

<https://doi.org/10.22256/pubvet.v12n1a6.1-6>

## Adenoma adrenocortical como causa de doença de Cushing em cão: Relato de caso

Roberta Bruna Fidelis Lins Peixoto<sup>1</sup>, Thila Santos Brandão Cavalcante<sup>2</sup>, Lais Lessa Dias Ferreira<sup>3</sup>, Ligia Buzza Roo de Mendonça Camara<sup>4</sup>, Giovana Patrícia de Oliveira e Souza Anderlini<sup>5</sup>, Kézia dos Santos Carvalho<sup>6\*</sup>

<sup>1</sup>Discente de graduação do Centro Universitário Cesmac (Marechal Deodoro, Alagoas, Brasil) – E-mail: [robertabruna234@hotmail.com](mailto:robertabruna234@hotmail.com)

<sup>2</sup>Médica Veterinária Autônoma (Maceió, Alagoas, Brasil) – E-mail: [thila@hotmail.com](mailto:thila@hotmail.com)

<sup>3</sup>Médica Veterinária Autônoma (Maceió, Alagoas, Brasil) – E-mail: [lala\\_lessa@hotmail.com](mailto:lala_lessa@hotmail.com)

<sup>4</sup>Professora do Centro Universitário Cesmac (Marechal Deodoro, Alagoas, Brasil) – E-mail: [ligiabuzza@hotmail.com](mailto:ligiabuzza@hotmail.com)

<sup>5</sup>Professora do Centro Universitário Cesmac (Marechal Deodoro, Alagoas, Brasil) – E-mail: [giosouza@msn.com](mailto:giosouza@msn.com)

<sup>6</sup>Professora do Centro Universitário Cesmac, Laboratório de Patologia veterinária (Marechal Deodoro, Alagoas, Brasil)

\*Autor para correspondência, E-mail: [keziase@hotmail.com](mailto:keziase@hotmail.com)

**RESUMO.** O hiperadrenocorticismo ou síndrome de Cushing é uma doença endócrina caracterizada pelo aumento sérico do hormônio cortisol nos animais acometidos. É comumente encontrada em cães de meia idade a idosos. Há duas formas espontâneas do hiperadrenocorticismo: dependente da pituitária ou hipófise (HDP) e dependente da adrenal (HDA). Na forma HDP a doença é decorrente de alterações na hipófise resultando em hiperfunção e hiperplasia da adrenal. Já na forma HDA, encontram-se as disfunções das adrenais como as hiperplasias primárias e neoplasias. O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de Síndrome de Cushing adrenal dependente decorrente de adenoma adrenocortical, seu diagnóstico e método terapêutico utilizados, bem como a eficácia do tratamento. O animal relatado apresentava sinais clínicos característicos como: letargia, abdome pendular, hepatomegalia e hipotricose com aparente diminuição do espessamento da pele. No exame ultrassonográfico abdominal observou-se aumento unilateral da glândula adrenal esquerda e não havia sinais de invasões a estruturas adjacentes. Adenomas ou adenocarcinomas ocorrem geralmente em apenas uma das adrenais, raramente em ambas. O diagnóstico foi realizado por meio da associação dos exames clínico e histopatológico condizentes com síndrome de Cushing decorrente de adenoma adrenocortical. Como método terapêutico de eleição, foi realizada a adrenalectomia unilateral da glândula esquerda aumentada. O animal respondeu bem e teve excelente melhora no quadro clínico.

**Palavras chave:** Adrenal, adrenalectomia, cortisolismo, cães, hiperadrenocorticismo.

## *Adrenocortical adenoma as a cause of Cushing's syndrome in dogs: Case report*

**ABSTRACT.** Hyperadrenocorticism or Cushing Syndrome is an endocrine disease characterized by the serum increase of the hormone cortisol in the affected animals. It is commonly found in middle aged dogs to elderly. There are two spontaneous forms of hyperadrenocorticism: pituitary-dependent or pituitary-dependent (HDP) and adrenal-dependent (HDA). In the HDP form the disease is due to changes in the pituitary resulting in hyperfunction and adrenal hyperplasia. In the HDA form, there are adrenal dysfunctions such as primary hyperplasias and neoplasias. The objective of this study was to report a case of adrenal Cushing's syndrome dependent on adrenocortical adenoma, its diagnosis and therapeutic method used, as well as the efficacy of the treatment. The animal reported

