

ENFERMEDAD DE ADDISON EN CACHORRO, HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA (DÉFICIT DE 21 ALFA HIDROXILASA ADRENAL) E HIPOPARATIROIDISMO EN PERROS

Addison Disease's in Puppy, Congenital Adrenal Hyperplasia (adrenal 21 Alpha Hydroxylase Deficiency) and Hypoparathyroidism in Dogs

V. Castillo¹ y L. Ortemberg²

¹Hospital Escuela, Servicio de Endocrinología. ²Servicio Clínica Médica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Av. Chorroarín 280 (1427), Buenos Aires. Argentina e-mail: vcastill@fvvet.uba.ar fax: (54)-11-4514-8951.

RESUMEN

La enfermedad de Addison (EA), la hiperplasia adrenal congénita (HAC) por déficit de 21 α hidroxilasa adrenal y el hipoparatiroidismo (HoPTH) son de diagnóstico poco frecuente, representando el 3% (EA) y 0,5% (tanto HAC como HoPTH) de las enfermedades endócrinas atendidas. Se describen 1 caso de EA congénito (collie de 6 meses de edad), 2 casos de HAC (una caniche toy y una labradora, ambas de 2 años) y 2 de HoPTH (cocker spaniel de 11 meses y una mestiza de 7 años). Por la signología clínica que presentaban (enanismo; obesidad con alopecia bilateral simétrica en periné, hiperpigmentación, anestro y convulsiones) los diagnósticos presuntivos, para cada caso, fueron de hipotiroidismo, déficit de hormona de crecimiento o panhipopituitarismo (EA); hipotiroidismo o Síndrome de Cushing (HAC) y síndrome convulsivo (HoPTH). Para el diagnóstico definitivo de cada enfermedad se indicó estudio de los ejes somatotrope (por medio del factor insulino similar-1); adrenal (adenocorticotrofina endógena [ACTHe] y Estimulación con ACTH, midiendo cortisol y 17 hidroxiprogesterona [17 OH-P]) y tiroideo. Se midió la paratohormona (PTH), Vitamina D y calcio iónico [Ca⁺]. El cachorro con EA, la ACTHe estaba elevada y la estimulación con ACTH (cortisol) hiporrespondiente, estando normales las restantes hormonas. Las perras con HAC la ACTHe fue elevada, con hiporrespuesta del cortisol e hiperrespuesta de la 17 OH-P a la estimulación con ACTH, siendo ambas eutiroideas. La PTH y [Ca⁺] estaban descendidas en los casos de HoPTH, habiendo asociación con

Síndrome de Cushing en la mestiza. Se concluye que debe incluirse la EA, HAC e HoPTH como diagnósticos presuntivos.

Palabras clave: Addison, déficit 21 alfa hidroxilasa adrenal, hiperplasia adrenal congénita, hipoparatiroidismo, enanismo.

ABSTRACT

Addison is disease (AD), congenital adrenal hyperplasia (CAH) produced by 21-alpha hydroxylase deficiency and hypoparathyroidism (HoPTH) are uncommon endocrinopathologies. The frequency of presentation was 3% and 0.5% (both CAH and HoPTH) of total endocrine diseases diagnosed. One case with AD (collie, male, 6 months old), two cases with CAH (2 females, poodle and labrador retriever, both of 2 years of age), and two cases with HoPTH (an eleven (11) month old cocker spaniel male, and a seven (7) year old mongrel female) are reported. According to the pathology, the dogs presented several clinical signs as such as dwarfism, obesity with hair loss, hyperpigmentation, anestro, and convulsive syndrome. The presumptive diagnoses for each case were hypothyroidism, growth hormone deficiency or panhypopituitarism (AD); hypothyroidism or Cushing's Syndrome (CAH) and convulsive syndrome (HoPTH). In order to make a definitive diagnosis of each disease a study of somatotrope axes (using the insulin factor-1), adrenal (endogenous Adrenocorticotrophic hormone [eACTH], ACTH stimulation test, cortisol measurement, and 17 hydroxyprogesterone [17 OH-P]) and thyroid. Parathyroid hormone (PTH), Vitamin D and ionized calcium were also measured. In the puppy with AD, only the eACTH was increased (the other hormones were within normal range) and the ACTH stimulation test was hyper-responsive. For the females with CAH, eACTH was elevated, the cortisol and 17 OH-P pre-

sented hyper-responses to ACTH stimulation. Thyroid hormones were normal in both of them. In the dogs with HoPTH, PTH concentration and ionized calcium were low. In the mongrel female it was associated with Cushing's Syndrome. The conclusion is that AD, CAH and HoPTH should be included in presumptive diagnosis.

