

L'ASSE IPOTALAMO- IPOFISI- SURRENE E LA FISIOPATOLOGIA DELL'IPERADRENOCORTICISMO*

CAROLE A. ZERBE, DVM, PhD
University of Pennsylvania

Riassunto

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è costituito, appunto, dall'ipotalamo con l'ormone corticotropina-rilasciante, dall'ipofisi con la corticotropina e dalla corteccia surrenale con la produzione di glucocorticoidi. La sindrome clinica dell'iperadrenocorticismo è dovuta ad un eccesso di glucocorticoidi. Questo, a sua volta, può essere conseguente ad un tumore surrenalico o, più comunemente, ad una neoplasia ipofisaria che induce un eccesso di corticotropina e, di conseguenza, di steroidi. Nel cane, i tumori ipofisari possono insorgere sia dal lobo anteriore che da quello intermedio della ghiandola, suggerendo la possibilità che in questa specie animale l'iperadrenocorticismo riconosca molteplici cause.

Summary

The hypothalamic-pituitary-adrenal axis consists of the hypothalamus and corticotropin-releasing hormone, the pituitary and corticotropin, and the adrenal cortex and glucocorticoid production. The clinical syndrome of hyperadrenocorticism results from glucocorticoid excess. This steroid excess, in turn, may result from an adrenal tumor or more commonly from a pituitary tumor causing excessive corticotropin and consequently glucocorticoid excess. In dogs, such a pituitary tumor may arise from either the anterior or intermediate lobes, suggesting that there are multiple causes for hyperadrenocorticism in this species.

L'iperadrenocorticismo (solitamente detto sindrome di Cushing) è un'endocrinopatia spontanea molto comune nei cani di età media o anziani. La patologia si riscontra con minore frequenza in gatti, furetti, cavalli ed esseri umani ed è nota una segnalazione in un delfino.¹⁻⁷ Nella maggior parte dei casi, si tratta di una sindrome clinica da eccesso di glucocorticoidi, conseguente a una neoplasia surrenalica o ipofisaria che induce ipersecrezione di corticotropina (ACTH) con conseguente ipersecrezione di glucocorticoidi.

Il presente lavoro è il primo di una serie relativa all'iperadrenocorticismo e ai test ormonali per la valutazione del disordine nel cane e nel gatto. In questa sede vengono trattate l'anatomia e la fisiologia dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e la fisiopatologia dell'iperadrenocorticismo. Nei prossimi lavori verranno invece presi in considerazione i test utilizzati per confermare la sindrome (test di screening) e quelli impiegati per distinguere le forme ipofisi-

si-dipendenti dalle neoplasie surrenaliche (ovvero test di differenziazione). Non verranno considerati gli aspetti clinici dell'iperadrenocorticismo né le relative valutazioni di tipo non ormonale (ad es. esame emocromocitometrico completo, profilo biochimico, esame radiografico); pertanto, il lettore è invitato a rivolgersi ad altre pubblicazioni per raggugli circa tali argomenti.^{1,2,7}

ASSE IPOTALAMO- IPOFISI- SURRENE

La conoscenza dell'asse ipotalamo- ipofisi- surrene è fondamentale per comprendere i test e la valutazione dell'iperadrenocorticismo. Dal punto di vista anatomico, l'asse ipotalamo- ipofisi- surrene è composto da ipotalamo, ipofisi e corteccia surrenalica e dal punto di vista fisiologico è costituito da ormoni che inducono stimolazione e feedback negativo. La sintesi e la secrezione di altri ormoni sono stimulate dall'ormone corticotropina-rilasciante e dall'ACTH; la regolazione negativa dei medesimi ormoni è invece assicurata da un glucocorticoide, il cortisolo. Questo ciclo di stimolazione e feedback negativo rappresenta

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian", Vol. 21, N. 12 dicembre 1999, 1134. Con l'autorizzazione dell'Editore.

classicamente la parte relativa al lobo anteriore dell'ipofisi dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Fig. 1). Nel cane, tuttavia, occorre anche considerare l'asse del lobo ipofisario intermedio, in quanto l'ACTH viene prodotto in tale sede piuttosto che nel lobo anteriore (Fig. 2). Benché questa sede di produzione di corticotropina non sembri molto importante in condizioni fisiologiche normali, il ruolo che riveste in alcune condizioni patologiche è significativo.

