

# Newsletter Vet We Care



O SEU INFORMATIVO TÉCNICO VETERINÁRIO MENSAL

## Desvendando o diagnóstico de hiperadrenocorticismo canino

Eric Vieira Januário e Márcia Marques Jericó  
Endocrinologistas do Hospital Veterinário Pet Care

### I) Introdução

O hiperadrenocorticismo (HAC) é a condição clínica resultante da exposição crônica a níveis elevados de hormônios do córtex adrenal, principalmente do cortisol, ou glicocorticoides (GCs). Os tipos de HAC canino são (Galac et al., 2005; Galac et al., 2007; Behrend et al., 2013; Behrend, 2015):

- 1) HAC hipofisário ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)-dependente: secundário à secreção inapropriada e excessiva de ACTH pela hipófise, por tumores hipofisários, geralmente microadenomas;
- 2) HAC adrenal dependente ou ACTH-independente: secreção em excesso de cortisol por tumores adrenocorticais (TAs), de origem benigna (adenoma) ou maligna (carcinoma);
- 3) Síndrome provocada por ACTH ectópico: provocado por secreção de ACTH por um sítio ectópico, não hipofisário (ACTH-dependente);
- 4) HAC alimentar: a secreção em excesso de cortisol ocorre após estímulo prandial (ACTH-independente);
- 5) HAC atípico ou oculto, no qual ocorre secreção em excesso de outros esteroides adrenais e não do cortisol;
- 6) HAC iatrogênico: provocada por terapia esteroidal exógena, seja ela tópica ou sistêmica.

### II) Apresentação

Os cães acometidos pelo HAC geralmente são de meia idade a idosos. A predisposição de gênero não foi confirmada.

Cães sem raça definida (SRD) ou de certos padrões raciais são igualmente acometidos. Algumas raças são frequentemente citadas em alguns estudos: Poodle, Boxer, Dachshund, Boston Terrier, Pastor Alemão e Beagle. Em uma população de cães de São Paulo foram mais comumente acometidos por HAC cães SRD e das raças Poodle, Yorkshire Terrier, Lhasa Apso, Maltês, Dachshund, Shih Tzu, Schnauzer, Beagle e Spitz Alemão, respectivamente (Estudo de incidência de HAC canino do Hospital Veterinário Pet Care – São Paulo – Brasil (2012-2017). Aproximadamente 75% dos cães portadores de HAC de origem hipofisária pesam menos do que 20 kg e quase 50% dos cães com TAs pesam mais de 20kg.

### III) Diagnóstico

O conjunto de informações obtidas pelas manifestações clínicas, exames laboratoriais de rotina, ultrassom abdominal e testes hormonais concluem o diagnóstico. A pesquisa diagnóstica do HAC teve seu interesse elevado nos últimos anos e, portanto, o seu diagnóstico tem ocorrido de forma mais precoce, com manifestações clínicas ou laboratoriais mais leves (Behrend et al., 2013).



a) Manifestações clínicas (anamnese e exame físico)

O HAC é uma doença de evolução lenta e progressiva, embora em algumas situações são detectados sintomas agudos. Nem todos os cães desenvolvem os mesmos sintomas.

Os sinais clínicos mais comuns são: poliúria, polidipsia e polifagia. Incomumente a perda de apetite pode ocorrer em casos de doenças concomitantes ou de macroadenomas hipofisários.

O aumento de volume abdominal ocorre na maioria dos cães, devido à hepatomegalia, atrofia muscular abdominal, acúmulo de gordura abdominal e aumento de volume da vesícula urinária (Figura 1), a obesidade pode estar presente. A atrofia muscular também pode acometer os pacientes a ponto de provocar dificuldade locomotora ou intolerância ao exercício. A respiração ofegante é um achado comum e está relacionada com a fraqueza muscular do diafragma, com o aumento de volume abdominal e com a mineralização pulmonar intersticial e bronquial.

