

Cushing pituitario dependiente: Estudio comparativo del corticotropinoma y la secreción de ACTH y a-MSH según sexo y edad en el perro.

La siguiente, es una revisión del artículo «A comparative study by age and gender of the pituitary adenoma and ACTH and a-MSH secretion in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism» publicado en *Research in Veterinary Science* (vol 88, pp: 33-40, 2010)

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) es considerado una unidad funcional e interrelacionada mediante diversas hormonas y factores reguladores. El área corticotropa se extiende tanto en Pars Distalis como en Pars Intermedia (Lóbulo intermedio, PI) de la glándula pituitaria o hipófisis. En la primera se encuentran las células productoras de ACTH (células corticotropas), mientras que en la segunda se ubican las células productoras de á-MSH (células melanotropas). Esta diferenciación en cuanto a la producción hormonal es debida a la presencia de distintas enzimas en ambos tipos celulares. En las corticotropas sólo está presente la Convertasa 1, que a partir de la pro-opiomelanocortina (POMC) permite obtener ACTH (1-39 aminoácidos). En las melanotropas se encuentra además la Convertasa 2, que cliva ACTH a á-MSH (1-14) y CLIP (15-24) (1). Las glándulas adrenales, en respuesta a la ACTH, sintetizan y liberan cortisol, que es la hormona de impacto en diversos órganos y tejidos.

La regulación del eje está dada tanto por factores estimuladores como inhibidores. Entre los primeros se encuentra el CRH (factor liberador de corticotrofina), el cual ejerce su acción a nivel de la corticotropa; mientras que el cortisol ejerce un efecto inhibitorio, no sólo en esta área, sino también a nivel de hipotálamo e hipocampo (2). Además, las células corticotropas y principalmente las melanotropas son inhibidas por la dopamina, dado que expresan el receptor dopaminérgico tipo D2 (3).

El Síndrome de Cushing (SC) es un conjunto de signos y síntomas determinados por el hipercortisolismo, y representa el 23% de los casos endocrinológicos atendidos en la Unidad de Endocrinología del Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. Según su origen puede clasificarse como pituitario independiente o dependiente. En el primer caso, la afección asienta a nivel de la glándula adrenal, la cual produce cortisol en forma autónoma, es decir, sin responder a la regulación por parte de la ACTH; siendo el ejemplo más característico la presencia de un adenoma o carcinoma adrenal. El hipercortisolismo pituitario dependiente o Enfermedad de Cushing (EC), es producido por el adenoma de células corticotropas o Corticotropinoma, y representa el 80% de los casos de SC. Asimismo se ha descrito en diversas especies en individuos gerontes, una disminución en el tono inhibitorio dopaminérgico sobre el lóbulo intermedio, a consecuencia de la degeneración de las neuronas productoras de dopamina(4), que determina un cuadro cushingoide.

Existen pocos reportes acerca de la distribución de la EC según edad y sexo en el perro, así como de las características morfológicas y funcionales del corticotropinoma en esta especie. Por lo tanto se realizó un estudio retrospectivo transversal en base a historias clínicas de perros con EC confirmada, atendidos en el periodo 2003-2008 en la Unidad de Endocrinología del Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. La población bajo estudio fue dividida según la edad, quedando conformados tres grupos: jóvenes: ≤ 6 años; adultos: > 6 años y ≤ 10 años; y gerontes: > 10 años.

La presencia del adenoma y sus características fueron evaluadas mediante resonancia nuclear magnética (RNM), en cortes sagitales. Los tumores fueron clasificados según su tamaño en adenomas extraselares (ES) o intraselares (IS) según si se proyectaban o no por encima de la línea imaginaria que une los bordes craneal y caudal de la silla turca; independizándose de este modo de las variaciones de tamaño hipofisario en relación al tamaño del perro (Fig. 1). El lóbulo intermedio también fue evaluado y se consideró anormal, cuando superaba 0.5 mm de espesor; teniendo en cuenta observaciones previa en animales sanos (Fig. 1).

La evaluación hormonal fue realizada mediante radioinmunoanálisis.

