

Diferencias observadas entre boxer atigrados y bayos con macroadenomas de hipófisis y Síndrome de Cushing

Observed differences between brindle and fawn Boxers with pituitary macroadenomas and Cushing's syndrome

María Carolina Ghersevich¹ , Víctor Alejandro Castillo² 

1. Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Carrera de Veterinaria, Cátedra de Cirugía

2. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Veterinarias, Cátedra Clínica Médica Pequeños Animales, Hospital Escuela-Unidad Endocrinología

Correspondencia: María Carolina Ghersevich, Email: 9703547@ucc.edu.ar

Resumen

El Síndrome de Cushing (SC) es la segunda endocrinopatía en frecuencia observada en los perros. La principal causa es por el desarrollo de un tumor en el área corticotropa de la hipófisis (corticotropinoma) el cual libera excesivas cantidades de ACTH. Dichos tumores se los ha clasificado según su tamaño en microadenomas y macroadenomas, los cuales a su vez pueden ser simples adenomas de gran tamaño o devenir en los llamados gigante-invasivos pudiendo ser malignos. El boxer es una de las razas predispuestas a desarrollar SC y que suelen presentar macroadenomas hipofisarios según la experiencia recogida en la U. de Endocrinología del H. Escuela-FCV-UBA. Por resonancia magnética se observó diferencias entre el macroadenoma presente en el bóxer atigrado y los bayos, presentando los primeros la variante gigante-invasiva (peor pronóstico), siendo la sobrevida de hasta 6 meses en estos animales en tanto en los bayos se extendió hasta los 3 años.

Palabras claves: macoadenoma de hipófisis, Síndrome de Cushing, bóxer, corticotropinoma, pituitaria.

Abstract

Cushing's Syndrome (CS) is the second most common endocrine disorder observed in dogs. The main cause is the development of a tumor in the corticotroph area of the pituitary gland (corticotropinoma), which releases excessive amounts of ACTH. These tumors are classified based on their size as microadenomas and macroadenomas. Macroadenomas can be either large simple adenomas or they can progress into the so-called giant invasive tumors, which can be malignant. Boxers are one of the predisposed breeds to develop CS and often present with pituitary macroadenomas, as reported by the Endocrinology Department at the Veterinary School of the University of Buenos Aires. Magnetic resonance imaging has revealed differences between the macroadenomas found in brindle boxers and fawn boxers. Brindle boxers tend to have the giant invasive variant (worse prognosis), with a survival rate of up to 6 months, while fawn boxers have an extended survival of up to 3 years.

Keywords: Pituitary macroadenoma, Cushing's syndrome, boxer, corticotropinoma, pituitary.

Introducción

El Síndrome de Cushing (SC) es la segunda endocrinopatía en frecuencia observada en los perros¹. La principal causa es por el desarrollo de un tumor en el área corticotropa de la hipófisis (corticotropinoma) el cual libera excesivas cantidades de ACTH². Dichos tumores se los ha clasificado según su tamaño en microadenomas y macroadenomas, los cuales a su vez pueden ser simples adenomas de gran tamaño o devenir en los llamados gigante-invasivos pudiendo ser malignos³. Estos últimos se caracterizan por su resistencia al efecto inhibidor-regulador del cortisol o a la dexametasona, ser de funcionamiento errático y en algunos casos provocar signos neurológicos. El boxer es una de las razas predispuestas a desarrollar SC y que suelen presentar macroadenomas hipofisarios, según la experiencia recogida en la Unidad de Endocrinología del Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires y en la práctica privada de la Ciudad de Córdoba.

Materiales y métodos

Población de estudio

Se estudiaron retrospectivamente (período entre 2011-2019), en base a las historias clínicas de 230 perros con SC, 16 bóxer con diagnóstico confirmado de SC provocado por adenoma de hipófisis. De todos estos se tenían registros minuciosos de su clínica, laboratorio, imágenes, evolución y fotografías de los mismos.

El diagnóstico de SC se realizó por medio de la relación cortisol/creatinina en orina (RCC) y su posterior inhibición con dexametasona oral y evaluación de la RCC por dexametasona⁵, medición de ACTH plasmática (previo a la dexametasona), ecografía de las glándulas adrenales y resonancia magnética (RM) de la región selar. Para determinar el tamaño de la hipófisis se tomó la medida en alto, desde la base de apoyo en la silla turca hasta el punto más alto del tumor.

