



Monografía

Síndrome de Cushing adrenal dependiente de hormona luteinizante



Elber Alberto Soler Arias^{a,*} y Víctor Alejandro Castillo^b

^a Especialista en Endocrinología y Metabolismo SAEM, Unidad de Endocrinología Hospital Escuela de Medicina Veterinaria (HEMV), Facultad de Ciencias Veterinarias (FCV), Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina

^b Cátedra de Clínica Médica de Pequeños Animales, Unidad de Endocrinología HEMV, FCV-UBA, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de octubre de 2015

Aceptado el 26 de abril de 2016

On-line el 6 de junio de 2016

Palabras clave:

Receptores aberrantes

Adenoma adrenal

Hiperplasia macronodular adrenal

Gonadotropina coriónica humana

Perro

Keywords:

Aberrant receptors

Adrenal adenoma

Macronodular adrenal hyperplasia

Human chorionic gonadotropin

Dog

R E S U M E N

La hormona luteinizante (LH) y la gonadotropina coriónica humana (hCG) puede inducir esteroidogénesis, hiperplasia y tumorigénesis adrenal a través del estímulo sobre el receptor constitutivo de la LH (R-LHCG) en la corteza adrenal. Los mecanismos fisiopatológicos del síndrome de Cushing adrenal dependiente de LH (SCa-LH) no se han establecido plenamente, pero es reconocida la relación ontogénica adrenal-gonadal con mutua participación de diversos genes, factores de transcripción y enzimas esteroidogénicas como posible causa. El SCa-LH fue descrito en mujeres durante la gestación por el estímulo de hCG y en la posmenopausia ante el aumento de LH, así como en hurones luego de la gonadectomía quirúrgica.

© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Luteinising hormone-dependent Cushing's syndrome

A B S T R A C T

Luteinising hormone (LH) and human chorionic gonadotropin (hCG) can induce steroidogenesis, hyperplasia, and adrenal tumorigenesis through the stimulus of the constitutive LH receptor (R-LHCG) within the adrenal cortex. The pathophysiological mechanisms of luteinising hormone-dependent Cushing's syndrome are not completely understood, but the ontogenic relationship between the adrenal cortex and the gonads, with mutual participation of different genes, transcription factors and steroidogenic enzymes cited as a possible cause, is well-recognised. SCa-LH has been described in pregnant women, as a result of hCG stimulus, and in post-menopausal women, due to increased levels of LH, as well as in ferrets after gonadectomy.

© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mveterinario@yahoo.es (E.A. Soler Arias).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.05.006>

0326-4610/© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Con el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales, el desarrollo de la inmunohistoquímica y el avance de la biología molecular se ha logrado aclarar varios mecanismos patológicos con referencia al síndrome de Cushing adrenal (SCa), anteriormente denominado «ACTH-independiente» (sigla en inglés de *adrenocorticotrophic hormone* o adrenocorticotropina). Se han estudiado diferentes etiologías del SCa, una de las cuales, la presencia de receptores ectópicos o eutópicos de diferentes hormonas con sobreexpresión en la corteza adrenal, ha sido motivo de investigaciones recientes. El hallazgo de estos receptores y su asociación con el SCa ha obligado a ampliar la exploración diagnóstica y a considerar nuevas manifestaciones clínicas y subclínicas de presentación. El objetivo de esta monografía es caracterizar el SCa-LH, resaltando la íntima e importante relación ontogénica adrenal-gonadal.

