

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE EN PERRO: ASOCIACIÓN DE INSULINOMA, ADENOMA CORTICOADRENAL Y TUMOR HIPOFISARIO. REPORTE DE UN CASOS

Múltiple Endocrine Neoplasia in a Dog. A Case Report: Association of Insulinoma, Corticoadrenal Adenoma and Pituitary Tumor

Víctor A. Castillo Víctor Cairolí¹, María S. Rodríguez, Héctor López Vale O. y Alberto Vartabedian².

Hospital Escuela. Servicio de Endocrinología O. Servicio de Cirugía¹ y Servido de Laboratorio De Histopatología², Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. Av. Chorroarín 280 (1427) Buenos Aires. Argentina. E-mail: vcastill@fflrvtvet.uba.ar Fax: 54.11.4514-8951

RESUMEN

El presente reporte es referido a un canino, Shih-tzu, hembra, de 8 años de edad, que presentó tres tumores endocrinos primarios asociados (insulinoma, adenoma corticoadrenal y tumor de hipófisis), catalogándose como Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM). El diagnóstico clínico presuntivo inicial fue de insulinoma, debido a la presencia de hipoglicemias reiteradas. La relación insulina: glucosa corregida confirmó el diagnóstico clínico. Al realizar la exploración ecográfica de abdomen para detectar posibles metástasis, se evidenció un tumor en la glándula adrenal izquierda. La tomografía computarizada (abdomen y región sellar), confirmó esta neoplasia y permitió encontrar otro en hipófisis. La relación cortisol: creatinina urinaria detectada fue de 60 (normal entre 8 -24). La estimulación con ACTH resultó correspondiente y la medición de ACTH endógena disminuida (menor de 6,5 pmol/L), sospechándose de hiperfunción de la adrenal pero sin receptor a la ACTH en las células neoplásicas adrenales. El resto de las hormonas hipofisarias evaluadas estaban dentro del rango normal. El insulinoma y el tumor adrenal fueron extirpados quirúrgicamente, enviándose para el diagnóstico histopatológico correspondiente, tratándose de un carcinoma de células β y adenoma corticoadrenal no metastático de zona fascicular, respectivamente. El tumor hipofisario fue tratado con radioterapia. Por presentar tumores primarios en tres diferentes glándulas de secreción endocrina el caso reportado se puede clasificar dentro de los síndromes NEM. Se concluye que ante un tumor funcional endocrino, como el caso reportado, es necesario evaluar la posibilidad

de existencia de neoplasia en otras glándulas y está indicado el estudio bioquímico e imagenológico de ellas.

Palabras clave: Neoplasia endocrina múltiple, adenoma adrenal, hipófisis, insulinoma, caninos.

ABSTRACT

An 8 year old canine female Shih-tzu that had three primary tumors of endocrine origin (pancreatic insulinoma, an adrenal corticoadenoma and a pituitary adenoma) was studied. The association between these tumors might be due to a Multiple Endocrine Neoplasia (MEN). The first clinical finding was repeated hypoglycemia and Suspect for the presence of a pancreatic insulinoma, confirmed by the inculiruglucose ratio. An ultrasound exploration of the abdomen was indicated to searching of metastatic lesions and a tumor was found in the left adrenal gland. A computed tomography (abdomen and sellar (región) showed a tumor in the pituitary as well as in the left adrenal tumor already mentioned. Cortisol: creatinine ratio was 60 (normal range 8-24). The ACTH stimulation was hyporesponsive and the endogenous ACTH was blunted (less than 6.5 pmol/L). Hypersecretion of adrenal without ACTH receptors was suspected in the tumor adrenal cells. Both tumors were surgically removed and the histopathology characterized the insulinoma as a β cell carcinoma and the adrenal primary tumor (no metástasis) as a fasciculata cells adenoma (corticoadenoma) zone. Radiotherapy was conducted to treat the pituitary tumor. The presence of primary tumors in several endocrine glands, as in this case could be included as MEN's syndrome. Cases of functional neoplasm in endocrine tumors, suggests the need for biochemical and image studies of then.