Los valores obtenidos se expresaron como mediana y rangos siendo comparados por medio del test de Man-Whitney con un nivel de significación $P < 0,05$. evaluación de la RCC por dexametasona⁵, medición de ACTH plasmática (previo a la dexametasona), ecografía de las glándulas adrenales y resonancia magnética (RM) de la región selar. Para determinar el tamaño de la hipófisis se tomó la medida en alto, desde la base de apoyo en la silla turca hasta el punto más alto del tumor. Los valores obtenidos se expresaron como mediana y

rangos siendo comparados por medio del test de Man-Whitney con un nivel de significación $P < 0,05$.

Resultados

Aspectos clínicos

De los 16 boxers analizados, 6 fueron de la variedad atigrados (4 hembras, 2 machos, todos sin castrar) y 10 bayos (6 hembras y 4 machos, todos sin castrar). Los signos clínicos presentes en los 16 perros fueron: poliuria-polidipsia (16/16), polifagia (10/16), pelo reseco (14/16), piel fina, inelástica y pálida (16/16), atrofia muscular de los glúteos (16/16). Ninguno tenía el abdomen prominente ni alopecia, sea ésta parcial o bilateral simétrica (característica observada en los bóxeres con SC). Las 10 hembras referían anestro desde hacía más de 1 año.

Como diferencia clínica entre atigrados y bayos, los primeros expresaron estrabismo divergente^{4/6}, desvío divergente hacia lateral en 1/6. En 1 caso el estrabismo divergente estuvo acompañado con inclinación de la cabeza hacia el lateral derecho y atrofia severa del músculo temporal de dicho lado y leve del izquierdo. La atrofia del músculo temporal fue común en los 6 bayos con distinta severidad.

Ninguno manifestó signos de compresión de masa encefálica ni estatus epiléptico. Los bóxeres bayos no presentaron ninguno de los signos descriptos en los atigrados.

Laboratorio

Los resultados obtenidos (Tabla 1 donde se expone los resultados grupales y en la Figura. 1 donde se muestra la variación individual) mostraron una RCC predexametasona mayor en los atigrados que en los bayos ($P < 0,05$) y posterior falta de inhibición (a las 2 hrs no disminuyó más del 50% respecto a su valor predexametasona) en los 6 atigrados, mientras que los bayos hubo inhibición en 7/10, siendo los valores obtenidos significativos ($P < 0,01$). Las concentraciones de ACTH plasmática no presentaron diferencias entre ambos grupos, si bien se notó que eran más elevada en algunos de los bóxeres atigrados.

Las imágenes de ecografía mostraron aumento de tamaño de ambas glándulas adrenales en los 16 bóxeres analizados.

La RM evidenció diferencias en el aspecto del tumor de hipófisis entre ambos grupos (Figura 2). En los 6 atigrados se observó macroadenomas de aspecto irregular, invasivo y con efecto de masa cuyo tamaño mínimo superó 1,2 cm de altura. En

los bóxeres bayos si bien todos tuvieron macroadenomas, el aspecto era regular, sin invasión de estructuras y cuyo tamaño estuvo entre 0,7 mm-1 cm como máximo, habiendo diferencias significativas entre ambos tipos de boxer ($P < 0,01$).

Terapéutico y evolución

La terapéutica indicada en todos los casos fue la combinación de ácido retinoico 9-cis (2mg/kg/día) y cabergolina (0,5 mg/totales/día)^{6,7}, evitándose indicar inhibidores de la esteroidogénesis (ketoconazol, mitotano, trilostano) dado que estos provocan el mayor crecimiento del macroadenoma^{8,9}.

El tiempo de supervivencia fue de un máximo de 6 meses en los bóxeres atigrados y de entre 1 y 3 años en los bayos.

Tabla 1. Resultados de la bioquímica endócrina en los bóxeres atigrados vs bayos.

	Bóxer atigrado	Bóxer bayo
ACTH (pg/ml)	93 *	76
	(74 – 300)	(57-135)
RCC pre DXM	139×10^{-6} *	$85,5 \times 10^{-6}$
	(88 – 350×10^{-6})	(63 – 134×10^{-6})
RCC post DXM	105×10^{-6}	31×10^{-6}
	(58 – 340×10^{-6})	(17 – 110×10^{-6})
Tamaño del tumor	1,4 cm **	0,85 cm
	(1-3 cm)	(0,7-1,2 cm)

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$, atigrados vs bayos. Valores expresados como mediana y rangos.