Key words: Addison disease, adrenal 21 α hydroxylase deficiency, congenital adrenal hyperplasia, hypoparathyroidism, dwarfism.

INTRODUCCIÓN

Existen enfermedades endócrinas cuya frecuencia de diagnóstico es baja, tal es el caso de la Enfermedad de Addison (EA), la hiperplasia adrenal congénita (HAC) por deficiencia enzimática de 21- α hidroxilasa (21 α Hxa) y el hipoparatiroidismo (HoPTH), según estadísticas realizadas en el Servicio de Endocrinología del Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires y por otros autores [6].

La Enfermedad de Addison representa el 3% del total de endocrinopatías atendidas en el mencionado servicio. Respecto a las enfermedades que afectan el eje adrenal, el Addison tiene una incidencia del 12%. Se manifiesta comúnmente en individuos jóvenes, siendo de curso crónico e insidioso y presenta signología clínica difusa, predominando la tendencia a la caquexia, alteraciones cardiovasculares y digestivas [6,12]. Se lo clasifica en Addison primario (están afectadas las glándulas adrenales) o secundario (está afectada la producción hipofisaria de adenocorticotrofina, ACTH). La principal etiología es autoinmune, debido a anticuerpos antirreceptor de adenocorticotrofina, siendo otras causas la hipoplasia congénita de las adrenales, el hipopituitarismo, atrofia de las adrenales [12]. En caso del Addison primario, debido a la concentración disminuida de cortisol, no hay inhibición de la síntesis hipofisaria de ACTH, estando ésta hormona elevada en suero. Como correlato clínico, se manifiesta una hiperpigmentación [9, 12].

La hiperplasia adrenal congénita, representa el 0,5% de las endocrinopatías atendidas, y el 2,5% de las enfermedades que afectan el eje adrenal. Su causa más frecuente es el déficit, parcial o total, de la enzima 21 α Hxa [9, 15]. Esta enzima es fundamental en la biosíntesis de las hormonas esteroideas, interviniendo, respectivamente, en el paso de progesterona (P4) y 17, hidroxiprogestero (17 OH-P) a aldosterona y cortisol, FIG. 1. La ausencia de dicha enzima provoca una menor síntesis de cortisol y aldosterona, con aumento del producto anterior (P4 y 17 OH-P) y de androstenediona (Δ_4) por hallarse más estimulada su vía sintética [9, 15, 16]. La P4 (vía de síntesis hacia aldosterona) desvía su ruta biosintética hacia el cortisol, FIG. 1, pasando a 17 OH-P. Al estar también bloqueada esta ruta, el resultado es un aumento sostenido de este precursor. Como la inhibición hipotálamo-hipofisaria por parte del

cortisol es menor, la concentración de ACTH se incrementa, estimulando aún más las adrenales provocando su hiperplasia y mayor aumento de la 17 OH-P y Δ_4 [9]. La expresión clínica será: hiperpigmentación (efecto ACTH), anestro o celos irregulares y anovulatorios (efecto de la 17 OH-P), obesidad y caída de pelo por el efecto de la Δ_4 [9, 12].

El hipoparatiroidismo representa el 0,5% de las enfermedades endócrinas atendidas y el 5% de las patologías del sistema óseo y fosfo-cálcico. Se puede presentar en animales jóvenes, debido a una hipoplasia de las glándulas paratiroides o en adultos asociada a autoinmunidad tiroidea o como parte del síndrome poliglandular autoinmune o Endocrinopatía Múltiple Autoinmune (EMA), que en este caso corresponde al tipo 1 [3, 5, 6]. Se manifiesta por adinamia, cuadros tetaniformes de leve a severos, que se van haciendo más reiterados conforme avanza la enfermedad. Debido a la baja concentración de paratohormona (PTH), la resorción ósea y reabsorción renal del calcio (Ca) son defectuosas, llevando a la hipocalcemia crónica o a concentraciones de Ca en el límite inferior de normalidad. Conjuntamente los niveles de vitamina D (VitD) son bajos, dado que la PTH es el principal activador de la 21 α hidroxilasa renal, enzima que cataliza el pasaje de 24,25 (OH)₂ colecalciferol a calcitriol o VitD activa. Como consecuencia de ello, la absorción intestinal de Ca se verá afectada [6, 14].

