

Síndrome de Cushing subclínico en el perro (Mild cushing' s syndrome in dogs)

Castillo, VA*: Hospital Escuela de Veterinaria, U. de Endocrinología - A. Clínica Médica de Pequeños Animales Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires , Av. Chorroarín 280 (1427) Ciudad de Buenos Aires, Argentina. * e-mail: vcastill@fvet.uba.ar | **Wolberg, A**: Hospital Escuela de Veterinaria, U. de Dermatología -A. Clínica Médica de Pequeños Animales Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires , Av. Chorroarín 280 (1427) Ciudad de Buenos Aires, Argentina | **Ghersevich, MC**: Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Católica de Córdoba (pasante en FCV-UBA, U. Endocrinología)

Resumen

El Síndrome de Cushing presenta un cuadro clínico y bioquímico característico en el perro. Sin embargo la enfermedad puede manifestarse de forma oligosintomática o subclínica. Este tipo de presentación puede deberse tanto al tipo de adenoma hipofisario productor de ACTH (de funcionalidad baja o errática), presencia de carcinoma adrenal (secreción por masa celular) o por estar ante un caso incipiente de la enfermedad. En esta situación las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la enfermedad no serán tan claras. En el presente estudio se reportan 12 casos de perros con Síndrome de Cushing. En 8 perros los únicos signos fueron obesidad y piodermias a reiteración. Un macho orquidectomizado refería prostatomegalia persistente, 1 perra ciega súbita y 2 perros manifestaban polidipsia-poliuria con normopeso y ningún

otro signo. Sólo la fosfatasa alcalina presentó elevación en 4/12 casos. La relación Cortisol/creatinina urinaria fue elevada en los 12 casos, estando la ACTH plasmática aumentada en 10/12 perros y disminuída en los restantes. El estudio por imágenes (TAC y RMN) revelan la presencia de adenoma hipofisario en 10/12 casos y tumor adrenal en los 2 restantes. En conclusión, en perros con obesidad asociada con piodermias a reiteración o ceguera súbita, o perros con pd-pu y normopeso y alguna alteración en la bioquímica sanguínea de probable origen por exceso de glucocorticoides, el diagnóstico presuntivo de Síndrome de Cushing debe estar presente, realizándose los estudios confirmatorios pertinentes.

Palabras clave: Síndrome de Cushing en perros | hiperadrenocorticismos | adenoma corticotropo.

Abstract

Canine Cushing's syndrome has many and varied clinical signs. However, the disease can show as middle form in some cases. This is by cause or the corticotroph adenoma can produce low levels of ACTH (but its integrated secretion on 24 hrs is little above of normal) or an early stage of an adrenal carcinoma whom secretion dependent on the cellular tumor mass. Both situation mentioned result in atypical

clinical and biochemical findings. In the present study, 12 dogs with Cushing's disease were evaluated. Eight dogs showed only overweight and recurrent pyoderma. One neutered male referred prostatomegalia. One female showed sudden blindness and other two dogs had only polyuria and polydipsia with normal weight. Biochemistry findings only was relevant in 4 up to 12 cases whom serum alkaline phosphatase was elevated. Neither another biochemical alteration was found

Urinary cortisol/creatinine ratio was elevated in all patients. With respect to plasma ACTH, its values were elevated in 10 up to 12 dogs and decreased in only two animals (both with adrenal carcinomas). Studies performed by scan computer tomography or nuclear magnetic resonance showed pituitary adenoma in 10 up to 12 dogs and adrenal tumor in the other 2 dogs. In summary, dogs with obesity in association to recurrent

pyoderma, prostatomegalia in neutered male, sudden blindness as well as patients with polyuria and polydipsia with normal weight with mild variation in biochemical parameters, mainly on SAP, differential diagnosis of mild hyperadrenocorticism must be taken into account.

Keywords: Cushing's Syndrome in dogs | hyperadrenocorticism | corticotroph adenoma.