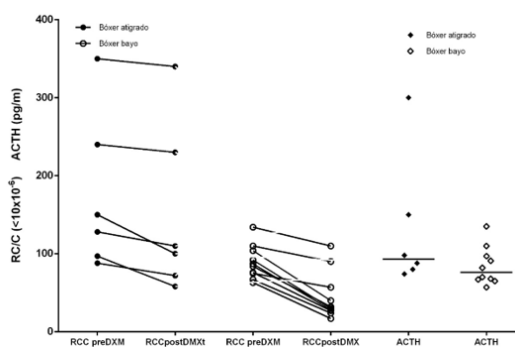


Figura 1. Relación cortisol/creatinina en orina (RCC) pre y post 0,1 mg/kg de dexametasona por vía oral y concentraciones de ACTH plasmática en bóxeres atigrados y bayos. Nótese que en los bóxeres atigrados luego de la dexametasona no hay descenso en más del 50% del valor basal (no inhibe), diferente a lo que se observa en los bóxeres bayos (ver valores en la Tabla 1). En tanto que las concentraciones de ACTH fueron elevadas en ambos grupos y sin haber diferencias significativas entre ambos.

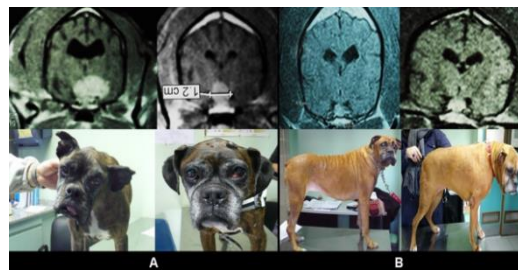


Figura 2. Diferencias clínicas y de aspecto del tumor de hipófisis en bóxer atigrado (A) y bayo (B). Nótese en A el aspecto agresivo del tumor y el estrabismo divergente con atrofia severa de los músculos de la cabeza. El aspecto tumoral en el bóxer bayo, si bien es macroadenoma, este está circunscrito.

Discusión

Por lo observado retrospectivamente y considerando que la cantidad de casos estudiados es poca, es indicativo que habría diferencias etiológicas entre el desarrollo del adenoma de hipófisis productor de ACTH (corticotropinoma) del bóxer atigrado y los bayos, siendo más agresivo, y por lo tanto de peor pronóstico, en los primeros. Se sabe que el tamaño y comportamiento (agresivo o no) del tumor de hipófisis depende de la cantidad y grado de mutaciones, sobreexpresiones o inhibiciones de factores reguladores del ciclo celular, resistencia a la inhibición del cortisol, pérdida del efecto inhibidor dopaminérgico entre otros factores¹⁰. Sería por lo tanto factible que el bóxer atigrado presente una mayor predisposición genética y/o epigenética a desarrollar macroadenomas hipofisarios gigante-invasivos. Lamentablemente solo se pudo obtener postmortem el tumor en 2 perros (Figura 3). En el resto de los casos la pérdida de las piezas tumorales se debió a la negativa de los tutores a dejar el cadáver de su mascota para autopsia o por que el perro falleció en la casa y simplemente avisaron del deceso del animal.

Es orientativo hacia la presencia de un posible macroadenoma gigante-invasivo el signo clínico del estrabismo divergente, sea uni o bilateral, y la atrofia de los músculos temporales. Esto no se observó en el grupo de bóxer bayo. Junto con los signos clínicos y de forma complementaria, el comportamiento de las pruebas diagnósticas también orienta hacia el macroadenoma. Tanto los valores predexametasona más elevados en los atigrados como la no inhibición postdexametasona son indicadores (junto con las concentraciones elevadas de ACTH y ausencia de tumor en las glándulas adrenales) de macroadenoma hipofisario. Esto se debe al hecho que el macroadenoma hipofisario, y en particular aquellos del tipo gigante-invasivo, presentan resistencia a la inhibición del cortisol y a la

dexametasona^{11,12}. Además, al valor de RCC predexametasona se lo considera como factor pronóstico terapéutico y se lo asocia, junto con altas concentraciones de ACTH plasmática, al tamaño y agresividad del tumor. Mayor es la RCC y el valor de ACTH, mayor la agresividad y peor es el pronóstico terapéutico¹³. Esta condición fue clara en los bóxeres atigrados, cuya respuesta al tratamiento indicado fue pobre y el tiempo de sobrevida muy corto.

