

COMUNICACIÓN

**Síndrome de Cushing en un paciente canino con carcinoma cortical adrenal: Reporte de un caso**

**Cushing syndrome in a canine patient with adrenal cortical carcinoma: A case report**

Nelson Damián Maurenzig<sup>1</sup>, Romina Paola Cainzos<sup>1,2</sup>

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue resaltar la importancia del diagnóstico de la causa del síndrome de Cushing, en un paciente canino macho, de 12 años de edad, con carcinoma cortical adrenal, que llega a la consulta por presentar signos clínicos compatibles con Síndrome de Cushing. Los resultados de la estimulación con ACTH sintética (Synacthen 0.25 mg®) arrojaron un aumento en el cortisol basal (10.8 µg/dl) y pos-estimulación (28.4 µg/dl). La ecografía abdominal reveló la glándula adrenal izquierda de forma redondeada y aumentado de tamaño (3.3 x 3.4 cm), compatible con neoplasia adrenal. El tratamiento de elección fue la adrenalectomía de la glándula adrenal izquierda por abordaje abdominal en la línea media y posterior envió a histopatología para su evaluación, el cual confirmó un carcinoma cortical adrenal. La adrenalectomía en estos casos aumenta la supervivencia, mejorando así la calidad de vida del paciente.

**Palabras clave:** hiperadrenocorticismo, perro, tumor adrenal, hipercortisolemia

ABSTRACT

The aim of this work was to highlight the importance of diagnosing the cause of Cushing's syndrome in a 12-year-old male canine patient with adrenal cortical carcinoma, who came to the clinic for presenting clinical signs compatible with Cushing's syndrome. The results of stimulation with synthetic ACTH (Synacthen 0.25 mg®) showed an increase

<sup>1</sup> Cátedra de Patología Médica, Departamento de Clínicas, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina

<sup>2</sup> E-mail: romicainzos@hotmail.com

Recibido: 15 de noviembre de 2019

Aceptado para publicación: 19 de octubre de 2020

Publicado: xxx de 2020

in basal cortisol (10.8 µg/dl) and post-stimulation (28.4 µg/dl). Abdominal ultrasound revealed a rounded and enlarged left adrenal gland (3.3 x 3.4 cm), compatible with adrenal neoplasia. The treatment of choice was adrenalectomy of the left adrenal gland due to a midline abdominal approach and subsequent referral to histopathology for evaluation, which confirmed adrenal cortical carcinoma. Adrenalectomy in these cases increases survival, thus improving the quality of life of the patient.

**Key words:** hyperadrenocorticism, dog, adrenal tumor, hypercortisolemia

## INTRODUCCIÓN

El hiperadrenocorticismo (síndrome de Cushing) se clasifica como hipofisario, adrenocortical o iatrogénico, representando el hipofisario el 80-85% de los casos, mientras que el 15-25% de los Cushing espontáneos se deben a tumores adrenales (Feldman y Nelson, 2007). El adenoma y el carcinoma adrenocortical se producen casi con la misma frecuencia, pudiendo invadir estructuras adyacentes (vena frénico-abdominal, vena cava caudal y riñón), o hacer metástasis en hígado y pulmón (Feldman y Nelson, 2007).

Los signos clínicos más frecuentes son polidipsia, poliuria, polifagia, jadeo, distensión abdominal, alopecia endocrina, debilidad muscular y letargo (Kooistra y Galac, 2012). Es común la presencia de infecciones bacterianas dérmicas recurrentes y en algunos casos, los pacientes pueden padecer demodicosis o dermatofitosis (Feldman y Nelson, 2007).

A nivel hematológico, es frecuente encontrar un leucograma de estrés (neutrofilia, linfopenia y eosinopenia), así como un incremento en la actividad enzimática sérica hepática, encontrándose principalmente aumentada la fosfatasa alcalina (FAL). También es común encontrar concentraciones elevadas de colesterol y triglicéridos en la bioquímica sérica. En el análisis de orina, el 85% de los pacientes presentan una densidad urinaria isostenúrica a hipostenúrica menor a 1020 (Feldman y Nelson, 2007; Kooistra y Galac, 2012).

