivas de cortisol.

Los perros con tumores adreno corticales funcionales poseen una similar capacidad anormal para sintetizar y secretar cortisol en exceso. Por lo tanto, en cualquiera de los dos casos pueden responder exageradamente a la estimulación con la ACTH.

En el carcinoma adrenal o síndrome de cushing subclínico la respuesta suele ser normal. En el casos de los carcinomas por tener menos receptores de ACTH.

Este procedimiento tiene la capacidad de identificar a los animales con SC iatrogénico. Los perros medicados con corticoides en forma crónica pueden experimentar todos los rasgos clínicos del hiperadrenocortisismo natural. En estos casos encontraremos cortisolemias basales bajas a normales, y escasa o nula respuesta a la ACTH exógena. Ningún otro estudio selectivo diferencia el SC natural del iatrogénico.

El método consiste en tomar una muestra de sangre sin anticoagulante para medir cortisol basal, inmediatamente después se aplica la hormona. Si la hormona es liofilizada (sintética), administramos una dosis de 0,25 mg por perro (un frasco), por vía endovenosa, mientras que si la ACTH es en gel, la dosis es de 1 a 2 UI/kg y se aplica por vía IM. Se toma la segunda muestra de sangre a la hora de la administración si se usó ACTH sintética, o a las 2 hs si se usó en gel.

Los valores normales deben ser establecidos por cada laboratorio. Generalmente el rango de referencia para la cortisolemia basal es de de 0,5 a 6 ug/dl, y el valor normal post estimulación es de 6 a 17 ug/dl. Los valores post ACTH entre 17 y 22 ug/dl se considera limítrofes. Los de 22 ug/dl o más altos son compatibles con el diagnóstico de SC. Sin embargo, como ya se dijo, la respuesta a la ACTH no es totalmente específica, por lo tanto el diagnostico no debería descartarse por resultados normales o limítrofes en la estimulación con ACTH.

- Prueba de Dexametasona en Dosis Bajas: en perros normales la ACTH hipofisiaria, bajo el control hipotalámico, estimula la síntesis y secreción de los corticoides adrenocorticales, lo cual aumenta sus niveles en plasma, y éstos, mediante retroalimentación negativa suprimen la secreción continuada de ACTH. El resultado es el mantenimiento de la concentración plasmática de cortisol en el rango fisiológico necesario para la homeostasis metabólica normal.

La administración de dexametasona en dosis pequeñas por vía endovenosa (0,01 a 0,015 mg/kg) inhibe la secreción de ACTH y a su vez reduce la secreción del cortisol durante 24 a 48 hs. En perros normales la concentración de cortisol disminuye dentro de las tres horas de administrar dexametasona hasta valores menores de 1 a 1,4 ug/dl. A las 8 hs de

administrada la dexametasona los valores de cortisol continúan por debajo de este rango. Un resultado mayor de 1,4 ug/dl se considera compatible con un diagnóstico de SC. La dexametasona al ser un corticoide sintético no hace reacción cruzada en los análisis del cortisol.

Los tumores hipofisarios son de alguna manera resistentes a la retroalimentación negativa del cortisol, ya que si esto no fuese así la excesiva concentración de cortisol suprimiría la secreción de ACTH y no se desarrollaría el SC. La administración de una dosis pequeña de dexametasona a un animal con tumor hipofisario no debería redundar en la supresión de la ACTH hipofisaria, y por lo tanto no debería suprimir la concentración plasmática del cortisol.

Los tumores adrenocorticales funcionales secretan cortisol en forma autónoma y de manera excesiva suprimiendo de esta forma la secreción de ACTH endógena. La secreción de cortisol desde estos tumores es independiente del control de la ACTH. La dexametasona suprime la concentración plasmática de cortisol al inhibir la secreción de ACTH hipofisaria. La síntesis y secreción de ACTH ya están inhibidas por la secreción autónoma del tumor adrenal, por lo tanto la administración de dexametasona en perros con tumores adrenales no debería reducir la cortisolemia.

El método consiste en obtener una muestra de plasma para determinar cortisol, luego se administra dexametasona (0,01mg/kg) por vía endovenosa y se obtiene una muestra de sangre a las 8 hs para determinar el cortisol.

Recordemos que en perros normales el valor del cortisol a las 8 hs estará por debajo de 1ug/dl, mientras que en perros con SC (ya sea hipofisario o adrenal) las cortisolemias por lo regular serán mayores a 1,4 ug/dl. Los niveles entre 1 y 1,4 ug/dl se pueden considerar no diagnósticos, y el clínico debe confiar en otra información para determinar si es correcto el SC.

PRUEBAS DISCRIMINATORIAS

Estas pruebas nos permiten diferenciar entre Cushing hipofisario y adrenal.

- Concentración de ACTH endógena: En los tumores adrenocorticales y SC iatrogénico debería estar suprimida la secreción de ACTH, mientras que en tumores hipofisarios debería haber hipersecreción de la misma. Por lo tanto con valores elevados o cercanos al límite superior se pensaría en tumor

hipofisiario y con valores suprimidos o menores al límite inferior estaríamos en presencia de un tumor adrenal.

Sin embargo un gran número de resultados cae dentro del rango de referencia.

La muestra debería tomarse por la mañana, y debería ser manipulada con rapidez ya que la hormona desaparece rápidamente de la sangre entera recientemente extraída. Debemos usar tubos de EDTA siliconados y enfriados, se centrifugan de inmediato y se congelan hasta su análisis.

Desde la extracción de la muestra hasta el congelamiento no deben pasar más de 20 minutos. Estos pasos son importantes por ser la ACTH una hormona lábil y de vida media corta.

- Inhibición con Dexametasona a Dosis Altas: Tiene una sensibilidad del 80%, habiendo un 20 % de casos que no inhiben siendo corticotropinomas. El eje pituitario adrenal en los perros con SC es anormalmente resistente a la supresión con corticoides, y éstos son depurados de la circulación a un ritmo acelerado. Los tumores adrenocorticales funcionan de manera autónoma, y por lo tanto con independencia del control hipofisiario, suprimiendo por completo la secreción de ACTH mientras continúan sintetizando y secretando cantidades excesivas de cortisol. Sin importar la dosis, la dexametasona teóricamente nunca suprimiría la secreción de cortisol.

Mientras que en los tumores hipofisarios hay una hipersecreción crónica de ACTH. La supresión de este mecanismo inducida por corticoides es variable y puede ser dependiente de la dosis. La mayoría, pero no todos los tumores hipofisarios van a suprimirse si se administra dexametasona en cantidades suficientes. La administración de dosis crecientes de dexametasona finalmente debería suprimir la secreción de ACTH en la mayoría de los perros con tumores hipofisarios.

El método consiste en recolectar suero para cortisol basal, administrar la dexametasona endovenosa y recolectar nuevamente sangre a las 4 y a las 8 hs. La supresión se define cuando la concentración plasmática de cortisol es menor del 50% de la basal a las 4 u 8 hs post dexametasona, o menor de 1,4 ug/dl a las 4 u 8 hs.