L'ipotalamo e l'ormone corticotropina-rilasciante

L'ipotalamo fa parte dell'encefalo ed è composto da un insieme di corpi neuronici denominati *nuclei*. I nuclei paraventricolari sintetizzano l'ormone corticotropo che viene poi trasportato lungo gli assoni all'eminenza mediana, do-

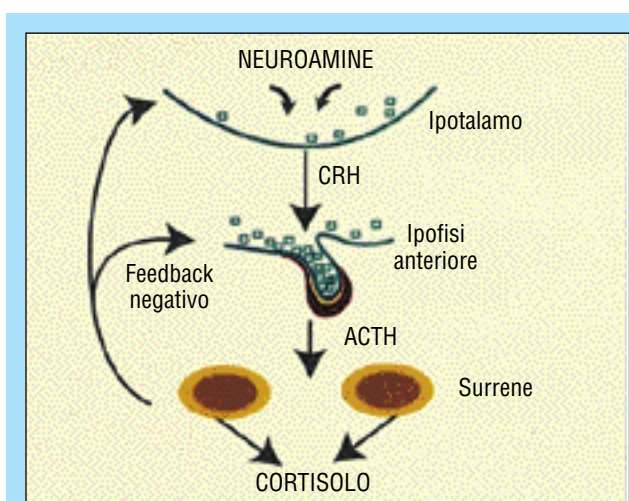


FIGURA 1 - L'asse ipotalamo- ipofisi- surrene. Si noti che la secrezione di corticotropina (ACTH) a livello di ipofisi anteriore è stimolata dall'ormone corticotropina-rilasciante ipotalamico ed è regolata negativamente dai glucocorticoidi.

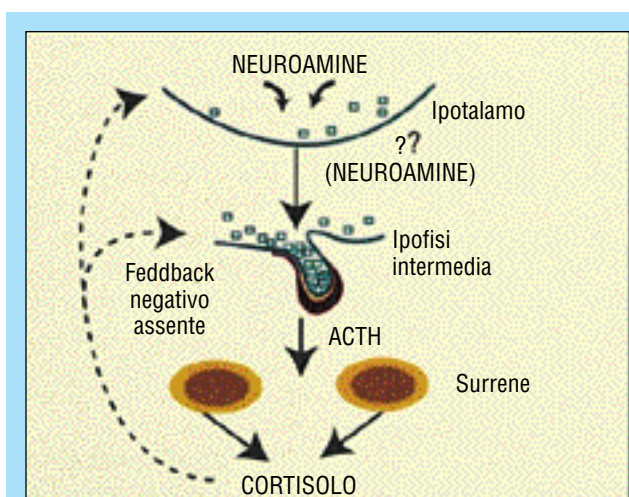


FIGURA 2 - Proposta di asse ipotalamo-ipofisi-surrene nella pars intermedia. Si noti che il lobo intermedio è sottoposto alla regolazione tonica negativa delle neuroamine (dopamina). L'ormone corticotropina-rilasciante può stimolare la corticotropina (ACTH) nella pars intermedia, mentre è probabile che i glucocorticoidi non siano coinvolti nel meccanismo di feedback negativo della secrezione dell'ormone in tale sede o della dopamina.

ve i neuroni terminano nel letto capillare portale. Dopo il rilascio, l'ormone corticotropo viene trasportato dal circolo portale ipotalamo-ipofisario fino all'ipofisi anteriore (*pars distalis*), dove stimola il rilascio di ACTH da parte delle cellule corticotrope.

L'arginina-vasopressina (anche nota come *ormone anti-diuretico*) è un altro peptide ipotalamico che può essere liberato nell'eminenza mediana, influenzando il rilascio di ACTH. In confronto all'ormone corticotropo, l'arginina-vasopressina si è dimostrata dotata di un effetto secretagogico di potenza pari o superiore per il rilascio di ACTH in alcune specie animali (ovini e bovini), mentre non stimola direttamente il rilascio di questo ormone dalle cellule di ipofisi anteriore canina in coltura,⁸⁻¹¹ come avviene nelle colture cellulari ottenute dalla *pars distalis* del gatto.^{11a}

Nell'ipotalamo sono presenti anche assoni che terminano nel lobo ipofisario intermedio (*pars intermedia*), direttamente sulle cellule stesse. La maggior parte di queste fibre nervose origina nel nucleo arcuato ipotalamico e rilascia dopamina (un neurotrasmettitore che inibisce la sintesi e il rilascio di ormoni ipofisari del lobo intermedio). Nel lobo intermedio sono presenti anche fibre contenenti ormone corticotropo, il quale potrebbe rivestire un ruolo nella secrezione di ACTH da parte del lobo stesso.¹²

L'ipofisi e la corticotropina

L'ipofisi riceve informazioni dall'ipotalamo per mezzo di ormoni rilascianti o inibitori e attraverso il sistema portale ipotalamo-ipofisario. Nel cane, l'ACTH è contenuto, oltre che nella zona corticotropa anteriore, anche in un gruppo di cellule del lobo intermedio note come *cellule B*.¹³ L'ipofisi canina è dotata di un lobo intermedio estremamente sviluppato, presente unicamente in questa specie. Il lobo comprende due tipi di cellule, A e B, entrambe deputate alla trasformazione della proopiomelanocortina (POMC), la proteina precursore dell'ACTH. Le cellule A trasformano la proteina in ormone α -melanocito-stimolante (α -MSH) e le cellule B la trasformano in ACTH. Questo meccanismo è particolarmente rilevante nel cane poiché le neoplasie che inducono la sindrome di Cushing possono svilupparsi sia nel lobo anteriore che in quello intermedio.¹⁴ Inoltre, si ritiene che i tumori della *pars intermedia* insorgano sia dalle cellule A che dalle cellule B e possano essere regolati in modo differente.

