

# Diabetes insípida central e hipotiroidismo secundario debidos a un macroadenoma hipofisario en un perro

Se expone el caso de una perra que presentaba inicialmente midriasis unilateral como único signo clínico. A los 12 meses apareció también midriasis en el otro ojo junto con poliuria, polidipsia, letargia y alopecia bilateral troncal. Tras distintas pruebas se diagnosticó diabetes insípida central e hipotiroidismo secundario, presuntamente debidos a un tumor hipofisario posteriormente confirmado mediante necropsia.

**Palabras clave:** Diabetes insípida, hipotiroidismo secundario, macroadenoma hipofisario, perro.

*Clin. Vet. Peq. Anim.*, 26 (2): 125-129, 2006

T. Tejada<sup>1</sup>, V. Lario<sup>1</sup>, J. López-Grado<sup>1</sup>, D. Borrás<sup>2</sup>, A. Font<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinica Vets,  
c/ Pau Casals 1,  
08860 Castelldefels

<sup>2</sup>Citopat Veterinaria,  
c/ Font del Remei 28-30,  
08023 Barcelona

<sup>3</sup>Hospital Ars Veterinaria  
c/ Cardedeu 3,  
08023 Barcelona



## Introducción

La diabetes insípida central (DIC) es un síndrome poliúrico que se debe a la falta de vasopresina necesaria para poder concentrar la orina y conservar el agua del organismo. La DIC se da por la destrucción de los centros de producción de vasopresina (núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo) o por la pérdida de los conductos que transportan la vasopresina hasta los depósitos de almacenamiento y liberación en la parte posterior de la hipófisis. Esto puede ser consecuencia de cualquier noxa que dañe el sistema neurohipofisario. Las causas más comunes en perros y gatos son: traumatismo encefálico, neoplasia y malformaciones hipotalámicas/hipofisarias. Entre las neoplasias intracraneales primarias relacionadas con la DIC en perros y gatos se incluyen craneofaringioma, adenoma y adenocarcinomas cromóforos hipofisarios<sup>1,2</sup>.

La DIC no presenta predisposición racial, ni sexual y su aparición no depende de la edad. Los signos clínicos característicos de la diabetes insípida son la poliuria y la polidipsia<sup>1,2</sup>; sin embargo, los perros con DIC debida a una neoplasia hipofisaria, pueden presentar signos neurológicos como estupor, desorientación, ataxia, crisis convulsivas y temblores<sup>1</sup>. En casos crónicos puede darse ceguera y pupilas midriáticas fijas, debido a la compresión y disrupción de los nervios ópticos por extensión de la masa<sup>3-5</sup>.

Las neoplasias hipofisarias originan la mayoría de los hipotiroidismos secundarios adquiridos en perros (por secreción deficiente de hormona estimulante del tiroides (TSH) por parte de células tirotrópicas hipofisarias<sup>6</sup>). La destrucción de la hipófisis inducida por neoplasias puede dar lugar a otras endocrinopatías como hipoadrenocorticismos (hipocortisolismo por insuficiencia suprarrenal secundaria) y disfunción reproductora (ausencia de ciclos, ciclos de estró irregular, atrofia gonadal)<sup>1</sup>. Los signos clínicos varían en función de la actividad hormonal de la neoplasia y de la magnitud de la compresión de estructuras circundantes<sup>1</sup>.

El objetivo de este artículo es exponer un caso clínico de una perra que presentaba un cuadro de midriasis, poliuria, polidipsia, letargia, alopecia bilateral troncal y anestro, a partir de lo cual, y tras la realización de las pruebas correspondientes, se llegó al diagnóstico de DIC e hipotiroidismo secundario (presuntamente debidos a un tumor hipofisario, posteriormente confirmado mediante necropsia).

## Caso clínico

Se presentó en la clínica una perra Beagle de ocho años, con midriasis unilateral del ojo izquierdo y, según observación del propietario, con pérdida de agudeza visual. La exploración clínica del animal demostró un estado general bueno y la anamnesis no aportó ningún otro dato relevante. La ex-



ploración ocular reveló reflejo fotomotor pupilar (RFP) directo y consensual negativo en el ojo izquierdo, RFP directo y consensual positivo en el ojo derecho y respuesta a amenaza positiva en ambos ojos. No se observó ninguna alteración a nivel de córnea, úvea, cristalino ni retina.