Key words: Múltiple endocrine neoplasia, insulinoma, adrenal adenoma, pituitary gland, canines.

INTRODUCCIÓN

Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM) se define como la presencia de tumores primarios que afectan a más de una glándula endocrina [3], siendo clasificados en medicina humana como NEM-1 o Síndrome de Wermer comprometiendo la paratiroides, adenohipófisis y páncreas endocrino [3, 22] y NEM-2 que involucra tiroides, médula adrenal y paratiroides [3, 11, 15]. Se caracterizan por provocar hiperfunción glandular, pero con predominio de signo clínico y bioquímico correspondientes a una de las glándulas afectadas. En el NEM-1, predominan las manifestaciones clínicas y bioquímicas correspondientes al hiperparatiroidismo primario (HPTH 1^o), seguido por el cuadro de insulinoma y con menor frecuencia las observadas en los diferentes tipos de adenomas hipofisarios, tal como lo reportado en mediana humana [3, 10, 18, 21]. En caso de NEM-2, predomina el cuadro asedado a los diferentes tipos de carcinoma tiroideo, estas son de carácter hereditario y de alta morbi-mortalidad, siendo importante en el diagnóstico el estudio del proto-oncogen RET [11, 14, 16]. En medicina veterinaria en caninos se ha descrito la presencia de tumor en hipófisis y adrenal (corteza adrenal o asociados corteza y médula) en forma conjunta [4,19], pero no se encontró asociación entre tres glándulas endocrinas diferentes. En la presente comunicación se expone un caso de insulinoma, adenoma corticoadrenal e hipofisario asedados en un paciente canino.

MATERIALES Y MÉTODOS

Caso Clínico

Se trató de un Shih-tzu, hembra, de 8 años de edad remitido al Servido de Endocrinología del Hospital Escuela, Facultad Ciencias Veterinarias-Universidad de Buenos Aires. El paciente presentaba convulsiones reiteradas que cesaban al darle de comer, éstas reaparecían alrededor de las 4 horas posprandial y el propietario refirió que la madre había muerto a consecuencia de un carcinoma ovárico. La temperatura corporal, frecuencia cardíaca y respiratoria, mucosas conjuntival y vaginal se encontraban normales a la exploración semiológica. Como dato de laboratorio es aportado una glicemia de ayuno de 30 mg/dl (valor de referencia 60 a 110 mg/dL). El diagnóstico clínico presuntivo fue de insulinoma, solicitándose una nueva glicemia conjuntamente con insulinemia para realizar la relación insulina glucosa corregida [2,7]. Se indicó tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen, con la finalidad de detectar el insulinoma y posibles metástasis, y de cerebro para confirmar o descartar lesiones cerebrales debido a las convulsiones. En los hallazgos obtenidos por la TAC (ver resultados) y, sospechándose de estar ante un NEM, se indicaron estudios bioquímico-endocrinos completos de los ejes hipotálamo-

hipofiso-adrenal, tiroideo y somatotrópo, con el propósito de evaluar la funcionalidad de los tumores hipofisario y adrenal. Se solicitó la medición de la paratohormona intacta (PTHi), calcio (Ca) sérico total e iónico (Ca^{*}) como indicadores de la función paratiroidea y ecografía de la glándula tiroidea con el objeto de investigar la posibilidad de un tumor en dicha glándula. Hasta la obtención de muestra para laboratorio, se recomendó ingesta cada 4 horas, para prevenir las crisis hipoglicémicas.

Diagnóstico por imágenes

La TAC fue hecha con un equipo General Electric CTMAX 640, realizando cortes en abdomen cada 5 mm, rastreando páncreas, hígado y riñones. En el cerebro se realizaron cortes cada 5 mm, excepto en la región selar (silla turca), donde los cortes fueron cada 2 mm. Para la ecografía de la glándula tiroides fue utilizado un transductor de 7,5 mHz.