Mediante ecografía abdominal se puede observar al tumor adrenocortical como una masa adrenal de tamaño variable (1.5 a >8 cm de ancho). Los tumores menores de 3 cm mantienen a menudo un contorno suave y pueden distorsionar solo una parte de la glándula, mientras que en masas adrenales grandes, la glándula se distorsiona y se vuelve irreconocible, de contorno irregular, pudiendo comprimir e invadir vasos sanguíneos y órganos adyacentes (Gascón *et al.*, 2002). Estos cambios sugieren un carcinoma adrenal, mientras que la presencia de calcificación no diferencia un adenoma de un carcinoma (Loste *et al.*, 2013). En general, cuanto mayor sea el tamaño tumoral, más probable es que se trate de un carcinoma (Loste *et al.*, 2013).

Diversos protocolos han sido desarrollados para valorar la hiperfunción adrenal, basados en la estimulación de las glándulas adrenales, utilizando ACTH sintética (Gilor y Graves, 2011). Los perros con tumores adrenales funcionales poseen una similar capacidad anormal para secretar y sintetizar cortisol en exceso, al igual que los tumores hipofisarios. En consecuencia, los perros en ambos casos pueden responder exageradamente a la estimulación con ACTH (Feldman y Nelson, 2007). La terapia de elección para la neoplasia adrenocortical es la adrenalectomía; procedimiento riesgoso para la vida del paciente desde el punto de vista quirúrgico y anestésico, debido a que el hiperadrenocorticismo causa alteraciones como hiperglucemia, hipertensión, desequilibrio electrolítico y mala cicatrización de las heridas (Herrtage, 2012).

Cuadro 1. Hemograma de un paciente canino macho de 12 años y 24 kg de peso, con diagnóstico presuntivo de tumor adrenal

Parámetros	Resultados	Valores de referencia <sup>1</sup>
Glóbulos rojos (x10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup> )	4,050	5,500 - 7,900
Hemoglobina (g%)	12.3	12.0 - 18.0
Hematocrito (%)	38	42 - 46
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	14,000	6,000 - 17,000
Neutrófilos en banda (%)	1	0 - 3
Neutrófilos segmentados (%)	88	60 - 70
Eosinófilos (%)	0	3 - 8
Basófilos (%)	0	hasta 0.5
Linfocitos (%)	7	20 - 25
Monocitos (%)	4	2 - 4

<sup>1</sup> Laboratorio Dr. Rapela, Departamento de Veterinaria; Buenos Aires, Argentina

En el presente trabajo se buscó resaltar la importancia del diagnóstico de la causa del síndrome de Cushing en un paciente canino, dado que la incidencia de tumores adrenocorticales es de baja presentación en esta especie.

### CASO CLÍNICO

Se evaluó un paciente canino, mestizo, macho de 12 años, de talla grande, peso 24 kg, que fue admitido en una clínica privada ubicada en la Ciudad de Resistencia, provincia del Chaco, República Argentina. A la consulta presentó signos de dermatitis en zona ventral, miembros anteriores y posteriores, pabellones auriculares y en la base de la cola, además de adelgazamiento progresivo, poliuria y polidipsia.