La exploración oftalmológica descartó afección ocular, realizándose entonces un protocolo neurológico. Se extrajo LCR (líquido cefalorraquídeo), en el que no se apreció ninguna alteración. Una analítica reveló leucopenia y anemia no regenerativa. Se cursó un test de aglutinación en látex para detección de anticuerpos antitoxoplasma en suero (Toxolates® del laboratorio Fumouze) y dio positivo alto. Mediante electromiografía (EMG) se detectaron potenciales de fibrilación del canto medial del ojo izquierdo y se diagnosticó una posible lesión del núcleo parasimpático del nervio oculomotor o posible lesión en el tracto óptico. Se instauró un tratamiento a base de trimetropin-sulfametoxazol (Septrin®, Gayoso Welcome) a una dosis de 25 mg/kg/12 h durante un mes y suplemento de ácido fólico. Al cabo de un mes se realizó un test antitoxoplasmosis de control, el cual dio negativo y un hemograma cuyos valores fueron normales. La midriasis del ojo izquierdo persistió.

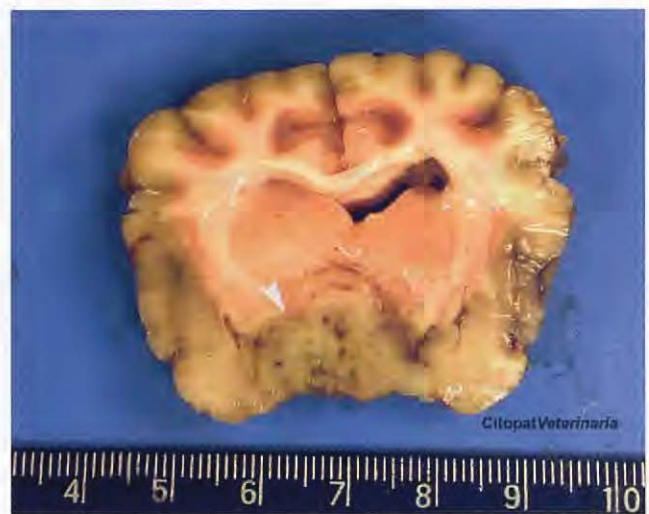
A los doce meses apareció midriasis en el ojo derecho. Durante la anamnesis se detectó ausencia de estro, apatía, letargo, poliuria y polidipsia. El animal ingería 130 ml de agua/Kg./día. En la exploración general se observó alopecia troncal bilateral simétrica no prurítica. En la exploración ocular se valoraron RFP directo y consensual negativos y respuestas de amenaza positivas en ambos ojos, observándose midriasis bilateral con pupilas fijas.

Se realizó una analítica sanguínea obteniéndose: hemograma normal; valores incrementados de colesterol, triglicéridos y fosfatasa alcalina; proteinograma normal. Se realizó un análisis de orina obteniéndose: densidad de orina 1.004, sedimento normal, ausencia de proteinuria y resto de parámetros normales. Se realizó test de medición de anticuerpos antitoxoplasma, el cual dio negativo.

Como diagnóstico diferencial del incremento de colesterol y triglicéridos se incluyó: hipotiroidismo, hiperadrenocorticismo y alteraciones hepáticas. Como diagnóstico diferencial de poliuria y polidipsia, y una vez descartada diabetes mellitus, hipercalcemia y enfermedad renal mediante bioquímicas, y no habiendo sospecha de piometra, se incluyó: hiperadrenocorticismo, alteraciones hepáticas y diabetes insípida. A partir de aquí se propuso: determinar TSH (tirotropina), T4 total (tiroxina total) y T4 libre (tiroxina libre), obteniéndose como resultados TSH 0.05 ng/ml (valores normales: 0.01-0.6), T4 total 0.16 µg/dl (valores normales: 0.8-2.1) y T4 libre 0.65 µg/dl (valores normales: 0.9-1.6.) (valores que junto con los signos de letargia y alopecia bilateral eran compatibles con un hipotiroidismo); análisis de ácidos biliares pre y postprandiales, los cuales dieron valores normales; test de supresión con dexametasona a dosis bajas, dando un valor de 1.9 µg/dl de cortisol basal, un valor <0.5 µg/dl de cortisol post 4 h y un valor de 0.83 µg/dl post 8 h (valores normales: < 1.5) y ecografía, mediante la cual se observaron glándulas adrenales de tamaño y aspecto econormal, parénquima hepático homogéneo y bazo, riñones y resto de abdomen normal. Los valores de la supresión con dexametasona y la imagen eco-