Técnicas de laboratorio

Diagnóstico de insulinoma: Se obtuvieron muestras de sangre simultáneas para evaluar insulinemia y glicemia. Se utilizó para confirmación diagnóstica el cociente entre insulina y la glucosa corregida (I:Gc) [2, 7], se aplicó la fórmula:

$$\frac{\text{Insulina } (\mu\text{U}/\text{mL})}{\text{Glucosa } (\text{mg}/\text{dL})-30} \times 100 = 5 - 20 (\text{rango de referencia})$$

Estudio de ejes hormonales

a) Eje adrenal: la función hipofisaria se estudió midiendo la Adrenocorticotropina endógena (ACTHe). La toma de muestra se realizó a las 10.00 horas de la mañana [8, 20]. La función de la glándula adrenal se estudió por medio de la estimulación con ACTH como estudio dinámico y de la excreción fraccionada de cortisol libre urinario (CLU) [13].

La Estimulación con ACTH se realizó inyectando 25 U.I. de ACTH sintética por vía endovenosa, midiendo el cortisol basal (pre ACTH) y a la hora pos estimulación [8]. La prueba se hizo a las 10 a.m., siendo la muestra de cortisol basal correspondiente con la de ACTHe.

El CLU evalúa la producción diaria de cortisol por la adrenal [13], para lo que se recolectaron, en el mismo recipiente, tres muestras de orina en dos días. La primera orina de la mañana y la última del día uno y la primera de la mañana del segundo día.

La fórmula utilizada fue el cociente Cortisol (µg/dL): creatinina (mg/dl) =8-24 (rango normal). El CLU se hizo previo a la realización de la prueba dinámica [13, 20].

b) Eje tiroideo y somatotrópo: el eje tiroideo fue evaluado midiendo tiroxina libre (T₄ L) y tirotrófina (TSH). El eje somatotrópo se estudió por medio del factor insulino similar -1 (IGF-1).

Este factor es mediador de la acción de la hormona de crecimiento (GH), estando descendido o aumentado cuando ocurre disfunción secretoria de GH [12].

El método utilizado para la medición de insulina, cortisol (plasmático y urinario), IGF-1, PTHi y ACTHe fue radioinmunoanálisis (RIA). La T₄L fue medida por el método de diálisis de equilibrio y la TSH por el inmunoradiométrico (IRMA), con anticuerpo monoclonal canino específico (cTSH, DPC®). La glicemia, creatinuria y calcemia total fueron evaluadas por el método colorimétrico enzimático. El Ca por absorción atómica [20].

Estudio histopatológico: Los tumores fueron remitidos para estudio histopatológico, fijados en formol al 10% tamporada. Se incluyeron en parafina para la obtención del taco correspondiente, procediéndose a realizar cortes seriados cada 5 micras, coloreándose los con hematoxilina-eosina.

Tratamiento indicado

Se indicó cirugía (laparotomía) por línea media abdominal con el propósito de buscar y extirpar el insulinoma [5] y el adenoma adrenal.

Previo a la cirugía, el paciente recibió una terapia de sostén con dióxido de [2, 7] a dosis de 50 mg/totales/día, con el propósito de inhibir la síntesis de insulina.

Para el tratamiento y control del adenoma hipofisario se indicó radioterapia (Rt), con un plan de 48 Gray (Gy) totales, divididas en 4 fracciones de 12 Gy cada 7 días [17].

RESULTADOS

La TAC no pudo visualizar la neoplasia en el páncreas ni áreas de metástasis u otra anomalía en el hígado. En región selar, FIG. 1, se describe presencia de adenoma hipofisario con efecto de masa en encéfalo, de 0,5 cm de diámetro (normal hasta 0,3 cm). En el cerebro se describe dilatación del tercer ventrículo, oclusión del ventrículo lateral izquierdo (por efecto de masa del adenoma) y dilatación del derecho, FIG. 1. Se detectó la presencia de tumor en la glándula adrenal izquierda de 1,6 cm de longitud con pérdida de los contornos, FIG. 2, siendo la glándula contralateral normal (0,7cm) al igual que los riñones. La ecografía de la glándula tiroidea no evidenció presencia de neoplasia, siendo la estructura de la misma normal.