Introducción

El Síndrome de Cushing representa el 23% de los casos endocrinológicos atendidos en la Unidad de Endocrinología del Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias-UBA, siendo la segunda enfermedad endócrina luego del hipotiroidismo. Del porcentaje referido el 83 % son pituitarios dependientes, provocados por el adenoma productor de corticotropina (ACTH) o corticotropinoma, denominándose Enfermedad de Cushing (EC) o hiperadrenocorticismo pituitario dependiente (HPD) (Orth, 1995; Orth y Kovacs; 1998, Rijnberk, A., 2002). Otro 16% del SC es causado por adenomas (45%) o carcinomas (55 %) de la glándula adrenal y el 1% restante es causado por la presencia de receptores anómalos en la adrenal, dando origen a la hiperplasia macronodular adrenal (Schoemaker y col, 2002; Lacroix y col; 2004). Esta se caracteriza por la síntesis de cortisol independiente de la regulación de la ACTH (Boscaro y col, 2001; Orth y Kovacs; 1998). El SC presenta manifestaciones clínicas características (Ling y col, 1979; Rijnberk, A., 2002) provocadas por los efectos sistémicos del exceso de cortisol circulante sobre diferentes tejidos y vías metabólicas (Beale y col; 2004; Rijnberk, A., 2002; Ross y Linch; 1982). Los signos clínicos más comunes de observar son la polidipsia-poliuria (Pd-Pu), polifagia (Pf), abdomen abalonado o prominente, aumento de peso, hepatomegalia y signos dermatológicos como el afinamiento de la piel y pérdida de elasticidad y alopecia de grado diverso. El impacto sobre las vías metabólicas de la glucemia y de los lípidos resulta en una intolerancia a la glucosa en ayuno (con glucemia normal) a una franca hiperglucemia y en dislipemias caracterizadas por aumento de los triglicéridos y del colesterol total (Beale y col 2004; Boscaro y col, 2001; Ling y col, 1979).

Si bien lo antedicho se corresponde a la presentación clínica característica del Cushing, se debe tener en cuenta que la enfermedad comienza en forma lenta y progresiva (Lamberts, 2002; Orth y Kovacs, 1998, Ross y Linch, 1982, Sonino y col., 1993) con leves incrementos en la secreción diaria del cortisol. Esto se observa particularmente en los casos de carcinoma adrenal, donde la síntesis de la hormona está en relación directa con la masa tumoral (Coulter, 2005; Orth y Kovacs, 1998; Stratakis, 2003). Por otra parte se ha descrito que los corticotropinomas presentan diferentes comportamientos, tanto en su crecimiento como en su funcionalidad (Dahia y Grossman, 1999; Thapar y col; 1993) pudiendo ser desde hiperfuncionantes a oligofuncionantes y de crecimiento limitado a agresivo (Boscaro y col., 2001; Dahia y Grossman, 1999; Lamolet y col., 2004). En el caso de un corticotropinoma oligofuncionante resultará en una secreción diaria de cortisol levemente aumentada o con períodos de normalidad, ya que la secreción de ACTH no estará mayormente afectada (Reichlin, 1998;). Por lo tanto, es de esperar que si el SC tiene su

origen en un carcinoma adrenal o en un corticotropinoma oligofuncionante la expresión clínica no sea evidente o característica, siendo por lo tanto subclínico.

En el presente trabajo se describen 12 casos de presentación subclínica del SC con el propósito de orientar al clínico general en su reconocimiento y diagnóstico.

Materiales y métodos.

Población de estudio

Se estudiaron 12 perros que fueron referidos a la Unidad de Endocrinología del Hospital Escuela, FCV-UBA. Ocho de estos animales fueron previamente atendidos en la Unidad de Dermatología de la mencionada institución, presentando un cuadro de piodermias superficiales recurrentes a pesar del tratamiento instaurado con cefalexina (30 mg/kg cada 12 horas por 30 días). De los 4 perros restantes, uno fue referido por ceguera súbita de origen central (sospecha de adenoma hipofisario que afecta el quiasma óptico), otro por prostatomegalia persistente pese a la orquidectomía realizada un año atrás y seborrea persistente. Dos perros presentaron como signo Pd-Pu con normopeso sin haber ningún otro signo característico del SC. El común denominador de 10/12 casos fue el sobrepeso, sin llegar a ser obesos.

Estudios hematológicos, urianálisis y bioquímicos de rutina

Como protocolo de investigación del SC y de otras patologías endócrinas con signología similar (ej: hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico con intolerancia a la glucosa y/o diabetes mellitus asintomática) se solicitó Fosfatasa Alcalina (FAL), transaminasas hepáticas (TGP, TGO), perfil lipídico (colesterol total y triglicéridos), glucemia. El estudio se realizó por método enzimático automatizado (Merck autoanalyzer).

