

TEST DIFFERENZIALI PER LA VALUTAZIONE DELL'IPERADRENOCORTICISMO NEL CANE E NEL GATTO*

CAROLE A. ZERBE, DVM, PhD
University of Pennsylvania

Riassunto

I test impiegati per distinguere le forme di iperadrenocorticismismo ipofisi-dipendente dalle neoplasie surrenaliche sono basati sul principio che la prima condizione presenta livelli plasmatici elevati di corticotropina (ACTH) e innalzamento della soglia di feed-back negativo, mentre la seconda è caratterizzata da bassi livelli di corticotropina e normalità del circuito di feed-back negativo che risulta già attivato al massimo livello per effetto dei glucocorticoidi secreti dalla neoplasia surrenalica. Negli animali con iperadrenocorticismismo ipofisi-dipendente si verifica la soppressione del cortisolo plasmatico in seguito a somministrazione di desametasone; tuttavia, data l'assenza di questa risposta in alcuni soggetti, la mancata soppressione è considerata non diagnostica. I risultati del test dell'ACTH possono essere diagnostici di neoplasia surrenalica oppure di iperadrenocorticismismo ipofisi-dipendente; tuttavia, nel 25% circa dei casi gli esiti del test non hanno valore diagnostico. Il test di soppressione con metirapone e il test di stimolazione con ormone corticotropino-rilasciante sono utili quali test differenziali, benché non possano essere consigliati nella pratica di routine.

Summary

Tests to distinguish pituitary-dependent hyperadrenocorticism (PDH) from adrenal tumor (AT) are based on the fact that animals with PDH have high plasma concentrations of corticotropin (ACTH) and a raised threshold for negative feedback, whereas those with AT have low ACTH and a normal negative feedback pathway that is already maximally activated by glucocorticoids secreted by the AT. Animals with PDH should have suppression of plasma cortisol after dexamethasone administration; however, some dogs with PDH fail to have suppression, and thus lack of suppression is nondiagnostic. Results of the ACTH assay can be diagnostic for either AT or PDH, but test results are nondiagnostic in approximately 25% of cases. Metyrapone suppression testing and corticotropin-releasing hormone stimulation testing may be useful differentiating tests but cannot yet be routinely recommended.

Quando sia stata formulata una diagnosi definitiva di iperadrenocorticismismo servendosi dei test di screening, occorre determinare quale sia il tipo di condizione presente, ovvero iperadrenocorticismismo ipofisi-dipendente oppure neoplasia surrenalica. I test utilizzati per distinguere fra loro le due forme sono definiti *test differenziali* e rivestono importanza fondamentale ai fini prognostici e terapeutici. Ad esempio, il 50% dei casi di neoplasie surrenaliche è rappresentato da adenomi benigni,^{1,2} un tipo di patologia curabile mediante surrenalectomia monolaterale. I soggetti con adenocarcinomi vengono trattati in modo più corretto ricorrendo alla chemioterapia (mitotane), utilizzando tuttavia un dosaggio

decisamente più elevato di quello necessario per il trattamento dell'iperadrenocorticismismo ipofisi-dipendente. In generale, la prognosi è migliore in caso di adenoma surrenalico monolaterale, buona in caso di iperadrenocorticismismo e riservata nell'adenocarcinoma della ghiandola.

TRATTAMENTO DEL CAMPIONE

Le valutazioni ormonali per i test differenziali comprendono la determinazione dei livelli di cortisolo, 11-desossicortisolo (11-DOC; un precursore del cortisolo) e corticotropina (ACTH). Cortisolo e 11-DOC sono ormoni steroidei misurabili nel siero o nel plasma. Per stabilire la cortisolemia, i campioni di plasma in EDTA non richiedono la refrigerazione; i campioni di siero devono essere trasporta-

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 22, N. 2, febbraio 2000, 149. Con l'autorizzazione dell'Editore.