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing (SC) endógeno hace referencia a la constelación de anomalías clínicas y bioquímicas que resultan de la exposición crónica al exceso de cortisol producido por la corteza adrenal. Entre el 80 y el 85% del SC es causado por un adenoma hipofisario productor de ACTH, que se denomina «enfermedad de Cushing» (EC). Con menos frecuencia puede ocurrir por un tumor extrahipofisario (síndrome de ACTH ectópico) o, muy raramente, por un tumor secretor de hormona liberadora de corticotropina (CRH, por su sigla en inglés). El SC también puede ser adrenal (SCa), entre el 15 y el 20% de los casos, cuando el exceso de secreción de cortisol derivó de un adenoma adrenocortical (AA), carcinoma adrenocortical (CA), hiperplasia adrenocortical macronodular bilateral primaria (BMAH, por su sigla en inglés), enfermedad adrenocortical micronodular no pigmentada (MAD, por su sigla en inglés) y enfermedad adrenocortical micronodular pigmentada primaria (PPNAD, por su sigla en inglés)¹. En el ser humano, el SC es un trastorno raro, con una incidencia estimada de 1,2 a 1,7 nuevos casos por millón de habitantes/año².

En el perro, el SC se presenta con una alta incidencia, 1 a 2 casos/1.000 perros/año y, al igual que en el humano, cerca del 80 al 85% de los casos son por EC³. Aproximadamente del 71 al 80% de los tumores hipofisarios en esta especie surgen de la parte distal; el resto es originado en la parte intermedia³. No se han informado casos de SC por tumor secretor de CRH y la secreción de ACTH ectópica es muy rara^{3,4}. El SCa en el perro también puede derivar de AA, CA o BMAH³.

Síndrome de Cushing adrenal

El AA y el CA unilateral comprenden el 90% de los casos de SCa¹, mientras que el restante 10% lo constituyen los diferentes tipos de hiperplasia nodular adrenocortical⁵.

El 55% de los tumores adrenales (TA) corresponde a un AA y en ellos se identificaron mutaciones activantes en los genes *PRKACA* (subunidad catalítica de la proteína cinasa A)⁶ y *GNAS1* (subunidad α de la proteína G)⁷, así como

mutaciones inactivantes en los genes *PRKAR1A* (subunidad reguladora de la proteína cinasa A) y *PDE8B* (fosfodiesterasa)⁸, y una mutación en la vía de señalización de Wnt/ β -catenina (gen *CTNNB1*) con aumento de la transcripción celular⁹.

En el CA, las alteraciones moleculares más frecuentes se presentan en la vía de señalización Wnt/ β -catenina, mutaciones en el gen supresor de tumores p53 y el gen RB1 (asociado al retinoblastoma); la alteración en la vía del monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) es rara¹⁰.

Recientemente fue descubierta la producción y regulación de ACTH intraadrenal en la hiperplasia adrenocortical macronodular independiente de ACTH (AIMAH, por su sigla en inglés), y con este hallazgo la AIMAH fue redefinida como «BMAH»^{11,12}. En su etiología se identificó una mutación germinal inactivante en el gen supresor de tumores *ARMC5*¹³ y mutaciones activantes en *MC2R* (receptor de melanocortina)¹⁴ y *GNAS1*, la última de las cuales está asociada con el síndrome de McCune-Albright¹⁵.

Se describen 2 formas de hiperplasia micronodular, la MAD y la PPNAD¹⁶. Los casos de MAD se asocian con mutaciones inactivantes en genes de la fosfodiesterasa PDE (*PDE11A*, *PDE8B*)¹⁶ (fig. 1). La variable PPNAD ha sido atribuida a una mutación germinal inactivante en el gen *PRKAR1A*, asociada con el 60% de los pacientes con el complejo de Carney (CNC en inglés)¹⁷. La PPNAD no asociada a CNC o aislada ha sido también vinculada a mutaciones inactivantes en *PRKAR1A*, así como a una alteración en los genes de la fosfodiesterasa *PDE11A* y *PDE8B*¹⁶.

En el perro, un tercio de los TA presenta una mutación activante de *GNAS1*³.

En el caso de AA, BMAH y, raramente, CA, fueron identificados receptores de membrana acoplados a proteína G (GPCR, en inglés) aberrantes (ectópicos o eutópicos con sobreexpresión)¹⁸.