Los resultados de laboratorio, TABLA I, señalan una glicemia de 32 mg/dl. La concentración de insulina y la relación IIGc confirmaron el diagnóstico presuntivo de insulinoma. La estimulación con ACTH tuvo una respuesta inferior al valor mínimo pos estimulación, sin embargo el CLU mostró niveles elevados en orina. La concentración de ACTHe estaba disminuida. La calcemia, PTHi, perfil tiroideo y el IGF-1 fueron encontradas dentro de los valores normales, TABLA I.

La cirugía exploratoria permitió ubicar un tumor en el brazo izquierdo del páncreas de 0,5x0,3 cm, el cual fue extirpado, realizándose la adrenalectomía izquierda. No se encon-

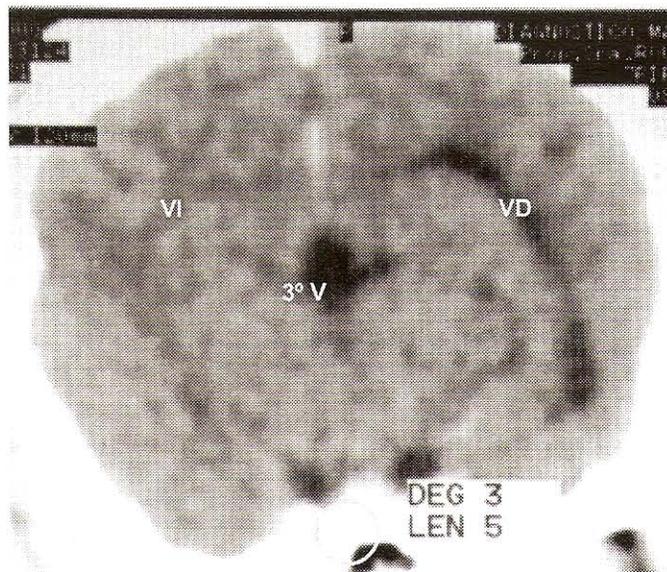


FIGURA 1. TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA REGIÓN SELAR Y ENCÉFALO. NÓTESE EL ADENOMA HIPOFISARIO (MARCADO POR UN CÍRCULO) DE 0,5 CM DE DIÁMETRO, LA OCLUSIÓN DE VENTRÍCULO LATERAL IZQUIERDO (FLECHA) POR EFECTO DE MASA Y LA DILATACIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO Y 3º VENTRÍCULO, LO QUE INDICA HIDROCEFALIA. VI: VENTRÍCULO IZQUIERDO; VD: VENTRÍCULO DERECHO; 3ºV: TERCER VENTRÍCULO.

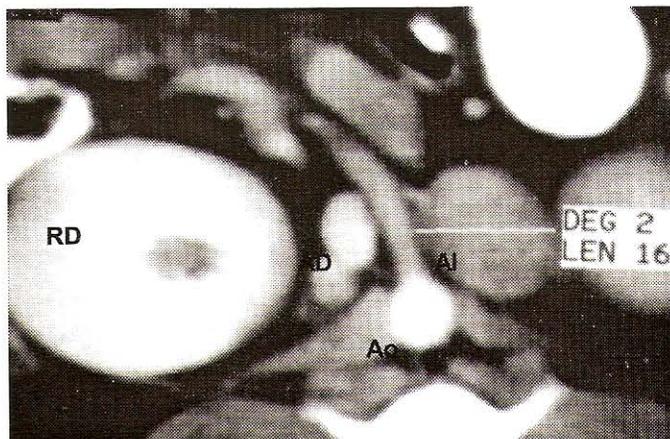


FIGURA 2. TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA DE LAS GLÁNDULAS ADRENALES. LA ADRENAL IZQUIERDA SE PRESENTA DE ESTRUCTURA ANÓMALA Y AUMENTADA DE TAMAÑO (1,6 CM). AI: ADRENAL IZQUIERDA; AD: ADRENAL DERECHA; AO: AORTA; RD: RIÑÓN DERECHO.

tró metástasis o alteraciones morfológicas en otros órganos abdominales.