El estudio hematológico consistió en el hematocrito (Ht), fórmula absoluta y relativa de glóbulos blancos y recuento de eosinófilos (RAE) en cámara cuantaglóbulos usando el reactivo para eosinófilos (poner nombre) considerándose eosinopenia un recuento <100 E/mm³.

Estudios de bioquímica endócrina

Para diagnosticar SC se indicó en todos los casos Estimulación con ACTH (25 UI por vía endovenosa, midiendo el cortisol basal y a la hora postestimulación y Relación Cortisol/creatinina en orina (RC/Co) según el método descrito por Reijnberk y col (1988) y modificado en la U. de Endocrinología: muestras de 1 ml de orina de cada micción del primer día (descartando la primer orina de ese día) hasta la primera micción del 2º día, juntando todo en el mismo recipiente.

Se considera diagnóstico de SC un valor post ACTH >20 µg/dl y/o una RC/Co >65 . El cortisol plasmático y urinario fue medido por radioinmunoanálisis (RIA), en tanto la creatinina urinaria por el mismo método que el resto de la bioquímica de rutina.

A los 8 perros se les midió la ACTH plasmática (ACTHp), realizando la extracción entre las 12 y 16 horas del día (Orth y col., 1988). La muestra de sangre se recolectó en tubo de plástico refrigerado con anticoagulante EDTA, centrifugada inmediatamente durante 5 minutos y congelada a -20°C hasta su procesamiento por método RIA, midiendo la

molécula completa ACTH 1-39 (Nichols Advantage ACTH Assay, Nichols Institute Diagnostics, Bad Vilbel, Alemania). Se considera HPD una ACTHp ≥ 60 pg/ml con valores elevados de RC/Co y/o estimulación con ACTH hiperrespondiente. Concentraciones de ACTHp < 30 pg/ml (inhibida) o < 5 pg/ml (suprimida) con valores elevados de RC/Co y/o estimulación con ACTH hiperrespondiente son indicativos de hiperfunción adrenal no dependiente de hipófisis (protocolo diagnóstico para SC y su origen seguido en la U. de Endocrinología, Hospital Escuela, FCV-UBA).

No se realiza inhibición con alta dosis con dexametasona por presentar un 25% de falsos negativos (no inhibe habiendo adenoma hipofisario), siendo nuestro hallazgo coincidente con lo reportado por otros centros especializados (Kooistra y col., 1997).

Estudios por imágenes

A 6 perros se les realizó resonancia nuclear magnética (RMN) sin y con contraste con gadolinio con planos coronal, sagital y axial de la región selar y adrenales haciendo cortes cada 2 mm en cabeza y cada 4 mm en abdomen, región correspondiente a las adrenales. Otros 2 perros fueron estudiados por tomografía axial computarizada (TAC) con equipo helicoidal (con y sin contraste con sustancia yodada), con iguales planos y cortes que para RMN. A los restantes animales no les fueron realizados los estudios mencionados por decisión de los propietarios. La visualización de la hipófisis y posterior medición del adenoma hipofisario fue determinada en dos cortes (por RMN o TAC helicoidal): a) coronal considerando la altura desde el piso de la silla turca y b) sagital, considerando la altura desde el punto medio de la hipófisis y el límite de la silla turca. En caso de sobrepasar dicho límite se considera macroadenoma de proyección extraselar.

Resultados

Bioquímica de rutina, hemograma y urianálisis

Las transaminasas estuvieron en su valor de referencia en los 12 casos, en tanto la FAL se halló elevada en 4/12 casos. El colesterol sólo estuvo elevado en 2/12 casos mientras que los triglicéridos no presentaron variación lo mismo que la glucosa.

Tanto el urianálisis como el hemograma no presentaron anormalidades. El RAE estuvo disminuído en 3/12 perros.