El objetivo del presente informe es comunicar 5 casos de las patologías mencionadas, siendo las mismas de diagnóstico difícil, y su forma de presentación, metodología diagnóstica y tratamiento de las mismas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Casos clínicos y metodología diagnóstica

Enfermedad de Addison congénita (EAC): se trató de un collie, macho de 6 meses de edad. Presentaba estatura correspondiente a un cachorro de 3 meses (40cm), según los valores de referencia [2] y proporciones corporales correctas. La impresión clínica y diagnósticos presuntivos fueron hipotiroidismo, déficit de hormona de crecimiento (GH) o panhipopituitarismo. Los pasos diagnósticos fueron:

a) Se indicó radiografía de mano izquierda, frente y perfil, para evaluar la edad ósea [13].

b) Estudio de la función hipofisaria y de los ejes tiroideo, medición de tirotrófina canina (TSH) y tiroxina (T₄) y anticuerpo antitiroglobulina (AcTg); somatotropo, factor insulino similar-1 (IGF-1) [10] y adrenal, medición de la ACTH endógena (ACTHe) y estudio de la función adrenal con la prueba de estimulación con ACTH (25 UI totales de ACTH, vía endovenosa, midiendo el cortisol basal y una hora posterior a la inyección de ACTH).

Hiperplasia Adrenal Congénita (déficit de 21 α Hxa): los casos diagnosticados fueron dos hembras, una caniche toy de y una labradora, ambas de 2 años de edad. Presentaban

obesidad, pérdida de pelo en región del periné, axilas e ingle, hiperpigmentación en las regiones mencionadas y abdomen, anestro. Sólo tuvieron un celo, a los 5 meses de edad la caniche y a los 10 meses de edad la labradora, no habiendo repetido hasta el presente uno nuevo. La impresión clínica y diagnósticos presuntivos fueron hipotiroidismo o Síndrome de Cushing incipiente o subclínico. Para la confirmación del diagnóstico se indicó: 1) Estudio de la función tiroidea: Ecografía tiroidea, medición del AcTg, TSH y T₄L.

2) Estudio de la función adrenal y eje adrenal: medición de ACTHe, excreción del cortisol libre en orina (CLU), Estimulación con ACTH según técnica descrita y ecografía de adrenales.

En primer término se realizó el estudio de función tiroidea y luego de obtenidos los resultados se procedió a la evaluación del eje y función adrenal. Como último paso diagnóstico, se incluyó la medición conjunta con el cortisol plasmático, y en los mismos tiempos de toma de muestras, de 17 OH-P [14, 16].

Hipoparatiroidismo: se trató de un cocker spaniel, macho, edad de 11 meses y una hembra mestiza de 7 años de edad, estando con las vacunas en regla. La hembra se encontraba en diestro, no estaba en período de lactancia ni tenía signos de pseudopreñez. El estado general, como también la ingesta sólida y líquida, defecación y micción eran normales. Ambos presentaban cuadro de tetania de leve a severa (hiperextensión de miembros, mioclonías clónicas, temblores y fasciculaciones musculares, adinamia, hiperexcitabilidad síquica). La aparición de los síntomas tetaniformes era brusca, habiendo un estado de excitabilidad síquica persistente. Como dato clínico llamativo, la perra mestiza presentaba alopecia generalizada. La impresión diagnóstica fue de síndrome convulsivo, siendo los posibles diagnósticos presuntivos: síndromes hipoglucemiantes (insulinoma, déficit de almacenaje de glucógeno), hipocalcemia, toxoplasmosis. Como aproximación o confirmación diagnóstica se solicitó en primer término una bioquímica de rutina consistente en la medición de Ca, proteínas totales, albúmina, glucemia, título de toxoplasmosis. Sobre la base de los resultados obtenidos se indicó estudio del metabolismo cálcico, midiéndose: Calcio iónico [Ca⁺], PTH intacta (PTHi), Vitamina D fracción 25-hidroxicalciferol (25 OH-D), fosfatasa alcalina (FAL), excreción fraccionada de calcio urinario [1, 4]. Para confirmar o descartar el EMA tipo 1, se midió AcTg y se realizó la estimulación con ACTH [3, 5].

Métodos diagnósticos de laboratorio

a) Bioquímica de rutina

El Ca (sérico y urinario), proteínas totales, albúmina, FAL y creatinina urinaria se midieron por método enzimático colorimétrico disponibles comercialmente (laboratorio Boehringer).

