



PROPUESTA DE MONOGRAFIA DEL CURSO DE PROFUNDIZACION EN  
DERMATOLOGÍA VETERINARIA COMO OPCION DE GRADO

GABRIEL FERNANDO LEON MARTÍN

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA

FUNDACION UNIVERSITARIA AGRARIA DE COLOMBIA

ID: 18560

JAVIER ARTURO VESGA CASTILLEJO

02 de Mayo del 2023

## **CONTENIDO**

1. Titulo
2. Introducción
3. Objetivos
4. Abstrac
5. Marco de referencia
- 6.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Anatomía microscópica de la piel. Miller et al., 2012. Small animal dermatology. 7th edition.... 3
- Figura 2 Niveles y componentes de la barrera cutánea. Eyerich et al, 2018. Cutaneous barriers and skin immunity: differentiating a connected network. Trends in immunology..... 4
- Figura 3 . Dibujo esquemático de un folículo piloso anágeno que ilustra principales regiones anatómicas, a saber, el infundíbulo, el istmo y la porción inferior con su región suprabular y bulbar. Además, glándulas sebáceas y el músculo pili erector. Welle y Wiener, 2016. The hair follicle: a comparative review of canine hair follicle anatomy and physiology. Toxicologic pathology..... 5
- Figura 4. Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. rT3, 3,3',5'-triyodotironina; T3, 3,5,3'-triyodotironina; T4, tiroxina; TRH hormona liberadora de tirotropina; TSH, tirotropina; +, estimulación; -, inhibición. Nelson y Couto. (2010). Medicina interna en pequeños animales. 4th edición. Elsevier..... 8
- Figura 5. Hipotiroidismo canino. A. Alopecia nasal e hiperpigmentación. El área está fría al tacto. B, Pérdida de cabello en la cola ("cola de rata") y extremidades distales. C, Capa opaca, seca y despeinada con pérdida temprana del cabello. D, Alopecia troncal avanzada con hiperpigmentación de la piel expuesta. E, cabello friccional pérdida en la extremidad distal de un San Bernardo (Miller et al., 2012).. 12
- Figura 6. Hipotiroidismo canino. A, Mixedema facial que conduce a una expresión "trágica". Este Beagle pesaba 35 kg. B, mixedema generalizado (Miller et al., 2012). ..... 13
- Figura 7. Hipotiroidismo canino. A. Alopecia dorsal apolillada asociada a foliculitis superficial. B, Múltiples pústulas, pápulas y collaretes epidérmicos sobre el dorso. C, Forunculosis interdigital crónica. D, Áreas simétricas de forunculosis que simulan una dermatitis acral por lamido (Miller et al., 2012)..... 13
- Figura 8. Eje Hipotalamo-Hipofisis-Adrenal y regulación por cortisol. (+) indica estimulación y (-) indica inhibición..... 20
- Figura 9. Hiper cortisolismo canino. A, Un Wheaten terrier de pelo blando con un pelaje inmanejable. B, Caniche miniatura con marcada hipotricosis troncal y sin hiperpigmentación. C, Caniche miniatura con alopecia troncal completa e hiperpigmentación marcada (Miller et al., 2012). ..... 24
- Figura 10. Hiper cortisolismo canino. A, Alopecia en los flancos que simula la observada en el hiperestrogenismo en un perro con un tumor suprarrenal. B, Pérdida de cabello en extremidad distal (Miller et al., 2012)..... 25

Figura 11. Hiperkortisolismo canino: marcado cambio de color del pelaje en un braco alemán de pelo corto con un tumor suprarrenal. (Miller et al., 2012). .....	25
Figura 12. Hiperkortisolismo canino. A, Calcinosis cutis: una lesión muy temprana con una lesión blanca firme similar a una placa en el abdomen de un perro. B, Calcinosis cutis: un caso crónico con una mezcla de placas blancas tempranas y pápulas y placas eritematosas en el abdomen. C, Osificación cutánea sobre el dorso de un perro con hiperkortisolismo iatrogénico crónico. Se necesitó una sierra para huesos para tomar muestras de la lesión (Miller et al., 2012). .....	26
Figura 13. Hiperkortisolismo canino. A, Piel hipotónica delgada e hipotricosis en un perro salchicha. B, Flebectasias múltiples (flechas) en el vientre de un perro. C, Hipotricosis y numerosos comedones en el abdomen barrigudo de un perro salchicha. D, El vientre de un perro que muestra múltiples comedones y milia (flechas) (Miller et al., 2012). .....	27
Figura 14. Hiperestrogenismo. A, Alopecia de la región del cuello y el vientre de un perro con un tumor de células de Sertoli. Los pezones estaban agrandados y el prepucio pendular. B, Alopecia de flancos en un airedale terrier con un tumor de células de Sertoli. C, Alopecia troncal casi total en un caniche con un tumor de células de Sertoli (Miller et al., 2012). .....	36
Figura 15. Hipertestosteronismo: un golden retriever con un tumor de células intersticiales secretoras de testosterona. A, Alopecia, melanosis macular e hiperplasia de la región de la glándula de la cola. B, Melanosis macular e hiperplasia de glándulas perianales. C, Melanosis macular escrotal. El testículo de tamaño normal está en el lado derecho de la imagen (Miller et al., 2012). .....	37
Figura 16. Ciclo menstrual anormal: Alopecia de la región de la silla de montar de una perra vieja intacta en pseudopreñez manifiesta (Miller et al., 2012). .....	37
Figura 17. Aplicación de microneedling. El Dermalroller se hace rodar sobre las áreas alopécicas con una presión moderada hasta que se observa un sangrado puntiforme (Stollet et al., 2015). .....	42
Figura 18. Respuesta al tratamiento con el Dermalroller. (a) Perro 1 antes del tratamiento (b) Perro 1, 12 semanas después del tratamiento (Stollet et al., 2015). .....	43
Figura 19. Respuesta al tratamiento con el Dermalroller. (a) Perro 2 antes del tratamiento. (b) Perro 2, 12 semanas después del tratamiento. ....	43
Figura 20 A y B. Paciente Rock con múltiples focos alopécicos. ....	45

## **TITULO**

Alteraciones hormonales desencadenantes de alopecia en los caninos

## **OBJETIVOS (GENERAL Y ESPECIFICOS)**

### **Objetivo general:**

Realizar una búsqueda en diferentes fuentes de datos, con el fin de determinar cuáles son las principales enfermedades endocrinas causantes de alteraciones en el organismo, teniendo énfasis en las etapas de crecimiento del pelo en los caninos.

### **Objetivos específicos:**

- Analizar diferentes fuentes bibliográficas tanto en español como en inglés, tales como: artículos científicos, trabajos de grado y libros.

- Determinar cuáles son las enfermedades endocrinas más frecuentes en caninos que generen alteraciones dermatológicas.

- Mencionar de manera detallada cómo los desbalances hormonales pueden llegar a desencadenar una alopecia.

- Enunciar las ayudas diagnosticas más comúnmente utilizadas para tener un adecuado abordaje de las enfermedades endocrinas.

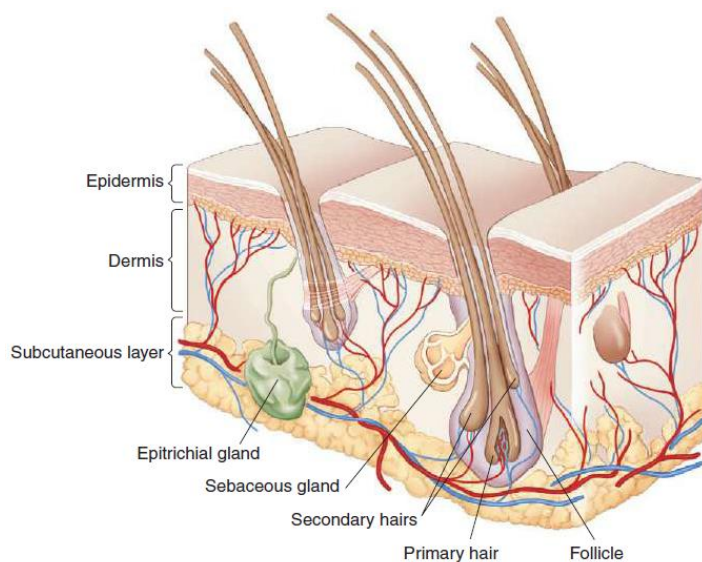
- Explicar los tratamientos óptimos para cada uno de los tipos de enfermedades.

- Realizar una presentación de caso clínico de un paciente de la clínica CENTER  
VETERINARY SERVICE.

ABSTRAC

## MARCO TEORICO

La piel es el órgano más grande y extenso del organismo (Salazar Cecilia, 2019). Eyerich y colaboradores en 2018 afirman que la piel nos conecta con el entorno a su vez que nos protege de agentes físicos, químicos y microbiológicos. Además, interviene en la termorregulación, humedad del organismo, nos transfiere sensaciones, entre otras funciones. La piel está formada por arreglos complejos de células del origen del ectodermo, la cresta neural y el endodermo, y tiene tres capas principales: la epidermis, la dermis y la subcutis (hipodermis), como se muestra en la figura 1 (Miller et al., 2012).



*Figura 1. Anatomía microscópica de la piel. Miller et al., 2012. Small animal dermatology. 7th edition*

Actualmente, los investigadores dividen la piel en cuatro niveles funcionales de la barrera cutánea cuidadosamente orquestados: la barrera del microbioma, la barrera química, la barrera física y la barrera inmune, como se evidencia en la figura 2. Estos se desarrollaron durante la evolución y funcionan tanto para estabilizar como para restaurar la homeostasis cutánea y para montar medidas de defensa cuando sea necesario (Eyerich et al, 2018).