As alterações cutâneas são variadas e podem ocorrer isoladamente ou associadas a manifestações sistêmicas. A atrofia cutânea pode provocar fácil visualização dos vasos sanguíneos subcutâneos (teleangectasia) (Figura 1). A piodermite e a demodicidose estão relacionadas com a imunossupressão. A alopecia pode ser simétrica e bilateral, acomete principalmente a região do tronco e abdômen, poupando a cabeça e os membros. Alguns animais apresentam falha de repilação após queda dos pelos.

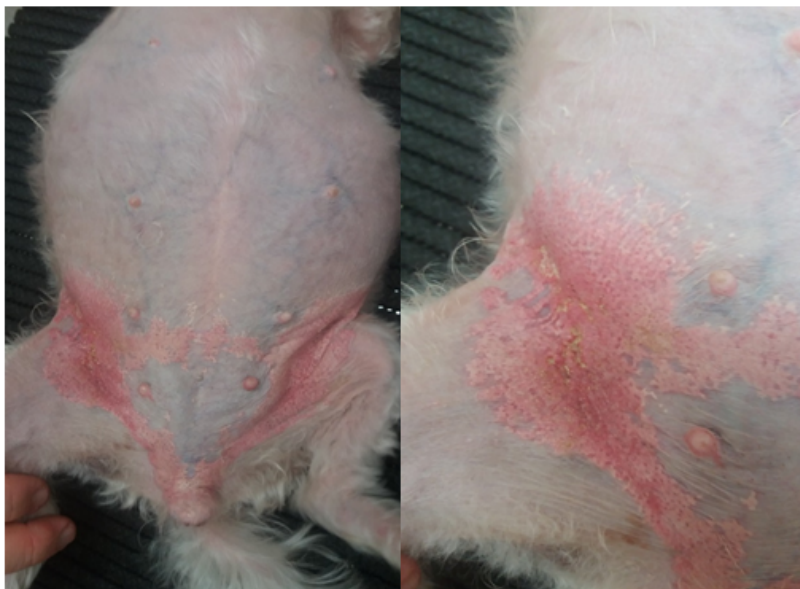


Figura 1 : Cão da raça maltês com HAC. Apresenta abdômen pendular, teleangectasia, atrofia cutânea, calcinose cutânea. Na foto à direita, detalhe da calcinose cutânea. Foto: M.V. Eric Vieira Januário, Pet Care.



#### b) Exames complementares

Uma série de exames complementares são indicados como triagem de cães com suspeita de HAC. Os exames de rotina podem indicar a necessidade de investigação hormonal, mas não concluem o diagnóstico. O último consenso sobre diagnóstico de HAC canino realizado pelo American College of Veterinary Internal Medicine preconiza que a investigação deve ser realizada em pacientes que apresentem manifestações clínicas desta doença, para diminuir o risco de falsos positivos.

Uma condição conhecida como “hemograma de estresse”, pode estar presente e caracteriza-se pela leucocitose por neutrofilia, sem desvio a esquerda, linfopenia, eosinopenia e monocitose. A policitemia moderada e trombocitose também pode ocorrer.

A indução via corticosteroide da enzima fosfatase alcalina pode elevar sua concentração sérica e esta é a anormalidade bioquímica mais comum em cães com HAC. A elevação sérica de alanina-aminotransferase (ALT) também pode ser comum, embora em menor magnitude.

A hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia são achados comuns em cães com HAC, assim como a hiperglicemia moderada e até diabetes mellitus.

A alteração da densidade urinária é um dos achados laboratoriais mais comuns, geralmente abaixo de 1,020. Aproximadamente metade dos cães apresentam proteinúria com relação proteína:creatinina urinária média de 1,66 segundo um estudo.

A infecção urinária pode estar presente devido a imunossupressão e a hipostenúria. Esta predisposição pode aumentar a incidência de formação de cálculos de estruvita em cães com HAC. Em adição, a alteração de concentração de íons urinários nestes pacientes aumenta a incidência de formação de cálculos urinários de oxalato de cálcio em até 10 vezes.