En los tumores adrenocorticales no va haber supresión del cortisol, mientras que en perros con tumores hipofisarios hay una supresión en el 60% de los casos.

No se sabe por qué algunos perros con tumores hipofisarios son resistentes a la supresión con dexametasona, mientras que otros suprimen por completo después de la administración de una dosis alta. Los tumores

hipofisiarios en algunos de estos perros provienen del tejido de la parte intermedia, lo cual explicaría el menor grado de supresión con la dexametasona, dado que esta zona pituitaria se encuentra bajo control neural más que hormonal. También se piensa que a mayor tamaño tumoral, menos probable es la supresión con cualquier dosis de dexametasona.

- Inhibición con Dexametasona en relación cortisol creatinina en orina: En esta prueba se identificaría la supresión del cortisol midiéndolo directamente en orina.

El procedimiento consiste en tomar dos muestras de orina de dos mañana consecutivas para medir la relación cortisol creatinina. Después de recolectar la segunda muestra se administra dexametasona en dosis de 0,1 mg/kg tres veces a intervalos de 8 hs, por vía oral. Se obtiene una tercer muestra de orina a las 8 hs de la administración de la tercera dosis de dexametasona. Si la relación cortisol creatinina en orina en la tercer muestra estaba suprimida en más de 50% del valor promedio de las dos primeras proporciones (proporciones basales) se diagnostica presencia de tumor hipofisiario. Si la supresión es menor al 50% ninguna discriminación es posible (igual que con cualquier prueba de supresión). El 70% de los perros con tumores hipofisiarios exhiben supresión, mientras que en los casos de tumores adrenales no hay supresión.

METODOS COMPLEMENTARIOS

ECOGRAFIA:

El valor de este método se correlaciona en forma directa con la experiencia del operador. Las glándulas adrenales son difíciles de localizar debido a su reducido tamaño y ubicación.

Se trabaja con el paciente en decúbito dorsal o lateral con ayuno de sólidos de 12 a 18 hs, ya que la presencia de materia fecal o gas influyen negativamente en la obtención de imágenes.

La glándula adrenal derecha tiene forma redondeada y es la de mayor dificultad de visualización, particularmente en animales obesos.

La glándula adrenal izquierda es alargada.

El valor ecográfico más importante para establecer adrenomegalia es la determinación de la superficie glandular o el espesor, el cual no debe superar los 0,74 cm. El tamaño normal no significa función normal. Las

variaciones de tamaño pueden ser uni o bilaterales con o sin modificación de la forma.

En el cushing ACTH dependiente se observa una disminución de la ecogenicidad y un aumento de tamaño bilateral. Sin embargo las glándulas adrenales pueden tener tamaño normal en presencia de un tumor hipofisiario.

En el cushing ACTH independiente una de las glándulas está aumentada de tamaño y en algunos casos no es posible obtener imágenes de la contralateral. Muchas veces se observan las adrenales como masas irregulares o invadiendo estructuras adyacentes.

En la hiperplasia macronodular o micronodular, ambas están aumentadas de tamaño o solo una de ellas, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con el adenoma adrenal.

Los carcinomas pueden presentar diferentes estructuras, la característica más importante es el incremento de tamaño, la ecogenicidad puede o no estar aumentada. No es posible por ecografía diferenciar la naturaleza de la masa.

La ecografía se utiliza no sólo para evaluar el tamaño y la forma de las glándulas adrenales sino también para evaluar el abdomen por anomalías esperadas (hepatomegalia) o en casos de carcinomas adrenales la presencia de metástasis.

Puede ser un hallazgo la identificación de la adrenomegalia o masa adrenal en una ecografía indicada por cualquier otro motivo. Si este animal no tiene antecedente, signos físicos ni anomalías clínicas patológicas sugestivas de SC, no se recomienda el tratamiento, si hay que controlarlo en forma continua. Ya que algunas masas adrenales son tejidos normales, o pueden corresponder a quistes, mielolipomas, feocromocitomas, granulomas o tumor primario afuncional (no productor de hormonas). En estos casos asintomáticos la ecografía debe repetirse cada 4 a 6 semanas en un principio.

Tomografía Axial Computarizada – Resonancia Magnética Nuclear:

Ambos métodos son de gran ayuda en el diagnóstico endocrinológico, en particular cuando se busca la presencia de alteraciones hipofisarias. También se indican para estudiar el aspecto de los tumores adrenales y el compromiso de tejidos vecinos cuando son de resolución quirúrgica.

Los factores limitantes para su empleo son el costo, la disponibilidad y el riesgo anestésico.

Estos estudios deben solicitarse de la región selar (silla turca) y de las glándulas adrenales, con el objeto de descartar o comprobar la presencia

de tumores combinados (ya que un 5% de los animales presenta tumor tanto en la glándula adrenal como en la hipófisis).

El método de elección es la resonancia magnética nuclear, ya que cuenta con varias ventajas en comparación con la tomografía. Es superior el contraste tisular, hay ausencia de artificios causados por el hueso, generación de imágenes vasculares, ausencia de radiación ionizante, y medios de contraste más seguros. También se ven alteraciones asociadas con el tumor, como edema, vascularidad, hemorragia y necrosis. Aproximadamente el 40 a 50 % de los perros con tumor hipofisiario tienen resonancias magnéticas encefálicas normales (por lo cual no se descarta la enfermedad), y el restante 50-60% tienen tumores relativamente pequeños pero de fácil visualización. Las masas visibles miden de 4 a 13 mm en la altura vertical máxima.

Este método también está indicado en perros con diagnóstico de cushing que no tienen resonancia previa y que empiezan con signos neurológicos centrales, por la posible presencia de macrotumor hipofisiario.

La TAC es el método de elección para evaluar las glándulas adrenales y la invasión o no de estructuras adyacentes.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende del origen del hiperadrenocortisismo, de la disponibilidad del método ideal y del estado del paciente. Saber si el perro tiene tumor hipofisiario o adrenal si bien es ideal no siempre es imprescindible. Se debe intentar obtener esta información, pero se sabe que no siempre se puede completar la evaluación diagnóstica detallada de cada paciente.

Si no contamos con un método complementario de alta complejidad como la TAC o la RMN para determinar si el origen es hipofisiario, pero ecográficamente vemos una hiperplasia adrenocortical bilateral debemos asumir que la alteración es hipofisiaria, ya que la mayoría de los perros con SC tienen esta presentación.

El objetivo del tratamiento es retornar a los pacientes a un estado endócrino normal, lo cual no siempre es posible y se deben considerar todas las complicaciones.

ACTH DEPENDIENTES: corticotropinoma.

El método de elección es la extirpación quirúrgica de la glándula (hipofisectomía), pero esto requiere experiencia y una técnica quirúrgica compleja. El abordaje es transesfenoidal. Las complicaciones más serias de la cirugía fueron la hipernatremia post operatoria leve y transitoria (por diabetes insípida iatrogénica transitoria), reducción temporal de la producción lagrimal, diabetes insípida permanente o prolongada e hipotiroidismo secundario.

