

Síndrome de cushing ectópico crónico: comunicación de un caso y diagnóstico diferencial

Dr. Daniel Mahana

Departamento Medicina Interna, Endocrinología

Los pacientes con un Síndrome de Cushing (SC) presentan importantes cambios corporales y grandes alteraciones metabólicas, que afectan su sobrevida y calidad de vida. Los SC pueden ser separados en aquellos SC independientes de adrenocorticotropina (ACTH), en los cuales hay una excesiva producción de cortisol por un tejido suprarrenal anormal; y en aquellos dependientes de ACTH, en los cuales hay una excesiva producción de ACTH que estimula a las glándulas suprarrenales a producir un exceso de cortisol. El origen más común de un SC dependiente de ACTH es hipofisiario (enfermedad de Cushing), aunque también existen tumores ectópicos productores de ACTH o lo que es muy raro, de la hormona liberadora de ACTH (CRH).

Un porcentaje de pacientes con tumores ectópicos productores de ACTH, tienen un curso muy agudo y rápidamente progresivo, por lo cual el SC no es diagnosticado, siendo su causa más común el carcinoma pulmonar de células pequeñas. Sin embargo, existe otro grupo de pacientes que presentan un SC crónico, prácticamente indistinguible de la enfermedad de Cushing hipofisiaria, cuya causa es un tumor de evolución lenta que puede ser difícil de encontrar.

El caso que se presenta pertenece a esta última categoría. Interesa destacar que la presencia de hipokalemia severa en un paciente con un SC, puede ser la clave que permite sospechar este cuadro. Además de comunicar y comentar este caso, se revisará el tema del SC, especialmente los aspectos diagnósticos de éste.

Caso clínico (ODB). Mujer de 78 años en la actualidad, que fue vista por primera vez durante una hospitalización hace 9 años. Tenía hipertensión arterial de 10 años de evolución en terapia con alfa metil dopa 250 mg c/8 hrs y furosemida 1 tab. día por medio y 3 meses antes se había demostrado una glicemia de 160 mg/dl. Ingresó por cuadro de decaimiento de 2 meses y compromiso de conciencia progresivo, y finalmente fiebre durante 1 semana. Al ingreso la paciente estaba en sopor superficial, tenía facies redonda y congestiva, obesidad con tendencia centrípeta, atrofia muscular de extremidades, tungo esbozado, hirsutismo facial y de mentón y piel fina pero sin estrías víosas; presión arterial 100/60, T° 38° C, taquicardia, disnea y en el ex. segmentario sólo destacaba la presencia de signos de condensación basal izquierda.

Estudio de ingreso: Hto: 41%, Hb: 13,5 g%, leucocitos: 12200, VHS: 30 mm/hr, glicemia: 164 mg/dl, colesterol: 260 mg/dl, albúmina: 4 g/dl, calcemia: 8,5 mg/dl, F alc: 90 U/L, GOT: 15 U/L, N ureico: 21 mg/dl, natremia: 145 mEq/L, kalemia: 1,8 mEq/L (repetida fue 1,9 mEq/L), pH: 7,58, HCO3 actual: 50 mmol/L, EB: +25,6 mmol/L, T4: 6,9 ug/dl, TSH: 0,2 Uui/ml y Rx de tórax: condensación 1/3 superior izquierda.

Se trató con antibióticos e infusión de KCl e insulina los primeros días, con lo cual la fiebre y el compromiso de conciencia mejoraron en 2 días, la kalemia en 5 días y el pH en 7 días. La hipertensión se manejó con nifedipina retard y la hiperglicemia finalmente

sólo con régimen. Antes del alta se midió cortisol matinal: 47,8 ug/dl y DHEA-Sulfato: 1,2 ug/dl.

