



Ipersessualità da aumentata secrezione surrenalica di testosterone in un coniglio sterilizzato

Un coniglio (*Oryctolagus cuniculus*) maschio sterilizzato di 8 anni, è stato sottoposto a visita clinica per la comparsa di sintomi riferibili ad ipersessualità. La visita clinica e l'esecuzione di esami collaterali hanno diagnosticato un ipertestosteronismo di origine surrenalica associato ad adenomegalia. In seguito a monitoraggio clinico, sierologico ed ecografico nei mesi successivi alla comparsa della sintomatologia, che ha permesso di escludere la presenza di gonadi ectopiche o di residui gonadici post sterilizzazione, è stata confermata la diagnosi di malattia surrenalica. Il trattamento di questa disendocrinia consiste in un approccio chirurgico o in una terapia medica. Nel nostro caso clinico si è optato per una terapia sintomatica ormonale con deslorelina con risultati positivi.

Sergio Chiai, Med Vet¹
Elvanessa Caleri, Med Vet²
Raffaella Capitelli, Med Vet³

¹ Ambulatorio Veterinario
Montelupo, via A. Gramsci 22,
50056 Montelupo Fiorentino (FI)
² Medico Veterinario
Libero Professionista, Prato (PO)
³ CSV-LABVET, Missaglia (LC)

INTRODUZIONE

Nel coniglio domestico (*Oryctolagus cuniculus*) è stata descritta una forma di ipersessualità dovuta ad una aumentata secrezione di testosterone da parte delle ghiandole surrenali.^{1,2,3,4} Il testosterone viene prodotto a livello testicolare dalle cellule di Leydig. Questo ormone e altri androgeni ad esso strettamente correlati vengono prodotti, in minore quantità, anche dalla corticale del surrene, dall'ovaio e dalla placenta.^{5,6,7,8} In soggetti sterilizzati, in situazioni patologiche i surreni possono aumentare la secrezione di testosterone e di altri steroidi sessuali,^{1,9,10,11,12,13} con conseguente comparsa di una sintomatologia clinica caratterizzata da manifestazioni tipiche del comportamento sessuale quali atteggiamento di monta, marcatura territoriale ed aggressività.^{1,3,11} A questa disendocrinia viene attribuita la definizione generica di "malattia surrenalica". Nel coniglio infatti, come anche nel furetto, l'iperfunzione surrenalica non è ca-

ratterizzata dall'ipercortisolismo, tipico della sindrome di Cushing frequentemente osservata nel cane,^{4,14,15} ma da un aumento delle concentrazioni plasmatiche di ormoni sessuali. L'incidenza di questa patologia è maggiore nei soggetti di sesso maschile con un'età media superiore a 7 anni.^{1,2,3,11,16} L'ipersecrezione di androgeni da parte delle ghiandole surrenali è dovuta ad una iperplasia della corticale e/o alla presenza di neoplasie ormono-secerenti a carico di questa parte della ghiandola.^{2,12,13} L'esatto meccanismo patogenetico non è del tutto chiaro, ma si ipotizza che la gonadectomia contribuisca, anche in virtù della diminuzione del *feedback* negativo che le gonadi normalmente esercitano sull'asse ipotalamo-

L'incidenza di questa patologia è maggiore nei soggetti di sesso maschile con più di 7 anni di età.

*Corresponding author: sergiokiai@alice.it

Ricevuto: 08/01/2024 - Accettato: 01/10/2024

ipofisi, all'iperplasia della corticale del surrene e successivamente a tumorigenesi, con conseguente ipersecrezione di steroidi.^{3,17,18,19,20,21,22} La diagnosi si basa sui riscontri della visita clinica, sul rilevamento di elevati livelli di testosterone e di altri ormoni sessuali (normalmente secreti in piccole quantità a livello surrenalico^{6,7}) e sulle alterazioni ecografiche a carico di una o entrambe le ghiandole surrenali. L'esame istologico conferma l'iperplasia o la presenza di una neoplasia surrenalica. Le opzioni terapeutiche si possono riassumere in due principali approcci: la rimozione chirurgica del tessuto surrenalico patologico e la terapia medica.¹ La surrenalectomia può essere totale o parziale. L'approccio chirurgico teoricamente potrebbe rappresentare una soluzione definitiva, a condizione che la rimozione del tessuto patologico sia completa. Evenienza quest'ultima non sempre possibile. Si tratta infatti di un intervento complesso la cui criticità principale risiede nella localizzazione del tessuto da asportare e ha finora fornito risultati variabili.¹ La terapia medica si avvale dell'utilizzo di agonisti dell'ormone di liberazione delle gonadotropine (GnRH). Queste molecole agiscono tramite saturazione dei recettori per le gonadotropine a livello ipofisario.^{23,24,25,26} L'agonista inizialmente determina un'iperstimolazione dei recettori per il GnRH; ne consegue un *feed back* negativo che, a livello ipofisario, inibisce la produzione di gonadotropine, responsabili della secrezione di steroidi da parte delle ghiandole surrenali.^{23,25} Questo tipo di approccio, pur non avendo portato allo stato attuale a risultati costanti e ripetibili,¹ si può considerare una pratica senz'altro meno invasiva. Le molecole finora utilizzate nel coniglio sono il leuprolide acetato, il trilostano, la finasteride e la deslorelina.¹