A hipertensão arterial pode ocorrer em 31 a 86% dos casos. Sua ocorrência pode provocar lesões em órgãos alvos como hipertrofia cardíaca e lesões retinianas.

A mucocele biliar é uma complicação comum e pode acometer 23% dos cães com HAC (Figura 2). O HAC aumenta em 29 vezes a predisposição a desenvolver mucocele. A formação de mucocele nesses pacientes é correlacionada com a hiperlipidemia e com a concentração dos níveis de leptina diminuídas em cães endocrinopatas, sendo que esta tem papel importante na contração da vesícula biliar,



Figura 2: vesícula biliar de cão com HAC e mucocele biliar, após colecistectomia. Foto: M.V. Fabiano Braz, Pet Care.



O tromboembolismo pulmonar pode ocorrer em pacientes com HAC devido ao seu estado de hipercoagulabilidade, obesidade, hipertensão e eritrocitose com alteração dos tempos de coagulação, do exame de tromboviscoelastografia ou do exame radiográfico do tórax.

Os exames de imagem são úteis na triagem de pacientes com suspeita de HAC, bem como na diferenciação de casos de neoplasia adrenal ou hipofisária.

As medidas adrenais normais para a espécie canina diferem em alguns estudos. Um trabalho recente postulou que a espessura do polo caudal da adrenal em cães saudáveis mede no máximo 0,54cm para cães menores que 10kg, 0,68cm para cães entre 10 a 30kg e 0,80cm para os cães maiores que 30kg (Soulsby et al., 2015). O polo caudal é preferencialmente foco de padronização de tamanho ultrassonográfico em cães devido à menor variabilidade de seu tamanho entre os observadores e maior acurácia com lesões histológicas (Soulsby et al., 2015). A diferenciação entre adenoma e carcinoma adrenal não é bem realizada pelo exame ultrassonográfico, embora a existência de tumores maiores do que quatro centímetros, invasão da veia cava e metástases abdominais são indícios de malignidade.

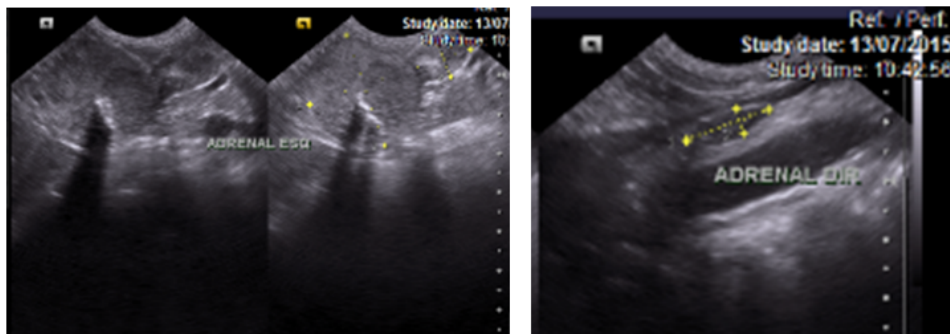


Figura 3: imagem ultrassonográfica de glândulas adrenais de cão com neoplasia adrenal unilateral. Adrenal esquerda com neoformação, aumentada: 4,34 x 2,98 x 0,97cm (comprimento x polo cranial x polo caudal). Adrenal direita atrofiada: 1,48 x 0,44cm (comprimento x polo caudal) Exame realizado por M.V. Fabio P. Medeiros, Pet Care.

Espaço A tomografia computadorizada (TC) pode ser útil na detecção de tumores hipofisários, embora a ressonância magnética tenha maior valor diagnóstico. A tomografia abdominal tem sua indicação para avaliação de presença de metástases ou invasão vascular nos casos de TA, principalmente como ferramenta pré-operatória para adrenalectomia, mas não é sensível para diferenciar adenoma de carcinoma adrenal.