Síndrome de Cushing por receptores aberrantes en corteza adrenal

La ACTH normalmente es la única hormona que estimula la adenilato-ciclasa a través de un GPCR y, por consiguiente, la esteroidogénesis adrenal. Sin embargo, otras hormonas con unión a GPCR aberrantes en TA y BMAH también lo estimulan y generan SCa¹⁸. En ratas, se encontró en la corteza adrenal la presencia de múltiples receptores de adrenalina, noradrenalina, hormona estimulante de la tiroides, LH y hormona foliculoestimulante¹⁹. Desde entonces, se han descrito en la corteza adrenal receptores ectópicos β -adrenérgicos (B-AR) en CA de ratas y humanos con BMAH^{18,20}, al péptido inhibidor gástrico (GIP-R) en AA^{18,21} y BMAH^{3,18,22}, a la vasopresina 2 (AVPR2) y vasopresina 3 (AVPR3) en BMAH¹⁸ y 5 hidroxitriptamina (5-HT) 5-HT¹⁸. También fue descrita la sobre expresión de receptores eutópicos para LH (R-LHCG) en BMAH^{18,23}, vasopresina 1 (AVPR1)¹⁸, 5-HT (5-HT⁴)¹⁸ y glucagón en BMAH²⁴.

En el perro, R-LHCG y AVPR1 se expresaron en glándulas adrenales normales (GAn) considerándose eutópicos, mientras que GIP-R y AVPR2 fueron considerados ectópicos por expresarse solo en TA secretores de cortisol³.

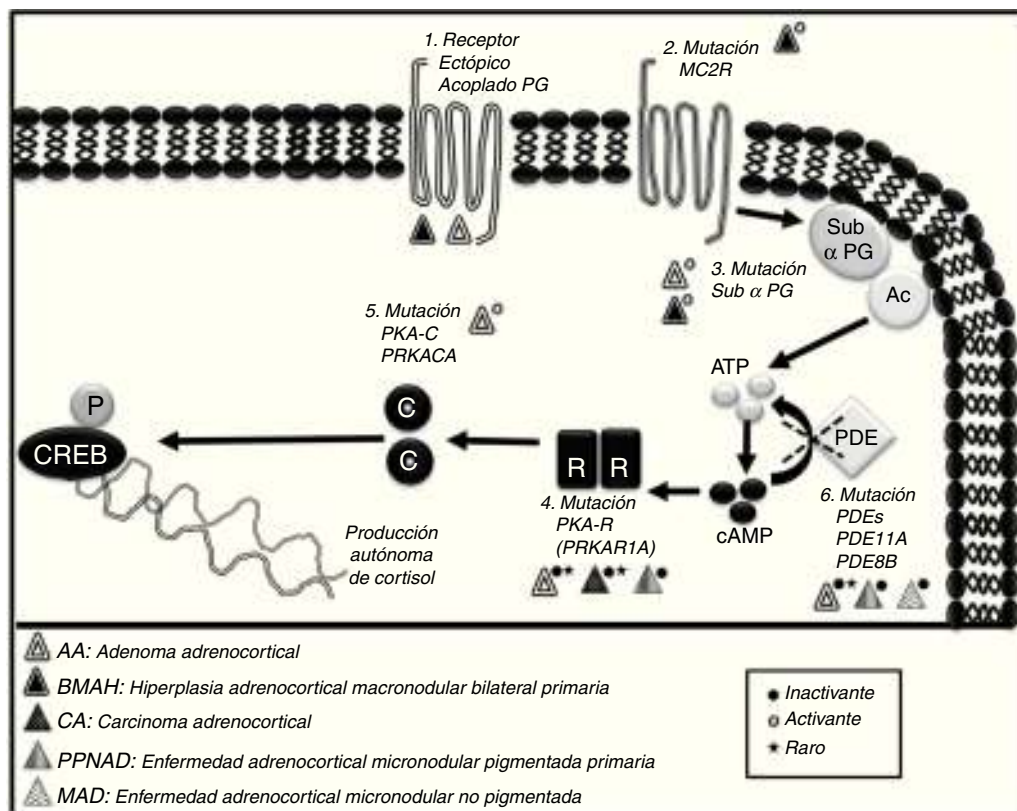


Figura 1 – Características moleculares del síndrome de Cushing adrenal. Adaptado de Duan et al.⁵.