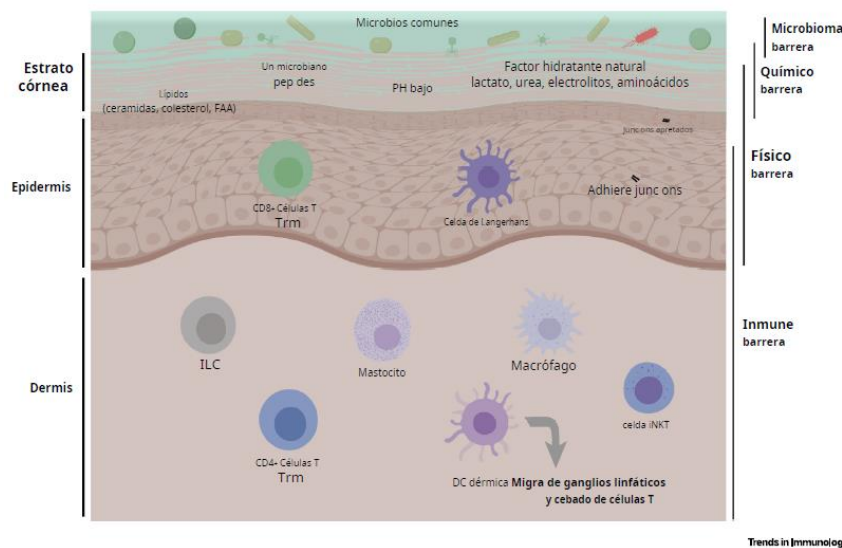
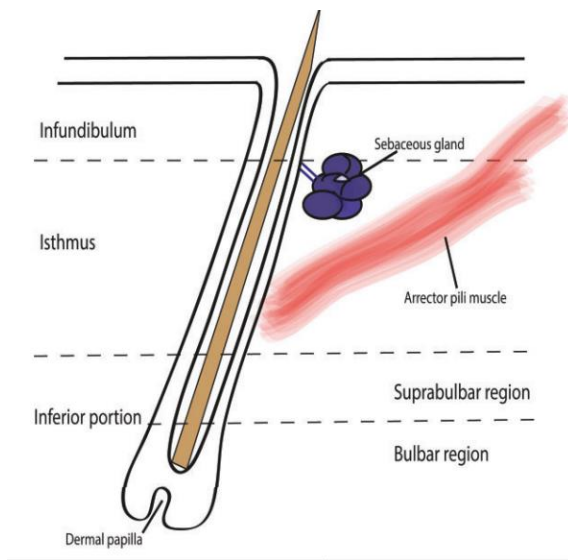


Figura 2 Niveles y componentes de la barrera cutánea. Eyerich et al, 2018. *Cutaneous barriers and skin immunity: differentiating a connected network. Trends in immunology.*

En general, el grosor de la piel disminuye de dorsal a ventral en el tronco y de proximal a distal en las extremidades. La piel es más gruesa en la frente, cuello dorsal, tórax dorsal, rabadilla y base de la cola. Es más delgado en el pabellón auricular y en las áreas axilar, inguinal y perianal. El grosor medio informado de la piel corporal general de los gatos es de 0,4 a 2,0 mm y de los perros es de 0,5 a 5,0 mm (Miller et al., 2012).

Los carnívoros (por ejemplo, perros y gatos) y también los conejos tienen folículos compuestos, en los que cada infundíbulo contiene múltiples tallos pilosos.

Algunos tallos pilosos en el folículo compuesto tienen un diámetro grande (pelos primarios o de protección), mientras que la mayoría de los tallos pilosos tienen un diámetro pequeño (pelos secundarios o de la capa interna). Los pelos también funcionan en el camuflaje y la comunicación social. La capacidad de un pelaje para regular la temperatura corporal se correlaciona estrechamente con su longitud, grosor y densidad por unidad de área, y con la medulación de las fibras capilares individuales. Extendiéndose verticalmente desde la epidermis hasta la base del folículo piloso, el folículo piloso anágena se puede dividir en 3 regiones anatómicas principales: infundíbulo, istmo y la porción inferior que está compuesta por una región suprabulbar y bulbar (figura 3) (Welle y Wiener, 2016).



*Figura 3 . Dibujo esquemático de un folículo piloso anágeno que ilustra principales regiones anatómicas, a saber, el infundíbulo, el istmo y la porción inferior con su región suprabulbar y bulbar. Además, glándulas sebáceas y el músculo pili erector. Welle y Wiener, 2016. The hair follicle: a comparative review of canine hair follicle anatomy and physiology. Toxicologic pathology.*

Tanto el pelo primario (pelo exterior, protector) como el pelo secundario (pelo interior) se medulan en perros y gatos; por tanto, el término lanugo, que significa no medulado, es incorrecto cuando se aplica a perros y gatos no fetales. Los cachorros en realidad no "pierden" su pelaje de cachorro; más bien, obtienen un pelaje de adulto. Los cachorros tienen folículos pilosos simples que producen pelos secundarios durante las primeras 12 a 28 semanas de vida (Miller et al., 2012).

El crecimiento del cabello es necesario para renovar la capa protectora del cuerpo y permite el cambio estacional en la calidad y el color del pelaje (Welle y Wiener, 2016). Se mantiene un pelaje intacto mediante el ciclo de por vida de los folículos pilosos a través de etapas periódicas de crecimiento (anágeno), regresión (catágena) y quiescencia relativa (telógeno). Una etapa del cuarto ciclo, durante la cual se desprende el pelo del club, se conoce como exógeno. Kenogen es un término para los folículos pilosos, que han pasado la etapa telógena, han perdido su fibra capilar (exógeno) y permanecen vacíos durante cierto tiempo antes de que se inicie una nueva fase anágena (Brunner et al., 2017). El ciclo del cabello, y por lo tanto el pelaje, están controlados por el fotoperíodo, la temperatura ambiente, la nutrición, las hormonas, el estado general de salud, la genética y factores intrínsecos poco conocidos. Patel y colaboradores en el 2010 mencionan que, dentro de los desbalances más comunes que llegan a afectar el crecimiento del pelo, se encuentran los desbalances en: hormonas tiroideas, sexuales, cortisol, melotina y prolactina debido a que el cabello es predominantemente proteico, la nutrición tiene un efecto profundo en su cantidad y calidad. La mala nutrición puede producir un pelaje opaco, seco, quebradizo o fino con o sin alteraciones de la pigmentación (Miller et al., 2012).

## **1.1. ALOPECIA**

La alopecia se define como la ausencia parcial o total de vello en las zonas del cuerpo donde normalmente crece. Esta condición puede ser causada por una anomalía o mal funcionamiento de los folículos pilosos (alopecia primaria) o puede estar asociada con la inflamación e hipertrofia de la piel y la posterior afectación de los folículos pilosos (alopecia secundaria). Además, la alopecia se puede diferenciar según la etiología: congénita o adquirida. La alopecia congénita se ha descrito en diferentes razas y es causada por defectos genéticos y, a menudo, se asocia con malformaciones adicionales. La alopecia adquirida se caracteriza por una pérdida temporal de cabello en diferentes regiones del cuerpo y puede ser causada por infecciones bacterianas, fúngicas y parasitarias, infestaciones de moscas y deficiencias nutricionales (Wieland et al., 2019).

## 1.2. HIPOTIROIDISMO

Las hormonas metabólicas son la tiroxina (T4), y triyodotironina (T3), las cuales se producen en las células foliculares que rodean los folículos tiroideos. La otra hormona es la calcitonina o tirocalcitonina (Laverde Jenny, 2018). Esta producción de hormonas está regulada por un eje hormonal, como lo explica Nelson y Couto en 2010 en la siguiente figura:

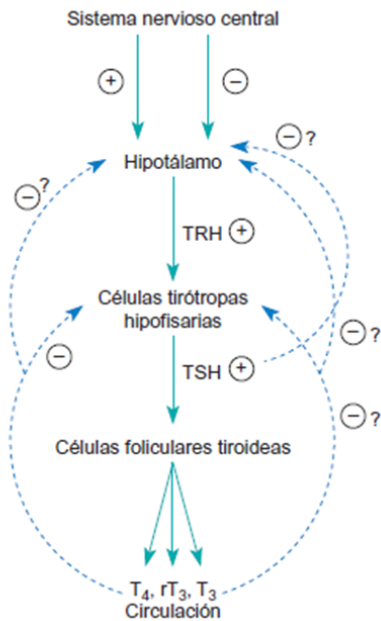


Figura 4. Eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas. *rT3*, 3,3',5'-triyodotironina; *T3*, 3,5,3'-triyodotironina; *T4*, tiroxina; *TRH* hormona liberadora de tirotropina; *TSH*, tirotropina; +, estimulación; -, inhibición. Nelson y Couto. (2010). *Medicina interna en pequeños animales. 4th edición*. Elsevier.

El hipotiroidismo es una causa común de alopecia en humanos y animales domésticos, especialmente en perros (costa et al., 2016). Las alteraciones estructurales o funcionales de la tiroides dan lugar a una producción deficiente de hormonas tiroideas (Nelson y Couto, 2010), siendo estas las encargadas de regular el metabolismo celular enzimático, proteico (costa et al., 2016), efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos, multiplican el número de receptores beta-adrenérgicos y aumentan su afinidad y la respuesta a las catecolaminas (Beier et al., 2015); además, Laverde Jenny en 2018, afirma que también interfiere en la homeostasis del calcio, fosforo e inician la fase anágena del crecimiento del pelo; llegando a causar una amplia variedad de síntomas que afectan a casi todos los sistemas orgánicos, pero los signos dermatológicos son los más frecuentes (Patel et al., 2010).

### **1.2.1. FISIOLÓGÍA**

Las hormonas metabólicas son la tiroxina (T4), y triyodotironina (T3), las cuales se producen en las células foliculares que rodean los folículos tiroideos. La otra hormona es la calcitonina o tirocalcitonina (Laverde Jenny, 2018). Al igual que en la mayoría de los mamíferos, la glándula tiroides se encuentra en posición caudal a la tráquea, a la altura del anillo traqueal 3 o 4, adjunta a la cara media del musculo esternotiroideo (Vanegas Omar, 2018). La vascularización se realiza a través de las arterias tiroideas craneal y caudal que proceden de la carótida. La regulación de esta glándula conforma un eje hipotálamo (TRH), hipófisis (TSH), y tiroides (T4 y T3). En él la TSH es la hormona reguladora y la TRH estimula la secreción hipofisaria de TSH que a su vez estimula la glándula (Laverde Jenny, 2018).

Nelson y Couto G en 2010, clasifican el hipotiroidismo en primario siendo la afección más común por destrucción linfocitaria, idiopática o congénito (poco común); secundario, debido a procesos neoplásicos hipofisarios, iatrogénicos por farmacoterapia (glucocorticoides), radioterapia y terciario desencadenado por malformaciones hipotalámicas congénitas o destrucción adquirida.

### **1.2.2. PREDISPOSICIÓN**

De acuerdo con Miller y colaboradores en 2012, no existe predisposición racial o sexual para el desarrollo de hipotiroidismo; sin embargo, los machos y hembras esterilizados tienen mayor probabilidad de padecer la patología. Algunas de las razas que mayormente se ven afectadas son: Golden retriever, dóberman pinscher, shar-pei chino, chow chow, gran danés, bulldog inglés, entre otros. Sin embargo, Bustos y colaboradores en su estudio realizado en el 2018, concluyen que la raza Beagle es una raza predispuesta a presentar disminución en la producción de T4 y T3 por el daño atrófico de las células foliculares en el parénquima de la glándula

El hipotiroidismo canino puede variar de 1:156 a 1:500 y afecta a perros de edades de 2 a 10 años en mayor medida; y la edad promedio al diagnóstico fue de 7.2 años, con un rango de 0.5 a 15 (Vanegas Omar, 2018).