El estudio histopatológico mostró en páncreas endocrino (islotes de Langerhans) un proceso tumoral de aspecto nodular mal delimitado, constituido por células β pleomórficas, con signos de necrosis, anisocitosis y nucleólos evidentes, con patrón difuso e infiltrando tejido exocrino, diagnosticándose un insulinoma con alto grado de anaplasia, FIG. 3. En la glándula

adrenal se observó un proceso tumoral benigno nodular que afectó la zona fascicular compuesta por células poliédricas con núcleo central monomórfico, sin cambios atípicos, diagnosticándose un adenoma corticoadrenal de zona fascicular, FIG. 4.

El control pos quirúrgico realizado a los dos meses de efectuada la cirugía, y luego de una serie de 8 radiaciones, presentó normalización en la concentración de la glicemia, insulínemia y cociente I:Gc.

La concentración de ACTHe, fue hallada dentro del rango de normalidad al igual que el CLU. La estimulación con ACTH presentó una respuesta normal, pero en el valor inferior pos estimulación, TABLA I.

DISCUSIÓN

El hallazgo casual por TAC del tumor adrenal y del hipofisario [9], permitió reorientar el diagnóstico inicial referido con exclusividad al insulinooma. Si bien la presencia de éste se confirmó por la cirugía y el estudio histopatológico, fue relevante el comportamiento del adenoma corticoadrenal. Era de esperar que contrarrestara la hipoglicemia debida al hiperinsulinismo. Si bien el tumor era funcional y productor de cortisol, es evidente que hubo predominio de funcionalidad por parte del insulinooma, manifestándose en la clínica (convulsiones) y bioquímica (hipoglicemia), tal como lo describen Brandi y col. [1]. Se ha reportado que en casos de NEM-1, uno de los tumores tiene mayor funcionalidad que los otros, dando la expresión clínica propia de la hiperfunción de esa glándula [15, 21]. El tumor de los islotes pancreáticos, es el segundo en frecuencia, después del tumor de paratiroides, en expresar manifestación clínica [3, 15]. Los otros tumores pueden no expresarse clínicamente, excepto por su efecto de masa en los órganos adyacentes y no por su secreción hormonal [6, 10, 18, 21]. Es por ello que su descubrimiento pueda ser casual tanto por estudios de imágenes (TAC), como durante la laparotomía exploratoria [9]. Si no son diagnosticados a tiempo, una vez que es extirpada la neoplasia con predominio funcional, estos tumores comienzan a secretar en exceso su hormona produciendo la sintomatología correspondiente a su hiperfunción [1, 10, 18].

Referente al adenoma hipofisario, pudo inferirse que afecta las células corticotropas, por ser la ACTH la única hormona que estaba disminuida, no así los ejes somatotropo (GH-IGP-1) y tiroideo, TABLA I. La ausencia de galactorrea descarta el prolactinoma, si bien hubiera sido importante la medición de prolactina, la cual no se realizó. El descenso en la concentración de ACTHe es imputable a la acción inhibitoria del cortisol secretado por el adenoma corticoadrenal ejercida a nivel hipotálamo- hipofisario [10, 18]. Sería esperable que el corticotrofinooma se comportara como tumor cosecretor con el insulinooma, como lo describen Valdés Socin y col. [21]. En el caso de este paciente, el adenoma corticoadrenal fue el cosecretor, TABLA I, provocando la inhibición del pituitario. Por