Un mes después se le realizó un cortisol frenado con 1 mg de dexametasona nocturna: 45,2 ug/dl (sin frenación). Luego una prueba de frenación con 8 mg de dexametasona nocturna: cortisol basal: 24,3 ug/dl y cortisol post dexametasona: 39,5 ug/dl. Ante la falta de frenación se realizó una TAC de abdomen que mostró sólo una posible hiperplasia suprarrenal bilateral. Luego una TAC selar fue normal. Por lo anterior se realizó estudio de ACTH en cateterismo de senos petrosos (ACTH: pg/ml):

Seno petroso derecho: 97,8; seno petroso izquierdo: 95,6; vena periférica simultánea: 62,4; relación senos petrosos/v. Periférica: 1,55; vena cava superior: 98,9 y vena cava inferior: 94,9. Este estudio no mostró gradientes entre ambos lados de la hipófisis ni entre esta glándula y la periferia, por lo que se descartó el origen hipofisiario del Cushing. La TAC de abdomen y los valores de ACTH descartaron el origen suprarrenal. Dado lo anterior y la coexistencia de un hiper cortisolismo con una hipokalemia extrema, se planteó la posibilidad de un síndrome de Cushing ectópico oculto, probablemente causado por un carcinoide pulmonar, que no pudo ser comprobado por una TAC de tórax.

Seis meses después de su primer ingreso, fue sometida a una suprarreñectomía bilateral con éxito. La biopsia demostró una hiperplasia suprarrenal difusa. La evolución post operatoria fue muy buena, quedando inicialmente con 30 mg/diarios de cortisol por vía oral. Un cortisol plasmático matinal tomado 10 días después de la cirugía fue 3,5 ug/dl. Posteriormente la paciente ha evolucionado muy bien y se ha mantenido con glicemias y kalemias completamente normales, y su hipertensión arterial ha sido controlada con enalapril 5 mg/día. Se controla anualmente hasta la fecha, sigue en excelentes condiciones y no ha presentado evidencias clínicas de recaída del síndrome de Cushing ni tampoco hiperpigmentación cutánea.

La dosis de cortisol se ha reducido progresivamente hasta suspenderlo en el último control. No se ha realizado últimamente una TAC de tórax porque se intentará practicar un cintígrama con octreótido marcado.

La evolución de sus cortisoles plasmáticos matinales ha sido la siguiente: 1 año post op: 3,1 ug/dl, 2 años post op: 7,3 ug/dl, 3 años post op: 7,0 ug/dl, 7 años post op: 11,1 ug/dl y 8 años post op (último control): 13,0 ug/dl; simultáneamente se midió ACTH: 350 pg/ml (Lab. Clínica Mayo, USA).

Comentario del caso: El aspecto clínico de la paciente junto a un cortisol matinal alto y la ausencia de frenación del cortisol con dosis bajas de dexametasona (1 mg), con un valor muy elevado de cortisol post dexametasona (45,2 ud/dl), nos confirmaban que estábamos frente a un SC.

La particularidad de este caso era la presencia de una alcalosis metabólica con una hipokalemia severa, hecho muy poco frecuente en la enfermedad de Cushing. La falta de frenación con la dosis alta de dexametasona (8 mg), sugería inicialmente un SC de origen suprarrenal, lo que fue descartado completamente por la TAC suprarrenal y por los valores elevados de ACTH durante el estudio de senos petrosos; también podía sugerir un SC por un tumor ectópico productor de ACTH de curso agudo, lo que se descartó por la inexistencia de un tumor y la evolución crónica y estable del SC.

La TAC hipofisiaria normal no eliminaba la posibilidad de una enfermedad de Cushing, dado que los adenomas productores de ACTH pueden ser muy pequeños (< 4 mms) y no ser detectados por este estudio. El único modo de descartar el origen hipofisiario del SC en esta paciente, era a través de una medición de ACTH en senos petrosos; la ausencia de gradiente de ACTH entre los senos petrosos y la periferia, eliminó a la hipófisis como origen del SC.

Debido a los resultados de las pruebas anteriores y a la presencia de hipokalemia severa en nuestro caso, se planteó que la paciente tenía un SC por un tumor ectópico

productor de ACTH de curso crónico, probablemente causado por un carcinoides pulmonar (que no fue confirmado) y luego fue sometida a una suprarrenalectomía bilateral con éxito.

La evolución post quirúrgica ascendente del cortisol matinal, medido anualmente, permite suponer que quedó un remanente suprarrenal y que éste creció progresivamente. El altísimo valor de ACTH (350 pg/ml) en su último control, en presencia de un cortisol matinal normal, sugiere fuertemente que la fuente original ectópica de ACTH se mantiene, por lo que se debería buscar a través de un estudio isotópico con octreótido marcado.

