



Caso Clínico

Hiperadrenocorticismo atípico canino asociado a hipotiroidismo

Laura Quishpe-Contreras^{1*}  MV, Alan Gomes-Pöpl²  Ph.D.

¹Universidade Federal de Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculdade de Medicina Veterinária, Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias, Porto Alegre, RS, Brasil.

²UFRGS, Faculdade de Medicina Veterinária, Departamento de Medicina Animal, Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas Veterinárias, Porto Alegre, RS, Brasil.

*Correspondencia: gomespoppl@hotmail.com

Recibido: Septiembre 2018; Aceptado: Febrero 2019; Publicado: Junio 2019.

RESUMEN

El hiperadrenocorticismismo (HAC) es una de las endocrinopatías más frecuentes en caninos, producida por la síntesis excesiva de cortisol. El HAC atípico u oculto es un síndrome caracterizado por la presentación de alteraciones clínicas, bioquímicas e imagenológicas compatibles con hipercortisolismo, pero con resultados normales en las pruebas endocrinológicas utilizadas convencionalmente para diagnóstico de HAC. Sin embargo, estos pacientes presentan elevada concentración sérica de precursores u otras hormonas corticoadrenales. El presente estudio describe el caso de una canina hembra, Bichón Frisé de 8 años de edad, epiléptica y tratada con fenobarbital, presentando signos clínicos asociados a HAC, en la que el test de supresión con dexametasona a dosis bajas y de estimulación con ACTH arrojaron valores normales. La medición de esteroides adrenales, post estimulación con ACTH, mostró elevación anormal de estrógenos y progesterona, persistiendo esta última después de que la paciente fuera esterilizada. El tratamiento con trilostano permitió la disminución de los niveles de progesterona y la resolución parcial de los signos clínicos. Sin embargo, la recuperación clínica en su totalidad sólo se obtuvo después del diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo concomitante. El desafío que representa el diagnóstico del HAC atípico resalta la importancia de realizar y disponer de paneles que incluyan medición de hormonas esteroideas adrenales diferentes al cortisol, además de considerar la ocurrencia de otras enfermedades endocrinas metabólicas concomitantes.

Palabras clave: Adrenal, canino, esteroides, progesterona, trilostano (*Fuente: DeSC*).

ABSTRACT

Hyperadrenocorticism (HAC) is one of the most common endocrinopathies in dogs, caused by excessive synthesis of cortisol. Atypical or occult HAC is a syndrome characterized by the presentation of clinical, biochemical, and imaging alterations compatible with hypercortisolism, but normal results in endocrine tests that are conventionally used for HAC diagnosis. However, these patients present high serum concentrations of precursors or other corticoadrenal hormones. The present study describes the case of an 8 years old female canine, Bichón Frisé, epileptic and treated with phenobarbital, presenting clinical signs associated with HAC, in which the low-dose dexamethasone suppression test and stimulation with ACTH resulted within normal values. The measurement of adrenal steroids, after ACTH stimulation, showed abnormal elevation of estrogen and progesterone, the latter persisting after the patient was spayed. Treatment with trilostane allowed the reduction of progesterone levels and the partial resolution of clinical signs. However, full clinical recovery was only achieved after the diagnosis and treatment of concomitant hypothyroidism. The challenge that represent the diagnosis of atypical HAC highlights the importance of performing and having availability of panels that include measurement of adrenal steroid hormones other than cortisol, as well as considering the occurrence of other concomitant endocrine metabolic diseases.

Keywords: Adrenal, canine, progesterone, steroids, trilostane (*Source: DeSC*).

Como citar (Vancouver).

Quishpe-Contreras y Gomes-Pöpl. Hiperadrenocorticismismo atípico canino asociado a hipotiroidismo. Rev MVZ Córdoba. 2019; 24(2):7262-7267. DOI: <https://doi.org/10.21897/rmvz.1399>



©El (los) autor (es), Revista MVZ Córdoba 2019. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>), que permite el uso sin restricciones, la distribución y la reproducción en cualquier medio, siempre que se otorgue el crédito apropiado al autor o autores originales y la fuente.