La calciuria se determinó obteniendo una muestra de orina (por sondaje), conjuntamente con la obtención de sangre para bioquímica, usándose como fórmula el cociente Calcio urinario: Creatinina urinaria [10]. Para determinar el valor real

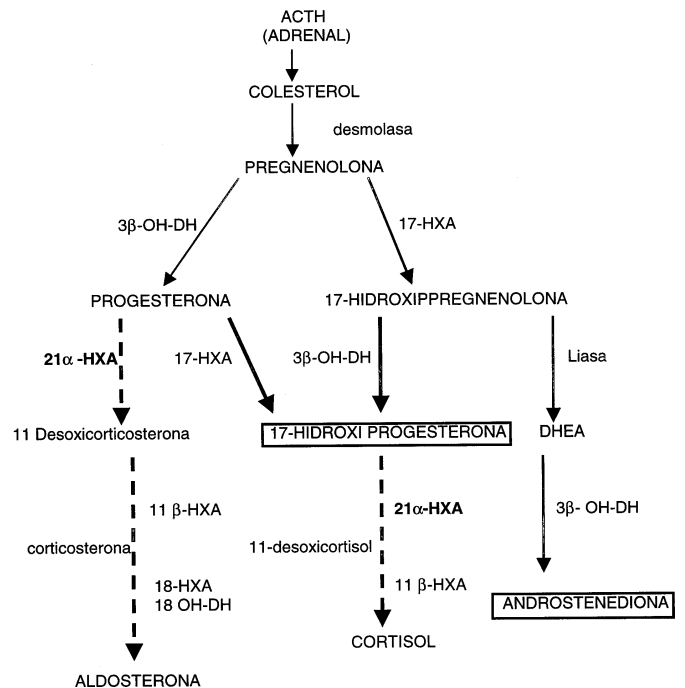


FIGURA 1. PASOS BIOSINTÉTICOS DE LAS HORMONAS ESTEROIDALES EN LA GÁNDULA ADRENAL. HXA: HIDROXILASA; DH: DESHIDROGENASA, DHEA: DIHIDROESTERONA. LAS FLECHAS CORTADAS INDICAN LA INTERRUPCIÓN DE SÍNTESIS DEL PASO FINAL ANTE UNA DEFICIENCIA DE 21 α -HXA. LAS FLECHAS DE MAYOR GROSOR INDICAN LA RUTA DE SÍNTESIS QUE SE ENCUENTRA ALTERADA (DESVIADA POR EL DÉFICIT, RUTA HACIA 17OH-P, O EXACERBADA POR LA MAYOR ESTIMULACIÓN CON ACTH, RUTA A Δ_4). [9].

de Ca sérico se realizó la corrección con la albúmina por medio de la siguiente fórmula: (Ca – Albúmina) + 3,5 [1, 4]

b) Bioquímica endócrina

La TSH se midió utilizando un anticuerpo monoclonal canino específico (cTSH, DPC®) por método inmunoradiométrico (IRMA). El título de AcTg fue evaluado por método de ensayo (ELISA), utilizando un anticuerpo canino específico (Oxford Laboratories, Inc). El resto de las hormonas se midieron por método de radioinmunoanálisis (RIA) canino específico (excepto ACTHe que se utilizó el RIA de humanos por presentar cruzamiento). TSH, PTHi, 25 OH-D y 17, OH-P se evaluaron en suero, el resto de las hormonas en plasma (se usó EDTA como anticoagulante) [12,14].

Para el estudio de la excreción del CLU se tomaron 3 muestras de orina correspondientes a la primera de la mañana, última de la noche y primera de la mañana siguiente. El cálculo del índice de depuración del CLU se realizó por el cociente Cortisol urinario: creatinina urinaria (R Co:Cr) [11].

La obtención de sangre para ACTHe se realizó junto con la muestra para cortisol y 17, OH-P basal, siendo tomada a las 10.00 horas de la mañana. Se colectó con jeringa y tubo de

plástico refrigerado [9, 14]. Se procedió a su centrifugación inmediata (por 5 minutos) y congelamiento a -18°C .

La muestra para PTHi, $25\text{ OH}_2\text{ VitD}$ y $[\text{Ca}^{+}]$ se recolectó en el mismo tubo (de vidrio), centrifugándose a los 15 minutos de obtenida y congelada a -18°C . El $[\text{Ca}^{+}]$ se midió por absorción atómica [14].

