



Conduta diagnóstica em equino da raça Crioula com síndrome de Cushing

Diagnostic Process in a Crioulo Horse with Cushing's Syndrome

Fernanda Aquino Franco¹, Fernanda Carlini Cunha dos Santos², Gabriela Vincensi da Costa¹, Henrique Ramos Oliveira¹, Lays Wouters Ugolini¹, Carlos Bondan^{1,3} & Leonardo Porto Alves¹

ABSTRACT

Background: Equine pituitary pars intermedia dysfunction, also known as equine Cushing's syndrome, is a neurodegenerative disease. An important risk factor for Cushing's is advanced aging and it is the most common endocrine disorder in older horses. The prevalence in horses aged over 10 and 15 years is reported as 9.3% and 21%, respectively. Due to the slow progressive nature of the disease, seasonal variation in hormone output and overlapping endocrine response to other events, accurate diagnosis is challenging. The diagnosis requires the combination of anamnesis, clinical signs, in addition to laboratory tests results. This study aimed to report Cushing's syndrome in a Crioulo breed horse focusing on diagnostic methods.

Case: A 13-year-old male Crioulo breed, orchietomized, was attended at the Universidade de Passo Fundo (UPF), in Passo Fundo, RS, Brazil. The owner reported that the animal had progressive weight loss and coat abnormal growth, with curly appearance. From visual inspection, body condition score was 4 (1-9) bulging abdomen was noticed, hirsutism, depression and lethargy. Also, there was a large neoplastic mass on the left side of gluteal region. Later, this mass was classified in histopathological examination as a fibroblastic sarcoid and was treated. The animal presented physical parameters within the physiological limits of the specie. Normochromic normocytic anemia and neutrophilic leukocytosis were reported in the hematologic evaluation. In coproparasitological examination, there were 300 eggs per gram of feces. Hyperadrenocorticism was suspected in the clinical examination and dexamethasone suppression test was performed to confirm the fact. Basal serum was collected at 17 h (M0) and subsequently 40 µg/kg of dexamethasone was administered intramuscularly. Serum samples were taken after 15 (M15) and 19 (M19) h, resulting in cortisol levels of 1.7 and 1.8 µg/dL, respectively. The M15 and M19 results were above reference values for horses (below 1 µg/dL). Combination of information gathered from anamnesis, clinical examination and dexamethasone suppression test resulted in the definitive diagnosis of hyperadrenocorticism, also known as Cushing's syndrome. Palliative treatment included shearing all over the body and vitamin supplementation.

Discussion: In animals without obvious clinical signs, Cushing's syndrome diagnosis is challenging. The most unique and specific clinical signs are the development of abnormal hair coat, mainly hirsutism, delayed or incomplete shedding, and in aged horse, lightening of coat color. The mechanistic cause of these signs is still barely understood. Cushing's is a collection of syndromes each with a unique set of clinical signs and hormone profiles, which varies according to each individual. Complementary examinations are extremely important and endocrine tests are highly recommended in addition to suggestive findings. However, despite the variety of existing tests, false negatives or false positives can frequently happen. Dexamethasone suppression test is considered the gold standard, well validated, practical and low cost for the diagnosis of this disease. In the present report, the combination of anamnesis (13 years old, weight loss, and abnormal coat), clinical exam (hirsutism) and dexamethasone suppression test (over 1 µg/dL of cortisol 15 h and 19 h after dexamethasone administration) resulted in the definitive diagnosis of Cushing's syndrome. Measurements of plasma concentrations of cortisol and adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thyrotropin releasing hormone (TRH) stimulation test, serum insulin concentration and necropsy are other available tests. History, clinical signs and test results are important to achieve the definitive diagnoses, and when possible, it is advisable to perform *post mortem* evaluation of the pituitary gland.

Keywords: endocrine disorders, hyperadrenocorticism, hypophysis, neurodegenerative, pituitary.

Descritores: doença endócrina, hiperadrenocorticismo, hipófise, neurodegenerativo, pituitária.

