

Diagnóstico del Hiperadrenorticismo (Síndrome de Cushing

Jose Manuel

Related papers

[Download a PDF Pack](#) of the best related papers 



[Cortisol plamatico en perro](#)

Carlos Piedra

[DERMATOPATÍAS](#)

Enrique Ramirez

[Cortisol](#)

jansen alva

Diagnóstico del Hiperadrenocorticismo (Síndrome de Cushing)

Carlos Melián

Hospital Clínico Veterinario ULPGC • Clínica Veterinaria Atlántico
Las Palmas de Gran Canaria, España

El hiperadrenocorticismo o síndrome Cushing es una enfermedad endocrina frecuente en perros geriátricos. Aparece como consecuencia de unos niveles de cortisol elevados de forma persistente. La causa más frecuente de la enfermedad es una secreción excesiva de ACTH en la glándula pituitaria por un adenoma o hiperplasia de la hipófisis, representa el 80-90% de los casos de hiperadrenocorticismo espontáneo. Estos niveles elevados de ACTH provocan una hiperplasia bilateral de las cortezas adrenales que secretan cantidades excesivas de cortisol. Los restantes 10-20% de los casos son debidos a neoplasias adrenales. También se han descrito presentaciones raras de hiperadrenocorticismo canino como la producción de ACTH ectópica en un perro con tumor neuroendocrino localizado en el páncreas e hígado.

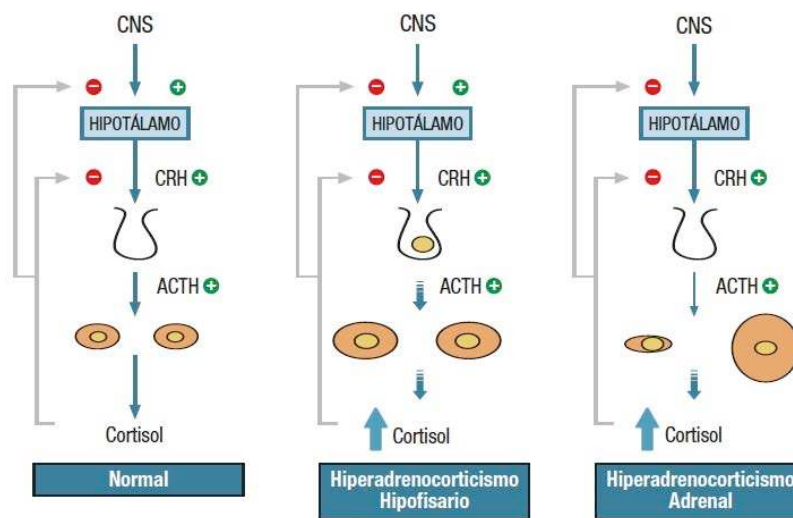


Imagen 1. Tipos de hiperadrenocorticismo en el perro. En el tipo hipofisario se observa una hiperplasia bilateral de las glándulas adrenales, mientras que en el adrenal se detecta una masa en una de las glándulas adrenales y, generalmente, una atrofia en la glándula contralateral.

La confirmación del diagnóstico es relativamente sencilla en animales con hiperadrenocorticismo moderado o avanzado, pero puede resultar más difícil en perros con hiperadrenocorticismo leve. El diagnóstico de esta enfermedad en casos leves no es una urgencia y es preferible esperar a que la sintomatología sea evidente y repetir las pruebas antes que realizar un falso diagnóstico en un perro que realmente no tiene la enfermedad.

Pasos en el Diagnóstico

Es conveniente tener en cuenta 5 pasos en el diagnóstico del Cushing en el perro. 1. sospecha clínica; 2. descartar Cushing iatrogénico; 3. descartar enfermedades no adrenales; 4. Confirmar el diagnóstico y 5. diferenciar entre hipofisario y adrenal. Es importante seguir todos los pasos y definir el tipo de hiperadrenocorticismo ya que el tratamiento y el pronóstico varía en función del tipo de Cushing.

Diagnóstico Clínico

El primer paso en el diagnóstico del hiperadrenocorticismo consiste en la sospecha clínica de la enfermedad teniendo en cuenta la edad, sexo, raza, historia clínica y examen físico. Con esta información podemos elaborar un listado de diagnósticos diferenciales para el paciente, ordenarlos

desde el más probable hasta el menos probable y realizar las pruebas necesarias para confirmar o descartar estas enfermedades hasta llegar al diagnóstico.

El hiperadrenocorticismismo hipofisario afecta generalmente a perros de edad avanzada (11 años de edad media), a razas de pequeño tamaño y no existe predisposición sexual; mientras que el hiperadrenocorticismismo adrenal es más frecuente en razas grandes y en hembras.

Los síntomas del hiperadrenocorticismismo canino aparecen generalmente de forma lenta y progresiva y esto hace que sus propietarios con frecuencia lo atribuyen al envejecimiento del animal. Por tanto, cuando acuden a consulta, la mayoría de los perros con hiperadrenocorticismismo presentan signos clínicos durante meses.

En la historia clínica podemos obtener información muy valiosa para el diagnóstico clínico, si bien es necesario hacer las preguntas adecuadas para identificar los signos clínicos que puedan pasar desapercibidos para el propietario. Estas son algunas de las preguntas que no debemos olvidar: ¿come con más voracidad?, ¿es capaz de saltar al coche o al sillón?, ¿duerme más?, ¿jadea en casa?, ¿orina más?, ¿bebe más?, ¿ha recibido tratamientos previos con corticosteroides? Esta última pregunta es importante para descartar o confirmar la posibilidad de un Cushing yatrogénico.

