



PERSPECTIVAS DE LOS CONOCIMIENTOS CLÍNICOS

DERMATOSIS ENDÓCRINA Y METABÓLICA

HIPERADRENOCORTICISMO – CANINO

Perspectivas de los conocimientos clínicos creado por Catherine Outerbridge, Doctora en Medicina Veterinaria, Diplomada por el ACVD, Diplomada en la ACVIM

CONTENIDO

PANORAMA GENERAL : 9.1

¿CÓMO ES? : 9.2

BIBLIOTECA DE IMÁGENES SOBRE LA PATOLOGÍA : 9.3

¿QUÉ OTRA PATOLOGÍA SE PARECE A ÉSTA? : 9.4

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA? : 9.4

¿CÓMO SE TRATA? : 9.5

COMENTARIOS : 9.7

REFERENCIAS : 9.7

PANORAMA GENERAL

- El hiperadrenocorticismo en el perro (HAC) es una enfermedad espontánea que surge comúnmente por la secreción de corticotropina, adenoma pituitario, que resulta en una hiperplasia de la glándula adrenal bilateral y una producción excesiva de cortisol [forma de HAC dependiente de la pituitaria (HDP)]. El hiperadrenocorticismo también puede ocurrir cuando hay un tumor adrenal que secreta cortisol o HAC adrenal dependiente.
- La hipercortisolemia también se genera cuando se le administra a los perros fuentes exógenas excesivas de glucocorticoides en el tratamiento de enfermedades inmuno-mediadas o hipersensibilidades. La hipercortisolemia iatrogénica no es un sinónimo de HAC. Sin embargo, todas las causas de hipercortisolemia pueden referirse correctamente como el síndrome de Cushing¹.
- La piel es muy sensible a los incrementos de cortisol y varios tipos de cambios pueden ocurrir debido a los efectos de la proteína catabólica y de los antimetabólicos de los glucocorticoides. Los

glucocorticoides causan anomalías en la cornificación, inhiben la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno y causan atrofia en la glándula pilosebácea. Estos cambios pueden ser muchos de los signos clínicos cutáneos que se observan en perros con HAC.

¿CÓMO ES?

- Perros de mediana edad a edad avanzada (edad media al momento del diagnóstico es de 10 años)². Los perros con HAC adrenal son usualmente mayores que aquellos con PDH; el 75% de perros con el HDP y el 90% de perros con tumores adrenocorticales son > a 9 años de edad en el momento del diagnóstico^{1,3}.
- En general, la HAC se diagnostica en perros de razas pequeñas y el 75% pesan menos de 20kg^{1,3}. Sin embargo, 50% de los perros con HAC adrenal son mayores de 20 kg. Los poodles, dachshunds, boxers y varias razas de terriers están predispuestos a desarrollar el HDP³.
- El signo clínico cutáneo más común es la alopecia. También se presentan signos clínicos no cutáneos en perros con HAC. Los signos clínicos más comunes son la poliuria y polidipsia, polifagia, abdomen péndulo debido a pérdida de masa muscular, hepatomegalia, debilidad o atrofia muscular, cambios reproductivos (anestro en perras enteras, hipertrofia del clítoris y atrofia testicular), jadeo, hipertensión y neuropatías periféricas (parálisis facial). En algunos casos, los cambios en la piel pueden ser el primer signo clínico en aparecer y conducen al diagnóstico de HAC sin otros signos clínicos típicos presentes⁴.
- La alopecia generalmente comienza en los puntos de presión y usualmente comprende el cuerpo de manera bilateral en una distribución simétrica, pero, puede presentarse como un afinamiento del pelo generalizado o una alopecia troncal irregular.
- El pelaje que persiste usualmente es seco, frágil y puede ser opaco o descolorido, lo que refleja la persistencia de folículos pilosos en fase telógena y una falla en el inicio de la fase anágena. Esto puede explicar el hecho de que el pelo entrecortado no vuelva a crecer tan rápido.
- La hipercortisolemia (endógena o exógena) se refleja en una piel delgada, hipotónica, donde se forma equimosis con facilidad. Esta piel delgada e hipotónica es más evidente en el abdomen donde la atrofia del colágeno dérmico hace más visible la vascularización cutánea.
- Como resultado de la hipercortisolemia, pueden desarrollarse los siguientes cambios en la piel: hiperpigmentación, trastornos de la cornificación (seborrea), flebectasias (dilataciones o varicosidades de las vénulas en la dermis superficial), comedones (tapón de queratina y sebo dentro del folículo piloso que es negro en la superficie), milia (blanco, lleno de queratina sin abertura en la superficie de la piel) y estrías (áreas irregulares de la piel que parecen bandas o líneas)⁵.
- Otras consecuencias de la hipercortisolemia en la piel es la demora en la cicatrización de heridas y el incremento en el riesgo de infecciones.
- Se pueden desarrollar infecciones bacterianas o fúngicas de la piel en perros con hipercortisolemia.
- La calcinosis cutis es una calcificación distrófica que ocurre en perros con hipercortisolemia endógena o exógena. Los labradores retrievers, rottweilers, boxers y pit bull terriers eran razas que sobrerrepresentaban esta patología en un estudio⁶. El mismo estudio mostró que el mineral presente dentro de las lesiones de la calcinosis cutis eran cristales de apatita⁶. Las lesiones de la calcinosis cutis en general progresan para fusionarse en placas firmes y ásperas que pueden ulcerarse y desarrollar