DOI: 10.22456/1679-9216.105355

Received: 17 August 2020

Accepted: 7 December 2020

Published: 25 January 2021

¹Setor de Grandes Animais, Hospital Veterinário, Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brazil. ²Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Roraima (UFRR), Boa Vista, RR, Brazil. ³Professor of the Integrated Professional Residence Program of Veterinary Medicine and the Postgraduate Program on Agronomy, University of Passo Fundo, Zip Code 99001-970, Passo Fundo, RS, Brazil. CORRESPONDENCE: L.P. Alves [alveslp@upf.br]. Setor de Grandes Animais, Hospital Veterinário, UPF, Rodovia BR 285, Km 292 s/n. CEP 99052-900 Passo Fundo, RS, Brazil.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing em equinos, também denominada de disfunção da porção intermédia da glândula hipófise, consiste nas consequências de elevação crônica de cortisol [18].

Esta disfunção progride lentamente, sendo a elevada faixa etária do animal considerada como maior fator de risco [13]. Os sinais clínicos comumente são observados em equinos adultos e idosos, com raros relatos em cavalos com menos de 10 anos de idade [4,17]. Em estudos realizados em diferentes países, a prevalência em equinos com idade superior a 10 anos foi de 9,3% [16]; com idade superior a 15 anos foi de 21% [14] e entre a população equina em geral foi de 0.075-0.5% [24,21].

A síndrome de Cushing em equinos é considerada uma doença neurodegenerativa, cursando com hiperplasia, hipertrofia ou adenoma na pars intermedia da hipófise [15].

O diagnóstico definitivo requer associação do histórico e sinais clínicos em conjunto com resultados laboratoriais. Dentre as principais avaliações laboratoriais há hemograma, bioquímico, urinálise e principalmente dosagem hormonal [11,12,17].

Na raça Crioula, há escassa informação sobre a ocorrência desta endocrinopatia na literatura, possivelmente pela maior rusticidade dos animais [3] e criação em sistema extensivo, facilitando a ocorrência de subdiagnóstico. Dessa forma, o presente trabalho teve o objetivo de relatar a conduta de atendimento de um equino da raça Crioula, diagnosticado com síndrome de Cushing, com enfoque na conduta diagnóstica.

CASO

Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade de Passo Fundo (HV-UPF), em Passo Fundo, Rio Grande do Sul, um equino macho, castrado, da raça Crioula, com 13 anos de idade. O proprietário relatou que o animal apresentava emagrecimento progressivo e crescimento anormal da pelagem, com aspecto encrespado.

Durante a inspeção foi observado escore corporal 4 (escala de Henneke Chart de 1-9), abaulamento do abdômen, hipertricrose (Figura 1), depressão e letargia. Além disso, o equino apresentava uma grande massa neoplásica na região glútea no lado esquerdo, identificado posteriormente por exame histopatológico como sarcoide fibroblástico (Figura 2) e tratado.

No exame físico geral foi constatado que os parâmetros vitais estavam dentro dos limites fisiológicos, incluindo frequência cardíaca de 40 batimentos por min, frequência respiratória de 20 movimentos por min, tempo de preenchimento capilar de 2 s, temperatura corporal de 37,5°C. As mucosas oral, nasal e ocular estavam pálidas. Na auscultação abdominal os quatro quadrantes apresentavam normotilidade.

Na hematologia foi verificado a presença de anemia normocítica normocrômica, leucocitose neutrofílica e eosinofilia (Tabela 1). No exame coprológico foi verificado presença de 300 ovos de estrôngilos por grama de fezes.

Considerando o histórico e o exame clínico geral do equino, suspeitou-se de hiperadrenocorticismo. Para confirmação, foi realizado o teste de supressão com dexametasona. Para isso, coletou-se soro basal às 17 h (M0) e, posteriormente, foi administrado 40 µg/kg de dexametasona¹ via intramuscular. Novas amostras de soro foram realizadas após 15 (M15) e 19 h (M19), tendo como resultado níveis de cortisol 1,7 µg/dL e 1,8 µg/dL, respectivamente. Os resultados de M15 e M19 encontravam-se acima dos valores de referência (valor de referência: abaixo de 1 µg/dL) [2].