Una iperplasia della corticosurrenale o la presenza di una neoplasia ormono-secerne a questo livello, può portare ad ipersecrezione di steroidi sessuali da parte delle ghiandole surrenali.

RIQUADRO

La deslorelina è un analogo sintetico del GnRH, disponibile sotto forma di impianti a lento rilascio, con dosaggio di 4,7 mg e 9,4 mg attualmente registrata per cane e gatto maschio e furetto.^{27,28,29} La molecola ha una struttura chimica simile a quella della molecola endogena a cui sono state modificate due sequenze aminoacidiche e presenta affinità recettoriale a livello ipofisario e attività 7 volte superiore rispetto all'ormone nativo.²⁷ In virtù della sua azione sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che porta ad una inibizione temporanea della funzionalità gonadica, la deslorelina è stata utilizzata con successo anche in deroga. Nel coniglio, usato a questo scopo, l'im-

pianto di deslorelina non ha portato a risultati apprezzabili, pertanto non può essere considerato come una valida alternativa alla gonadectomia.³⁰ È stata sperimentata anche in uccelli, rettili e pesci, con risultati non ancora standardizzabili;³¹ da diversi anni viene utilizzata nel furetto per la terapia della malattia surrenalica^{25,32} e, più recentemente, anche nella malattia surrenalica del coniglio in alternativa alla surrenalectomia.^{1,26}

DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO

Un coniglio nano testa di leone, maschio di 8 anni, sterilizzato all'età di 5 mesi, 1,6 kg di peso, viene sottoposto a visita clinica per la comparsa di un insistente comportamento di monta nei confronti del coniglio convivente: una femmina sterilizzata della stessa età (figura 1). Tale comportamento, accompagnato da vocalizzazioni caratteristiche e da importante marcatura territoriale con feci, negli ultimi tempi si era intensificato in maniera importante. La visita clinica non ha evidenziato anomalie a carico dell'apparato genitourinario, né in altri distretti. Si è proceduto con la raccolta di un campione di urina per cistocentesi e con un prelievo ematico per realizzare un esame emocromocitometrico e un dosaggio del testosterone sierico. Dall'esame emocromocitometrico e dall'esame delle urine non sono emerse alterazioni (tabelle 1 e 2). La titolazione della concentrazione sierica di testosterone è stata effettuata con tecnologia di immunodosaggio con fluorescenza a luce polarizzata (FPIA, test immunoenzimatico competitivo). Il risultato ottenuto è stato 0,440 ng/ml. I valori medi di concentrazione sierica di testosterone nei soggetti sterilizzati, secondo quanto riportato in bibliografia, sono com-



Figura 1 - Atteggimento di monta insistente nei confronti della femmina sterilizzata convivente.

Tabella 1 - Esame emocromocitometrico effettuato in tre momenti diversi durante il periodo di monitoraggio.

Esame	Risultato			Valori di riferimento	Unità di misura
	Gennaio 2021	Novembre 2022	Maggio 2023		
Leucociti	6,9	5,8	6,0	6-12	G/l
Eritrociti	5,8	5,8	6,1	4-7	T/l
Emoglobina	13,5	12,7	12,9	8-15	g/dl
Ematocrito (Hct)	43	38,8	42	30-50	%
MCV	75	66,7	69	59-75	f/l
MCH	23,4	21,9	21,1	19,5-24,7	pg
MCHC	31,1	32,9	30,6	31,1-34,8	g/dl
Piastrine	505	489	523	115-940	G/l

Tabella 2 - Esame delle urine completo eseguito in due momenti diversi durante il periodo di monitoraggio.