La poliuria y polidipsia está presente en la mayoría (80-90%) de los perros con síndrome de Cushing y, en muchos de ellos, es el primer síntoma que se aprecia. Los propietarios detectan que su perro bebe más agua, orina más y, en muchos casos, aparece también incontinencia urinaria e incapacidad de mantener la orina durante la noche. El origen de la poliuria parece ser estar relacionado con una alteración del metabolismo de la hormona antidiurética (ADH) por disminución de la secreción y/o disminución de la acción de la ADH en los túbulos renales. La polidipsia es secundaria a la poliuria.

Un apetito excelente o polifagia aparece en el 50-90% de los perros con hiperadrenocorticismismo, si bien rara vez se trata del motivo de consulta principal porque el propietario puede interpretarlo como una manifestación de un buen estado de salud. La polifagia puede convertirse también en un motivo de preocupación cuando el perro empieza a comer de la basura, a pedir comida continuamente o a proteger su comida de forma agresiva.

La distensión abdominal en los perros con hiperadrenocorticismismo se debe a la hepatomegalia, la distensión crónica de la vejiga urinaria, a la tendencia a la acumulación de grasa intraabdominal y a la debilidad de la musculatura abdominal.

Una de las consecuencias de la hipercortisolemia crónica es la atrofia muscular progresiva por un aumento del catabolismo proteico que se puede manifestar como una disminución de la masa muscular lumbar, temporal o en las extremidades. A medida que la enfermedad avanza, se reduce el nivel de actividad y la tolerancia al ejercicio y tienden a dormir más. Otro signo de debilidad muscular es la incapacidad reciente de subirse al sillón o al coche. Estos síntomas están presentes en la mayoría (80%) de los perros con Cushings aunque con frecuencia los propietarios lo asocian con la edad. El veterinario ha de hacer las preguntas adecuadas en la historia clínica para identificar estos signos ya que pueden no ser relevantes para el propietario.

El jadeo es uno de los signos clínicos más característicos del síndrome de Cushing canino. Es un síntoma frecuente y es especialmente significativo cuando el animal presenta este jadeo en situaciones de reposo. No se conoce exactamente cual es su causa pero puede estar relacionada con el aumento de peso, con la debilidad muscular, con la presión diafragmática por la hepatomegalia o con un efecto directo de los glucocorticoides. Este síntoma puede acentuarse en situaciones de estrés o ejercicio.

La alopecia es una de los principales motivos de consulta en los perros con hiperadrenocorticismismo y puede ser el primer síntoma que detecte el propietario. El exceso crónico de cortisol produce un efecto inhibitorio de la fase de crecimiento del pelo (anagen) que lleva a un fallo en el crecimiento del pelo y, como consecuencia de esto, a la alopecia. La pérdida de pelo es lenta y suele comenzar como una disminución de la densidad del pelo con retención de pelo en fase de reposo (telogen) que, por lo general, es un pelo mate y seco. Esta situación puede progresar hasta una alopecia bilateral simétrica que presenta características similares a la alopecia relacionada con otras enfermedades endocrinas como hipotiroidismo o alopecia X. Es una alopecia no pruriginosa y afecta a los flancos, vientre, parte trasera de los muslos, cola y cuello. Generalmente la cabeza y las porciones distales de las extremidades no se ven afectadas. Otra de las características dermatológicas de los perros con hiperadrenocorticismismo es la incapacidad de crecimiento de pelo que ha sido rasurado.

La piel de los perros con hiperadrenocorticismismo puede aparecer muy delgada y con muy poca elasticidad como consecuencia de una atrofia de la dermis y una disminución del tejido subcutáneo. Como consecuencia de esto, las venas abdominales se vuelven visibles y prominentes. La cicatrización en estos animales puede ser lenta y tienen predisposición a desarrollar piodermas. La piel afectada tiende a presentar descamación y es frecuente el acúmulo de debris en el interior de los folículos (comedones), sobre todo alrededor de los pezones. En algunos animales hay un hiperpigmentación generalizada.



Imagen 2 Yorkshire terrier con Cushing hipofisario en el que se observa alopecia en el tronco y distensión abdominal.

Aproximadamente un 5% de estos animales presenta calcicosis cutis (depósitos de calcio en la dermis) en la cabeza, en el dorso o en el vientre. Suele aparecer como una placa firme de color blanquecino o amarillento y con reacción inflamatoria en la piel que le rodea.

Análisis de Laboratorio

Los análisis de laboratorio son necesarios antes de realizar pruebas endocrinas tanto para identificar alteraciones características de hiperadrenocorticismismo como para descartar enfermedades concurrentes. Si en la analítica se detecta la presencia de otras enfermedades es conveniente tratar la enfermedad concurrente antes de realizar pruebas de Cushing ya que los animales enfermos pueden presentar resultados falsos positivos de Cushing.

Los valores de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito son normales en la mayoría de los perros con hiperadrenocorticismismo, si bien estos valores suelen estar en la mitad alta del rango normal. Aproximadamente el 10% de los perros con Cushing tienen una policitemia de leve a moderada. También podemos encontrar un aumento del número de plaquetas. En ambos casos parece estar relacionado a un efecto directo de los glucocorticoides en la médula ósea.

El cortisol es una de las hormonas que se liberan durante el estrés, por lo que es frecuente observar un leucograma de estrés en estos animales con hipercortisolemia crónica. El leucograma de estrés se caracteriza por una leucocitosis sin desviación a la izquierda, linfopenia, eosinopenia y monocitosis. Estos hallazgos son poco específicos y pueden aparecer en perros enfermos con cualquier enfermedad.