Diagnóstico por imágenes

Para la ecografía de tiroides y adrenales se utilizó un transductor de 7,5 mHz. La radiografía de mano izquierda se realizó con placas radiográficas de película normal [13], la distancia foco película fue de 90 cm el kilovoltaje de 40 kvp, 200 mA con un tiempo de exposición de 0,06 seg (12mAs), sin rejilla y con pantalla reforzadora (técnica utilizada en el Servicio de Imágenes del Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires).

RESULTADOS

Enfermedad de Addison congénito

La edad ósea determinada por radiografía correspondió a un hueso de 3 meses de edad, con signos de desmineralización leve. Los ejes tiroideo y somatotropo se hallaron norma-

les. La ACTHe estaba francamente elevada y la estimulación con ACTH fue hiporrespondiente, partiéndose de un valor basal de cortisol disminuido, TABLA I. A la luz de los resultados se diagnosticó Enfermedad de Addison, que por tratarse de un cachorro se consideró de etiología congénita (hipoplasia adrenal). El tratamiento indicado fue prednisona (1 mg/kg/peso vivo cada 12 horas) y fludrocortisona (0,15 mEq ión Fluor total por día) [6, 8, 9].

Hiperplasia Adrenal Congénita (déficit de $21\alpha\text{Hxa}$)

El eje tiroideo, AcTg y ecografía tiroidea no presentaron alteraciones, dando la estimulación con TRH una respuesta normal, TABLA I. La R Co:Cr fue menor al valor de referencia, indicando una baja producción de cortisol por parte de las glándulas adrenales. La ACTHe estaba francamente elevada, en tanto que la estimulación con ACTH presentó hiporrespuesta en lo referente a la medición del cortisol, partiendo de un valor, en ambas perras, inferior al normal. Respecto a la 17, OH-P, la estimulación dio hiperrespondiente, partiendo en la labradora de un valor basal elevado, TABLA I. Las adrenales de la caniche presentaban aumento de tamaño, en tanto que en la labradora sólo pudo (debido a la obesidad) visualizarse la adrenal izquierda, estando aumentada. Con estos datos se confirma el diagnóstico de HAC o déficit de $21\alpha\text{Hxa}$. El tratamiento indicado fue prednisona, 1 mg/kg/día [8, 9,16].

TABLE I
DATOS DE BIOQUÍMICA ENDÓCRINA OBTENIDOS EN LOS PERROS CON ENFERMEDAD DE ADDISON CONGÉNITA, HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA E HIPOPARATIROIDISMO

	Enfermedad de addison		Hiperplasia Adrenal Congénita		Hipoparatiroidismo	
	collie	Caniche toy	labradora	Cocker spaniel	mestiza	
TSH (ng/mL)	0,2	0,15	0,25	0,1	0,2	
T ₄ L (ng/dL)	1,2	0,8	0,9	1,5	1,3	
AxTg (%)	–	102	76	110	89	
IGF-1 (nmol/L)	68	–	–	–	–	
R Co:Cr	–	3	1,5	20	30	
ACTHe (pmol/L)	120	86	150	–	–	
Est. Con ACTH						
Cortisol basal (µg/L)	0,2	0,5	0,3	1,9	2,6	
Cortisol 1 hora (µg/L)	0,5	1,2	0,8	10,2	25	
17 OH-P basal (µg/L)	–	1,5	10	–	–	
17 OH-P 1 hora (µg/L)	–	65	120	–	–	
PTHi (pmol/L)	–	–	–	1,5	1,2	
25 OH-D (nmol/L)	–	–	–	90	48	
[Ca ⁺] (mmol/L)	–	–	–	0,71	0,48	

Valores de referencia: TSH: 0,02-0,4 ng/mL; T₄L: 0,7-2,5 ng/dL; AcTg: <<160%; IGF-1: 20-100 nmol/L (hasta 10 meses de edad en razas grandes); Co:Cr: 8-24; ACTHe: 6,5-25 pmol/L; Estimulación con ACTH: cortisol basal: 1,8-4,5 µg/dL, cortisol 1 hora: 7-17 µg/dL; 17 OH-P basal: 0,2-2 µg/L (diestro), 17 OH-P 1 hora: 10-30 µg/L (diestro); PTHi: 2-13 pmol/L; 25 OH-D: 82-285 nmol/L; [Ca⁺]: 1,25-1,45 mmol/L.