Esame urine novembre 2021			Esame urine novembre 2022		
Esame	Risultato	Valori di riferimento	Esame	Risultato	Valori di riferimento
Peso specifico	1013	1003-1036	Peso specifico	1012	1003-1036
Glucosio	negativo	negativo/tracce	Glucosio	negativo	negativo/tracce
Proteine	negativo	negativo/tracce	Proteine	negativo	negativo/tracce
Sangue	negativo	negativo	Sangue	negativo	negativo
PH	8,5	8-8,2 (8-9)	PH	8	8-8,2 (8-9)
Leucociti	negativo	negativo	Leucociti	negativo	negativo
Bilirubina	negativo	negativo	Bilirubina	negativo	negativo
Sedimento: rare cellule epiteliali; numerosi cristalli di carbonato di Calcio			Sedimento: rare cellule epiteliali; cristalli amorfi e cristalli di carbonato di Calcio		

presi tra 0,01 e 0,03 ng/ml^{3,33} (tabella 3). Il paziente è stato quindi sottoposto a un'ecografia addominale senza sedazione, utilizzando una sonda microconvex con frequenza media di 7,5 MHz (5-10 MHz). Le misure sono

state standardizzate valutando il diametro trasversale del polo caudale delle surrenali. Il parenchima si presentava bilateralmente lievemente eterogeneo (figura 2, a e b) senza variazioni di rilievo nel volume delle ghiandole, il



Figura 2 - (a e b) - Primo esame ecografico: entrambe le ghiandole surrenali (2a sinistra; 2b destra) non appaiono aumentate di volume. Il parenchima si presenta bilateralmente lievemente eterogeneo.

Tabella 3 - Valori sierici di testosterone riscontrati in conigli maschi interi e sterilizzati^{33,43}

Maschio intero	0,4-4,6 ng/ml	Arteaga et al, 2008
Maschio sterilizzato	0,01-0,03 ng/ml	Fecteau et al 2007

cui diametro trasversale misurava 0,37 cm per la surrenale sinistra e di 0,31 cm per la destra. I valori normali riportati in letteratura variano tra 0,34 +/- 0,08 cm e 0,38 +/- 0,11 cm.^{34,35} La surrenale sinistra è normalmente più grande della destra. È stata anche osservata una correlazione tra le dimensioni del surrene e l'aorta addominale.³⁶ A carico degli altri organi addominali non si os-

Nel soggetto in questione, una volta confermata la diagnosi di ipersecrezione surrenalica di testosterone, la somministrazione della terapia ormonale ha portato alla completa e duratura remissione della sintomatologia.

servavano alterazioni di forma ed ecostruttura, e in diagnosi differenziale è stata esclusa la presenza di gonadi ectopiche o residui gonadici post sterilizzazione.² La sintomatologia nei mesi successivi ha avuto un andamento altalenante, con periodi di intensa attività sessuale, seguiti da periodi di relativa calma di durata variabile. Dopo la prima visita, il testosterone sierico è stato dosato ripetutamente, effettuando prelievi ematici nei momenti di picco dell'atteggiamento copulatorio e nei momenti di calma. Nell'intervallo di tempo oggetto di studio (2 anni e 7 mesi) la concentrazione del testosterone si è portata, dal valore iniziale di 0,440 ng/ml, fino ad un massimo di 0,388 ng/ml, attestandosi su un valore di 0,253 ng/ml a distanza di 10 mesi (tabella 4). Durante questo periodo sono stati eseguiti due esami ematobiochimici ed è stato ripetuto un esame delle urine (tabelle 2 e 5). I dati clinici e i risultati degli esami collaterali erano fortemente suggestivi di ipertestosteronismo associato a malattia surrenalica. In considerazione dell'andamento clinico, caratterizzato da periodica remissione spontanea della sintomatologia, il problema è stato gestito separando i due conigli conviventi durante i periodi di picco del comportamento di monta. Dopo circa due anni, in conse-



Figura 3 - (a e b) - Secondo esame ecografico, eseguito a distanza di 10 mesi: la misurazione del diametro trasversale di entrambe le surrenali (3a sinistra; 3b destra) mostra un significativo aumento di volume bilaterale rispetto all'ecografia precedente. Nell'immagine a è evidente la vascolarizzazione surrenalica a sinistra (freccia).

Figura 4 - (a e b) - Terzo esame ecografico: A sei mesi dalla precedente ecografia e dall'impianto di deslorelina il diametro trasversale di entrambe le surrenali (4a sinistra; 4b destra) risulta inferiore rispetto a come si presentava prima della terapia.