**Figura 1.** Visión ventral del encéfalo. El área hipofisaria aparece ocupada por una masa difusa de superficie granular.



**Figura 2.** Sección coronal del encéfalo a la altura hipofisaria. El tumor, con un diámetro máximo de 1,5 cm. es una masa lobulada de coloración parda homogénea. Contiene pequeñas cavitaciones de contenido claro mucinoso.

gráfica normal de las glándulas adrenales no eran compatibles con hiperadrenocorticismo.

Tras descartar hiperadrenocorticismo y alteraciones hepáticas, se diagnosticó diabetes insípida como causa de la poliuria y de la polidipsia. Para diferenciar si la diabetes insípida era de origen central o nefrogénica debía realizarse una prueba modificada de privación de agua. Esta prueba es muy laboriosa y el propietario optó por no hacerla. Se cursó un ratió proteínas/creatinina en orina dando un cociente de 0.33 mg/dl (< 1 normal). Se llegó a un diagnóstico presuntivo de diabetes insípida central. Se decidió valorar la respuesta a tratamiento con DDAV (desmopresina).

Se inició un tratamiento a base de levotiroxina sintética (Levothroid®, Rhone Poulenc Rorer) a dosis de 22 µg/kg/12 horas para controlar el hipotiroidismo. Para tratar la DIC se utilizó DDAV (disponible para administración humana vía intranasal, Minurin®). Se instiló 1 gota cada ocho horas en la conjuntiva ocular. A los 15 días de iniciarse el tratamiento se llevó a cabo un control, y se observó una respuesta buena. El animal había recuperado su carácter y actividad normal, había disminuido la gestión de agua de bebida un 30 % (90



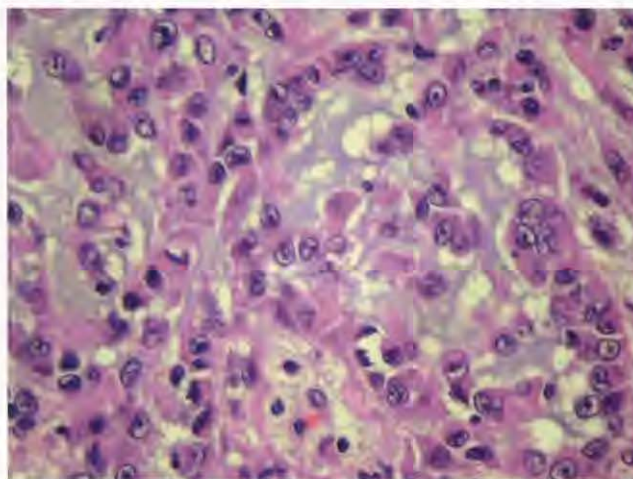
ml/Kg.). El valor de la densidad de orina se había incrementado a 1.015. Al cabo de un mes se realizó una medición de T4 total dando valores normales altos, por lo que se ajustó la dosis de levotiroxina sintética pasando a una dosis de mantenimiento de 22 µg/kg, una vez al día. A los dos meses la alopecia bilateral troncal había remitido.

A los cuatro meses de iniciarse el tratamiento, el animal inició un episodio convulsivo que se controló con diazepam (Stesolid®, Lasa) vía rectal. Se midió glucosa, calcio y urea obteniéndose valores normales. Al día siguiente presentó un status epiléptico que se trató con diazepam (Valium®, Andreu) en bomba de infusión continua y fenobarbital (Luminal®, Bayer). Se propuso la realización de una resonancia magnética pero el propietario no aceptó. A las pocas horas el animal fue eutanasiado.