Bioquímica endócrina e imágenes

La estimulación con ACTH (Fig. 1) dio hiperrespondiente en 10/12 casos, mientras que RC/Co estaba aumentada en los 12 casos analizados (Fig. 2), confirmando la presencia del SC. La ACTHp se encontró elevada en 10/12 casos e inhibida en los otros 2 perros (Fig. 2). Estos resultados son indicadores de EC en 10 perros y posible neoplasia adrenal en los 2 restantes. La RMN y TAC (Fig. 3) confirman lo anteriormente expuesto, evidenciando el corticotropinoma en los animales con ACTHp elevada y la presencia de tumor adrenal (uno derecho y otro izquierdo) en aquellos con ACTHp inhibida. A estos dos perros se les realizó la adrenalectomía, siendo el diagnóstico histopatológico carcinoma de corteza adrenal que involucra la zona fasciculada y reticular. Clínicamente estos 2 animales presentaron normopeso y Pd-Pu como únicos signos. Referente a los 10 casos con corticotropinoma, el tamaño de éstos fue entre 6 mm y 12 mm (mediana 7,1 mm), siendo por lo tanto

macroadenomas de proyección supraselar. Estos perros con macroadenoma tuvieron como signos en común las piodermias recurrentes y el sobrepeso.

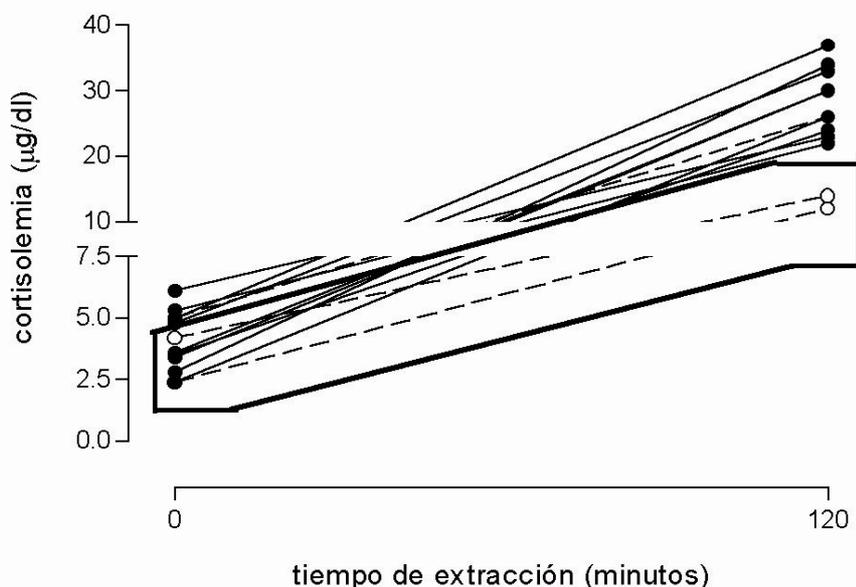
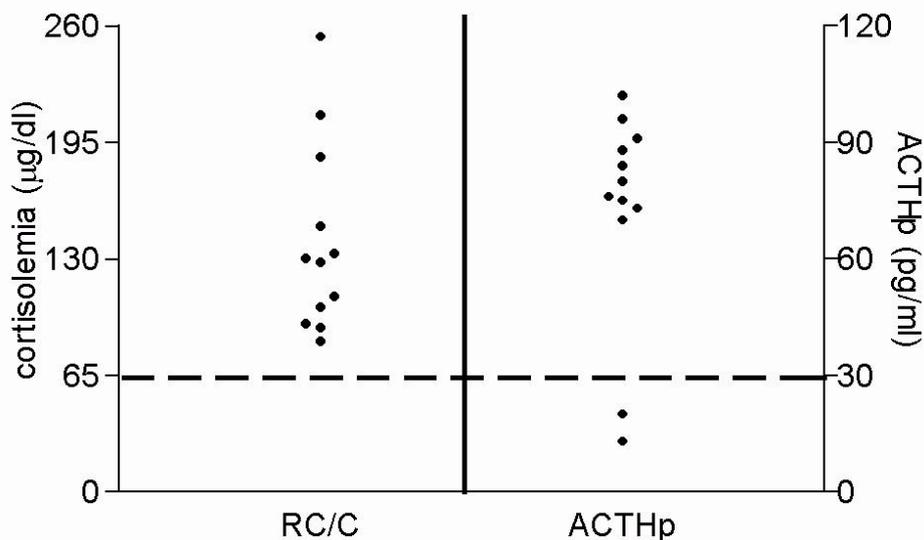