Hipoparatiroidismo

Los dos casos presentaron hipocalcemia severa, en tanto que en orina el cuadro era de hipercalcúria. El resto de la bioquímica se halló dentro de los valores normales. La medición de PTHi y $[Ca^{+}]$ arrojó valores francamente descendidos, estando la 25 OH-D normal en el cocker y disminuída en la mestiza, TABLA I. En ambos perros el título de AcTg fue normal. La estimulación con ACTH dió una respuesta normal en el cocker, pero hiperrespuesta en la mestiza. Se le indicó un CLU, dando valores elevados, TABLA I. El diagnóstico definitivo fue de HoPTH, posiblemente por hipoplasia de paratiroides, en el caso del cocker. En la mestiza el HoPTH se consideró asociado al Cushing de base.

Ambos casos recibieron como tratamiento sales de citrato de calcio (500 grs/totales cada 12 horas), agregándose calcitriol (10 UI/Kg/peso/día) en la mestiza y el correspondiente tratamiento para el Cushing.

DISCUSIÓN

Las patologías descritas presentan dificultad diagnóstica por manifestar signología clínica compatible con otras endocrinopatías o síndromes, pudiendo quedar enmascaradas en caso de darse en forma conjunta. La EAC en una primera impresión clínica hace sospechar de hipotiroidismo o déficit de GH, siendo éstas las causas más frecuentes de enanismo y retraso de la edad ósea. Debido a que el panhipopituitarismo debe ser considerado también como causal de retraso del crecimiento [10], es que se indicó un estudio general de las hormonas hipofisarias con posibilidad de ser evaluadas. La GH se estudia por medio de su mediador (IGF-1), el cual varía según la concentración de la hormona, descendiendo en casos de hiposecreción de GH [10]. En la hipofunción hipofisaria las hormonas de la adenohipófisis se hallan disminuídas, siendo esperable un descenso de las hormonas secretadas por glándulas regidas por la hipófisis. En este caso, sólo la ACTHe presentó valores patológicos, siendo normales el resto de los ejes hormonales evaluados. El incremento de esta hormona (exceptuando el adenoma hipofisario) se debe a que no hay inhibición por parte del cortisol en hipotálamo e hipófisis, siendo la causa de este defecto en el mecanismo de retroalimentación negativo un déficit secretorio por parte de las glándulas adrenales [9, 12]. Esta hipofunción adrenal se comprueba por medio de la estimulación con ACTH, no habiendo respuesta por parte del cortisol. Por tratarse de un cachorro, la causa sería una hipoplasia adrenal [12]. El hecho de presentar un severo retraso de la edad ósea y desmineralización del hueso, se explica por ser los glucocorticoides junto con los sexocorticoides, necesarios (en concentraciones fisiológicas) para la correcta maduración y mineralización del hueso, favoreciendo los procesos osteogénicos [9]. Las hormonas de la corteza adrenal cumplen un papel importante en el hueso, interactuando con el sistema GH- IGF-1 y hormonas tiroideas. Al estar afectada la

osteogénesis, el proceso de crecimiento longitudinal del hueso se ve retrasado, como así también la ganancia de masa ósea y mineralización, dando por resultado la menor talla del cachorro y la osteopenia evidenciada por radiografía.