Durante la exploración clínica se observó distensión abdominal, piel delgada, disminución en la densidad de pelos, eritema, costras, así como collarettes epidérmicos en región del cuello, miembros anteriores y posteriores, zona ventral del cuerpo y en la base

de la cola. Se hizo un raspado cutáneo profundo en pabellón auricular y en extremidades, observando la presencia de *Demodex canis*. Los signos clínicos, junto con la aparición de la demodexia tardía, permitió realizar el diagnóstico presuntivo de síndrome de Cushing

Se realizaron pruebas hematológicas y de bioquímica sanguínea, además de un análisis de orina. En el hemograma (Cuadro 1), los valores de glóbulos rojos y hematocrito se encontraron disminuidos y en la fórmula leucocitaria se observó un leucograma de estrés (neutrofilia, linfopenia y eosinopenia), mientras que en la bioquímica sérica (Cuadro 2), el único parámetro alterado fue el aumento de la FAL. En el urianálisis se encontró una densidad hipostenúrica por refractometría de 1007 y trazos de proteínas.

Para completar el diagnóstico se realizó una prueba de estimulación con ACTH, utilizando ACTH sintético (Synacthen® 0.25 mg) por vía intravenosa. Los resultados arrojaron un aumento del cortisol basal (10.8 µg/dl) y pos-estimulación (28.4 µg/dl).

Cuadro 2. Bioquímica sérica y perfil hormonal de un paciente canino macho de 12 años y 24 kg de peso, con diagnóstico presuntivo de tumor adrenal

Parámetros	Resultados	Valores de referencia <sup>1</sup>
Colesterol total (mg%)	155	150 - 280
Triglicéridos (mg%)	120	10 - 150
Fosfatasa alcalina (UI/L)	530	Hasta 300
GPT <sup>2</sup> (UI/L)	58	10 - 60
Glucemia (mg/dl)	70	70 - 110
Cortisol basal (µg/dl)	10.8	1.5 - 8.5
Cortisol pos-ACTH (µg/dl)	28.4	1.5 - 8.5

<sup>1</sup> Laboratorio Dr. Rapela, Departamento de Veterinaria; Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> glutamato piruvato transaminasa

La ecografía abdominal con foco en hígado y glándula adrenal, utilizando un ecógrafo MyLab One de Esaote Pie Medical con un transductor de 6 a 10 MHz, reveló la glándula adrenal izquierda de forma redondeada, de tamaño aumentado de 3.3 x 3.4 cm (Figura 1a), con bordes definidos y rugosos. El parénquima se observó ecogénico a hipoeicoico (Figura 1b), de textura media, con zonas hiperecoicas (fibrosis y calcificación), compatible con neoplasia adrenal. Por otro lado, la glándula adrenal derecha presentó forma y tamaño conservado con una longitud de 1.4 cm y un parénquima ecogénico de textura fina.

Se midió la presión arterial sistémica a través del método oscilométrico (BLT-V6 VET®), colocando el manguito en el miembro anterior derecho en coincidencia con la arteria cefálica antebraquial. Los resultados fueron de 141 mm Hg para la presión sistólica, y de 107 mm Hg para la diastólica y con una presión media de 120 mm Hg.

Se trató la demodicosis con una terapia oral con dosis decreciente de ivermectina al 1%. En cuanto al tumor adrenal, el tratamiento

de elección fue la adrenalectomía (Figura 2a) de la glándula adrenal izquierda por abordaje abdominal en la línea media. Para esto, se administró clorhidrato de dexametasona pre y pos-quirúrgico a dosis de 0.1 mg/kg por vía subcutánea, y una antibioticoterapia con enrofloxacin a dosis de 10 mg/kg día, durante 10 días.

El aspecto macroscópico de la masa tumoral adrenal (Figura. 2b) fue de consistencia blanda, color blanquecino y de 4 cm de diámetro. El estudio histopatológico determinó que el tumor era un carcinoma cortical adrenal. Además, se observaron numerosas y extensas áreas focales de calcificación, zonas de hemorragias y necrosis.