ti in contenitori termici con panetti refrigeranti.³ L'11-DOC può essere determinato sia nel siero che nel plasma e tutti i campioni devono essere trasportati in contenitori refrigeranti. L'ACTH viene misurato nel plasma; si tratta di un ormone proteico estremamente labile che deve essere maneggiato con cura.⁴ In teoria, il sangue andrebbe raccolto in provette contenenti EDTA (con tappo lilla) in cui sia stata aggiunta l'aprotinina. Quest'ultima è un inibitore delle proteasi che ritarda la degradazione dell'ACTH nel plasma.⁵ Il campione va centrifugato immediatamente, raccogliendo il plasma in provette di plastica. Il campione va conservato congelato piuttosto che refrigerato a + 4°C e spedito in giornata. Il contenitore va trasportato con panetti refrigeranti congelati utilizzando un servizio di corriere celere, con consegna entro 24 ore.

Se non si impiega l'aprotinina, l'ACTH risulta più labile e le procedure di trattamento del campione sono più critiche. Il sangue deve essere raccolto in provette refrigerate contenenti EDTA, poste su ghiaccio e centrifugate; il plasma deve essere separato immediatamente in provette di plastica fredde e congelato. I campioni devono rimanere congelati fino all'esecuzione dell'esame e quindi vanno trasportati su ghiaccio secco mediante servizi di spedizione in giornata. È consigliabile consultare il laboratorio prima di raccogliere e spedire i campioni; infatti, alcune strutture forniscono le provette contenenti aprotinina.

I valori normali variano a seconda del laboratorio; pertanto, occorre basarsi sugli intervalli di riferimento del laboratorio che ha effettuato l'analisi. Gli intervalli normali forniti nel presente lavoro sono soltanto valori approssimativi.

TEST DIFFERENZIALI

Allo scopo di distinguere l'iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente dalla neoplasia surrenalica è necessario comprendere le anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene associate a ciascun disordine. I cani e i gatti con iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente presentano iperplasia surrenalica bilaterale, indotta da eccessiva secrezione di ACTH. Il feed-back negativo dei glucocorticoidi continua ad agire, benché ad una soglia superiore alla norma. Poiché questo tipo di feed-back è attivo nei soggetti con neoplasie surrenaliche, i livelli di ACTH sono bassi e la corteccia surrenalica controlaterale va incontro ad atrofia. Pertanto, la maggior parte dei test differenziali si basa sul principio che la patologia ipofisaria spesso è associata a livelli plasmatici elevati di ACTH e ad innalzamento della soglia di feed-back negativo dei glucocorticoidi; negli animali con neoplasie surrenaliche si tende a riscontrare abbassamento dei livelli di ACTH e normalità della soglia di feed-back negativo dei glucocorticoidi (Figg. 1 e 2).

I test differenziali comprendono test dell'ACTH, test di soppressione con alte dosi di desametasone (HDDS *high-dose dexamethasone suppression test*), test di stimolazione con ormone corticotropo (CRH) e test di soppressione con metirapone (vedi Test Differenziali). È importante notare che gli esiti di alcuni test di screening, in particolare quello di soppressione con basse dosi di desametasone e il test associato di soppressione con desametasone e stimolazione con ACTH possono avere valore diagnostico per l'iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente. Di conseguenza, oltre a

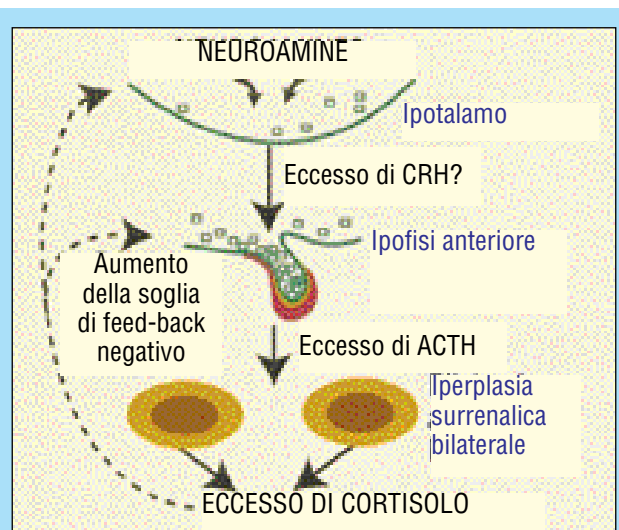


FIGURA 1 - Alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in animali con iperadrenocorticismo ipofisi dipendente. Si noti l'innalzamento dei livelli di corticotropina (ACTH) e l'aumento della soglia di feed-back negativo. (CRH = ormone corticotropino-rilasciante)