had characteristic clinical signs such as: lethargy, pendular abdomen, hepatomegaly and hypotrichosis with apparent decrease in skin thickening. Abdominal ultrasound examination showed unilateral enlargement of the left adrenal gland and there were no signs of invasion to adjacent structures. Adenomas or adenocarcinomas usually occur in only one adrenal, rarely in both. The diagnosis was made through the association of clinical exams with histopathological findings consistent with Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma. As a therapeutic method of choice, unilateral adrenalectomy of the enlarged left gland was performed. The animal responded well and had excellent improvement in the clinical.

**Keywords:** adrenal, adrenalectomy, cortisolism, dogs, hyperadrenocorticism,

## *Adenoma adrenocortical como causa de síndrome de Cushing en Perro: Relato de caso*

**RESUMEN.** El hiperadrenocorticismismo o síndrome de Cushing es una enfermedad endocrina caracterizada por el aumento sérico de la hormona cortisol en los animales afectados. Es comúnmente encontrada en perros de mediana edad a longevos. Hay dos formas espontáneas del hiperadrenocorticismismo: dependiente de la pituitaria o hipófisis (HDP) y dependiente de la adrenal (HDA). En la forma HDP la enfermedad es consecuencia de alteraciones en la hipófisis resultando en hiperfunción e hiperplasia de la adrenal. En la forma HDA, se encuentran las disfunciones de las adrenales como las hiperplasias primarias y neoplasias. El objetivo de este trabajo fue relatar un caso de Síndrome de Cushing adrenal derivado del adenoma adrenocortical, su diagnóstico y método terapéutico utilizados, así como la eficacia del tratamiento. El animal relatado presentaba signos clínicos característicos como: letargo, abdomen pendular, hepatomegalia e hipotricosis con aparente disminución de la espesura de la piel. En el examen ultrasonográfico abdominal se observó un aumento unilateral de la glándula adrenal izquierda y no había señales de invasiones a estructuras adyacentes. Los adenomas o adenocarcinomas ocurren generalmente en sólo una de las adrenales, raramente en ambas. El diagnóstico fue realizado por medio de la asociación de los exámenes clínico e histopatológico concordantes con síndrome de Cushing derivado del adenoma adrenocortical. Como método terapéutico de elección, se realizó la adrenalectomía unilateral de la glándula izquierda aumentada. El animal respondió bien y tuvo una excelente mejora en el cuadro clínico.

**Palabras clave:** Adrenal, adrenalectomía, cortisolismo, perros, hiperadrenocorticismismo

### **Introdução**

O hiperadrenocorticismismo (HAC) ou síndrome de Cushing é uma doença endócrina que afeta cães de meia idade a idosos. Contudo, pode acometer cães jovens (Moreira, 2009). É caracterizada pelo aumento sérico do hormônio cortisol. Esse aumento pode ocorrer em casos como: administração exógena de glicocorticóides, excesso de produção de corticotrofina pela hipófise ou por distúrbios do crescimento na região cortical da adrenal (Fossum, 2005). Há duas formas espontâneas do hiperadrenocorticismismo, são elas: dependente da pituitária ou hipófise (HDP) e dependente da adrenal (HDA). A forma HDP ocorre com maior frequência e representa 80 a 85% dos casos. Já a forma HDA ocorre em frequência menor e

representa apenas 15 a 20% dos casos (Fiegenbaum, 2013). Dentre os sinais clínicos, os mais frequentes são: polidipsia, poliúria, abaulamento abdominal, alopecia bilateral, fraqueza muscular leve e dispneia (Nelson & Couto, 2015). O diagnóstico presumível do hiperadrenocorticismismo em cães pode ser realizado por meio da associação dos sinais clínicos, exame físico, exames laboratoriais e achados de diagnóstico por imagem (Peterson, 2007). Para o tratamento de HAC espontâneo, o fármaco de eleição é o Mitotano.