En la necropsia, a la apertura de la caja craneana, se observaron como lesiones macroscópicas rarefacción de los tejidos blandos de la depresión hipofisaria y existencia de una masa difusa granular en el suelo diencefálico. En la sección coronal del encéfalo destacaba la existencia de una masa de 1,3 cm de diámetro máximo, de coloración parda, consistencia blanda y efecto compresivo del parénquima neural adyacente (Figs. 1 y 2). Como lesiones microscópicas de la masa encefálica se encontró proliferación localmente infiltrativa, formada por célula epitelial organizada en placas sólidas, nidos y cordones separados por finos septos conectivos (Fig. 3). Dicha célula contenía un citoplasma moderadamente abundante, acidófilo, homogéneo, con núcleo redondeado, de contorno angulado o vesiculado, de cromatina clara reticulada y nucleolo inconspicuo, con un bajo grado de anisocariosis. No se observaron figuras mitóticas. Se diagnosticó un macroadenoma hipofisario. Se realizaron tinciones de inmunohistoquímica que resultaron negativas a hormona estimulante del tiroides (TSH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), prolactina (PRL) y hormona del crecimiento (GH). En el estudio anatomopatológico de la glándula tiroides no se observaron infiltraciones linfocíticas, ni atrofia, ni alteraciones microscópicas que pudiesen dar lugar a hipotiroidismo primario.

## Discusión

Los adenomas hipofisarios pueden causar un deterioro significativo de la glándula. Los perros exhiben sintomatología neurológica o manifestaciones de hipopituitarismo. Éste se caracteriza por la insuficiencia de una, varias o todas las hormonas hipofisarias. Puede haber ceguera, pupilas midriáticas y fijadas (por compresión de nervios ópticos), atrofia gonadal y poliuria y polidipsia (por deficiencia de vasopresina por parte de la hipófisis o pituitaria<sup>3</sup>). El caso que se expone presentaba inicialmente una midriasis unilateral del ojo izquierdo y pérdida de agudeza visual como únicos signos clínicos. Las anormalidades pupilares son comunes y pueden ser manifestaciones de enfermedad ocular o neurológica<sup>4</sup>. El diagnóstico diferencial incluyó atrofia de iris y alteración en córnea, cristalino o retina (el aumento de la presión ocular también se traduce en dilatación pupilar<sup>4</sup>). No hubo sospecha de patología neurológica hasta que la exploración oftalmológica descartó afección ocular.



**Figura 3.** Las células neoplásicas se organizan en cordones entre los cuales se acumula material mucinoide (gris azulado en la imagen). Las células contienen un citoplasma marcadamente eosinófilo, con un núcleo redondeado, con frecuencia de contorno irregular, cromatina de distribución heterogénea y generalmente un nucleolo evidente.

El protocolo neurológico determinó neuropatía óptica, debida probablemente a toxoplasmosis, que fue tratada como tal (a posteriori se supo que ésta fue un hallazgo clínico no causante de la midriasis). La toxoplasmosis es una infección causada por un protozoo llamado *Toxoplasma gondii*. El parásito puede penetrar en el ojo vía hematogena o a través del nervio óptico, puede producir lesiones granulomatosas<sup>7</sup>, deficiencia de pares craneanos y neuritis ópticas, pero dichas manifestaciones son más frecuentes en gato<sup>8</sup>. Tras haberse tratado la infección y al dar serología de control negativa, se pensó que la midriasis se resolvería paulatinamente, pero no remitió. Cuando a los doce meses apareció midriasis en el ojo derecho se sospechó una alteración a nivel de SNC. En primer lugar se descartó un posible rebrote de toxoplasmosis mediante serología.