Causas del Síndrome de Cushing¹ (Tabla 1)

Los SC dependientes de ACTH se distinguen porque presentan un hipercortisolismo con ACTH en plasma normal o elevada (no suprimida); las glándulas suprarrenales presentan una hiperplasia bilateral difusa, a veces nodular.

La enfermedad de Cushing es la causa más común de todos los SC y este nombre se reserva para el hipercortisolismo debido a una hipersecreción de ACTH por un tumor hipofisiario, que generalmente es un microadenoma (<1 cm), y que es habitualmente difícil de encontrar con estudios radiológicos. Estos tumores secretan ACTH en forma pulsátil, pero a diferencia de la glándula normal, pierden el patrón de secreción diurna con caída vespertina. El adenoma productor de ACTH usualmente tiene una respuesta aumentada a CRH y una resistencia parcial al efecto supresor normal de los glucocorticoides.

El tumor ectópico productor de ACTH de curso agudo es el SC menos diagnosticado, dado que ocurre en pacientes con un cáncer rápidamente progresivo y su causa más común es el cáncer pulmonar de células pequeñas. El cuadro clínico de estos pacientes está asociado al tumor de origen y sólo presentan pequeños elementos de hipercortisolismo, como hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa o hipokalemia.

El síndrome de ACTH ectópico de curso lento, es claramente menos frecuente que el anterior y debido a su curso crónico, es clínicamente indistinguible de la enfermedad de Cushing. Generalmente se deben a pequeños carcinoides broncogénicos, pero también puede asociarse a un carcinoides pancreático, carcinoma medular del tiroides, feocromocitoma u otros tumores neuroendocrinos. En este síndrome, las pruebas de frenación con glucocorticoides pueden dar resultados parecidos a los de la enfermedad de Cushing.

El tumor ectópico productor de CRH es extremadamente raro y a veces puede secretar también ACTH; su causa más común es el carcinoides bronquial.

La característica básica de los SC independientes de ACTH, es la existencia de hipercortisolismo en presencia de ACTH en plasma suprimida (<10 pg/ml), estando su origen en la glándula suprarrenal. Las causas habituales son el adenoma o el carcinoma suprarrenal. Los adenomas son generalmente pequeños (hasta 3-4 cms), tienden a ser

Tabla 1
Causas de síndrome de Cushing

Dependientes de ACTH
Enfermedad de Cushing
Tumor ectópico productor de ACTH
Tumor ectópico productor de CRH
Independientes de ACTH
Adenoma suprarrenal
Cáncer suprarrenal
Displasia suprarrenal micronodular
Hiperplasia suprarrenal macronodular

eficientes en términos de secreción de cortisol y a no producir excesos de mineralocorticoides o de andrógenos. Los carcinomas son grandes y generalmente mayores de 6 cms y suelen ser ineficientes en la producción de cortisol, por lo que habitualmente se detecta el SC cuando el tumor ha alcanzado un gran tamaño. En el cáncer suprarrenal puede haber producción de otros esteroides, por lo que es común encontrar signos de virilización, feminización o de exceso de mineralocorticoides.

La displasia suprarrenal bilateral micronodular² es una enfermedad rara y se presenta en niños o en jóvenes. La glándula suprarrenal contiene numerosos nódulos < 3 mms, pigmentados, que secretan excesos de cortisol. La corteza suprarrenal entre los nódulos está atrófica. En esta displasia se han encontrado autoanticuerpos que estimulan el crecimiento de la corteza suprarrenal y la producción de esteroides. Existen casos esporádicos y familiares asociados a un trastorno autosómico dominante.

La hiperplasia suprarrenal bilateral macronodular se ha descrito en pacientes con una enfermedad de Cushing de larga evolución. Los nódulos suprarrenales en este cuadro crecen y se hacen autónomos e independientes de la ACTH³.

Recientemente se ha descrito una forma de SC extremadamente rara, que se caracteriza por la presencia de una hiperplasia suprarrenal bilateral macronodular, en la que hay una mayor producción de cortisol en respuesta a las comidas. En esta hiperplasia, la suprarrenal tiene receptores anormales para el polipéptido inhibitorio gástrico, cuya liberación postprandial estimula la secreción de cortisol⁴.