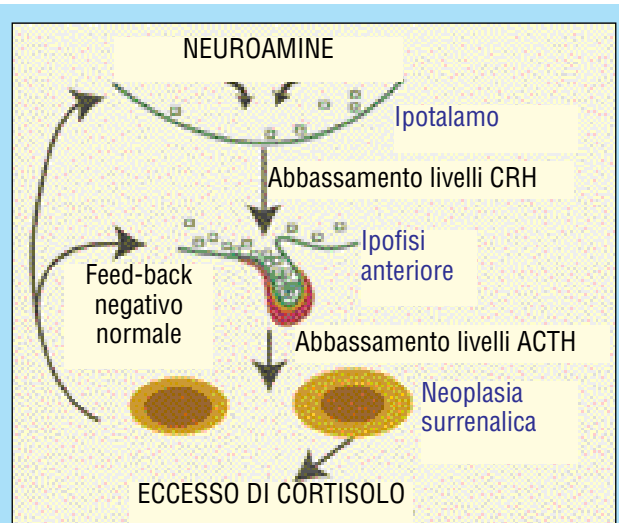


FIGURA 2 - Alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in animali con neoplasie surrenaliche. Si noti l'abbassamento dei livelli di corticotropina (ACTH) e la normalità del circuito di feed-back negativo. (CRH = ormone corticotropino-rilasciante)

Test differenziali

Più comuni

- Test di soppressione con alte dosi di desametasone
- Test della corticotropina

Meno comuni (non attualmente in uso)

- Test di stimolazione con ormone corticotropino-rilasciante
- Test di soppressione con metirapone

Test di screening potenzialmente utili quali test differenziali

- Test di soppressione con basse dosi di desametasone
- Test combinato di soppressione con desametasone e di stimolazione con corticotropina

identificare accuratamente l'iperadrenocorticismo nel 58-92% dei cani,⁶⁻⁹ questi test di screening consentono di differenziare la forma ipofisi-dipendente dal tumore ipofisario in una percentuale di soggetti affetti dall'endocrinopatia compresa fra il 33% e il 61%.⁹⁻¹¹ Nel presente lavoro vengono descritti tutti i test differenziali (che possono essere impiegati nel gatto e nel cane, tranne quando sia indicato diversamente) in termini di utilizzo, presupposti teorici, protocollo, valori normali, interpretazione, vantaggi e svantaggi.

Test di soppressione con alte dosi di desametazone

Presupposti teorici

Un dosaggio elevato di desametazone deprime i livelli sierici di cortisolo nei cani e nei gatti con iperadrenocorticismo ma non in quelli con tumore surrenalico. Questo accade perché negli animali colpiti dalla neoplasia è già presente il massimo grado di attivazione del meccanismo di feed-back negativo da cui derivano livelli bassi o non rilevabili di ACTH; l'ulteriore soppressione dell'ormone è un evento improbabile. Al contrario, la dose elevata di desametazone comporta una soppressione dell'ACTH e di conseguenza del cortisolo nella maggior parte dei cani affetti da iperadrenocorticismo.