Los tumores hipofisarios, al comprimir el quiasma óptico, pueden causar un déficit en el campo visual. Estos tumores tienen un desarrollo rostral y caudal y, por tanto, los signos visuales aparecen en fases tardías, durante el crecimiento de la masa tumoral<sup>4</sup>. Los déficits visuales no son manifestaciones comunes en neoplasias cerebrales y pueden ser indicios de neoplasias que comprometen el quiasma óptico. Estas manifestaciones no se suelen presentar ni en macroadenomas ni en adenomas pituitarios<sup>9</sup>. A pesar de la proximidad de este tumor al quiasma óptico, la ceguera no es un signo común<sup>9</sup>. Esta Beagle, presentó alteraciones oculares, midriasis unilateral y pérdida de visión, en una fase previa a la aparición de otros signos clínicos consecuentes de neoplasia hipofisaria, los cuales se manifestaron doce meses más tarde. Esta sintomatología concuerda con la publicada por otros autores, donde se citaba el caso de una Boxer que presentaba ceguera progresiva desde hacía un año y, por resonancia magnética nuclear, se identificó un tumor hipofisario<sup>10</sup>. También ha sido discutida por otros autores que asociaron la presentación de ceguera aguda con tumores pituitarios, diagnosticados por tomografía computerizada<sup>5</sup>.

En el caso que se expone, al aparecer midriasis bilateral, el animal también presentaba letargia, apatía, poliuria, poli-





dipsia, ausencia de estros y alopecia bilateral troncal no prurítica. Al obtener niveles normales bajos de TSH y niveles de T4 total y T4 libre por debajo de la normalidad, se sospechó de un hipotiroidismo secundario.

En el hipotiroidismo primario, donde disminuye la producción de T3 y T4 por parte de la glándula tiroidea, se da un incremento de los niveles de TSH por feedback negativo en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides<sup>11</sup>. En seres humanos el hipotiroidismo primario se caracteriza por un incremento en la concentración sérica de TSH, antes de que se detecte cualquier declinación en los niveles basales de hormona tiroidea<sup>1</sup>, y en general se puede decir que la TSH también se encuentra incrementada en el 70-80% de los perros con hipotiroidismo primario<sup>11</sup>. En cambio, en el hipotiroidismo secundario, donde la producción de hormona tiroidea es baja como consecuencia de enfermedad hipotalámica o pituitaria, se deberían esperar niveles bajos de TSH.

El hipotiroidismo no justificaba la poliuria y la polidipsia, por lo que al hallar unos niveles incrementados de fosfatasa alcalina y una densidad de orina de 1.004, se consideró que el hipotiroidismo podría ser secundario a un síndrome de Cushing. El hipotiroidismo secundario aparece por secreción deficiente de TSH por parte de las células tirotróficas hipofisarias. Desde el punto de vista clínico la causa más importante a descartar es el efecto supresor de los glucocorticoides, tanto por su administración exógena, como por hiperadrenocorticismos adquiridos de forma natural<sup>1</sup>. El resultado normal del test de supresión con dexametasona y el grosor normal de las cortezas adrenales prácticamente descartó el hiperadrenocorticismos.

Una vez descartadas enfermedad renal, enfermedad hepática, hipercalcemia, piometra, hiperadrenocorticismos y diabetes mellitus como causas de la poliuria y de la polidipsia, se llegó al diagnóstico de diabetes insípida.

La hipófisis es una glándula que segrega varias hormonas que controlan otras glándulas endocrinas. La propia hipófisis tiene una glándula "principal", el hipotálamo. La hipófisis consta de dos partes anatómica y funcionalmente independientes. Una es la adenohipófisis, que segrega GH, TSH, PRL, ACTH, FSH, hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y hormona luteinizante (LH) (reguladas por hormonas hipotalámicas) y la otra la neurohipófisis, que no sintetiza hormonas, pero sí almacena y libera dos producidas en el hipotálamo: la oxitocina y la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina<sup>12</sup>.

La función de la vasopresina es reducir la excreción de orina. Los riñones bajo la acción de la ADH extraen agua de la orina y la devuelven a la circulación sanguínea, reduciendo así el volumen de orina. La secreción de ADH depende del estado de hidratación del organismo. Cuando este se deshidrata, la concentración de agua en la sangre es inferior a la normal. La alta proporción de solutos respecto al agua incrementa la presión osmótica. Esto es captado por los osmorreceptores hipotalámicos y estimulan la secreción y liberación de vasopresina en la neurohipófisis<sup>12</sup>.