En la bioquímica sanguínea, el marcador bioquímico más sensible de hiperadrenocorticismismo en perros es la elevación de la enzima fosfatasa alcalina (FA). Esta alteración está presente en el 90% de los perros en el momento del diagnóstico y es debido en parte a la inducción de la isoenzima inducida por los glucocorticoides. La isoenzima de la FA inducida por los corticoides es más estable al calor que el resto de las isoenzimas de la FA, de ahí que se puede utilizar la estabilidad frente al calor para identificar que parte de la FA procede de la isoenzima inducida por glucocorticoides. Aunque se pensaba que la determinación de esta isoenzima añadía mayor especificidad y valor diagnóstico a la FA, se ha demostrado que esta isoenzima inducida por corticoides no es específica de hiperadrenocorticismismo y puede estar elevada en enfermedades hepáticas, diabetes mellitus o en perros tratados con anticonvulsivantes. Un buen número de perros con síndrome de Cushing tienen niveles de FA muy elevados, por encima de 1000 U/L, si bien no existe correlación entre el nivel de

fosfatasa alcalina y el grado de hiperadrenocorticismo, la respuesta al tratamiento o el pronóstico. Hemos de tener en cuenta que un valor normal de FA no descarta el diagnóstico de hiperadrenocorticismo porque en un 10% de estos perros mantienen concentraciones normales.

El síndrome de Cushing provoca una hepatopatía esteroidea que se caracteriza por un exceso de acúmulos de glucógeno y una dilatación de los hepatocitos. Estas alteraciones pueden resultar en incrementos en los niveles de la enzima alanina aminotransferasa (ALT). Entre el 50 y el 80% de los perros con hiperadrenocorticismo presentan niveles elevados de ALT, si bien en la mayoría de las ocasiones se trata de incrementos leves o moderados. Los niveles de alanina aspartatotransferasa (AST) también pueden estar elevados en un porcentaje más reducido de animales (10%).

Los glucocorticoides estimulan la lipólisis y, por tanto, favorecen la aparición de hiperlipemia. Un 60-70% de los perros con hiperadrenocorticismo tienen hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia. La hiperlipemia es un hallazgo que puede apoyar la sospecha de hiperadrenocorticismo, pero también hay que tener en cuenta que la presencia de lipemia en el suero puede alterar la determinación de otros parámetros bioquímicos.

Aunque la concentración de urea es normal en la mayoría de los perros con hiperadrenocorticismo, hasta un 30% de ellos pueden tener concentraciones bajas de urea. Al igual que ocurre en otras enfermedades que causan poliuria y polidipsia severa, la diuresis excesiva conlleva un aumento de las pérdidas de urea o nitrógeno ureico sanguíneo.

La glucosa está en torno al valor alto normal de glucosa (100-150 mg/dl) en la mayoría de los perros con hiperadrenocorticismo. Esto es debido a que los glucocorticoides favorecen la gluconeogénesis y provocan una resistencia a la acción de la insulina. Los perros con síndrome de Cushing requieren, por tanto, unos niveles de insulina permanentemente elevados para mantener la normoglucemia. Esta situación puede conllevar un agotamiento de las células de los islotes pancreáticos lo que conduce a una diabetes mellitus con hiperglucemia y glucosuria que aparece en un 5-10% de los perros con Cushing.

Análisis de Orina. La mayoría de los perros con síndrome de Cushing presenta una densidad urinaria por debajo de 1.020, e incluso algunos presentan una orina hipostenúrica (densidad urinaria <1.008). La mitad de estos perros presenta infección del tracto urinario en parte por la distensión crónica de la vejiga urinaria. Muchos de ellos, a pesar de la infección del tracto urinario, no presentan células inflamatorias en el sedimento ni signos clínicos de infección urinaria debido al efecto inmunosupresor de los glucocorticoides, por lo que se recomienda hacer un cultivo de orina en estos perros independientemente del resultado del análisis de orina. La proteinuria es también frecuente en perros con síndrome de Cushing y puede estar asociada a infecciones del tracto urinario o a lesiones glomerulares inducidas por los glucocorticoides o por la hipertensión sistémica. También encontraremos glucosuria en aproximadamente el 5-10% de estos perros que desarrollen diabetes mellitus.

Pruebas endocrinas para confirmar el diagnóstico.

La confirmación del diagnóstico del hiperadrenocorticismo no debe basarse únicamente en las pruebas endocrinas. Las pruebas que utilizamos para el diagnóstico de hiperadrenocorticismo pueden dar lugar a resultados falsos positivos en perros con otras enfermedades, por tanto, para evitar estos resultados falsos positivos debemos interpretar siempre estas pruebas junto a la historia clínica, edad, sexo, raza, motivo de consulta, examen físico, hemograma, bioquímica y análisis de orina.

No podemos decir de cuál es el test ideal para el diagnóstico del hiperadrenocorticismo porque no hay ningún test que tenga un 100% de sensibilidad y especificidad. Por tanto, es necesario conocer las ventajas e inconvenientes de cada uno de los test para elegir el más adecuado según cada caso. Si buscamos más especificidad o si el perro ha recibido tratamientos con glucocorticoides elegiremos el test de estimulación con ACTH, mientras que si buscamos más sensibilidad y hemos descartado otras enfermedades, elegiremos el test de supresión con dexametasona a dosis bajas.

Test de Estimulación con ACTH. El test de estimulación con hormona adrenocorticotropina (ACTH) se utiliza frecuentemente porque requiere sólo una hora para su realización, es el más específico, el más indicado si el perro ha recibido corticoides o fenobarbital y es también el único válido para la monitorización. La ACTH sintética hidrosoluble se comercializa como *Synacthene*® y como *Cortrosyn*®,

en ambos casos se puede administrar IV o IM y medir los valores de cortisol antes y una hora después. La dosis que más se ha utilizado es 0.25 mg (250 ug) por perro, si bien se ha demostrado que con dosis muy inferiores (5 $\mu\text{g/kg}$ IV o IM) también se alcanza una máxima estimulación de la glándula adrenal en una hora, por lo que un vial de 0.25 mg (250 ug) se puede utilizar para 5 perros de 10 kg si utilizamos esta dosis baja. También existe otra presentación de ACTH sintética que se comercializa como suspensión y sólo puede usarse por la vía intramuscular. Es la tetracosáctida (*Nuvacthen Depot*, sólo IM) y se ha demostrado que en perros normales la estimulación con nuvacthen depot a la dosis de 5 $\mu\text{g/kg}$ IM es equivalente a la estimulación con 250 ug/perro a la hora de la administración. Aunque este tipo de ACTH se absorbe de forma más lenta y la máxima estimulación puede aparecer después de 1 hora, se utiliza la concentración de cortisol antes y a la hora de la administración porque así es como mejor se corresponde con los valores de referencia de los laboratorios, generalmente establecidos con synacthen o cortrosin.