BIBLIOTECA DE IMÁGENES SOBRE LA PATOLOGÍA : HIPERADRENOCORTICISMO- CANINO



Figura 1. HAC adrenal (Labrador Retriever) – pelaje seco, opaco; alopecia sobre el hombro en los puntos de presión/zona lumbar; abdomen péndulo; postura encorvada



Figura 2. Marcada atrofia muscular (mismo perro que a la izquierda) y alopecia focal peri-ocular. Se encontraron ácaros *Demodex* en los raspados profundos de piel en las lesiones faciales con alopecia.



Figura 3. Border Terrier – afinamiento del pelaje, alopecia irregular multifocal e hiperpigmentación. Alopecia en los puntos de presión y en dorsal de la cola.



Figura 4. Distensión abdominal prominente; adelgazamiento de la piel –vasculatura superficial visible; numerosos comedones; eritema, pápulas consecuencia de una infección bacteriana en la piel.



Figura 5. Milia en el lomo de un Bichon Frise con HAC



Figura 6. Distensión abdominal evidente, afinamiento de la piel con áreas simétricas bilaterales de vasculatura prominente y estrías.



Figura 7. Lesiones de calcinosis cutis en la zona inguinal de un perro medicado con corticosteroides para tratar una enfermedad inmunomediada.



Figura 8. Resolución de las lesiones de calcinosis cutis luego de suspender los corticosteroides; enfermedad inmunomediada fue tratada con otra medicación.

Todas las fotos son cortesía de la Universidad de California Davis, colección de fotos del servicio clínico de dermatología veterinaria.

costras hemorrágicas. Desde el punto de vista clínico, estas lesiones se desarrollan generalmente en el área dorsal o inguinal. La calcificación distrófica también puede comprometer las membranas mucosas y la lengua.

¿QUÉ OTRA PATOLOGÍA SE PARECE A ÉSTA?

- Hiperkortisolemia iatrogénica por administración exógena o aplicación tópica de corticosteroides o por vía parenteral.
- Alopecia consecuencia de hipotiroidismo canino
- Alopecia e hiperpigmentación consecuencia de los desequilibrios de las hormonas sexuales por neoplasia testicular o adrenal.
- Detención del ciclo del pelo en razas de mucho pelaje (alopecia, hiperplasia tipo adrenal)

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA?