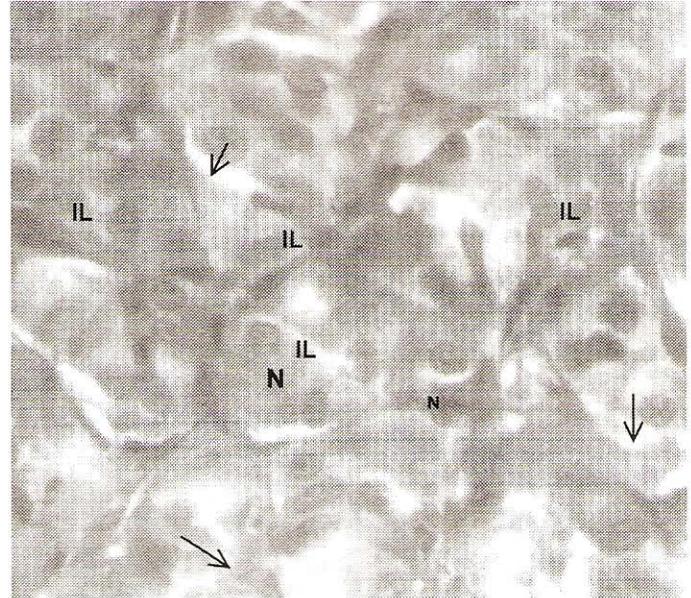


FIGURA 3. HISTOPATOLOGÍA DEL PÁNCREAS. SE OBSERVA UNA POBLACIÓN PLEOMÓRFICAS DE CÉLULAS DE LOS ISLOTES DE LANGERHANS (IL) CON CAMBIOS ATÍPICOS Y SIGNOS DE ANISOCARIOSIS, ANISOCITOSIS Y NUCLEÓLOS EVIDENTES (FLECHAS). N: NÚCLEOS. TINCIÓN CON HEMATOXILINA-EOSINA, MAGNIFICACIÓN 400X.

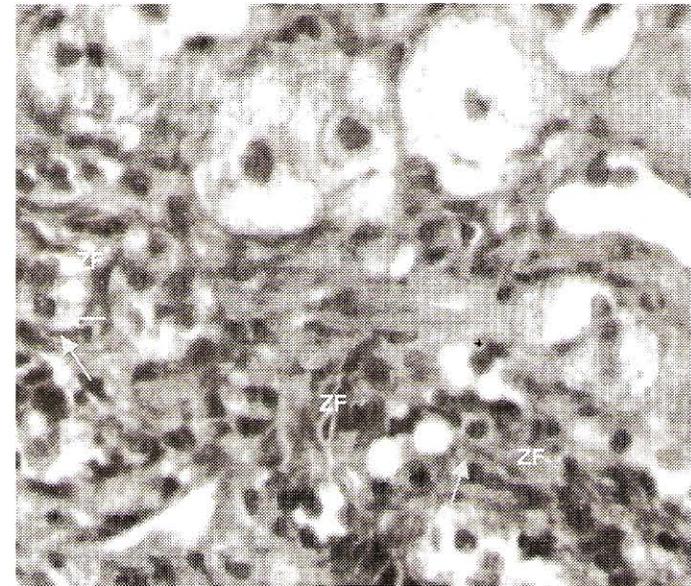


FIGURA 4. HISTOPATOLOGÍA DE LA GLÁNDULA ADRENAL IZQUIERDA. SE OBSERVA UN PROCESO TUMORAL BENIGNO QUE AFECTA LA ZONA FASCICULAR (ZF), COMPUESTA POR CÉLULAS POLIÉDRICAS CON NÚCLEO CENTRAL MONOMÓRFICO, SIN CAMBIOS ATÍPICOS (FLECHAS). TINCIÓN CON HEMATOXILINA -EOSINA, MAGNIFICACIÓN 400X.

TABLA I
DETERMINACIÓN DE RESULTADOS BIOQUÍMICOS ENDOCRINOS EN EL PACIENTE CON NEM

	Iniciales		2 meses post cirugía
Glicemia (mg/dL)	32	(60-110)	85
Insulina (μ U/L)	36,4	(5-25)	9
Insulina: Glucosa corregida	1820	(5-20)	16,4
ACTHe (pmol/L)	1,3	(6,5-25)	7,1
Cortisol basal (μ g/dL)	1,3	(1,5-4,5)	2,3
Cortisol 1 h pos estimulación	4,8	(7-17)	7,6
CLU	86	(8-24)	10
IGF-1 (nmol/L)	35	(5-45)	—
CTSH (ng/mL)	0,25	(0.02-0,4)	—
T4L (ng/dt)	1.25	(0,7-2,5)	—
PTHi (pmol/L)	5,4	(2-13)	—
Calcio (mg/dL)	10,2	(8-12)	—
Calcio iónico (mmol/L)	1,37	(1,25-1.45)	—

Los datos entre paréntesis son las unidades en que se expresan y los valores normales de Referencia, mínimo y máximo para cada determinación.