Por outro lado, outros fármacos como o cetoconazol vem sendo utilizados em tratamentos da doença com bons resultados (Rosa et al., 2011). A adrenalectomia (retirada da adrenal) é o tratamento de eleição na existência de tumores

adrenais, pois os mesmos são considerados mais resistentes aos efeitos adrenocorticolíticos do mitotano se comparados aos córtices adrenais normais ou hiperplásicos (Nelson & Couto, 2015). A enfermidade apresenta elevada importância na Medicina Veterinária, como também, em certas ocasiões de difícil percepção ao proprietário e identificação clínica ao Médico Veterinário.

O objetivou deste trabalho foi relatar um caso de Síndrome de Cushing decorrente de adenoma adrenocortical, seu diagnóstico e método terapêutico utilizado, bem como a eficácia do tratamento.

### Relato de caso

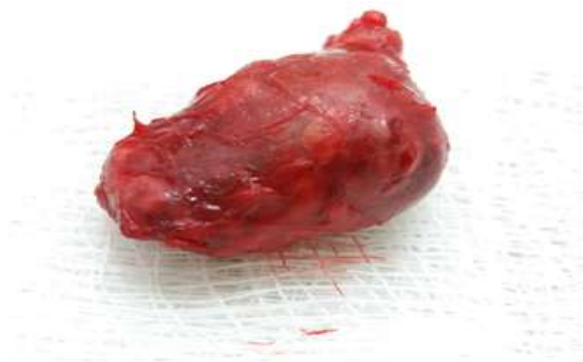
Em uma clínica veterinária particular de Maceió/AL foi atendida uma cadela da raça Poodle com 15 anos de idade e pesando 11,9 kg. A proprietária tinha como queixa principal a detecção de nódulo mamário. Ainda, informou que o animal estava bem no estado geral, percebendo apenas tristeza, pouca ingestão de alimento e ligeiro abaulamento abdominal. Ao exame clínico verificou-se mucosas normocoradas, auscultação cardiopulmonar sem alterações, linfonodos palpáveis sem alterações e temperatura retal de 37,8° C. Percebeu-se abdome pendular e, durante a palpação, esplenomegalia e hepatomegalia discretas. Ainda na avaliação geral, verificou-se extensa área de hipotricose com aparente diminuição do espessamento da pele. Foi solicitada para a paciente a realização de hemograma, dosagem sorológica de creatinina e ultrassonografia. O hemograma indicou hemoconcentração comumente classificada como policitemia. A creatinina apresentou valor dentro do referencial. No exame ultrassonográfico foram visibilizadas as seguintes alterações: aumento de volume em região mamária esquerda com vascularização periférica, hepatomegalia discreta e aumento da glândula adrenal esquerda. A glândula apresentou-se com contornos levemente irregulares. Além disso, exibiu massa avascular em pólo cranial medindo cerca de 0,24 cm e 0,18 cm de ecogenicidade mista e ecotextura heterogênea, não descartando a possível existência de uma neoplasia adrenal. Já a glândula direita, mostrou-se com dimensões, ecotextura e ecogenicidade mantidas para referida idade do paciente. Mediante os resultados dos exames referidos, sugeriu-se que a paciente apresentava: nodulação mamária e Síndrome de Cushing. Foi realizado procedimento cirúrgico de

adrenalectomia da glândula adrenal esquerda (Figura 1 e 2).

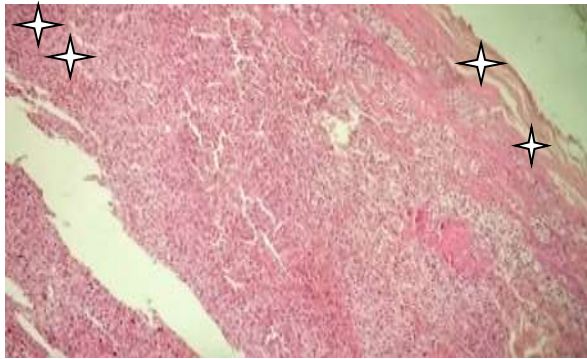
A adrenal retirada foi conservada em formol a 10% para exame histopatológico e encaminhada para o laboratório de histopatologia do Centro Universitário Cesmac. O material foi submetido à bateria de processamento histológico, seguindo as etapas de: desidratação em concentrações crescentes de álcool, diafanização em xilol, impregnação e inclusão em parafina. Ao final da última etapa, o material foi emblocado em parafina, congelado para realização de microtomia a uma espessura de 5µm e montado em lâminas coradas por hematoxilina-eosina (HE). Posteriormente, o material foi analisado em microscópio óptico. Na análise microscópica, observa-se distorção do parênquima cortical em decorrência da presença de múltiplos nódulos corticais, circundados por fino tecido fibroso. As células neoplásicas são bem diferenciadas e semelhantes às da zona fasciculada. Apresentam discreto pleomorfismo, citoplasma abundante, claro e com múltiplos vacúolos. O núcleo é redondo, nucléolo ora único ora bi e a cromatina é periférica. Algumas raras células apresentam binucleação. Esses achados histopatológicos são compatíveis com adenoma cortical (Figura 3).