Del total de perros estudiados se observó mayor frecuencia de presentación en hembras 80/107 (74.8%) que en machos 27/107 (25.2%) (Fig. 2a).

En cuanto a la distribución por edad, no se encontraron diferencias significativas entre sexos, siendo la edad de presentación promedio (ambos sexos) de $8,64 \pm 3,2$ años. Analizando los distintos grupos etarios, fueron jóvenes 12/107 (11,2) % de los perros; adultos 55/107 (51,4%); y gerontes 40/107 (37,4%). No se encontraron diferencias significativas entre jóvenes, adultos y gerontes respecto a la proporción de casos de hembras y machos (Fig. 2a).

En las hembras la presentación de casos por edad aumenta en forma progresiva, siendo máxima entre los 7 y 10 años, para luego decaer, y volver a aumentar entre los 12 y 14 años (Fig. 2b). En los machos, en cambio, se observa un comportamiento distinto; el aumento en la presentación de casos, se produce en forma de picos de máxima frecuencia a los 6, 8 y 10 años.

Respecto a las características morfológicas del adenoma, del total de individuos estudiados, 67/107 (62,6%) presentaron adenomas ES; 33/107 (30,8%) IS y sólo 7/107 (6,5%) presentaron alteraciones de PI. Los tumores ES predominaron en las hembras (91%) al igual que la alteración del PI. En cambio en los machos, los tumores IS fueron predominantes (60,6%), siendo esta diferencia de presentación entre los sexos significativa ($p < 0.0001$).

Analizando la proyección tumoral según los grupos etarios se observó que en jóvenes predominaron los adenomas IS (53,8%) y en los adultos y gerontes

los ES (67,8% y 94,4% respectivamente), siendo estas diferencias significativas ($p < 0,0001$). La alteración del PI se observó en el grupo geronte, excepto un caso en que el perro tenía 10 años.

En cuanto a la producción hormonal, el 50,5% (54/107) de los casos evaluados presentaron secreción equimolar de ACTH y á-MSH. La secreción de ACTH fue mayor que la de á-MSH en el 16,8% (18/107) de los perros estudiados, mientras que en el restante 32,7% (35/107) predominó la á-MSH, sin haber diferencias significativas al analizar estas proporciones entre adenomas de proyección IS vs ES ni entre jóvenes, adultos y gerontes. En los perros con alteración del PI, ACTH fue la hormona predominante (7/7).

Al analizar las concentraciones de ACTH y á-MSH en forma independiente, se encontró que los niveles de ACTH fueron significativamente mayores en los adenomas ES, en comparación con los adenomas IS ($p = 0,034$). Por el contrario, á-MSH no presentó diferencias significativas, si bien se observó un descenso en su concentración en los tumores ES. Más aún, sólo ACTH correlaciona con el tamaño del adenoma ($r = 0,37$, $p < 0,05$), (Fig. 3a). Asimismo, esta hormona correlaciona negativamente ($r = -0,47$; $p = 0,008$) con á-MSH, observándose que a mayor concentración de ACTH, menor concentración de á-MSH (Fig. 3b).

Conclusiones

La EC en el perro presenta diferencias en cuanto a su distribución según el sexo y la edad de los individuos, así como también en lo que respecta al tamaño y funcionalidad del corticotropinoma. Estos eventos podrían asociarse a:

- la neurodegeneración dopaminérgica
- la influencia de las hormonas sexuales
- pérdida de pasaje de ACTH a á-MSH

El dimorfismo sexual de la hipófisis ha sido descrito en diversas especies, proponiéndose a las hormonas sexuales como responsables del mismo (5,6). En el perro, la mayor prevalencia de la EC en hembras, así como su distinta presentación conforme avanza la edad y el predominio de adenomas ES respecto a los machos, sugerirían la acción de estrógenos y/o progesterona sobre la mencionada glándula. Estas hormonas que presentan un patrón cíclico distinto a los andrógenos en el macho, podrían estar relacionadas con la presentación del corticotropinoma.