Nel cane, la *pars intermedia* contiene ACTH biologicamente attivo in quantità doppia rispetto al lobo anteriore.¹³ Si ignora se questa quota di corticotropina svolga funzioni fisiologiche nel cane normale, mentre è probabile che rivesta importanza in alcune neoplasie ipofisarie. Il meccanismo che regola la secrezione di ACTH da parte della *pars intermedia* non è completamente chiarito; tuttavia, entrambe le cellule A e B che ne fanno parte subiscono la regolazione tonica negativa della neuroamina dopamina (Fig. 2).^{15,16} Le cellule A e B non sembrano subire alcuna regolazione negativa dai glucocorticoidi, mentre è possibile che l'ormone corticotropo stimoli gli elementi B.¹⁶

La corteccia surrenale e i glucocorticoidi

La corticotropina stimola la sintesi e la secrezione di cortisolo nella zona fasciolata e in quella reticolare della corteccia surrenale e mantiene integra la corteccia stessa. L'eccesso di ACTH provoca stati di iperplasia e ipertrofia surrenalica. Queste patologie possono talvolta assumere un aspetto nodulare ed asimmetrico.

I glucocorticoidi svolgono un ruolo importante nella regolazione della corticotropina mediante effetti di feedback negativo esercitati su quest'ultima e sull'ormone corticotropo. Questa via di feedback agisce normalmente nei cani con tumori surrenalici, inibendo la secrezione di ACTH e di ormone corticotropo e quindi favorendo l'atrofia del tessuto corticosurrenalico non ancora colpito. Al contrario, nei cani e nei gatti con neoplasie ipofisarie ACTH-secermenti, si ha un'iperplasia ed ipertrofia surrenalica bilaterale.

La corteccia surrenalica è in grado di secernere anche altri ormoni steroidei (ad es. progestinici, mineralcorticoidi) oltre che estrogeni e androgeni. Questi ormoni possono essere secreti normalmente oppure in seguito allo sviluppo di una neoplasia surrenalica (vedi la parte relativa alle Neoplasie surrenaliche).

FISIOPATOLOGIA DELL'IPERADRENOCORTICISMO

L'iperadrenocorticismismo può derivare da un eccesso di steroidi di origine esogena (sindrome di Cushing iatrogena) o endogena (iperadrenocorticismismo spontaneo). Quest'ultima condizione, che solitamente consegue a iperproduzione di ACTH e relativi peptidi, viene definita *iperadrenocorticismismo ipofisi-dipendente*; tuttavia, è anche possibile che la condizione derivi da iperproduzione di cortisolo da parte di una neoplasia surrenalica e venga quindi definita come *surrene-dipendente*.

Il termine *iperadrenocorticismismo* viene impiegato anche per indicare altre sindromi da iperfunzionamento surrenalico. Ad esempio, nel furetto, la condizione deriva da neoplasie surrenaliche mono- o bilaterali, secernenti androgeni e/o estrogeni.³ (Questa sindrome, a cui non è stato attribuito un nome diverso da iperadrenocorticismismo, non corrisponde esattamente alla sindrome di Cushing, data l'assenza di innalzamento dei livelli sierici di glucocorticoidi.) Un'altra sindrome, quella di Conn, consegue invece all'i-

persecrezione di mineralcorticoidi.¹⁷ Recentemente, è stato segnalato un caso di ipersecrezione di progesterone da parte di una neoplasia surrenalica in un gatto con segni clinici di sindrome di Cushing.¹⁸ Ne consegue che l'iperadrenocorticismismo non è sempre riferibile a quest'ultima.

Patologia ipofisi-dipendente

In tutte le specie (eccetto il furetto) nelle quali è noto lo sviluppo spontaneo di iperadrenocorticismismo, la forma ipofisi-dipendente è più frequente, rappresentando di solito oltre l'85% dei casi.^{1,3,5,6} Tuttavia, è variabile il lobo ipofisario da cui ha origine l'ipersecrezione di ACTH e dei relativi peptidi (Tab. 1).¹⁹ Nell'uomo, la sindrome di Cushing solitamente è associata a un microadenoma oppure, occasionalmente, a iperplasia degli elementi corticotropi della *pars distalis*, mentre i tumori nel cavallo si sviluppano esclusivamente nella *pars intermedia*.^{5,6,20} Al contrario, l'iperadrenocorticismismo ipofisi-dipendente nel cane può conseguire a neoplasie o iperplasia degli elementi corticotropi dell'una o dell'altra parte.¹⁴ Nell'uomo, la possibile esistenza di neoplasie originanti dalla *pars intermedia* è tutt'ora motivo di controversia.²¹