La HAC, es una entidad sumamente infrecuente. Si bien hace tiempo que se la describe en humanos, en veterinaria es de reciente descripción [6, 12]. Por deberse a un déficit enzimático, su presentación se da en animales jóvenes. Al afectarse parcial o totalmente el paso biosintético de cortisol, el mecanismo de retroalimentación es defectuoso, como ha sido estudiado en humanos y perros [8, 9, 12]. Por este motivo se encuentra la ACTHe elevada, cuya acción estimulante continúa sobre la adrenal provoca la hiperplasia de la glándula [9]. Junto con la ACTHe se sintetiza la hormona melanocito estimulante (ambas derivan de la misma macromolécula), la cual también se halla incrementada provocando la hiperpigmentación observada [9, 15]. La obesidad y caída de pelo se atribuye a la acción de la Δ_4 [9, 15, 16]. Este precursor de testosterona estimula el depósito de grasa en abdomen, cinturón escapular y pélvico. El anestro persistente es atribuido a la acción anticonceptiva de la 17 OH-P, hormona que está aumentada debido a la acción continua que ejerce la ACTH y al fallo del siguiente paso biosintético (hacia cortisol) por causa del déficit de la 21α Hxa, dando por resultado el aumento del precursor (17 OH-P) y Δ_4 . En perros con hiperadrenocorticismo, Leyva-Ocaris [7] reporta una disminución de la progesterona ovárica, debido a la acción antiluteolítica de los corticoides. Sin embargo, al estar toda la vía sintética de esteroides adrenales exacerbada por la continua estimulación de la ACTH, es de esperar un aumento de los sexocorticoides, manteniendo unos niveles aceptables de progesterona para la mantención de la preñez, según lo describe el autor mencionado. En la HAC la falla ovárica acontece por la acción anticonceptiva de la 17 OH-P adrenal y el efecto inhibitorio sobre el eje gonadal que ejerce el Δ_4 [9]. Se debe recordar que tanto de la zona fascicular (producción de cortisol) como de la reticular (producción de sexocorticoides) de la corteza adrenal, es la ACTH la principal reguladora de sus funciones [9]. En el caso del HAC se tiene una disminución del cortisol, estando sólo la funcionalidad de la zona reticular aumentada debido a la limitante enzimática. A diferencia de lo que acontece en la EA, en la cual se tiende a una hipofunción general de la adrenal, en la HAC existe una hiperfunción adrenal, si bien con déficit biosintético de cortisol. Debido que la deficiencia enzimática no es absoluta [9], es que no se produce una crisis addisoniana, si bien existe el riesgo de la misma. El suministrar corticoides como tratamiento, lleva a normalizar los niveles de ACTHe, disminuyendo como consecuencia la concentración de 17 OH-P y Δ_4 , retornando el celo, como también se normaliza el peso y desaparece la alopecia e hiperpigmentación. Es de tener en cuenta que el tratamiento es de por vida, debiendo ajustar la dosis de corticoides periódicamente.

En los casos descritos de HoPTH, es necesario tratar de determinar durante la anamnesis, si se trata de convulsiones o de cuadro tetaniforme. Debe ser evaluado el Ca como rutina en

cada caso que se presente con diagnóstico presuntivo de síndrome convulsivo. Es necesario determinar si la etiología es primaria y exclusiva de la paratiroides, o está asociada a otras entidades endocrinas concurrentes, tal como el EMA-1[3, 5]. En el cachorro cocker spaniel, fue evidente que la etiología se debía a una hipoplasia de las glándulas, no existiendo asociación con otras endocrinopatías de tipo inmunitario o neoplásico. Es de destacar la presentación en la hembra mestiza. El HoPTH sería un defecto primario de las glándulas paratiroides, agravándose la hipocalcemia por causa de la hipercortisolemia resultante del Cushing. Se sabe que el Cushing puede cursar con alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico, provocando una menor absorción de Ca en intestino, incremento de la excreción de calcio por riñón e inhibición de la síntesis de Vitamina D [9, 12]. Esto explicaría en parte la hipovitaminosis D observada. Este déficit de VitD, da por resultado un agravamiento del cuadro hipocalcémico, por ser el Ca absorbido en menor cantidad en intestino. El resultado de una menor absorción intestinal y una mayor excreción es un descenso del Ca iónico y total. Es esperable que como respuesta a la hipocalcemia se incremente la concentración de PTH. Por otra parte, está descrito que en individuos con Cushing la hipercortisolemia estimula la liberación de PTH, por acción directa de los corticoides sobre las paratiroides [5, 9]. El aumento de PTH no se observó en este caso, como sería de prever. Habría por lo tanto, una concurrencia de 2 patologías endócrinas: HoPTH, posiblemente por atrofia de paratiroides, y Síndrome de Cushing.

CONCLUSIÓN

Los casos presentados resultan un desafío diagnóstico, dado su sintomatología semejante a otras patologías endócrinas de presentación más frecuente. Es importante entonces, al realizar un diagnóstico presuntivo, tener en cuenta la posibilidad de la EAC, HAC e HoPTH según el caso que se esté evaluando, dando mayor atención de ser descartadas endocrinopatías tales como el hipotiroidismo, Síndrome de Cushing o estadios convulsivos diversos.

En presencia de cachorros con retraso en su crecimiento, la posibilidad de un Addison congénito debe ser incluida dentro de los diagnósticos presuntivos y diferenciales, siendo importante realizar un estudio completo de las hormonas hipofisarias y ejes hormonales relacionados con el crecimiento, incluyéndose el eje adrenal. La presencia de EAC por hipoplasia adrenal debe ser considerada como posibilidad, especialmente ante una ACTHe elevada y normalidad de los ejes tiroideo y somatotropo.