Los perros con hiperadrenocorticismos generalmente presentan una respuesta exagerada a la administración de ACTH. La sensibilidad de esta prueba para detectar hiperadrenocorticismos caninos es aproximadamente del 80-85%, por tanto es eficaz en la mayoría de los casos pero en un 15-20% de ellos el resultado puede ser normal. En los perros con tumores adrenales, sin embargo, la sensibilidad es menor, aproximadamente del 50-70%; es decir, aproximadamente el 40% de los perros con Cushing de origen adrenal tienen resultados normales en el test de estimulación con ACTH.

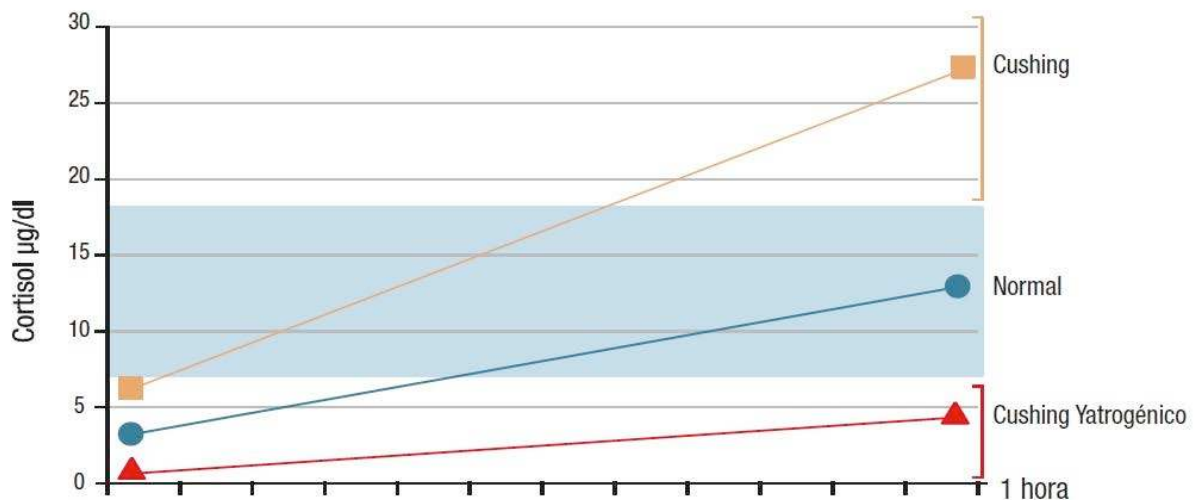


Imagen 3. Los perros con hiperadrenocorticismos espontáneos o naturales generalmente presentan una respuesta exagerada a la ACTH, mientras que los perros con hiperadrenocorticismos yatrogénicos se caracterizan por manifestar una estimulación inferior a los valores normales.

En cuanto a su especificidad, es el test más específico porque ocurren menos resultados falsos positivos que en las otras pruebas. Aún así, entre un 14-40% de los perros con enfermedades no adrenales pueden tener resultado compatible con hiperadrenocorticismos. La especificidad del test de estimulación con ACTH varía en función del grado y duración de la enfermedad de los animales evaluados. Por tanto, debido a la posibilidad de falsos positivos, el diagnóstico definitivo no puede basarse únicamente en los resultados de un test de estimulación con ACTH sino en la interpretación de este resultado junto al cuadro clínico completo. En el caso de sospecha de enfermedades concurrentes, es recomendable tratar primero la enfermedad no adrenal y, tras la recuperación, realizar esta prueba.

Test de supresión de dexametasona a dosis bajas. El test de supresión de dexametasona a dosis bajas es una prueba que se utiliza con frecuencia para el diagnóstico del hiperadrenocorticismos y sus principales ventajas son que tiene una sensibilidad alta, que puede diferenciar entre los tipos de hiperadrenocorticismos y que la dexametasona está disponible habitualmente en los centros veterinarios. Este test se basa en que el eje pituitario-adrenal que controla la secreción de ACTH y cortisol es más resistente a la supresión con dexametasona en perros con hiperadrenocorticismos que

en perros normales. La concentración de cortisol se determina antes, a las 4 y a las 8 horas de la administración de 0.01-0.015 mg/kg de dexametasona o fosfato sódico de dexametasona intravenosa o intramuscular.

La sensibilidad del test de supresión de dexametasona a dosis bajas es muy alta (>90%). Se considera supresión normal cuando la concentración de cortisol es inferior a 1,4 microg/dl a las 4 y a las 8 horas de la administración de dexametasona. El 100% de los perros con tumores adrenales y el 90-95 % de los perros con hiperadrenocorticismos pituitario muestran una supresión inadecuada del cortisol sérico o plasmático. Aún así, no debemos olvidar que un 5-10% de los perros con la forma pituitaria de la enfermedad manifestarán una supresión completamente normal en esta prueba por lo que un resultado normal no descarta el diagnóstico de hiperadrenocorticismos.