Síndrome de Cushing adrenal dependiente de hormona luteinizante

El receptor R-LHCG se denomina así debido a que puede unirse con alta afinidad tanto a la LH como a la hCG, y aunque clásicamente se expresa en las gónadas²⁵, también se lo ha identificado constitutivamente y con diferentes grados de expresión en la corteza adrenal de GAN del humano, hurón, perro y roedores, aunque aún no llega a comprenderse por completo su función²⁵. Sin embargo, ha sido encontrado en AA, CA y BMAH, sugiriéndose su protagonismo en el desarrollo del SCa¹⁸.

En el ser humano, el R-LHCG ha sido vinculado al SCa-LH en mujeres con posmenopausia y durante la gestación²⁶, mientras que en el hurón se ha relacionado con la gonadectomía quirúrgica²⁷. En cualquiera de los casos mencionados, la producción excesiva de cortisol sería la consecuencia del estímulo crónico sobre el R-LHCG por parte de la LH o la hCG.

Los pacientes con SCa-LH se presentan con mayor frecuencia en el contexto del SC subclínico, cuyos signos predominantes son hipertensión, pérdida de masa muscular proximal, depresión y ganancia de peso²². En la bioquímica, hay insuficiente supresión del cortisol plasmático en el test de Nugent, con ACTH plasmática inhibida o baja²². La confirmación del diagnóstico se realiza al obtener aumento del cortisol plasmático luego del estímulo con LH, hCG u hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)²². Finalmente, la determinación de BMAH, AA o CA se realiza mediante tomografía computarizada⁵.

SC dependiente de LH en el hurón: la prevalencia del SCa-LH en los Estados Unidos fue mayor del 70% en el año 2003²⁸. En esta especie se describió la presencia de hiperplasia corticoadrenal en el 56%, AA en el 16% y CA en el 26%, en todos los casos con expresión de R-LHCG²⁸. La etiología del SCa-LH ha sido atribuida a factores genéticos, ovariectomía y fotoperíodo artificialmente prolongado. Tanto la gonadectomía como el aumento en las horas de luz (disminución de melatonina) conllevan el aumento de GnRH hipotalámico con aumento de LH²⁷. El diagnóstico del SCa se establece con el aumento de la relación cortisol/creatinina urinaria (UCCR en inglés), valores de ACTH bajo o suprimido y la presencia de hiperplasia o neoplasia de las glándulas adrenales por ecografía. El diagnóstico de SCa-LH se realiza al obtener aumento de cortisol plasmático luego del estímulo con hCG. Los implantes de depósito con agonistas de GnRH (leuprolide o desloreline) son utilizados como tratamiento de esta patología, ya que desensibilizan el receptor de GnRH, con posterior disminución de gonadotropinas²⁸.

Estrecha relación ontogénica adrenal-gonadal: el primordio adrenal fetal (células esteroidogénicas de la corteza adrenal) y el primordio gonadal sexual (células esteroidogénicas de las gónadas) derivan de un precursor común mesodérmico denominado «primordio adrenogonadal» (PAG). En dichos primordios fueron rastreados los factores de transcripción del factor esteroidogénico tipo 1 (SF-1) y DAX-1, los cuales fueron vinculados como responsables de la formación, la diferenciación y el mantenimiento del desarrollo adrenal y gonadal, además del control de la esteroidogénesis y la regulación de

los genes implicados en la cascada determinante del sexo²⁹. Las alteraciones en dichos factores han llevado a la insuficiencia adrenal y pseudohermafroditismo (Phf) masculino en ratones por deficiencia de SF-1³⁰ y a hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X e hipogonadismo hipogonadotrófico en ambos sexos por alteración en DAX-1³⁰.