Figura 1. Estimulación con ACTH. En 10 perros hubo hiperrespuesta al estímulo con la ACTH exógena. Dos perros representados por los círculos abiertos tuvieron una respuesta normal al estímulo, diagnosticándose posteriormente la presencia de tumor adrenal. Excepto 3 animales, el resto parte de valores de cortisol normal. El área demarcada representa el rango

de normalidad del cortisol pre y postestimulación con ACTH (basal: 1,8 - 4,8 µg/dl y postestimulación 7 - 17 µg/dl)

Figura 2. Relación cortisol/creatinina urinaria (RC/Co) y ACTH plasmática. A diferencia de los observado con la Estimulación con ACTH (Fig 1), todos los perros presentaron la RC/Co por sobre su rango normal (delimitado por la línea punteada), incluso aquellos cuya estimulación con ACTH había dado normal. Se ve que 10 de estos animales tienen elevada la ACTHp (>60 pg/ml), mientras que en 2 se encuentra inhibida (<30 pg/ml, delimitado por la línea punteada) correspondiendo a los perros con estímulo con ACTH normal pero con la RC/C elevada, indicando probable neoplasia adrenal.



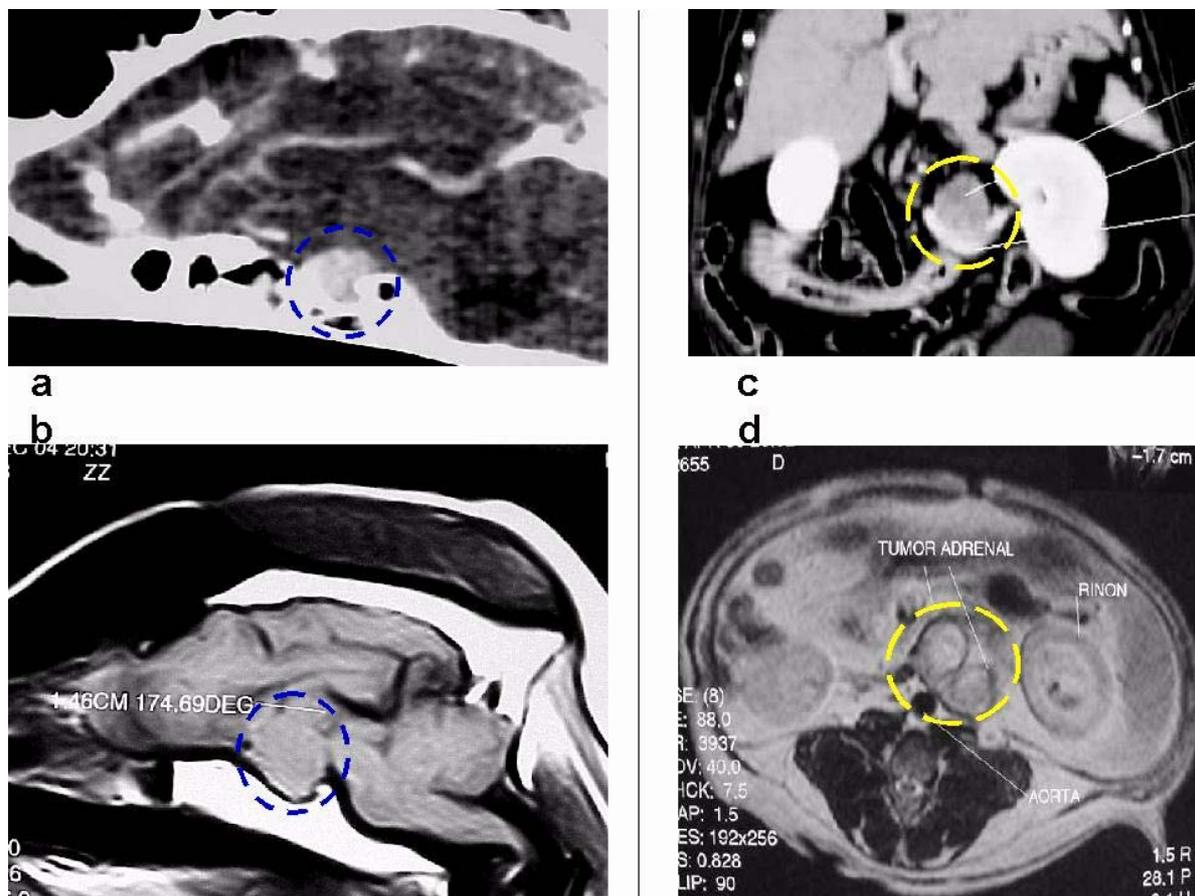


Figura 3. Tomografía Axial Computarizada helicoidal (a y c) y Resonancia Magnética Nuclear (b y d). En la Fig. 3a y 3b (corte sagital) se ve el tumor de hipófisis (corticotropinoma) demarcado por el círculo punteado. Ambos son de proyección supraselar y de más de 7 mm. En la Fig. 3c (TAC en corte axial) y 3d (RMN corte coronal), se puede ver (delimitado por círculo punteado) el tumor de adrenal derecho (c) e izquierdo (d). Estos 2 perros presentaron la estimulación con ACTH normal, RC/Co elevada y ACTH_p inhibida y como único signo la polidipsia-poliuria.

Discusión

El SC se lo ha descrito con numerosos signos clínicos, siendo los más característicos la Pd-Pu, Pf, obesidad y manifestaciones dermatológicas que van desde el afinamiento de la piel hasta la alopecia generalizada. Asociado a dichos signos se describen alteraciones en el hemograma, bioquímica y orina cuyos hallazgos hacen prácticamente inconfundible el diagnóstico de la enfermedad (Ling y col., 1979). Sin embargo también puede tener una expresión clínica y de laboratorio no tan evidente. Los perros con corticotropinoma presentaron como signos en común (y únicos) las piodermias recurrentes con sobrepeso. Por el contrario, aquellos con carcinoma adrenal se caracterizaron por la Pd-Pu y el normopeso. Los hallazgos de laboratorio fueron inespecíficos respecto de lo que habitualmente se obtiene en animales con hiperadrenocorticismos. Sólo la FAL, el colesterol total y RAE se modificaron en algunos perros, todos ellos con corticotropinoma. Analizando las características del adenoma hipofisario, todos fueron macroadenomas extraselares.