Il 30% circa dei cani con iperadrenocorticismismo ipofisi-dipendente è colpito da neoplasie del lobo intermedio.¹⁴ Presumibilmente, questi tumori possono originare da due distinte cellule parenchimali della *pars intermedia*.¹³ Nel cane, è stato anche suggerito che le neoplasie della *pars intermedia* che coinvolgono le cellule A non rispondano al feedback con glucocorticoidi (feedback negativo con desametasone), mentre quelle delle cellule B sono associate ad una soppressione dei livelli sierici di cortisolo in risposta al desametasone.²² In questa specie, non è chiaro se le neoplasie della *pars intermedia* associate a iperadrenocorticismismo derivino da raggruppamenti cellulari diversi appartenenti a questo tessuto o ancora se tali neoplasie mantengano le stesse risposte regolatorie delle cellule normali.

La presenza di tessuto neoplastico non si riscontra in tutti i cani o i pazienti umani con iperadrenocorticismismo ipofisi-dipendente. Nei cani affetti dalla condizione, viene segnalata un'incidenza di neoplasie ipofisarie variabile dal 20% al 100%.^{14,23-26} È probabile che la bassa percentuale di tumori ipofisari riportata in alcuni studi dipenda dal mancato rilevamento di microadenomi durante la dissezione della ghiandola ai fini dell'esame istopatologico. Tuttavia, in altri casi non si riscontra una degenerazione neopla-

Tabella 1
Confronto fra le cause di Sindrome di Cushing in cane, gatto, cavallo e uomo

Specie	Lesione ipofisaria frequente	Lesioni ipofisarie meno frequenti	Altre cause
Cane	Adenoma della PD	Adenoma della PI, iperplasia corticosurrenalica	Neoplasia surrenalica
Gatto	Adenoma della PD	Iperplasia corticosurrenalica	Neoplasia surrenalica
Cavallo	Adenoma della PI	Iperplasia della PI	-
Uomo	Adenoma della PD	Iperplasia corticosurrenalica	Produzione ectopica di ACTH, neoplasia surrenalica, Patologia surrenalica bilaterale massiva indipendente dalla corticotropina

PD = pars distalis (lobo ipofisario anteriore); PI = pars intermedia (lobo ipofisario intermedio).

stica, bensì uno stato iperplastico delle cellule della *pars distalis* e/o di quella *intermedia*.^{14,26} Inoltre, si rilevano contemporaneamente tumori di entrambi i lobi intermedio e distale oppure neoformazioni di origine indeterminata. Queste anomalie istologiche suggeriscono che l'iperadrenocorticismo di origine ipofisaria possa conseguire sia a un'anomalia primaria del sistema nervoso centrale (ad es. iperstimolazione degli elementi corticotropi della *pars distalis* o della *pars intermedia* da parte di fattori ipotalamici quali l'ormone corticotropo o di neurotrasmettitori quali serotonina, noradrenalina e adrenalina) che a una neoplasia ipofisaria primaria. La surrenalectomia, il morbo di Addison trascurato e la somministrazione protratta di ormone corticotropo nel ratto o nell'uomo (fattori che causano l'innalzamento dei livelli sierici di ormone corticotropo) sono all'origine di iperplasia corticotropa dell'ipofisi e formazione di microadenomi.²⁷⁻²⁹ L'ormone corticotropo è il principale fattore di stimolazione che regola il rilascio di ACTH da parte delle cellule della *pars distalis* del cane; inoltre, ne è stata dimostrata la capacità di indurre la secrezione di ACTH e di α -MSH nelle cellule della *pars intermedia* di cane coltivate in vitro.¹⁶ Nel cane sono anche state evidenziate fibre contenenti ormone corticotropo a livello del lobo intermedio dell'ipofisi.¹² Pertanto, la presenza di livelli eccessivi di ormone corticotropo può essere all'origine di iperplasia corticotropa e di possibile sviluppo di neoplasie.