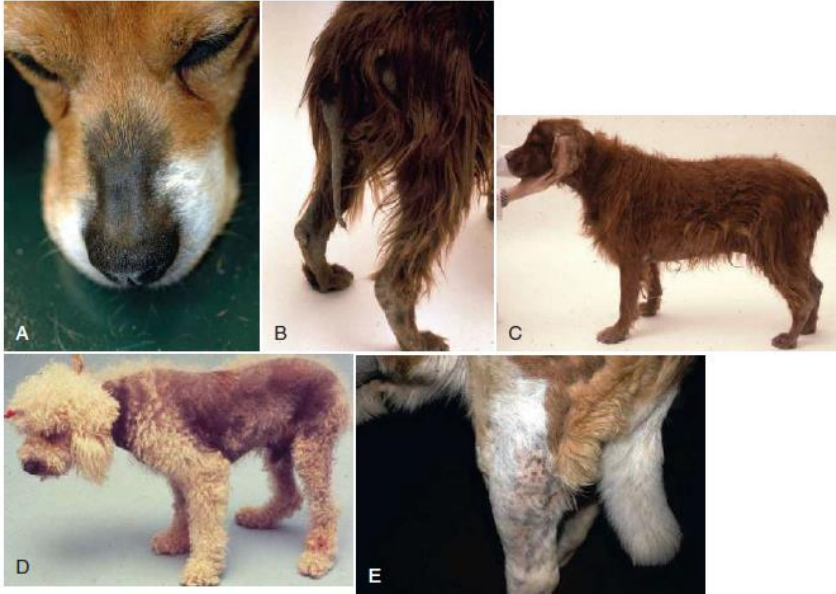
### **1.2.3. SIGNOS CLINICOS**

Los signos clínicos son bastante variables y dependen de la edad a la que se produce el déficit de hormona tiroidea. En perros adultos los signos clínicos más habituales de

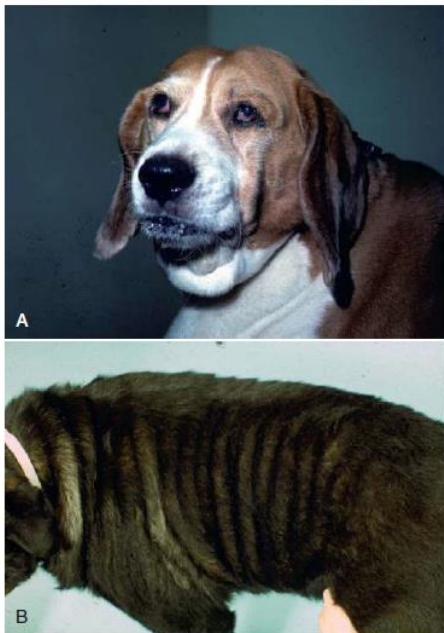
hipotiroidismo son consecuencia de un descenso del metabolismo celular que afecta al estado mental y a la actividad del perro. La mayoría de los perros con hipotiroidismo presentan confusión, letargo, intolerancia al ejercicio, apatía y son propensos a ganar peso sin aumentar la ingesta de alimentos (Nelson y Couto G,2010)

#### **1.2.4. SIGNOS DERMATOLÓGICOS**

Los signos cutáneos clásicos del hipotiroidismo canino incluyen alopecia en áreas de desgaste, incluido el puente de la nariz, los codos, toda la longitud de la cola y el tronco, un pelaje opaco, seco y quebradizo que no vuelve a crecer después del corte (figura 5), piel gruesa, hinchada y sin picaduras (mixedema) que está fría al tacto (figura 6); hiperpigmentación variable; seborrea; susceptibilidad a infecciones de la piel; y ausencia de prurito. Inicialmente, puede haber una pérdida preferencial de los pelos protectores, dejando los pelos muy finos de la capa inferior más visibles, dando la apariencia de un "pelo de cachorro" (Miller et al., 2012).



*Figura 5. Hipotiroidismo canino. A. Alopecia nasal e hiperpigmentación. El área está fría al tacto. B, Pérdida de cabello en la cola ("cola de rata") y extremidades distales. C, Capa opaca, seca y despeinada con pérdida temprana del cabello. D, Alopecia troncal avanzada con hiperpigmentación de la piel expuesta. E, cabello friccional pérdida en la extremidad distal de un San Bernardo (Miller et al., 2012).*



*Figura 6. Hipotiroidismo canino. A, Mixedema facial que conduce a una expresión “trágica”. Este Beagle pesaba 35 kg. B, mixedema generalizado (Miller et al., 2012).*

La epidermis con déficit de hormonas tiroideas se caracteriza por lipogénesis anormal y disminución de la síntesis de esterol por los queratinocitos. La melanoses epidérmica se puede observar en perros y humanos con esta patología. Estas alteraciones pueden ser consecuentes de la disminución de la síntesis proteica, así como la disminución de la actividad mitótica y el consumo de oxígeno por parte de la piel. Ocasionalmente puede aparecer un pioderma superficial o profundo (figura 7). El hipotiroidismo puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de esta alteración, ya que la inmunidad local y sistémica pueden estar alteradas (Laverde Jenny, 2018).



*Figura 7. Hipotiroidismo canino. A, Alopecia dorsal apolillada asociada a foliculitis superficial. B, Múltiples pústulas, pápulas y collaretes epidérmicos sobre el dorso. C, Forunculosis interdigital crónica. D, Áreas simétricas de forunculosis que simulan una dermatitis acral por lamido (Miller et al., 2012).*

### 1.2.5. DIAGNOSTICO

Aunque es la endocrinopatía más frecuente, a veces es difícil diagnosticar el hipotiroidismo. Existen muchas pruebas diagnósticas, pero todas tienen limitaciones porque existen muchos factores diferentes, intrínsecos y extrínsecos, que afectan a la función tiroidea (Patel et al., 2010), y el diagnóstico final a veces se basa en la respuesta positiva a la terapia de reemplazo de T4 (Costa et al., 2016).

Existe una gran variedad de pruebas para la evaluación de la función tiroidea en el perro, las principales son: tiroxina total (T4), tiroxina libre (FT4) y tirotropina (TSH). También existen pruebas que no evalúan directamente la función tiroidea, sino la presencia o no de tiroiditis (anticuerpos antitiroglobulina, TGAA; anticuerpos anti-T3, T3AA o Anticuerpos anti-T4, T4AA). Ante esta gran variedad de pruebas hemos de elegir aquéllas que nos aporten buenos resultados teniendo en cuenta su eficacia, rapidez, disponibilidad y precio (Laverde Jenny, 2018).

#### **1.2.6. CONCENTRACION SERICA DE TIROXINA TOTAL (tT4)**

La concentración basal plasmática de tT4 es un excelente examen para detectar disfunción tiroidea, un perro que tiene la tT4 dentro de los límites de referencia es un perro eutiroideo, a menos que los anticuerpos anti-tiroxina en circulación, lo que sólo ocurre en 2% de todos los animales sospechosos de hipotiroidismo (Laverde Jenny, 2018). La concentración basal sérica de tT4 es igual a la suma de los valores de T4 libre y T4 ligada a proteínas. Actualmente, los laboratorios usan técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) o de inmunoanálisis enzimático para medir la concentración de T4. También se encuentran disponibles en el mercado ELISA para determinar el valor sérico de T4; son económicos, rápidos y fáciles de realizar. En la mayoría de los laboratorios, el límite inferior del rango de referencia para la T4 sérica en perros es,

aproximadamente, de 0,8 a 1,0 µg/dl (de 10 a 13 nmol/l). En algunas razas, el límite inferior puede ser hasta de 0,5 µg/dl (6 nmol/l) (Nelson y Couto G, 2010). Sin embargo, la concentración de tT4 no es específica para el diagnóstico de hipotiroidismo, ya que esta disminución puede ser debido a una variación individual normal, ciertos medicamentos, también la edad, raza, temperatura ambiente, época y hora del día pueden cambiar los valores de la concentración basal de tT4 (Laverde Jenny, 2018). Una concentración de T4 en suero menor de 0,5 µg/dl (6 nmol/l) es indicativa de hipotiroidismo, especialmente si se acompaña de signos clínicos, hallazgos en el examen físico y resultados en la analítica sanguínea que respalden su diagnóstico, y siempre que no haya presencia de enfermedad sistémica (Nelson y Couto G,2010).

### **1.2.7. CONCENTRACION SÉRICA DE TSH**

La determinación de la concentración sérica de TSH proporciona información acerca de la interacción entre la hipófisis y la glándula tiroidea. En teoría, esta concentración debería estar aumentada en los perros con hipotiroidismo (Nelson y Couto G,2010). Sin embargo, a nivel de clínica veterinaria no está estandarizado un proceso para medir la TSH, y las pruebas utilizadas para determinar la concentración de TSH tienen poca sensibilidad al diagnóstico del hipotiroidismo. (Laverde Jenny, 2018).

### **1.2.8. ANTICUERPOS ANTI T3 Y T4**

Aproximadamente la mitad de los perros hipotiroideos tienen un resultado positivo de anticuerpos antitiroideos que indica que el animal ha padecido una tiroiditis inmunomediada

(Laverde Jenny, 2018). Una prueba de anticuerpos anti Tg positiva sugiere la posibilidad de que exista tiroiditis linfocítica pero no aporta información acerca de la gravedad o el progreso del proceso inflamatorio. La detección de anticuerpos anti Tg no es una prueba funcional del tiroides. Un resultado positivo reafirma la sospecha de un posible hipotiroidismo si las concentraciones séricas de T4 y fT4 son bajas, pero no producen ninguna variación en la generación de los signos clínicos si los valores de T4 y fT4 son normales. (Nelson y Couto G,2010).

