

Consenso en el diagnóstico de Cushing

Pedro Pablo Mayo Robles

Miembro del grupo de medicina interna AVEPA - Hospital Veterinario Nacho Menes, Gijón - info@hvnachomenes.com

www.hvnachomenes.com

Imágenes cedidas por el autor

El colegio americano de medicina interna presentó en el año 2012 un consenso sobre el diagnóstico del hiperadrenocorticismismo canino (HAC).

Presentación clínica: indicaciones para las pruebas diagnósticas

1. Presencia de hallazgos en la historia clínica y examen físico sugestivos de HAC

En la *tabla 1* se resumen las manifestaciones clínicas distribuidas por frecuencia. Cuantos más signos clínicos encontremos más fuerte será la sospecha. La mayoría de los pacientes presentan varios signos clínicos, los más frecuentes son la poliuria-polidipsia y la alopecia endocrina. La aparición de signos clínicos menos frecuentes por sí solos nos deberían hacer pensar en otros diagnósticos diferenciales antes que en la pruebas de HAC, a excepción de la calcinosis cutis. Las alteraciones laboratoriales características de esta enfermedad (*tabla 2*) pueden apoyar la sospecha clínica de HAC, pero su ausencia no la descarta. Ninguno de los hallazgos es patognomónico de HAC.

Tabla 1. Signos clínicos de HAC.		
Frecuentes	Menos frecuentes	Poco frecuentes
• Polidipsia • Poliuria • Polifagia • Jadeo • Distensión abdominal • Alopecia endocrina • Hepatomegalia • Debilidad muscular • Hipertensión sistémica	• Letargia • Hiperpigmentación • Comedones • Piel fina • Pobre recrecimiento de pelo • Incontinencia urinaria • Diabetes <i>mellitus</i> con resistencia a la insulina	• Tromboembolismo • Rotura de ligamentos • Parálisis facial • Pseudomiotonía • Atrofia testicular • Anestro persistente

Tabla 2. Alteraciones laboratoriales de análisis rutinarios en pacientes con HAC.		
Hemograma	Bioquímica sérica	Análisis de orina
• Leucocitosis neutrofílica • Linfopenia • Eosinopenia • Trombocitosis • Eritrocitosis leve	• Elevación de ALP y/o ALT • Hipercolesterolemia • Hipertrigliceridemia • Hiperglucemia	• Densidad urinaria $\leq 1018-1020$ • Proteinuria • Signos de infección urinaria

2. Signos clínicos de un macrotumor hipofisario.

Los signos habituales son: inapetencia, anorexia, estupor, marcha compulsiva, *circling*, ataxia, cambios de comportamiento, etc. Aunque normalmente aparecen meses o años después del diagnóstico de la enfermedad, en algún caso pueden aparecer de modo más sutil en el inicio.

3. Perros diabéticos con una persistente mala respuesta a dosis altas de insulina no atribuible a otras causas.

4. Presencia de una masa adrenal detectada mediante pruebas de imagen.

5. Hipertensión persistente.

No hay consenso en este punto. Algunos autores no recomiendan las pruebas diagnósticas si éste es el único hallazgo.

Muchas enfermedades pueden alterar el resultado de las pruebas diagnósticas, por lo tanto hay que evitar realizarlas en pacientes enfermos. Es mejor esperar a que se resuelva o controle la enfermedad y, si la sospecha clínica sigue, proceder a ello. La única excepción es el paciente diabético mal controlado en el que se sospecha que el HAC es la causa.



Tumor adrenal con invasión de la vena cava.

Pruebas diagnósticas de HAC

En aquellos casos en los que haya indicadores para proseguir con el protocolo diagnóstico continuaremos con la realización de pruebas de *screening* y cuando éstas den positivo continuaremos con pruebas diferenciadoras para conocer el origen.

Pruebas de screening

Se trata de demostrar un aumento en la producción de cortisol o una disminución de la sensibilidad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal a la retroalimentación negativa de los glucocorticoides. La medición de una única muestra de cortisol basal no tiene valor diagnóstico, ya que la secreción de ACTH es pulsátil. Además los perros con enfermedades no adrenales pueden tener aumentados los niveles de cortisol basal.

