



**Facultad de Veterinaria**  
**Universidad** Zaragoza



## Trabajo Fin de Grado

# Enfermedad de la glándula adrenal del hurón. Revisión Bibliográfica

Autor/es

Ferran Escrivà Hernández

Director/es

Dra. Felisa Martínez Asensio

Facultad de Veterinaria

2015

## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....</b>	<b>3</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>4</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA REPRODUCTIVA.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 MACHO.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 HEMBRA.....</b>	<b>6</b>
<b>2. ANATOMÍA LA GLÁNDULA ADRENAL.....</b>	<b>8</b>
<b>3. ENFERMEDAD DE LA GLÁNDULA ADRENAL.....</b>	<b>9</b>
<b>3.1. ETIOLOGÍA.....</b>	<b>9</b>
<b>3.2. SIGNOS CLÍNICOS.....</b>	<b>12</b>
<b>3.3. DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>14</b>
<b>3.4. TRATAMIENTO.....</b>	<b>17</b>
<b>3.4.1 Tratamiento quirúrgico: Adrenalectomía.....</b>	<b>18</b>
<b>3.4.2 Tratamiento médico.....</b>	<b>20</b>
<b>3.4.2.1 Agonistas de la GnRH.....</b>	<b>20</b>
<b>3.4.2.2 Melatonina.....</b>	<b>22</b>
<b>3.4.2.3 Mitotano.....</b>	<b>23</b>
<b>3.4.2.4 Trilostano.....</b>	<b>23</b>
<b>3.4.2.5 Otros.....</b>	<b>23</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>24</b>
<b>VALORACIÓN PERSONAL.....</b>	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>25</b>

## ÍNDICE DE IMÁGENES

<b>Imagen 1:</b> Ejemplar de turón europeo ( <i>Mustela putorius</i> ).....	<b>3</b>
<b>Imagen 2:</b> Ejemplar de hurón doméstico ( <i>Mustela putorius furo</i> ) de capa sable.....	<b>3</b>
<b>Imagen 3:</b> Zona genital del macho.....	<b>5</b>
<b>Imagen 4:</b> Zona genital del macho.....	<b>5</b>
<b>Imagen 5:</b> Zona genital de la hembra.....	<b>7</b>
<b>Imagen 6:</b> Zona genital de la hembra.....	<b>7</b>
<b>Imagen 7:</b> Disposición anatómica de las glándulas adrenales y sus vasos sanguíneos.....	<b>9</b>

<b>Imagen 8:</b> Esquema de la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.....	10
<b>Imagen 9:</b> Alopecia en la cola, característica de los estadíos iniciales de la EGA.....	12
<b>Imagen 10:</b> Alopecia marcada con eritema en la base de la cola.....	12
<b>Imagen 11:</b> Alopecia sistémica en un caso avanzado de neoplasia adrenocortical.....	12
<b>Imagen 12:</b> Marcada Hipertrofia vulvar en una hembra con enfermedad de la glándula adrenal.....	13
<b>Imagen 13:</b> Necropsia de un hurón con quistes prostáticos .....	13
<b>Imagen 14:</b> Intervención quirúrgica de un hurón con marcadasplenomegalia.....	14
<b>Imagen 15:</b> Ecografía de la adrenal izquierda de una hembra castrada de 3'5 años con EGA.....	17
<b>Imagen 16:</b> Forceps agarrando el ligamento hepatorrenal, antes de su disección.....	19
<b>Imagen 17:</b> Diagrama del adecuado uso de las pinzas de Satinsky para la resección parcial del vaso.....	19
<b>Imagen 18:</b> Inyección subcutánea del implante de acetato de deslorelin.....	22
<b>Imagen 19:</b> Inyección subcutánea del implante de acetato de deslorelin.....	22
<b>Imagen 20:</b> Presentaciones comerciales de los principales análogos de la GnRH.....	22
<b>Imagen 21:</b> Presentaciones comerciales de los principales análogos de la GnRH .....	22

## **ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1:</b> Características reproductivas del hurón.....	8
<b>Tabla 2:</b> Medidas de referencia del tamaño de las glándulas adrenales según 3 estudios.....	16

## **RESUMEN**

La enfermedad de la glándula adrenal es uno de los trastornos más frecuentes y graves de los hurones, y en la actualidad está surgiendo como una enfermedad importante en España y en todo el mundo.

El hurón es un mamífero de la familia mustelidae, perteneciente al grupo de los carnívoros de pequeño tamaño, del que también forman parte visones, nutrias, mofetas y armiños. Alcanza su madurez sexual entre los 6 y los 9 meses y se reproduce estacionalmente. Son animales de ovulación inducida, por lo que se requiere la cópula para que se produzca la ovulación.

Una característica que diferencia a los hurones de otros mamíferos domésticos como el perro o el gato es que la corteza de la glándula adrenal posee receptores para la hormona luteinizante (LH), por lo que es capaz de sintetizar esteroides sexuales incluso en ausencia de tejido gonadal. De este modo, los hurones castrados o esterilizados siguen sintetizando hormonas sexuales dentro del mismo ciclo anual, aunque a dosis menores. En los hurones intactos, cuando se produce el pico estacional de hormonas sexuales, se produce la cópula, a lo que siguen la ovulación y gestación, que dan lugar a una retroalimentación negativa que inhibe la producción de las hormonas hipofisarias e interrumpe el ciclo. Este mecanismo no se da en los hurones castrados, ya que en ellos se estimula la producción de esteroides sexuales en la glándula suprarrenal, y no en las gónadas, de modo que no existe la posibilidad de que se produzca una retroalimentación negativa. Esta circunstancia da lugar a una estimulación continua de la glándula por parte de la LH, que termina produciendo una hiperplasia de la misma, que puede terminar evolucionando en neoplasia.

En este trabajo se realizará una revisión bibliográfica acerca de los aspectos más importantes de esta enfermedad, desde los signos clínicos que nos deben hacer sospechar de ella y las técnicas diagnósticas más fiables a realizar, a las alternativas de tratamiento tanto médico como quirúrgico y la prevención de la aparición de la enfermedad.

### **Adrenal gland disease in the ferret. Bibliographic review**

Adrenal gland disease is one of the most common and severe disorders in ferrets, and today it's emerging as an important disease in Spain and the rest of the world.

The ferret is a mammal which belongs to the mustelidae family, a group of carnivores in which are also included minks, otters, skunks and stoats. They reach their sexual maturity at 6-9 months of age and they are seasonal breeders. They are induced-ovulation animals, so mating is needed for the female to ovulate.

One feature that differentiates the ferret from other mammals such as dogs or cats, is that its adrenal

cortex has receptors for the luteinizing hormone (LH), so it is capable to synthesize sexual steroids even in absence of gonadal tissue. As a result, neutered ferrets remain synthesizing sexual hormones in the same annual cycle, but in smaller quantities. In intact ferrets, when the sexual hormones season peak takes place, the mating starts, and it is followed by the ovulation and pregnancy, which generate a negative feedback, interrupting the pituitary hormones production and therefore, the cycle. This mechanism does not take place in neutered ferrets, because in this case the steroid hormones production occurs in the adrenal gland, not in the gonads, so there is no negative feedback. This results in a continuous hormone estimation of the gland, producing an hyperplasia which can evolve to a neoplasia.

This work is a bibliographic review about the most important aspects of this disease, from the clinical signs which may raise the suspicion of the adrenal gland disease and the most reliable diagnostic techniques, to the alternatives for the medical and surgical treatment and prevention of the illness.

## **INTRODUCCIÓN**

El hurón doméstico (*Mustela putorius furo*) es un pequeño mamífero carnívoro perteneciente a la familia de los mustélidos. La familia Mustelidae está constituida por 23 géneros y 65 especies con características comunes: cuerpo alargado, extremidades cortas y uñas cortas, afiladas y no retráctiles.

La especie doméstica mide unos 20cm de longitud desde la cabeza hasta la base de la cola, la cual mide unos 10cm de largo. De cabeza pequeña y patas cortas, su cuerpo es largo y delgado al igual que en el resto de especies de la familia, lo cual le aporta una gran flexibilidad.

En 1758 Lineo lo clasificó como *Mustela putorius*, dos vocablos procedentes del latín, cuyo significado es "comadreja" y "pestilente" respectivamente. El nombre común, tanto en inglés (ferret) como en español (hurón) deriva del latín *furritus* cuyo significado es "pequeña piel ladrona".

Comúnmente se considera una subespecie del turón, *Mustela putorius*, [1,2], sin embargo algunos autores lo identifican como un taxón independiente, *Mustela furo*, debido a que se desconoce a ciencia cierta si procede de la domesticación del turón europeo, del estepario (*Mustela eversmanni*) o de ambos [3,4].

Recientemente se han realizado estudios del ADN mitocondrial que apoyan la diferenciación del hurón doméstico y del turón europeo, ya que los ejemplares incluidos en el estudio se acercan más a *Mustela eversmanni* que a *Mustela putorius* [5].



**Imagen 1:** Ejemplar de turón europeo (*Mustela putorius*). Peter Triming. *Storm the polecat*.

**Imagen 2:** Ejemplar de hurón doméstico (*Mustela putorius furo*) de capa sable. Edmonton Valley Zoo.

En la actualidad el hurón doméstico se ha convertido en una de las mascotas más populares, quedando esto demostrado por los más de 5 millones de ejemplares presentes en EEUU. En Europa se encuentra entre los tres animales de compañía más demandados y en España se encuentra en el quinto lugar [6].