Esto conlleva a que rutinariamente se realice tratamiento médico. Para esto se usan fármacos que actúan sobre la glándula adrenal o sobre el hipotálamo e hipófisis. Los fármacos que generalmente se usan son:

- Mitotano (o,p'-DDD): es uno de los fármacos más usados e indicados en distintos países. En Argentina no está disponible. Es una sustancia química derivada de un insecticida. Es un adrenocorticolítico potente, causa necrosis progresiva marcada de la zona reticular y fascicular.

Empezamos con una dosis de ataque de 50 mg/kg por día dividida en dos veces al día. La administración del medicamento debe detenerse cuando el perro demuestra reducción del apetito, cuando se normaliza la ingesta de agua, presencia de vómitos o diarrea, o el animal está indiferente. La observación de cualquiera de estos signos es indicativo de que se alcanzó el punto final de la terapia. Generalmente el animal responde dentro de los primeros 9 días de iniciado el tratamiento. En este momento se debe confirmar la respuesta al tratamiento mediante una estimulación con ACTH (cortisolemia normal). El paciente continuará recibiendo el medicamento por el resto de su vida.

La dosis de mantenimiento inicial por lo general es de aproximadamente 50 mg/kg por semana. Es probable que esta dosis se incremente o disminuya sobre la base de las pruebas realizadas un mes después de iniciada la terapia. Los controles deben realizarse cada 4 meses.

Con esta terapia corremos riesgo de Addison, y la necesidad de suplementar de por vida con corticoides.

- Trilostano: es un esteroide sin actividad hormonal, inhibidor competitivo de una enzima (hidroxiesteroide deshidrogenasa) que media la conversión de la pregnenolona en progesterona y de la hidroxipregnenolona en hidroxiprogesterona en las cortezas adrenales.

El cortisol, la aldosterona y los andrógenos se sintetizan a partir de la progesterona y la hidroxipregnenolona mediante diversas rutas bioquímicas. El trilostano inhibe estas rutas.

La dosis inicial es de 30 mg por día en perros menores de 5 kilos, 60 mg/día para perros de 5 a 20 kilos y 120 mg/día en perros con más de 20 kg. Se supervisa la terapia mediante la respuesta clínica y resultado de la estimulación con ACTH. Muchos perros experimentan recurrencia a pesar de la medicación continuada.

- **Aminoglutetimida:** es un inhibidor de la esteroideogénesis y tiene un efecto citolítico adrenal.
La dosis es de 5 a 10 mg/kg por día. Se deben hacer controles seriados de hepatograma.
- **Ketoconazol:** es un agente antimicótico que usado en altas concentraciones afecta la biosíntesis esteroidea inhibiendo la secreción de cortisol. Los efectos del bloqueo enzimático son reversibles por completo.
La dosis es de 20 a 30 mg/kg por día. Se comienza con una dosis mínima y se aumenta gradualmente, ya que suele generar inapetencia. Deben hacerse controles periódicos de hepatograma ya que es hepatotóxico.
Un 20 % de los perros no logran responder al tratamiento, como resultado de la escasa absorción intestinal.
- **Selegilina (L-Deprenil):** es un inhibidor irreversible enzimático, que promueve la normalización de la dopamina. Recordemos que la ACTH está controlada en la pars intermedia por la dopamina mediante retroalimentación negativa, por lo tanto el hiperadrenocortisismo puede estar causado por la ausencia de esta supresión inhibitoria, con el consecuente aumento de la ACTH. La dosis es de 1 a 2 mg/kg/día.
- **Cabergolina :** al igual q la selegilina aumenta los niveles de dopamina, inhibiendo la secreción de CRH y ACTH. Esta droga presenta una excelente respuesta terapéutica. Tiene respuesta efectiva en 70% de los casos, con la normalización de la concentración de ACTH y reducción del tamaño tumoral determinado por TAC o RMN. Se suministra a una dosis de 0,07 mg/kg/sem dividido cada 48 hs. En perros menores de 10 kg: 0,25-0,5 mg/ sem (dosis max 0,75), perros de 10 a 20 kg 0,5-1 mg /sem (max 1,5),

perros mayores de 20 kg de 1-4 mg/sem (max 6 mg). Se calcula la dosis por semana y se reparte c/ 48-72 hs.

Se inicia la terapia con la menor dosis y se incrementa paulatinamente según la respuesta clínica observada. El pelo puede caerse o decolorarse porque también se afecta la síntesis de la MSH.

- Acido retinoico (isotretinoína 9 cis): es un derivado de la vitamina A . Ejerce un efecto inhibitorio de la síntesis de ACTH e induce apoptosis tumoral. La dosis es de 2 mg /kg y debe administrarse a la noche, ya q es un fármaco fotosensible. Se solicita en recetas magistrales como el isómero 9 cis (el formulado en humana es 13 cis), y en capsulas entéricas.

Otro método terapéutico prometedor es la irradiación pituitaria, q en la actualidad es poco accesible y cara. La radiación se realiza con cobalto 60 repartida en fracciones durante 4-6 semanas. Se recomienda en tumores de 8 mm o mas o si hay masas q generan signos de macrotumor. Tiene un efecto mínimo sobre la capacidad de secreción del tumor, por lo q los animales continúan necesitando tratamiento médico.

ACTH INDEPENDIENTES: Tumores adrenales.

El tratamiento indicado es la resolución quirúrgica (adrenalectomía). Se extirpa la glándula afectada. El pronóstico es excelente si se puede remover la masa en su totalidad y no hay metástasis a distancia, y si el animal sobrevive los primeros días, que es el periodo crítico.

Este es un procedimiento riesgoso para la vida del paciente, ya q el hiperadrenocorticismos causa alteraciones metabólicas como hiperglucemia, hipertensión, desequilibrios electrolíticos, mala cicatrización de heridas, etc., problemas a tener en cuenta antes, durante y después de la cirugía.

Es necesario un examen completo del paciente mediante chequeos de sangre completo, electrocardiograma y si es posible TAC abdominal (o en su defecto ecografía con doppler) para evaluar con precisión la extensión de la masa, su

aspecto y el compromiso de los vasos adyacentes (vena cava caudal o aorta) u otros órganos abdominales.

También debe solicitarse radiografía de tórax para evaluar las posibles metástasis pulmonares.

La adrenalectomía puede realizarse por línea media ventral o por abordaje paracostal.

Antes de la cirugía puede estabilizarse la hipercortisolemia con la administración de ketoconazol un par de semanas previo a la cirugía.

Estos pacientes tienen un mayor riesgo de tromboembolismo, asociado a la intervención quirúrgica en sí y al decúbito prolongado. Por lo tanto deben heparinizarse antes y después de la cirugía, y administrarse si es posible fibrinolíticos o plasma (como fuente de antitrombina III). La dosis de heparina es de 35 u/kg en la infusión continua durante la cirugía, luego damos esta misma dosis sc 2 veces más y disminuimos gradualmente la dosis durante los próximos 4 días.

Inmediatamente antes de la extirpación de la glándula debe administrarse dexametasona ev a una dosis de 0,1- 0,2 mg /kg o hidrocortisona a 1mg/ kg, para evitar el addison agudo. Recordemos q la glándula no afectada esta atrofiada y no tiene capacidad en un primer momento de secretar glucocorticoides.