INTRODUCCIÓN

El hiperadrenocorticismismo (HAC) es una endocrinopatía frecuente en caninos, representando más del 30% de la casuística endocrina en el escenario clínico (1). Se estima que el 80-85% de los casos son causados por hipersecreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) principalmente de origen hipofisiario, denominándose HAC pituitario-dependiente (HPD) o HAC dependiente de ACTH. Raramente puede surgir como síndrome paraneoplásico, secundario a tumores neuroendocrinos secretores de ACTH ectópica (2). El 15-20% restante corresponde principalmente a tumores adrenocorticales, o a causas menos frecuentes, como hiperplasia adrenocortical bilateral generada por expresión aberrante de receptores hormonales ectópicos o eutópicos hiperactivos (3).

Los signos clínicos clásicos del HAC incluyen distensión abdominal, alopecia bilateral, atrofia muscular y cutánea, hepatomegalia, hipertensión arterial, jadeo persistente, polifagia, polidipsia y poliuria. Las alteraciones hematológicas y bioquímicas séricas más relevantes incluyen leucograma de estrés y elevación de la actividad de enzimas hepatobiliares como la fosfatasa alcalina (FA) y la alanina aminotransferasa (ALT), además de la concentración de glucosa, colesterol y triglicéridos. El urianálisis puede evidenciar proteinuria y reducción en la gravedad específica (4, 5).

Estos hallazgos generalmente son asociados al hipercortisolismo, sin embargo, han sido reportados en pacientes con resultados negativos a las pruebas convencionales para diagnóstico de HAC, como la supresión con bajas dosis de dexametasona (LDDST), y la prueba de estimulación con ACTH (Est-ACTH). Este síndrome es conocido como "HAC atípico" (AHAC) u "oculto", y ha sido ampliamente debatido en la literatura, sin esclarecerse su etiología por completo, ya que no hay suficiente evidencia científica que explique los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales se producen los signos clínicos (6).

De acuerdo con la declaración del consenso del ACVIM en 2012 para el diagnóstico de HAC, AHAC se define como "síndrome en el cual un perro aparentemente presenta HAC basándose en anamnesis, examen físico y hallazgos clínico-patológicos, pero la LDDST, relación cortisol: creatinina en orina (UCCR) y la Est-ACTH resultan dentro de valores de referencia" (3). En 2015, apenas 14 casos reportados reunían las características especificadas (4, 5). El último fue publicado en 2017, en Alemania (7).

El objetivo de este estudio es reportar un caso de AHAC asociado con hipotiroidismo, desde la remisión de la paciente al Servicio de Endocrinología del Hospital de Clínicas Veterinarias de la Universidad Federal de Rio Grande do Sul, hasta la resolución del caso, ilustrando la complejidad diagnóstica del síndrome.

EXAMEN DEL PACIENTE

Anamnesis. Fue admitida al Servicio de Endocrinología del Hospital de Clínicas Veterinarias de la Universidad Federal de Rio Grande do Sul una canina hembra de 8 años, Bichon Frisé, estado reproductivo entera.

La propietaria reportó que hace algunos meses la paciente aumentó de peso y jadeaba constantemente, presentaba poliuria, polidipsia, polifagia y alopecia abdominal no pruriginosa. Adicionalmente en casa, permanecía postrada y muy somnolienta. Estaba siendo medicada con S-adenosil metionina (SAME), un suplemento nutricional para pacientes hepáticos, y fenobarbital (2.5 mg/kg BID) por un diagnóstico previo de epilepsia primaria. De acuerdo a los propietarios, la paciente presentaba episodios convulsivos esporádicos. La elevación en la actividad de las enzimas hepáticas no había respondido adecuadamente al tratamiento con SAME. Una severa hipercolesterolemia (700 mg/dL), moderada hipertrigliceridemia (240 mg/dL), leve anemia no regenerativa, y trombocitosis ($600 \times 10^6/m^3$) fueron encontradas en exámenes de rutina previos. En un test de LDDST realizado anteriormente se obtuvo cortisol basal sérico de 0.26 $\mu\text{g/dL}$ (valor de referencia: 0.5 - 6 $\mu\text{g/dL}$) y de 0.07 $\mu\text{g/dL}$, 8 horas post dexametasona (valor de referencia: <1.4 $\mu\text{g/dL}$), sugiriendo un resultado negativo para HAC debido a la efectiva inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Hallazgos clínicos. Constante jadeo, abdomen distendido de difícil palpación, hipotricosis troncal, piel abdominal alopecica e hiperpigmentada y comedones (Figuras 1, 2). Condición corporal (CC) 4/5, circunferencia abdominal: 61 cm. No hubo otros hallazgos relevantes al examen clínico.