### **1.2.9. SINDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO**

El síndrome del eutiroideo enfermo hace referencia a la supresión de la concentración de hormonas tiroideas en perros con eutiroidismo como respuesta a otras patologías concurrentes (Nelson y Couto G,2010), en estas circunstancias, los pacientes son eutiroideos y no necesitan medicación para la tiroides (Miller et al., 2012). Se cree que el descenso en la concentración sérica de T4 total, y en muchos casos también de fT4, es consecuente a un mecanismo de adaptación fisiológica del organismo, cuyo propósito es disminuir el metabolismo celular durante los periodos en los que el animal esté enfermo (Nelson y Couto G,2010). Los niveles bajos pueden ocurrir con una variedad de enfermedades agudas y crónicas (síndrome del eutiroideo), que incluyen hipercortisolismo, diabetes mellitus, hipoadrenocorticism, enfermedad hepática, insuficiencia renal, diversas enfermedades infecciosas cutáneas y no cutáneas y una variedad de otras afecciones. Los medicamentos pueden disminuir o aumentar falsamente los niveles de TT4 al cambiar su producción, unión o metabolismo. Los anticonvulsivos (fenobarbital, fenitoína y diazepam) y los glucocorticoides son los agresores más comunes, pero los salicilatos, la fenilbutazona, los antimicrobianos de sulfonamida, los agentes de radiocontraste, el mitotano, la

furosemida, varios fármacos cardíacos, los andrógenos y los estrógenos, para por nombrar algunos, también han sido implicados (Miller et al., 2012); sin embargo, las conclusiones de la investigación realizada por Cardinot y colaboradores en 2021, demuestran que la infección por hemoparásitos como *Babesia vogeli*, *Ehrlichia canis* o *Anaplasma platys*, en asociación o aislados, también puede generar disminución de las hormonas tiroideas.

### **1.2.10. TRATAMIENTO**

La levotiroxina sintética es el tratamiento de elección para el hipotiroidismo. Su administración oral permite alcanzar concentraciones séricas normales de T4, T3 y TSH. Esto se debe al hecho de que estos productos pueden transformarse en T3 metabólicamente activa en los tejidos periféricos (Nelson y Couto G,2010). En el estudio realizado por Beier y colaboradores en el 2015, el tratamiento para el hipotiroidismo se inicia con 0.02 mg/kg de levotiroxina dos veces al día y se realiza seguimiento de T4 total pasadas 4 semanas de iniciar el tratamiento. El tratamiento se consideró óptimo siempre y cuando los valores de T4 total estuviesen en el rango de referencia, de no ser así se debía reajustar la dosis. Durante la primera semana de tratamiento tiene lugar una mejoría del estado de alerta y de la actividad; esto es un indicador temprano importante que corrobora el diagnóstico de hipotiroidismo. Aunque durante el primer mes de terapia puede haber recrecimiento de algunos pelos, en perros que presentan alopecia endocrina suelen pasar meses hasta que se produce un recrecimiento completo del pelo y una marcada reducción de la hiperpigmentación cutánea (Nelson y Couto G,2010).

### **1.2.11. PRONOSTICO**

El pronóstico para un perro adulto con hipotiroidismo primario que recibe un tratamiento adecuado es excelente (Nelson y Couto G, 2010). Se requiere tratamiento durante toda la vida. Generalmente, el comportamiento y los niveles de actividad mejoran unas semanas después de iniciar el tratamiento, pero el pelo puede tardar muchos meses en volver a crecer (Patel et al., 2010).

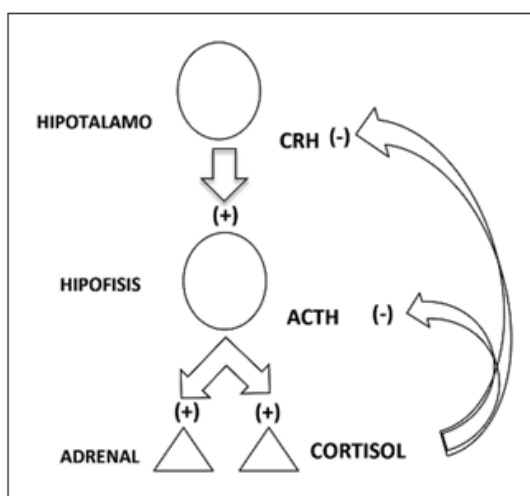
### **1.3. HIPERADRENOCORTICISMO CANINO (SINDROME DE CUSHING)**

El hiperadrenocorticismismo (HAC) es una de las enfermedades endocrinas más comunes en los perros (Bennaim et al., 2019), presentándose 1 a 2 casos por 1000 perros cada año según lo expuesto por Piinacker y colaboradores en 2019. Se asocia con glucocorticoides endógenos o exógenos excesivos y se caracteriza clásicamente por polifagia, poliuria y polidipsia, alopecia simétrica bilateral, piel hipotónica delgada (Miller et al., 2012), efectos catabólicos de proteínas, antiinflamatorios e inmunosupresores (Bennaim et al., 2019).

El hiperadrenocorticismo (síndrome de Cushing) se clasifica como hipofisario, adrenocortical o iatrogénico (ocasionado por la administración excesiva de glucocorticoides por el veterinario o el dueño) (Nelson y Couto G,2010); sin embargo en el reporte de caso realizado por Lee y colaboradores en el 2010, mencionan que, algunos tumores de alta malignidad llegan a producir hormona adrenocorticotrópica (ACTH), precursores de esta misma u hormona liberadora de corticotropina (CRH), desencadenando Cushing ectópico.

### 1.3.1. FISIOPATOLOGÍA

Se puede presentar por dos vías, una endógena y una exógena: cuando se trata de la primera se asocia con una inapropiada secreción de ACTH por parte de la pituitaria (hiperadrenocorticismo pituitario dependiente PDH), o una hiperactividad adrenocortical que se puede denominar síndrome de Cushing o hiperadrenocorticismo espontáneo. La enfermedad de Cushing hace referencia al síndrome de Cushing originado por tumor hipofisario (Laverde Jenny, 2019). En la siguiente figura se presenta un esquema para comprender el eje encargado de regular el cortisol en el organismo



*Figura 8. Eje Hipotalamo-Hipofisis-Adrenal y regulación por cortisol. (+) indica estimulación y (-) indica inhibición.*

En los perros, la hipófisis se divide en tres unidades funcionales: la hipófisis anterior (formada por la pars infundibularis y la pars distalis), la pars intermedia y la hipófisis posterior (neurohipófisis). En individuos sanos, la hormona liberadora de corticotropina (CRH), producida por el hipotálamo, es el principal simulador de la secreción episódica de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por la pars distalis, que estimula la producción y secreción de glucocorticoides desde las glándulas adrenales. A su vez, los glucocorticoides suprimen la secreción tanto de ACTH por la pars distalis como de CRH por el hipotálamo (Bennaim et al., 2019).

### **1.3.2. HIPERADRENOCORTISISMO HIPOFISIARIO**

El hiperadrenocorticismismo hipofisario es la causa más común de hiperadrenocorticismismo espontáneo; representa aproximadamente el 80-85% de los casos (Nelson y Couto G,2010). Los tumores hipofisarios funcionales son la causa más frecuente de HAC de origen natural, afectan al 80-85 % de los perros con enfermedad espontánea y dan lugar a la secreción autónoma de ACTH, hiperplasia adrenocortical bilateral y secreción crónica excesiva de glucocorticoides (Bennaim et al., 2019).

De acuerdo con Nelson y Couto G en 2010 cerca del 50 % de los tumores hipofisarios son menores de 3 de milímetros, el restante que no presentan signos neurológicos oscila entre 3 y 10 mm de diámetro; al rededor del 10 al 20 % tienen tumores mayores a 10 mm de diámetro, con potencial de generar signos neurológicos por compresión e invasión de estructuras adyacentes en el hipotálamo y tálamo. Por consiguiente, Bennaim y colaboradores en 2019, señalan que los tumores hipofisarios de mayor incidencia son los adenomas, en cambio los adenomas invasivos y carcinomas son raros. La secreción excesiva de ACTH produce hiperplasia adrenocortical bilateral y exceso de secreción de cortisol por la corteza adrenal, de hecho, Miller y colaboradores en 2012 mencionan que la hiperplasia puede ser difusa, nodular o ambas; sin embargo, en algunos casos al examen macroscópico e histopatológico no es posible evidenciar cambios. Debido a la falta de una retroalimentación negativa normal por parte del cortisol, la secreción excesiva de ACTH persiste a pesar del aumento de la secreción de cortisol por la corteza adrenal (Nelson y Couto G,2010).

### **1.3.3. HIPERADRENOCORTISISMO ADRENOCORTICAL**

Las neoplasias adrenocorticales funcionales (productoras de cortisol) representan alrededor del 15% al 20% de los casos de hipercortisolismo canino natural. Pueden ser adenocarcinomas o adenomas y pueden ocurrir en cualquiera de las glándulas. (Miller et al., 2012). No hay características clínicas o bioquímicas que ayuden a distinguir los perros con adenomas adrenales funcionales de aquellos con carcinomas adrenales, aunque en la ecografía abdominal los carcinomas aparecen normalmente mayores que los adenomas. Los carcinomas de

la corteza adrenal pueden invadir estructuras adyacentes (p. ej., vena frenicoabdominal, vena cava caudal, riñón), o metastatizar en hígado y pulmón (Nelson y Couto G,2010).

Dichos tumores actúan de forma autónoma, por ende, la producción de cortisol no depende de las concentraciones de ACTH. La producción excesiva de cortisol en estos casos lleva a cabo la disminución crónica de los niveles de ACTH provocando una atrofia del tejido adrenocortical normal. Lo que genera que la glándula contralateral y el tejido adrenocortical normal de la glándula afectada disminuyan de tamaño (Laverde Jenny, 2018).

#### **1.3.4. HIPERCORTISOLISMO IATROGENICO**

Nelson y Couto G en el 2010 mencionan que, el hipercortisolismo iatrogénico se presenta con mayor frecuencia en perros menores a 10 kg en casos de control de alergias, trastornos inmunomediados, tratamientos oftálmicos u óticos que se realizan manera prolongada; esto debido a la circulación de glucocorticoides exógenos que a largo plazo generan disminución de la ACTH y posteriormente atrofia adrenal bilateral.

#### **1.3.5. FACTORES PREDISPONENTES**

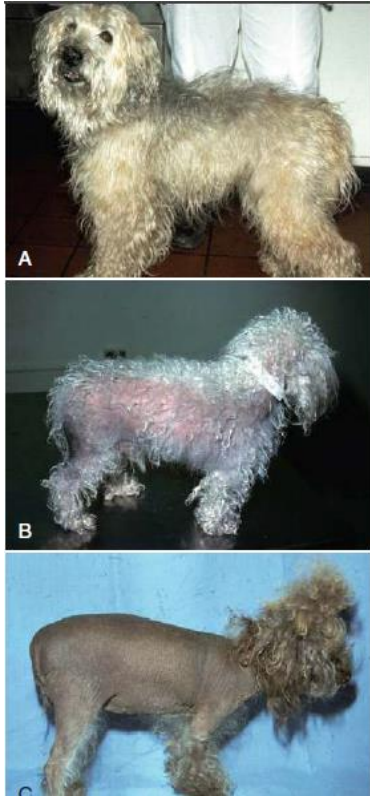
El hiperadrenocorticismo se desarrolla normalmente en perros de 6 años y mayores (media de 10 años), pero se ha documentado en perros jóvenes, incluso de un año. No existe predisposición sexual, aunque en principio parece que se diagnostica más comúnmente en hembras (Nelson y Couto G,2010). Tradicionalmente, los boxers, los Boston terriers, los caniches y los perros salchicha están predispuestos, pero todas las razas, incluso los perros mestizos, pueden verse afectadas (Miller et al., 2012).