En este estudio también se pudo observar que la presentación de la patología en lo que respecta a la edad, es mayor en perros adultos y gerontes. Asimismo, se encontró que las alteraciones del PI se presentan solamente en gerontes. La neurodegeneración dopaminérgica, descrita en varias especies, podría ser la responsable de estos eventos (4,7). La caída en el tono dopaminérgico daría lugar a la desrepresión del PI y LA, tornándolos más susceptibles al desarrollo tumoral.

Por último, y teniendo en cuenta la asociación entre el tamaño tumoral y la producción de ACTH, se propone que en los adenomas ES, y principalmente en aquellos de mayor tamaño, podría perderse el pasaje hacia α -MSH, ya sea por disminución de la actividad de C2 o disminución de los receptores dopaminérgicos; o por otra parte, la mayor cantidad de células corticotropas neoplásicas provenientes del LA, determinarían el predominio de ACTH por sobre α -MSH en este tipo de adenomas.

El conocer las diferencias según edad y sexo de esta patología abre un camino hacia el estudio de la posible influencia de las hormonas sexuales y otros factores reguladores del eje, en el desarrollo del corticotropinoma.

Finalmente, el conocimiento de las características epidemiológicas de la EC, y de los aspectos morfológicos y funcionales del adenoma productor de ACTH, permitirán orientar tanto el diagnóstico como la terapéutica de la EC, mejorando así el tiempo y calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

- 1) Bosje, J., Rijnberk, A., Mol, J., Voorhout, G., Kooistra, H., 2002. Plasma concentrations of ACTH precursors correlate with pituitary size and resistance to dexamethasone in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Domestic Animal Endocrinol* 22, 201–210.
- 2) Teshima, T., Hara, Y., Takekoshi, S., Teramoto, A., Osamura, RY., Tagawa, M. 2009. Expression of genes related to corticotropin production and glucocorticoid feedback in corticotroph adenomas of dogs with Cushing's disease. *Domest Anim Endocrinol* 36, 3–12
- 3) de Bruin, C., Hanson, J.M., Meij, B.P., Kooistra, H.S., Waaijers, A.M., Uitterlinden, P., Lamberts, S.W.J., Hofland, L.J. 2008. Expression and functional analysis of dopamine receptor subtype 2 and somatostatin receptor subtypes in canine Cushing's Disease. *Endocrinology* 149, 4357-4366
- 4) Hereñú, C., Cristina, C., Rimoldi, O., Becú-Villalobos, D., Cambiaggi, D., Portiansky, E., Goya, R., 2006. Restorative effect of insulin-like growth factor-I gene therapy in the hypothalamus of senile rats with dopaminergic dysfunction. *Gene Therapy* 13, 1–9
- 5) Atkinson, H.C., Waddell, B.J., 1997. Circadian variation in basal plasma corticosterone and adrenocorticotropin in the rat: sexual dimorphism and changes across the estrous cycle. *Endocrinology* 138, 3842–3848
- 6) Pessina, P., Fernandez-Foren, A., Cueto, E., Delucchi, L., Castillo, V., Meikle, A. Cortisol secretion alter adrenocorticotrophin (ACTH) and Dexamethasone tests in healthy female and male dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*.2009. doi:10.1186/1751-0147-51-33

7) Tanaka, S., 2003. Comparative aspects of intracellular proteolytic processing of peptide hormone precursors: studies of proopiomelanocortine processing. *Zoological Science* 20, 1183–1198