Pruebas diagnósticas utilizadas. Muestras basales de sangre fueron colectadas de la vena yugular de la paciente, en tubo con EDTA para realización de cuadro hemático (CH) y en tubo de vidrio sin aditivos para evaluar T4 libre por diálisis de equilibrio (FT4ed), cTSH y analitos bioquímicos séricos (urea, creatinina, ALT, FA, colesterol total y triglicéridos). Se realizó Est-ACTH, administrando cosyntropin (5 $\mu\text{g/kg}$ IV) y una hora después fue colectada una muestra de sangre en tubo de vidrio sin aditivos para medición de cortisol, aldosterona, estrógenos totales, progesterona, androstenediona y 17 hidroxiprogesterona (17-OHP). Los resultados de los analitos se muestran en la tabla 1. Para las hormonas ováricas, fueron considerados valores de referencia para hembras enteras.

Tabla 1. Valores de analitos bioquímicos y endocrinos séricos evaluados en la primera consulta de la paciente.

Analito	Valor obtenido	Valores de referencia
Urea (mg/dL)	21.16	10-60
Creatinina (mg/dL)	1.15	0.5-1.6
ALT (U/L)	59	21-102
FA (U/L)	391	20-156
Colesterol total (mg/dL)	821	135-270
Triglicéridos (mg/dL)	360	32-138
FT4ed (ng/dL)	0.16	0.8-3
cTSH (ng/mL)	0.18	0.05-0.50
Cortisol post Est-ACTH (ng/mL)	66.8	60-170
Aldosterona post Est-ACTH (pg/mL)	604.93	70-750
Estrógenos post Est-ACTH (pg/mL)	557.04	<70
Progesterona post Est-ACTH (ng/mL)	19.12	0-3.1
Androstenediona post Est-ACTH (ng/mL)	1.85	0.27-3.97
17-OHP post Est-ACTH (ng/mL)	3.71	<4.2



Figura 1. Vista ventral de la paciente. A la izquierda en la primera consulta, presentando abdomen distendido, alopecia, hiperpigmentación y presencia de comedones. A la derecha, cuatro meses después del tratamiento con trilostano, con crecimiento piloso y menor distensión.



Figura 2. Vista lateral de la paciente. A la izquierda en la primera consulta, se observa la evidente distensión abdominal y el pelaje de mala calidad, con extremidades preservadas. A la derecha, un año después del tratamiento con trilostano y levotiroxina sintética, evidenciando menor distensión abdominal, repigmentación y notable mejoría en la calidad del pelaje.

El CH arrojó resultados normales, exceptuando el recuento eritrocitario, que fue de $4.17 \times 10^6/\text{mm}^3$ (valor de referencia, $5.5\text{--}8.5 \times 10^6/\text{mm}^3$). Inicialmente, la disminución de fT4ed fue considerada secundaria al tratamiento crónico con fenobarbital. Ecográficamente se observó hepatomegalia, parénquima hepático hiperecoico y vesícula biliar con sedimento en moderada cantidad. Las glándulas adrenales presentaban ecogenicidad y dimensiones adecuadas, midiendo la izquierda $1.61 \times 0.54 \text{ cm}$ y $1.66 \times 0.44 \text{ cm}$ la derecha. No se observaron alteraciones en los ovarios, a pesar de que fue reportado un discreto aumento de tamaño de los cuernos uterinos (0.72 cm).

Tratamiento y evolución. La paciente fue esterilizada como tratamiento al hiperestrogenismo diagnosticado. Sin embargo, se realizó Est-ACTH cuatro meses después de la cirugía, evaluando cortisol, estrógenos y progesterona post estimulación, debido a la persistencia de signos clínicos, especialmente dermatológicos, y de las alteraciones bioquímicas. Se observó elevación en la progesterona (15.80 ng/mL ; valor de referencia hembra esterilizada, $<1.3 \text{ ng/mL}$), mientras que el cortisol continuó dentro de valores normales (132.2 ng/mL) y los estrógenos disminuyeron a 0.13 ng/mL (valor de referencia hembra esterilizada, $<0.5 \text{ ng/mL}$). Se instauró tratamiento con trilostano (0.7 mg/kg

BID) asociado con ursodiol (8 mg/kg PO BID). Un mes después de iniciar el tratamiento, hubo reducción en la concentración del cortisol y la progesterona post Est-ACTH (71.3 ng/mL y 2.14 ng/mL respectivamente). Clínicamente disminuyeron la poliuria, polidipsia y el jadeo. A pesar de preservar la distensión, hubo moderada disminución de la circunferencia abdominal (55 cm). La piel abdominal aún se encontraba pigmentada, pero sin comedones, y con algunas áreas de crecimiento piloso. Cabe mencionar que pese a presentar numerosas características tegumentarias asociadas a HAC, la paciente no presentó atrofia dérmica evidente.