El término diabetes insípida se refiere a la producción de grandes cantidades de orina diluida<sup>2</sup>. Puede tener un origen central, por insuficiencia de producción y liberación de vaso-

presina por el sistema neurohipofisario, o un origen renal, en la que los riñones son insensibles a la acción de la ADH<sup>1</sup>. La prueba modificada de privación de agua está diseñada para determinar si, como respuesta a la deshidratación, se libera vasopresina endógena y si los riñones muestran respuesta a dicho estímulo. Cuando la prueba se completa es posible distinguir entre diabetes insípida central (DIC) y diabetes insípida nefrogénica (DIN)<sup>1</sup>. Esta prueba es desagradable para el animal y, además, existe riesgo de deshidratación por lo que ha de estar ingresado y monitorizado<sup>2</sup>.

Como alternativa a la prueba de privación de agua, se optó por un método para el diagnóstico de la DIC más sencillo y de menor riesgo, aunque menos perfeccionado: se trata de la respuesta al tratamiento con DDAVP (desmopresina, un análogo sintético de la vasopresina con actividad antidiurética). Esto sólo debe considerarse cuando el diagnóstico diferencial se ha reducido a DIC y DIN<sup>1</sup>. Se instila de 1 a 4 gotas de DDAVP en la conjuntiva ocular. A los 5-7 días tiene que observarse una reducción en la ingestión de agua o un aumento en la concentración de orina, lo que proporciona evidencia marcada de DIC (la administración de DDAVP no ayuda a perros con DIN<sup>1</sup>). Se obtuvo una respuesta buena. Controles posteriores no siempre dieron densidades de orina normales, pero el propietario notificó que en ocasiones no podía instilar las gotas. En general se consideró que la poliuria y la polidipsia estaban controladas. A la vez se trató el hipotiroidismo con levotiroxina sintética; el animal recuperó su actividad normal y se observó una remisión de la alopecia bilateral troncal.

Se sospechó la existencia de un tumor hipofisario causante de la midriasis bilateral (por compresión del quiasma óptico), de la diabetes insípida central (por deficiencia de vasopresina debida a una lesión en el sistema neurohipofisario), y del hipotiroidismo secundario (por secreción deficiente de TSH por parte de la hipófisis). Esto concuerda con la publicación de un caso clínico de un Boxer al que se le diagnosticó hiperadrenocorticismos y DIC como consecuencia de un tumor hipofisario, verificado mediante necropsia, en la que también se halló un hipotiroidismo secundario<sup>13</sup>. Otros autores describen el caso de un Doberman pincher con DIC, anisocoria e hipotiroidismo, en cuya necropsia se halló un tumor hipofisario, pero no se pudo confirmar el origen secundario del hipotiroidismo ya que se perdió el tejido<sup>14</sup>.

Por lo general los perros y gatos con DIC, con tratamiento apropiado, se vuelven asintomáticos. Sin tratamiento llevan vidas aceptables, siempre y cuando se les proporcione agua constantemente, teniendo en cuenta que tienen riesgo de presentar deshidratación<sup>1</sup>. Los perros con problemas hipotalámicos o hipofisarios agresivos, como neoplasia en crecimiento, tienen mal pronóstico pues suelen aparecer síntomas neurológicos<sup>1</sup>. En este caso, a los cuatro meses de haber diagnosticado e iniciado el tratamiento de la DIC, aparecieron convulsiones, hasta que el animal entró en un status epiléptico del cual no se recuperó.

Para confirmar la presencia de un tumor cerebral la resonancia magnética es la prueba diagnóstica de elección<sup>9</sup>. Normalmente el diagnóstico definitivo se realiza por necropsia<sup>9</sup>. Autores describen 20 casos de perros con DIC debida a tumores hipofisarios diagnosticados mediante necropsia y tomografía computerizada (TC), de los cuales 7 presentaron



signos neurológicos. Estos autores aconsejan, una vez diagnosticada una DIC y antes de la aparición de signos neurológicos, la realización de una resonancia magnética o una TC para poder prever estos<sup>15</sup>.

En nuestro caso la necropsia reveló la presencia de un macroadenoma hipofisario que confirmó el diagnóstico clínico. Se realizó anatomopatología de la glándula tiroidea que, al evidenciar ausencia de lesiones primarias en la glándula, confirmó el origen secundario del hipotiroidismo.

## Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de Francisco Simó, Joan Mascort y Jaume Rodón.