Clínica y Diagnóstico del Síndrome de Cushing^{5,6}

La hiperactividad corticosuprarrenal puede producir signos de exceso de glucocorticoides, de esteroides sexuales o de mineralocorticoides, pero por definición el SC es un cuadro clínico derivado de un exceso de glucocorticoides. Conceptualmente, el hiper cortisolismo implica una deprivación de sustratos para la función de las células, inducida por la acción antagonista de los glucocorticoides hacia las hormonas anabólicas, como por ejemplo la insulina. Como consecuencia de lo anterior, se evidencia una pérdida de hueso y masa muscular, un adelgazamiento de la piel y de la pared de los vasos, una pérdida de eficiencia del sistema inmune y una gluconeogénesis aumentada con mayor resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa.

Los pacientes con SC presentan aumento de peso asociado a un mayor apetito, una distribución de la grasa corporal centrípeta, acompañada de un aumento de la grasa facial con aspecto de cara de luna. A raíz de la pérdida muscular, presentan atrofia de las 4 extremidades y de los glúteos. En la piel se puede ver un adelgazamiento de ella, telangiectasias, equimosis, estrías de color rojo e hirsutismo si hay un hiperandrogenismo. Otros hechos comunes son hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, oligomenorrea o amenorrea en mujeres y disminución de la libido en varones. Los pacientes se quejan de gran fatigabilidad y de ánimo depresivo. El impacto óseo del SC se expresa en una osteoporosis en adultos o en un retardo de crecimiento en niños y adolescentes.

El diagnóstico de un SC requiere de un cuadro clínico compatible y de anormalidades bioquímicas que lo apoyen. Las anormalidades cardinales del SC son el aumento de la secreción de cortisol y la pérdida del patrón circadiano de secreción de este esteroide.

Dado que este diagnóstico se plantea con frecuencia en pacientes con obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus, y la mayoría de las veces no se trata de un SC, las pruebas bioquímicas son fundamentales para confirmar este cuadro. Lo mismo sucede en aquellos pacientes que tienen lo que se ha llamado un pseudo-Cushing, en el cual el enfermo tiene el aspecto físico de un SC, pero no tiene este síndrome realmente (ej: alcohólico crónico y obeso con depresión).

Las pruebas más útiles para certificar el SC son:

Cortisol libre urinario: la medición de la excreción urinaria de cortisol integra los valores plasmáticos de este esteroide durante las 24 horas. Representa al cortisol excretado por la orina sin metabolizar y su valor normal es hasta 100 ug en 24 hrs. El cortisol libre urinario está normal en sujetos obesos, puede estar normal o ligeramente elevado en el pseudo-Cushing y en el SC la mayoría de las veces elevado y sobre 250 ug/24 hrs. Valores entre 100 y 250 ug/24 hrs requieren confirmación con otras pruebas.

Ritmo de cortisol: el cortisol plasmático tiene un ritmo circadiano, con un valor máximo matinal y mínimo durante la noche e inferior al 50% del valor matinal. En el pseudo-Cushing el cortisol plasmático puede estar elevado, pero mantiene el ritmo circadiano. En el SC el cortisol plasmático está elevado y no hay ritmo, por lo que el valor de las 23 hrs tiene gran utilidad.

Pruebas de supresión con dexametasona en dosis bajas: normalmente la dexametasona suprime la secreción de la ACTH y del cortisol. La prueba estándar y más confiable para identificar pacientes con un SC, es la prueba de supresión con dexametasona durante 2 días con 0,5 mg c/6 hrs, midiendo los 17-OH-esteroides urinarios (metabolitos del cortisol) o el cortisol libre urinario, en condición basal y al segundo día de uso de la dexametasona. Valores durante la frenación de 17-OH-esteroides >2,5 mg/24 hrs y de cortisol libre urinario >20 ug/24 hrs, indican la presencia de un SC.

Existe también una prueba de supresión corta con dexametasona, en la cual se da 1 mg de este esteroide a las 23 hrs y en la mañana siguiente se mide el cortisol plasmático. Un valor > 5 ug/dl sugiere fuertemente un SC. En esta prueba los falsos negativos son raros, pero si existen falsos positivos, por ejemplo durante el uso de estrógenos aumenta el cortisol, a raíz de un aumento de la globulina transportadora de corticoides o en aquellos pacientes que toman anticonvulsivantes (degradan la dexametasona), podemos ver valores de cortisol en plasma post supresión >5 ug/dl.