Los glucocorticoides se deben seguir administrando cada 6 a 8 hs después de la cirugía y hasta q el animal este comiendo, donde se pasan a la vía oral.

Otro parámetro importante a tener en cuenta durante la cirugía es la presión arterial, muchos de estos pacientes son hipertensos y pueden tener crisis hipertensivas en el acto quirúrgico, estas deben controlarse de ser necesario con antihipertensivos previamente.

En las primeras hs postquirúrgicas se debe mantener la fluidoterapia, terapia analgésica, terapia anticoagulante, realizar chequeos completos de sangre incluyendo ionograma (ya q un pequeño porcentaje de los animales pueden tener hiponatremia o hiperpotasemia leve después de la intervención quirúrgica).

El animal debe permanecer en cuidados intensivos las primeras 48 a 72 hs luego de la cirugía por posibles complicaciones: hemorragias, desequilibrios electrolíticos, pancreatitis, tromboembolismo pulmonar, hipertensión.

A medida q el animal empieza a recuperarse y empieza a comer se pasa la terapia de glucocorticoides a la vía oral. Comenzamos con una dosis de 0,25 a 1 mg /kg de

prednisolona 2 veces al día los primeros dos días y luego vamos bajando gradualmente. Generalmente el tratamiento se prolonga durante los primeros 3 a 6 meses postquirúrgicos, alcanzando una dosis mínima en días alternos.

Por lo regular no es necesario suplementar con mineralocorticoides, como dijimos la hiponatremia y la hiperpotasemia suelen ser leves y transitorios, y revierten por completo cuando el animal empieza a comer. Si estas alteraciones son importantes o si persisten por más de 72 hs, se recomienda la suplementación con fludrocortisona a 0,02 mg /kg oral c/12 hs e ir reduciendo gradualmente.

Se recomienda realizar una estimulación con ACTH tres meses después de la cirugía para evaluar la reserva funcional de la glándula remanente. Se considera una prueba satisfactoria cuando 1 hora postestimulación se alcanza un valor entre 13 a 15 ug/dl de cortisol. La recuperación de la función adrenal depende del tiempo transcurrido entre la aparición de la enfermedad y la realización de la cirugía. A mayor tiempo transcurrido más tardará la glándula remanente en recuperar su función.

La intervención quirúrgica no se recomienda en perros con tumores adrenales inoperables (masas grandes q invaden estructuras vasculares), q tengan metástasis en otros órganos o en perros con muy mal estado general o alto riesgo quirúrgico. En estos casos se debe instaurar una terapia médica, la cual vimos anteriormente en el tratamiento de tumores hipofisarios.

HIPERADRENOCORTICISMO FELINO.

El SC en el gato es de presentación infrecuente. Esta especie parece presentar una insensibilidad relativa a los efectos colaterales negativos de el exceso de glucocorticoides. El SC iatrogénico en el gato es muy poco habitual.

Las causas de SC felino son similares a los caninos. La mayor parte de los gatos con SC natural presentan tumores hipofisarios (aprox el 80%), y la minoría restante tumores adrenales.

La enfermedad aparece en gatos de edad media a avanzada, no se observaron razas predisponentes.

El principal motivo de consulta q nos hace pensar q un gato tenga SC es la dificultad para regular la glucemia en un gato diabético, es decir la presencia de insulinoresistencia (generada por el exceso de cortisol).

SIGNOS CLINICOS:

Polidipsia poliurea: como la mayoría de los gatos q presentan SC son diabéticos, podemos adjudicar estos signos a esta enfermedad. En casos excepcionales de SC sin diabetes asociada no son comunes estos signos, y si los hay la explicación sería la diabetes insípida central o nefrogénica originada por los corticoides (al igual que en caninos).

La polifagia puede o no estar en gatos con SC.

Obesidad: los gatos generalmente presentan una obesidad moderada a severa. Pero en el caso de tener una diabetes asociada pueden tener pérdida ponderal.

Anormalidades dermatológicas: la alopecia simétrica bilateral típica del perro con SC no ocurre en el gato, en estos generalmente no hay alopecia pero el pelo está reseco. La piel está delgada y muy frágil, hay escasa cicatrización y susceptibilidad a la infección.

También pueden tener apariencia barrigona y atrofia muscular.

DIAGNOSTICO:

Empezamos al igual q en el canino con estudios completos de sangre y orina.

En el análisis de sangre no hay alteraciones constantes. El leucograma de estrés puede o no estar presente. Al igual q el aumento de las enzimas hepáticas FAS y GPT, q en el canino suelen estar aumentadas, en el gato pueden hacerlo en un número reducido de casos.

Puede haber un aumento de el colesterol circulante, pero esto puede deberse en parte a la diabetes asociada.

Una de las diferencias llamativas con respecto al canino, es la concentración de urea, q en los gatos suele estar normal a alta, mientras q en los perros generalmente la encontramos normal a reducida.

La densidad urinaria en muy pocos casos es menor a 1020. La infección urinaria es poco frecuente en los gatos.

Dijimos q en muchos casos está asociado la diabetes mellitus al SC felino, por lo tanto es esperable encontrar hiperglucemias de moderadas a altas, depende del control q tengamos de la enfermedad. Sin embargo en gatos sin diabetes, la glucemia puede estar alta o normal.

ESTUDIOS SELECTIVOS ENDOCRINOS.

Se usan las mismas pruebas que las usadas en caninos. Recordemos q ninguna de ellas es perfecta.

- Relación cortisol-creatinina en orina: se toman varias muestras de orina durante 24 hs y se mantiene refrigerado en un frasco en la heladera. Es un poco complicado recolectar la muestra por los hábitos felinos. Se puede intentar dejando la bandeja sanitaria sin piedras absorbentes y juntar la muestra directamente de ahí.
- Prueba de estimulación con ACTH: la dosis usada es de 125 ug/ gato de la ACTH sintética. La muestra postestimulación se toma a la hora de aplicada. No hay estudios concretos q estandarizen la respuesta a la hormona, pero se consideran valores mayores a 19 ug/dl como compatibles con SC.
- Prueba de dexametasona en dosis baja: la prueba es exactamente igual que en caninos, pero la dosis usada en felinos es más alta (0,1 mg /kg).

PRUEBAS DISCRIMINATORIAS.

Después de confirmar el diagnóstico de SC, se deben realizar estas pruebas para determinar el origen (hipofisiario o adrenal).

- Prueba de supresión con dexametasona en dosis altas: el método es el mismo que en caninos, pero la dosis es mayor (1 mg /kg). Se toman muestras de cortisol a las 4 y a las 8 hs postadministración de dexametasona. La interpretación es la misma, en los tumores adrenales no se suprimen la cortisolemia, mientras que un porcentaje de tumores hipofisarios sí lo hacen (en felinos no hay un % documentado).
- Concentración de ACTH endógena: la interpretación de los resultados es igual que en caninos. Tenemos concentraciones de ACTH altas en tumores hipofisarios y bajas en tumores adrenales. Un número de pacientes pueden estar en el rango normal.

MÉTODOS COMPLEMENTARIOS.