Otra evidencia de la estrecha relación genética adrenal-gonadal se presenta cuando se dan alteraciones en la regulación de la actividad enzimática (esteroidogénesis) en enfermedades como hiperplasia suprarrenal lipoide y Phf en el feto masculino (gen StAR, enzima colesterol desmolasa 20-22)³¹, hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y Phf masculino (gen 3BHSD tipo II, déficit 3BHSD2)³², y Phf e HSC (gen CYP17, déficit de 17 α hidroxilasa/17,20 desmolasa)³³. Otros genes, como CYP11B1, CYP21A y MC2R, expresados específicamente en la corteza adrenal de adultos, también son expresados en el testículo fetal²⁹. Las aromatasas específicas de gónadas adultas CYP19A1A y CYP17 también son expresadas en la glándula suprarrenal fetal³⁴.

Neoplasia adrenocortical inducida por gonadectomía: la expresión de SF-1 y GATA-6, y la baja expresión de DAX-1 sobre las células madre subcapsulares de la corteza adrenal adulta generan la diferenciación del fenotipo celular adrenal³⁵. La estimulación crónica de LH sobre el R-LHCG conduce al aumento de GATA-4 (factor de transcripción normalmente ausente en adrenales y presente en gónadas) y, junto con la expresión de SF-1, lleva a la metaplasia de las células de la corteza adrenal, transformándolas en un tejido similar al estroma gonadal, denominado «metaplasia tecal»^{36,37}. Además, GATA-4 estimula la regulación positiva de genes expresados en células somáticas de gónadas que codifican para la hormona antimülleriana, proteína reguladora aguda esteroidogénica, inhibina α , inhibina β y 17 hidroxilasa/17-20 liasa. Esta regulación positiva de genes permite la respuesta adrenal al aumento de LH. GATA-4 también aumenta la expresión del R-LHCG, haciendo a este tejido más sensible a la acción de la LH³⁷. En TA, se ha encontrado la expresión de GATA-4 y existe evidencia de que su ausencia atenúa la aparición de TA en ratones³⁸.

SCa dependiente de LH sensible a la serotonina: en individuos sanos, la serotonina intraadrenal estimula la secreción de aldosterona (expresión de receptor 5-HT4 en zona glomerular) pero no la de cortisol (baja expresión 5-HT4 en zona fascicular). Es probable que la LH induzca la liberación de serotonina intraadrenal y esta, por sí misma, la producción de cortisol. Una explicación de este fenómeno podría ser que se produzca un aumento en la expresión del receptor 5-HT4 en las células productoras de cortisol por LH, o que exista un acoplamiento funcional alterado entre el receptor 5-HT4 y la secreción de cortisol. La serotonina también puede influir en la producción de cortisol indirectamente, vía inducción de la liberación intraadrenal de interleucina-6³⁹.

Conclusiones

La presencia constitutiva del R-LHCG en la corteza adrenal y el origen ontogénico común, que involucra factores de transcripción, genéticos y enzimáticos de la glándula adrenal y las gónadas, constituyen una explicación plausible de por qué

la LH y la hCG pueden llegar a inducir la esteroidogénesis y tumorigénesis adrenal.

Es claro que solamente la presencia del R-LHCG no es suficiente para el desarrollo del SCa-LH: se requiere un estímulo crónico de LH sobre este, como ocurre en la menopausia. Sin embargo, no todas las mujeres posmenopáusicas desarrollan SCa-LH, lo que indica la existencia de otros factores implicados en su desarrollo, todavía no identificados.

En el caso de la hCG durante la gestación, se sabe que se une al R-LHCG, pero el mecanismo exacto de desarrollo del SCa-LH es más desconocido que en el caso de la LH.

En el hurón, el aumento de LH posgonadectomía, junto con la expresión constitutiva de R-LHCG, genera SCa-LH, pero en esta especie se presenta con una alta prevalencia, por lo que se debe considerar la gonadectomía a edades tempranas como un fuerte factor desencadenante; incluso se podría considerar que este hecho produzca una exposición crónica prematura de LH sobre su receptor en la corteza adrenal o que ciertos factores de transcripción expresados solamente en la edad fetal sean prontamente activados por el estímulo temprano de LH.