Figuras y leyendas de figuras

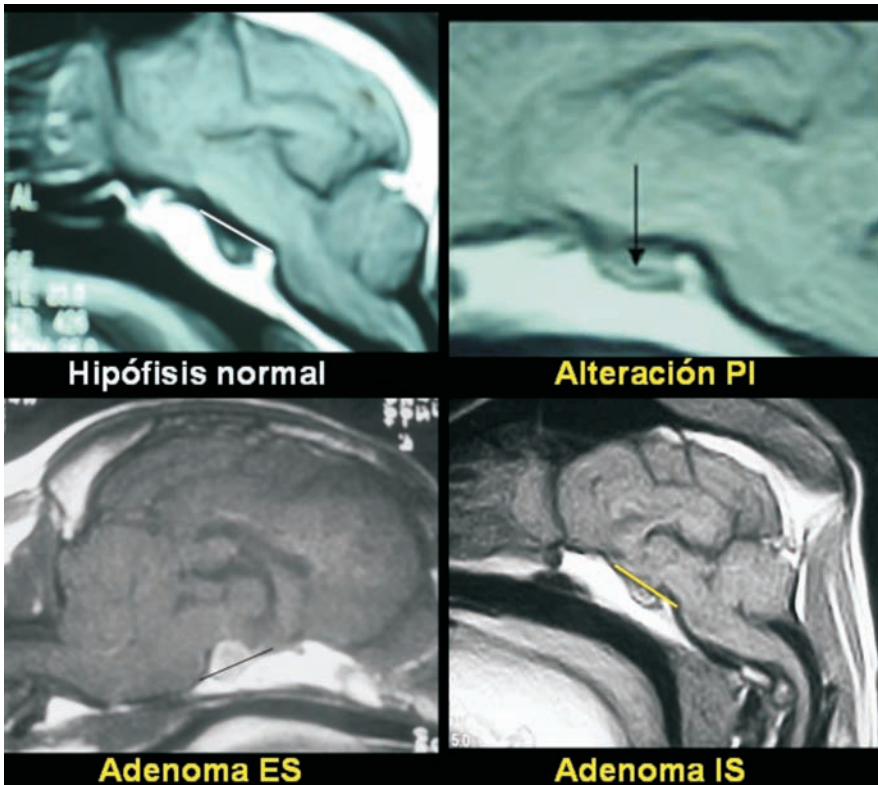


Fig. 1. RNM, cortes sagitales de región selar de un perro sano y perros con EC. Las líneas muestran el límite superior de la silla turca. La hiperplasia de PI se evidencia como una región hipocóica de mayor espesor que en la hipófisis normal.