Assim, considerando o histórico, exame clínico e resultados laboratoriais, o diagnóstico definitivo foi hiperadrenocorticismo, também chamada de síndrome de Cushing.

Para reduzir o desconforto térmico, foi realizado tratamento paliativo com tosa de pelos do corpo do paciente, além de suplementação à base de vitaminas e minerais².

DISCUSSÃO

Por conta da escassa literatura científica a respeito, foi relatada a ocorrência de síndrome de Cushing em equino da raça Crioula. A mudança de manejo de equinos que anteriormente eram mantidos sob criação extensiva e passaram a ser mantidos estabulados, com alimentação rica em energia, associado ao alto potencial de conversão alimentar e irregularidade de exercícios físicos, podem resultar em alterações metabólicas, principalmente as relacionadas a obesidade [3]. Alterações no peso, principalmente caracterizado pela obesidade, podem acelerar ou até mesmo induzir a ocorrência de síndrome de Cushing em equinos [5].

Os principais sinais clínicos incluem hipertricrose, poliúria, polidipsia, sudorese, atrofia muscular, emagrecimento progressivo, retardo de cicatrização,



Figura 1. Equino da raça Crioula apresentando hipertricose e pelagem com aspecto encrespado.



Figura 2. Equino da raça Crioula apresentando sarcoide fibroblástico em região glútea lado esquerdo.

laminite, infecções crônicas, cegueira, alterações comportamentais e problemas reprodutivos [11,13], sendo no presente relato observado principalmente emagrecimento e hipertricose. Uma das hipóteses para

Tabela 1. Avaliação hematológica de um equino Crioulo diagnosticado com síndrome de Cushing.

Parâmetro	Resultado
Eritrócitos ($10^6/L$)	6,07
Hemoglobina (g/dL)	10,8
Hematócrito (%)	33
VCM (fL)	54,1
CHCM (%)	32,8
PPT (g/dL)	8,2
Plaquetas ($10^3/L$)	270
Leucócitos (μL)	13.600
Neutrófilos segmentados (μL)	8976 (66%)
Linfócitos (μL)	2312 (17%)
Monócitos (μL)	272 (2%)
Eosinófilos (μL)	2040 (15%)

a ocorrência do hipertricose é a elevação de peptídeos MSH (hormônio estimulador de melanócitos), que tem papel importante relacionado aos melanócitos e células da pele [18]. Por outro lado, o aumento na quantidade de pelos também pode ser atribuído aos efeitos androgênicos do excesso de glicocorticoides [10]. O emagrecimento progressivo, letargia e perda de massa muscular são associados principalmente ao estado de catabolismo [10]. Além disso, o excesso de produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) resulta em deficiência no sistema imune, favorecendo a ocorrência de enfermidades concomitantes [13]. No presente relato foi observado inicialmente a presença de uma grande massa neoplásica no glúteo, sendo que durante o tratamento foi observado aparecimento de massas neoplásicas em diversas outras regiões, incluindo focinho, orelhas e região dos olhos, estando isso provavelmente relacionado a baixa imunidade.

Quanto à análise hematológica, anemia leve absoluta ou relativa, com presença de neutrófilos hipersegmentados e linfopenia absoluta ou relativa, podem estar presentes em equinos com síndrome de Cushing [10,17]. Estes achados refletem a restrição de diapedese da vasculatura devido ao cortisol em excesso, resultando em uma leucocitose neutrofílica [13,17].

Frequentemente os equinos tornam-se insulino resistentes, sendo detectado por aumento nos níveis de glicose e insulina [6]. Na urinálise pode ser encontrado glicosúria. Além disso, existem estudos tentando determinar correlação nas taxas de cortisol e creatinina urinária como um potencial teste diagnóstico [20,23].

A aferição de cortisol na saliva foi considerada um teste com baixa sensibilidade e especificidade para fins diagnósticos [22].

Aumento da hipófise pode ser detectado por tomografia ou radiografia [1], no entanto, somente 2/3 dos animais com Cushing apresentaram aumento físico da glândula quando avaliados post-mortem [20].