### **1.3.6. SIGNOS CLINICOS**

Los signos clínicos del hipercortisolismo son muchos y variados. Los perros viejos son más sensibles a los efectos catabólicos de los glucocorticoides y tienden a experimentar los síntomas de forma más rápida y marcada en comparación con los perros más jóvenes. La poliuria y la polidipsia (>100 ml/kg/día de ingesta de agua) suelen ser los signos iniciales de hipercortisolismo y pueden preceder a cambios cutáneos fácilmente reconocibles entre 6 y 12 meses. Concomitantemente con la poliuria y la polidipsia, se desarrollan diversos grados de polifagia en aproximadamente el 50 % de los perros afectados (Miller et al., 2012).

### **1.3.7. SIGNOS DERMATOLOGICOS**

El exceso de cortisol produce un efecto inhibitorio en la fase del crecimiento del pelo. La pérdida de pelo es lenta y usualmente comienza como una disminución en la densidad del pelo y retención del pelo en la fase de reposo lo que da un aspecto mate y seco (Laverde Jenny, 2018). Con el tiempo, se pierden pelos, lo que da lugar a hipotricosis o alopecia. En la mayoría de los casos, la pérdida de cabello es simétrica e involucra el tronco, sin afectar la cabeza y las extremidades distales, pero también puede ocurrir pérdida de cabello en parches o afectación solo de la región de los flancos (figura 9 y 10). La alopecia no causa prurito y afecta con mayor frecuencia el abdomen ventral, el tórax, el cuello, el perineo y los flancos. Los pies, la cabeza y la cola son las últimas partes afectadas por la alopecia (Kik *et al.*, 2022).



*Figura 9. Hiper cortisolismo canino. A, Un Wheaton terrier de pelo blando con un pelaje inmanejable. B, Caniche miniatura con marcada hipotricosis troncal y sin hiperpigmentación. C, Caniche miniatura con alopecia troncal completa e hiperpigmentación marcada (Miller et al., 2012).*



*Figura 10. Hipercortisolismo canino. A, Alopecia en los flancos que simula la observada en el hiperestrogenismo en un perro con un tumor suprarrenal. B, Pérdida de cabello en extremidad distal (Miller et al., 2012).*

El cambio de color del pelaje puede ocurrir como signo cutáneo inicial en algunos perros. Los cabellos negros se vuelven de color castaño rojizo u óxido y los cabellos castaños se aclaran hasta broncearse o rubios (figura 11). El cambio de color parece deberse a la decoloración solar porque los pelos no se caen tan rápido como normalmente (Miller et al., 2012).



*Figura 11. Hipercortisolismo canino: marcado cambio de color del pelaje en un braco alemán de pelo corto con un tumor suprarrenal. (Miller et al., 2012).*

Se cree que el pioderma es la consecuencia de una combinación de múltiples cambios cutáneos y los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides. La calcinosis cutis (figura 12) puede ocurrir como resultado del depósito de calcio en las fibrillas de colágeno anormales inducidas por glucocorticoides (Bennaim et al., 2019).



*Figura 12. Hiper cortisolismo canino. A, Calcinosis cutis: una lesión muy temprana con una lesión blanca firme similar a una placa en el abdomen de un perro. B, Calcinosis cutis: un caso crónico con una mezcla de placas blancas tempranas y pápulas y placas eritematosas en el abdomen. C, Osificación cutánea sobre el dorso de un perro con hiper cortisolismo iatrogénico crónico. Se necesitó una sierra para huesos para tomar muestras de la lesión (Miller et al., 2012).*

Frecuentemente se observa descamación excesiva en la superficie cutánea con aparición de comedones como consecuencia del taponamiento folicular (figura 13), especialmente alrededor de los pezones. Cuando hay heridas el proceso de cicatrización o recuperación es lento, ya que está relacionada con la inhibición de la proliferación de los fibroblastos y baja síntesis de colágeno. El catabolismo proteico causa atrofia del colágeno y también da lugar a la aparición de hematomas excesivos tras la punción venosa u otros traumatismos menores (Macias manuela, 2018).



*Figura 13. Hiper cortisolismo canino. A, Piel hipotónica delgada e hipotricosis en un perro salchicha. B, Flebotomias múltiples (flechas) en el vientre de un perro. C, Hipotricosis y numerosos comedones en el abdomen barrigudo de un perro salchicha. D, El vientre de un perro que muestra múltiples comedones y milia (flechas) (Miller et al., 2012).*

### 1.3.8. DIAGNOSTICO

Debe hacerse una minuciosa evaluación en cualquier perro en el que se sospeche hiperadrenocorticismo, y debe incluir un recuento sanguíneo completo, perfil bioquímico sérico, análisis de orina con cultivo bacteriano y si es posible, ecografía abdominal (Nelson y Couto G,2010). De hecho, Macias manuela en el 2018) menciona que el perfil bioquímico debe ser lo primero puesto que es importante descartar otras enfermedades que generen los mismos signos. En algunos casos, solo es posible evidenciar aumento en la concentración sérica de Alanina aminotransferasa (ALT) y Fosfatasa alcalina (FA). Sin embargo, Bennaim y colaboradores en el 2019 mencionan que, también es común detectar altas concentraciones de glicemia y colesterol en pacientes sospechosos de hiper cortisolismo. El principal contribuyente al aumento de la fosfatasa alcalina en suero es la isoenzima de fosfatasa alcalina inducida por corticoides, derivada de la membrana canalicular biliar de los hepatocitos (Nelson y Couto G,2010). Los

glucocorticoides estimulan la lipólisis y esto favorece a la aparición de hiperlipemia; un 60-70% de los perros con Cushing tienen hipercolesterolemia y/o hipertriglicidemia (Macias Manuela, 2018). La hiperglucemia es causada por el aumento de la gluconeogénesis hepática y la disminución de la utilización de glucosa periférica, y la disminución de la concentración sérica de urea pueden deberse al aumento de la eliminación renal como resultado de la poliuria (Bennaim et al., 2019).

El mucocele biliar que se define como un acumulo anormal inmóvil de mucina con hiperplasia del epitelio de la vesícula biliar es bastante común en aquellos pacientes con enfermedades endocrinas, sobre todo en aquellos con hiperadrenocorticismo, y puede estar relacionado con el metabolismo del colesterol, predisposición racial (Shetland, cocker spaniel y los schnauzers), dismotilidad de la vesícula biliar, colelitiasis, colecistitis, sin embargo, no se tiene una etiología definida como lo expone Kim y colaboradores en 2017.

En perros, las hepatopatías asociadas con vacuolización de hepatocitos se dividen en hepatopatía inducida por esteroides y esteatosis hepatocelular. La hepatopatía inducida por esteroides se observa en el hiperadrenocorticismo y es un trastorno específico en perros que se caracteriza por una acumulación excesiva de glucógeno hepatocelular que comienza en la región centrolobulillar y se generaliza cuando es crónica. El diagnóstico de hepatopatía por esteroides generalmente se basa en antecedentes, signos clínicos y datos bioquímicos compatibles. Las imágenes ultrasonográficas o de TC pueden permitir un diagnóstico presuntivo no invasivo de hepatopatía vacuolar; sin embargo, se requiere un examen histopatológico para un diagnóstico definitivo (Carnoli *et al.*, 2017).

La ecografía abdominal se utiliza para evaluar el tamaño y la forma de las glándulas adrenales y para buscar alteraciones adicionales en el abdomen. El hallazgo de las adrenales

bilaterales simétricas y de tamaño normal o aumentado en un perro con hiperadrenocorticismo es una evidencia de hiperplasia adrenal causada por el hiperadrenocorticismo hipofisario (Nelson y Couto G, 2010). Mediante ecografía abdominal se puede observar al tumor adrenocortical como una masa adrenal de tamaño variable (1.5 a >8 cm de ancho). Los tumores menores de 3 cm mantienen a menudo un contorno suave y pueden distorsionar solo una parte de la glándula, mientras que, en masas adrenales grandes, la glándula se distorsiona y se vuelve irreconocible, de contorno irregular, pudiendo comprimir e invadir vasos sanguíneos y órganos adyacentes (Maurenzig y Cainzos, 2021).

El diagnóstico definitivo de hipercortisolismo se basa en la demostración de un exceso de producción de glucocorticoides por parte de las glándulas suprarrenales. Por lo general, se necesita más de una prueba para confirmar un diagnóstico y determinar si el hipercortisolismo dependiente de la hipófisis o un tumor suprarrenal es el problema desencadenante (Miller et al., 2012). El diagnóstico de hipercortisolismo con la prueba de supresión de dexametasona en dosis bajas se basa en la demostración de disminución en la respuesta del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal a la retroalimentación negativa de glucocorticoides (Bennaim et al., 2019). La dexametasona es utilizada porque no interfiere con el radioinmunoanálisis utilizado para medir cortisol. La sensibilidad y especificidad son aproximadamente del 90%. La prueba de supresión con dexametasona a dosis baja no identifica el hiperadrenocorticismo iatrogénico (Nelson y CoutoG,2010). Para esta prueba, se administra dexametasona (0,010-0,015 mg/kg) por vía intravenosa y se recolectan muestras para medir el cortisol sérico antes, 3-4 horas y 8 horas después. (Bennaim et al., 2019).

Los perros sanos suelen tener valores de cortisol sérico inferiores a 1,0 µg/dl, mientras que los perros con hiperadrenocorticismo hipofisario y tumores adrenocorticales tienen

concentraciones de cortisol sérico superiores a 1,5 µg/dl 8 horas después de la administración de dexametasona Si el valor del cortisol sérico 8 horas pos-dexametasona apoya el diagnóstico de hiperadrenocorticismo, el valor a las 4 horas de cortisol sérico puede ser de utilidad en la identificación del hiperadrenocorticismo hipofisario (Nelson y Couto G,2010).