La fiabilidad de las pruebas será mayor cuanto mejor hayamos seleccionado al paciente; ninguna es 100 % fiable. Si un test nos da negativo pero seguimos teniendo la sospecha clínica de HAC debemos realizar otra prueba de screening.

Los rangos de referencia y los puntos de corte se establecieron en los años 70-80 y deberían ser reevaluados, en especial porque actualmente se detectan casos en estadios más precoces. Las concentraciones de cortisol pueden variar entre laboratorios y en función de la técnica empleada, por lo que cada laboratorio debe establecer sus propios rangos de referencia. Se recomienda un intervalo mínimo de 24 horas entre la última administración de esteroides y la medición del cortisol, sin embargo, este periodo no elimina el riesgo de supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, que puede aparecer tras la administración de glucocorticoides exógenos y progestágenos y cuya duración es impredecible.

Test de supresión con dexametasona a dosis baja (LDDST)

Tiene una sensibilidad del 85-100 % y una especificidad del 44-73 % y es la prueba de elección para el diagnóstico del HAC. Se administran 0,01-0,015 mg/kg de dexametasona IV, calculando la dosis sobre la forma activa, y se obtienen muestras de sangre antes y a las 4 y 8 horas de la administración; los niveles a las 8 horas son los utilizados para el diagnóstico.

Los pacientes que reciben fenobarbital pueden dar falsos positivos. Se aconseja cambiarlo por otro anticonvulsivante y si persisten los síntomas de HAC, realizar las pruebas.

Test de estimulación con ACTH

Tiene una sensibilidad del 57-95 % y una especificidad del 86-93 %. Es la prueba de elección para el diagnóstico del HAC iatrogénico y del hipoadrenocorticismo. Debido a su baja sensibilidad no se considera de elección para el diagnóstico del HAC excepto en pacientes con diabetes mellitus resistente a la insulina en los que se sospecha de HAC.

Se obtiene una muestra basal y 60 minutos después de la administración de 5 µg/kg de ACTH, preferiblemente no en formas compuestas. Se recomienda la administración IV para evitar problemas de absorción.

La administración de progestágenos, glucocorticoides y ketoconazol suprimen el eje y pueden disminuir la respuesta a la ACTH. El fenobarbital no interfiere.

Ratio cortisol/creatinina en orina (UCCR)

Es una prueba muy sensible para descartar la enfermedad (75-100 %), pero muy poco específica (20-25 %). Para evitar la influencia del estrés se debe recoger la muestra en casa, por la mañana, al menos 48 horas después de la visita al veterinario.

Los progestágenos y los glucocorticoides exógenos pueden reducirlo al disminuir la producción de cortisol endógeno; enfermedades no adrenales pueden aumentar su liberación aumentando el UCCR.

Pruebas diferenciadoras

Si tenemos un paciente con signos clínicos compatibles con HAC y las pruebas de screening lo han confirmado entonces conviene identificar si es de origen pituitario (PDH) o adrenal (AT), ya que las opciones terapéuticas y el pronóstico cambian. Ninguna prueba es 100 % segura y son más útiles para confirmar el PDH. Para confirmar la presencia de un tumor adrenal son necesarias técnicas de diagnóstico por imagen. Pueden obtenerse resultados discordantes entre diferentes pruebas por diversos motivos: presencia de enfermedad concurrente, estrés excesivo, diferencias entre rangos de referencia de distintos laboratorios, formas raras de HAC –secreción ectópica de ACTH, secreción de cortisol estimulada por el alimento, etc.– o presencia simultánea de más de una forma de HAC u otras lesiones adrenales.

Medición de la concentración de ACTH endógena

Las concentraciones plasmáticas de ACTH endógena son normales o elevadas en perros con HAC hipofisario, mientras que son bajas o indetectables en aquellos con tumores adrenales. Como método único es la prueba diferenciadora más fiable, no obstante puede haber problemas ligados a la baja sensibilidad de algunas técnicas, el carácter pulsátil de la secreción de ACTH y su degradación por un mal manejo de la muestra. Las técnicas validadas para su medición son el RIA y la quimioluminiscencia, pero hay diferencias importantes en cuanto a su sensibilidad entre diferentes técnicas y laboratorios y variando el rango de referencia según la técnica.