Aproximadamente el 65% de los perros con Cushing hipofisario manifiestan supresión parcial, que incluye casos en los que hay una supresión por debajo del 50% del valor basal pero no inferior a 1.4 microg/dl y casos en los que hay supresión sólo a las 4 o sólo a las 8 horas. Un 30-35% de los perros con Cushing pituitario, presentan un "patrón de escape" que consiste en una supresión a las 4 horas (cortisol <1,4 microg/dl o cortisol <50% del cortisol basal) seguido de un valor de cortisol alto a las 8 horas (>1.4 microg/dl o cortisol >50% del cortisol basal) de la administración de dexametasona. Este patrón de supresión se conoce es compatible con hiperadrenocorticismos pituitario y excluye el Cushing de origen adrenal; por lo que, en este caso, no se necesitan pruebas adicionales para localizar la causa del hiperadrenocorticismos.

En los casos en los que no hay supresión, el resultado es compatible con hiperadrenocorticismos pero no podemos diferenciar entre hipofisario y adrenal. Ante este resultado es tan probable el Cushing hipofisario como el adrenal y se necesitarán otras pruebas para diferenciar el tipo de hiperadrenocorticismos.

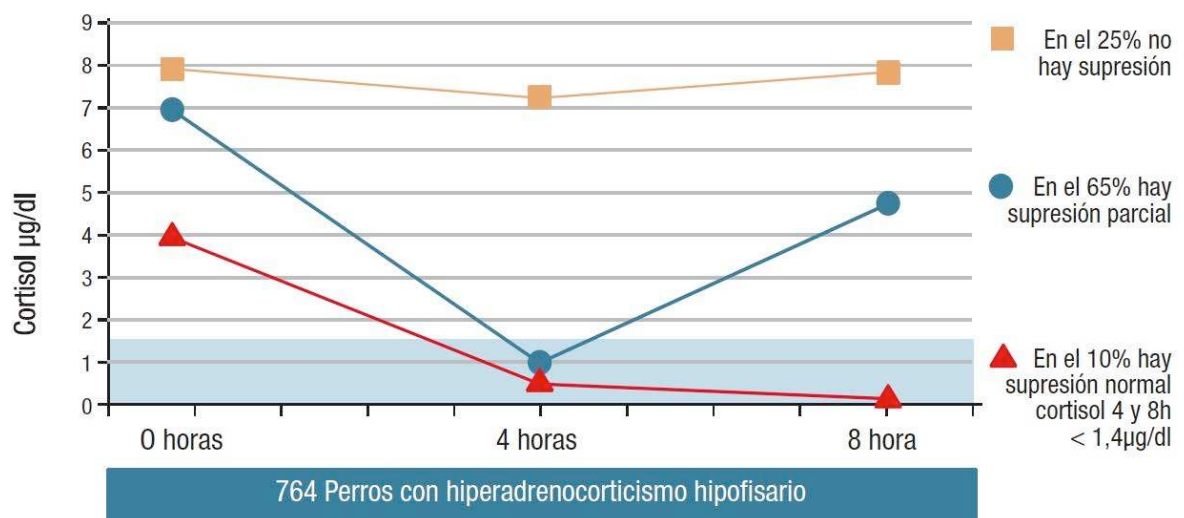


Imagen 4. Los perros con hiperadrenocorticismos espontáneos o naturales generalmente presentan una respuesta exagerada a la ACTH, mientras que los perros con hiperadrenocorticismos iatrogénicos se caracterizan por manifestar una estimulación inferior a los valores normales.

La especificidad del test de supresión con dexametasona a dosis bajas, sin embargo, es baja (40-50%) cuando se utiliza en una población de perros enfermos. Debido a esta baja especificidad, el diagnóstico de hiperadrenocorticismos no debería basarse únicamente en los resultados del test de supresión de dexametasona a dosis bajas, sobre todo en perros con enfermedades no adrenales. Por tanto, también es conveniente retrasar esta prueba hasta que el perro se haya recuperado de las enfermedades concurrentes, si esto no es posible, el test de estimulación con ACTH es el test recomendado en esta situación.

Ratio urinario de cortisol:creatinina. El ratio urinario de cortisol es un indicador de los niveles de cortisol en sangre de varias horas con lo que elimina el factor de las fluctuaciones de los niveles de cortisol sanguíneo. La concentración de cortisol puede variar en función de la concentración urinaria

pero este factor también queda compensado con el cálculo del ratio en función de la creatinina. Las ventajas de esta prueba sobre el test de supresión con dexametasona y el test de estimulación con ACTH son: menor costo y una mayor comodidad. Sólo se requiere una muestra de orina, sin precauciones especiales de recolección.

Es un test muy sensible para la detección del hiperadrenocorticismos, es decir, está elevado en la gran mayoría de los perros con hiperadrenocorticismos. Su principal inconveniente es que puede estar elevado en hasta un 80% de los perros con otras enfermedades moderadas o severas. Se recomienda que el propietario del animal traiga la muestra de orina ya que se ha demostrado que el estrés de acudir a un centro veterinario puede ser suficiente para que los resultados de esta prueba sean elevados. Debido a esta baja especificidad, se recomienda no utilizar únicamente esta prueba para confirmar el diagnóstico.

Su mayor utilidad consiste en descartar la enfermedad, es decir, si el ratio urinario de cortisol:creatinina es normal es muy poco probable el diagnóstico de hiperadrenocorticismos. Si por el contrario, obtenemos un valor positivo siempre debe confirmar el diagnóstico mediante un test de supresión con dexametasona a dosis bajas o un test de estimulación con ACTH.

Concentraciones basales de cortisol. Las concentraciones basales de cortisol no deben utilizarse para el diagnóstico del hiperadrenocorticismos canino ya que su secreción es de naturaleza episódica. Por este motivo, sus concentraciones basales fluctúan a lo largo del día, dando lugar a un alto grado de superposición en perros normales, perros con enfermedades no adrenales y perros con hiperadrenocorticismos. La baja sensibilidad y especificidad de los niveles basales de cortisol (60-70%) hace que un buen número de perros con hiperadrenocorticismos presenta valores basales de cortisol normales y un buen número de perros enfermos con otras enfermedades presente valores basales de cortisol elevados.