Ante animales jóvenes, en particular hembras con trastornos en su ciclo estrual, obesidad e hiperpigmentación, junto con el estudio de la función tiroidea o ante normalidad de ésta, se hace necesario evaluar el eje adrenal. En estos casos la HAC o déficit de 21α Hxa debe ser incluida dentro de los diagnósticos diferenciales.

En los casos de probables síndromes convulsivos o cuadros netos de tetania, la medición de la calcemia debe ser de rutina, seguida, una vez confirmada ésta, por el estudio de la concentración de PTHi, $[Ca^{+}]$ y Vitamina D. Es importante determinar si la etiología es primaria o secundaria a otra endocrinopatía o enfermedad metabólica asociada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] CASTILLO, V.; MARQUEZ, A.; RODRIGUEZ, M.; LALIA, J. Metabolismo fosfo-cálcico en cachorros: índices de utilidad en su evaluación. **I° Jornadas Hospitalarias de Medicina Veterinaria de la Facultad de Ciencias Veterinarias-UBA**. Buenos.Aires, Argentina. 15-19/septiembre. P-14: 21. 1995
- [2] CASTILLO, V.; LALIA, J.; RODRIGUEZ, M.; MARQUEZ, A. Morfología del crecimiento I: tablas percentiladas de alzada para el ovejero alemán y doberman. **Rev. Med. Vet.** 79 (1): 54-57. 1998.
- [3] CASTILLO, V.; CASAS, G.; PEREZ, W. Endocrinopatía Múltiple Autoinmune en caninos. Asociación entre hipotiroidismo, enfermedad de Addison y diabetes mellitus: informe de cinco casos. **Rev. Cient., FCV-LUZ.** IX (4): 305-310. 1999.
- [4] COLES, E. **Diagnóstico y Patología en Veterinaria**. 4ª edición, Interamericana, México: 236-245.1986.
- [5] EISENBARTH, G.; VERGE, CH. Immunoendocrinopathy syndromes. Chapter 33. In: **Williams Textbooks of Endocrinology**. 9th edición, W.B. Saunders Company, Philadelphia: 1652-1658. 1998.
- [6] FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. Chapter 3. **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 2^{da} edición, WB Saunders. Philadelphia: 71-73. 1996.
- [7] LEYVA-OCARIS, H. Effect of hyperadrenocorticism and diabetes mellitus on serum progesterone concentrations during early metoestrus of pregnant and non-pregnant cycles induced by pregnant mares's serum gonadotrophin in domestic dogs. **J. Rep. Fert. Sup.** 47: 371-377. 1993.
- [8] LINDER, B.; FEUILLAN, P.; CHROUSOS, G. Alternative day prednisolone therapy in congenital adrenal hyperplasia: adrenal steroid supression and normal growth. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 69(1): 191-195. 1989.
- [9] ORTH, D.; KOVACS, W. The adrenal cortex. Chapter 12. In: **Williams Textbooks of Endocrinology**. 9th edición, W.B. Saunders Company, Philadelphia: 522-601.1998.
- [10] REITER, E.; ROSENFELD, R. Normal and aberrant growth.Chapter 30. In: **Williams Textbooks of Endocrinology**. 9th edición, W.B. Saunders Company, Philadelphia: 1437-1445. 1998

- [11] RIJNBERK, A.; VAN WEES, A.; MOL, J. Assessment of two tests for the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **Vet. Rec.** 122 (2): 178-180. 1988.
- [12] RIJNBERK, A.; MOL, J. Adrenocorticoal function. In: Kaneko, J; Harvey, J.; Bruss, M. (Eds.), **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. Academic Press, San Diego: 553-570.1997.
- [13] THRALL, D. **Veterinary diagnostic radiology**. W.B. Saunders, Philadelphia: 46-55. 1988.
- [14] TURNER, D.; BENENCIA, H. **Avances en el laboratorio endócrino**. 1^{era} edición, Akadia, Buenos Aires: 305-337. 1993.
- [15] WHITE, P.; NEW, M.; DUPONT, B. Congenital adrenal hyperplasia:1. **N. Engl. J. Med.** 316(6): 1519-1524. 1987.
- [16] WHITE, P.; NEW, M.; DUPONT, B. Congenital adrenal hyperplasia:2. **N. Engl. J. Med.** 316(7): 1580-1586. 1987.