La deplezione ipotalamica di neurotrasmettitori quali acido γ -aminobutirrico è a sua volta in grado di indurre modificazioni di tipo iperplastico o adenomatoso a carico delle cellule ipofisarie. Ad esempio, nei cavalli con sindrome di Cushing è stata documentata la deplezione di dopamina.⁵ La stessa situazione si può verificare anche nei cani colpiti dalla medesima sindrome. Analogamente ad altre specie, anche nel cane la *pars intermedia* è regolata negati-

vamente dalla dopamina, i cui livelli sono risultati diminuiti nell'eminenza mediana dei soggetti con iperadrenocorticismo spontaneo.^{16,30,31} Tuttavia, anche in cani normali trattati con desametazone si verificava l'abbassamento dei livelli di dopamina, suggerendo che tale fenomeno sia il risultato piuttosto che la causa dell'eccesso di glucocorticoidi.³¹ In uno studio precedente, non fu possibile documentare la deplezione di dopamina dall'ipotalamo di cani affetti da iperadrenocorticismo o sottoposti a trattamento con steroidi.³² Il ruolo svolto dalla deplezione della dopamina nella genesi dell'iperadrenocorticismo canino è stato evidenziato in una recente indagine, in cui la somministrazione protratta di antagonisti di questo composto ha indotto un aumento del rilascio di ACTH in risposta alla stimolazione dell'ormone corticotropo.³³ Riveste particolare interesse il fatto che il rilascio di ACTH stimolato dall'ormone corticotropo non veniva bloccato dalla somministrazione di glucocorticoidi; in altre parole, la deplezione cronica di dopamina nel cane normale era in grado di smascherare il rilascio di ACTH rispondente all'ormone corticotropo che non subiva l'effetto di feedback negativo degli steroidi.

Tuttavia, lo sviluppo di una neoplasia ipofisaria può non dipendere esclusivamente dall'ipersecrezione ipotalamica di ormone corticotropo o dalla deplezione di dopamina. Piuttosto, è possibile che derivi da un'anomalia ipofisaria primitiva. Nell'uomo, ad esempio, la maggior parte degli adenomi secernenti ACTH è di tipo monoclonale (ovvero origina da una singola cellula).³⁴ Tuttavia, benché gli adenomi ipofisari siano monoclonali, solitamente mancano le mutazioni somatiche identificate in altre forme maligne e gli eventi molecolari all'origine di cancerogenesi locale rimangono ignoti.³⁵

In un modello di cancerogenesi ipofisaria proposto recentemente (Fig. 3), la teoria cancerogenetica di tipo ipo-