Protocollo

Si raccoglie un campione di sangue prima di somministrare desametazone per determinare la cortisolemia di base; quindi si procede all'inoculazione endovenosa di desametazone (0,1 mg/kg nel cane e 1,0 mg/kg nel gatto) e si raccolgono ulteriori campioni di sangue a distanza di 4 e di 8 ore dalla somministrazione del farmaco.^{11,12} Nel cane, è possibile ricorrere a dosi di desametazone pari a 1,0 mg/kg quando la cortisolemia non venga inibita in risposta al dosaggio di 0,1 mg/kg; tuttavia, l'uso di questi dosaggi elevati richiede cautela nei cani con diabete mellito oppure in quelli con cortisolemia basale superiore a 12 µg/dl.¹² Al contrario, il dosaggio di 1,0 mg/kg è consigliato nel gatto (in questa specie, il farmaco si somministra alla dose di 0,1 mg/kg come test di screening per individuare la presenza di iperadrenocorticismo piuttosto che per differenziare l'endocrinopatia ipofisi-dipendente dalla neoplasia surrenalica).¹³

Il test di soppressione con basse dosi di desametazone è un test di soppressione eseguito utilizzando livelli compresi fra 0,01 e 0,015 mg/kg; nel cane, questa prova viene impiegata per rilevare uno stato di iperadrenocorticismo. Quando l'esame viene eseguito impiegando desametazone in dosaggi più elevati, si parla di test di soppressione con alte dosi di desametazone, che viene utilizzato a scopo differenziale nel cane. La procedura è semplice, ma i dosaggi di desametazone necessari per lo screening e la differenziazione nel gatto sono maggiori rispetto al cane; da ciò deriva una possibile confusione terminologica (Tabella 1).

Interpretazione

Questo test deve essere eseguito unicamente dopo avere confermato la diagnosi di iperadrenocorticismo. I livelli

plasmatici di cortisolo rilevati a distanza di 4 o 8 ore dalla somministrazione di desametazone, che risultino inferiori al 50% rispetto a quelli misurati prima dell'esame oppure al di sotto dei valori stabiliti in laboratorio, sono riferibili a iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente.^{9,11} Poiché nel 27% circa dei cani colpiti da questa endocrinopatia non si verifica la soppressione di cortisolo in risposta a dosaggi elevati di desametazone, l'assenza di inibizione adeguata non può essere interpretata quale conferma di neoplasia ipofisaria.^{10,11,14} È indispensabile eseguire ulteriori test (ad es. test dell'ACTH, soppressione con metirapone oppure stimolazione con ormone corticotropino-rilasciante) oppure esami di tipo non ormonale (ad es. mediante tecniche di diagnostica per immagini).¹⁵

Commenti

Questo test è di facile esecuzione e il campione non richiede particolari trattamenti. Tuttavia, alcuni cani manifestano uno stato di malessere dopo la sua attuazione (soprattutto con il dosaggio di 1,0 mg/kg) e i risultati non hanno mai valore diagnostico per la neoplasia ipofisaria. Gli esiti del test di soppressione con alte dosi di desametazone rivestono valore diagnostico per l'iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente nel 73% dei cani (154 su 210).^{10,11,14} Benché si tratti di un'evenienza rara, in 2 dei 75 cani colpiti da neoplasia surrenalica i risultati del test erano compatibili con la presenza di iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente (risultato falsamente positivo); tuttavia, è importante notare che in entrambi i casi i risultati erano prossimi ai valori limite (*borderline*).^{2,10,11,14}

Test dell'ormone adrenocorticotropo

Utilità

Il test dell'ACTH misura i livelli endogeni dell'ormone, che nei cani e nei gatti con iperadrenocorticismo tendono ad essere elevati o ai limiti superiori della norma, mentre in quelli con neoplasie surrenaliche sono ai limiti inferiori o non risultano rilevabili.

Tabella 1
Confronto fra i test di soppressione con desametazone nel cane e nel gatto

Test	Dose di desametazone (mg/kg)	Specie	Finalità
LDDS	0,01 - 0,015	cane	Ricerca HAC
HDDS	0,1	cane	Differenziazione fra PDH e AT
HDDS	0,1	gatto	Ricerca di HAC
HDDS	1,0	cane e gatto	Differenziazione fra PDH e AT

AT = neoplasia surrenalica; HAC = iperadrenocorticismo; HDDS = soppressione con alte dosi di desametazone; LDDS = soppressione con basse dosi di desametazone; PDH = iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente.