O diagnóstico definitivo da síndrome de Cushing é um desafio, principalmente em animais sem sinais clínicos evidentes [17]. A identificação presuntiva baseia-se no histórico associado aos sinais clínicos, além dos achados em exames complementares, sendo recomendada a realização de testes endócrinos [11]. Contudo, apesar da variedade de testes existentes, os falsos negativos ou positivos são comuns [5,12]. Além disso, fatores como raça, sazonalidade, alimentação e o tempo entre coleta e centrifugação influenciam nos níveis de ACTH [9,12,19]. Desta forma, na ocorrência de resultados laboratoriais divergentes dos achados clínicos e histórico do animal, a repetição dos exames é indicada [5].

Uma única aferição da concentração de cortisol plasmático não é teste confiável, considerando que o a hipercortisolemia nem sempre é evidente [8]. Além disso, outras situações como manejo, estresse, efeito da hospitalização, dor e outras enfermidades, podem resultar em aumento dos níveis de cortisol [17].

O teste de supressão com dexametasona, realizado no presente relato, é considerado padrão ouro para diagnóstico ante-mortem, sendo mais prático e melhor validado como confirmatório de síndrome de Cushing [17], além de apresentar baixo custo. Em equinos hípidos, a inibição da liberação de ACTH devido a administração exógena de dexametasona resulta na consequente supressão de cortisol. Entretanto na presença da enfermidade, não há supressão da liberação de ACTH na porção intermédia da hipófise, considerando que não há resposta de feedback por aumento de gli-

cocorticoides [7]. Este teste foi originalmente relatado como tendo aproximadamente 100% de sensibilidade e especificidade, considerando equinos com sinais clínicos evidentes de síndrome de Cushing [11].

Em equinos com laminite, o teste de supressão com dexametasona deve ser realizado com cautela ou utilizado o teste de estimulação com hormônio liberador de tireotropina (TRH) [4]. Após administração exógena de TRH, os equinos com adenoma em hipófise apresentam elevação no cortisol, enquanto nos hípidos não são detectadas alterações significativas.

O tratamento é paliativo e geralmente realiza-se a administração de fármacos agonistas da dopamina ou antagonistas da serotonina, no entanto, o tratamento é para o resto da vida e poucos animais respondem de forma adequada. Para reduzir o desconforto do animal, realiza-se a tosa, casqueamento e ferrageamento periódico, além de correção na dieta dos animais que apresentarem hiperinsulinemia [5]. O prognóstico é reservado à ruim e a maioria dos animais é eutanasiado ou morre em período inferior a 1 ano, caso não seja instituído nenhum tratamento [17].

Equinos da raça Crioula diagnosticados com síndrome de Cushing ainda são pouco descritos na literatura científica. No presente relato, o diagnóstico realizado considerou o histórico e sinais clínicos, associados ao teste laboratorial de supressão com dexametasona para confirmação do diagnóstico. Quando possível, a avaliação *post mortem* da glândula pituitária também deve ser considerada como diagnóstico definitivo.

MANUFACTURERS

¹Hipolabor Farmacêutica Ltda. Sabará, MG, Brazil.

²Vetnil-Indústria e Comércio de Produtos Veterinários Ltda. Louveira, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Allen J.R., Barbee D.D. & Crisman M.V. 1988. Diagnosis of equine pituitary tumors by computed tomography part I. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 10(9): 1103-1106.
- 2 Boujon C.E., Bestetti G.E., Meier H.P., Straub R., Junker U. & Rossi G.L. 1993. Equine pituitary adenoma: a functional and morphological study. *Journal of Comparative Pathology*. 109(2): 163-178.
- 3 Cantarelli C. 2017. Relação entre obesidade e ocorrência de síndrome metabólica equina em cavalos crioulos. 48f. Porto Alegre, RS. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria.