Se usan la ecografía abdominal para evaluar la presencia de masas adrenales, y la RMN/TAC para evaluar la región hipofisiaria. Las ventajas de estos métodos, los hallazgos e interpretación son iguales a los vistos con los caninos.

Algo a tener en cuenta en esta especie, es que uno de los diagnósticos diferenciales para la insulinoresistencia (aparte del SC) es la acromegalia. Cualquiera de estas patologías puede cursar con una masa hipofisiaria, por lo tanto si este llega a ser un hallazgo hay que diferenciar clínicamente estas patologías.

TRATAMIENTO.

En casos de tener tumores hipofisarios el tratamiento ideal sería la remoción quirúrgica de la hipófisis (hipofisectomía). Se tiene poca experiencia en este método, por lo tanto en la actualidad no es accesible. Otra opción sería la radiación pituitaria, pero tampoco está a nuestro alcance.

La terapia medica en gatos con SC no ha dado resultados satisfactorios, ha diferencia del perro. Se usan los mismos fármacos.

El mitotano: es poco efectivo. Da resultados exitosos a corto plazo, a largo plazo no funciona. La dosis usada es de 50 mg /kg dividida 2 veces al día.

El ketoconazol: no parece suprimir la función adrenal en forma constante en felinos. La respuesta no es total. La dosis usada es de 30 mg /kg por día.

Se tiene poca información sobre el uso de la aminoglutetimide y trilostano en gatos.

Una opción en los gatos, debido a la pobre respuesta medica, es la adrenalectomía bilateral. El protocolo quirúrgico y medico es similar al q se usa en perros. Las complicaciones son varias y serias: pancreatitis, dehiscencia de la herida (por la fragilidad cutánea), tromboembolismo, sepsis e insuficiencia adrenocortical. Es una estrategia prometedora a largo plazo, hasta q la hipofisectomía tenga mayor disponibilidad.

En casos de tumores adrenales, el tratamiento de elección es la adrenalectomía. El protocolo perioperatorio es similar al de caninos. Se administración glucocorticoides intraquirurgicos y postquirúrgicos.

Generalmente no es necesario la suplementacion con mineralocorticoides.

Se hace terapia preventiva del tromboembolismo con anticoagulantes. En estos pacientes es de suma importancia la medición regular de la glucemia, ya q en el caso de ser diabéticos puede ser necesaria la disminución de la dosis de insulina, al sacar la causa de la insulinoresistencia (q era el hipercortisolismo).

Como conclusión el SC en gatos debe considerarse una enfermedad grave, q conlleva a un pronóstico reservado a grave. Los efectos perjudiciales del hipercortisolismo crónico sobre la fragilidad cutánea, función endocrina pancreática (diabetes mellitus) y sistema inmune, con frecuencia son los responsables de la morbimortalidad de los gatos tratados o no tratados. La terapia médica tuvo solo éxito a corto plazo. La cirugía abdominal no siempre es satisfactoria, debido a los inconvenientes asociados con la condición debilitada en muchos gatos con SC. Por lo tanto la sobrevida es corta.

INSUFICIENCIA ADRENAL O HIPOADRENOCORTICISMO.

Es una condición clínica que ocurre cuando las glándulas adrenales dejan de producir sus hormonas como es debido.

La principal causa de insuficiencia adrenal es la enfermedad de Addison, en la cual hay una alteración morfológica de la glándula. La otra causa muy poco frecuente es la hiperplasia adrenal congénita, en donde tenemos una alteración enzimática.

ENFERMEDAD DE ADDISON.

Se define como una hipofunción de la corteza adrenal (zona fascicular y glomerular, de una o ambas), que provoca un déficit de cortisol, con o sin déficit de mineralocorticoides.

Es una endocrinopatía poco común en perros y rara en gatos.

Deben estar afectadas las dos glándulas y en un 85-90% para que se manifieste la sintología clínica.

Se presenta generalmente en animales jóvenes, principalmente hembras (casi un 70%), es de curso insidioso y crónico, y la sintología es muy variada e inespecífica.

La glándula adrenal presenta 3 capas en su corteza:

- Capa glomerular: la más externa de todas. Secreta mineralocorticoides (aldosterona). Está regulada por el sistema renina-angiotensina (se activa por hiponatremia, disminución de la volemia o presión arterial) y por la concentración de K⁺ (su elevación estimula la síntesis). En esta capa el efecto de la ACTH es corto y agudo.
- Capa fascicular: es la intermedia. Secreta glucocorticoides (cortisol).
- Capa reticular: es la más interna. Secreta andrógenos (androstenediona).

Estas dos últimas capas están bajo la regulación de la ACTH.

ETIOLOGIA.

Se lo clasifica en primario y secundario.

- **PRIMARIO:** se produce por una hipofunción adrenocortical primaria. Las causas serian:

AUTOINMUNE: hay Ac antirreceptor de ACTH e infiltrado linfocitario, lo cual destruye la corteza adrenal. En un principio se respeta la zona glomerular, por lo tanto no hay compromiso en la secreción de aldosterona. Conforme avanza el infiltrado linfocitario también se destruye esta zona. Por último toda la corteza queda sustituida por tejido fibroso.

HIPOPLASIA ADRENAL CONGENITA: hay una hipoplasia de la glándula. Se manifiesta en perros jóvenes o cachorros. No es frecuente.

CAUSAS INFECCIOSAS (GRANULOMAS): generalmente producidas por micosis y mycobacterium. Estos agentes tienen predilección por zonas ricas en colesterol, que es el sustrato de las hormonas esteroideogénicas. Puede presentarse a cualquier edad.

- **SECUNDARIO:**

HIPOSECRECIÓN DE ACTH: de baja prevalencia. La alteración está a nivel hipofisario, con la disminución en la secreción de ACTH.

Las causas pueden ser hipofisitis, hipopituitarismo congénito o adenomas no funcionantes de hipófisis. Las glándulas adrenales van a estar atrofiadas, en particular las zonas fascicular y reticular, resultando en hipocortisolismo. La aldosterona no se ve afectada en su reserva funcional, pero sí en la respuesta aguda.

IATROGENICO: La administración exógena y prolongada de corticoides provoca la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con la consecuente disminución de la ACTH, y por lo tanto de la atrofia de las glándulas. Cuanto más prolongada es la terapia con glucocorticoides y con altas dosis, más tiempo tardarán las adrenales en recuperarse, siendo en algunos casos irreversibles. No solo los corticoides inyectables de uso

diario o los de depósito generan inhibición del eje, este puede ser causado también por corticoides de uso tópico (dermatológicas, oftálmicas u oticas). Por lo tanto ante una terapia prolongada de corticoides, estos nunca deben suspenderse de forma brusca, sino gradualmente.

FARMACOS INHIBIDORES DE LA ESTEROIDOGENESIS:

Cualquier agente que se use para el tratamiento del SC y que provoque una disminución en la esteroidogénesis, puede causar síndrome de Addison. Con algunos fármacos la síntesis de esteroides es irreversible.

FISIOPATOLOGIA.

Veamos como la hiposecreción de glucocorticoides y mineralocorticoides generan la enfermedad.