Tabella 4 - Andamento clinico, livelli ormonali e dimensioni ecografiche delle ghiandole surrenali (diametro trasversale) rilevati durante il periodo di osservazione, prima e dopo la terapia ormonale.

Data	Sintomatologia clinica	Testosterone sierico	Ecografia	Terapia
09/01/2021 20/01/2021	Abbondante marcatura con feci ed insistente comportamento di monta, intervallati da periodi di remissione totale o parziale più o meno lunghi fino a ottobre 2022.	0,440 ng/ml	Surrenale sinistra: 0,37 cm Surrenale destra: 0,31 cm	
01/04/2021		0,193 ng/ml		
30/04/2021		0,344 ng/ml		
16/11/2021		0,388 ng/ml		
19/11/2021		0,253 ng/ml		
17/11/2022	Intensificazione delle monte e della marcatura territoriale.	0,090 ng/ml	Surrenale sinistra: 0,45 cm Surrenale destra: 0,36 cm	Inserimento di un impianto da 4,7 mg di deslorelina nella regione interscapolare
18/12/2022	Monte e marcature aumentano notevolmente di intensità e frequenza. La sintomatologia si mantiene tale per circa due mesi, per poi diminuire gradualmente fino a scomparire.			
03/02/2023	Assenza di sintomatologia	0,010 ng/ml		
05/05/2023	Assenza di sintomatologia	0,040 ng/ml		
19/05/2023	Assenza di sintomatologia		Surrenale sinistra: 0,34 cm Surrenale destra: 0,30 cm	
31/08/2023	Assenza di sintomatologia		Surrenale sinistra: 0,35 cm Surrenale destra: 0,32 cm	

La visualizzazione ecografica delle ghiandole surrenali non è sempre agevole in un coniglio non sedato.

guenza di un netto esacerbarsi dei sintomi, il paziente è stato sottoposto ad un prelievo ematico e ad una seconda ecografia addominale. Il testosterone sierico presentava un valore di 0,09 ng/ml e l'ecografia addominale ha evidenziato un aumento di volume di entrambe le ghiandole surrenali. Il loro diametro trasversale era di 0,45 cm per la surrenale sinistra e di 0,36 cm per la destra (figura 3 a e b, tabella 4). In base ai riscontri clinico-laboratoristici e di diagnostica per immagini è stata formulata la diagnosi di malattia surrenalica e si è optato per un approccio terapeutico di tipo sintomatico. È stato inserito sottocute, nella regione interscapolare, un impianto di deslorelina alla dose di 4,7 mg. Nei giorni successivi all'impianto si è assistito ad un netto peggioramento della sintomatologia. L'atteggiamento di monta si è mantenuto costante per circa 2 mesi, per poi diminuire gradualmente, fino a scomparire del tutto. Tre mesi dopo, in assenza di sintomatologia, il testosterone

sierico presentava un valore di 0,01 ng/ml. A distanza di 6 e 10 mesi dall'impianto sono stati effettuati due controlli ecografici, che confermavano la diminuzione del diametro trasversale delle ghiandole surrenali. Tale diametro è rimasto

pressoché stabile in entrambi gli esami: a sei mesi era di 0,34 cm per la surrenale sinistra e di 0,30 cm per la destra (figura 4, a e b), mentre a nove mesi era di 0,35 cm per la sinistra e di 0,32 cm per la destra (figura 5, a e b). Anche nell'ultimo esame ecografico era evidente un'eterogeneità parenchimale bilaterale, che a sinistra tendeva ad assumere un aspetto simil nodulare iperecogeno a margini sfumati (figura 5a). Un successivo dosaggio della testosteronemia, a distanza di tre mesi dall'ultimo prelievo, e con soggetto sempre asintomatico, ha fornito il risultato di 0,04 ng/ml. Allo stato attuale, a distanza di 13 mesi dall'impianto di deslorelina, il paziente continua ad essere asintomatico.

DISCUSSIONE

Nel coniglio la malattia surrenalica è poco descritta. Di fronte ad un quadro clinico suggestivo, per confermare i sospetti diagnostici sono essenziali il rilievo della testosteronemia e il ricorso all'ecografia addominale.

Tabella 5 - Profilo biochimico effettuato in due momenti diversi durante il periodo di monitoraggio.