Por otro lado, es probable que exista una interacción entre LH, serotonina y sus receptores en la regulación de la producción del cortisol; sin embargo, el mecanismo exacto es desconocido actualmente.

Finalmente, se recomienda en el perro con SCa e hipogonadismo hipergonadotrófico posgonadectomía quirúrgica la implementación de la evaluación diagnóstica de SCa-LH mediante pruebas de estímulo con hCG, LH o GnRH.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores no poseen conflictos de interés.

Agradecimiento

A mis compañeros de la Unidad de Endocrinología en el Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires, por todas sus enseñanzas. A mi familia en Argentina (María Elisa Caneda y Vincent) y en Tunja, Boyacá, Colombia, por su apoyo incondicional.

BIBLIOGRAFÍA

- Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:607-23.
- Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:117-23.
- Behrend EN. Canine hyperadrenocorticism. En: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncriegg JCR. *Canine & feline endocrinology.* 4th ed. St. Louis, Missouri:Elsevier; 2015. p. 377, 2015.
- Castillo VA, Pessina PP, Garcia JD, Hall P, Gallelli MF, Miceli DD, et al. Ectopic ACTH syndrome in a dog with a mesenteric neuroendocrine tumour: A case report. *VET MED-CZECH.* 2014;59:352-8.
- Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Pathol.* 2015;68:175-86.
- Espiard S, Ragazzon B, Bertherat J. Protein kinase A alterations in adrenocortical tumors. *Horm Metab Res.* 2014;46:869-75.
- Sato Y, Maekawa S, Ishii R, Sanada M, Morikawa T, Shiraishi Y, et al. Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome. *Science.* 2014;23:917-20.
- Stratakis CA. Cushing syndrome caused by adrenocortical tumors and hyperplasias (corticotropin-independent Cushing syndrome). *Endocr Dev.* 2008;13:117-32.
- Berthon A, Martinez A, Bertherat J, Val P. Wnt/ β -catenin signalling in adrenal physiology and tumour development. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;351:87-95.
- Ragazzon B, Libé R, Assié G, Tissier F, Barreau O, Houdayer C, et al. Mass-array screening of frequent mutations in cancers reveals RB1 alterations in aggressive adrenocortical carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:385-91.
- Louiset E, Duparc C, Young J, Renouf S, Tetsi Nomigni M, Boutelet I, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2013;369:2115-25.
- Fragoso MC, Alencar GA, Lerario AM, Bourdeau I, Almeida MQ, Mendonca BB, et al. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia. *J Endocrinol.* 2015;224:R31-43.
- Faucz FR, Zilbermint M, Lodish MB, Szarek E, Trivellin G, Sinaii N, et al. Macronodular adrenal hyperplasia due to mutations in an armadillo repeat containing 5 (ARMC5) gene: A clinical and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99. E1113-9.
- Swords FM, Baig A, Malchoff DM, Malchoff CD, Thorner MO, King PJ, et al. Impaired desensitization of a mutant adrenocorticotropin receptor associated with apparent constitutive activity. *Mol Endocrinol.* 2002;16:2746-53.
- Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gs alpha mutations: Analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome —A European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2107-13.
- Horvath A, Stratakis CA. Unravelling the molecular basis of micronodular adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:227-33.
- Losada Grande EJ, Martínez DA, González Boillos M. Complejo de Carney. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:308-14.
- Lacroix A, Baldacchino V, Bourdeau I, Hamet P, Tremblay J. Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15:375-82.
- Schorr I, Rathnam P, Saxena BB, Ney RL. Multiple specific hormone receptors in the adenylate cyclase of an adrenocortical carcinoma. *J Biol Chem.* 1971;246:5806-11.