- El hiperadrenocorticismismo se diagnostica a partir de pruebas de diagnóstico realizadas en perros con antecedentes compatibles y resultados de examen físico junto con la advertencia de cualquier antecedente de administración exógena de corticosteroides y enfermedades simultáneas.
- Si se realiza un panel bioquímico de recuento de glóbulos y suero, el índice de sospecha clínica de HAC incrementa si las enzimas hepáticas son elevadas (especialmente la fosfatasa alcalina que es una isoenzima inducida por esteroides). Otras anomalías clínico patológicas que pueden observarse en perros con hiperkortisolemia son leucocitos con neutrofilia desarrollada, linfopenia y eosinopenia; trombocitosis; eritrocitosis; hipercolesterolemia; hipertrigliceridemia; hiperfosfatemia y una disminución del nitrógeno ureico en sangre (BUN). Puede aparecer una diabetes mellitus simultáneamente con el HAC y, de suceder, es muy difícil de controlar.
- El análisis de orina generalmente muestra una densidad específica de la orina que es menor a 1,020. Puede presentarse una proteinuria con una relación proteína-creatinina en orina levemente elevada. Las infecciones urinarias son comunes y un análisis de sedimento urinario puede mostrar bacteriuria sin piuria simultánea.
- El diagnóstico por imágenes puede implicar radiografías, ultrasonido abdominal o algo más avanzado como tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM). Los cambios en la radiografía abdominal incluyen hepatomegalia y una posible calcificación de una masa adrenal (alrededor de 50% de los adenomas o carcinomas adrenales tiene un grado de calcificación)⁷. El ultrasonido abdominal puede revelar una adenomegalia bilateral o unilateral. Pocas veces se observa una adenomegalia bilateral con una masa adrenal de manera simultánea. La presencia de una adenomegalia bilateral sin una masa adrenal puede diferenciar el HDP de un tumor en la adrenal que causa HAC. La tomografía computada o la RM se usan para visualizar las glándulas adrenales. La RM también se usa para evaluar posibles macroadenomas de la glándula pituitaria.

- El examen de la función endócrina para evaluar el HAC implica usar una o más pruebas de diagnóstico y, si resulta positivo, luego se debe diferenciar la causa del HAC. Las pruebas de diagnóstico incluyen la relación cortisol-creatinina urinaria (RCCU), prueba de estimulación con ACTH o la prueba de inhibición con dosis baja de dexametasona (PIDBD)
- La muestra para la RCCU debe obtenerse preferentemente a la mañana, en el ambiente del perro. Este análisis es muy sensible pero tiene baja especificidad ya que muchas otras enfermedades pueden incrementar la RCCU. La RCCU es la más valiosa al descartar el HAC porque un resultado normal no es compatible con el diagnóstico de HAC.
- La prueba de estimulación con ACTH mide la respuesta de las glándulas adrenales en una dosis máxima de ACTH. Existen diferentes protocolos dependiendo de la forma de ACTH usada y los lectores deben referirse a bibliografía de medicina interna veterinaria. Comparada con la PIDBD, la prueba de estimulación con ACTH tiene un par de desventajas: es menos sensible, más costosa y no puede diferenciar el HDP de un tumor adrenal que cause el HAC. Sin embargo, se puede diferenciar la hipercortisolemia iatrogénica del HAC, permite la evaluación de otras hormonas adrenales en pacientes donde se sospechan trastornos en otras hormonas esteroideas adrenales y es una prueba más breve para realizar que la PIDBD.
- La PIDBD es considerada la prueba de diagnóstico preferida para diagnosticar el HAC en el perro ya que es mucho más sensible que la prueba de estimulación con ACTH pero no puede identificar casos de hipercortisolemia iatrogénica. Sin embargo, la especificidad de esta prueba es baja por lo que enfermedades no adrenales pueden alterar los resultados de la PIDBD. Si un perro presenta inhibición del cortisol a las 4h en una PIDBD que luego se normaliza a las 8h esto es diagnóstico de HDP y no se necesita otro estudio para diferenciarlo. Aun así, no todos los perros con HDP tiene el cortisol inhibido a las 4h y en aquellos casos donde existe una inhibición parcial a nula, se necesitan otras pruebas de diagnóstico para diferenciar el HDP de un tumor adrenal que causa HAC.
- El HAC causado por el HDP versus un tumor adrenal se puede diferenciar a partir de los resultados de la PIDBD y, si no es posible, los resultados de un ultrasonido abdominal, realizando una prueba de inhibición dosis alta de dexametasona (PIDAD) o midiendo la HACT endógena puede diferenciar la causa del HAC.