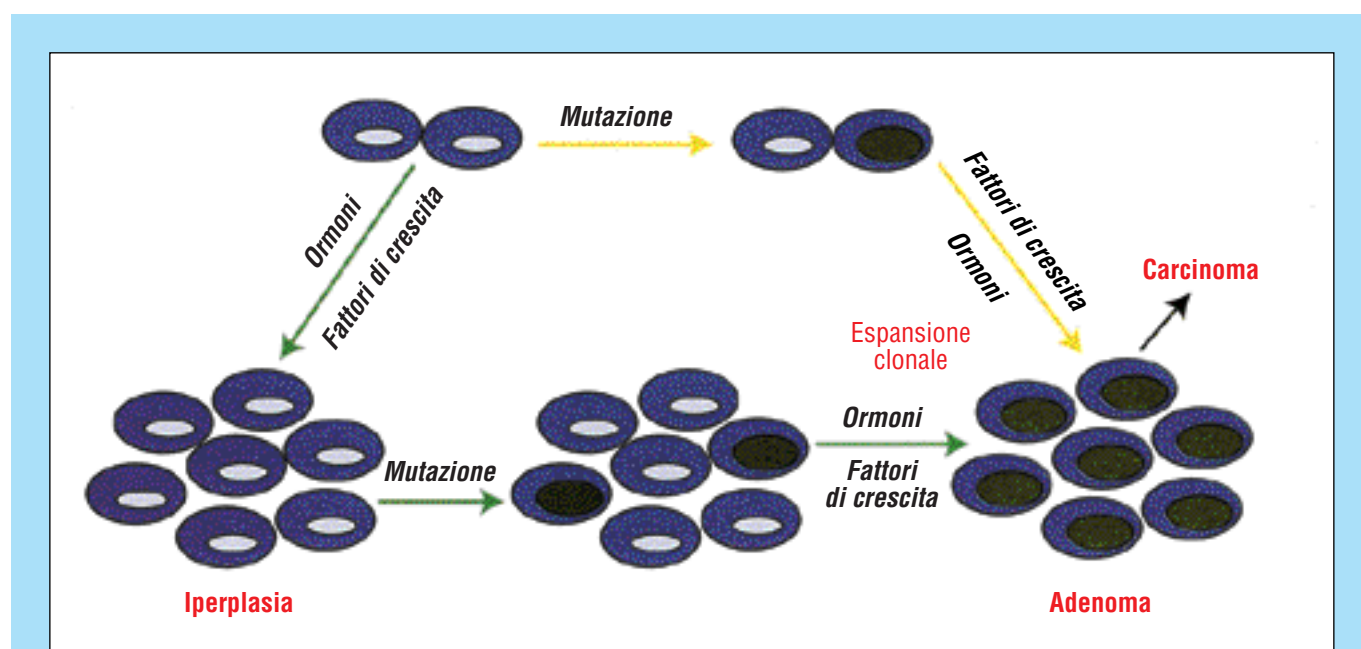


FIGURA 3 - Modello proposto di cancerogenesi ipofisaria. Questo tipo di approccio integrato comprende entrambe le teorie cancerogenetiche della stimolazione ormonale e del difetto ipofisario intrinseco. In modelli animali e in pazienti umani con ormone ipofisiotropico in eccesso, deficit di ormone soppressivo o fattore di crescita in eccesso, si verifica lo sviluppo di iperplasia (frecche verdi); l'iperproliferazione predispone alla mutazione cellulare (nuclei scuri) e alla conseguente formazione di adenomi. Nell'uomo, la maggior parte degli adenomi ipofisari non è associata a iperplasia ed è probabile che consegua a un evento genetico in grado di alterare una cellula (nucleo scuro, in altro a destra) bersaglio dell'azione di ormoni o fattori della crescita (frecche dorate). (Modificato da Asa SI, Ezzat S: The cytogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev* 19:818, 1998, con autorizzazione.)

talamico (teoria della stimolazione ormonale) viene integrata con quella del difetto ipofisario primario.³⁵ In questo modello, l'iperplasia si sviluppa come esito di eccessiva stimolazione ormonale, deplezione dell'ormone inibitorio o eccesso di fattore di crescita. L'accresciuta proliferazione di pituitari predispone le cellule a mutazioni e al conseguente sviluppo di adenomi. Tuttavia, la maggior parte degli adenomi ipofisari non è associata a stati iperplastici e probabilmente deriva da un evento genetico singolo che altera un'unica cellula.³⁵

Riassumendo, l'iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente nel cane può dipendere da modificazioni iperplastiche o adenomatose dei tre diversi tipi di cellule rappresentati da elementi corticotropi classici dell'ipofisi anteriore, cellule A del lobo intermedio o cellule B dello stesso lobo (Tab. 2). Poiché le cellule secernenti POMC-correlate appartenenti alla *pars distalis* e alla *pars intermedia* sono regolate in modo differente, è probabile che esistano molteplici cause all'origine dell'iperadrenocorticismo canino. La clonabilità delle neoplasie ipofisarie canine non è stata determinata.

Nel gatto, l'iperadrenocorticismo ipofisi dipendente è raro (ne sono stati segnalati unicamente 48 casi)² e la relativa fisiopatologia non è stata oggetto di studio. Benché, analogamente al cavallo ed al cane, il gatto sia dotato di una *pars intermedia* molto sviluppata, per quanto è a conoscenza dell'autore in questa sede nei felini non è stata segnalata alcuna neoplasia associabile ad iperadrenocorticismo, come invece è stato per le altre due specie.^{5,14}

Neoplasie surrenaliche

Le neoplasie surrenaliche che inducono iperadrenocorticismo sono di origine corticosurrenalica e possono essere rappresentate da adenomi benigni o adenocarcinomi maligni.³⁶⁻³⁹ Il furetto è l'unica specie in cui le neoplasie surrenaliche sono più frequenti dell'iperadrenocorticismo; in questo animale, il tumore non secreta cortisolo in quantità eccessive.³ Nella maggior parte delle altre specie, l'incidenza di neoplasie surrenaliche quali causa di iperadrenocorticismo è compresa fra il 10% e il 15% (Tab. 1).

Circa la metà dei tumori surrenalici secernenti cortisolo è benigna; la restante parte è di natura maligna. Solitamente, si tratta di forme monolaterali, che talvolta possono interessare entrambi i lati.⁴⁰ Le neoplasie surrenaliche attive secernono cortisolo in quantità eccessiva indipendentemente dalla regolazione ipofisaria. Questa quota di cortisolo attiva il meccanismo di feedback negativo che inibisce la produzione ipotalamica di ormone corticotropo e di ACTH ipofisario. Con la diminuzione dei livelli sierici di ACTH, la corteccia surrenalica controlaterale integra va incontro ad atrofia.

L'iperadrenocorticismo indotto da neoplasie ipofisarie secernenti steroidi non-cortisolici è frequente nel furetto, mentre è raro nel gatto. Nel furetto, che può essere colpito in forma bilaterale o monolaterale, la corteccia surrenale controlaterale non si atrofizza e gli ormoni steroidei secreti sono rappresentati da androgeni ed estrogeni e non da glucocorticoidi. In un gatto, la neoplasia ipofisaria che aveva causato l'ipersecrezione dell'ormone steroideo aldosterone era associata alla sindrome di Conn,¹⁷ mentre in un altro animale della stessa specie che presentava segni clinici riferibili alla sindrome di Cushing, l'ormone steroideo prodotto in eccesso era rappresentato da progesterone e non da cortisolo.^{17,18}

Forme rare di iperadrenocorticismo

Sono state segnalate forme miste di iperadrenocorticismo associate a neoplasie ipofisarie e a neoplasie surrenaliche.⁴¹ La secrezione ectopica di ACTH è stata segnalata nell'uomo,⁶ ma non nel cane o nel gatto. Nella specie umana è stata anche documentata una forma rara di sindrome di Cushing corticosurrenalica bilaterale (ACTH indipendente),⁴² assente nei carnivori domestici.