Profilo biochimico novembre 2022				Profilo biochimico maggio 2023			
Esame	Risultato	Valori di riferimento	Unità di misura	Esame	Risultato	Valori di riferimento	Unità di misura
Urea	32	15-50	mg/dl	Urea	18	15-50	mg/dl
Creatinina	1,3	0,5-2,8	mg/dl	Creatinina	1,0	0,5-2,8	mg/dl
Proteine totali	67	54-75	g/l	Proteine totali	72	54-75	g/l
GGT	6	1-13	U/l	GGT	8	1-13	U/l
AST	19	<249	U/l	AST	41	<249	U/l
Glucosio	146	75-155	mg/dl	Glucosio	73	75-155	mg/dl
Creatinichinasi	359	100-500	U/l	Creatinichinasi	939	100-500	U/l
Trigliceridi	134	243-390	mg/dl	Trigliceridi	97	243-390	mg/dl
Calcio	2,63	3,1-3,9	mmol/l	Calcio	3,7	3,1-3,9	mmol/l
Fosfati	1,26	1,2-2,0	mmol/l	Fosfati	1,5	1,2-2,0	mmol/l

La risposta alla terapia con deslorelina è estremamente variabile e i fattori che influenzano il successo terapeutico possono essere molteplici.

Quando possibile, può essere presa in considerazione anche una diagnostica avanzata, come l'esame tomografico. L'ecografia addominale fornisce informazioni importanti sulla morfologia delle surrenali, pur non essendo sempre di facile esecuzione. La particolare sensibilità allo stress di questa specie e la quantità di gas normalmente presente nel tratto gastroenterico, possono infatti ostacolare la visualizzazione in un soggetto non sedato. Inoltre, per la limitata casistica a disposizione, non si può considerare l'ecografia come strumento diagnostico determinante, se disgiunto da indagini laboratoristiche.¹ Nel caso descritto, a fronte di una marcata sintomatologia clinica, il primo esame ecografico ha mostrato come unica alterazione l'eterogeneità del parenchima surrenalico, che solo in un secondo tempo appariva associata ad aumento di volume delle ghiandole, mentre la concentrazione sierica di testosterone risultava al di sopra della media fin dal primo esame. La testosteronemia si è mantenuta elevata per diversi mesi, seppure non sempre in modo proporzionale all'intensità dei sintomi (tabella 4). Si è osservato che il comportamento sessuale andava incontro a spontanee remissioni. Questa attenuazione periodica della sintomatologia potrebbe essere riconducibile alla secrezione pulsatile di LH e alla conseguente variazione dei livelli ematici di testosterone.^{8,9,16,25,37,38,39} In seguito all'inserimento dell'impianto di deslorelina, la remissione della sintomatologia è stata preceduta da un marcato aumento del comportamento sessuale.

Tale apparente peggioramento sarebbe riconducibile all'effetto *flare up*, caratterizzato da un iniziale aumento della secrezione di testosterone dovuto al rilascio

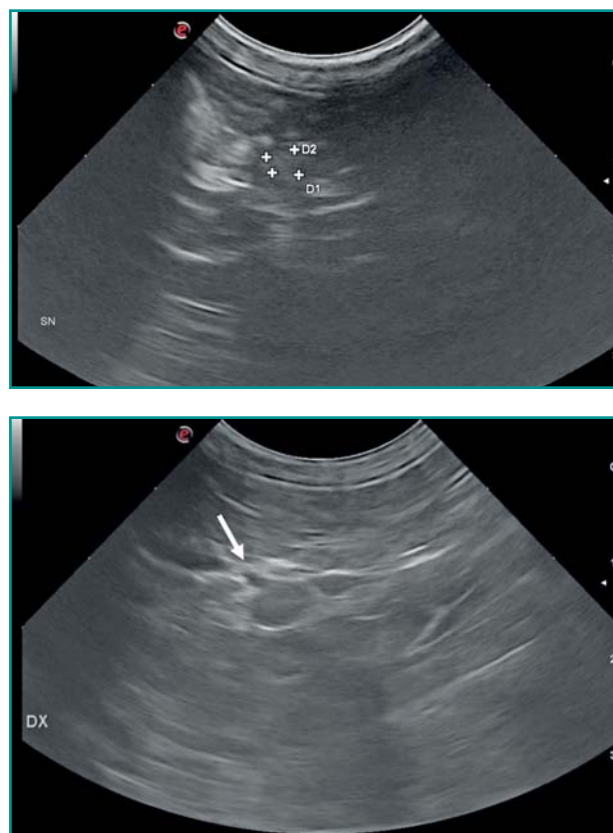


Figura 5 - (a e b) - Quarto esame ecografico: A nove mesi dall'impianto le dimensioni sono pressoché invariate. Il parenchima mantiene un aspetto eterogeneo in entrambe le surrenali, assumendo a sinistra (5a) un aspetto simil nodulare a carico del polo craniale. La freccia indica la vascolarizzazione surrenalica a destra (5b).