¿CÓMO SE TRATA?

- Los cambios cutáneos relacionados con la hipercortisolemia persistirán o progresarán a menos que se la pueda corregir. La hipercortisolemia iatrogénica debe tratarse reduciendo el uso de corticosteroides exógenos en un perro afectado.
- Los perros solo deben ser tratados por el HAC cuando hay signos clínicos compatibles y pruebas de función endocrina como diagnóstico del HAC. Los perros con enfermedades crónicas en la piel que son compatibles clínicamente con el HAC no deben tratarse empíricamente sin la confirmación de la prueba de la función endocrina. Asimismo, los perros con resultados de prueba de diagnóstico sugestivos pero sin signos clínicos compatibles no deben ser tratados.
- Actualmente, el HAC se trata generalmente con trilostano (Vetoryl[®], Dechra Ltd) que es la única droga aprobada por la FDA para el tratamiento del HAC dependiente de la adrenal y dependiente de la pituitaria.

- El trilostano reduce la hipercortisolemia mediante una inhibición competitiva de la enzima 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de la glándula adrenal y de este modo, inhibe la esteroidogénesis de la glándula adrenal y la producción de cortisol.
- La dosis se basa en la presentación de la pastilla apropiada para el peso corporal del perro en una dosis inicial que varía desde 2,2 a 6,7 mg/kg una vez al día. El tratamiento debe ser individualizado y algunos perros estarán bien controlados con una dosis diaria de 3 a 6 mg/kg y otros con una dosis doble de 1 a 2,5 mg/kg³.
- El trilostano no debe administrarse en perros con enfermedades hepáticas o insuficiencia renal. No debe administrarse en hembras preñadas ya que se observaron efectos teratogénicos en animales de laboratorio. Los efectos adversos más comunes del trilostano son la disminución del apetito, vómitos, letargo y debilidad. Los efectos adversos más graves son menos comunes y comprenden depresión, diarrea hemorrágica, colapso, crisis hipoadrenocortical o necrosis/ ruptura de las adrenales que pueden provocar la muerte. Este último efecto adverso se considera un efecto indirecto del trilostano y la hipótesis es que resulta del incremento en la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) durante la terapia con trilostano⁸.
- Durante muchos años, el mitotano, o,p'DDD (Lysodren), fue el tratamiento preferido para el HAC y aún sigue usándose. El uso no autorizado de esta droga para tratar el HAC es efectivo debido a la necrosis adrenocortical selectiva y atrofia de la zona fascicular (capa que secreta cortisol en la corteza adrenal) y la zona reticular (capa que secreta hormonas sexuales de la corteza adrenal). La zona glomerular (capa que secreta mineralocorticoides de la corteza adrenal) es menos sensible al efecto necrotizante de esta droga pero dosis elevadas pueden provocar una necrosis completa de todas las capas de la corteza adrenal. Hay diversos protocolos publicados y los lectores deben referirse a la bibliografía de medicina interna veterinaria.
- Los efectos adversos del mitotano se pueden desarrollar durante la terapia de inducción y la de mantenimiento y están generalmente relacionados con una deficiencia del cortisol y los pacientes mejoran cuando se les administra un suplemento de glucocorticoide. En casos graves, es posible que ocurra una crisis hipoadrenocortical con una deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides (enfermedad de Addison).
- Otras terapias que han sido usadas para el tratamiento del HAC incluyen L-deprenyl, ketoconazol, radioterapia para los tumores pituitarios, adrenalectomía o hipofisectomía. El L-deprenyl está aprobado por la FDA para el tratamiento de casos leves de HAC dependiente de la pituitaria. Es un inhibidor selectivo e irreversible de la monoamino oxidasa, lo que resulta en un aumento de las concentraciones de dopamina central que tendrá un impacto negativo en la liberación de la corticotropina de la pars intermedia. Sin embargo, menos del 30% de los perros con HAC tienen un adenoma pituitario que afecte la pars intermedia, por lo tanto, esta opción de tratamiento tiene una eficacia limitada.
- Todos los tratamientos médicos requieren un seguimiento cuidadoso de los pacientes para determinar que hay un control adecuado del HAC sin producir hipoadrenocorticismos iatrogénicos. Esto se realiza mediante la evaluación del éxito del tratamiento a partir de los resultados de la prueba de estimulación con ACTH. El momento para realizar la prueba con ACTH y su interpretación variará dependiendo del tratamiento médico elegido. Hay mucha bibliografía sobre medicina interna que puede brindar información más detallada respecto a los diversos protocolos de tratamiento.
- Si se presenta una pioderma u otitis externa, se deben tratar con una terapia antimicrobiana adecuada a partir de una citología, un cultivo bacteriano y una prueba de susceptibilidad.