TAC se pudo comprobar el tamaño, y el efecto de masa del tumor hipofisario (oclusión ventricular), FIG. 1.

La falta de respuesta a la estimulación con ACTH por parte del adenoma corticoadrenal, se podría atribuir a la ausencia de receptores en la neoplasia a la ACTH, o no expresarlos [8]. Sin embargo su funcionalidad está comprobada mediante el CLU, hallado elevado en orina. Esto reviste importancia, ya que si se realiza únicamente la prueba dinámica y la medición de ACTHe, puede conducir a un error de interpretación, dando por afuncionales tumores que son o pueden llegar a ser secretantes [4, 19, 21]. La histopatología realizada en las neoplasias extirpadas, caracterizó y mostró que los tumores hipofisario y adrenal eran primarios en cada glándula y no metástasis del insulinoma, lo que confirma la presunción diagnóstica de NEM, por tratarse de tres glándulas diferentes con tumores propios [3]. Si bien existía normalidad en la función de las paratiroides (parathormonemia y calcemia normales), el caso podría ser encuadrado dentro del grupo de NEM-1, al estar afectadas adenohipófisis y páncreas endocrino [3, 15, 21], pudiéndose considerar como una variante o subtipo (NEM-1a) la presencia del adenoma corticoadrenal, semejante a lo descrito en humanos [3, 21].

Analizando el diagnóstico por imágenes, el motivo por el que no se visualizó el insulinoma con la TAC, fue debido a que éstos tumores pueden o no ser detectados, no sólo por TAC, sino también por resonancia nuclear magnética o angiografía pancreática [5]. La TAC fue importante en la confirmación del tumor adrenal y diagnóstica para el adenoma hipofisario, como

también para demostrar su efecto de masa en el encéfalo descrito en mediana humana [6, 9].

En el caso presentado, se han asociado dos patologías distintas (insulinoma y enfermedad del eje adrenal) por causa de tres tumores primarios que afectaron diferentes glándulas, predominando el insulinoma en cuanto a sinología clínica. El adenoma corticoadrenal y el tumor pituitario fueron hallazgos casuales, comprobando la funcionalidad del primero a través de la bioquímica endocrina. Este comportamiento, la expresión clínica y bioquímica, la presencia de diferentes tumores endocrinos, así como la metodología diagnóstica utilizada, hace relevante el caso. Es de mencionar que no se encontró en la bibliografía consultada, asociación alguna entre neoplasia de páncreas endocrino, corteza adrenal y adenohipófisis, siendo este caso reportado, probablemente el primero o uno de los pocos casos de NEM- referidas en perros.