### **1.3.9. TRATAMIENTO**

El tratamiento para el hipercortisolismo canino puede ser médico, quirúrgico o mediante radiación; de hecho, se debe elegir un tratamiento eficaz, con resolución de los signos clínicos y que genere la menor cantidad de efectos colaterales asociadas al tratamiento escogido como lo expone Lemetayer y blois en 2018. Sin embargo, Nelson y Couto G en 2010 sugieren que las mejores opciones terapéuticas son el mitotano y trilostano.

La quimioterapia con mitotano es el tratamiento más comúnmente usado para el hiperadrenocorticismo hipofisario, y es una alternativa viable a la adrenalectomía para el tratamiento de los tumores adrenocorticales que causan hiperadrenocorticismo (Nelson y Couto G, 2010). El mitotano genera inhibición enzimática la cual disminuye la síntesis y secreción de cortisol, mineralocorticoides y andrógenos, la característica de este fármaco además de inhibir la secreción normal hormonal también funciona como adrenolítico, provocando una degeneración de la mitocondria con atrofia y necrosis de la corteza suprarrenal, por lo que los efectos son duraderos (macias manuela, 2018). De hecho, Nelson y Couto G en el 2010 exponen que, cuando se decide utilizar mitotano primero se inicia con una fase de inducción a dosis de 40 a 50 mg/kg dividida en 2 dosis, mejorando la absorción si se administra con alimentos o aceites vegetales. Esta fase finaliza cuando el propietario notifica que han desaparecido signos de

polidipsia/poliuria y/o polifagia; la fase de mantenimiento consta de la administración de 50 mg/kg pudiéndose disminuir hasta 25 mg/kg dividida en varias dosis o una única dosis.

El trilostano se utiliza como tratamiento primario del hiperadrenocorticismismo hipofisario en los perros, como una alternativa en los perros en los que el mitotano no es eficaz o no funciona por problemas de sensibilidad al fármaco, y para revertir los trastornos metabólicos de hiperadrenocorticismismo antes de practicar una adrenalectomía (Nelson y Couto G, 2010).

El trilostano es un esteroide sintético que inhibe selectivamente la enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 $\beta$ -HSD) en la corteza suprarrenal. Esta inhibición bloquea la conversión de pregnenolona en progesterona, inhibiendo así la producción de glucocorticoides y, en menor medida, de mineralocorticoides y hormonas sexuales. Lemetayer y blois en 2018. La eficacia clínica del trilostano es excelente (aproximadamente el 80%), y puede controlar los signos clínicos del hiperadrenocorticismismo en perros durante periodos prolongados de tiempo (más de 1 año) (Nelson y Couto G, 2010). Actualmente, la dosis inicial recomendada por el fabricante para el trilostano es de 2,2 a 6,6 mg/kg de peso corporal, por vía oral, cada 24 horas (Lemetayer y blois, 2018); sin embargo, Nelson y Couto G en 2010 mencionan que hay menos efectos colaterales con una dosis inicial de 0,5 a 1 mg/kg dos veces al día. El aumento o disminución de esta dependerá de la resolución de los signos clínicos.

### **1.3.10. PRONÓSTICO**

Los perros con adenoma adrenocortical y carcinoma adrenocortical que no han metastatizado (poco frecuentes) tienen un buen pronóstico, mientras que los perros con carcinoma metastásico adrenocortical (común) tienen un mal pronóstico, sucumbiendo

normalmente a la enfermedad durante el año siguiente al diagnóstico. El pronóstico para los perros con hiperadrenocorticismos hipofisarios depende en parte de la edad y del estado general de salud del perro, y del compromiso del dueño con la terapia (Nelson y Couto G, 2010).

#### 1.4. HIPERESTROGENISMO

Los estrógenos están presentes tanto en animales machos como hembras y son producidos por los folículos ováricos, la zona reticular de la corteza suprarrenal y las células de Sertoli e intersticiales de los testículos. También pueden fabricarse mediante aromatización periférica de andrógenos. La FSH (hormona folículo estimulante) hipofisaria estimula el crecimiento folicular ovárico y la producción de estrógenos en las mujeres y la espermatogénesis en los hombres. La GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) hipotalámica estimula a la hipófisis para que libere FSH. A su vez, el estrógeno inhibe la liberación de GnRH y la inhibina (producida por los folículos ováricos y las células de Sertoli testiculares) inhibe la liberación de FSH (Miller et al., 2012).

Laverde Jenny en 2018 menciona que, las alteraciones dermatológicas por aumento de las concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales se presentan con poca frecuencia, probablemente debido a la baja tasa de diagnóstico. Se cree que el hiperestrogenismo es la causa de dos dermatosis distintivas en los perros: la feminización del perro macho con un tumor funcional del testículo y el hiperestrogenismo de la perra intacta. Los tumores de células de Sertoli, los seminomas y los tumores de células intersticiales, también conocidos como tumores de células de Leydig, son los tipos más comunes de tumores testiculares y cada uno ocurre aproximadamente con la misma frecuencia (Raets Lisa, 2019).

El hiperestrogenismo en la perra es un trastorno raro caracterizado por alopecia simétrica bilateral, agrandamiento de la vulva y los pezones y anomalías del ciclo estral (Miller et al., 2012).

### **1.4.1. FISIOPATOLOGÍA**

En la perra, este trastorno generalmente se asocia con ovarios quísticos y rara vez con tumores ováricos funcionales. La mayoría de las neoplasias ováricas productoras de estrógeno se originan en las células de la teca y la granulosa, y del 10% al 20% son malignos. En el perro macho, el hiperestrogenismo generalmente se asocia con un tumor testicular funcional, con mayor frecuencia tumores de células de Sertoli. Los tumores de células intersticiales también pueden secretar estrógeno, aunque con menor frecuencia. Los testículos con criptorquidia tienen al menos 10 veces más probabilidades de desarrollar tumores, especialmente tumor de células de Sertoli o seminoma (Miller et al., 2012). De hecho, DeForge Teagan en el 2020 señala que, los tumores de células de Sertoli pueden llegar a generar mielotoxicidad conllevando a una anemia de tipo no regenerativa, trombocitopenia, leucocitosis seguida de leucopenia. También existe la enfermedad iatrogénica debida a medicaciones con estrógenos para el tratamiento de la incontinencia urinaria, montas no deseadas e hipoestrogenismo (Laverde Jenny, 2018).

### **1.4.2. PREDISPOSICION**

Parece ser que ciertas razas tienen un riesgo incrementado para el desarrollo de neoplasia testicular, como, por ejemplo: Bóxer, Chihuahua, Pastor Alemán, Pomerania, Caniche enano y mediano, Schnauzer mini, Pastor de Shetland, Husky Siberiano y Yorkshire Terrier (Laverde Jenny, 2018).

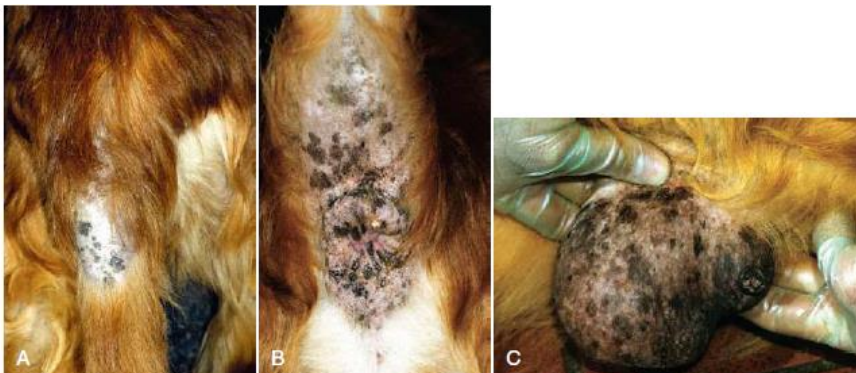
### 1.4.3. SIGNOS DERMATOLÓGICOS

En la piel los estrógenos estimulan la mitosis epidérmica, incrementan la pigmentación cutánea al incrementar la melanina libre y dentro de los melanocitos. Además, reducen la producción de sebo (Laverde Jenny, 2018). Adicionalmente García y colaboradores en 2018 señalan que los estrógenos intervienen en las fases del crecimiento del pelo, pudiendo disminuir la fase anágena y prolongar la fase telógena. La atrofia folicular es variable y las glándulas sebáceas son normales o pueden estar ligeramente atróficas (Wiene et al., 2015).

Esta dermatosis se caracteriza, principalmente, por alopecia simétrica bilateral que afecta los flancos, las regiones perineal, genital, cara interna de los muslos y abdomen ventral (figura 14 y 15). Con el tiempo puede extenderse en forma variable hacia el tronco e incluso, generalizarse en algunos casos crónicos. En algunos pacientes, la alopecia se limita a los flancos y en las áreas afectadas, el pelo se depila con facilidad. El color de los pelos remanentes podría aclararse. Son frecuentes las piodermias secundarias, las cuales pueden generar prurito y dar lugar a otitis ceruminosa (García et al., 2018). El prurito se puede encontrar antes de complicarse de manera secundaria por presencia de dermatitis perivascular superficial asociada a *Cheyletiella* o *Sarcoptes*. Cambios en el ciclo estral como celos prolongados, anormales y ninfomanía. Si el tumor es productor de progesterona también se observa aumento del tamaño vulvar y de las mamas (Laverde Jenny, 2018).



*Figura 14. Hiperestrogenismo. A, Alopecia de la región del cuello y el vientre de un perro con un tumor de células de Sertoli. Los pezones estaban agrandados y el prepucio pendular. B, Alopecia de flancos en un airedale terrier con un tumor de células de Sertoli. C, Alopecia troncal casi total en un caniche con un tumor de células de Sertoli (Miller et al., 2012).*



*Figura 15. Hipertestosteronismo: un golden retriever con un tumor de células intersticiales secretoras de testosterona. A, Alopecia, melanosis macular e hiperplasia de la región de la glándula de la cola. B, Melanosis macular e hiperplasia de glándulas perianales. C, Melanosis macular escrotal. El testículo de tamaño normal está en el lado derecho de la imagen (Miller et al., 2012).*

En perras con pseudopreñez clínica, la pérdida de cabello generalmente se nota por primera vez de 4 a 6 semanas después del estro y afecta el área del cuello, la rabadilla y la región mamaria (figura 16). Un perro ocasional tiene alopecia en los flancos. La pérdida de cabello puede volverse más generalizada en los ciclos estrales subsiguientes. Están presentes signos conductuales y físicos (desarrollo mamario y lactancia) de pseudoembarazo clínico (Miller et al., 2012).