En perros con hiperadrenocorticismos leve los resultados de las pruebas diagnósticas de hiperadrenocorticismos pueden ser normales. En estos casos con sintomatología leve se recomienda repetir las pruebas en un periodo de 3 meses, siempre que el animal se encuentre en una situación estable y después de descartar otras enfermedades más graves. El principal problema surge cuando el animal presenta signos moderados o avanzados de la hiperadrenocorticismos pero las pruebas diagnósticas de la enfermedad son normales, es lo que conocemos como **Hiperadrenocorticismos Atípico u Oculto**. ¿Cómo puede tener hiperadrenocorticismos un perro con resultados normales los test diagnósticos de cushing (Test de estimulación con ACTH y test de supresión con dexametasona)? Una posibilidad es que los síntomas de hiperadrenocorticismos estén causados por concentraciones excesivas de otras hormonas que se sintetizan en la corteza adrenal (estradiol, testosterona, progesterona y aldosterona) o sus productos intermedios de la síntesis de esteroides adrenales (17 OH Progesterona, 11 deoxicorticosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, etc). La medición de estas hormonas puede variar entre las diferentes razas y son difíciles de interpretar. En general, no es recomendable el uso sistemático de la 17 OH progesterona para el diagnóstico del hiperadrenocorticismos, aunque puede resultar útil en algunos casos de hiperadrenocorticismos atípico.

Test para diferenciar entre Hiperadrenocorticismos hipofisario y adrenal.

Una vez hemos confirmado el diagnóstico del hiperadrenocorticismos, es necesario diferenciar entre el origen hipofisario y adrenal de la enfermedad. Esta diferenciación es importante porque el tratamiento y el pronóstico de un adenocarcinoma adrenal son diferentes al de un hiperadrenocorticismos hipofisario.

Los pruebas que generalmente se recomiendan para diferenciar entre ambos tipos de hiperadrenocorticismos son el test de supresión con dexametasona a dosis altas, el nivel de ACTH endógeno y el diagnóstico por imagen. También debemos considerar los resultados del test de supresión con dexametasona a dosis bajas porque, hasta en un tercio de las ocasiones, puede indicarnos no sólo el diagnóstico, sino también la diferenciación entre hiperadrenocorticismos hipofisario y adrenal y, en este caso, no será necesario realizar otra prueba adicional. El diagnóstico por imagen es el método que más ha evolucionado en los últimos años debido a la mejor calidad de imagen de los ecógrafos y a los equipos de resonancia magnética veterinaria.

Diagnósticos por imagen.

Ecografía. Es una prueba que se utiliza frecuentemente y que permite visualizar las glándulas adrenales y otros órganos abdominales. Las glándulas adrenales presentan una forma bilobulada (en

forma de cacahuete) y son hipoecogénicas con respecto a la grasa que le rodea (imagen 5a). En ocasiones, se puede apreciar una zona interna con mayor ecogenicidad que la corteza que se corresponde con la médula adrenal. El grosor es el parámetro más útil para detectar el aumento de tamaño de las glándulas adrenales. En general, se considera que el grosor normal de las glándulas adrenales en el perro oscila entre 3.5 y 7.5 mm, aunque debemos tener que estos valores son sólo orientativos, que diferentes razas pueden tener diferentes rangos de referencia y que también hay diferencias entre la glándula izquierda y la derecha. Un estudio que evaluó perros sanos (labrador retriever, n=17 y yorkshire terrier n=24) consideró que el límite máximo de grosor normal de la glándulas adrenales es de 7.9 mm (izquierda) y 9.5 mm (derecha) para la raza Labrador retrievers y 5.4 mm (izquierda) y 6.7 mm (derecha) para la raza Yorkshire terriers.