Note sull'Autore

Il Dr. Zerbe è affiliato al Department of Clinical Studies, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania.

Bibliografia

1. Feldman EC, Nelson RW: Hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome), in: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, pp 187-265.
2. Duesberg C, Peterson ME: Adrenal disorders in cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract 27:321-347, 1997.
3. Rosenthal KL: Adrenal gland disease in ferrets. Vet Clin North Am Small Anim Pract 27:401-418, 1997.
4. Townsend FL, Kempainen RJ, Zerbe CA: Diagnosis and treatment of hyperadrenocorticism in an Atlantic bottlenose dolphin, *Tursiops truncatus* (Abstr). Proc Marine Mammal Symp, 1993.
5. Millington WR, Dybdal NO, Dawson R, et al: Equine Cushing's disease: Differential regulation of β -endorphin processing in tumors of the intermediate pituitary. Endocrinology 123:1598-1604, 1988.
6. Krieger DT: Pathophysiology of Cushing's disease. Endocr Rev 24:22-43, 1983.
7. Peterson ME: Hyperadrenocorticism. Vet Clin North Am Small Anim Pract 14:731-749, 1984.
8. Familiari M, Smith AI, Smith R, et al: Arginine vasopressin is a much more potent stimulus to ACTH release from ovine anterior pituitary cells than ovine corticotropin-releasing factor. Neuroendocrinology 50:152-157, 1989.

Tabella 2

Confronto fra possibili sottotipi di iperadrenocorticismo ipofisi dipendente nel cane

Tipo	Origine ipofisaria (frequenza)	Risultati diagnostici teorici
I	PD (70%)	Inibizione del desametasone; innalzamento livelli ACTH
II	Cellule A PI (?)	Mancata inibizione del desametasone; innalzamento livelli ACTH; innalzamento livelli α -MSH
III	Cellule B PI (?)	Mancata inibizione del desametasone; innalzamento livelli ACTH; ? livelli α -MSH

ACTH = corticotropina; α -MSH = ormone stimolante gli α -melanociti; PD = *pars distalis*; PI = *pars intermedia*.