La utilidad del hurón para el ser humano no se limita únicamente a su uso como mascota, ya que tradicionalmente han sido utilizados para la caza del conejo, que es su presa natural, así como en control de plagas, y tienen especial interés en la investigación de patologías pulmonares, debido a la gran similitud existente con el pulmón humano. También se han utilizado como modelo para la investigación del virus de la gripe, ya que ésta es transmisible del hurón al humano y viceversa [6].

### **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

La razón por la cual se ha escogido centrar el tema de este trabajo de fin de grado en el hurón es la gran emergencia que en los últimos años están teniendo los denominados nuevos animales de compañía (NAC), entre los cuales éste ocupa un lugar importante. Esto, sumado al hecho de que muchos propietarios prefieren tener más de un ejemplar pensando en el bienestar del animal, hace que la presencia de los hurones en la consulta veterinaria sea cada vez más frecuente, y crea la necesidad de la formación de especialistas capaces de satisfacer las necesidades de los clientes. Se ha escogido tratar la enfermedad de la glándula adrenal debido a que se trata de un síndrome relativamente único en el hurón, lo que hace que, junto a su frecuente aparición en la clínica diaria, resulte necesario estudiarla en profundidad.

Por tanto, el objetivo de este trabajo es tratar de profundizar en la comprensión de esta enfermedad, analizando los factores que puedan llevar a su desarrollo, así como los mecanismos para identificarla, y estudiar las diferentes alternativas para su tratamiento y prevención.

## **METODOLOGÍA**

El método de trabajo ha consistido en la realización de una revisión bibliográfica tratando de identificar los autores que más han profundizado en el estudio de la enfermedad y sus artículos más destacados.

Para la búsqueda se han utilizado las plataformas virtuales *pubmed* y *science direct* así como revistas de difusión veterinaria, manuales de consulta veterinaria y libros especializados. Todas las fuentes han sido contrastadas y se han identificado como fiables. En el apartado de “Bibliografía” se mencionan todas ellas y en el “Índice de imágenes” se pueden encontrar las fuentes de todas las fotografías y diagramas que se han utilizado para ilustrar el trabajo.

En cuanto a la distribución del trabajo, en primer lugar se ha querido comenzar hablando de la anatomía y fisiología reproductiva del hurón, ya que, como se verá más adelante, va a tener una gran influencia en el posible desarrollo de la enfermedad. Una vez terminado este apartado el trabajo se centrará en la enfermedad de las glándulas adrenales, abordando en primer lugar la anatomía de las mismas, para continuar con la etiología, signos clínicos, diagnóstico y tratamiento.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA REPRODUCTIVA**

Para comprender la enfermedad de la glándula adrenal en el hurón resulta totalmente indispensable conocer en profundidad su anatomía y fisiología reproductiva, ya que ésta última presenta algunas particularidades que la hacen bastante compleja en relación a la de otros mamíferos domésticos.

El hurón presenta un ciclo reproductivo estacional. El factor determinante del inicio y finalización del mismo es el fotoperiodo. La existencia de días largos se asocia con el aumento de la actividad gonadal y la aparición del comportamiento reproductivo, mientras que la llegada de los días cortos viene ligada a la supresión de la actividad sexual.

La respuesta gonadal a un determinado fotoperiodo va a depender no solo de la duración de éste, sino también de las características de aquel al que haya sido expuesto previamente, ya que para un correcto desarrollo del ciclo reproductivo se requiere alternar períodos de fotoperiodo largo y otros de fotoperiodo corto [9].

Por lo general los hurones destinados a su venta como mascotas son castrados a edades tempranas. Esta práctica es habitual, debido a que en la naturaleza estos animales presentan un anestro estacional fisiológico, el cual no aparece cuando se mantienen en criaderos y hogares, en los que la cantidad de horas de luz difiere mucho de las que se dan en condiciones naturales. La ausencia de este anestro fisiológico tiene consecuencias en el comportamiento y la salud de los animales. En el caso del macho, se estimula una

secreción continua de testosterona, que acentúa el olor a almizcle (característico de la especie) y además se altera su comportamiento, dando lugar a problemas de marcaje (orina en muchos rincones de la casa) y aumentando su agresividad. El caso de la hembra es mucho más grave, ya que el hurón es una especie de ovulación inducida, de modo que si no son cubiertas, las hembras pueden permanecer en estro durante mucho tiempo, y los altos niveles de estrógenos pueden terminar desencadenando una anemia aplásica debido a la toxicidad de los estrógenos hacia la médula ósea.

A continuación se detallarán algunas características importantes a tener en cuenta en machos y hembras.

### 1.1 MACHO

El pene se sitúa en el abdomen posterior y consta de un hueso peneano prominente y curvado dorsalmente en su extremo. Los testículos permanecen atrofiados en la porción caudoventral del abdomen, y solo en la época reproductiva descenderán al escroto, situado caudal al pene. Carecen de vesículas seminales o glándulas bulbouretrales y únicamente poseen una próstata de pequeño tamaño localizada alrededor de la uretra, en su extremo inmediatamente anterior a la vejiga [7].

En el macho, la estación reproductiva se inicia en marzo con el fotoperiodo positivo y finaliza alrededor del mes de agosto. Este periodo de actividad sexual se inicia ligeramente antes que en la hembra, en lo que se cree que es una adaptación funcional para permitir una adecuada maduración espermática. El inicio de la estación reproductiva viene marcado por una serie de cambios. Se produce un aumento de peso, así como del tamaño de los testículos, los cuales descienden del abdomen al escroto. Asimismo aumenta la producción espermática y se elevan los niveles de testosterona, lo cual conduce a la manifestación de cambios comportamentales como el marcaje (orina frecuentemente) y la búsqueda de la hembra (mediante el olfato).



**Imágenes 3 y 4:** Zona genital del macho. Los testículos se localizan justo debajo del ano y caudales al pene. El hueso peneano se dirige dorsalmente y se curva en su extremo. Dr. O'Meara BVSc (Hon). *Ferret sexing*.

## 1.2 HEMBRA

El aparato reproductor de la hembra es similar al del resto de carnívoros:

- Dos ovarios de pequeño tamaño, localizados en el extremo craneal de los cuernos uterinos
- Útero bicorne. El oviducto es muy corto, casi inexistente. Los cuernos miden aproximadamente 5 cm de longitud, con una pared muy fina en las hembras que no han tenido ninguna camada y más engrosada cuantas más camadas hayan tenido [8]
- Vagina
- Vulva
- Mamas: De tres a cinco pares (Normalmente son 4 pares)

La hurona es considerada una hembra poliéstrica estacional, es decir, puede presentar varios períodos de celo durante una misma estación reproductiva, que en su caso se inicia en el mes de marzo y termina en el mes de agosto.

La manipulación del fotoperiodo en hembras jóvenes inmaduras puede sincronizar y acelerar la aparición de la pubertad. La aplicación de un fotoperiodo largo (16 horas de luz y 8 horas de oscuridad) provoca un incremento de la secreción de LH y prolactina [10], pudiendo conseguir artificialmente que una hembra alcance su madurez reproductiva más rápidamente de lo que lo haría en condiciones naturales [11].

El mismo método se puede utilizar para inducir o inhibir la actividad reproductiva de forma artificial, consiguiéndose la aparición del ciclo estral tres semanas después del inicio de la estimulación con un fotoperiodo largo, y la inhibición del mismo tras un mismo periodo de tiempo con fotoperiodo corto [10].

En situación de anestro los ovarios tienen un tamaño reducido, carecen de folículos de Graaf y los niveles de progesterona y estrógenos son irrelevantres.

Según se inicia la actividad reproductiva, la secreción de melatonina decrece y se activa el eje Hipotálamo-hipófisis-gonadal, iniciándose el desarrollo de folículos, y aumentando así la concentración de estrógenos circulantes, que provocan la sintomatología propia del celo [12]:

- Aumento del tamaño de la vulva hasta 50 veces su talla normal, alcanzando un máximo a las 3 semanas del comienzo del celo
- Coloración rojiza de la vulva
- Fuerte olor corporal

- Descargas vaginales (humedecen las patas posteriores)
- Inquietud
- Inapetencia
- Irritabilidad



**Imágenes 5 y 6:** Zona genital de la hembra. En situación de anestro la vulva es apenas visible como una pequeña apertura situada debajo del ano. En época de celo, la vulva aumenta hasta 50 veces su tamaño. Dr. O'Meara BVSc (Hon). *Ferret sexing.*

Este estado puede permanecer durante toda la época reproductiva, suponiendo un grave riesgo para la hembra. Para que esta etapa termine debe ocurrir una de las posibilidades siguientes:

- Que finalice la estación reproductiva mediante la llegada de un fotoperíodo negativo, bien natural o artificialmente. Cuando esto ocurre los folículos involucionan y disminuye el nivel de estrógenos circulantes.
- Que la hembra ovule. Esto sólo ocurrirá tras la copula, o tras una inducción hormonal de forma artificial (con hCG o GnRH) [12,13].

De este modo, el número de estros de una hurona vendrá determinado por la duración de la estación reproductiva y por la duración del propio celo.