6

Dahia y col. (1999) y Levy (2003) postulan que los corticotropinomas pueden tener diferentes orígenes habiendo distintos tipos de adenomas hipofisarios secretantes de ACTH, diferenciándose tanto por crecimiento (más o menos agresivos) como por funcionalidad (más o menos funcionantes). Los macroadenomas presentan una secreción de ACTH de menor amplitud y longitud de onda (Reichlin, 1998; Seaholtz, 2000; Thapar y col., 1993) estando esta secreción en relación con el tamaño tumoral (Kooistra y col, 1997). Otra característica presente en los corticotropinomas es que generalmente mantienen, aún en forma parcial, las variaciones rítmicas diarias y son inhibidos por el cortisol (Engler y col., 1999; Martens y col., 2005). Esto resulta en una estimulación de la glándula adrenal no tan intensa como para dar altas concentraciones de cortisol en suero y su correlato clínico y de laboratorio. Observando que los 10 perros con EC tenían tumores extraselares, que por RMN se definen como macroadenomas (mayores de 2mm), es evidente que la secreción diaria acumulada de ACTH y cortisol no es lo suficientemente alta como para generar toda la signología del Cushing, pero sí algunas alteraciones. Las piodermias reiteradas y recurrentes se explicarían por ser los corticoides inmunosupresores afectando particularmente la funcionalidad de los neutrófilos y linfocitos (Bornstein y col., 2004; Rijnberk, 2002), por lo que una secreción diaria levemente aumentada de cortisol es suficiente para provocar una deficiente respuesta inmune celular. En cuanto al sobrepeso de estos animales, el cortisol interviene en la gliceroneogénesis (Beale y col, 2004), la cual se encuentra incrementada en casos de hipercortisolemia. El resultado es un mayor ingreso de triglicéridos y ácidos grasos dentro del adipocito, con hipertrofia del mismo y aumento de los depósitos de grasa en el organismo, en particular en la zona abdominal (Beale y col., 2004; Wake y Walker, 2004). La androstenediona, hormona secretada en la zona reticular de la adrenal y estimulada también por la ACTH, coadyuva con la acción del cortisol sobre el tejido adiposo (Klein y col., 2006), además de impactar en la próstata, lo que explicaría la hiperplasia prostática en el perro castrado.