## DISCUSIÓN

Las masas adrenales pueden detectarse en pacientes con cuadro clínico compatible con enfermedad adrenal, o bien descubrirse mediante pruebas de imagen. El carcinoma cortical adrenal en el perro es un tipo de hiperadrenocorticismismo o síndrome de

## Hiperadrenocortisismo y carcinoma adrenal

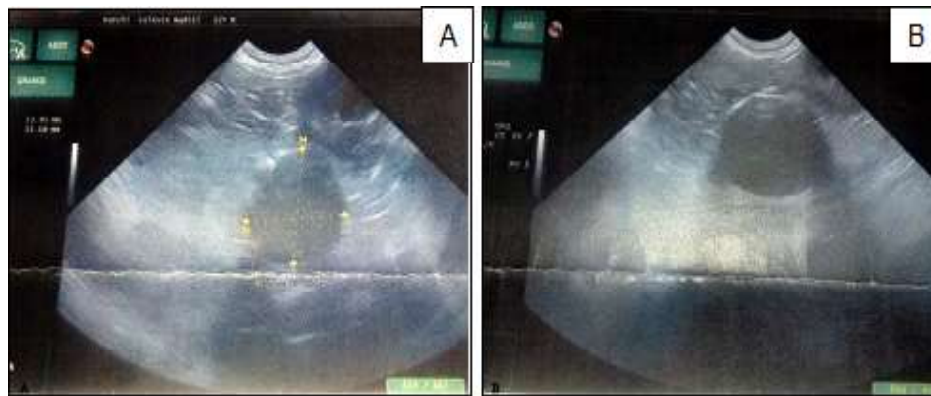


Figura 1. Paciente canino macho de 12 años y 24 kg de peso, con diagnóstico presuntivo de tumor adrenal. Imagen de la glándula adrenal izquierda de forma redondeada, de tamaño aumentado (A) y del parénquima ecogénico a hipoeicoico, de textura media, con zonas hiperecoicas (B)

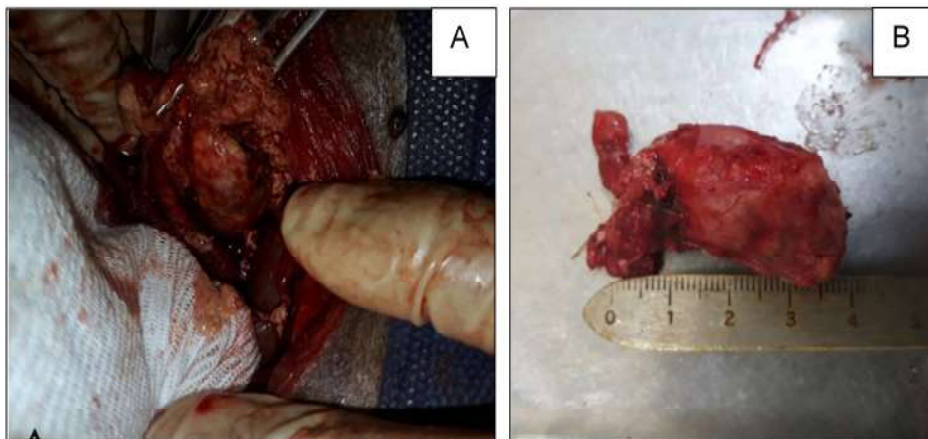


Figura 2. Paciente canino macho de 12 años y 24 kg de peso, con diagnóstico presuntivo de tumor adrenal. Imagen de la resección quirúrgica de la masa tumoral adrenal, utilizando la técnica de adrenalectomía (A). Imagen de la glándula adrenal izquierda posadrenalectomía (B)

Cushing de presentación poco común (Loste *et al.*, 2013). El paciente manifestó un cuadro clínico compatible con hiperadrenocortisismo, (poliuria-polidipsia, distensión abdominal, piel fina y alopecia incretoria). Estas alteraciones son similares a las que se encuentran en los casos de hiperadre-

nocortisismo hipofisario, ya que en ambas situaciones se produce un estado de hipercortisolemia crónica (Herrtage, 2012).