A continuación se adjunta un cuadro resumen de las principales características reproductivas de la especie:

**Tabla 1:** Características reproductivas del hurón

<b>MADUREZ SEXUAL</b>	En la primavera siguiente a su nacimiento (entre los 6 y los 12 meses, es muy variable)
<b>ÉPOCA DE APAREAMIENTO</b>	Regulada por el fotoperiodo. Aproximadamente a las 16 horas de luz. Acaba cuando el fotoperiodo se reduce en un 30-40%
<b>DURACIÓN DEL CELO</b>	Solo cesa cuando hay cubrición
<b>OVULACIÓN</b>	Inducida por la cópula. Por lo general 30 horas tras la cubrición
<b>GESTACIÓN</b>	38-44 días
<b>DIAPAUSA EMBRIONARIA</b>	No
<b>CAMADAS POR AÑO</b>	2 en condiciones normales. Hasta 5 controlando el fotoperiodo
<b>1ER CELO POSTPARTO</b>	1-2 semanas tras el destete si se mantiene el fotoperiodo adecuado
<b>DESTETE</b>	6-8 semanas
<b>PROMEDIO DE CACHORROS</b>	6-9 (cada uno entre 5 y 15 gramos)
<b>PSEUDOGESTACIÓN</b>	42 días

## **2. ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS ADRENALES**

Las glándulas adrenales del hurón se encuentran embebidas en el tejido graso adyacente a los bordes craneo mediales de los riñones derecho e izquierdo, pero su posición exacta varía de unos animales a otros [14].

La glándula adrenal izquierda suele situarse cerca del lado izquierdo de la aorta abdominal, caudal al origen de la arteria mesentérica superior y craneal a la arteria renal izquierda, junto al tercio superior del riñón izquierdo. Su forma es oval, mide unos 6-8 mm de largo y por su superficie ventral pasa la vena suprarrenal izquierda, que la atraviesa para desembocar en la vena cava caudal [14].

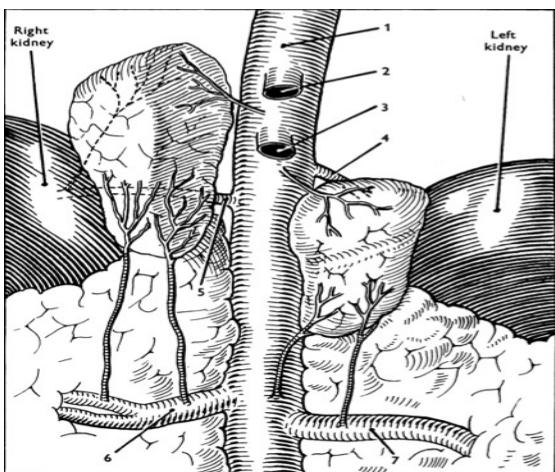
La glándula derecha suele localizarse más craneal que la izquierda, cerca del lado derecho de la aorta, a nivel del origen de la arteria mesentérica craneal. Se encuentra, además, íntimamente relacionada con la vena cava caudal en su porción ventral, de modo que se solapa con la porción medial de la glándula e incluso en ocasiones se superpone a la misma. La glándula derecha suele ser más alargada que la izquierda, midiendo de 8 a 11mm de longitud; su polo craneal suele ser de mayor tamaño que el caudal y su superficie ventral, en contacto con la vena cava, es aplanada o ligeramente cóncava. La vena suprarrenal derecha la atraviesa por su superficie dorsal o ventral [14].

El patrón de aporte sanguíneo a las glándulas adrenales presenta ligeras variaciones entre individuos.

La glándula adrenal izquierda recibe sangre de dos, tres, o cuatro vasos principales, los cuales se dividen en ramas menores conforme van abordando la glándula. Estos vasos proceden de la arteria renal izquierda, de

la arteria suprarrenal izquierda, o son ramas directas de la aorta [14].

La glándula adrenal derecha recibe sangre de tres, cuatro o cinco vasos procedentes de la arteria renal derecha, la suprarrenal derecha o directamente de la aorta, al igual que ocurre en la adrenal izquierda [14].



**Imagen 7:** Disposición anatómica de las glándulas adrenales y sus vasos sanguíneos. La vena cava posterior, que se superpone con el lado medial de la glándula adrenal derecha, ha sido suprimida. (1, aorta; 2, tronco celiaco; 3, arteria mesentérica craneal; 4, arteria suprarrenal izquierda; 5, arteria suprarrenal derecha; 6, arteria renal derecha; 7, arteria renal izquierda). R.L. Holmes (1960). *The adrenal gland of the ferret (Mustela putorius)*

La corteza adrenal está constituida por las tres zonas básicas comunes en la mayoría de los mamíferos (glomerular, fascicular y reticular) junto con otras dos capas: intermedia (entre la glomerular y la fascicular) y yuxtaglomerular (entre la reticular y la médula) [14].

### **3. ENFERMEDAD DE LA GLÁNDULA ADRENAL**

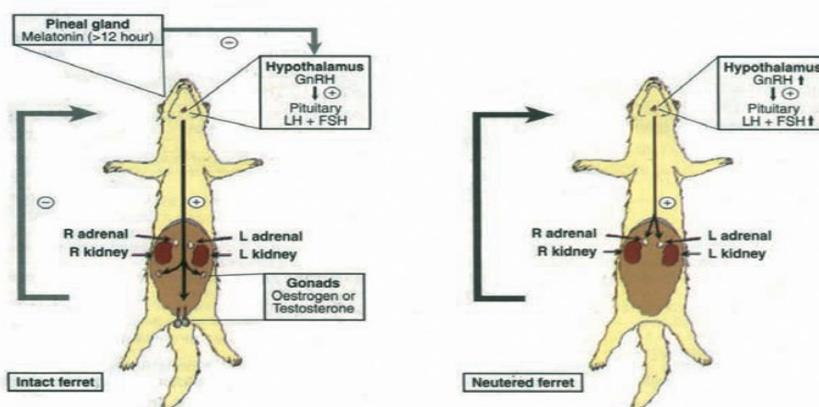
La enfermedad de la glándula adrenal (EGA) fue descrita por primera vez en 1987 [15] y en la actualidad es uno de los trastornos más frecuentes y graves en los hurones. Se trata de un síndrome relativamente único en el hurón, aunque de forma infrecuente se observan síndromes similares en otras especies. Esto es debido a que las células hiperplásicas o neoplásicas de las capas reticular y fascicular de la corteza adrenal elaboran esteroides sexuales en lugar de cortisol, lo que resulta en un conjunto único de signos clínicos. Los hurones enfermos de EGA pueden progresar de manera diferente, y sin tratamiento tienen una esperanza máxima de vida de tres años [16].

#### **3.1 ETIOLOGÍA**

Existen diversas teorías que tratan de explicar las causas de la enfermedad de la glándula adrenal y la alta incidencia de tumores adrenales en los hurones. Las más respaldadas en la actualidad son la esterilización en edades tempranas y la genética. De hecho se cree que es la combinación de estos dos factores lo que ha hecho que en los últimos años se haya producido un incremento en la incidencia de la enfermedad en los hurones domésticos de todo el mundo [17,18], al haberse comercializado muchos hurones procedentes de los mismos grandes criaderos, en los cuales hay muy poca variabilidad genética y que además han sido esterilizados a edades tempranas (menos de 6 semanas). También se cree que el hecho de que los hurones

vivan en casas, donde el fotoperiodo se ve totalmente alterado, contribuye al desarrollo de la enfermedad.

En los últimos años se ha sugerido que la castración temprana fuerza a las células productoras de esteroides sexuales de la corteza adrenal a cubrir el vacío dejado por las gónadas eliminadas. La eliminación de las gónadas interrumpe el mecanismo de feedback negativo que regula la liberación de GnRH por parte del hipotálamo y la subsecuente liberación de LH en la adenohipófisis. Tanto los hurones con EGA como los sanos tienen receptores de LH en la glándula adrenal [19]. De este modo, la LH, en ausencia de las gónadas, convierte a la glándula adrenal en su órgano diana, estimulando la producción de hormonas sexuales en la capa reticular de la corteza adrenal. En esta capa existe una pequeña fracción de células capaces de producir esteroides sexuales. En la embriogénesis temprana éstas células se forman en la cresta urogenital junto con las gónadas y en condiciones fisiológicas sintetizan una pequeña cantidad de esteroides. Sin embargo, una sobreestimulación por parte de la LH puede dar lugar a un proceso hiperplásico o neoplásico, con un aumento considerable en la cantidad de esteroides producidos [16].



**Imagen 8:** Esquema de la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas en un hurón entero y las consecuencias de la castración temprana en esa regulación, debido a la eliminación del feedback negativo. BSAVA. *Manual of Rodents and Ferrets*, (editado por Emma Keeble y Anna Meredith).

Por otro lado, en un estudio realizado con hurones enteros y castrados de entre 5 y 8 meses de edad, se observó que la gonadectomía no tenía efecto a corto plazo en los niveles de ARNm de GnRH en el hipotálamo de los hurones castrados, lo que sugería que, o bien la expresión de GnRH se ve incrementada en una fase posterior a la transcripción, o bien los niveles de LH en hurones castrados son independientes de la liberación de GnRH [20]. Sin embargo, en este estudio, la medición de los niveles de ARNm de GnRH se midieron únicamente 4 semanas después de la gonadectomía, mientras que los primeros signos de EGA suele aparecer años después, de modo que un estudio a largo plazo podría demostrar un aumento de la expresión de GnRH. Además se ha observado que la estimulación con GnRH produce un aumento del nivel de esteroides sexuales en sangre en hurones castrados con EGA, pero no en hurones castrados sanos [19]. La frecuencia de los pulsos de LH, así como sus niveles séricos, están aumentados en los hurones castrados,

lo cual se explica por la ausencia del mecanismo de feedback negativo de las gónadas. Esta elevación de los niveles de LH podría conducir a una activación de las células con receptor LH activo en la corteza adrenal. Sin embargo estas mediciones se han realizado en hurones enteros y castrados sanos, pero no en hurones con EGA, de modo que no se ha podido observar si en éstos últimos los niveles son considerablemente más altos que en hurones clínicamente sanos [10,20,21].