Protocollo

Si effettua il prelievo di un campione di sangue per determinare i livelli di ACTH. Questo è un ormone proteico labile che si degrada velocemente se il campione viene trattato in maniera inadeguata. Si veda il paragrafo relativo al trattamento del campione per le informazioni specifiche.

Interpretazione e valori normali

Questo test viene comunemente ritenuto il mezzo più accurato per differenziare l'iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente dalle neoplasie surrenaliche e può essere utilizzato per diagnosticare le due condizioni (a differenza del test di soppressione con alte dosi di desametasone, che non consente di confermare la presenza di una neoplasia surrenalica).^{2,9,10,14,16} Nel cane, livelli plasmatici superiori a valori di circa 40 - 45 pg/ml (da 8,8 a 9,9 pmol/l) sono compatibili con la presenza di un iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente, mentre livelli inferiori a 20 pg/ml (4,4 pmol/l) possono essere abbinati ad una neoplasia surrenalica. I valori compresi fra questi due limiti non sono diagnostici; in questi casi il test viene ripetuto oppure si ricorre ad altri esami.

In base ai dati della letteratura e applicando i criteri diagnostici forniti (Tabella 2), i risultati rivestivano valore diagnostico soltanto nel 75% ($n = 127$) degli animali valutati.^{2,10,14,16} Le risposte non erano diagnostiche nel 23% dei soggetti e nel 4% dei cani sarebbe stata formulata una diagnosi errata di iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente. Modificando i criteri diagnostici in modo che l'intervallo compreso fra 20 e 45 pg/ml corrisponda ai valori dei campioni non diagnostici, le risposte ottenute erano non diagnostiche nel 29% (37 su 127) dei cani e corrette nel 71% ed in nessun caso risultavano non corrette. Inoltre, i risultati non diagnostici sono stati ottenuti con maggiore frequenza nei cani con neoplasie surrenaliche (42%) che in quelli con iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente (15%). In uno studio, in 12 dei 41 cani con tumori surrenalici (29%) si resero necessari ulteriori esami per determinare la causa dell'iperadrenocorticismo anche dopo avere prelevato da uno a tre campioni da destinare al test dell'ACTH.² Tuttavia, il ricorso a molteplici prelievi può consentire la differenziazione anche quando il primo campione sia risultato non diagnostico.

Le conoscenze circa i livelli di ACTH nei gatti normali

Tabella 2
Criteri diagnostici comuni di interpretazione del test della corticotropina

Valore (pg/ml)	Interpretazione
< 20	Compatibile con una neoplasia surrenalica
20 - 40	Non diagnostico
> 40	Compatibile con un iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente

o colpiti da patologie sono scarse.^{13,17} In occasione della pubblicazione di una recente rassegna, il test dell'ACTH era stato determinato soltanto in 25 gatti affetti da iperadrenocorticismo.¹³ In questi casi, l'esame era diagnostico di neoplasia surrenalica in entrambi i gatti colpiti dalla condizione e di iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente in 22 dei 23 gatti colpiti (96%).¹³ In uno dei soggetti affetti dalla condizione venne ottenuto un risultato non diagnostico.

Commenti

Poiché l'ACTH è un ormone labile, i campioni di sangue destinati all'esecuzione del test richiedono un trattamento particolare.⁴ Tuttavia, le precauzioni richieste rivestono minore importanza aggiungendo aprotinina alla provetta contenente il campione.⁵ Inoltre, è possibile che il test fornisca risultati non diagnostici anche dopo avere ripetuto la procedura su diversi campioni. Questo esame ha il vantaggio di richiedere un singolo campione di sangue e di fornire risultati con valore diagnostico per la neoplasia surrenalica o l'iperadrenocorticismo.

Test di stimolazione con ormone corticotropino-rilasciante

Presupposti teorici

L'ormone corticotropino-rilasciante stimola la liberazione di ACTH dalle cellule corticotrope dell'ipofisi e quindi di cortisolo da parte della corteccia surrenale. Questo evento si verifica in presenza di tumori ipofisari, ma non in caso di neoplasia surrenalica.