### Title

#### Central diabetes insipidus and secondary hypothyroidism associated with a pituitary macroadenoma in a dog

### Summary

An eight-year-old female Beagle was presented with unilateral mydriasis in the left eye. The neurological evaluation revealed an optic nerve lesion and toxoplasmosis. Twelve months later mydriasis developed also in the right eye, along with polyuria, polydipsia, lethargy, absence of oestrus and non-pruritic bilateral truncal alopecia. Elevated alkaline phosphatase, cholesterol and triglyceride levels were obtained, as well as low TSH and T4 values, compatible with secondary hypothyroidism. Suppression and bile acid tests were normal and central diabetes insipidus was tentatively diagnosed as the cause for polyuria and polydipsia. Bilateral mydriasis, central diabetes insipidus and hypothyroidism were suspected to be the result of pituitary neoplasia. Treatment with synthetic levothyroxine and desmopressin was initiated, resulting in the control of polyuria, polydipsia and hypothyroidism. Several seizure episodes and death of the animal eventually occurred. At necropsy, a pituitary macroadenoma was found, confirming the secondary nature of the hypothyroidism.

**Keywords:** Diabetes insipidus, secondary hypothyroidism, pituitary macroadenoma, dog.

### Bibliografía

1. Feldman E, Nelson RW: Endocrinología y reproducción en perros y gatos. 2ª edición. Mexico. Mc Graw – Hill Interamericana, 2001; 14-19; 33-38; 82-100.
2. Rijnberk: Diabetes insípida, en: Ettinger S, Feldman E (eds): Tratado de medicina interna veterinaria. Volumen 2. 5ª edición. Buenos Aires Ed. Inter-Médica, 2002; 1529-1534.
3. Eigenmann J.E: Enfermedades hipofisarias-hipotalámicas, en: Ettinger S (ed.): Tratado de medicina interna veterinaria. Volumen 2. 3ª edición. Buenos Aires Ed. Inter-Médica, 1992; 1670-1673.
4. Oliver J, Lorenz M, Kornegay J: Manual de neurología veterinaria. 3ª edición. Barcelona Ed. Multimédica, 2003; 302; 295.
5. Davison MG, Nasisse MP, Breitschwerdt EB, Thrall DE, Page RL, Jamieson VE, English RV: Acute blindness associated with intracranial tumors in dog and cats: eight cases (1984-1989). *J Am Vet Med Assoc.* 1991 Sep 15; 199(6):755-758.
6. Catharine J, Scott-Moncrieff R, Guptill-Yoran L: Hipotiroidismo. En: Ettinger S, Feldman E (eds.): Tratado de medicina interna veterinaria. Volumen 2. 5ª edición. Buenos Aires Ed Inter-Médica, 2002;1578-1579.
7. Gelatt K: Veterinary ophthalmology. 3ª edición. Pennsylvania Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 283.
8. Breitschwerdt E.B: Rickettsiosis, en: Ettinger S, Feldman E: Tratado de medicina interna veterinaria. Volumen 1. 5ª edición. Buenos Aires. Inter-Médica, 2002; 456.
9. Ogilvie G, Moore A: Managing the veterinary cancer patient: a practice manual. 2ª printing. New Jersey Veterinary Learning Systems, 1996; 293-297.
10. Mascort J, Mayol M, Closa J.M, Font A: Cirugía de los tumores intracraneales. *Clin Vet de Peq Anim*, 1996; 16(1): 21-24.
11. Rodón J: Diagnóstico del hipotiroidismo canino. *Canis et Fells*. Ed Luzán, 1999; 38:47-63.
12. Tortora G, Grabowski: Principios de anatomía y fisiología. 7ª edición. Madrid. Mosby/Doyma Libros, 1996; 524-533.
13. Barr SC: Pituitary tumor causing multiple endocrinopathies in a dog. *Aust Vet J.* 1985; 62(4):127-129.
14. Neer TM, Reavis DU: Craniopharyngioma and associated central diabetes insipidus and hypothyroidism in a dog. *J Am Vet Med Assoc.*1983; 182(5):519-520.
15. Harb MF, Nelson RW, Feldman EC, Scott-Moncrieff JC, Griffey SM: Central diabetes insipidus in dogs: 20 cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc.* 1996; 209(11):1884-1888.