MINERALOCORTICOIDES:

Actúan controlando la homeostasis del sodio, potasio y agua. Promueven la resorción de sodio, cloruro y agua, y la excreción de potasio en mucosa intestinal, glándulas salivales y riñones. El sitio de acción principal de la aldosterona es el tubulo renal.

La secreción de aldosterona esta bajo el control del sistema renina angiotensina. El aparato yuxtaglomerular q se encuentra en las arteriolas aferentes de los glomérulos, es capaz de captar los cambios de tensión en las paredes de las arterias y ante una disminución de la volemia secretan renina.

La renina opera sobre una globulina producida por el hígado y libera angiotensina I, la cual es convertida por una enzima pulmonar en angiotensina II, q tiene gran poder vasoconstrictor y estimula la secreción de aldosterona.

La concentración de potasio también puede afectar la secreción de aldosterona. Cuando aumenta la potasemia se estimula la producción de aldosterona.

La ACTH puede estimular la liberación de aldosterona pero en forma transitoria y aguda. No es la fuerza dominante para su secreción.

La deficiencia de mineralocorticoides va a generar entonces hiponatremia, hipocloremia e hiperpotasemia.

Los valores normales de la natremia son de 142 a 155 mEq/l y de la potasemia de 4,1 a 5,5 mEq /l.

Estas alteraciones electrolíticas se dan por la ausencia de aldosterona, q imposibilita la capacidad de conservar sodio y cloro, y excretar potasio. Las pérdidas de estos iones arrastran agua, con la consiguiente disminución del volumen del líquido extracelular, lo que genera hipovolemia, hipotensión, hipoperfusión renal y de otros tejidos. Ocasionando azotemia prerrenal y acidosis metabólica leve.

La hiperpotasemia creciente afecta en forma considerable a la función cardíaca. Reduce la excitabilidad miocárdica, incrementa el periodo refractario en el miocardio y retarda la conducción. En casos graves de hiperpotasemia puede haber fibrilación ventricular.

GLUCOCORTICOIDES.

La secreción de estas hormonas está controlada por el eje hipotálamo-hipofisario.

La ACTH estimula la síntesis y secreción de los glucocorticoides adrenales.

Estas hormonas afectan casi todos los tejidos corporales. El cortisol interviene en el mantenimiento de la integridad endotelial, tono vascular, potencia las acciones vasoconstrictoras de la adrenalina, es vital para el metabolismo de los carbohidratos y proteínas, suprime la captación y utilización de glucosa periférica, suprime las respuestas inflamatorias, estimula la eritrocitosis, etc.

La deficiencia de cortisol, puede originar una variedad de signos gastrointestinales, como anorexia, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso. El metabolismo energético se deprime debido al deterioro de la gluconeogenesis y del metabolismo de las grasas, menor empleo de lípidos y depleción de las reservas de glucógeno hepático. Como consecuencia puede haber hipoglucemia. Puede haber también cambios mentales, letargia, decaimiento.

SIGNOS CLINICOS.

Como vimos la deficiencia de estas hormonas van a alterar muchísimos sistemas, por lo tanto la signología va a ser muy variada e inespecífica. La magnitud de los mismos también varia, desde signos clínicos casi imperceptibles para el propietario hasta signos graves que comprometen la vida del animal.

Los principales motivos de consulta pueden ser escaso apetito o anorexia, letargia, depresión, delgadez, vómitos, diarrea, melena y en casos extremos colapso. Estos signos pueden hacernos pensar en un principio en enfermedades más comunes como alteraciones renales, gastrointestinales o infecciosas. También es común la polidipsia/ poliurea, por una excesiva natriuresis q conduce a un lavado medular e incapacidad para concentrar la orina. Hay bradicardia por la hiperpotasemia. No existen signos patognomónicos.

El curso ondulante de la enfermedad es un reflejo de la deficiencia progresiva (pero no necesariamente absoluta) de hormonas adrenocorticales. Es frecuente q la enfermedad afecte en un principio al animal en forma episódica, es decir q los signos recurran con tratamiento sintomático y nuevamente vuelvan a aparecer.

En ciertas oportunidades el animal ingresa en un estado de shock, en crisis addisoniana aguda. Generalmente son animales que manifiestan la enfermedad de manera crónica y nunca fueron tratados, cuyos signos eran leves o no fueron identificados.

DIAGNOSTICO.

Es una enfermedad de difícil diagnostico dado su comportamiento errático y poco claro.

Para llegar a un diagnostico de hipoadrenocorticismio primero tenemos que sospecharlo, e incluir a la enfermedad como uno de nuestros diagnósticos diferenciales.

En principio hacemos chequeo de sangre completo (incluyendo ionograma) y de orina.

En el análisis de sangre las alteraciones más frecuentes van a ser:

Anemia normocítica normocromica, acompañada por escasa respuesta reticulocitaria secundaria a la mielosupresión generada por el hipocortisolismo. Sin embargo si el animal está deshidratado puede haber hemoconcentración y estar enmascarada la anemia.

Los glóbulos blancos pueden estar bajos, normales o aumentados. Puede haber eosinofilia y linfocitosis, pero son variables poco constantes.

Es fundamental hacer un ionograma. Este es orientativo, pero no confirma el diagnóstico. Encontraremos hiponatremia, hipocloremia e hiperpotasemia. A veces los valores de los electrolitos pueden estar en el rango normal, pero en los extremos. Es de suma utilidad la relación entre el sodio y el potasio, los valores normales varían entre 27:1 y 40:1. En los perros con Addison esta relación por lo general está por debajo de 27:1. Recordemos que en el Addison primario en un principio puede no estar afectada la secreción de mineralocorticoides, por lo tanto los electrolitos van a estar normales, mientras que en el Addison secundario nunca se alteran.

También hay causas extraadrenales de alteraciones electrolíticas. Podemos encontrar hiperpotasemia en: enfermedades urinarias (falla renal, obstrucción uretral, ruptura de vejiga), enfermedades gastrointestinales (parasitosis, infecciones intestinales, torsión gástrica), pancreatitis, acidosis intensas. Otras enfermedades que cursan con hiponatremia son: alteraciones renales (afecciones tubulares, síndrome nefrotico, diuresis posobstructiva), enfermedades gastrointestinales graves, insuficiencia cardiaca congestiva.

La urea y la creatinina suelen estar aumentadas por la hipoperfusión renal, que genera una azotemia prerrenal.

En perros con Addison tiende a haber hipoglucemia, porque la deficiencia de corticoides disminuye la producción de glucosa por parte del hígado y aumenta la sensibilidad de los receptores periféricos de la insulina.

Suele haber acidosis leve, originada por una disminución en la secreción tubular de protones y la hipoperfusión tisular. Raramente requiere tratamiento específico, suele normalizarse con la restauración de la perfusión renal.

En el análisis de orina uno esperaría que la densidad urinaria esté aumentada en un perro con normofunción renal y uremia prerrenal secundaria a deshidratación. Sin embargo en la mayoría de los perros con hipoadrenocorticismos vamos a encontrar densidades urinarias bajas (1010-1020). Esto se debe a que la natriuresis crónica

reduce el contenido de sodio medular, deprimiendo el gradiente de concentración medular y alterando la resorción hídrica por los túbulos colectores.