En hurones con EGA que tienen altos niveles basales de  $17\alpha$ -HPG (hidroxiprogesterona) y androstenediona, estos niveles se veían mucho más aumentados cuando se estimulaba con un análogo de GnRH, para volver a sus niveles basales a los 60-90 minutos, mientras que solo uno de los siete hurones sanos utilizados como control mostró la misma respuesta [19]. Este estudio trabajó con la hipótesis de que el receptor de LH de las células de las glándulas adrenales en hurones sanos no es funcional y, por tanto, es incapaz de responder a la estimulación de GnRH, mientras que en la EGA el receptor se vuelve funcional. Sin embargo esta teoría no ha sido estudiada en experimentos con cultivos tisulares. En otro estudio [22] se mostró una respuesta similar al estimular con hCG en lugar de un agonista de GnRH. El hurón en particular mostraba, además de elevados niveles basales de esteroides, hipercortisolemia y los niveles de cortisol también aumentaban con la estimulación con hCG. Esto podría sugerir que en los casos particulares de hurones con EGA que muestren hipercortisolemia, el cortisol responde a las señales de LH al igual que lo hacen los esteroides.

La relación entre la castración temprana y el desarrollo de la EGA se ve reforzada por diversos experimentos que han mostrado un proceso similar en ratones de laboratorio [23-25]. Al igual que existen receptores de LH en la corteza adrenal de los hurones, en ratones de la línea DBA/2J se ha observado un aumento de la transcripción de ARNm del receptor de LH en ratones gonadectomizados [26]. En estos ratones se pueden observar transformaciones neoplásicas en células de la corteza adrenal, gracias a marcadores genéticos normalmente observados en las gónadas, como GATA-4, un factor de transcripción que activa la esteroidogénesis sexual, y que ha sido observado en tumores adrenales en estos ratones [24-26]. Del mismo modo, se han observado células positivas a GATA-4 en carcinomas adrenales de los hurones, mientras que en hurones sanos este factor no se expresa [27]. Otros marcadores compartidos en las neoplasias adrenales entre hurones y ratones son la inhibina- $\alpha$  y el receptor  $\alpha$  de estrógenos (ER- $\alpha$ ) [26-28]. El citocromo b5, que modula la actividad de la 17,20-lisasa, una enzima esencial para la síntesis de esteroides, no está presente en el tejido adrenal sano, mientras que sí lo está en neoplasias adrenales [29].

La existencia de todos estos factores cuya expresión está relacionada con el desarrollo de neoplasias adrenales, demuestra que también existe un componente genético en la enfermedad, y con el genoma del hurón completo hoy por hoy, podría ser posible la identificación de marcadores genéticos que se relacionen con la susceptibilidad al desarrollo de la EGA.

### 3.2 SIGNOS CLÍNICOS

Los signos clínicos de la EGA son la manifestación de una elevada concentración de hormonas sexuales en la sangre.

En muchos casos, la única razón por la que acuden al veterinario es una alopecia, que puede localizarse en cualquier lugar del cuerpo, pero que frecuentemente se inicia en la cola o la región lumbosacra, para posteriormente progresar hacia el dorso y los laterales, y más tarde al vientre, siempre de forma simétrica. El 60-90% de los casos de enfermedad de la glándula adrenal presentan alopecia [30]. Muchas veces ésta alopecia se presenta de manera estacional, lo cual concuerda con la teoría de que el fotoperiodo es un factor fuertemente implicado en la enfermedad. De este modo, un hurón puede sufrir varios episodios de alopecia antes de que se produzca la pérdida de pelo de forma permanente [30,31]. La razón de esta alopecia es el efecto catabólico producido por los estrógenos sobre los folículos pilosos.

La alopecia más frecuente es la sistémica, seguida de la alopecia solo en la cola (21%), alopecia en la mitad caudal del cuerpo (18%), alopecia solo en el área dorsal (3%) y alopecia solo en la mitad craneal del cuerpo (2%) [32].

La histología de las biopsias de piel concuerda con una alopecia endocrina inespecífica, con hiperqueratosis ortoqueratótica, queratosis folicular y adelgazamiento epidermal [33-36].



**Imagen 9:** Alopecia en la cola, característica de los estadios iniciales de la EGA. Emmanuel Risi (2012). VIRBAC.

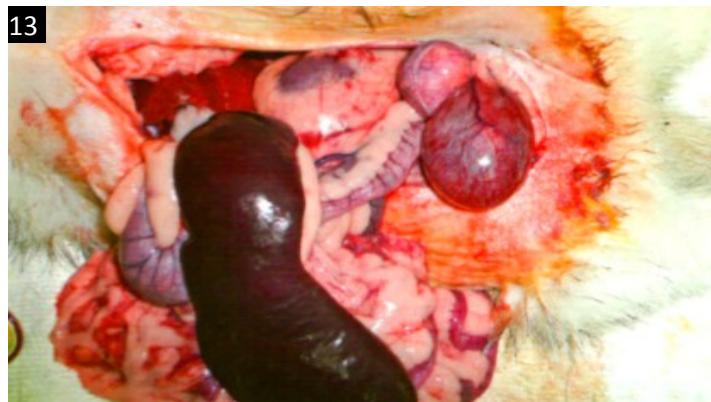
**Imagen 10:** Alopecia marcada con eritema en la base de la cola. Jerry Murray, DVM (2012)

**Imagen 11:** Alopecia sistémica en un caso avanzado de neoplasia adrenocortical. Dr Peter Fisher.

El prurito es otro de los signos clínicos que aparecen con frecuencia, entre un 10 y un 40%, casi siempre acompañando a la alopecia, y rara vez aparece como signo único. Algunas veces se producen excoriaciones inducidas por el propio hurón al rascarse, y puede no responder a antihistamínicos y corticoides [31,32].

Junto con los signos dermatológicos, en las hembras aparece hipertrofia vulvar, en ocasiones acompañada de descarga. Debido a que este signo clínico suele llamar más la atención de los propietarios, es posible que exista una representación excesiva de las hembras en la enfermedad, lo que ha podido llevar a error al considerar que las hembras se ven afectadas con mayor frecuencia, teoría que no ha podido ser demostrada [31]. Es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial de la hipertrofia vulvar, considerando la posibilidad de que se trate de un estro fisiológico, o un síndrome de remanente ovárico en caso de que la hembra esté castrada.

En los machos se produce con frecuencia prostatomegalia, a veces acompañada de quistes periuretrales, secundaria a los altos niveles de esteroides sexuales circulantes [37]. Esto da lugar a una metaplasia escamosa, que termina produciendo una obstrucción urinaria, la cual puede cursar con disuria, estranguria o anuria. Un diagnóstico diferencial de la estranguria en el hurón macho debe incluir cálculos (los cuales se suelen localizar en la vejiga y rara vez causan obstrucción) e infección del tracto urinario (muy poco frecuente en hurones) [37]. En ocasiones también cursa con anomalías en la defecación, bien por la prostatomegalia o bien por defecación involuntaria en episodios de estranguria [38].

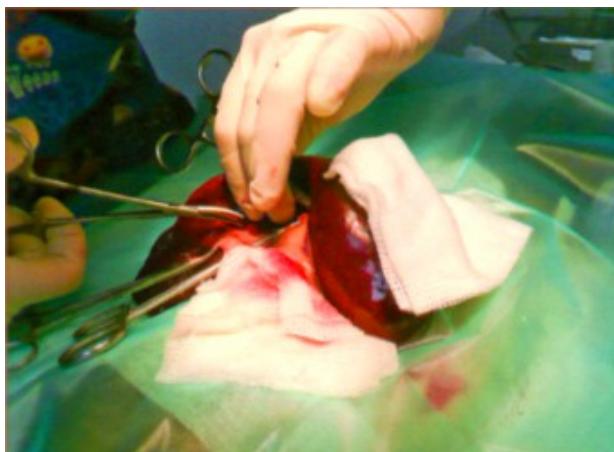


**Imagen 12:** Marcada Hipertrofia vulvar en una hembra con enfermedad de la glándula adrenal. *Barb Carlson (2014). Symptoms of adrenal disease.*

**Imagen 13:** Necropsia de un hurón con quistes prostáticos. Se puede observar la presencia de un quiste localizado dorsal a la vejiga de la orina. *Valls X. y Vergués J. (2012). Casos clínicos de animales exóticos.*

Otros signos clínicos, observados con menos frecuencia, incluyen hiperplasia mamaria, letargo, anorexia, atrofia muscular con debilidad del tercio posterior, distensión abdominal, poliuria, polidipsia, fuerte olor, agresividad en machos y presencia de comportamiento sexual en hurones castrados. La agresividad en los machos se ha asociado a carcinoma adrenocortical [30].

En muchos casos la EGA viene acompañada de enfermedades concurrentes, destacando el insulinoma, que se da con mucha frecuencia, y en menor medida enfermedad cardiaca, tumores dérmicos, linfoma, enfermedad hepática y esplenomegalia [32].