Protocollo

Si preleva un campione di sangue al momento della visita, si somministra ormone corticotropino-rilasciante (1 µg/kg) e si ripete il prelievo dopo 15 minuti (per misurare i livelli di ACTH) e dopo 30 minuti (per misurare la cortisolemia).

Interpretazione e valori normali

L'intervallo dei valori normali non è stato stabilito. Sia la cortisolemia che i livelli di ACTH aumentano dopo la stimolazione con ormone corticotropino-rilasciante nei cani e nei gatti con iperadrenocorticismo ipofisi-dipendente, ma non in quelli con neoplasie surrenaliche.

Commenti

L'ormone corticotropino-rilasciante non è facilmente reperibile in commercio e non è stato oggetto di ricerche approfondite.¹⁸⁻²⁰

Al momento attuale, non è consigliabile utilizzare a livello generale questo test di stimolazione.

Test di soppressione con metirapone

Presupposti teorici

Il metirapone abbassa la cortisolemia inibendo l'enzima 11 β -idrossilasi, ovvero l'ultimo enzima del processo di sintesi del cortisolo. Questa inibizione comporta l'accumulo di 11-desossicortisolo in presenza di ACTH. Pertanto, è prevedibile che i livelli elevati di ACTH riscontrati in cani con iperadrenocorticismi ipofisi-dipendenti inducano innalzamento dei livelli plasmatici di 11-desossicortisolo e abbassamento della cortisolemia in seguito a somministrazione di metirapone. Nel gatto, l'applicazione di questo test non è stata valutata.

Protocollo

Si preleva un campione di sangue prima di utilizzare il metirapone, quindi si somministrano 4 dosi del farmaco (25 mg/kg per via orale) a intervalli di 6 ore. Il secondo e ultimo prelievo di sangue si effettua a 24 ore di distanza dal primo.

Interpretazione e valori normali

Analogamente a quanto avviene nel test di stimolazione con ACTH e a differenza di quello di soppressione con alte dosi di desametasone, i risultati dell'esame pos-

sono essere compatibili sia con la presenza di una neoplasia surrenalica che di un iperadrenocorticismi ipofisi-dipendente. I campioni di sangue vengono impiegati per misurare sia i livelli di cortisolo che quelli di 11-desossicortisolo. Affinché i risultati del test siano validi, deve verificarsi un abbassamento della cortisolemia dopo la somministrazione di metirapone. Se i livelli di cortisolo si abbassano e quelli di 11-desossicortisolo raggiungono o superano 15 ng/ml, il risultato è compatibile con un iperadrenocorticismi ipofisi-dipendente. Se i livelli di 11-desossicortisolo rimangono al di sotto di 15 mg/dl, i risultati possono indicare la presenza di una neoplasia surrenalica.²¹ Queste nozioni potranno subire variazioni all'aumentare dell'esperienza.

Commenti

Questo test ha il vantaggio di poter essere eseguito rapidamente senza bisogno di ricoverare il paziente, di fornire risultati compatibili con la presenza di neoplasia surrenalica o iperadrenocorticismi ipofisi-dipendente e di non richiedere particolari cure nella manipolazione del campione. Gli svantaggi sono legati alla necessità di collaborazione da parte del proprietario nella somministrazione del farmaco e nel condurre l'animale alla visita per due giorni consecutivi. Inoltre, il laboratorio deve provvedere alla mi-