CONCLUSIÓN

El caso descrito es poco frecuente, concluyendo que es necesario considerar la posibilidad de NEM ante la presencia de un insulinoma u otro tumor endocrino. Por este motivo es de suma importancia, ante la presencia de neoplasia endocrina, tener en cuenta y estudiar, por bioquímica e imágenes, la función y la morfología de las demás glándulas. Se recomienda, entonces, el uso rutinario de la ecografía y TAC, conjuntamente con el estudio bioquímico correspondiente, ante el hallazgo de tumores en glándulas endocrinas así como la caracterización histológica de las mismas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BRANDI, M; MARX, S; AURBACH, G. Familia multiple endocrino neoplasia type 1: a new look at pathophysiology. **Endo. Rev.** 8 (2): 391-405.1987.
- [2] CASTILLO, V.A.; CASAS, G.J. Uso de Diasóxido como alternativa terapéutica em Insulinoma ñao cirúrgico: relato de caso em cão. **Rev. Clin. Vet** 4 (23): 40-42.1999.
- [3] GAGEL, R. Múltiple Endocrine Neoplasia. Chapter 32. In: **Williams Textbooks of Endocrinology**. 9th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia: 1627-1633.1998
- [4] GRECO, D.; PETERSON, M.; DAVIDSON, A.; FELDMAN. E.; KOMUREK, K. Concurrent pituitary and adrenal-tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978 -1995). **J. Am. Vet Med. Ass.** 214 (9): 1349-1353. 1999.
- [5] GROSEMBACHER. L; GARCÍA MONACO, R.; SIVORI, E.; BEVERAGGI, E.; CAPURRO, L; BALZZARETTI, M.; LITWAK, L. A new methodology for the preoperative localization of occult. Insulinomas. **Med.** 57 (3): 651-656.1997.
- [6] KATZNELSON, L; ALEXANDER, J.M.; KLIBANSKI, A. Clinically nonfuncüonal pituitary adenomas. **J. of Clin. End. and Metab.** 76 (5): 1089-1094.1993
- [7] LEIFER, C; PETERSON. M.; MATUS, R. Insulin-secreting tumor diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs. **J. Am. Vet Med. Ass.** 188 (1): 60-64.1986.
- [8] LINDHOLM, J; KEHLET, H. Re-evaluation of the clinical valué of the 30 min ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. **Clin. Endocrinol.** (Oxf) 26 (1): 53-69.1987.
- [9] MOLICH, M.; RUSSEL, E.J. The pituitary incidentaloma. **Am. Int Med.** 70 (4): 925-931.1990.
- [10] O'BRIE, NT.; O'RIORDAN, D.S.; GHARIB.H. Results of treatment of piturtary disease in Múltiple Endocrine Neoplasia Type 1. **Neurosurg.** 39 (2): 273-279.1996.
- [11] RAUE, F.; FRANK-RAUE, K.; GAUER. A. Múltiple endocrine neoplasia type 2. Clinical features and screening. **End. Metab. Clin. of North Am.** 23 (1): 137-157.1994
- [12] REITER. E.; R08ENFELD. R. Normal and aberrant growth.Chapter 30. In: **Williams Textbooks of Endocrinology**. 9th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia: 1437-1445.1998.
- [13] RIJNBERK, A.; van WEES, A.; MOL, J. Assessment of two tests for the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **Vet Rec.** 122 (2): 178-180.1988.
- [14] SANTORO, M.; CARLOMAGNO, F.; ROMANO, A.; BOTTARO, D.; DATHAN, N.; GRIEGO. M. Activation of RET as a dominanrt transforming gene by germine mutations of MEN 2A and MEN 2B. **Science** 267 (2): 381-383.1995.
- [15] SIPPLE, J.L. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid. **Am. Med.** 163-166.1961.
- [16] SKOGSEID, B.; PASTAD, J. OBERG, K. Múltiple endocrine neoptasia type 1: clinical features and screening. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.** 23 (1): 1-18.1994.
- [17] THEON, A.; FELDMAN, E. Megavotage irradiation of pituitary macrotumors in dogs with neurologic signs. **J. Am. Vet Med. Ass.** 213 (2): 225-231.1998.
- [18] THAPAR, K.; KOVACS, K.; LAWSS, E.R.; MÜLLER, P.J. Pituitary Adenomas: Current concepts in classification, histopathology and molecular biology. **The Endocrinol.** 3 (1): 39- 57.1993.
- [19] THUROCZY, J.; van SLUIJS, F.J.; KOOISTRA. H.; VOORHOUT, G.; MOL, J.A.; van der LINDE- SIPMAN, J.S.; RIJNBERK. A. Múltiple endocrine neoplasias in a dog: corticotrophic tumor, Bilateral adrenocortical tumours, and pheochromocytoma. **Vet Q.** 20 (2): 56-61.1998.
- [20] TURNER, D.; BENENCIA, H. **Avances en el laboratorio endocrino**. 1^a edición. Editorial Akadia, Buenos Aires. 450pp. 1993.
- [21] VALDES SOCIN, H.; BETEA, D.; BECKERS, A. Pituitary disorders and MEN-1. **Ann. d'Endo.** 61: 214-223. 2000.
- [22] WERNER, P. Genetics aspects of adenomatosis of endocrine glands. **Am. J. Med.** 16 (3): 363- 368. 1958.