METODOS COMPLEMENTARIOS.

RADIOLOGIA: nos aporta poco datos. En casos de hipovolemia pronunciada podemos observar en radiografías de tórax :microcardia, aorta descendente aplanada y con diámetro reducido, y vena cava posterior estrecha.

ELECTROCARDIOGRAMA: Este método es una herramienta útil para estimar la magnitud de la hiperpotasemia. En elevaciones leves de la potasemia vamos a encontrar ondas T picudas, a medida q el K aumenta se prolonga el intervalo P-R, la onda P finalmente desaparece y se ensancha el complejo QRS. En valores mayores a 8,5 mEq / l puede haber asistolia y paro cardiaco.

Ningún estudio selectivo intrahospitalario es tan simple y rápido como un ECG, y ninguno es aplicado con tanta sencillez para supervisar a un paciente durante el tratamiento. El diagnostico temprano de la hiperpotasemia, alcanzado en muchos casos con el ECG, permite la rápida instauración de la terapia sin esperar el resultado de laboratorio q me informe el valor electrolítico. Sin importar la etiología la hiperpotasemia se considera una emergencia que necesita un tratamiento rápido. El ECG sirve no solo para diagnosticar la alteración, sino también para supervisar la respuesta al tratamiento. A medida que mejora la hiperpotasemia se normaliza el trazado ECG.

ESTUDIOS HORMONALES.

Prueba de estimulación con ACTH:

Es la prueba específica que me permite confirmar el diagnóstico.

El método es exactamente igual que el empleado para el diagnóstico de SC. Se toma una muestra de suero para medir cortisol basal, se aplica la ACTH (ya sea ev o im, dependiendo si es sintética o en gel respectivamente) y se toma una segunda muestra de sangre (1 o 2 horas después, de acuerdo a la hormona utilizada) para medir cortisol postestimulación.

El diagnóstico se confirma con cortisolémias postestimulación anormalmente reducidas, menores a 2 ug/dl.

Una concentración plasmática de cortisol normal pos-ACTH es prueba de que no hay insuficiencia adrenal.

Esta prueba no distingue entre enfermedad de Addison primaria o secundaria, ya que en ambos casos hay atrofia glandular con una incapacidad para responder al estímulo de la ACTH. Lo que sí nos puede aportar información sobre el origen, es la medición de la aldosteronemia, ya que en teoría los perros con Addison secundario tendrían valores de aldosterona sérica dentro del rango normal, mientras que los que tienen Addison primario habría una reducción de la aldosterona. Esta prueba no se realiza en forma rutinaria.

ACTH endógena:

La medición de esta hormona nos puede aportar información sobre el origen del Addison. En caso de ser primario existiría una mínima retroalimentación negativa sobre la hipófisis, lo cual generaría niveles de ACTH aumentados. Mientras que en los casos de Addison secundario hay de por sí una escasa secreción de ACTH.

Recordemos que la muestra de sangre para medir ACTH debe ser tomada en tubos siliconados con EDTA, y debe ser manipulada y centrifugada de manera rápida.

TRATAMIENTO.

El perro puede presentarse a la consulta en un estado de colapso, shockedado, con una crisis addisoniana o estar estable con manifestaciones crónicas o leves de la enfermedad.

- Crisis addisoniana.

En casos de crisis agudas el tratamiento debe ser instaurado con rapidez, ya que corre riesgo la vida del animal.

El tratamiento intenta corregir la hipotensión e hipovolemia, mejorar la integridad vascular y suministrar una fuente inmediata de glucocorticoides, corregir los desequilibrios electrolíticos, resolver la acidosis, manejar la hipoglucemia.

Lo primero q debemos hacer es corregir la hipotensión e hipovolemia, que es lo que generalmente produce la muerte del animal. Se debe realizar una fluidoterapia agresiva (si es posible tomar una muestra de sangre antes, para medir electrolitos y cortisol basal, y en el caso de tenerla a mano administrar la ACTH). Lo ideal es solución salina al 0,9%, empezamos con un ritmo de infusión de 40-80 ml/kg/hora durante las primeras dos horas, y luego continuamos con 90-120 ml /kg/día durante las próximas 48 hs. Estos valores pueden variar de acuerdo al grado de deshidratación del paciente, a la producción urinaria y a las pérdidas extraordinarias.

La solución salina normal (cloruro de sodio al 0,9%) es la fluidoterapia de elección porque ayuda en la corrección de la hipovolemia, hiponatremia e hipocloremia, incrementa el volumen intravascular, tensión arterial y perfusión tisular. La hiperpotasemia se reduce por dilución simple (la solución salina no tiene k) y por la mejoría en la perfusión renal y la consecuente excreción de K. En casos de tener hiperpotasemias muy marcadas que pongan en riesgo la vida del animal, podemos agregar a la solución salina , glucosa al 10% e insulina para estimular la captación celular de glucosa q se acompaña con la del potasio desde el compartimento vascular (se administra insulina corriente en infusión continua ,a una dosis de 0,06- 0,12 u/kg. Por cada unidad de insulina se administra 20 ml de glucosa al 10%).

En casos de presentarse hipoglucemia, debemos agregar glucosa al 50% a los líquidos EV para producir una solución de dextrosa al 5%.

Hay q suplementar con glucocorticoides (si se administro ACTH debe tomarse la segunda muestra de cortisol antes de agregar corticoides a la terapia). El de elección es la dexametasona, por vía EV, a una dosis de 0,5 – 1 mg / kg, repetida cada 2 a 6 hs. También se puede administrar hidrocortisona a una dosis de 0,5 a 1 mg/kg en forma EV.

Debe suplementarse también al paciente con mineralocorticoides para mantener el balance electrolítico. Usamos de rutina la fludrocortisona, pero la única presentación es en comprimidos, por lo tanto el animal debe estar comiendo y sin vómitos para poder instaurar la terapia. La hidrocortisona aparte de su función glucocorticoidea tiene una cierta potencia mineralocorticoidea.

Puede haber casos leves de acidosis que generalmente revierten con la terapia antes mencionada. Cuando la acidosis es grave requiere del agregado de bicarbonato de sodio a la solución EV. Cuando no se cuenta con el análisis de gases arteriales, se puede utilizar la concentración del CO₂ venoso total para estimar el déficit de base, restando el CO₂ del paciente del CO₂ venoso normal.

La mayoría de los perros con crisis addisoniana responden rápida y favorablemente a la terapia. Generalmente a las hs de haber ingresado ya están parados, con ganas de comer, e interesados por el medio, cuando ingresaron muchas veces en estados de debilidad extrema. Los valores de electrolitos, la uremia y el trazado ECG se correlacionan bien con la respuesta clínica, demostrando un rápido retorno a la normalidad. Esta mejoría tan rápida es muy sugestiva de addison, ya que en el resto de las alteraciones q tenemos como diferenciales (enfermedades renales, gastrointestinales) la mejoría no es tan llamativa.

