

Uso de análogos de la somatostatina y combinaciones de Cabergolina y Ácido Retinoico en el tratamiento de la Enfermedad de Cushing en el perro

Prof. Dr. Víctor A. Castillo, Cat. Clínica Médica de Pequeños Animales, Unidad de Endocrinología-HEMV; Fac. Ciencias. Veterinarias-UBA.

Actualmente el Síndrome de Cushing es clasificado según el incremento de cortisol dependa o no de las concentraciones de ACTH. EL Cushing ACTH dependiente es provocado principalmente por el desarrollo del adenoma productor de ACTH o corticotropinoma. Otra causa es la hiperplasia del área corticotropa de la hipófisis por menor inhibición a causa del descenso de la dopamina (tono inhibitor) debido a neuroenvejecimiento de las neuronas dopaminérgicas. Esto último es observado en perros mayores de 10 años (gerontes).

Como causas que llevan al crecimiento del corticotropinoma, hasta el momento no se ha podido establecer cuál sería el principal disparador del desarrollo tumoral. Se han encontrado relacionados con el corticotropinoma alteraciones en la expresión de proteínas que regulan la progresión del ciclo celular, en citoquinas, receptores y menor inhibición de la corticotropa lo que conduce a su hiperplasia por predominar la estimulación al afectarse el balance entre inhibición y estimulación. Se considera que para el desarrollo del corticotropinoma debe acontecer: 1) Hiperplasia celular (se afecta la relación inhibición/estimulación), a partir de la cual acontece la mutación de una de las células hiperplasiadas y desarrollo posterior del tumor (origen policlonal), o 2) Mutación de una célula corticotropa y desarrollo del tumor (origen monoclonal).

Actualmente se ha descrito en el corticotropinoma del perro los siguientes eventos: menor expresión de la proteína inhibidora del ciclo celular p27 en corticotropinomas de mayor tamaño (macroadenomas); mayor expresión del receptor CRH1 (factor liberador de corticotropina) y menor expresión del receptor MCR (mineralocorticoides, principal receptor para cortisol en el perro), mayor expresión del ARNm para POMC (pro-opiomelanocortina, precursor de la ACTH), mayor expresión de ARNm para la enzima 11B-HSD2 (cataliza el cortisol inactivándolo), mayor expresión de la citoquina LIF y su receptor (factor inhibitor de leucemia, estimula la síntesis de POMC y la mitosis de la célula corticotropa. Tiene sinergismo con el CRH).

La necesidad de investigar alternativas terapéuticas para el tratamiento del corticotropinoma es debido a que la cirugía de hipófisis no está ampliamente difundida en todos los países, además de necesitar de un neurocirujano debidamente formado y experimentado. Por otra parte se observa que entre el 25-30% de los perros sometidos a esta cirugía (al igual que los humanos) presentan recurrencia de la enfermedad. La cirugía, por otra parte, está

contraindicada en gerontes, cardiópatas y en macroadenomas. Otro de los problemas son los efectos colaterales, siendo la persistencia de diabetes insípida la más común.

El uso de inhibidores de la esteroideogénesis presentan el problema que, si bien inhiben el cortisol y mejoran los signos clínicos, el corticotropinoma continúa con su crecimiento y aumenta la síntesis de ACTH al quitar el efecto inhibitor del cortisol sobre la célula corticotropa.

Se han estudiado el uso de: 1) dopaminérgicos, aumentan la dopamina restableciendo la inhibición sobre la célula corticotropa e inducen a apoptosis celular. En el 60% de los corticotropinomas de perro se comprobó la expresión del receptor dopaminérgico D2 corto; 2) ácido retinoico en su forma isotretinoína 9-cis, induce a la apoptosis celular e inhibe la síntesis de POMC por inhibir la expresión del gen de POMC y su inducción por parte del LIF y del factor de transcripción Nur77, además de aumentar la actividad de las caspasas proapoptóticas y la expresión de la proteína morfogenética ósea-4(BMP-4) la cual inhibe la mitosis de la célula corticotropa; 3) análogos a la somatostatina, se unen a los receptores a somatostatina, Stt, habiendo 5 subtipos: Stt1-5. La activación del subtipo Stt2 inhibe la síntesis de POMC, en tanto el Stt5 inhibe la proliferación celular. Se describió en el perro la mayor expresión de Stt2, siendo la expresión de Stt5 baja, si bien su afinidad por el análogo es alta.

El dopaminérgico estudiado por nuestro grupo fue la Cabergolina (0,07mg/kg/día repartiendo al dosis total semanal cada 48 horas), siendo efectiva en el 40-50% de los casos tratados en concordancia por lo observado en estudios realizados en humanos y por lo expuesto por el Dr. Bruyette respecto del uso del L-deprenyl o Selegilina (dopaminérgico indirecto) en el perro. Este dopaminérgico es de utilidad en los perros gerontes y en aquellos de menor edad en los cuales el adenoma exprese receptores dopaminérgicos (40-50% de los casos)

El análogo de somatostanina investigado fue el SOM230 (pasireotide) por ser multiligando a diferencia del octeotride que sólo se une a Stt2. Suministrando SOM230 (0,04 mg/kg/día cada 12 horas) se logró remisión de síntomas e inhibición y reducción del tamaño del adenoma en el 90% de los perros tratados.

La istrotenoína 9-cis (AR9-cis, 2 mg/kg/día) logró inhibir la síntesis de ACTH y reducir el tamaño tumoral, habiendo remisión de los signos en el 90% de los perros tratados. Una vez retirada la medicación no se observó, luego de un año de seguimiento, reactivación de la enfermedad. Esta droga, a la luz de un mayor número de casos, sería efectiva en el 70-80% de los perros con Cushing.

Las tres drogas descritas tienen mayor efectividad en los casos de corticotropinomas no mayores a los 7 u 8mm, perdiendo efectividad en

adenomas de más de 1cm. Por otra parte, en casos de hiperplasia de lóbulo intermedio, sólo la cabergolina es efectiva. Por lo expuesto es conveniente previo a tomar la decisión terapéutica la evaluación por resonancia magnética de la hipófisis en cortes sagitales y coronales.

Actualmente se sabe que el ácido retinoico en combinación con el factor de transcripción Nurr77 aumenta la acción de la dopamina, por lo que el uso combinado de isotretinoína 9-cis y cabergolina resultan de utilidad. Nuestro grupo pudo comprobar que suministrando cabergolina y AR-9cis en su dosis habitual, se logra inhibir la ACTH y disminuir el cortisol urinario en los 10 perros estudiados. Por otra parte al adicionar el AR9-cis la frecuencia de administración de cabergolina puede espaciarse a cada 72 horas.

Actualmente se está estudiando el uso combinado de SOM230 y cabergolina y SOM230 y AR9-cis con resultados prometedores.