**Imagen 14:** Intervención quirúrgica de un hurón con marcada esplenomegalia. Valls X. y Vergués J. (2012). *Casos clínicos de animales exóticos*.

### 3.3 DIAGNÓSTICO

Los signos clínicos explicados con anterioridad deben hacernos sospechar de EGA: alopecia bilateral simétrica que se inicia en la base de la cola, hipertrofia vulvar, prostatomegalia..., más aun si el animal fue castrado a edad temprana.

Siempre que se sospeche de EGA se deberá realizar una exploración del abdomen del animal. Cuando las glándulas adrenales están aumentadas de tamaño, en ocasiones pueden ser palpadas como una pequeña masa craneo-medial al polo craneal del riñón. En el 35% de los animales enfermos de EGA se pueden palpar las adrenales en la exploración abdominal [31]. La adrenal derecha puede resultar difícil de localizar, debido al proceso caudado del hígado, que la recubre. Cabe recordar que cerca de las glándulas adrenales existen algunos linfonodos que podrían llevar a confusión durante la palpación.

Los parámetros hematológicos no suelen estar alterados y por lo general proporcionan poca información. En ocasiones puede aparecer anemia no regenerativa o pancitopenia, pero es algo infrecuente, más propio de casos muy graves debido a la toxicidad producida por el exceso de estrógenos.

El análisis de los niveles sanguíneos de esteroides se suele utilizar en los casos de sospecha de EGA para la confirmación del diagnóstico. Por esta razón es muy frecuente el envío de muestras sanguíneas a

laboratorios especializados para la medición de los niveles de  $17\alpha$ -HPG, androstenediona y estradiol. La elevación de los niveles basales de una o más de estas hormonas puede enfocar el diagnóstico si vienen acompañados de los signos clínicos característicos y una historia clínica de castración temprana [39,40].

Por otro lado, la medición del ratio cortisol-creatinina urinario (RCCU) ha sido utilizado como método diagnóstico junto con un test de supresión de dexametasona a dosis altas, al igual que se realiza para diagnosticar el síndrome de Cushing en perros [41]. Se han detectado elevaciones significativas en el RCCU en hurones con signos clínicos de EGA, algo que no ocurre en hurones sanos castrados [42]. Sin embargo, el RCCU también se encuentra elevado en otras patologías como diabetes, piometra, hipercalcemia y afecciones hepáticas, al igual que ocurre en los perros, además de que existen estudios que demuestran que durante la época de celo el RCCU también se encuentra elevado en hurones enteros sanos [43]. Esta elevación se explica por una activación del eje hipófisis-corteza adrenal al iniciarse la actividad sexual, la activación de los receptores de LH adrenocorticales o incluso de la influencia de otros esteroides como la testosterona en el metabolismo del cortisol [43]. Por estas razones el RCCU no es muy utilizado en la clínica diaria para el diagnóstico de EGA, y únicamente tiene interés como hallazgo que pueda enfocar el diagnóstico.

En el caso de los machos resulta de gran utilidad realizar una citología prepucial, ya que los hurones machos con signos de EGA suelen tener un porcentaje significativamente mayor de células epiteliales cornificadas. Se considerará válido como enfoque diagnóstico, cuando el porcentaje sea mayor de un 70% y existan signos clínicos relacionados [44]. Se cree que al igual que ocurre con los signos clínicos mencionados con anterioridad, la elevación del porcentaje de células epiteliales cornificadas en la citología prepucial tiene relación con la elevación de los niveles de hormonas esteroideas, siendo la  $17\alpha$ -HPG la hormona con mayor correlación positiva con el porcentaje de células epiteliales cornificadas [44].

La ecografía es una de las pruebas diagnósticas más útiles para la detección de la EGA, pero no deberá utilizarse como prueba única. Cuando los niveles plasmáticos de esteroides sexuales sean altos, la ecografía puede ayudar a confirmar el diagnóstico y a localizar la glándula afectada. Por otro lado, resulta de gran utilidad para detectar otros problemas asociados como insulinoma (frecuentemente asociado a la EGA), prostatomegalia, piometra o tejido ovárico remanente. Sin embargo, debe recordarse que los ultrasonidos únicamente nos permiten establecer el tamaño y morfología de los órganos y no aportan ninguna información acerca de la funcionalidad del tumor. Además, en estadios tempranos de la enfermedad, en los que el aumento de tamaño es pequeño, puede resultar muy complejo detectar este crecimiento mediante ecografía [39].

En el examen ecográfico las glándulas adrenales tienen un aspecto similar a un linfonodo, de modo que, igual que ocurría en la palpación abdominal, pueden ser confundidos.

Para la localización de las glándulas adrenales se deben establecer algunas referencias. Para la adrenal izquierda se utilizan como referencia la arteria mesentérica craneal y el tronco celíaco, ambas ramas de la aorta abdominal, ya que la adrenal izquierda se sitúa lateral a ésta. Por contra, la adrenal derecha resulta más difícil de localizar, al situarse dorsal al lado caudo-medial del proceso caudado del hígado, además de encontrarse íntimamente relacionada con la vena cava caudal. Para localizarla se utilizan como referencia la aorta, la vena porta del hígado y la vena cava caudal. En primer lugar se deben localizar estos tres vasos en el proceso caudado del hígado; la vena porta es la que se localiza más ventral de las tres, y la de diámetro más ancho; la aorta es la más dorsal y tiene pulso. Una vez identificados los tres vasos, la glándula adrenal derecha se localiza a nivel del origen de la vena cava caudal, o inmediatamente craneal a la misma [40].

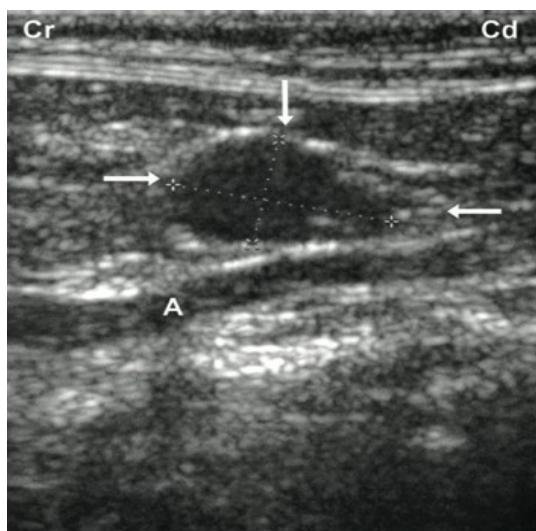
Para la detección de cambios en el tamaño de las glándulas, han sido establecidas algunas medidas de referencia de la longitud y amplitud de las glándulas adrenales en hurones clínicamente sanos:

**Tabla 2.** Medidas de referencia del tamaño de las glándulas adrenales según 3 estudios. Marini R.P. y Fox G.J. (2014). *Biology and diseases of the ferret (3<sup>rd</sup> edition)*

ESTUDIO	POBLACIÓN	Longitud de la adrenal izquierda (mm)	Anchura de la adrenal izquierda (mm)	Longitud de la adrenal derecha (mm)	Anchura de la adrenal derecha (mm)
O'Brien <i>et al.</i> , 1956	20 hurones enteros (6 meses de edad)	7.2 ± 1.8	2.8 ± 0.5	9.7 ± 1.8	2.6 ± 0.4
Neuwirth <i>et al.</i> , 1993	12 Hembras castradas (12-53 meses de edad)	7.4 ± 1.0	2.8 ± 0.4	7.5 ± 1.2	2.8 ± 0.4
Neuwirth <i>et al.</i> , 1993	13 Machos castrados, 1 entero (12-53 meses de edad)	8.6 ± 1.2	3.2 ± 0.6	8.9 ± 1.6	3.0 ± 0.8

Tanto Neuwirth como O' Brien destacan en sus estudios la evidencia de que en los machos las glándulas adrenales son de mayor tamaño que en las hembras, lo cual implica que se deben hacer distinciones a la hora de valorar el tamaño de las mismas en el estudio ecográfico según se trate de un macho o una hembra. Además, el tamaño de la glándula también está correlacionado de forma positiva con el peso del animal [45,46].

Las glándulas afectadas pueden estar alargadas, redondeadas, irregulares o quísticas, aunque lo más común es un aumento del grosor. La glándula contralateral puede estar normal, atrofiada, o aumentada de tamaño [39]. Una adrenal extremadamente larga, puede sugerir la presencia de un carcinoma adrenal [40]. La ecografía permite, además, detectar cambios como el aumento o disminución de la ecogenicidad, heterogenicidad o mineralización. Los cambios ecográficos son más frecuentes en adenomas o adenocarcinomas en los cuales se puede observar aumento de grosor, aspecto redondeado, estructura heterogénea, ecogenicidad aumentada y signos de mineralización; además, en ocasiones los tumores adrenales pueden invadir el hígado, y más raramente formar metástasis en el pulmón. Por contra la hiperplasia generalmente no puede diferenciarse de una glándula normal [46].



**Imagen 15:** Ecografía de la adrenal izquierda de una hembra castrada de 3'5 años con EGA. Schoemaker J. et al. (2013). *Endocrine diseases in ferrets.*

El polo craneal está aumentado de tamaño. La longitud es de 10.4mm y la anchura es de 6.4mm. El diagnóstico histopatológico determinó que se trataba de una hiperplasia adrenocortical [40].