- Katz MS, Kelly TM, Dax EM, Pineyro MA, Partilla JS, Gregerman RI. Ectopic beta-adrenergic receptors coupled to adenylate cyclase in human adrenocortical carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:900-9.
- Hamet P, Laroche P, Franks DJ, Cartier P, Bolte E. Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin Invest Med.* 1987;10:530-3.
- Reznik Y, Lefebvre H, Rohmer V, Charbonnel B, Tabarin A, Rodien P, et al. Aberrant adrenal sensitivity to multiple ligands in unilateral incidentaloma with subclinical autonomous cortisol hypersecretion: A prospective clinical study. *Clin Endocrinol.* 2004;61:311-9.
- Lefebvre H, Gonzalez KN, Contesse V, Delarue C, Vaudry H, Kuhl JM. Effect of prolonged administration of the serotonin₄ (5-HT₄) receptor agonist cisapride on aldosterone secretion in healthy volunteers. *Endocr Res.* 1998;24:749-52.
- Miguel V, Redal MA, Viale ML, Kahan M, Glerean M, Beskow A, et al. Aberrant expression of glucagon receptors in adrenal glands of a patient with Cushing's syndrome and ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Medicina (B Aires).* 2010;70:254-6.
- Blanco C. Receptores ectópicos y anómalos en el síndrome de Cushing adrenal: implicaciones clínicas. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:289-96.
- Alevizaki M, Saltiki K, Mantzou E, Anastasiou E, Huhtaniemi I. The adrenal gland may be a target of LH action in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:875-81.
- Schoemaker NJ, Kuijten AM, Galac S. Luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome in a pet ferret (*Mustela putorius furo*). *Domest Anim Endocrinol.* 2008;34:278-83.
- Schoemaker NJ, Teerds KJ, Mol JA, Lumeij JT, Thijssen JHH, Rijnberk A. The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;29:117-25.
- Bernichtein S, Alevizaki M, Huhtaniemi L. Is the adrenal cortex a target for gonadotropins? *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19:231-8.
- Audi L, Fernández-Cancio M, Pérez de Nanclares G, Castaño L. Disgenesias gonadales y pseudohermafroditismo masculino. *An Pediatr.* 2006;64 Supl. 2:23-37.
- Bose HS, Sato S, Aisenberg J, Shalev SA, Matsuo N, Miller WL. Mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in six patients with congenital lipid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3636-9.
- McCartin S, Russell AJ, Fisher RA, Wallace AM, Arnhold JJ, Mason JI, et al. Phenotypic variability and origins of mutations in the gene encoding β -hydroxysteroid dehydrogenase type II. *J Mol Endocrinol.* 2000;24:75-82.
- Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency: From clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev.* 1991;12:91-108.
- Morohashi K. The ontogenesis of the steroidogenic tissues. *Genes Cells.* 1997;2:95-106.
- Pihlajoki M, Gretzinger E, Cochran R, Kyrölahti A, Schrade A, Hiller T, et al. Conditional Mutagenesis of *Gata6* in SF1-Positive Cells Causes Gonadal-Like Differentiation in the Adrenal Cortex of Mice. *Endocrinol.* 2013;154:1754-67.
- Fekete E, Woolley G, Little CC. Histological changes following ovariectomy in mice: I. dba high tumor strain. *J Exp Med.* 1941;74:1-8.
- Krachulec J, Vetter M, Schrade A, Löbs AK, Bielinska M, Cochran R, et al. GATA4 is a critical regulator of gonadectomy-induced adrenocortical tumorigenesis in mice. *Endocrinol.* 2012;153:2599-611.
- Bernichtein S, Petretto E, Jamieson S, Goel A, Aitman TJ, Mangion JM, et al. Adrenal gland tumorigenesis after

-
- gonadectomy in mice is a complex genetic trait driven by epistatic loci. *Endocrinol.* 2008;149:651–61.
39. Feelders RA, Lamberts SW, Hofland LJ, Koetsveld PM, Verhoef-Post M, Themmen AP, et al. Luteinizing hormone (LH)-responsive Cushing's syndrome: The demonstration of LH receptor messenger ribonucleic acid in hyperplastic adrenal cells, which respond to chorionic gonadotropin and serotonin agonists in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:230–7.