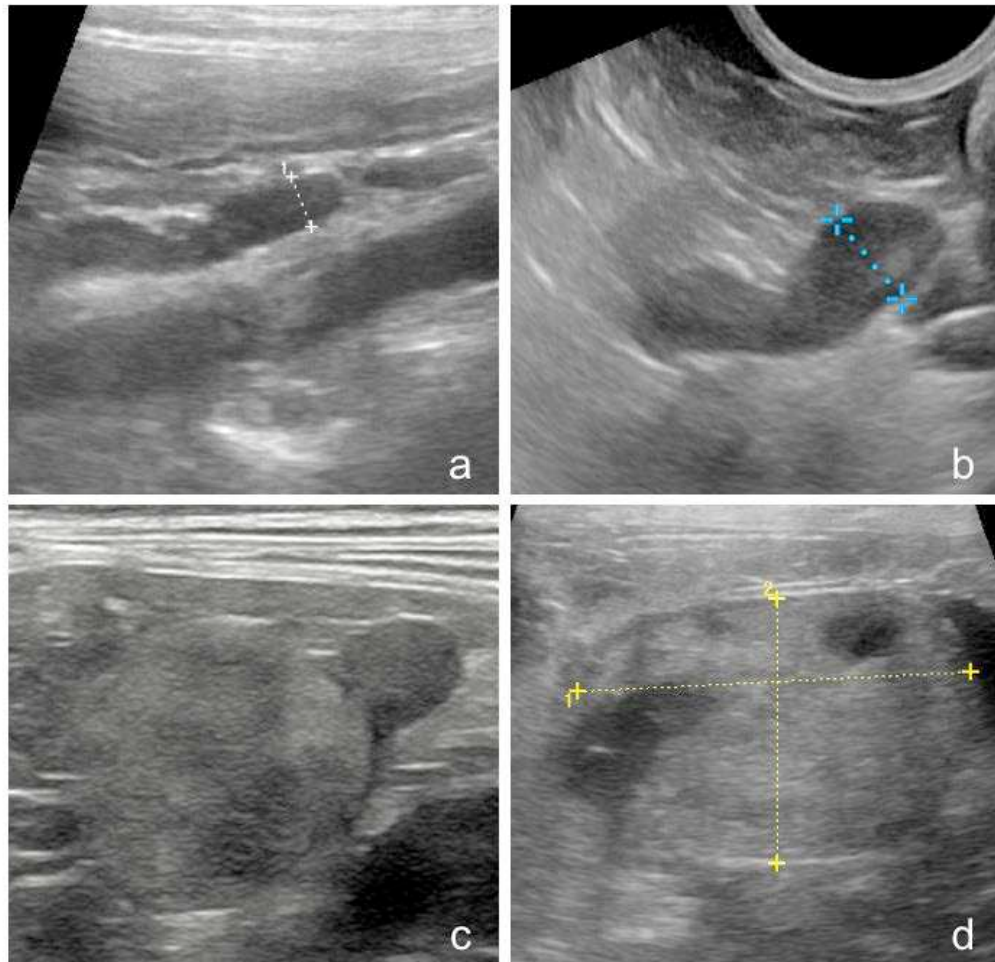


Imagen 5. Imagen ecográfica de una glándula adrenal normal de 4.8 mm de grosor (a), una glándula de 8.8 mm (b) compatible con hiperplasia adrenal, una nódulo de 19.6 mm en el polo craneal de una glándula adrenal conservando un polo caudal normal y una masa adrenal de 23.2 mm con pérdida de la morfología adrenal normal.

Por otro lado, las enfermedades no adrenales pueden provocar un estrés crónico en el animal que a su vez podría dar lugar a engrosamiento de las glándulas adrenales. Por estos motivos no debemos utilizar la ecografía para diagnosticar la enfermedad sino para diferenciar entre hipofisario y adrenal una vez el diagnóstico ha sido establecido.

Los perros con hiperadrenocorticismismo hipofisario generalmente presentan un engrosamiento simétrico de las dos glándulas adrenales con grosor suele oscilar entre 7 y 15 mm. En este caso, las glándulas adrenales mantienen su morfología característica con una corteza adrenal homogénea e hipoecogénica. Un pequeño porcentaje de perros con hiperadrenocorticismismo hipofisario pueden presentar hiperplasia nodular de una o ambas glándulas adrenales con un grosor que puede superar los 20 mm, este aspecto nodular asimétrico de las glándulas adrenales puede llevar a confusión ya que se podría interpretar como un tumor adrenal.

En el caso de hiperadrenocorticismismo adrenal, la glándula afectada tiende a adquirir una morfología redondeada, perdiendo por tanto su contorno bilobulado, y la corteza puede presentar una

ecogenicidad mixta. No se puede distinguir ecográficamente entre adenoma y adenocarcinoma pero la probabilidad de que el tumor sea maligno aumenta según aumenta el tamaño del tumor. La mayoría de los tumores benignos miden menos de 20 mm, mientras que todos los tumores de más de 40 mm son malignos. Podemos observar calcificación formando sombra acústica tanto en adenomas como en adenocarcinomas adrenocorticales. La glándula contralateral puede tener estar atrofiada o presentar un aspecto normal. Ante la presencia de una masa adrenal, la medición del grosor de la glándula contralateral aporta una información muy valiosa. Si la glándula contralateral tiene un grosor inferior a 5 mm es más probable que se trata de un hiperadrenocorticismismo de origen adrenal mientras que si la glándula contralateral tiene un grosor superior a 5 mm es más probable un hiperadrenocorticismismo hipofisario con asimetría adrenal.

Por tanto, ecografía no nos permite diferenciar entre un tumor adrenal funcional y un tumor no funcional, ni tampoco permite distinguir entre una neoplasia de la corteza y una neoplasia de la médula adrenal, pero sí aporta información útil en el diagnóstico del síndrome de Cushing en perros.

La ecografía abdominal en perros con hiperadrenocorticismismo también es útil para evaluar cambios en el hígado como hepatomegalia y aumento de ecogenicidad del parénquima hepático. También nos puede ayudar a detectar cálculos urinarios. El hiperadrenocorticismismo predispone a los cálculos de oxalato por un aumento de la excreción urinaria de calcio. En el caso de hiperadrenocorticismismo adrenal debemos evaluar la presencia de invasión local y de metástasis en otros órganos como el hígado.

Radiología. Las radiografías abdominales están indicadas en aquellos perros que no muestran supresión a dosis altas de dexametasona. Aproximadamente, la mitad de estos perros tienen hiperadrenocorticismismo adrenal y en la mitad de ellos se puede identificar el tumor radiográficamente. Un tumor adrenal puede aparecer como una densidad de tejido blando bien delimitado o como una masa mineralizada en el área de la glándula adrenal. La calcificación adrenal es indicativa de hiperadrenocorticismismo adrenal porque es muy poco frecuente en perros normales o en perros con hiperadrenocorticismismo pituitario.

Tomografía Axial Computerizada. La tomografía axial computerizada (TAC) es de gran valor para evaluar la extensión de los tumores hipofisarios en perros con hiperadrenocorticismismo. Se puede visualizar un tumor hipofisario en el 50-60% de los perros con cushing pituitario, el restante 40-50% presenta tumores hipofisarios pequeños (<3 mm) o hiperplasia hipofisaria. La TAC permite también visualizar tumores de la glándula adrenal. Por lo general, distingue hiperplasia bilateral simétrica de tumores adrenales unilaterales, aunque esta diferenciación puede ser difícil en un pequeño porcentaje de los perros con hiperadrenocorticismismo pituitario que presentan hiperplasia nodular asimétrica.

Resonancia Magnética. La resonancia magnética mejora el contraste de los tejidos blandos con respecto a la tomografía axial computerizada y permite detectar tumores más pequeños y evaluar mejor cómo afecta el tumor a las estructuras que el rodean, esto puede resultar de gran utilidad en la evaluación previa de un animal que va a ser sometido a una adrenalectomía y en la evaluación de un animal con sintomatología compatible con un macroadenoma hipofisario.