En el caso de que sea la adrenal derecha la glándula afectada, la ecografía puede aportar información acerca de la invasión de la vena cava, lo cual puede ayudar a establecer un pronóstico más adecuado de una posible cirugía.

Como complemento a la ecografía, la TC (tomografía computerizada) puede resultar muy útil para evaluar las glándulas adrenales. En caso de realizarla sería necesario el uso de un medio de contraste intravenoso que permitiese una mejor visualización de la glándula adrenal derecha con respecto a la cava caudal [40].

La radiografía abdominal rara vez aporta datos de interés, a no ser que se trate de una masa muy grande o que la glándula esté mineralizada [40].

### 3.4 TRATAMIENTO

Existen dos modalidades de tratamiento: el médico y el quirúrgico. La elección de uno u otro depende de múltiples factores. Criterios como la edad del animal (en animales viejos es mejor el tratamiento médico), la existencia de enfermedades concurrentes que puedan aumentar el riesgo de la cirugía, la glándula afectada (derecha, izquierda o bilateral) o el grado de invasión (principalmente desde la adrenal derecha a

la vena cava), así como las posibilidades económicas de los propietarios influirán en gran medida en la elección del tratamiento.

Se debe tener en cuenta que el tratamiento quirúrgico puede ser curativo, mientras que el médico será siempre paliativo. Sin embargo, en la actualidad la disponibilidad de análogos de la GnRH está haciendo que la cirugía pierda popularidad [39].

### **3.4.1 Tratamiento quirúrgico: Adrenalectomía**

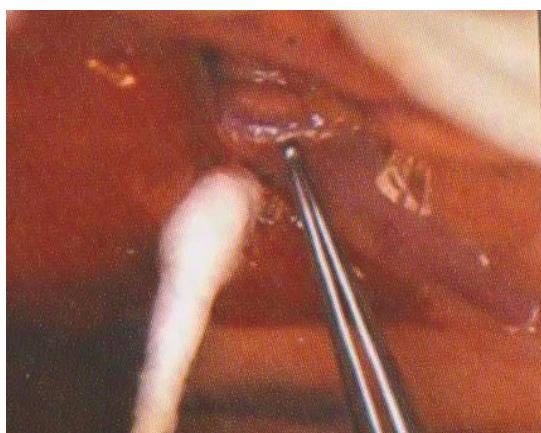
Antes de la cirugía el hurón deberá ayunar durante 3 o 4 horas y, deberá realizarse un control de la glucemia para descartar la presencia de insulinoma [39].

La incisión abdominal, a lo largo de la línea alba, deberá ser lo suficientemente grande para permitir la exploración de otros órganos como el páncreas, hígado, intestino, próstata y los linfonodos mesentéricos. Independientemente de la cirugía que se vaya a llevar a cabo, las dos adrenales deberán ser exploradas.

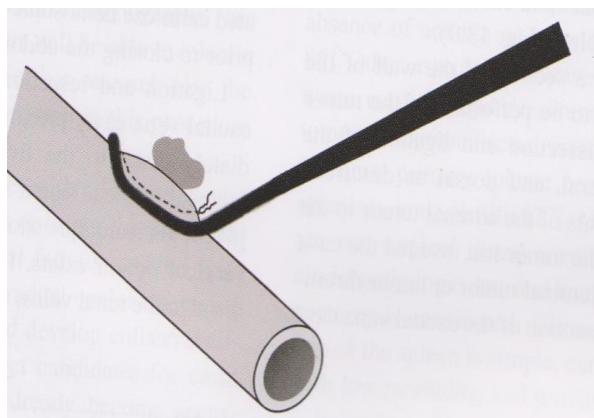
La adrenalectomía izquierda resulta relativamente sencilla de llevar a cabo, incluso aunque el tamaño de la glándula sea muy grande. En primer lugar se la debe separar del tejido adiposo y se deben ligar las venas adheridas a la glándula [38]. Como en otros mamíferos, la vena suprarrenal izquierda, que irriga la adrenal izquierda, desemboca en la vena cava caudal; sin embargo, en ocasiones lo hace directamente en la vena renal izquierda. De este modo, un tumor en la glándula adrenal izquierda puede invadir la vena suprarrenal y llegar a la vena renal izquierda. Esto requiere, además de la extracción de la glándula, una eliminación muy cuidadosa del tumor vascular, y en ocasiones incluso la nefrectomía del riñón izquierdo. Si provocamos una lesión en la vena renal izquierda, o bien ligamos el vaso por accidente, se pueden producir graves lesiones en el riñón izquierdo que conducen del mismo modo a la nefrectomía [30].

El acceso a la glándula derecha, como se ha comentado con anterioridad, resulta mucho más complejo debido a su situación anatómica. Para acceder a ella con mayor facilidad se debe cortar el ligamento hepatorrenal. Este ligamento conecta el lóbulo caudado del hígado con el polo craneal del riñón derecho y su disección permite una mejor visualización del abdomen craneal derecho, en el que se localiza la adrenal derecha. Al igual que en la izquierda, se debe diseccionar el tejido adiposo para poder localizar correctamente la glándula y sus vasos. La vena suprarrenal discurre dorsal o ventralmente a la glándula, desde lateral hacia medial; por esta razón se deben realizar dos ligaduras, una lateral a la glándula y otra medial, entre la glándula y la vena cava [30]. Del mismo modo, los pequeños vasos restantes deben ser ligados o bien cauterizados. La disección debe comenzar en los planos lateral y dorsal, para continuar por craneal y caudal, dejando en último lugar el plano medial, en la zona más cercana a la vena cava. Esto permite una mejor visualización de las adherencias de la glándula a la vena cava y facilita la localización de la arteria y vena renal, para asegurar su integridad durante la intervención [30]. Si se observa que el tumor invade parte de la pared de la vena cava, pero no se observa ningún trombo o tumor intraluminal, es

posible una resección parcial de la pared del vaso, mediante un clampaje con pinza pediátrica de Satinsky, que se coloca paralela al eje longitudinal del vaso, permitiendo así el mantenimiento del riego sanguíneo, y al mismo tiempo la resección de la parte afectada de la pared del vaso sin hemorragias [30]. Si el grado de invasión del tumor es alto y existe riesgo de lesionar la vena cava, la glándula se puede vaciar, dejando la cápsula, lo cual suele ser más seguro que la extracción completa. También se puede colocar un hemoclip entre la vena cava y la glándula, facilitando mucho la extracción. Al tratarse de una cirugía tan delicada, se requiere material de microcirugía así como una lupa quirúrgica. También resulta conveniente el uso de gel hemostático para el control inmediato de posibles hemorragias [39]. Según la habilidad del cirujano, también se puede utilizar la criocirugía [47].



**Imagen 16:** Forceps agarrando el ligamento hepatorrenal, antes de su disección. Marini R.P. y Fox G.J. (2014). *Biology and diseases of the ferret (3<sup>rd</sup> edition)*.



**Imagen 17:** Diagrama del adecuado uso de las pinzas de Satinsky para la resección parcial del vaso. Marini R.P. y Fox G.J. (2014). *Biology and diseases of the ferret (3<sup>rd</sup> edition)*.

Incluso aunque no se logre extraer la glándula por completo, la sintomatología mejora mucho. Esto ocurre con frecuencia en la adrenalectomía total derecha, que en muchos casos es una adrenalectomía parcial, ya que casi siempre queda algo de tejido adrenal adherido a la vena cava. Este tejido se puede eliminar con microcirugía, pero esta técnica conlleva sus riesgos. Además, se han realizado estudios en los que se ha detectado un alto porcentaje de hurones (38%) con tejido adrenal ectópico o accesorio [47], normalmente localizado en la grasa perirrenal, a menudo en nódulos encapsulados que suelen contener únicamente tejido cortical. De todos modos, la adrenalectomía bilateral total no es recomendable, debido a que las glándulas adrenales tienen otras muchas funciones fisiológicas.

Tras una adrenalectomía bilateral, cabe la posibilidad de que el paciente desarrolle un hipoadrenocorticismo iatrogénico. Sin embargo esto no ocurre con frecuencia, y los pacientes no suelen necesitar tratamiento con mineralocorticoides [30]. No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual los hurones pueden seguir regulando sus niveles de electrolitos tras una adrenalectomía bilateral, aunque, como se ha comentado con anterioridad, existe un alto porcentaje de hurones con tejido adrenal accesorio, el cual podría mantener estas funciones tras la adrenalectomía.

Se debe tener en cuenta que la producción de gonadotropinas no desaparecerá tras la cirugía, de modo que en caso de que se realice una adrenalectomía unilateral, la glándula que no se extraiga seguirá siendo estimulada y puede terminar desarrollándose la enfermedad en dicha glándula. Por esta razón muchos veterinarios recomiendan el tratamiento hormonal con análogos de la GnRH incluso después de haber realizado la adrenalectomía para prevenir un futuro tumor adrenal en la otra glándula, aunque no existen estudios que demuestren que este tratamiento prolongue la vida del animal. Otros extraen parte de la glándula sana, también como método preventivo, aunque en general esto no es recomendable [39].

Por lo general, la recomendación es realizar una adrenalectomía unilateral cuando solo hay una glándula afectada y una adrenalectomía subtotal (extracción de una glándula y la mitad de la otra) si ambas glándulas están afectadas [39]. Las glándulas extraídas deben enviarse para su estudio histológico.