Diagnóstico Diferencial del Síndrome de Cushing⁷ (Figura 1)

El diagnóstico diferencial del SC no es fácil, dado que no existen pruebas con una especificidad de un 100%. El diagnóstico se basa fundamentalmente en pruebas bioquímicas y no en métodos localizatorios de tipo radiológico.

El primer paso es intentar separar a los SC en aquellos dependientes o independientes de ACTH. Este paso se logra a través de la medición de ACTH en plasma.

ACTH en plasma: esta determinación simplifica el estudio, dado que si esta hormona está suprimida (<10 pg/ml), el SC es independiente de ACTH, es decir de origen suprarrenal. La TAC o la resonancia nuclear magnética permitirán en esos pacientes certificar si la causa es o no tumoral.

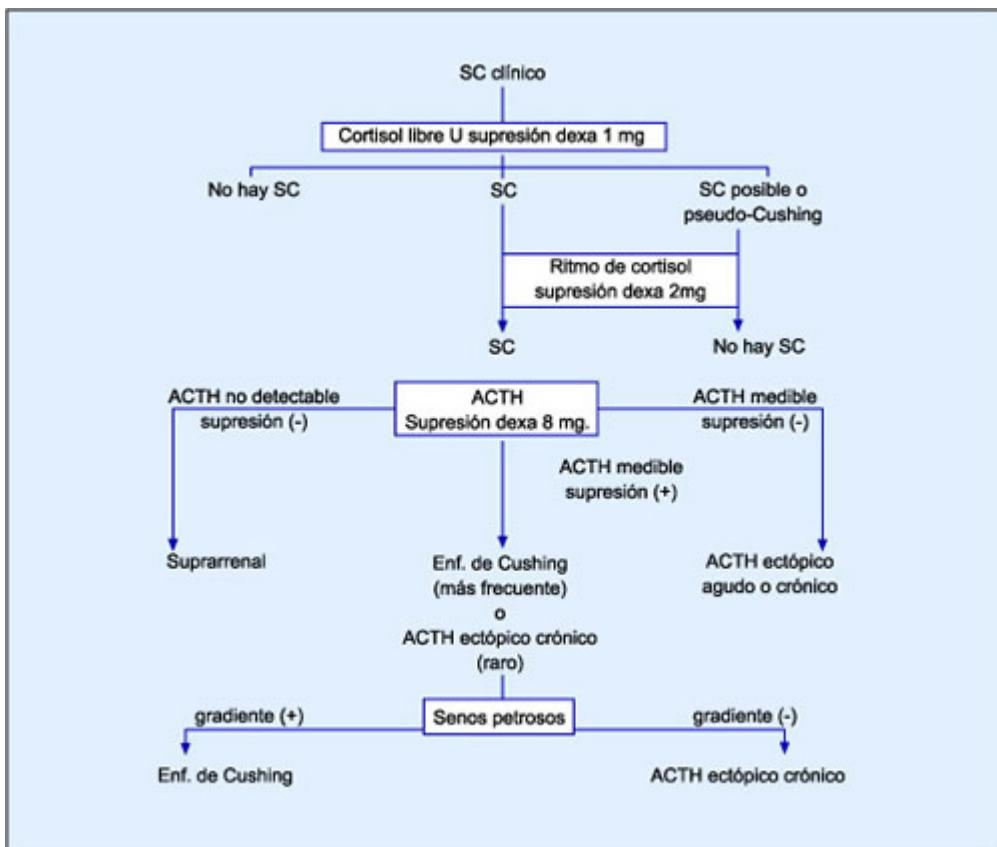


Figura 1. Esquema diagnóstico del Síndrome de Cushing

Si el valor de ACTH es >20 pg/ml, estamos en presencia de un SC dependiente de ACTH; los valores intermedios (10 a 20 pg/ml), en general apuntan en el mismo sentido. En la enfermedad de Cushing la ACTH puede estar normal o moderadamente elevada (>20 pg/ml), en el síndrome de ACTH ectópico agudo está muy elevada (>250 pg/ml) y en el ectópico crónico, aumentada pero con una gran dispersión.