#### c) Exames hormonais

A conclusão de diagnóstico de HAC só pode ser confirmada através de dosagens hormonais, visando a avaliação da função adrenal. As determinações de cortisol sérico ou plasmático, por meio de dinâmicos como o teste de supressão com dexametasona (dose baixa/duas amostras) (SUPDEX), o teste de estimulação com ACTH (EACTH) e a relação cortisol:creatinina urinárias são mais indicados. O cortisol basal, de forma isolada, pode variar sua secreção ao longo do dia, bem como sofrer influências de fatores exógenos e endógenos, e por isso ele não tem especificidade para o diagnóstico de HAC.



#### Teste de supressão com dexametasona (dose baixa, duas amostras)

O SUPDEX é o teste considerado mais sensível para o diagnóstico de HAC e avalia a capacidade de resposta do eixo HHA ao feedback negativo aos GCs. A ausência dessa resposta indica presença de HAC. O teste é realizado através da coleta de sangue para dosagem do cortisol basal, seguida da aplicação de dexametasona na dose de 0,01mg/kg por via intravenosa (IV) e uma segunda coleta para dosagem de cortisol é realizada oito horas após esta aplicação. Em cães normais o cortisol decresce entre as amostras basal e pós-dexametasona, sendo que na segunda dosagem o cortisol estará abaixo dos valores de referência do laboratório. Em cães com HAC o cortisol após tentativa de supressão estará acima desses valores (Figura 4).

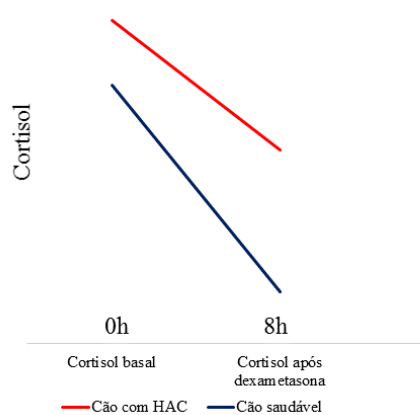


Figura 4: Gráfico com resultado esperado de níveis de cortisol em teste de supressão com dexametasona (dose baixa, duas amostras) para cão saudável e em cão com HAC.

O EACTH avalia a capacidade de reserva adrenocortical. Este teste é considerado o padrão ouro no diagnóstico do HAC iatrogênico e possui sensibilidade menor do que o SUPDEX para o HAC espontâneo, mas pode ser utilizado como segunda opção. No entanto, é o único teste recomendado para monitorar a terapia do HAC. Para sua realização é necessária a aplicação de ACTH sintético (Synacthen® ou Cortrosyn®). São realizadas duas coletas de sangue para dosagem de cortisol e entre elas, com intervalo de uma hora, é aplicada o ACTH sintético na dose de 5µg/kg (IV). Cães com HAC espontâneo apresentam uma resposta exagerada ao ACTH, com o cortisol após ACTH se elevando acima dos valores de referência. Cães com HAC iatrogênico apresentam supressão do eixo HHA e os valores de cortisol basal e pós ACTH estarão diminuídos em relação às da referência (Figura 5).<sup>1</sup>

#### Teste de estimulação com ACTH

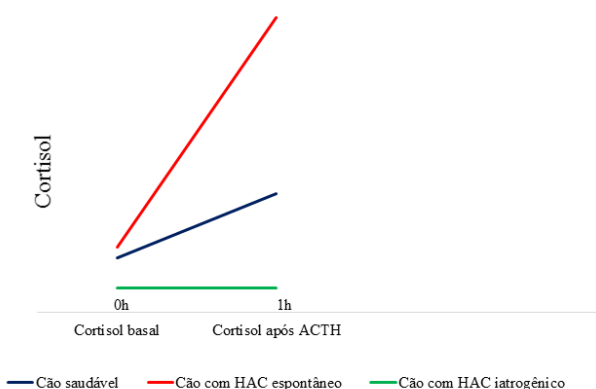


Figura 5: Gráfico com resultado esperado de níveis de cortisol em teste de estimulação com ACTH para cão saudável, com HAC espontâneo e HAC iatrogênico.