Cuatro meses después de iniciar el tratamiento con trilostano, la alopecia y distensión abdominal disminuyeron significativamente (Figura 1). Se ajustó la dosis de trilostano (0.9 mg/kg PO BID) dados los resultados de exámenes paraclínicos y la concentración de cortisol post ACTH, superior al valor deseado para un paciente en tratamiento (20-60 ng/mL). Dos semanas después de este ajuste, se evaluó la función tiroidea. La concentración de ft4ed se encontraba aún reducida (0.30 ng/dl), mientras que la TSH se encontraba dentro de valores de referencia. Fue instaurada levotiroxina sódica (12 µg/kg PO SID) para normalizar la baja concentración de ft4ed obtenida en los exámenes previos. Un año después de iniciar el tratamiento con trilostano y tiroxina, la paciente estaba clínicamente estable, presentando consumo normal de agua y alimento, con resolución de la alopecia abdominal, y leve distensión abdominal (circunferencia abdominal: 43 cm) posibilitando la palpación (Figura 2). Se realizaron CH, exámenes bioquímicos séricos, Est-ACTH, perfil esteroideo y ft4ed basal, todos dentro de valores de referencia, a excepción de la actividad de FA (248 UI), probablemente inducida por el fenobarbital. Los propietarios no reportaron recurrencia de las crisis epilépticas en la paciente, que continuó siendo tratada con fenobarbital, ursodiol, trilostano en dosis reajustadas de acuerdo a necesidad, y levotiroxina. La paciente falleció con 13 años de edad por endocardiosis y complicaciones por falla cardíaca congestiva, no asociadas al control de las enfermedades endocrinas.

DISCUSIÓN

De acuerdo a lo establecido por Behrend et al (3), la paciente presentó 7/9 de los signos clínicos más frecuentes asociados a HAC, 4/7 de los signos menos frecuentes y varias alteraciones bioquímicas características de la enfermedad. El test LDDST realizado previamente descartaba HAC y antes del tratamiento con trilostano, las concentraciones de cortisol post Est-ACTH estaban dentro de valores de referencia. Esto, sumado a la elevación persistente de la progesterona después de la esterilización, y la adecuada respuesta al tratamiento con trilostano, permitieron establecer el diagnóstico de AHAC en la paciente.

Usualmente es posible diagnosticar el HAC mediante la LDDST, que ofrece una sensibilidad de alrededor de 85% y especificidad del 80%, en contraste con la sensibilidad del 80% y especificidad del 64 al 86% de la Est-ACTH (4). El riesgo de falsos positivos es mayor en pacientes geriátricos, quienes pueden presentar signos clínicos compatibles con HAC causados por otra

enfermedad. Recientemente fue propuesta una LDDST extendida para el diagnóstico de AHAC, realizando la última medición de cortisol 12 horas post administración de dexametasona (0.01 mg/kg IV), sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre la concentración de cortisol de los pacientes sanos y pacientes con sospecha de AHAC (6,8). El síndrome de AHAC es, potencialmente, resultado de valores de referencia desactualizados de LDDST y Est-ACTH (4). Sin embargo, aún si en este caso fueran utilizados intervalos de referencia más estrictos para las pruebas de LDDST y Est-ACTH, hubo supresión del cortisol en la LDDST y no hubo una respuesta exacerbada de cortisol (valor cercano al límite de referencia superior) en la Est-ACTH. Además, pacientes tratados con fenobarbital pueden ser falsos positivos en la prueba de LDDST debido a su efecto inductor de enzimas metabólicas hepáticas (4), por lo que estos resultados deben interpretarse con precaución, realizando una adecuada correlación con el cuadro clínico.

Actualmente, la única prueba que permite diagnosticar el AHAC es la Est-ACTH y posterior medición de hormonas esteroideas y precursores de cortisol. Sin embargo, la concentración de precursores de cortisol como 17-OHP, 21 desoxicortisol y 11 desoxicortisol puede ser altamente variable, llegando a generar superposiciones entre los valores de los pacientes con HAC, otras enfermedades, e incluso sanos (9).