En cuanto a alteraciones hemáticas y hormonales, varios autores indican que una marcada elevación de los niveles cortisol pue-

de desarrollar un leucograma de estrés (Gines, 2015; Herrtage, 2012), tal cual se presentó en el paciente. Asimismo, un aumento en la actividad de la FAL es frecuente en el síndrome de Cushing, debido a un incremento de la isoenzima inducida por corticoides; sin embargo, su actividad puede ser normal en algunos perros con esta endocrinopatía (Feldman y Nelson, 2007); por lo tanto, un aumento por sí misma no es suficiente para su diagnóstico. Por otro lado, esta isoenzima demostró presentarse con mayor actividad sérica en asociación con una variedad de enfermedades extra-adrenales. Niveles de colesterol y triglicéridos altos, también son alteraciones frecuentes en el síndrome de Cushing (Kooistra y Galac, 2012). En este caso, la FAL se encontró por arriba de los valores de referencia, mientras que el lipidograma no mostró alteraciones.

La glucemia en el paciente se halló dentro de los valores normales para la especie, si bien algunos autores mencionan que la diabetes mellitus puede presentarse en forma concurrente en el perro con síndrome de Cushing (Castillo, 2005; Herrtage, 2012). En casos de poliuria y polidipsia es frecuente encontrar la orina diluida con una densidad inferior a 1.020 (Feldman y Nelson, 2007; Kooistra y Galac, 2012), como en el presente caso. Estos eventos se explicarían por un incremento del flujo plasmático renal e inhibición de la hormona antidiurética provocada por las concentraciones constantemente elevadas de cortisol, sin presentar variaciones circadianas diarias (Feldman y Nelson, 2007).

Para confirmar el diagnóstico del síndrome de Cushing se deben realizar pruebas funcionales. En el test de estimulación con ACTH los resultados elevados tanto del cortisol basal como el pos-estimulación determinarán el hiperadrenocorticismismo. Esta prueba no distingue entre el origen hipofisario y el adrenal, y aproximadamente el 80% de los perros con tumor hipofisario responden exageradamente a la misma. Una concentración de cortisol plasmática postestimulación de 22 µg/dl o mayor corrobora el

diagnóstico de este síndrome, mientras que solo el 60% de casos con tumores adrenales tienen estos resultados (Feldman y Nelson, 2007; Gilor y Graves, 2011), como en el paciente de este caso. Esto se podría deber a la escasa expresión de receptores para ACTH que presentan ciertos carcinomas. Por otro lado, cerca del 20% de los perros hiperadrenales tienen resultados normales. Cuando se sospecha de síndrome de Cushing, el diagnóstico no debería excluirse en función a resultados normales en la estimulación con ACTH (Feldman y Nelson, 2007; Gilor y Graves, 2011).

Ecográficamente, en los tumores adrenocorticales unilaterales secretores de cortisol se observa la adrenal contralateral atrofiada, ya que la hipercortisolemia crónica inhibe la producción de ACTH hipofisaria. Por el contrario, en los hiperadrenocorticismos hipofisario dependientes ambas adrenales estarán aumentadas de tamaño, debido a la excesiva producción de ACTH por parte de la hipófisis (Gascón *et al.*, 2002). En la ecografía, en la glándula adrenal derecha del paciente no se evidenciaron alteraciones, mientras que en la glándula adrenal izquierda se observó la presencia de una neoplasia. Las masas adrenales grandes, que distorsionan la glándula, produciendo contornos irregulares, son altamente sugerentes de un carcinoma adrenal. Los carcinomas pueden presentar diferentes estructuras, con un incremento del tamaño, con o sin ecogenicidad aumentada y en algunos casos esta puede ser mixta. Si bien no es posible ecográficamente diferenciar la naturaleza de la masa (Gascón *et al.*, 2002; Loste *et al.*, 2013), el gran tamaño tumoral observado en el paciente llevó a considerar el diagnóstico de un posible carcinoma adrenal.