Tras la extracción del tejido adrenal afectado, la hipertrofia vulvar o prostática empieza a disminuir a los pocos días, y el pelo comienza a crecer de nuevo a los 3 meses del tratamiento. El pronóstico es bueno si se ha conseguido extraer todo el tejido afectado, debido al bajo poder metastásico de estos tumores [48].

### **3.4.2 Tratamiento médico**

Como se ha comentado con anterioridad, el tratamiento médico es únicamente paliativo y de por vida. Además únicamente tiene efecto sobre los signos clínicos y no ha sido demostrado que sea capaz de frenar el crecimiento del tumor [51]. Su función consiste en interferir en los efectos producidos por las hormonas liberadas por el tumor. Aunque los signos clínicos mejoran mucho y se consigue un gran aumento de la calidad de vida, sigue existiendo la posibilidad de que el tumor invada tejidos cercanos durante el tratamiento.

Este tratamiento está especialmente indicado en hurones viejos, en los que los riesgos quirúrgicos puedan ser mayores y que no se vayan a beneficiar especialmente del aumento de la esperanza de vida tras la adrenalectomía, o hurones en los que el tumor no pueda extirparse.

Los fármacos más efectivos en el tratamiento de la EGA son los agonistas de la GnRH, y por tanto son los más utilizados en la actualidad. Otros fármacos utilizados con menos éxito son la melatonina, el mitotano y el trilostano.

#### **3.4.2.1 Agonistas de la GnRH.**

Estos compuestos actúan como inhibidores competitivos de la GnRH, uniéndose a sus receptores en la hipófisis con mayor afinidad y durante más tiempo incluso que la propia GnRH. De este modo, en un principio, al unirse al receptor, los análogos de la GnRH estimulan la liberación masiva de LH y FSH, pero

una vez se han agotado estas hormonas, el fármaco seguirá unido al receptor, impidiendo la acción de la GnRH endógena.

El tratamiento tarda unas dos semanas en hacer efecto [49], de modo que durante estas dos semanas los signos clínicos empeorarán (agresividad, olor, etc) debido a la liberación masiva inicial de gonadotropinas. Es importante saber interpretar correctamente la respuesta al tratamiento, ya que en muchos casos los propietarios ven el aumento de actividad inicial como una mejora del problema [50].

El agonista utilizado mayoritariamente durante los últimos años es el acetato de leuprolida (Lupron®, Gineocrin® o Procin®). Se administran dosis de 100-150µg/kg vía intramuscular [39]. Existen varias formulaciones depot de liberación continuada: de 30 días, de 3 meses o de 4 meses, aunque esta última no parece ser efectiva durante tanto tiempo. Para su administración siempre se deberán utilizar guantes, ya que el fármaco se puede absorber por vía percutánea [39]. Está comprobado que se trata de un producto bastante seguro y que no suele producir efectos adversos. Puede conservarse congelado, a poder ser a temperaturas menores de 4ºC para evitar la posible cristalización y pérdida de propiedades del fármaco [50]. Los signos clínicos disminuyen notablemente a las 2 semanas de la administración, con reducción de la hipertrofia prostática y vulvar, disminución de la agresividad y olor, prurito, etc. El pelo comienza a crecer a las 4 semanas y a las 8 semanas suele recuperar su aspecto normal, aunque en algunos hurones nunca se recupera totalmente. También se ha demostrado una disminución significativa de los niveles plasmáticos de hormonas sexuales [50].

Por otro lado, en los últimos años se ha popularizado mucho el uso de Acetato de Deslorelin como agonista de la GnRH (Suprelorin®, Ovuplant®). En un principio este fármaco se desarrolló para su uso en la castración química en perros. Sin embargo se ha popularizado mucho su uso para el tratamiento de la EGA debido a su facilidad de colocación (se coloca como un implante subcutáneo), su menor coste en comparación con las inyecciones de leuprolida y su mayor efectividad y duración según estudios recientes [22, 51].

El coste de un implante de deslorelin cada 1'5-2 años y las inyecciones de leuprolida cada mes es similar, sin embargo la comodidad para el propietario es mucho mayor si solo tiene que visitar al veterinario cada año y medio para poner el implante, y sobre todo es mucho más cómodo para el animal, evitándole así las molestias y el estrés de tener que ponerle una inyección cada 30 días [39]. Los efectos adversos estudiados han sido mínimos, como ligero enrojecimiento y tumefacción de la zona, así como incomodidad del hurón [52] o rechazo del implante de deslorelin [53].

Al igual que con las inyecciones de leuprolida, a los pocos días del inicio del tratamiento el hurón se

muestra más activo y a las 2-3 semanas los signos clínicos se reducen notablemente [51].

Los implantes de 3 mg eliminan los signos clínicos durante una media de 13 meses (8-20 meses), mientras que los de 4'7 mg los eliminan durante unos 2 años, y los de 9'4 mg lo hacen durante 4 años [39].



**Imágenes 18 y 19:** Inyección subcutánea del implante de acetato de deslorelin. Emmanuel Risi (2012). VIRBAC.

Los niveles plasmáticos de las hormonas sexuales disminuyen con el tratamiento, pero vuelven a aumentar una vez termina la vida activa de los implantes. En los animales en los que se ha realizado una adrenalectomía con anterioridad, los efectos son más duraderos [51].

En la actualidad se está popularizando el uso de los análogos de la GnRH ya no solo como tratamiento de la enfermedad, sino también como tratamiento preventivo de la EGA y como alternativa a la castración quirúrgica, ya que provoca la supresión del celo y la reducción del característico olor almizclado [22, 54].



**Imágenes 20 y 21:**

Presentaciones comerciales de los principales análogos de la GnRH: Acetato de leuprolida (Lupron®) y acetato de deslorelin (Suprelorin®). The center for fertility and gynecology (2012) IVF Long protocol y Virbac.dk

En hurones sanos castrados a edades tempranas el tratamiento con análogos de la GnRH se puede utilizar como tratamiento médico preventivo, aunque no existen estudios suficientes que demuestren su efectividad.

### 3.4.2.2 Melatonina

La Melatonina es una hormona producida con la glándula pineal, cuyos niveles plasmáticos siguen el ciclo circadiano, aumentando en el periodo nocturno y disminuyendo en el diurno. Por tanto, estos niveles se

encuentran más aumentados durante el invierno, al haber más horas de oscuridad. Esta época coincide con el anestro estacional del hurón, ya que la época reproductiva del mismo es en los meses de primavera y verano, en los cuales aumentan los pulsos de liberación de LH, que pueden empeorar los signos clínicos de la enfermedad [55]. Con la administración de melatonina se consigue suprimir estas señales hormonales, disminuyendo los signos clínicos. No se conoce el mecanismo de acción exacto, pero se cree que está relacionado con la regulación de la secreción de GnRH y prolactina por parte de la hipófisis [30].

El tratamiento tiene cierta popularidad debido a su fácil administración (se trata de implantes subcutáneos) y a que suprime temporalmente los signos clínicos, especialmente la alopecia. Sin embargo, no afecta a los niveles plasmáticos de hormonas sexuales, ni al desarrollo del tumor. Además, entre los 8 y los 12 meses los signos clínicos vuelven a aparecer y el animal deja de responder al fármaco [56].

#### **3.4.2.3 Mitotano**

El Mitotano es utilizado para el tratamiento del hiperadrenocorticismo hipofisario en perros. Se trata de un fármaco citotóxico específico de las células adrenocorticales, que provoca necrosis en las zonas fascicular y reticular. En perros puede causar efectos secundarios como vómitos, diarrea, letargia y anorexia. Resulta esencial una correcta dosificación para evitar la necesidad de una terapia permanente de suplemento de mineralocorticoides y glucocorticoides. El uso de Mitotano para el tratamiento de la EGA no ha tenido mucho éxito y actualmente no está recomendado. Además existe un gran riesgo de provocar una severa hipoglucemia en hurones con insulinoma, debido al repentino aumento de glucocorticoides endógenos observado al inicio del tratamiento [57].

#### **3.4.2.4 Trilostano**

También es utilizado en el tratamiento del hiperadrenocorticismo hipofisario en perros. Es un análogo de hormonas esteroides que inhibe competitivamente la enzima 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, dando lugar a una disminución de los niveles circulantes de hormonas esteroides. Aunque teóricamente debería ser efectiva en el tratamiento de la EGA, se ha visto que los hurones en los que se ha utilizado han empeorado o no han mostrado mejoría [40].

#### **3.4.2.5 Otros**

Se han propuesto muchos otros fármacos para el tratamiento de la EGA, aunque aún no han sido estudiados en profundidad. Entre ellos se encuentran la flutamida y bicalutamida, inhibidores competitivos de los andrógenos, que se unen a sus receptores, bloqueándolos. También la finasterida, que reduce los niveles circulantes de estradiol al inhibir la enzima aromatasa, y la goselerina, otro análogo de la GnRH. Sin embargo no se han realizado estudios de la efectividad de estos fármacos en el tratamiento de la EGA [30].

## **CONCLUSIONES / CONCLUSIONS**

La popularización del uso de los análogos de la GnRH podría suponer un gran avance en el control de la enfermedad de la glándula adrenal en los próximos años. A pesar de que no ha podido demostrarse que estos fármacos sean eficaces en el control del crecimiento neoplásico de la glándula, si que han resultado de gran utilidad en el control de los signos clínicos, y han supuesto una gran mejora de la calidad de vida para los animales enfermos. Sin embargo, su principal ventaja podría ser su gran eficacia para la castración química de los animales, siendo incluso más eficaz en el control de los signos y comportamientos característicos de la época reproductiva que la castración quirúrgica. Esto podría suponer la eliminación de uno de los principales factores predisponentes del desarrollo de la enfermedad (la castración quirúrgica), disminuyendo así en gran medida el porcentaje de animales afectados.