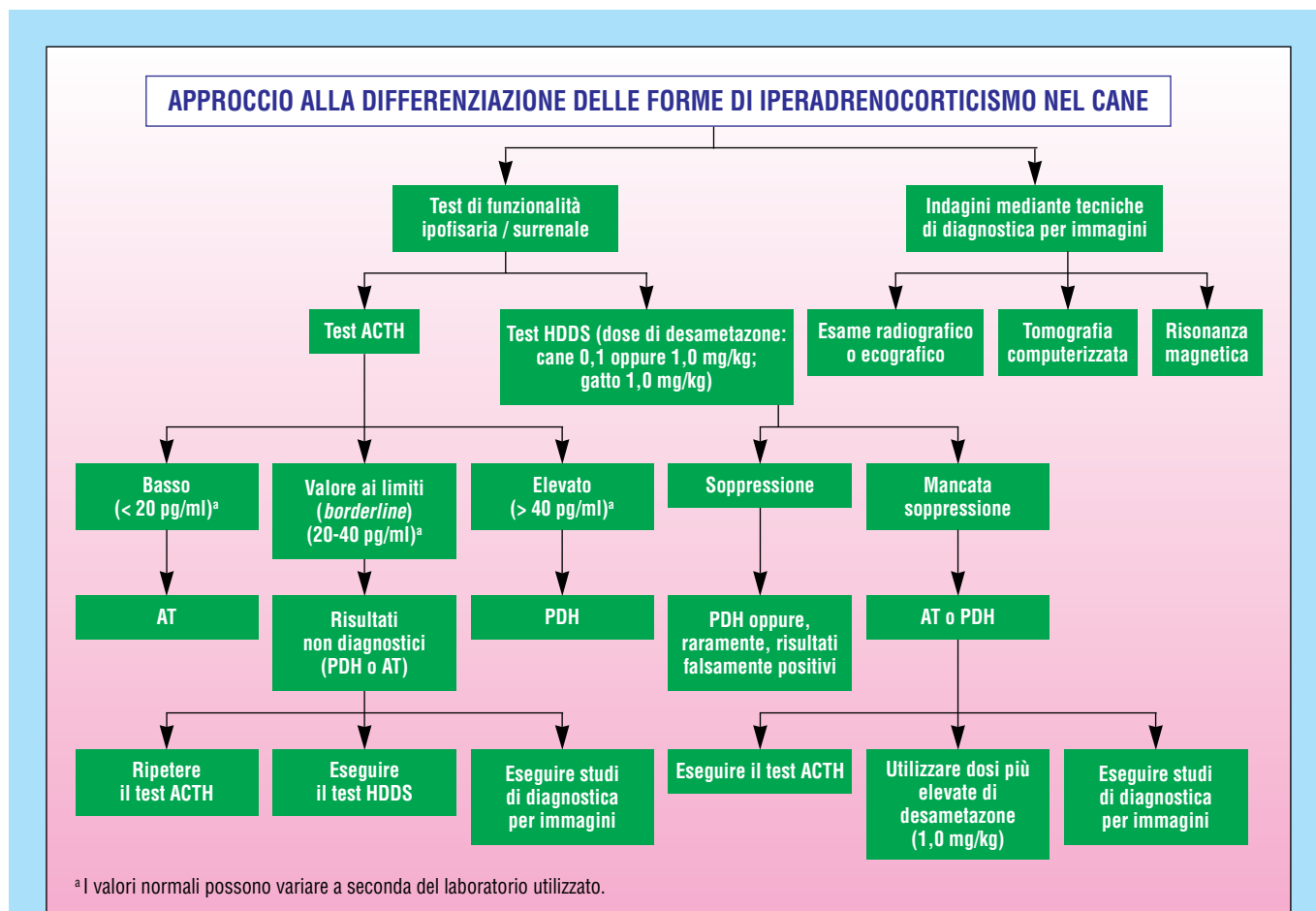


FIGURA 3 - Algoritmo per la differenziazione delle forme di iperadrenocorticismi nel cane. Benché rivestano importanza, le indagini condotte mediante tecniche di diagnostica per immagini non forniscono valutazioni funzionali e, al pari di ogni altro dato, devono essere interpretate con cautela. (ACTH = corticotropina; AT = neoplasia surrenalica; HDDS = soppressione con alte dosi di desametasone; PDH = iperadrenocorticismi ipofisi-dipendente)

surazione dei livelli di 11-desossicortisolo oltre che del più comune steroide cortisolo. Benché richieda ulteriori approfondimenti prima di poterne consigliare l'uso, l'esame sembra essere dotato di maggiore accuratezza diagnostica, sensibilità e specificità rispetto ai test dell'ACTH o di soppressione con alte dosi di desametasone.²¹

CONCLUSIONI

I test ormonali per differenziare le forme di iperadrenocorticismo comprendono il test dell'ACTH e quello di soppressione con alte dosi di desametasone (Fig. 3). Entrambi comportano sia vantaggi che svantaggi. L'autore ritiene che il test di stimolazione con ormone corticotropico-rilasciante e quello di soppressione con metirapone potranno rivelarsi utili in futuro se utilizzati in associazione al test dell'ACTH.