Cães com níveis de cortisol nos testes de SUPDEX e EACTH próximos aos valores de corte, mas sem ultrapassá-los, são suspeitos de HAC. No entanto, mais estudos são necessários a fim de atualizar esses valores para concluir se esses cães já podem ou não ser considerados positivos para a doença .

Os animais tratados com fenobarbital podem apresentar resultado falso positivo no SUPDEX e o EACTH pode ser a melhor escolha para estes pacientes. O cetoconazol e os progestágenos também podem interferir com a dosagem de cortisol.

As doenças concomitantes podem afetar os resultados dos testes hormonais. Se possível estas doenças devem ser tratadas previamente à realização dos testes hormonais ou os mesmos devem ser interpretados com cautela.

Cães que foram tratados com GCs exógenos por via injetável, oral, tópica ou oftalmológica devem apresentar valores de cortisol baixos, por efeito do feed back negativo que pode durar até 30 dias.

A relação cortisol:creatinina urinária pode diagnosticar o HAC quando seus valores estão elevados. No entanto, devido sua baixa especificidade é considerado um exame útil apenas para descartar o diagnóstico.

Se após um resultado de dosagem hormonal negativo a suspeita ainda persiste o recomendado é a repetição dos testes, com a troca ou não do método utilizado, em um intervalo de três a seis meses . Nestes casos o paciente pode ser verdadeiramente negativo, ou apresentar HAC em forma ainda inicial ou um falso resultado. Para a diferenciação entre HAC hipofisário e TAs a literatura cita a realização do SUPDEX com três amostras ou a realização do teste de supressão com dexametasona em dose alta (0,1mg/kg) (TSAD) com três amostras. A terceira amostra em ambos os testes inclui a coleta de sangue para dosagem de cortisol quatro horas após aplicação da dexametasona, além das oito horas necessárias para o SUPDEX. Cães com HAC hipofisário podem apresentar incapacidade de supressão após quatro horas no SUPDEX e após quatro e oito horas no TSAD. No entanto, esta não é uma verdade para todos os cães com HAC hipofisário.

Uma abordagem mais moderna considera a dosagem do ACTH endógeno associado aos achados de imagem para fazer esta diferenciação. São esperados níveis reduzidos ou normais de ACTH endógeno em cães com HAC provocado por um TA e elevados naqueles com HAC hipofisário. O ACTH endógeno é uma molécula lábil e seu armazenamento pode provocar diminuição de seus valores, confundindo o diagnóstico. Portanto, deve ser coletado no laboratório onde será processado com rapidez.

Para o diagnóstico de HAC oculto ou atípico, quando os testes convencionais (SUPDEX e EACTH) resultam negativos, e as manifestações clínicas e de exames complementares apontam para a existência da doença, é necessária a dosagem de outros esteroides adrenais, via EACTH. Nestes casos, além do cortisol são dosados 11-desocortisol, desoxicorticosterona, aldosterona, progesterona, 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, estradiol e testosterona. A ocorrência desta síndrome ainda é questionada por alguns autores.