The popularization of the use of GnRH analogs could lead to a great advance in the control of the adrenal gland disease in the years to come. Although has not been proven the efficiency of this drugs in the control of the neoplastic grown of the gland, they have been very usefull in the control of clinical signs, and imporving the quality of life of the sick animals. However, the main advantage of this drugs could be its great efficiency in the chemical castration of the animals, beign even more efficient in the control of signs and behaviors inherent to the breeding season than surgical castration. This could suppose the removal of one of the most important predisposing factors of the disease (surgical castration), so the percentage of affected animals would be greatly diminished.

## **VALORACIÓN PERSONAL**

La realización de este trabajo ha supuesto un gran reto para mi. A pesar de haber hecho muchos otros a lo largo de la carrera, tener que realizar un trabajo tan personal y con tanta libertad no resulta sencillo. Siempre he sentido cierta inquietud por los animales exóticos, y el curso pasado decidí realizar las Prácticas Externas Tuteladas en una clínica especializada en hurones. Durante mi periodo de prácticas pude observar un gran número de casos de EGA, y me llamó la atención por la gravedad del problema y su gran frecuencia en hurones domésticos. La realización de este trabajo me ha permitido conocer en profundidad una enfermedad con la cual un veterinario especialista en animales exóticos debe lidiar con frecuencia en la actualidad.

Por otro lado, he podido desarrollar la capacidad de buscar información verídica y fuentes contrastadas acerca de un tema tan concreto y especializado, así como comparar las distintas informaciones y ser capaz de desarrollar un criterio propio a partir de distintas opiniones. Del mismo modo, la práctica ausencia de información en castellano hace de la comprensión del inglés algo obligatorio, potenciando así el dominio de una lengua que hoy por hoy es totalmente necesaria para mantenerse actualizado en el ámbito laboral en general y científico en particular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. King (1990). *The handbook of New Zealand animals*.
2. Wilson D. E., Mittermeier R. A. (2009). *The Handbook of the Mammals of the World, volumen 1, Order Carnivora*.
3. Corbet G. B. y Hill J. E. (1991). *A world list of mammalian species*. 3<sup>rd</sup> Edition.
4. Davison A. et al. (1999). *Hybridization and the phylogenetic relationship between polecats and domestic ferrets in Britain*.
5. Kurose N., Abramov A. V., Masuda R. (2008). *Molecular phylogeny and taxonomy of the genus Mustela (Mustelidae, Carnivora), inferred from mitochondrial DNA sequences: New perspectives on phylogenetic status of the back-striped weasel and American mink*.
6. Molina D., Villalaín D. y Yufera P. (2013). *Reproducción en el hurón*.
7. Susan Brown (2009) *Small Mammal Health Series*.
8. Klingener D. (1972). *Laboratory anatomy of the mink*.
9. J. Herbert et al. (1975). *Light and the pineal gland in the control of the breeding season in the female ferret*.
10. Ryan K.D., Siegel S.F. y Robinson S.L. (1985). *Influence of day length and endocrine status on luteinizing hormone secretion in intact and ovariectomized adult ferrets*.
11. Ryan K.D. y Volk E.A. (1995). *Patterns of melatonin secretion during sexual maturation in female ferrets*.
12. Hammond J., Marshall FHA (1930). *Oestrus and pseudopregnancy in the ferret*.
13. Carroll R.S. et al. (1985). *Coital stimuli controlling luteinizing hormone secretion and ovulation in the female ferret*.
14. R.L. Holmes (1960). *The adrenal gland of the ferret (Mustela putorius)*.
15. Fox J.G. et al. (1987). *Hyperadrenocorticism in a ferret*.
16. Jordi Grifols. *Patologías endocrinas en hurones*
17. Bielinska et al. (2006). *Gonadectomy-induced adrenocortical neoplasia in the domestic ferret (Mustela putorius furo)*
18. Bielinska et al. (2009). *Origin and molecular Pathology of adrenocortical neoplasms*.
19. Schoemaker N.J. et al. (2002). *The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets*.
20. Bakker J, Baum MJ (2000). *Effect of gonadal steroids on pituitary LH secretion and mediobasal hypothalamic GnRH mRNA in ferrets*.
21. Donovan B.T., ter Haar M.B. (1977). *Effects on luteinizing hormone releasing hormone on plasma follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels in the ferret*.
22. Schoemaker N.J. et al (2008). *Luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome in a pet ferret (Mustela putorius furo)*.
23. Fekete E. et al. (1941). *Histological changes following ovariectomy in mice: I. DBA high tumor strain*.
24. Murthy A.S. et al. (1970). *Postcastrational adrenal tumors in two strains of mice: morphlogic, histochemical, and chromatographic studies*.
25. Sharawy M.M. et al. (1980). *Fine structural study of postcastrational adrenocortical carcinomas in female CE-mice*.
26. Bielinska M. et al. (2003). *Mouse strain susceptibility to gonadectomy-induced adrenocortical tumor*

*formation correlates with the expression of GATA-4 and luteinizing hormone receptor.*

27. Peterson R.A. et al. (2004). *Transcription factor GATA-4 is a marker of anaplasia in adrenocortical neoplasms of the domestic ferret (Mustela putorius furo)*
28. Peterson R.A. et al. (2003). *Adrenal cortical carcinomas with myxoid differentiation in the domestic ferret (Mustela putorius furo)*
29. Wagner S. et al. (2008). *Cytochrome b5 expression in gonadectomy-induced adrenocortical neoplasms of the domestic ferret (Mustela putorius furo)*
30. Marini R.P. y Fox G.J. (2014). *Biology and diseases of the ferret (3<sup>rd</sup> edition).*
31. Rosenthal K.L. et al. (1993). *Hyperadrenocorticism associated with adrenocortical tumor or nodular hyperplasia of the adrenal gland in ferrets: 50 cases (1987-1991)*
32. Miwa et al. (2008). *Adrenal diseases in ferrets in Japan.*
33. Paradis M. et al. (1989). *Hyperadrenocorticism in association with adrenocortical carcinoma adenoma in a pet ferret.*
34. Lipman et al. (1993). *Estradiol-17 beta-secreting adrenocortical tumor in a ferret.*
35. Wagner R.A. y Dorn D.P. (1994). *Evaluation of serum estradiol concentrations in alopecic ferrets with adrenal gland tumors.*
36. Rosenthal K.L. (1997). *Adrenal gland disease in ferrets.*
37. Rosenthal K.L., Peterson M.E. (1996). *Stranguria in a castrated male ferret.*
38. Simone-Freilicher E. (2008). *Adrenal gland disease in ferrets.*
39. Perpiñán D. (2014). *Enfermedad adrenal en hurones.*
40. Schoemaker J. et al. (2013). *Endocrine diseases in ferrets.*
41. Feldman E.C., Mark R.E. (1992). *Urine cortisol:creatinine ratio as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs.*
42. Gould W.J. et al. (1995). *Evaluation of urinary cortisol:creatinine ratios for the diagnosis of hyperadrenocorticism associated with adrenal gland tumors in ferrets.*
43. Schoemaker N.J. (2004). *Urinary glucocorticoid excretion in the diagnosis of hyperadrenocorticism in ferrets.*
44. Protain H.J. et al. (2009). *Assessment of cytologic evaluation of preputial epithelial cells as a diagnostic test for detection of adrenocortical disease in castrated ferrets.*
45. O'Brien R.T. et al. (1996). *Ultrasonography of adrenal glands in normal ferrets.*
46. Neuwirth L. et al. (1997). *Adrenal ultrasonography correlated with histopathology in ferrets.*
47. Swiderski J.K. et al. (2008). *Long-term outcome of domestic ferrets treated surgically for hyperadrenocorticism: 130 cases (1995-2004).*
48. Antinoff N., Hahn K. (2004). *Ferret oncology: diseases, diagnostics, and therapeutics.*
49. Wagner R.A. et al. (2009). *The treatment of adrenal cortical disease in ferrets with 4.7-mg deslorelin acetate implants.*
50. Wagner R.A. et al. (2001). *Leuprolide acetate treatment of adrenocortical disease in ferrets.*
51. Wagner R.A. et al. (2005). *Clinical and endocrine responses to treatment to deslorelin acetate implants in ferrets with adrenocortical disease.*
52. Johnson-Delaney C.A. (1999). *Ferret adrenal disease: Alternatives to surgery.*
53. Giner J. Y Martínez C. (2011). *Uso de análogos de la GnRH en hurones domésticos.*

54. Vinke C.M. et al. (2008). *The effects of surgical and chemical castration on intermale aggression, sexual behaviour and play behaviour in the male ferret (Mustela putorius furo)*.
55. Jallageas M. et al. (1994). *Differential photoperiodic control of seasonal variations in pulsatile luteinizing hormone release in long-day (ferret) and short-day (mink) mammals*.
56. Ramer et al. (2006). *Effects of melatonin administration on the clinical course of adrenocortical disease in domestic ferrets*.
57. Quesenberry K.E. y Rosenthal K.L. (2004). *Endocrine diseases (Ferrets , rabbits and rodents: clinical medicine and surgery)*.