*Figura 16. Ciclo menstrual anormal: Alopecia de la región de la silla de montar de una perra vieja intacta en pseudopreñez manifiesta (Miller et al., 2012).*

#### **1.4.4. DIAGNOSTICO**

Se pueden medir los valores de estradiol, los niveles normales en machos son de 18pmol/L; cuando la concentración es  $>37$  pmol/L, se sospecha de tumor de células de Sertoli. El diagnóstico definitivo se hace por medio de histopatología del testículo neoplásico (Laverde Jenny, 2018).

En la hembra intacta, el diagnóstico es sencillo si el perro tiene cambios estrales y cutáneos. El tumor, el tejido ovárico extirpado de forma incompleta o la administración de estrógenos deben investigarse en pacientes con antecedentes de estro deficiente (Miller et al., 2012). La confirmación prequirúrgica consiste en medir en el suero las tres hormonas implicadas (estrógenos, progesterona y testosterona). La única excepción es la hiperprogesteronemia que se puede hallar en condiciones de diestro por cuerpo lúteo persistente. En tal caso se repite mensualmente durante 34 meses (Laverde Jenny, 2018).

En casos de realizar biopsia de piel, es posible evidenciar un aumento en la fase catágena y telógena de los folículos pilosos, mientras que se evidencian pocos en fase anágena, como lo menciona García y colaboradores en 2018.

#### **1.4.5. TRATAMIENTO**

Laverde Jenny en 2018 señala que, el tratamiento de elección para la hembra con altos niveles de estrógenos es la ovario histerectomía y en el macho la orquiectomía bilateral; sin embargo, en pacientes criptorquitos también se debe extirpar el testículo intraabdominal.

Una buena respuesta suele ser evidente dentro de los 3 meses, pero en ocasiones no se produce hasta los 6 meses. Puede estar indicada la terapia sintomática con agentes antiseborreicos

tópicos. Si el cordón espermático está engrosado o los ganglios linfáticos sublumbaros están agrandados, es posible que ya se haya propagado. La remisión seguida de recaída indica metástasis funcionales. La anemia aplásica o la trombocitopenia resultantes del hiperestrogenismo justifican un pronóstico reservado porque a menudo persisten después de la cirugía (Miller et al., 2012).

### **1.5. ALOPECIA X.**

La alopecia X es un trastorno no inflamatorio del ciclo del cabello que afecta con mayor frecuencia a los pomeranias. En el pasado, se usaron diferentes nombres de enfermedades para la alopecia X, como hiposomatotropismo de inicio en adultos, alopecia que responde a la hormona del crecimiento, enfermedad de pseudo-Cushing, alopecia que responde a la castración, alopecia que responde a la biopsia, síndrome similar a la hiperplasia suprarrenal, lo que refleja el mecanismo patogénico aún desconocido de la enfermedad (Brunner et al., 2017). Se ha postulado que una deficiencia de la hormona de la esteroidogénesis, 21-hidroxilasa, produce un aumento de la concentración de progesterona, y que participa en la patogenia de la alopecia X. La alopecia X se ha observado con más frecuencia en las razas de capa densa, como los pomerania, samoyedos, malamute, husky, chow-chow y keeshond. Los caniches miniatura también tienen predisposición (Patel et al., 2010). Aunque la alopecia X se considera una enfermedad cosmética, los dueños de perros afectados a menudo están desesperados por mejorar el pelaje de sus perros y buscan tratamiento veterinario profesional (Stoll et al., 2015).

### **1.5.1. SIGNOS CLINICOS**

Clínicamente los perros desarrollan alopecia troncal e hiperpigmentación de la piel. La enfermedad sistémica no está asociada con esta enfermedad. Histológicamente, predominan los folículos pilosos kenógenos y telógenos, mientras que los folículos anágenos son escasos (Brunner et al., 2017). Sin embargo, Patel y colaboradores en 2010 mencionan que, debido a los escasos signos clínicos presentados, la alopecia X es diagnóstico diferencial de otras endocrinopatías o enfermedades sistémicas: hipercortisolismo, hipotiroidismo, diabetes, demodicosis, adenitis sebácea, entre otras.

### **1.5.2. SIGNOS DERMATOLOGICOS**

Los cambios dermatológicos son similares a los de las alopecias endocrinas: alopecia simétrica, no inflamatoria y no pruriginosa del cuello, la cola, el perineo, la región caudal de los muslos y el tronco. Por lo general, la cabeza y las extremidades distales están intactas y, por lo demás, los perros afectados están sanos (Stoll et al., 2015). En el reporte de caso realizado por Frank y Watson en 2013, señalan que en algunas áreas alopécicas pueden estar ausentes solo los pelos primarios y en otras tanto pelos primarios como secundarios (figura 17).

### **1.5.3. DIAGNOSTICO**

Como en cualquier caso de alopecia, deben realizarse raspados cutáneos para descartar demodicosis. También están indicados el hemograma y las pruebas bioquímicas habituales, y

pruebas más completas por si existe hiperadrenocorticismo e hipotiroidismo (Patel et al., 2010). De hecho, en el caso presentado por Stoll y colaboradores en 2015, las pruebas realizadas estuvieron dentro de los rangos de referencia (perfil tiroideo, función adrenal, cultivo fúngico, perfil metabólico). Es poco probable que el examen histopatológico permita llegar a un diagnóstico definitivo en un caso de alopecia causada por una endocrinopatía, pero podría ser útil para descartar otras causas de alopecia. (Patel et al., 2010); sin embargo, si se realizan múltiples biopsias en las cuales se identifiquen mayor cantidad de folículos pilosos en fase telógena y katágena llegaría a ser un hallazgo consistente de alopecia X, como lo menciona Stoll et y colaboradores en 2015.

#### **1.5.4. TRATAMIENTO**

Puesto que, es un trastorno estético sin efectos sistémicos graves, algunos dueños rechazan el tratamiento una vez que han sido informados; sin embargo, existen numerosas opciones de tratamiento con las que puede conseguirse que vuelva a crecer parcialmente el pelo (Patel et al., 2010). Frank y Watson en el 2013 demostraron la eficacia del uso de acetato de medroxiprogesterona para el crecimiento parcial del pelo en 3 de 8 pacientes diagnosticados con alopecia X. La dosis utilizada en este estudio varió de 5 mg/kg a 10 mg/kg vía subcutánea con intervalo de 4 semanas por 2 a 4 ocasiones.

Un tratamiento alternativo no farmacológico sin efectos secundarios es el microneedling, como lo describe Stoll et y colaboradores en 2015, donde primero se realiza una disminución de la

carga bacteriana en la piel con shampoo antiséptico a base de clorhexidina, luego se realizó una sedación con metadona para posteriormente inducir anestesia con Propofol, en seguida se pasó el rodillo microneedling (figura 17) por las áreas alopecicas en diferentes direcciones hasta generar un sangrado capilar. El crecimiento del pelo fue evidente en la 5 semana posterior de haber realizado el tratamiento con el microneedling (figura 18 y 19).



*Figura 17. Aplicación de microneedling. El Dermaroller se hace rodar sobre las áreas alopecicas con una presión moderada hasta que se observa un sangrado puntiforme (Stollet et al., 2015).*



*Figura 18. Respuesta al tratamiento con el Dermanroller. (a) Perro 1 antes del tratamiento (b) Perro 1, 12 semanas después del tratamiento (Stollet et al., 2015).*



*Figura 19. Respuesta al tratamiento con el Dermanroller. (a) Perro 2 antes del tratamiento. (b) Perro 2, 12 semanas después del tratamiento.*

## **2. REPORTE DE CASO**

### **ANAMNESIS Y HALLAZGOS CLÍNICOS**

Canino macho de raza Alaska malamute, 5 años de edad con un peso de 40 kg, es llevado a consulta a CENTER VETERINARY SERVICE el día 15 de julio de 2021 porque lleva 1 año con alopecia bilateral en la zona torácica, abdomen y la cola (figura 20). El propietario reporta que la alopecia inició en la cara interna de los miembros posteriores. El paciente ya había sido valorado por un dermatólogo; sin embargo, este deseaba una segunda opinión porque pese al tratamiento instaurado (baños medicados, suplementos vitamínicos) no veía mejoría.

Al examen físico no se evidencia cambios en el sistema respiratorio, cardiaco, musculoesquelético, neurológico o genitourinario. El examen tegumentario evidenció alopecia bilateral en los flancos, zona lumbar, cola, tórax y miembros posteriores. Adicional el pelaje tenía un aspecto hirsuto con hiperpigmentación de la piel en las zonas alopécicas, no se evidenciaba prurito en las zonas alopécicas.



*Figura 20 A y B. Paciente Rock con múltiples focos alopécicos.*

## **DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES**

Como diagnósticos diferenciales se plantean: hiperadrenocorticismo, lupus eritematoso, alopecia X e hiperestrogenismo. Se solicita al propietario realizar ayudas diagnosticas: prueba de supresión a dosis bajas de dexametasona, biopsia de piel y medición sérica de estrógenos.

## **AYUDAS DIAGNOSTICAS**

El día 21 de julio se realiza la prueba a dosis bajas de dexametasona, la cual arrojó valores normales a las 4 horas post inyección, pero a las 8 horas se evidenció un aumento en los niveles séricos de cortisol, siendo sugerente de Cushing hipofisiario. Por tal motivo se recomienda repetir el examen a los 2 meses posteriores; los niveles séricos de estradiol se encontraron elevados (75 ug/dl), siendo el rango de referencia (rango). Se sugiere como opción terapéutica realizar la

castración. En caso de no haber mejoría tras la castración se plantea la administración de trilostano vía oral.

## **TRATAMIENTO**

El propietario realiza la castración en otra clínica veterinaria aproximadamente el día 13 de agosto de 2021. Acude 1 mes después para realizar control dermatológico y se evidencia crecimiento de pelaje en las zonas alopecicas, disminución en la pigmentación de la piel y mejora en la calidad del pelaje.

## **EVOLUCIÓN**

El paciente luego de la castración muestra mejora en el pelaje (figura 21), en las zonas alopecicas vuelve a crecer el pelaje, por lo cual se concluye como diagnóstico presuntivo no confirmado Hiperestrogenismo, puesto que el propietario no permitió realizar histopatología de las zonas alopecicas. Adicional, el paciente se trata con melatonina en tabletas de 150 mg cada 24 horas durante un mes.



Figura 21 A y B. Paciente Rock 4 meses después de realizar orquiectomía sin focos alopécicos.

### 3. DISCUSIÓN

Hoy día, en la clínica veterinaria de pequeños es muy común encontrar consultas por pérdida de pelo o por laceraciones en la piel, si bien han ido en crecimiento las consultas por causas dermatológicas, aún se ve fallas en la arte medica al momento de orientar y hacer el correcto diagnóstico de estas patologías, esto puede ser en gran medida al desconocimiento o por falta de ayudas diagnosticas.