Recientemente, la 17-OHP ha sido propuesta como el precursor de elección en perfiles de hormonas esteroideas, para el diagnóstico de AHAC y para monitoreo del tratamiento (10). No obstante, en el caso, la 17-OHP post Est-ACTH se encontró dentro de los valores de referencia, lo cual justifica por qué fue descartada esta recomendación. Pacientes con neoplasias no adrenales también pueden mostrar concentraciones elevadas de 17-OHP, por lo que el papel de los precursores de cortisol en la fisiopatología de la enfermedad es un tema controversial que aún no se ha esclarecido (9, 11).

La paciente presentó altas concentraciones séricas de progesterona, incluso después de ser esterilizada. En caninos y felinos, el hiperprogesteronismo *per se* puede producir signos clínicos similares a los vistos en HAC y, en mujeres, se ha comprobado que altos niveles de progesterona pueden desplazar el cortisol de la globulina ligadora de corticosteroide (CBG), incrementando la concentración de la fracción libre, que ejerce la actividad biológica (12). En el estudio de Monroe et al (13), en pacientes con HAC de origen adrenal, hipofisario, y con otras enfermedades no adrenales, la medición de progesterona y 17-OHP alcanzó sensibilidad de 88% y 91% respectivamente. Sin embargo, dada la baja especificidad de estas dos hormonas (55 y 59%) no es recomendado utilizarlas como pruebas rutinarias para diagnóstico de HAC, salvo aquellos casos en que las pruebas convencionales arrojen resultados negativos y haya evidencia que sugiera fuertemente HAC (4).

Uno de los hallazgos paraclínicos más persistente en la paciente fue la disminución del recuento eritrocitario. En una baja proporción de perros con HAC se identificaron anticuerpos antifosfolípidicos de membrana eritrocitaria (14), siendo un hallazgo poco común. El hipotiroidismo concomitante en la paciente, sumado al proceso de enfermedad crónica, podría explicar la anemia que resolvió tras el tratamiento con levotiroxina.

Se ha descrito ampliamente la acción inhibitoria de los glucocorticoides endógenos en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides de humanos, roedores y caninos, demostrando que el tratamiento del HAC puede resolver el problema. Sin embargo, no se ha descrito el efecto de la elevación de otros esteroides corticoadrenales en la función tiroidea de pacientes con AHAC. En este caso, la disminución de T4 libre fue atribuida inicialmente al fenobarbital, el cual incrementa su metabolización hepática. El fenobarbital también podría haber contribuido a la elevación de la FA, alteración bioquímica característica del HAC que la paciente presentó hasta los últimos exámenes realizados. Se considera que el hipotiroidismo secundario al hipercortisolismo es consecuencia de la supresión pituitaria de TSH ejercida por los glucocorticoides (5), sin embargo, es interesante que en el presente caso no se detectó supresión de TSH. Adicionalmente, cTSH entre valores de referencia no descarta hipotiroidismo primario. Por tanto, la persistente disminución de la concentración de fT4ed incluso después del tratamiento adecuado con trilostano, y la excelente respuesta clínica al tratamiento con levotiroxina, fueron consideradas evidencia de hipotiroidismo primario asociado en esta paciente.

La adecuada respuesta al tratamiento con trilostano fue fundamental para confirmar el diagnóstico de AHAC. Dado que no hubo estructuras compatibles con tumores adrenales en la ecografía, se sugirió iniciar el tratamiento con trilostano y no con mitotano, para evitar los efectos secundarios de este medicamento. La paciente recibió dosis bajas de trilostano, administradas con un intervalo de 12 horas de acuerdo al protocolo propuesto por Feldman (15), logrando una absoluta resolución de los signos clínicos, sin presentar efectos secundarios

tras varios años de administración. El tratamiento con trilostano a dosis bajas, dos veces al día, ha demostrado ser efectivo en pacientes con HAC de origen hipofisario y adrenal. El trilostano disminuye la síntesis de 17-OHP, sin embargo, no es un parámetro recomendado para monitorear la eficacia del tratamiento, considerando que algunos pacientes pueden presentar incremento de esta hormona (10). Aún después de la medicación y adecuado manejo del HAC, algunos pacientes pueden presentar alteración en la pigmentación del pelaje, como se observa en la figura 2. Histológicamente, hay un aumento en la proliferación de melanocitos en el estrato córneo, epidermis y dermis, sin embargo, el mecanismo fisiopatológico de este fenómeno no ha sido esclarecido (5).