Si durante las primeras 24 hs de tratamiento el perro no vomita se puede ofrecer agua, y si la tolera, podemos ofrecer a las 12 hs una dieta digestible. Vamos disminuyendo la fluidoterapia gradualmente. Pasamos la dexametasona inyectable a un glucocorticoide de mantenimiento (prednisolona, hidrocortisona) vía oral. Se administran los mineralocorticoides en forma oral.

Se deben hacer chequeos de sangre completos incluyendo ionograma a la semana de dar el alta.

- Tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

Glucocorticoides: prednisolona a dosis de 0,2 mg/kg oral c/ 12 hs.

Hidrocortisona a dosis de 0,5 a 1 mg /kg oral c/12 hs.

Dexametasona a dosis de 0,5 a 1 mg/kg c/ 12 hs.

Mineralocorticoides: acetato de fludrocortisona a 0,01-0,02 mg/ kg c/ 12 hs.

La dosis y frecuencia de administración de estos fármacos deben ajustarse según la respuesta del paciente, y aumentarse ante situaciones estresantes como :cirugías, mudanzas, vacaciones.

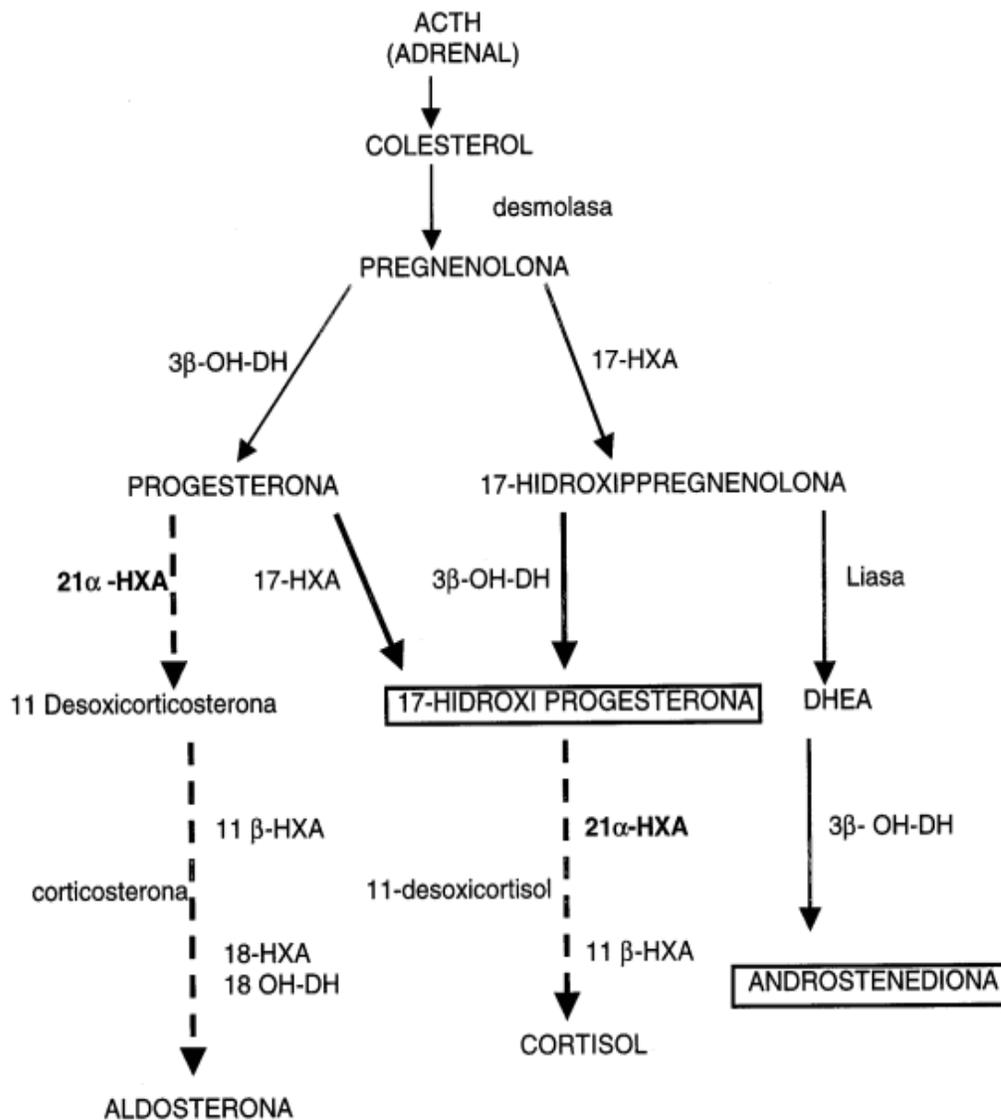
Manejo dietético: se puede administrar sal a la dieta, pero no es necesario ya que la mayoría de las dietas comerciales tienen cantidades de sodio suficientes.

El pronóstico de la enfermedad de Addison es excelente cuando el manejo es el adecuado. Los pacientes tienen vidas normales. El propietario debe entender la enfermedad y tener acceso a corticoides inyectables en el caso de situaciones estresantes o crisis agudas.

HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA

Es una enfermedad de muy poca incidencia. La causa más frecuente es el déficit parcial o total de la enzima 21-alfa hidroxilasa.

Esta enzima es fundamental en la biosíntesis de las hormona esteroideas, interviniendo respectivamente en el paso de la progesterona (PG) y 17-hidroxiprogesterona a aldosterona y cortisol. La ausencia de dicha enzima provoca una menor Síntesis de cortisol y aldosterona, con aumento del producto anterior: PG y 17-hidroxiprogesterona y de androstenediona (por hallarse más estimulada su vía sintética).



La PG (vía de síntesis hacia aldosterona) desvía su ruta biosintética hacia el cortisol, pasando a 17-hidroxi PG. Al estar también bloqueada esta ruta, el resultado es un aumento sostenido de este precursor.

Como la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario es menor porque hay poco cortisol, la concentración de ACTH se incrementa, estimulando aun más las adrenales provocando su hiperplasia y mayor aumento de la 17-hidroxi PG y androstenediona.

La expresión clínica será hiperpigmentación (por la MSH, que se origina de la misma molécula que la ACTH), anestro o celos irregulares (por efecto de la 17-hidroxi PG), obesidad y caída del pelo (por el efecto de la androstenediona).

El diagnóstico se realiza mediante la prueba de estimulación con ACTH, y se mide junto con el cortisol la 17-hidroxi PG.

En esta prueba vamos a tener una hiporrespuesta en lo referente a la medición de cortisol. En cuanto a la 17-hidroxi PG la estimulación da hiperrespondiente.

En la ecografía vamos a observar una hiperplasia bilateral de las glándulas.

En esta enfermedad hay una hiperfunción adrenal, si bien con déficit biosintético de cortisol.

Debido a que la deficiencia enzimática no es absoluta es que no se produce una crisis Addisoniana.

El tratamiento consiste en administrar prednisolona a una dosis de 1 mg/kg por día. Esto normaliza los valores de ACTH, disminuyendo como consecuencia la concentración de 17-hidroxi PG y androstenediona.