Prueba de supresión con dexametasona en dosis altas: la prueba estándar se realiza dando dexametasona 2 mg c/6 hrs durante 2 días, comparando el cortisol libre urinario y los 17-OH-esteroides urinarios basales y los obtenidos durante el segundo día de la dexametasona. Los pacientes con enfermedad de Cushing muestran una caída mayor del 50% del cortisol libre urinario y de los 17-OH-esteroides, dado que la resistencia del tumor hipofisiario a los glucocorticoides es parcial. Los pacientes con otras causas de SC (ectópicos o suprarrenales), presentan una resistencia a la dexametasona y no muestran la caída observada en la enfermedad de Cushing. Esta prueba tiene gran utilidad pero no es 100% específica, debido a que un 10-15% de sujetos con enfermedad de Cushing no exhiben una supresión significativa, y a que un 60% de los pacientes con un síndrome de ACTH ectópico de curso lento pueden presentar una supresión como la que se ve en la enfermedad de Cushing.

También se ha realizado la prueba de dosis alta de dexametasona, administrando 8 mg de este corticoide a las 23 hrs, midiendo cortisol en plasma antes y en la mañana siguiente al uso de la dexametasona. El criterio para clasificar a los pacientes es el mismo; eso implica que si el cortisol post dexametasona cae más de un 50%, estamos en presencia de una enfermedad de Cushing. La especificidad de la prueba corta es similar a la de la prueba estándar.

Medición de ACTH en senos petrosos: si después de las pruebas anteriores persiste la duda sobre el origen del SC, esta técnica es ideal para localizar el sitio de hiperproducción de ACTH. Permite medir la ACTH en la sangre que drena la hipófisis en

los senos petrosos y comparar su concentración con la de la sangre periférica. Si el origen es hipofisiario, la gradiente entre los senos petrosos y la periferia es igual o mayor de 2 y si se midiera después de 3-5 minutos de una inyección de CRH, debería ser igual o mayor de 3. Esta técnica tiene el beneficio adicional de lateralizar la hipersecreción de ACTH, si la gradiente entre uno y otro lado es superior a 1,5; lo que tiene gran valor en aquellos casos en los cuales no se encuentra un tumor y debe realizarse una hemihipofisectomía.

Si las pruebas apoyan el diagnóstico de enfermedad de Cushing, se debe realizar una exploración quirúrgica de la hipófisis por vía transesfenoidal, buscando un microadenoma. La resonancia nuclear magnética de la silla turca sólo es positiva en la mitad de los pacientes.

Si en el estudio de senos petrosos no hay una gradiente entre la hipófisis y la periferia, y se ha descartado previamente el origen suprarrenal, se debe proceder a la realización de estudios radiológicos en el tórax, dado que ahí se encuentran la mayoría de los carcinoides productores de ACTH. La cintigrafía con octreótido marcado con isótopos puede ayudar a localizar estos tumores, habitualmente muy pequeños¹⁰.

Síndrome de Cushing Ectópico Crónico¹¹

La paciente presentada tenía un SC crónico y dependiente de ACTH, posiblemente causado por un carcinoide broncogénico (más común). El estudio de senos petrosos apoyaba este origen, al igual que el valor de ACTH (350 pg/ml), medido 8 años después de la suprarreñalectomía y en presencia de un valor normal de cortisol (originado por el crecimiento de un remanente suprarrenal). Este valor de ACTH sugiere la mantención de su fuente ectópica. Apoya también esta causa del SC, la severa hipokalemia que tuvo esta paciente. Según Leinung y cols¹², la hipokalemia aparece en aproximadamente el 70% de estos casos; en cambio se ve en menos del 10% de los pacientes con enfermedad de Cushing.

Si se deja de lado la hipokalemia, debemos recordar que el cuadro clínico de estos pacientes es indistinguible de aquel de la enfermedad de Cushing, incluso se ha señalado que en el Cushing ectópico crónico las respuestas a las pruebas de supresión con dexa-metasona son similares a las de la enfermedad de Cushing, en aproximadamente el 60% de los casos¹². De modo que la única manera efectiva de avanzar en el diagnóstico diferencial, es el cateterismo de los senos petrosos.