La secreción de cortisol por parte del carcinoma adrenal está en relación con la masa tumoral (Orth y Kovacs, 1998; Stratakis, 2003), por tal motivo la manifestación de signos es tardía y no claramente orientativa de SC. Generalmente cuando se lo diagnostica ya presenta un tamaño considerable y probabilidad de haber metástasis o infiltración de tejidos circundantes. Por este motivo no hubo aumento de peso, aunque sí Pd-Pu y la densidad urinaria disminuída en los 2 perros con el tumor de adrenal. Estos eventos se explicarían por un incremento del flujo plasmático renal e inhibición de la hormona antidiurética provocada por las concentraciones constantemente elevadas de cortisol, sin presentar variaciones circadianas diarias (Rijnberk, 2002; Ross y Lynch, 1982). Es conocido que estos carcinomas expresan muy pocos receptores para ACTH, siendo la producción de cortisol autónoma y totalmente independiente de la regulación hipotálamo-hipofisaria (Coulter, 2005; Stratakis, 2003). Como consecuencia hay una inhibición de la ACTH hipofisaria dados los altos niveles de cortisol circulante. Al realizar la prueba de estímulo con corticotropina exógena esta no tiene respuesta o la misma es pobre, por la carencia de receptores anteriormente señalada. Esto explica que en los 2 perros con carcinoma adrenal el test de ACTH fue normal en un caso y subnormal en el otro.

La RC/Co resultó ser el mejor método diagnóstico de SC, ya que estuvo elevada en los 12 casos. Esto es así por que en orina se ve reflejada la producción diaria de cortisol, con sus variaciones circadianas y, en el caso de los carcinomas, su producción sostenida sin ritmo. La ACTHp (elevada o disminuída) en combinación con el RC/Co informa del origen del SC (hipófisis o adrenal) comprobando sin lugar a dudas la presencia de tumores por medio de la RMN.

Como conclusión se debe tener en cuenta que en los casos de perros con piodermias recurrentes (a pesar de recibir tratamiento prolongado con los antibióticos correspondientes) asociadas con sobrepeso u obesidad, el diagnóstico presuntivo de SC subclínico o incipiente debe estar presente. La RC/Co resulta ser el método más sensible para detectar alta producción de cortisol, acompañándose con la medición de ACTHp y la imagen de la región selar, preferentemente por RMN. En caso de utilizarse la estimulación con ACTH siendo esta normorrespondiente o no respondiente, la presencia de carcinoma adrenal debe ser tenida en cuenta, en particular si la ACTHp está inhibida o suprimida, además de estar presente la Pd-Pu con normopeso, descartando otras causas que pueda provocar aumento de la micción y de la ingesta líquida.