- 4 **Dybdal N.O., Hargreaves K.M., Madigan J.E., Gribble D.H., Kennedy P.C. & Stabenfeldt G.H. 1994.** Diagnostic testing for pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 204(4): 627-632.
- 5 **Frank N. 2018.** Endocrine Disorders of the Equine Athlete. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 34(2): 299-312.
- 6 **Garcia M.C. & Beech J. 1986.** Equine intravenous glucose tolerance test: Glucose and insulin responses of healthy horses fed grain or hay and of horses with pituitary adenoma. *American Journal of Veterinary Research*. 47(3): 570-572.
- 7 **Hatazoe T., Kawaguchi S., Hobo S. & Misumi K. 2015.** Pituitary pars intermedia dysfunction (equine Cushing's disease) in a Thoroughbred stallion: a single report. *Journal of Equine Science*. 26(4):125-128.
- 8 **Hillyer M., Taylor F. & Mair T. 1992.** Diagnosis of hyperadrenocorticism in the horse. *Equine Veterinary Education*. 4(3): 131-134.
- 9 **Jacob S.I., Geor R.J., Weber P.S.D., Harris P.A. & McCue M.E. 2018.** Effect of dietary carbohydrates and time of year on ACTH and cortisol concentrations in adult and aged horses. *Domestic Animal Endocrinology*. 63(0): 15-22.
- 10 **Love S. 1993.** Equine Cushing's Disease. *British Veterinary Journal*. 149(2): 139-149.
- 11 **McCue P.M. 2002.** Equine Cushing's disease. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 18(3): 533-543
- 12 **McFarlane D. 2019.** Diagnostic Testing for Equine Endocrine Diseases - Confirmation Versus Confusion. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 35(2): 327-338.
- 13 **McFarlane D. 2011.** Equine Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 27(1): 93-113.
- 14 **McGowan T.W., Pinchbeck G.P. & McGowan C.M. 2013.** Prevalence, risk factors and clinical signs predictive for equine pituitary pars intermedia dysfunction in aged horses. *Equine Veterinary Journal*. 45(1): 74-79.
- 15 **Messer N.T. & Johnson P.J. 2007.** Evidence-Based Literature Pertaining to Thyroid Dysfunction and Cushing's Syndrome in the Horse. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 23(2): 329-364.
- 16 **Nolf M., Guidi M., Rannou B., Gestin C. & Leblond A. 2013.** Prevalence and early clinical signs of equine pituitary pars intermedia dysfunction in horses older than 10 years in France. In: *Proceedings of the 13th International Congress of World Equine Veterinary Association* (Budapest, Hungary). pp.3-5.
- 17 **Schott H.C. 2002.** Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 18(2): 237-270.
- 18 **Sgorbini M., Panzini D., Maccheroni M. & Corazza M. 2004.** Equine Cushing-like syndrome: diagnosis and therapy in two cases. *Veterinary Research Communications*. 28(3): 377-380.
- 19 **Shepard K.N., Haffner J.C., Neal D.L., Grubbs S.T. & Pearce G.L. 2019.** Effect of delayed plasma centrifugation on equine adrenocorticotrophic hormone concentration. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 31(4): 585-587.
- 20 **Van der Kolk J.H. 1997.** Equine Cushing's disease. *Equine Veterinary Education*. 9(4): 209-214.
- 21 **Van der Kolk J.H., Kalsbeek H.C., Van Garderen E., Wensing T. & Breukink H.J. 1993.** Equine pituitary neoplasia clinical report of 21 cases (1990–1992). *Veterinary Record*. 133(24): 594-597.
- 22 **Van der Kolk J.H., Nachreiner R.F., Schott H.C., Refsal K.R. & Zanella A.J. 2001.** Salivary and plasma concentration of cortisol in normal horses and horses with Cushing's disease. *Equine Veterinary Journal*. 33(2): 211-213.
- 23 **Van der Kolk J.H., Wensing T., Kalsbeek H.C. & Breukink H.J. 1995.** Laboratory diagnosis of equine pituitary pars intermedia adenoma. *Domestic Animal Endocrinology*. 12(1): 35-39.
- 24 **Welsh C.E., Duz M., Parkin T.D.H. & Marshall J.F. 2016.** Prevalence, survival analysis and multimorbidity of chronic diseases in the general veterinarian-attended horse population of the UK. *Preventive Veterinary Medicine*. 131(1): 137-145.