prolungato di gonadotropine, e in particolare l'ormone luteinizzante (LH)¹⁴, in risposta all'aumentata concentrazione di GnRH. I dati relativi al coniglio sono scarsi,⁴⁰ ma nel cane l'ipertestosteronemia post impianto può avere una durata variabile da pochi giorni fino a 2-3 settimane o più.^{27,41,42} A differenza di quanto avviene nel furetto,^{25,32} nel coniglio la terapia ormonale ha fornito solo occasionalmente dei risultati positivi.^{1,26,40} Per spiegare la variabilità di risposta finora riscontrata, è necessario identificare i fattori potenzialmente in grado di influenzare il successo terapeutico. Tra questi, va considerata in primo luogo la specie. La risposta alla desloreline è infatti specie-specifica e ciò potrebbe essere riconducibile alla differente frequenza e altezza delle pulsazioni di gonadotropine.³⁰

Anche la presenza di stati patologici concomitanti potrebbe essere determinante. In quest'ultima eventualità andrebbe chiarito se, e in che misura, la patologia sottostante (neoplasia *vs* iperplasia) possa influenzare la risposta alla terapia. In diverse specie la secrezione surrenalica di androgeni è modulata fisiologicamente dall'ormone adrenocorticotropo (ACTH),^{6,7,14} ma si ritiene

che in determinate condizioni possa essere influenzata anche da sostanze come estrogeni, ormone della crescita (GH), prolattina (PRL), gonadotropine, lipotropina e altri fattori extra surrenalici.^{6,7} Nel presente caso clinico, a differenza di diversi casi riportati in letteratura,^{3,11,26} l'iperfunzione surrenalica non era associata ad altre condizioni patologiche. Le surrenali del soggetto in esame, pur mancando la conferma istologica, sulla base dell'aspetto ecografico non sembrerebbero interessate da una patologia neoplastica. Infine, non si può escludere l'eventuale ruolo di fattori ambientali e individuali sia nell'insorgenza e nello sviluppo di questa patologia, che nella risposta alla terapia. Per giungere ad una conoscenza più approfondita della malattia surrenalica nel coniglio sono necessari ulteriori studi che ne chiariscano la fisiopatologia. Il crescente numero di casi clinici riportati, dovuto anche all'aumento numerico di questa specie come *pet*, lascia prevedere la possibilità di doversi confrontare sempre più spesso con questa disendocrinia, e di conseguenza con l'esigenza di impostare un *iter* diagnostico appropriato e un approccio terapeutico sicuro ed efficace.

PUNTI CHIAVE

- Nel coniglio, come nel furetto, la sterilizzazione riveste un ruolo importante nell'eziologia della malattia surrenalica.
- L'iperadrenocorticismo nel coniglio, a differenza del cane, è associato principalmente a elevati livelli di steroidi sessuali circolanti, con segni clinici tipici di iperandrogenismo, piuttosto che di ipercortisolismo.
- La malattia surrenalica è poco descritta nel coniglio e ad oggi non si dispone di linee guida per la diagnosi, né di un protocollo terapeutico validato e ripetibile.
- La conferma diagnostica di malattia surrenalica nel coniglio si basa sul rilievo della testosteronemia, sull'ecografia addominale e, laddove possibile, sull'istologia.
- Il trattamento proposto per questa patologia consiste in due diversi approcci: la terapia medica e la terapia chirurgica.