## REFERÊNCIAS

- ARENAS C et al. Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. *J Vet Intern Med*, 28(2):473-80, 2014.
- AURIEMMA E et al. Computed tomography and low-magnetic resonance imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 11 cases (2001-2003). *J Am Vet Med Assoc*, 235:409-414, 2009.
- BARTGES JW et al, Methods for evaluating treatment of uroliths. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 29:45-57, 1999.
- BEHREND EN, KENNIS R. Atypical Cushing's syndrome in dogs: arguments for and against. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 40(2):285-96, 2010.
- BEHREND EN et al. Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med*, 27 (6):1292-1304, 2013.
- BEHREND EN. Canine Hyperadrenocorticism. In: FELDMAN, E.C. et al. *Canine and Feline Endocrinology*. Elsevier. St Louis, p. 377-451, 2015.
- BELLUMORI TP et al., Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebred dogs: 27,254 cases (1995-2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(11):1549-55, 2013.
- BENCHEKROUN G. Ultrasonography criteria for differentiating ACTH dependency from ACTH independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and equivocal adrenal asymmetry. *J Vet Intern Med*, 24:1077-1085, 2010.
- BOOZER AL. et al. Pituitary-adrenal axis function in dogs with neoplasia. *Veterinary and comparative oncology*, 3(4): 194-202, 2005.
- CHASTAIN CB et al. Evaluation of the hypothalamic pituitaryadrenal axis in clinically stressed dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 22:435, 1986.
- CHURCH DB et al. Effect of non-adrenal illness, anesthesia and surgery on plasma cortisol concentrations in dogs. *Res Vet Sci*, 56:129-131, 1994.
- CISNEROS LE et al. What is your neurologic diagnosis? Hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*, 238(10):1247-9, 2011.
- DE MARCO V. Hiperadrenocorticismo Canino. In: JERICÓ, M.M., NETO, J.P.A., KOGIKA, M.M. *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*. Guanabara-Koogan. Rio de Janeiro, p. 1691-1703, 2015.
- FELDMAN EC. Comparison of ACTH response and dexamethasone suppression as screening tests in canine hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*;182:506-510, 1983a.
- FELDMAN EC. Distinguishing dogs with functioning adrenocortical tumors from dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*, 183:195, 1983b.
- FELDMAN EC, NELSON RW, FELDMAN, M.S. Use of low-and high-dose dexamethasone tests for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 209:772, 1996.
- FORRESTER SD et al. Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. *J Vet Intern Med*,13(6):557-60, 1999.
- FOSTER SF, CHURCH DB, WATSON ADJ. Effect of phenobarbitone on the low-dose dexamethasone suppression test and the urinary corticoid:creatinine ratio in dogs. *Aust Vet J*, 78:19-23, 2000.
- GALAC S et al. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. *Domest Anim Endocrinol*, 28:338-348, 2005.



- GALAC S et al. ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog. A case report. *Vet J*, 177:141-143, 2007.
- GIEGER TL et al. Lymphoma as a model for chronic illness: Effects on adrenocortical function testing. *J Vet Intern Med*, 17:154-157, 2003.
- GOY-THOLLOT I et al. Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *J Small Anim Pract.*, 43(11):489-92 2002.
- GROOTERS AM et al. Ultrasonographic characteristics of the adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: Comparison with normal dogs. *J Vet Intern Med*, 110:110, 1996.
- HESS RS, KASS PH, WARD CR. Association between hyperadrenocorticism and development of calcium-containing uroliths in dogs with urolithiasis. *J Am Vet Med Assoc.*, 212(12):1889-91, 1998.
- HURLEY KJ, VADEN SL. Evaluation of urine protein content in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc.*, 212(3):369-73, 1998.
- JACOBY RC et al. Biochemical basis for the hypercoagulable state seen in Cushing syndrome: discussion 1006-7. *Arch Surg*, 136(9):1003-6, 2001.
- JERICÓ MM et al. Chromatographic analysis of lipid fractions in healthy dogs and dogs with obesity or hyperadrenocorticism. *Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.*, v. 21 (2): 203-207, 2009.
- KUTSUNAI M et al. The association between gall bladder mucoceles and hyperlipidaemia in dogs: a retrospective case control study. *Vet J*, 199(1):76-9, 2014.
- LEE S, KWEON OK, KIM WH. Increased Leptin and Leptin Receptor Expression in Dogs With Gallbladder Mucocele. *J Vet Intern Med*, 31(1):36-42, 2017.
- LIEN YH, HSIANG TY, HUANG HP. Associations among systemic blood pressure, microalbuminuria and albuminuria in dogs affected with pituitary- and adrenal-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Vet Scand*, 52:61, 2010.
- LING, GV et al. Canine hyperadrenocorticism: Pretreatment clinical and laboratory evaluation of 117 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 174:1211, 1979.
- MEANEY JF et al. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med*, 336(20):1422-7, 1997.
- MESICH ML et al. Gallbladder mucoceles and their association with endocrinopathies in dogs: a retrospective case-control study. *J Small Anim Pract*, 50(12):630-5, 2009.
- MONTGOMERY KW, VAN DER WOERDT A, COTTRILL, NB Acute blindness in dogs: sudden acquired retinal degeneration syndrome versus neurological disease (140 cases, 2000-2006). *Vet Ophthalmol*, 11(5):314-20, 2008.
- NELSON RW, COUTO CG. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006.
- ORTEGA T et al. Evaluation of fasting serum lipid profiles in dogs with Cushing's syndrome. *J Vet Intern Med*, 9:182, 1995.
- ORTEGA T et al. Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*, 209(10):1724-1729, 1996.
- PACE SL et al. Assessment of coagulation and potential biochemical markers for hypercoagulability in canine hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.*, 27(5):1113-20, 2013.
- PARK FM, et al. Hypercoagulability and ACTH-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med*, 27(5):1136-42, 2013.