**Figura 1** - Abertura da cavidade abdominal na linha média com posterior identificação da glândula adrenal esquerda. Fonte: Cedida por Giovana Anderlini.



**Figura 2** - Glândula adrenal esquerda após adrenalectomia. Fonte: Cedida por Giovana Anderlini.



**Figura 3** - Visão histológica da glândula adrenal esquerda. Observa-se distorção do parenquima adrenal. Coloração (H/E). Obj. 10x. Fonte: Arquivo pessoal.

### Discussão

As formas espontâneas de ocorrência do hiperadrenocorticismo podem estar associadas à secreção excessiva de ACTH pela glândula pituitária (HDP) ou a uma desordem primária da adrenal (HDA). A forma HDA pode ocorrer devido a um adenoma ou carcinoma adrenal (Feldman, 1997). Grande parte dos casos de HDASão decorrentes de tumores adrenocorticais (ATHs) unilaterais, diferente da forma HDP em que a secreção excessiva de ACTH causa, na maioria das vezes, uma hiperplasia adrenocortical bilateral (Nelson & Couto, 2015). Conforme exame ultrassonográfico, o animal apresentava aumento unilateral da glândula adrenal esquerda, direcionando, pois, a um HDA como forma primária. Segundo Labelle et al. (2004) em percentuais de ocorrência, os ATHs representam de 10-20% nos casos naturais da síndrome de Cushing diagnosticadas em cães. Exames de diagnóstico por imagem são bastante úteis na identificação, localização e caracterização de uma massa adrenal; mas nenhum desses diferencia consistentemente tumores benignos dos malignos. Portanto, o diagnóstico correto consiste da integração dessas informações com a avaliação histológica do tumor. Os exames clínicos, associados aos histopatológicos condizem com a doença de Cushing em decorrência de adenoma adrenocortical. De acordo com Ettinger & Feldman (2004), cães com hiperadrenocorticismo associados à tumores adrenocorticais (ATHs) funcionais tendem a ser mais velhos, com idade superior a 9 anos (90% deles). A raça Poodle é a que apresenta maior frequência de endocrinopatias e além disso, há uma maior predisposição de ocorrência para o sexo feminino que apresenta percentual de 60 a 65% nas casuísticas. Em contrapartida, em mais de 50% dos casos, animais com hiperadrenocorticismo