9. Liu J-P, Robinson PJ, Funder JW, et al: The biosynthesis and secretion of adrenocorticotropin by the ovine anterior pituitary is predominantly regulated by arginine vasopressin (AVP). *J Biol Chem* 256:14136-14162, 1990.
10. Schwartz J, Reid IA: Dissociation of the adrenocorticotropinsecretory responses to corticotropin-releasing factor (CRF) and to vasopressin or oxytocin by using a specific cytotoxic analogy of CRF. *Endocrinology* 122:1695-1701, 1988.
11. Kempainen RJ, Clark TP, Sartin JL, et al: Regulation of adrenocorticotropin secretion from cultured canine anterior pituitary cells. *Am J Vet Res* 53:2355-2358, 1994.
- 11a. Willemse T, Mol JA: Comparison of in vivo and in vitro corticotropin-releasing hormone-stimulated release of proopiomelanocortin-derived peptides in cats. *Am J Vet Res* 55:1677-1681, 1994.
12. Stolp R, Steinbusch HWM, Rijnberk A, et al: Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive neurons in the canine hypothalamo-pituitary system. *Neurosci Lett* 74:337-342, 1987.
13. Halmi NS, Peterson ME, Colurso GJ, et al: Pituitary intermediate lobe in dog: Two cell types and high bioactive adrenocorticotropin content. *Science* 211:72-74, 1981.
14. Peterson ME, Krieger DT, Drucker WD, et al: Immunocytochemical study of the hypophysis in 25 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Endocrinol* 101:15-24, 1982.
15. Kempainen RJ, Sartin JL: In vivo evidence for dopaminergic regulation of the canine pituitary intermediate lobe. *Acta Endocrinol (Copenh)* 113:471-478, 1986.
16. Kempainen RJ, Zerbe CA, Sartin JL: Regulation and secretion of proopiomelanocortin peptides from isolated perfused dog pituitary pars intermedia cells. *Endocrinology* 124:2208-2217, 1989.
17. Eger CE, Robinson WF, Huxtable CRR: Primary aldosteronism (Conn's syndrome) in a cat; a case report and review of comparative aspects. *J Small Anim Pract* 24:293-307, 1983.
18. Boord M, Griffin C: Progesterone secreting adrenal mass in a cat with clinical signs of hyperadrenocorticism. *JAVMA* 214:666-669, 1999.
19. Kempainen RJ, Peterson ME: Animal models of Cushing's disease. *Trends Endocrinol Metab* 5:21-28, 1994.
20. Heinrichs M, Baumgartner W, Capen CC: Immunocytochemical demonstration of proopiomelanocortin-derived peptides in pituitary adenomas of the pars intermedia in horses. *Vet Pathol* 27:419-425, 1990.
21. Lamberts WJ: Intermediate lobe pituitary tumors as a cause of Cushing's disease? A review on the role of the intermediate lobe in man. *Front Horm Res* 17:93-111, 1987.
22. Orth DN, Peterson ME, Drucker WD: Plasma immunoreactive proopiomelanocortin peptides and cortisol in normal dogs and dogs with Cushing's syndrome: Diurnal rhythm and responses to various stimuli. *Endocrinology* 122:1250-1262, 1988.
23. Rijnberk A, der Kinderen PO, Thijssen OHH: Spontaneous hyperadrenocorticism in the dog. *Endocrinology* 41:397-406, 1968.
24. Capen CC, Martin SL, Koestner A: Neoplasms in the adenohypophysis of dogs. *Pathol Vet* 4:301-325, 1967.
25. Schechthner RD, Stabenfeldt GH, Gribble DH, et al: Treatment of Cushing's syndrome in the dog with an adrenocorticolytic agent (o,p'-DDD). *JAVMA* 162:629-639, 1973.
26. Peterson ME, Orth DN, Halmi NS, et al: Plasma immunoreactive proopiomelanocortin peptides and cortisol in normal dogs and dogs with Addison's disease and Cushing's syndrome: Basal concentrations. *Endocrinology* 119:720-730, 1986.
27. Suda T, Tomori N, Tozawa F, et al: Effects of bilateral adrenalectomy on immunoreactive corticotropin-releasing factor in the rat median eminence and intermediate-posterior pituitary. *Endocrinology* 113:1182-1188, 1983.
28. Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV: The pituitary gland in untreated Addison's disease. *Arch Pathol Lab Med* 107:84-89, 1983.
29. Gertz BJ, Conreras LN, McComb DJ, et al: Chronic administration of corticotropin-releasing factor increases pituitary corticotroph number. *Endocrinology* 120:381-388, 1987.
30. Kempainen RJ, Sartin JL: Differential regulation of peptide release by the canine pars distalis and pars intermedia. *Front Horm Res* 17:18-27, 1987.
31. Peterson ME, Palkovits M, Chiueh CC, et al: Biogenic amine and corticotropin-releasing factor concentrations in hypothalamic paraventricular nucleus and biogenic amine levels in the median eminence of normal dogs, chronic dexamethasone-treated dogs, and dogs with naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism (canine Cushing's disease). *J Neuroendocrinol* 1:169-171, 1989.
32. Meijer OC, Croughs ROM, Rijnberk A, et al: Hypothalamic catecholamine levels in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism. *Neuroendocrinology* 32:197-201, 1981.
33. Zerbe CA, Clark TP, Sartin JL, et al: Domperidone treatment enhances corticotropin-releasing hormone stimulated adrenocorticotrophic hormone release from the dog pituitary. *Neuroendocrinology* 57:282-288, 1993.
34. Melmed S: Pathogenesis of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:1-12, 1999.
35. Asa SL, Ezzat S: The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev* 19:798-827, 1998.
36. Kintzer PP, Peterson ME: Mitotane treatment of 32 dogs with cortisol-secreting adrenocortical neoplasms. *JAVMA* 205:54-61, 1994.
37. Reusch CE, Feldman EC: Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. *J Vet Intern Med* 5:3-10, 1991.
38. Penninck DP, Feldman EC, Nyland TG: Radiographic features of canine hyperadrenocorticism caused by autonomously functioning adrenocortical tumors: 23 cases (1978-1986). *JAVMA* 192:1604-1608, 1988.
39. Peterson ME, Gilbertson SR, Drucker WD: Plasma cortisol response to exogenous ACTH in 22 dogs with hyperadrenocorticism caused by adrenocortical neoplasia. *JAVMA* 180:452-544, 1982.
40. Ford SL, Feldman EC, Nelson RW: Hyperadrenocorticism caused by bilateral adrenocortical neoplasia in dogs: Four cases (1983-1988). *JAVMA* 202:789-792, 1993.
41. Greco DS, Peterson ME, Davidson AP, et al: Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978-1995). *JAVMA* 214:1349-1353, 1999.
42. Lieberman SA, Eccleshall TR, Feldman D: ACTH-independent massive bilateral adrenal disease (AIMBAD): A subtype of Cushing's syndrome with major diagnostic and therapeutic implications. *Eur J Endocrinol* 131:67-73, 1994.