- PETERSON ME, KINTZER PP. Medical treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, 9:127, 1994.
- PETERSON ME. Hyperadrenocorticism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*,14(4):731-49, 1984.
- PETERSON, M. E. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22(1):2-11, 2007.
- PIKE FS et al. Gallbladder mucocele in dogs: 30 cases (2000-2002). *J Am Vet Med Assoc*, 224(10):1615-22, 2004.
- RISTIC JME et al. The use of 17-hydroxyprogesterone in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 16:433-439, 2002.
- RODRIGUEZ PINEIRO MI et al. Use of computed tomography adrenal gland measurement for differentiating ACTH dependence from ACTH independence in 64 dogs with hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 25:1066-1074, 2011.
- ROSE L, DUNN ME., BÉDARD C. Effect of canine hyperadrenocorticism on coagulation parameters. *J Vet Intern Med*, 27(1):207-11, 2013.
- SCHWARZ T et al. Osteopenia and other radiographic signs in canine hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract*, 41:491-495, 2000.
- SCOTT-MONCRIEFF JC et al. Validation of a chemiluminescent enzyme immunometric assay for plasma adrenocorticotrophic hormone in the dog. *Vet Clin Pathol*, 32(4):180-7, 2003.
- SEAMAN R, BARTGES JW. Canine struvite urolithiasis. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 23:407-420, 2001.
- SMETS P et al. Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney. *Gen Comp Endocrinol*, 169(1):1-10, 2010.
- SMETS PM et al. Long-term follow-up of renal function in dogs after treatment for ACTH-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 26(3):565-74, 2012.
- SOULSBY SN et al. Ultrasonographic evaluation of adrenal gland size compared to body weight in normal dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 56 (3): 317-326, 2015.
- TAODA et al. Magnetic resonance imaging assessment of pituitary posterior lobe displacement in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Med Sci*, 73:725-731, 2011.
- TESKE E et al. Corticosteroid-induced alkaline phosphatase isoenzyme in the diagnosis of canine hypercorticism. *Vet Rec*, 125(1):12-4, 1989.
- WHITE SD et al: Cutaneous markers of canine hyperadrenocorticism. *Comp Cont Educ Pract Vet*, 11:446-465, 1989.
- WOOD FD. Diagnostic imaging findings and endocrine test results in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism that did or did not have neurologic abnormalities: 157 cases (1989-2005). *J Am Vet Med Assoc*, 231(7):1081-5, 2007.
- ZUR G, WHITE SD. Hyperadrenocorticism in 10 dogs with skin lesions as the only presenting clinical signs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 47:419-427, 2011.