Test de supresión con dexametasona a dosis altas. Debido a que la secreción de ACTH ya se encuentra suprimida en perros con tumores adrenales funcionales, la administración de dexametasona a cualquier dosis no consigue suprimir la concentración de cortisol sérico. Por contra, la mayoría de los perros con hiperadrenocorticismismo pituitario, muestran una supresión en los niveles de cortisol tras la administración de dosis altas de dexametasona. Esta diferencia entre ambos tipos de hiperadrenocorticismismo nos permite distinguir el origen de la enfermedad en la gran mayoría de los perros. El protocolo recomendado para el test de supresión de dexametasona a dosis altas es tomar una muestra antes y 8 horas después de la administración de dexametasona (0.1-1 mg/kg, IV o IM). La demostración de una supresión normal de cortisol (cortisol a las 8 horas < 1.4 microg/dl) confirma el diagnóstico de hiperadrenocorticismismo pituitario y descarta un tumor adrenal.

Sin embargo, la ausencia de supresión de los niveles de cortisol no confirma el diagnóstico de un tumor adrenal, porque aproximadamente un 20-25% de los perros con hiperadrenocorticismismo pituitario tampoco demuestran una supresión normal. En estos animales se requieren pruebas adicionales para determinar la causa del hiperadrenocorticismismo (nivel de ACTH endógeno o diagnóstico por imagen). Los perros con macroadenoma pituitario tienden a tener más resistencia a la dexametasona que los tumores hipofisarios pequeños.

Concentración plasmática de ACTH. El cálculo de la concentración plasmática de ACTH es útil para determinar la causa del hiperadrenocorticismo. Existe sólo una ligera superposición entre perros con tumores pituitarios y tumores adrenales. Las concentraciones plasmáticas de ACTH endógena son normales o elevadas (>40 pg/ml o >8.8 pmol/L) en perros con hiperadrenocorticismo pituitario mientras que son bajas o indetectables (<20 pg/ml o <4.4 pmol/L) en perros con tumores adrenales.

La determinación exacta de la concentración de ACTH endógena, no obstante, puede resultar difícil y costosa. Las muestras deben ser recolectadas en tubos con heparina o EDTA, centrifugadas inmediatamente y el plasma debe ser conservado en tubos de plástico o polipropileno (la hormona ACTH se adhiere a las paredes de los tubos de cristal) e inmediatamente congelado hasta que se realiza la prueba. Las muestras se deben enviar congeladas y en transporte urgente al laboratorio. A pesar de que es una prueba útil para localizar la causa del hiperadrenocorticismo, su uso no está muy extendido principalmente por la dificultad y el coste del manejo que requiere. Es recomendable contactar con el laboratorio antes de hacer esta prueba para que el envío se realice de la forma más adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

Arenas C, Pérez-Alenza MD and Melián C. Clinical features, outcome and prognostic factors in dogs diagnosed with non cortisol-secreting adrenal tumors without adrenalectomy: 20 cases (1994-2009). *Veterinary Record* 2013 doi: 10.1136/vr.101691.

Behrend EN, Melian C. Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clinical Endocrinology of Companion Animals*. Ed. Rand J. Editorial: Wiley-Blackwell 2013. 43-64.

Behrend EN, Kooistra, HS Nelson R, Reusch CE, and Scott-Moncrieff JC. Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism. 2012 Consensus Statement JVIM 2013 12192.

Behrend EN, Kemppainen, RJ, Boozer L, Whitley EM, Smith AN, Busch KA: Serum 17-a-Hydroxyprogesterone and Corticosterone Concentrations in Dogs with Nonadrenal Neoplasia and Dogs with Suspected Hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 2005: 227:1762-1767.

G. Benckekroun, P. de Fornel-Thibaud, M.I. Rodríguez Piñeiro, D. Rault, J. Besso, A. Cohen, J. Hernandez, F. Stambouli, E. Gomes, F. Garnier, D. Begon, C. Maurey-Guenec, and D. Rosenberg J Ultrasonography Criteria for Differentiating ACTH Dependency from ACTH Independency in 47 Dogs with Hyperadrenocorticism and Equivocal Adrenal Asymmetry. *J Vet Intern Med* 2010;24:1077–1085

T. de Chalus, A. Combes, A.-S. Bedu, P. Pey, S. Daminet, L. Duchateau and J. H. Saunders: Ultrasonographic Adrenal Gland Measurements in Healthy Yorkshire Terriers and Labrador Retrievers *Anat. Histol. Embryol.* 2012.

Galac S, Kooistra HS, Voorhout G, van den Ingh TS, Mol JA, van den Berg G, Meij BP: Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. *Domest Anim Endocrinol.* 2005; 28: 338-48.

Melián C, Peterson ME: Hyperadrenocorticism in Dogs. *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 7th Edition. 2010. pages: 1816-1840. Ed Ettinger SJ and Feldman EC. Editorial Saunders, Philadelphia.

Melián C. Investigation of Adrenal Masses. *Manual of Endocrinology BSAVA* 4th Edition. 2012. pages: 272-277. Ed Mooney C and Peterson ME. Editorial: BSAVA

Melián C, Peterson ME: Management of incidentally discovered adrenal masses. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice* Ed: JD Bonagura. Philadelphia W.B. Saunders. 2000, 268-272.

Melián C, Pérez Alenza MD: Hiperadrenocorticismo en el Perro. *Manual de Endocrinología de Pequeños Animales.* p 295-332. Ed: Multimédica. 2008.

Van Liew CH, Greco DS, Salman MD: Comparison of results of adrenocorticotrophic hormone stimulation and low-dose stimulation test with necropsy findings in dogs: 81 cases (1985-1995). *J Am Vet Med Assoc* 1997;211:322-325.