Para su realización se recoge una muestra de sangre en tubos de plástico o cristal con silicona que contengan EDTA, se centrifuga en los siguientes 15 minutos, se congela inmediatamente y se envía con hielo al laboratorio. Se debe consultar previamente con el laboratorio para planificar el envío y en algunos casos se puede añadir aprotinina para evitar la degradación de la ACTH por las proteasas plasmáticas, pero ésta puede interferir con algunas técnicas.

Prueba de supresión con dexametasona a dosis alta (HDDST)

En perros sanos, la administración de dexametasona causa una rápida y prolongada supresión en la secreción de cortisol. Si existe un tumor adrenal la dexametasona a cualquier dosis no suprime la secreción de cortisol. En el PDH, la secreción de ACTH no se suprime de modo adecuado con la administración

de una dosis baja de dexametasona (LDDST), pero en un 75 % de los perros con PDH, la concentración de cortisol decrece después de la administración de 0,1 mg/kg de dexametasona. El otro 25 % de los perros con PDH no demuestran una supresión incluso a dosis altas. Por lo tanto, si hay supresión, el paciente tiene PDH, pero si no la hay no se puede diferenciar entre PDH y tumor adrenal. Sin embargo, los puntos de corte deben de ser reevaluados.

Si no se aprecia supresión en el LDDST se recomienda realizar la medición de la ACTH endógena y/o pruebas de imagen, y sólo si éstas no están disponibles se recomienda realizar el HDDST. En cualquier caso los resultados del LDDST y del HDDST no se consideran fiables al 100 %.

La forma de realizar esta prueba es similar a la LDDST, sólo que la dosis de dexametasona es de 0,1 mg/kg. Otra opción es combinar el UCCR con la supresión con dexametasona. Se recogen dos muestras de orina dos días consecutivos, por la mañana, tras la segunda muestra se administra dexametasona oral 0,1 mg/kg cada 6-8 horas y se recoge una tercera muestra de orina a las 24 horas. Se considera supresión si el ratio después de la dexametasona es inferior a la mitad del ratio basal.

Pruebas de diagnóstico por imagen

Son muy útiles para apoyar el diagnóstico e investigar el origen del problema, pero siempre deben acompañarse de pruebas hormonales. La presencia de unas glándulas adrenales normales no descarta el HAC.

- Radiografía

Puede apreciarse distensión abdominal, hepatomegalia, distensión de la vejiga, mineralización bronquial o del intersticio pulmonar, calcificación distrófica de la dermis y tejido subcutáneo, o signos de una masa adrenal (efecto masa, calcificaciones).

- Ecografía abdominal

Es una prueba altamente dependiente del equipo y del ecografista. La medida más informativa es la anchura de la glándula, aunque hay que considerar diferencias asociadas a las diferentes razas y tamaños corporales. En perros con PDH podemos encontrar glándulas adrenales simétricas o ligeramente asimétricas, de tamaño normal o aumentadas, manteniendo su morfología. En casos de tumor adrenal habrá moderada asimetría, atrofia de la glándula contralateral (anchura menor de 4-5 mm) y pérdida de su arquitectura normal. Aunque la mayoría de los tumores adrenales son unilaterales, puede haber bilaterales. También nos informa de la posible presencia de invasión vascular, metástasis, etc.



Hepatomegalia, distensión abdominal y de la vejiga en una Yorkshire con HAC.

- Diagnóstico por imagen de la hipófisis

Se debería considerar en todos los casos de PDH, pero especialmente si:

- Se va a realizar tratamiento quirúrgico o radioterapia.
- Casos con resultados discordantes, como tumor adrenal presente y concentración de ACTH no baja o adrenal contralateral de tamaño superior a 4-5 mm.
- Pacientes con signos clínicos de macrotumor pituitario.
- Pacientes con PDH sin supresión tras la administración de dexametasona.