Los perros con hiperadrenocorticismismo suelen tener presión sanguínea sistémica elevada, lo que puede predisponerlos a tromboembolismo, glomeruloesclerosis, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva y desprendimiento de retina (Feldman y Nelson, 2007). Sin embar-

go, el resultado de la presión arterial en el paciente se encontró dentro de los valores normales.

La adrenalectomía es el tratamiento de elección para los tumores adrenocorticales. Debe tenerse en cuenta el estado de salud del paciente, la presencia de metástasis no resecables y la aparente capacidad de invasión del tumor (trombosis en vena cava caudal) a la hora de determinar la conveniencia de la cirugía de los tumores adrenales. En caso de que el tumor sea invasivo, es preferible el abordaje abdominal por la línea media para permitir la evaluación de la vena cava caudal y de las otras estructuras abdominales (Sanders *et al.*, 2018).

La complicación más preocupante de la adrenalectomía es el tromboembolismo, que normalmente se desarrolla dentro de las 72 horas posteriores a la cirugía, y tiene una alta tasa de mortalidad (Mayhew *et al.*, 2014). En este caso, el paciente no presentó este tipo de complicación durante el seguimiento posoperatorio sin la necesidad de administrar heparina. Otras complicaciones que se pueden presentar según Mayhew (2014), son las hemorragias, los desequilibrios hídricos y electrolíticos, infección de las heridas y retraso de la cicatrización. El pronóstico de los perros con carcinoma adrenocorticales depende del tamaño del tumor y su capacidad de invasión, pudiendo tener una sobrevida de unos 36 meses (Sanders *et al.*, 2018). Cuando la adrenalectomía no sea posible porque el tumor es de carácter maligno o el estado de salud de paciente no es adecuado, el tratamiento médico con ketoconazol, trilostano o mitotano podría ser una alternativa terapéutica (Sanders *et al.*, 2018).

#### LITERATURA CITADA

1. **Castillo VA. 2005.** Enfermedades del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. En: Mucha CJ, Sorribas CE, Pelegrino FC (eds). Consulta rápida en la clínica diaria. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica. p 226-237.
2. **Feldman EC, Nelson RW. 2007.** Hiperadrenocortisismo canino (síndrome de Cushing) 3<sup>o</sup>ed. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica. p 281-396.
3. **Gascón M, Rodes O, Unzueta A, Liste F, Llabres F. 2002.** Signos radiológicos y ecográficos asociados al síndrome de hiperadrenocortisismo en perros. AVEPA 22: 209-215.
4. **Gilor C, Graves T.K. 2011.** Interpretation of laboratory tests for canine Cushing's syndrome. Top Companion Anim M 26: 98-108. doi: 10.1053/j.tcam.2011.03.001
5. **Gines P. 2015.** Sistema endocrino. En: Cerón J (eds). Análisis clínicos en pequeños animales. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica. p 206-223.
6. **Herrtage ME. 2012.** Hiperadrenocortisismo canino. En: Money CT, Peterson ME (eds). Manual de endocrinología en pequeños animales. Buenos Aires, Argentina: Lexus. p 139-162.
7. **Kooistra HS, Galac S. 2012.** Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. Top Companion Anim M 27: 21-24. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.10.002
8. **Loste A, Borobia M, Borobia M, Lacasta D, Carbonell M, Basurco A, Marca MC. 2013.** Adrenal gland tumours. Different clinical presentations in three dogs: a case report. Vet Med-Czech 58: 377-384.
9. **Mayhew PD, Culp WT, Hunt GB, Steffey MA, Mayhew KN, Fuller M, Della-Maggiore A, et al. 2014.** Comparison of perioperative morbidity and mortality rates in dogs with noninvasive adrenocortical masses undergoing laparoscopic versus open adrenalectomy. J Am Vet Med Assoc 245: 1028-1035. doi: 10.2460/javma.245.9.1028
10. **Sanders K, Kooistra HS, Galac S. 2018.** Treating canine Cushing's syndrome: current options and future prospects. Vet J 241: 42-51.