Conclusión

Ante la presencia de SC de origen hipofisario en la raza bóxer es altamente probable la presencia de macroadenoma. Si además es de la variedad atigrado es menester considerar que el macroadenoma sea del tipo gigante-invasivo. Ayuda en la revisión clínica el evaluar el aspecto de los ojos y la musculatura. Por otra parte, la falta de inhibición a la dexametasona (sea oral o endovenoso) refuerzan la idea del macroadenoma. En estos casos no es recomendable como terapia el uso de drogas de acción en la glándula adrenal, ya que conlleva el riesgo de acelerar el crecimiento del tumor de hipófisis.

En todo caso este tipo de terapia debe acompañarse con drogas de acción en hipófisis como las utilizadas, si bien la respuesta fue pobre en los atigrados dado las características del tumor hipofisario. En estos casos es de utilidad ponderar la RCC predexametasona, ya que cuanto más altos sean sus valores, menor posibilidad de respuesta terapéutica y peor pronóstico.

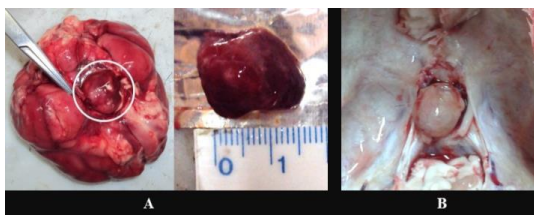


Figura 3. A) Tumor de hipófisis irregular de un bóxer atigrado y B) de un boxer bayo. Si bien ambos son macroadenomas, en el caso del boxer atigrado este tiene aspecto irregular en tanto que en el B es liso y de contornos bien definidos.

Bibliografía

1. Kooistra, H. and Galac, S. 2012. Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. *Top. Companion Anim. Med.* 27, 21-24
2. Galac S, Reusch CE, Kooistra HS, Rijnberk A. Adrenals. In: Rijnberk A, Kooistra HS, eds. *Clinical endocrinology of dogs and cats*, 2nd ed. Hannover: Schlütersche; 2010:93-154
3. Gallelli, MF; Cabrera Blatter, MF; Castillo, VA. (2010). A comparative study of age and gender of the pituitary adenoma and ACTH and α -MSH secretion in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism *Rev Vet Sci* 88: 33-40
4. Castillo, V; Gallelli, MF. (2010) Corticotroph adenoma in the dog: Pathogenesis and new therapeutic possibilities. *Res Vet Scie* 88: 26-32
5. Galac, S., Kooistra, H., Teske, E. et al. 1997. Urinary corticoid/creatinine ratios in the differentiation between pituitary-dependent hyperadrenocorticism and hyperadrenocorticism due to adrenocortical tumour in the dog. *Vet Q* 19: 17-20.
6. Castillo, V, Giacomini, D, Paez-Pereda, M et al. (2006). Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs. *Endocrinol* 147: 4438-4444
7. Castillo, V.A., Gomez, N.V., Lalia, J.C. et al (2008). Cushing's disease in dogs: Cabergoline treatment. *Res. Vet. Sci.* 85, 26-34.
8. Lien, Y.H. and Huang, H.P. 2008. Use of ketoconazole to treat dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 48 cases (1994-2007). *J Am Vet Med Assoc* 233: 1896-1901
9. Teshima, T; Hará, Y; Takekoshi, S. (2009). Trilostane induced-inhibition of cortisol secretion results in reduced negative feedback in the hypothalamic pituitary axis. *Domest Anim Endocrinol* 36: 32-44
10. Benckroun, G; de Fornel-Thibaud; Rosenberg, D. (2018). Proopiomelanocortin processing and prohormone convertase 1 level in dogs with pituitary corticotroph tumors. *Dom An Endocrinol* 62: 83-87
11. Molecular de crecimiento tumoral
11. Bosje JT, Rijnberk A, Mol JA et al. (2002) Plasma concentrations of ACTH precursors correlate with pituitary size and resistance to dexamethasone in dogs with pituitary-dependent

- hyperadrenocorticism. *Domest Anim Endocrinol* 22:201– 210
12. Hara, Y. (2020) Transsphenoidal surgery in canines: safety, efficacy and patient selection. *Vet Med* 11:1-14
13. van Rijm, SJ; Galac, S; Tryfonidou, MA, et al. (2016). The influence of pituitary size on outcome after transsphenoidal hypophysectomy in a large cohorte of dogs with Pituitary-Dependent hypercortisolism. *J.Vet.Inter Med* doi 30.989-995.