COMENTARIOS

- Las lesiones de calcinosis cutis por lo general se resuelven a tiempo si se puede resolver o tratar la hipercortisolemia. En algunos casos puede desarrollarse una metaplasia ósea. Las lesiones de osteoma cutis resultantes no se revertirán.
- Se informó que el dimetilsulfóxido (DMSO) en gel, aplicado una a dos veces al día, es beneficioso para acelerar la resolución de las lesiones de calcinosis cutis⁵. Sin embargo, el desorden de cortisol subyacente debe ser resuelto o tratado.
- Es importante recordar que la hipercortisolemia (endógena o exógena) puede alterar la función tiroidea. En general, los perros con hipercortisolemia tendrán concentraciones séricas de tiroxina bajas o por debajo del rango de referencia y, aunque menos frecuente, pueden tener baja la tiroxina libre³. La tirotropina (TSH) endógena en perros con HAC es generalmente baja o normal. Si un perro presenta signos clínicos como la alopecia, aumento de peso e hipercolesterolemia que podría ser compatible con hipotiroidismo o HAC, debería analizarse primero el HAC antes de interpretar los valores bajos de la hormona tiroidea.

REFERENCIAS

1. Feldman EC and Nelson RW. Hyperadrenocorticism *IN* Canine and Feline Endocrinology and Reproduction
2. Reusch CE, Feldman EC: Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. *J Vet Intern Med* 1991; 5:3.
3. Melian C., Perez-Alenza M.D, and Peterson ME. Hyperadrenocorticism In *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7th ed. Ed Ettinger SJ & Feldman EC: St Louis Missouri: Saunders Elsevier; 2010 p.1816-1840.
4. Zur G, White SD Hyperadrenocorticism in 10 dogs with skin lesions as the only presenting clinical signs. *J Am Anim Hosp* 2011 47: 418-427.
5. Miller WH, Griffen DE, Campbell KL. Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 7th ed. St. Louis, Missouri:Elsevier Mosby 2013 p. 513-526.
6. Doerr KA, Outerbridge CA, White SD et al. Calcinosis cutis in dogs: histopathological and clinical analysis of 46 cases. *Vet Dermatol*. Epub: 8 APR 2013
7. Penninck DG, Feldman EC, Nyland TG: Radiologic features of canine hyperadrenocorticism caused by autonomously functioning adrenocortical tumors: 23 cases (1978-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1988; 192:1604.
8. Burkhardt WA, Guscetti F, Boretti FS et al. Adrenocorticotropic hormone but not trilostane, causes severe adrenal hemorrhage, vacuolization and apoptosis in rats. *Domest Anim Endocrinol* 2011; 40:155-164.