Hypersexuality due to increased adrenal secretion of testosterone in a neutered rabbit

Summary

*An eight-year-old neutered male rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) underwent a clinical examination for symptoms referable to hypersexual behavior. The physical exam and subsequent diagnostic tests supported the diagnosis of hypertestosteronism of adrenal origin, associated to adrenal enlargement. Diagnosis of adrenal disease was confirmed as a result of clinical, serological and ultrasound monitoring carried out in the months following the onset of symptoms, which allowed to exclude the presence of ectopic gonads or post-sterilization gonadal residues. The treatment of this dysendocrinia consists of a surgical approach and medical therapy. Hormonal symptomatic treatment with deslorelin was administered, followed by positive outcome.*

BIBLIOGRAFIA

1. Lennox AM. Surgical treatment of adrenocortical disease, 2014. In: BSAVA Manual of Rabbit Surgery, Dentistry and Imaging, Harcourt-Brown F and Chitty J, eds: pp. 269-272. British Small Animal Veterinary Association. Gloucester, UK, 2014.
2. Varga M. Hypersexuality in a castrated rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). Companion Animal, vol. 16 (1):48-51, 2011.
3. Baine K, Newkirk K, Fecteau A *et al*. Elevated testosterone and progesterin concentrations in a spayed female rabbit with an adrenal cortical adenoma. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Veterinary Medicine. Vol. 2014. Art. ID 239410:1-4, 2014.
4. Shoemaker NJ. Proceedings of BSAVA Congress 2016: 76.
5. McDonald Leslie E and Booth NH. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Chap. 35: pp.647-671 (Hardcover, Revised edition) Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1994.
6. Odell WD, Parker LN. Control of adrenal androgens production. Endocrine Research (3-4):617-630, 1984.
7. McKenna TJ, Fearon U, Clarke D *et al*. A critical review of the origin and control of adrenal androgens. Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology. 1997 Jun; 11(2):229-248, 1997.
8. Sanni AA, Arowolo OA, Olayemi FO. Preliminary study of the effect of castration and testosterone replacement on testosterone level in the New Zealand male rabbit. African Journal of Biotechnology. Vol. 11(43):10146-10148, 2012.
9. Kolanowski J, Ortega N, Crabbé J. Chronic treatment with corticotropin increases the capacity of rabbit adrenocortical cells to convert pregnenolone into androgens. Journal of Steroid Biochemistry. 1987 Feb; 26(2):291-296, 1987.
10. Bernichtein S, Petretto E, Jamieson S *et al*. Adrenal gland tumorigenesis after gonadectomy in mice is a complex genetic trait driven by epistatic loci. Endocrinology. (149):651-661, 2008.
11. Lennox AM, Chitty J. Adrenal neoplasia and hyperplasia as a cause of hypertestosteronism in two rabbits. Journal of Exotic Pet Medicine. Vol.15 (1):56-58, 2006.
12. Meler EN, Scott-Moncrieff JC, Peter AT *et al*. Cyclic estrous-like behavior in a spayed cat associated with excessive sex-hormone production by an adrenocortical carcinoma. Journal of Feline Medicine and Surgery. Vol. 13 (6):473-478, 2011.
13. Syme HM, Scott-Moncrieff JC, Treadwell NG *et al*. Hyperadrenocorticism associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical tumor in two dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association. Vol. 219 (12):1725-1728, 2001.
14. Feldman EC, Nelson RW, Reusch C *et al*. In: Canine and Feline Endocrinology; sec 4 (10) Canine Hyperadrenocorticism. Saunders, 2014, pp. 205-279, 2014.
15. Sanders K, Veldhuizen A, Kooistra HS, *et al*. Circulating MicroRNAs as Non-invasive Biomarkers for Canine Cushing's Syndrome. Frontiers in Veterinary Sciences. 2021 Nov 17;(8):76048:1-12, 2021.
16. Beyer C, Cruz ML, Rivaud N. Persistence of sexual behavior in ovariectomized-adrenalectomized rabbits treated with cortisol. Endocrinology. Vol. 197 (1-2):790-793, 1969.
17. Beuschlein F, Galac S, Wilson DB. Animal models of adrenocortical tumorigenesis. Molecular and Cellular Endocrinology, vol 351, n.1:78-86, 2012.
18. Bielinska M, Kiiveri S, Parviainen H *et al*. Gonadectomy-induced adrenocortical neoplasia in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) and laboratory mouse. Veterinary Pathology. Vol. 43 (2):9-117, 2006.