Note sull'Autore

La Dr.ssa Zerbe è affiliata al Department of Clinical Studies, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania.

Bibliografia

1. Kintzer PP, Peterson ME: Mitotane treatment of 23 dogs with cortisol-secreting adrenocortical neoplasms. JAVMA 205:54-61, 1994.
2. Reusch CE, Feldman EC: Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. J Vet Intern Med 5:3-10, 1991.
3. Behrend EN, Kemppainen RJ, Young DW: Effect of storage conditions on cortisol, total thyroxine, and free thyroxine concentrations in serum and plasma of dogs. JAVMA 10:1564-1568, 1998.
4. Hegstad RL, Johnston SD, Pasternak DM: Effect of sample handling on adrenocorticotropin concentration measured in canine plasma, using a commercially available radioimmunoassay kit. Am J Vet Res 51:1941-1947, 1990.
5. Kemppainen RJ, Clark TP, Peterson ME: Preservative effect of aprotinin on canine plasma immunoreactive adrenocorticotropin concentrations. Domest Anim Endocrinol 1:355-362, 1994.
6. Kaplan AJ, Peterson ME, Kemppainen RJ: Effects of disease on the results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrenocorticism in dogs. JAVMA 207:445-451, 1995.
7. Rijnberk A, van Wees A, Mol JA: Assessment of two tests for the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. Vet Rec 122:178-180, 1988.
8. van Liew CH, Greco DS, Salman MD: Comparison of results of adrenocorticotrophic hormone stimulation and lowdose dexamethasone suppression tests with necropsy findings in dogs: 81 cases (1985-1995). JAVMA 21:322-325, 1997.
9. Zerbe CA, Nachreiner RF, Refsal KR, et al: Adrenal function testing in dogs with hyperadrenocorticism (Abstr). Proc 5th ACVIM Forum:883, 1987.
10. Feldman EC: Evaluation of a six-hour combined dexamethasone suppression/ACTH stimulation test in dogs with hyperadrenocorticism. JAVMA 189:1562-1566, 1986.
11. Feldman EC, Nelson RW, Feldman MS: Use of low- and high-dose dexamethasone tests for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. JAVMA 209:772-775, 1996.
12. Kemppainen RJ, Zerbe CA: Common, endocrine diagnostic tests: Normal values and interpretation. Current Vet Therapy IX Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 461-468.
13. Duesberg C, Peterson ME: Adrenal disorders in cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract 27:321-347, 1997.
14. Feldman EC: Evaluation of a combined dexamethasone suppression/ACTH stimulation test in dogs with hyperadrenocorticism. JAVMA 187:49-53, 1985.
15. Voorhout G, Stolp R, Lubberink AAME, et al: Computed tomography in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism not suppressible by dexamethasone. JAVMA 192:641-646, 1988.
16. 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.
17. Peterson ME, Kemppainen RJ, Orth DN: Plasma concentrations of immunoreactive proopiomelanocortin peptides and cortisol in clinically normal cats. Am J Vet Res 55:295-297, 1994.
18. 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.
19. Peterson ME, Orth DN: Corticotropin-releasing hormone stimulation test: An aid in the differential diagnosis of canine Cushing's syndrome (Abstr). Proc 3rd ACVIM Forum:151, 1985.
20. Kemppainen RJ, Filer DV, Sartin JL, Reed RB: Ovine corticotrophin-releasing factor in dogs: Dose response relationships and effects of dexamethasone. Acta Endocrinologica 112:12-19, 1986.
21. Zerbe CA, Refsal KR, Nachreiner RF: Use of metirapone for differentiation of spontaneous hyperadrenocorticism in the dog (Abstr). Proc 4th ACVIM Forum:14-41, 1986.