adrenal dependente apresentam peso superior a 20 kg. Em relação aos sinais clínicos decorrentes da doença endócrina observados, foram percebidos discreta letargia e leve abaulamento abdominal. Herrtage (2001) argumenta que a distensão abdominal é uma manifestação clássica da doença, mas pode ocorrer de forma tão gradual que se torna pouco percebida pelo proprietário. É associada ao aumento de tamanho hepático, redistribuição de gordura do abdome e fragilidade muscular abdominal. A letargia constitui provavelmente o resultado da disfunção muscular resultante da degradação do miócito, causada pelo catabolismo protéico. Ao exame clínico, verificou-se ainda extensa área de hipotricose com aparente diminuição do espessamento da pele. De acordo com Nelson & Couto (2015) as alterações clínicas do sistema tegumentar representam 60% a 90% dos casos de HAC. Os corticosteroides inibem a divisão e síntese do DNA e suprimem a mitose folicular e a fase de anágeno. Essas modificações fisiológicas da célula tegumentar promovem várias alterações cutâneas, entre elas a telangiectasia e alopecia observadas no animal. Segundo Myers (1997) cães e gatos são mais propensos a serem acometidos por lesões adrenais do que humanos. Na maior parte dos casos, os tumores adrenais são benignos. Toda via, há ocorrência de um número significativo de carcinomas adrenocorticais (aproximadamente 12%) e lesões metastáticas dentro das glândulas adrenais (3% a 34%). De acordo com o exame ultrassonográfico abdominal realizado, não havia sinais de invasões a estruturas adjacentes. Peterson (2007) argumenta que nos achados laboratoriais pode existir uma leve eritrocitose, bem como o clássico “leucograma de estresse” (linfopenia, eosinopenia e leucocitose por segmentados). No exame ultrassonográfico observou-se aumento da glândula adrenal esquerda. De acordo com Labelle et al. (2004) adenomas ou adenocarcinomas ocorrem geralmente em apenas uma das adrenais, raramente em ambas. A adrenal direita permanecia dentro dos parâmetros normais para a faixa etária do animal. Segundo Nelson & Couto (2015) tumores adrenocorticais (ATHs) causados por adenomas funcionais ou carcinomas ocorrem com frequência aproximadamente igual e não existem características clínicas ou bioquímicas consistentes para ajudar na diferenciação dos mesmos. Contudo, o carcinoma adrenal tende a apresentar uma massa mais extensa (> 4 cm de diâmetro) geralmente causando metástase, diferente do adenoma do caso estudado. A



presença do tumor induz geralmente à atrofia adrenocortical. Toda via, o tamanho normal da adrenal não acometida não descarta a existência de ATH. De acordo com [Frank et al. \(2001\)](#) essa atrofia, quando diz respeito a um adenoma (85% dos casos), é acarretada pela excessiva quantidade de cortisol secretada independentemente da ação da hipófise, levando a uma supressão das concentrações de ACTH no sangue. No caso do animal relatado, a adrenal não acometida permaneceu em parâmetros normais para a faixa etária. Poucas são as literaturas veterinárias acerca dos possíveis mecanismos responsáveis pela capacidade dos ATHs em produzir cortisol independente do estímulo hipofisário. Em estudos realizados com humanos apresentando hipercortisolismo associado à ACTH deprimido foi percebido um aumento de cortisol de ocorrência pós-prandial. Esse aumento tinha como estimulador adrenal um polipeptídeo inibitório gástrico (GIP), liberado durante a alimentação. Após a ingestão de alimentos, o hipercortisolismo era coincidente com a elevação do GIP e apenas a glicose por via oral era capaz de liberar o cortisol, sugerindo que este efeito ocorria via liberação de um hormônio gastrointestinal. Com esses experimentos foi possível concluir que as adrenais desses pacientes possuíam receptores anômalos para o polipeptídeo. O consumo de alimento liberava GIP, que se ligava a receptores presentes na adrenal e estimulava o seu crescimento e esteroidogênese. Consequentemente, o aumento de cortisol ocasionado bloqueava o ACTH hipofisário resultando em um quadro de síndrome de Cushing independente de ACTH e dependente de GIP ([Lacroix et al., 1992](#), [Reznik et al., 1992](#)). A cadela não seguiu protocolo de tratamento para a doença de Cushing até o momento da cirurgia. Foi realizada após a retirada dos nódulos mamários, a adrenalectomia da adrenal esquerda. Para o tratamento de cães com tumores adrenais, a adrenalectomia é o tratamento de eleição pois tem grande eficácia curativa na existência de tumores benignos ou malignos (neste caso, ausentes de metástases). Quando há existência de metástase, ou o animal encontra-se em situação inoperável, o mitotano pode ser usado como forma de tratamento; porém haverá uma resposta menor ao fármaco e uma dose maior poderá ser necessária ([Nelson & Couto, 2015](#)). A cirurgia foi eficaz e o animal respondeu bem, apresentando melhora no quadro clínico. De acordo com [Pereira et al. \(2001\)](#), as duas formas espontâneas estão englobadas em dois grandes grupos: dependente e não dependente do hormônio adrenocorticotrófico