19. De Jong MK, Ten Asbroek EEM, Sleiderink AJ *et al*. Gonadectomy-related adrenocortical tumors in ferrets demonstrate increased expression of androgen and estrogen synthesizing enzymes together with high inhibin expression. Domestic Animal Endocrinology. Vol. 48 (1): 42-47, 2014.
20. Shoemaker NJ, Schuurmans M, Moorman H *et al*. Correlation between age at neutering and age at onset of hyperadrenocorticism in ferrets. Journal of the American Veterinary Medical Association. Vol. 216 (2):195-197, 2000.
21. Shoemaker NJ, Teerds KJ, Mol JA *et al*. The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets. Molecular and Cellular Endocrinology. Vol. 197 (1-2):117-125, 2002.
22. Risi E. Control of reproduction in ferrets, rabbits and rodents. Reproduction in Domestic Animals 49 (Suppl. 2):81-86, 2014.
23. Jhonson-Delaney CA. Medical therapies for ferret adrenal disease. Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine. 13 (1):3-7, 2004.
24. Queesenberry KE, Orcutt CJ, Mans C *et al*. Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery. Elsevier sec.1 (7): pp.77-91, 2020.
25. Simone-Freilicher E. Adrenal gland disease in ferrets. Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice, 11:125-137, 2008.
26. Rose J, Vergneau-Grosset C, Steffey M *et al*. Adrenalectomy and Nephrectomy in a Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) with Adrenocortical Carcinoma and Renal and Ureteral Transitional Cell Carcinoma. Journal of Exotic Pet Medicine. Vol.25 (4):332-341, 2016.
27. Ferré-Dolcet L, Pisu MC. Reversible contraception in companion animals. Veterinaria Year 37, n. 3, June 2023:113-122, 2023.
28. Fontaine CJ. Journal of Feline Medicine and Surgery. Sep;17(9):766-71, 2015.
29. Lucas X, 2014. Reproduction in Domestic Animals. 2014 Oct;49 Suppl 4:64-71, 2014.
30. Goericke-Pesch S, Groeger G, Wehrend A. The effects of a slow-release GnRH agonist implant on male rabbits. Animal Reproduction Science:1-7, 2014.
31. MK, Asa CS, Franklin AD *et al*. Deslorelin (Suprelorin®) use in North American and European zoos and aquariums: taxonomic scope, dosing, and efficacy. Journal of Zoo and Wildlife Medicine. 2021 Jun;52(2):427-436, 2021.
32. Wagner RA, Piché CA, Jöchle W. *et al*. Clinical and endocrine responses to treatment with deslorelin acetate implants in ferrets with adrenocortical disease. American Journal of Veterinary Research, may; 66 (5): pp. 910-914, 2005.
33. Fecteau JA, Deeb BJ, Rickel JM. Diagnostic endocrinology: Blood steroid concentrations in neutered male and female rabbits. Journal of Exotic Pet Medicine (16): pp. 256-259, 2007.
34. Reese S «Abdomen» in: Diagnostic imaging of exotic Pets, Krautwald-Junghanns M E, Pees M, Reese S and Tully T, eds., p. 236, Sclütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Hannover, Germany, 2011.
35. Banzato T, Bellini L, Contiero B *et al*. Abdominal ultrasound features and reference values in 21 healthy rabbits. Veterinary Record 2015 Jan 24; 176(4):101. 2015.
36. Ghaffari T, Mirshahi A, Asghar Sarchahi A *et al*. Ultrasonographic measurement of the adrenal gland-to-abdominal aortic ratio as a valuable method of estimating normal adrenal size in rabbits. Anatomia, Histologia, Embryologia 2023 March; 52 (2):234-240, 2023.
37. Stoléru SG, Ennaji A, Cournot A *et al*. LH pulsatile secretion and testosterone blood levels are influenced by sexual arousal in human males. Psychoneuroendocrinology; 18 (3):205-218, 1983.
38. Haltmeyer GC, Eik-Nes KB. Plasma levels of testosterone in male rabbits following copulation. Journal of Reproduction and Fertility; 19: 273-277, 1969.
39. Hilliard J, Pang CN, Penardi R *et al*. Effect of coitus on serum levels of testosterone and LH in male and female rabbits. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 1975 Sep; 149 (4):1010-1014, 1975.
40. Arlt S, Spankowski S, Kaufmann T *et al*. Fertility control in a male rabbit using a deslorelin implant. A case report. World Rabbit Science, 18:179-182, 2010.
41. Stempel S, Körber H, Reifarth L *et al*. What happens in male dogs after treatment with a 4,7 mg deslorelin implant? I. Flare up and down regulation. Animals 12:2379, 2022.
42. Goericke-Pesch S. Long-term effects of GnRH agonists on fertility and behaviour. Reproduction in Domestic Animals, 52:336-347, 2017.
43. Arteaga L, Bautista B, Martinez-Gomez A, *et al*. Scent marking, dominance and serum testosterone levels in male domestic rabbits. Physiology and Behaviour, 94:510-515, 2008.