Las enfermedades mencionadas en esta monografía no son las únicas causales de procesos de alopecia en caninos, si son algunas de las mas subestimadas en el ámbito veterinario, esto complica la vida de los pacientes cuando hay fracaso en el diagnóstico y tratamiento.

Es por esto, que el presente trabajo se enfatiza en dar al lector bases fisiopatológicas de las principales enfermedades endocrinas que generan alopecia en caninos, resaltando los principales signos clínicos y el método de diagnóstico más certero según la patología y poder formular el tratamiento adecuado.

Rock asistió a consulta buscando una segunda opinión debido a que el tratamiento instaurado anteriormente, se realizó según indicaciones pero no se obtuvo el resultado deseado, llegó a la clínica donde se evaluó físicamente al paciente y por el historial se sospechó de una enfermedad endocrina, los patrones alopécicos que presentaba el paciente (alopecia bilateral simétrica en tórax, abdomen, flancos y miembros posteriores) y que no generaban algún tipo de rascad; se decidió realizar pruebas diagnósticas complementarias tales como: test de supresión a dosis baja de dexametasona; concentración basal de estrógenos y biopsia de piel.

Los resultados de la prueba de supresión a dosis baja de dexametasona no demostraron un resultado sospechoso de Síndrome de hipercortisolismo, ya que, el resultado estuvo dentro del rango de referencia (0.5 – 5.5 ug/dL) tanto a las 4 horas y 8 horas post-inyección (0.55 ug/dL y 2.84 ug/dL respectivamente).

Al momento de realizar la toma basal de estrógenos el resultado fue  $> 75$  ug/dL, lo cual fue sugerente de un hiperestrogenismo, siendo el límite máximo en caninos machos adultos de  $13.75 \pm 1.40$ , como lo menciona Hernández y colaboradores en 2022 en el estudio realizado sobre la criptorquidia en caninos. Teniendo en cuenta este resultado, se sugiere al propietario

realizar orquiectomía, el procedimiento se realiza sin complicaciones en otra clínica veterinaria un mes después de que se sugirió. Rock vuelve a consulta dos meses después por presentar vómitos recurrentes; sin embargo, ya presentaba mejoras en las zonas alopécicas.

El caso descrito anteriormente se concluyó como diagnóstico presuntivo no confirmado de hiperestrogenismo debido a que el procedimiento quirúrgico se realizó en otra clínica veterinaria y no se pudo realizar estudio histopatológico a los testículos y a la piel, con el fin de confirmar la presencia de un tumor funcional a nivel testicular y evidenciar los cambios en la piel.

Cabe mencionar algunas de las razas predisponentes a padecer tumores testiculares causantes de aumento de las hormonas sexuales son Bóxer, Chihuahua, Poodle miniatura, Schnauzer miniatura, Cairn Terrier y Pastor de Shetland (Navarrete *et al.*, 2015). Siendo los tumores más frecuentes los tumores de células de Sertoli, seminoma y de Leydig, como lo menciona Matriz Miguel en 2018.

Sin embargo, pese a que este paciente no tuvo las pruebas necesarias para confirmar el diagnóstico, sus signos dermatológicos y los hallazgos de laboratorio sugieren una alopecia causada por un aumento de estrógenos (estradiol).

En el perro macho, el hiperestrogenismo generalmente se asocia con un tumor testicular funcional, con mayor frecuencia tumores de células de Sertoli. Los tumores de células intersticiales también pueden secretar estrógeno, aunque con menor frecuencia (Miller *et al.*, 2012).

La alopecia puede ser explicada en estos casos debido a que el estradiol genera histológicamente atrofia folicular y predominio de los folículos pilosos en fase kenógena y

telógena, como lo menciona Wiener y colaboradores en 2015 en el estudio realizado sobre la exposición a geles transdérmicos con estradiol.

#### 4. BIBLIOGRAFIA

- Beier, P., Reese, S., Holler, P. J., Simak, J., Tater, G., & Wess, G. (2015). The role of hypothyroidism in the etiology and progression of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of veterinary internal medicine*, 29(1), 141–149.
- Bennaim Michael, Shiel Robert, Mooney Carmel. (2019). Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *Veterinary journal*.
- Brunner, M., Jagannathan, V., Waluk, DP, Roosje, P., Linek, M., Panakova, L., Leeb, T., Wiener, DJ y Welle, MM (2017). Novel insights into the pathways regulating the canine hair cycle and their deregulation in alopecia X. *PloS one*
- Bustos Andrea, Correa Luz, Chavarro Wilmer, Rodriguez Viviana. (2018). Hipotiroidismo y estrés, dos factores de riesgo en un canino de raza Beagle. *REDVET*.
- Carnoli Andrea, Paninarova Michaela, Damiano Cavina, Romanucci Mariarita, Della Leonardo, Teodori Simone, Massimo Vignoli. (2017). Negative hepatic computed tomographic attenuation pattern in a dog with vacuolar hepatopathy and hepatic fat accumulation secondary to cushing's syndrome. *Vet Radiol Ultrasound*.
- Costa Glícia, Araujo Steffi, Xavier Júnior, Viana Daniel, Evangelista Janaina. (2016). Dermatological manifestations associated with canine hypothyroidism: A review. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*. 10. 10.5935/1981-2965.20160064.
- DeForge Teagan. (2020). Tumor de células de Sertoli/tumor mixto de células germinales-células del estroma como neoplasias separadas en un perro con criptorquidia bilateral. *Revista veterinaria canadiense = La revue veterinaire canadienne*.

- Eyerich, Stefanie & Eyerich, Kilian & Traidl-Hoffmann, Claudia & Biedermann, Tilo. (2018). Cutaneous Barriers and Skin Immunity: Differentiating A Connected Network. Trends in Immunology.
- Frank Linda & Watson Jacqueline. (2013). Treatment of alopecia X with medroxyprogesterone acetate. Veterinary dermatology
- Garcia Yanina, Pérez Rosa, Bianchi Carolina. (2018). Efectos adversos de los estrógenos endógenos en hembras caninas. [Requisito para optar al grado de Veterinario] Universidad nacional del centro de la provincia de buenos aires.
- Hernández Norma, Rojas Julio, Landero Daniel, Reyes Estefania, Reynoso Rafael, Juarez Maria del Lourdes, Medrano Alfredo, Reyes Fausto, Vigueras Rosa. (2022). Cryptorchidism: The dog as a study model. Front Vet Sci
- Kik Fernanda, Pereira Julia, Dorneles Nathalia. (2022). Hiperadrenocorticismo canino: Revisão. Pubvet.
- Kim, K. H., Han, S. M., Jeon, K. O., Kim, H. T., Li, Q., Ryu, M. O., Song, W. J., Park, S. C., & Youn, H. Y. (2017). Clinical Relationship between Cholestatic Disease and Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in Dogs: A Retrospective Case Series. Journal of veterinary internal medicine.
- Laverde Jenny. (2018). ACTUALIZACIÓN DE LAS PRINCIPALES DERMATOPATIAS EN PERROS Y GATOS, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO. UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES

- Lee, S., Lee, A., Chai, SH, Lee, S., Kweon, OK y Kim, WH (2020). Síndrome de Cushing ectópico asociado a feocromocitoma en un perro: reporte de un caso. *Investigación veterinaria BMC*, 16 (1), 35. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-2244-7>
- Lemetayer, J., & Blois, S. (2018). Update on the use of trilostane in dogs. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 59(4), 397–407..
- Macias manuela. (2018). Síndrome Cushing canino: trabajo para optar por el título de medicina veterinaria. Corporación universitaria unilasallista. Caldas, Antioquia
- Matriz Miguel. (2018). TUMOR DE CELULAS DE SERTOLI. Universidad de la amazonia, Colombia.
- Maurenzig Nelson, Cainzos Romina. (2021). Síndrome de Cushing en un paciente canino con carcinoma cortical adrenal: Reporte de un caso. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina.
- Miller William, Griffin Craing, Campbell Karen. (2012). *SMALL ANIMAL DERMATOLOGY*. 7th edition. Elsevier.
- Navarrete Raul, Rodriguez Adrian, Hernández Juan, Benitez Alfredo, Orozco Guadalupe. (2015). TUMORES TESTICULARES EN EL PERRO. Universidad Autónoma de Nayarit, México.
- Nelson Richard, CG Couto. (2010). *Medicina interna en pequeños animales*. 4th edición. Elsevier.
- Patel Anita, Forsythe Peter, smith Stephen. (2010). *Dermatología en pequeños animales*. Elsevier.

- Pijnacker, T., Knies, M., Galac, S., Sanders, K., Mol, J. A., & Kooistra, H. S. (2018). TRH-induced secretion of adrenocorticotropin and cortisol in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *The veterinary quarterly*, 38(1), 72–78.
- Raets Lisa. Retrospective study of testis tumors in male dogs. (2019). Ghent University. Ghent, Bélgica.
- Reinoso Sebastián. (2017). IDENTIFICACION DE DERMATOPATIAS FUNGICAS EN PERROS. [Trabajo de titulación previo a la obtención del título de médico veterinario zootecnista]. Universidad politécnica salesiana.
- Salazar Cecilia. (2019). DERMATITIS ATOPICA EN CANINOS. [trabajo como requisito parcial para obtención de grado de médico veterinario zootecnista]. Universidad autónoma agraria Antonio narro.
- Stoll Steve, Dietlin Christian, Nett-Mettler Claudia. (2015). Microneedling as a successful treatment for alopecia X in two Pomeranian siblings. *Veterinary dermatology*
- Vanegas Omar. (2018). Diagnosticando Correctamente Hipotiroidismo En Perros. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales.
- Welle Monika & Wiener Dominique. (2016). The Hair Follicle: A Comparative Review of Canine Hair Follicle Anatomy and Physiology. *Toxicologic pathology*
- Wieland Matthias, Mann Sabine, Gollnick Nicole, Altweck Monir, Schweizer Gabriela, Langenmayer Martin. (2019). Alopecia in Belgian Blue crossbred calves: a case series. *BMC Veterinary Research*.

Wiener, D. J., Rüfenacht, S., Koch, H. J., Mauldin, E. A., Mayer, U., & Welle, M. M. (2015).  
Estradiol-induced alopecia in five dogs after contact with a transdermal gel used for the  
treatment of postmenopausal symptoms in women. *Veterinary Dermatology*

Wiener, D. J., Rüfenacht, S., Koch, H. J., Mauldin, E. A., Mayer, U., & Welle, M. M. (2015).  
Estradiol-induced alopecia in five dogs after contact with a transdermal gel used for the  
treatment of postmenopausal symptoms in women. *Veterinary dermatology*.