Hiperadrenocorticism oculto

Se define como un síndrome en el que un perro presenta hallazgos en la historia clínica, examen físico y análisis laboratoriales compatibles con un HAC pero los resultados del LDDST, UCCR y estimulación con ACTH son normales. Existe mucha controversia acerca de si existe o no y de cómo diagnosticarlo. Aunque algunos autores apuntan a que se debe a un exceso de hormonas sexuales, no está claro si esta suposición es correcta. Estos casos se podrían explicar también debido a otros motivos como rangos de referencia inadecuados, diferencias en la sensibilidad al cortisol entre perros y formas raras de HAC.

No hay rangos de referencia bien establecidos, ni sensibilidad ni especificidad conocidas de los paneles de hormonas sexuales y, por lo tanto, se deben interpretar con cuidado en el caso de hacerlas (siempre teniendo en cuenta el cuadro clínico, alteraciones laboratoriales y pruebas de imagen).

En el *cuadro* se describen una serie de factores a tener en cuenta ante la sospecha de HAC oculto.

Ideas a tener en cuenta ante un supuesto caso de HAC oculto

- No está indicado realizar pruebas para buscar un HAC oculto si no lo harías para un HAC clásico.
- Si los signos clínicos son leves, lo mejor es esperar y testar más adelante para HAC clásico, cuando haya progresado más.
- Si los signos clínicos son moderados o graves, se debe empezar por hacer una ecografía abdominal. Si ésta es normal, reevaluar otros diferenciales y/o esperar y testar más adelante. Si se observa adrenomegalia bilateral, considerar realizar pruebas de imagen de la pituitaria.
- Tener en cuenta siempre la posible interferencia con las pruebas diagnósticas por la administración de fármacos (glucocorticoides exógenos, ketoconazol, etc.).

Bibliografía

1. ACVIM Small animal Consensus Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism. ACVIM forum, New Orleans, June 2012.
2. Tabar Rodríguez MD. Consenso de diagnóstico de hiperadrenocorticismo canino. XII congreso de especialidades veterinarias de AVEPA, Granada, 20123.
3. Textbook of Veterinary Internal Medicine, Stephen J. Ettinger and Edward C. Feldman, 6ª Edition.
4. Auriemma E et al. Computed tomography and low-field magnetic resonance imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 11 cases (2001-2003). J Am Vet Med Assoc 2009 Aug 15; 235 (4): 409-414.
5. Behrend EN et al. Intramuscular administration of a low dose of ACTH for ACTH stimulation testing in dogs. J Am Vet Med Assoc 2006 Aug 15; 229 (4): 528-530.
6. Lathan P et al. Use of a low-dose ACTH stimulation test for diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. J Vet Intern Med. 2008 Jul-Aug; 22 (4): 1070-1073.
7. Mueller C et al. Low-dose dexamethasone's test with "inverse" results: a possible new pattern of cortisol response. Vet Rec 2006 Oct 7; 159 (15): 489-491.
8. Rossmeisl JH Jr. et al. Hyperadrenocorticism and hyperprogesteronemia in a cat with an adrenocortical adenocarcinoma. J Am Anim Hosp Assoc. 2000 Nov-Dec; 36 (6): 512-517.
9. Syme HM. et al. Hyperadrenocorticism associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical tumor in two dogs. J Am Vet Med Assoc. 2001 Dec 15; 219 (12): 1725-8, 1707-8.
10. Cook AK. et al. Evaluation of the use of baseline cortisol concentration as a monitoring tool for dogs receiving trilostane as a treatment for hyperadrenocorticism. J Am Vet Med Assoc 2010, 237, 801-5.
11. Behrend EN. Atypical Cushing's syndrome in dogs: arguments for and against. Vet Clin North Am Small Anim

- Pract 2010, 40, 285-96.
12. Benchechroun G. et al. Ultrasonography criteria for differentiating ACTH dependency from ACTH independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and equivocal adrenal asymmetry. J Vet Int Med 2010, 24; 1077-1085.
13. Behrend EN, et al. Intramuscular administration of a low dose of ATCH for ACTH stimulation testing in dogs. J Am Vet Med Assoc 2006 aug 15; 229 (4): 528-30.
14. Lathan P et al. Use of a low-dose ACTH stimulation test for diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. J Vet Intern Med. 2008 Jul-Aug; 22 (4): 1070-3.