El perfil de esteroides adrenales es una herramienta útil para el diagnóstico de pacientes con AHAC, sin embargo, no reemplaza las pruebas estándar (LDDST y Est-ACTH) y sólo debe ser empleada cuando las pruebas convencionales sean negativas en pacientes con histórico y signos clínicos compatibles con HAC. El tratamiento con trilostano a dosis bajas demostró una excelente eficacia en el control del AHAC presentado por la paciente, permitiendo incentivar su uso en pacientes con HAC de cualquier origen al disminuir el riesgo de efectos adversos asociados al tratamiento, siempre y cuando los propietarios sigan los horarios de administración establecidos.

Conflictos de interés

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses con relación a la publicación de este artículo.

REFERENCIAS

1. Pöpl A, Coelho I, Da Silveira C, Moresco M, De Carvalho G. Frequency of endocrinopathies and characteristics of affected dogs and cats in southern Brazil (2004-2014). *Acta Sci Vet.* 2016; 44(1379):1-9. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.81099>
2. Castillo V, Pessina PP, Gardía JD, Gallelli MF, Miceli DD, Cabrera MF. Ectopic ACTH syndrome in a dog with mesenteric neuroendocrine tumour: a case report. *Vet Med.* 2014 59(7):352-358. <https://doi.org/10.17221/7623-VETMED>
3. Kooistra HS, Galac S. Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. *Topics in Companion An Med.* 2012; 40(2):259-267. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.10.002>
4. Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med.* 2013; 27(6):1292-1304. <https://doi.org/10.1111/jvim.12192>
5. Behrend EN. Canine hyperadrenocorticism. En: Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JC, Behrend EN. Editores. *Canine & Feline Endocrinology*, 4a ed.. St Louis: Saunders Elsevier; 2015. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4456-5.00010-9>
6. Behrend EN, Kennis R. Atypical Cushing's syndrome in dogs: Arguments for and against. *Vet Clin Small An.* 2010; 40(2):285-296. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.11.002>

7. Hoffrogge S, Fels L, Schmicke M, Mischke R. Atypisches Cushing-Syndrom bei einem Hund. Tierarztl Prax Ausg K. 2017; 45(3):186-192. <https://doi.org/10.15654/TPK-160255>
8. Fowler KM, Frank LA, Morandi F, Whittemore JC. Extended low dose dexamethasone suppression test for diagnosis of atypical Cushing's syndrome in dogs. Domest Anim Endocrinol. 2017; 60:25-30. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2017.03.002>
9. Sieber-Ruckstuhl NS, Boretti FS, Wenger M, Maser-Gluth C, Reusch CE. Evaluation of cortisol precursors for the diagnosis of pituitary-dependent hypercortisolism in dogs. Vet Rec. 2008; 162(21): 673-678. <https://doi.org/10.1136/vr.162.21.673>
10. Ristic JME, Ramsey IK, Heath FM, Evans HJ, Herrtage ME. The use of 17-Hydroxyprogesterone in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. J Vet Intern Med. 2002; 16(4): 433-439. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2002.tb01261.x>
11. Behrend EN, Kemppainen RJ, Boozer AL, Whitley EM, Smith AN, Busch KA. Serum 17-alpha-hydroxyprogesterone and corticosterone concentrations in dogs with nonadrenal neoplasia and dogs with suspected hyperadrenocorticism. J Am Vet Med Assoc. 2005; 227(11):1762-1767. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.1762>
12. Syme HM, Scott-Moncrieff JC, Treadwell NG, Thompson MF, Snyder PW, White MR, Oliver JW. Hyperadrenocorticism associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical tumor in two dogs. J Am Vet Med Assoc. 2001; 219(12):1725-1728. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.1725>
13. Monroe WE, Panciera DL, Zimmerman KL. Concentrations of noncortisol adrenal steroids in response to ACTH in dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism, pituitary-dependent hyperadrenocorticism, and nonadrenal illness. J Vet Intern Med. 2012; 26(4):945-952. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00959.x>
14. Miller AG, Dow S, Long L, Olver CS. Antiphospholipid Antibodies in Dogs with Immune Mediated Hemolytic Anemia, Spontaneous Thrombosis, and Hyperadrenocorticism. J Vet Intern Med. 2012; 26(3): 614-623. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00922.x>
15. Feldman EC. Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. J Am Vet Med Assoc. 2011; 238(11):1441-1451. <https://doi.org/10.2460/javma.238.11.1441>