La causa más común de un SC ectópico crónico es el carcinoide broncogénico, generalmente muy pequeño y oculto en algunos casos¹³, de modo que no siempre los métodos radiológicos encuentran el tumor y debe intentarse su localización a través de la cintigrafía con octreótido marcado, dado que estos tumores pueden tener receptores para somatostatina¹⁰.

Los carcinoides broncogénicos son usualmente deficientes en la enzima necesaria para producir serotonina (L-aminoácido decarboxilasa), por lo que no es frecuente que tengan aumento de su metabolito urinario, el ácido 5-OH indolacético y pueden no presentar el rubor clásico de ese síndrome (como esta paciente).

La causa de la hipokalemia en el SC ectópico crónico no es clara, aunque si se sabe que se produce por una alteración de la actividad de la enzima renal 11 beta hidroxiesteroido dehidrogenasa, encargada de la conversión de cortisol a cortisona en ese órgano. Esta conversión es necesaria para mantener la selectividad del receptor mineralocorticoideo para la aldosterona. Si este mecanismo no opera, se produce una saturación de este receptor por el cortisol, que tiene también efecto mineralocorticoideo, induciendo una retención de sodio y excreción renal de potasio. Se ha postulado en el SC ectópico crónico, que la enzima es superada por el exceso de cortisol o que pudiera haber una falla en la actividad de ella¹⁴.

En resumen, se presenta una paciente con una forma poco común de hipercortisolismo,

el llamado SC ectópico de curso crónico, se discuten los estudios más utilizados para el reconocimiento del SC y para el diagnóstico diferencial de éste, y se hace énfasis en las principales características que distinguen al SC ectópico crónico de la enfermedad de Cushing.

Bibliografía

1. Orth DN. *Cushing's syndrome*. *N Engl J Med* 1995; 332: 791- 803.
2. Travis WD, Tsokos M, Doppman JL et al. *Primary pigmented nodular adrenocortical disease*. *Am J Surg Path* 1989; 13: 921- 930.
3. Smals AG, Pieters GS, van Haelst UJ. *Macronodular adrenocortical hyperplasia in long standing Cushing's disease*. *J Clin Endocr Metab* 1984; 58: 25- 31.
4. Lacroix A, Bolte E, Tremblay J et al. *Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion - a new cause of Cushing's syndrome*. *N Engl J Med* 1992; 327: 974- 980.
5. Liddle GW. *Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome*. *J Clin Endocr Metab* 1960; 20: 1539- 1560.
6. Kaye TB, Crapo L. *The Cushing's syndrome: an update on diagnostic tests*. *Ann Intern Med* 1990; 112: 434- 444.
7. Flack MR, Oldfield EH, Cutler GB et al. *Urine free cortisol in the high dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of Cushing's syndrome*. *Ann Intern Med* 1992; 116: 211- 217.
8. Dichek HL, Numan LK, Oldfield EH et al. *A comparison of the standard high-dose dexamethasone suppression test and the overnight 8 mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of Cushing's syndrome*. *J Clin Endocr Metab* 1994; 78: 418- 422.
9. Oldfield EH, Doppman JL, Numan LK et al. *Petrosal sinus sampling with and with-out corticotropinreleasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome*. *N Engl J Med* 1991; 325: 897- 905.
10. Philipponneau M, Nocaudie M, Epelbaum J et al. *Somatostatin analogs for the localization and preoperative treatment of an adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoid tumor*. *J Clin Endocr Metab* 1994; 78: 20- 24.
11. Strott CA, Nugent CA, Tyler FH. *Cushing's syndrome caused by bronchial adenomas*. *Am J Med* 1968; 44: 97- 104.
12. Leinung MC, Young WF, Whitaker MD et al. *Diagnosis of corticotropin-producing bronchial carcinoid tumors causing Cu-shing's syndrome*. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1314-1321.
13. Mason AM, Ratcliffe JG, Buckle RM et al. *ACTH secretion by bronchial carcinoid tumors*. *Clin Endocrinol* 1972; 1: 3- 25.
14. Ulick S. *Editorial: cortisol as mineralocorticoid*. *J Clin Endocr Metab* 1996; 81: 1307- 1308.