Bibliografía

1. Beale, E.G.; Hamme, R.E.; Antoine, B.; Forest, C., 2004. Disregulated glyceroneogenesis: PCK1as a candidate diabetes and obesity gene. *T Endocrinol Metab* 15: 129-135.
2. Boscaro, M; Barzon, L; Fallo, F and Sonino, N., 2001. Cushing's syndrome. *The Lancet* 357:783-790.
3. Bornstein, SR; Rutkowski, H; Vrezas, I. 2004. Cytokines and steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 215: 135-141
4. Coulter, C. Fetal adrenal development: insight gained from adrenal tumors. *T Endocrinol Metab* 16: 235-242; 2005
5. Dahia, PL y Grossman, AB.,1999. The molecular pathogenesis of corticotroph tumors. *Endo Rew* 20: 136-155.
6. Engler, D; Redei, E; Kola, I., 1999. The corticotropin-release inhibitory factor hypothesis: a review of the evidence for existence of inhibitory as well as stimulatory hypophysiotropic regulation of adrenocorticotropin secretion and biosynthesis. *End Rew* 20: 460-500.
7. Klein, J.; Perwitz, N; Kraus, D; Fasshauer; M., 2006. Adipose tissue as source and target for novel therapies. *T. Endocrinol Metab* 17: 26-32
8. Kooistra, HS; Voorhout, G; Mol, JA; Rijnberk, A., 1997. Correalation between impairment of glucocorticoid feedback and the size of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Endocrinol* 152: 387-394
9. Lamberts, SW. Glucocorticoid receptors and Cushing's disease. *Mol Cell Endocrinol* 197:69-72. 2002
10. Lacroix, A; Valerie Baldacchino, V; Bourdeau, I; Pavel Hamet, P; Tremblay, J. Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors *T Endocrinol Metab* 15: 375-382; 2004
11. Lamolet, B; Poulin G; Chu, H., 2004. Tpit-independent function of NeuroD1(BETA2) in pituitary corticotroph differentiation. *Mol Endocrinol* 18: 995-1003.
12. Levy, A; Lightman, S., 2003. Molecular defects in the pathogenesis of pituitary tumors. *Front Neuroendocrinol* 24: 94-127. 2003
13. Ling GV, Stabenfeldt GH, Comer KM, Gribble DH, Schechter RD., 1979. Canine hyperadrenocorticism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 117 cases. *J Am Vet Med Assoc* 174:1211-1215
14. Martens, Ch; Bilodeau, S; Maira, M., 2005. Protein-protein interactions and transcriptional antagonism between the subfamily of NGFI-B/Nurr77 orphan nuclear receptors and glucocorticoid receptor. *Mol Endocrinol* 19: 885-897.
15. Orth DN, Peterson ME, Drucker WD., 1988. Plasma immunoreactive proopiomelanocortin peptides and cortisol in normal dogs and dogs with Cushing's

- syndrome: diurnal rhythm and responses to various stimuli. *Endocrinol* 22:1250-1262
16. Orth, DN., Kovacs, W., 1998 The adrenal cortex. In: Williams Textbooks of Endocrinology. 9th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia: 569-572.
 17. Orth, DN., 1995. Cushing's Syndrome. *N Eng J Med* 332: 791-803. Reichlin, S., 1998. Neuroendocrinology. In: Williams Textbooks of Endocrinology. 9th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia: 165-208.
 18. Rijnberk A, van Wees A, Mol JA., 1988. Assessment of two tests for the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Vet Rec* 122:178-80
 19. Rijnberk, A., 2002. Clinical Endocrinology of dogs and cats. Kluwer: Academic Pub, The Netherlands.
 20. Ross, E.J.; Linch, D.C., 1982. Cushing's Syndrome-killing disease: discriminatory values of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 2, 646-9
 21. Seaholtz, A., 2000. Regulation of adrenocorticotrophic hormone secretion: lessons from mice deficient in corticotropin-releasing hormone. *J Clin Invest* 105: 1187-1188.
 22. Sonino, N; Fava, GA; Boscaro, M., 1993. A role for life events in the pathogenesis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38: 261-264.
 23. Schoemaker, NJ; Teerds, KJ; Mol, JA; Lumeij, JT; Thijssen, JH; Rijnberk, A. The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets. *Mol Cell Endocrinol* 197: 117-125; 2002
 24. Stratakis, C. Genetics of adrenocortical tumors: gatekeepers, landscapers and conductors in symphony T *Endocrinol Metabo* 14: 404-410; 2003
 25. Thapar, H; Kovacs, K; Laws, ER. y Muller, PJ., 1993. Pituitary adenomas: current concepts in classification, histopathology and molecular biology. *The Endocrinol.* 3: 39-57.
 26. Wake DJ., Walker BR., 2004. 11-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome *Mol Cell Endocrinol* 215: 45-54

Trabajo recibido el 31/7/2006, nº de referencia 110626_RED VET. Enviado por su autor principal. Publicado en [Revista Electrónica de Veterinaria REDVET®](#), ISSN 1695-7504 el 01/07/06.

[Veterinaria.org®](#) - [Comunidad Virtual Veterinaria.org®](#) - Veterinaria Organización S.L.®

Se autoriza la difusión y reenvío de esta publicación electrónica en su totalidad o parcialmente, siempre que se cite la fuente, enlace con Veterinaria.org –

<http://www.veterinaria.org/> y [REDVET®](#) <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet> y se cumplan los requisitos indicados en [Copyright](#) 1996 -2006