(ACTH), sendo esse hormônio o regulador funcional das adrenais. No primeiro grupo, correspondente aos dependentes, a doença é decorrente de alterações na hipófise, geralmente pela presença de adenomas corticotróficos os quais levam a um aumento nos níveis de ACTH e resultam em hiperfunção e hiperplasia da adrenal. No segundo grupo, correspondente aos não dependentes, encontram-se as disfunções adrenais. Dentre essas, ocorrem às hiperplasias primárias e neoplasias da adrenal. Essas últimas são, no geral, unilaterais, produtoras de cortisol e bloqueadoras de ACTH. De acordo com [Frank et al. \(2001\)](#), a presença de tumores adrenocorticais funcionantes produzem grandes quantidades de cortisol independentemente da ação hipofisária. Causas iatrogênicas como a excessiva administração de ACTH ou glicocorticoides também podem vir a ser determinantes para a síndrome.

### Considerações finais

O exame clínico associado ao ultrassonográfico permitiram o diagnóstico de hiperadrenocortisolismo. O exame histopatológico foi primordial para a identificação do adenoma adrenocortical decorrente de HDA. Como método terapêutico, foi escolhida a técnica cirúrgica de adrenalectomia, pois é a mais indicada na existência de tumores adrenocorticais ausentes de metástases. O animal respondeu bem ao pós-cirúrgico e teve excelente melhora no quadro clínico.

### Referências Bibliográficas

- Ettinger, S. & Feldman, E. 2004. *Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Feldman, E. C. 1997. *Tratado de medicina interna veterinária*.
- Fiegenbaum, L. C. 2013. Hiperadrenocortisolismo em cães: uma abordagem dermatológica. 52 f., universidade federal do Rio Grande do Sul, porto alegre.
- Fossum, T. W. 2005. Cirurgia do sistema endócrino. In: \_\_\_\_\_. *Cirurgia de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, Cap. 23
- Frank, L. A., Schmeitzel, L. P. & Oliver, J. W. 2001. Steroidogenic response of adrenal tissues after administration of ACTH to dogs with hypercortisolemia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218, 214-216.

- Herrtage, M. E. 2001. Doenças do sistema endócrino. In: Dunn, J. K. (ed.) *Tratado de medicina de pequenos animais*. Roca, São Paulo.
- Labelle, P., Kyles, A. E., Farver, T. B. & De Cock, H. E. V. 2004. Indicators of malignancy of canine adrenocortical tumors: histopathology and proliferation index. *Veterinary Pathology*, 41, 490-497.
- Lacroix, A., Bolté, E., Tremblay, J., Dupré, J., Poitras, P., Fournier, H., Garon, J., Garrel, D., Bayard, F. & Taillefer, R. 1992. Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion - A new cause of cushing's syndrome. *New England Journal of Medicine*, 327, 974-980.
- Moreira, R. H. 2009. Hiperadrenocorticism iatrogênico em cão: relato de caso. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, 2, 1.
- Myers, N. C. 1997. Adrenal incidentalomas: diagnostic workup of the incidentally discovered adrenal mass. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27, 381-399.
- Nelson, R. W. & Couto, C. G. 2015. *Medicina interna de pequenos animais*. Elsevier Editora, Amsterdam.
- Pereira, M. A. A., Araújo, R. S. & Bisi, H. 2001. Síndrome de Cushing associada à hiperplasia macronodular das adrenais: apresentação de um caso e revisão da literatura. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 45, 619-627.
- Peterson, M. E. 2007. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22, 2-11.
- Reznik, Y., Allali-Zerah, V., Chayvialle, J. A., Leroyer, R., Leymarie, P., Travert, G., Lebrethon, M.-C., Budi, I., Balliere, A.-M. & Mahoudeau, J. 1992. Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *New England Journal of Medicine*, 327, 981-986.
- Rosa, V. M., Carniato, C. H. O. & Campanerutti, G. 2011. Hiperadrenocorticismo em cães. *Encontro Internacional de Produção Científica*. CESUMAR, Maringá, Paraná.

**Article History:**

Received 4 July 2017

Accepted 10 August 2017

Available online 17 November 2017

**License information:** This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.