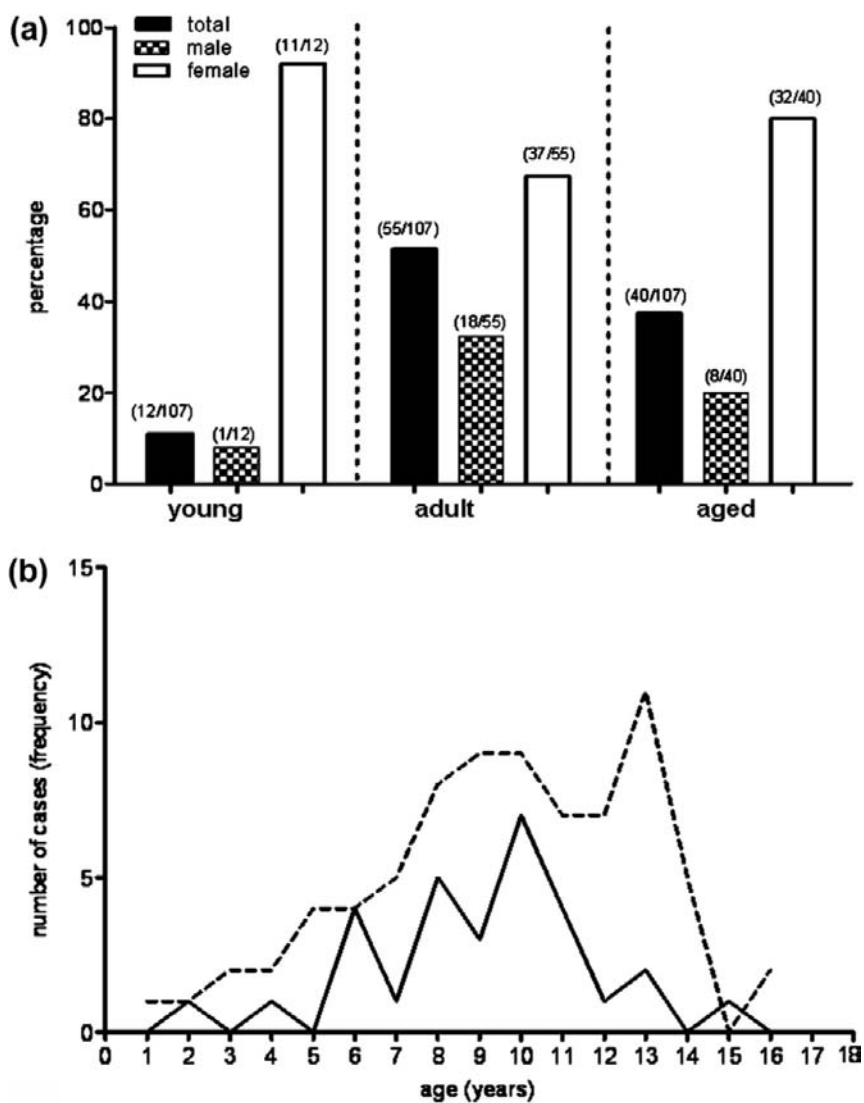


Fig. 2.
 a) Presentación proporcional de casos de EC según grupo etario y sexo.
 b) Frecuencia de presentación por edad según el sexo.
 Línea punteada: hembras.

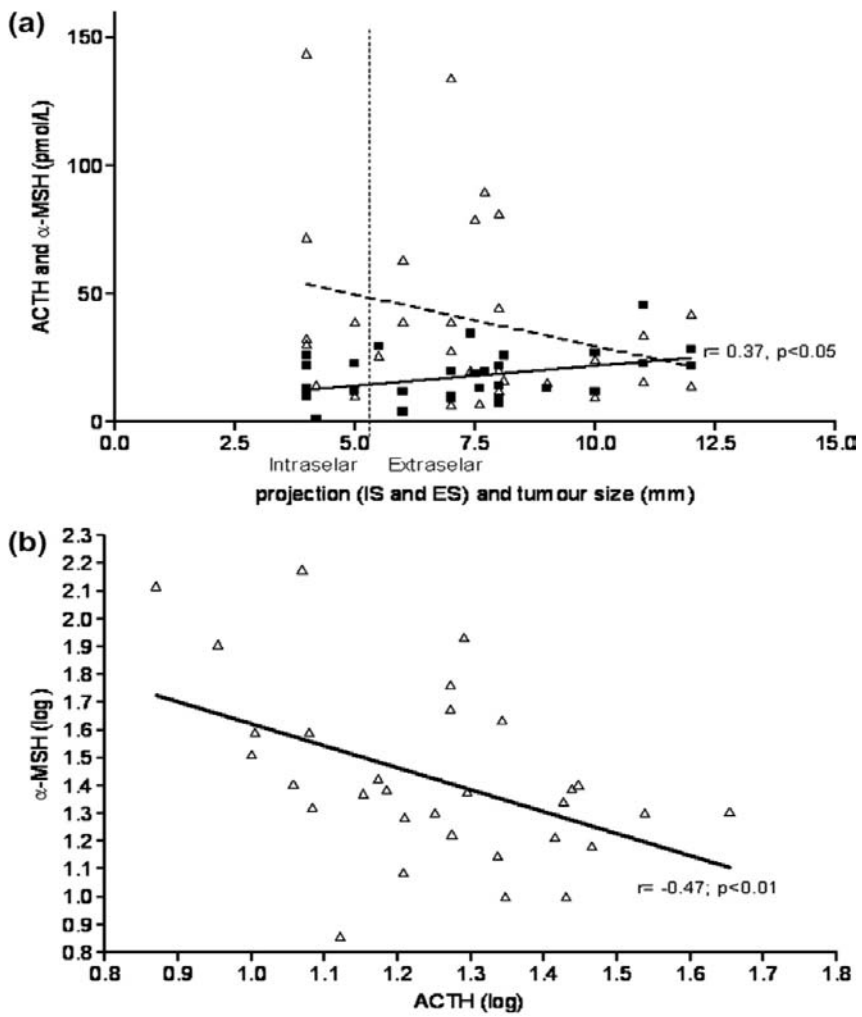


Fig. 3
 a) Regresión lineal múltiple entre tamaño y proyección tumoral vs. ACTH y α -MSH y b) Correlación entre ACTH y α -MSH.
 (Tomado de Gallelli *et al.*, 2010, RVS)