

Revisiones

DIAGNOSTIC METHODS IN ECTOPIC CUSHING'S SYNDROME

The differential diagnosis of adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-dependent Cushing's syndrome, that is, the distinction between pituitary adenomas and ectopic ACTH-secreting tumors, can be difficult. The diagnostic tools in this setting are the high-dose dexamethasone suppression test, the metyrapone test, the corticotropin-releasing hormone stimulation test (with or without desmopressin), determination of levels of other hormones or tumoral markers, imaging techniques, and inferior bilateral petrosal sinus sampling. However, the sensitivity and specificity of all these tests are suboptimal, and a combination of two or more tests is the best diagnostic approach.

Once the ectopic origin of ACTH secretion has been confirmed, the tumor must be located. The most common tumors leading to ectopic ACTH secretion are carcinoid tumors, small-cell lung carcinomas, neuroendocrine tumors, medullary thyroid cancer, and pheochromocytomas. Among imaging techniques, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are widely used and provide the best results.

Functional imaging techniques (somatostatin receptor scintigraphy and positron emission tomography) can locate the tumor causing Cushing's syndrome in patients with negative CT and MRI scans. Even after all these techniques, as well as other less frequent and useful procedures have been used, the tumor remains occult in 15-20% of patients. Some of these tumors become clinically evident during long-term follow-up and thus the percentage of occult tumors decreases with time.

Key words: Cushing's syndrome. Ectopic ACTH syndrome. Ectopic hormones.

Metodología diagnóstica en la identificación del Cushing ectópico

CRISTINA LAMAS OLIVEIRA, JOSÉ JOAQUÍN ALFARO MARTÍNEZ, PEDRO PINÉS CORRALES, SILVIA AZNAR RODRÍGUEZ Y ANTONIO HERNÁNDEZ LÓPEZ

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Albacete. Albacete. España.

La distinción entre las distintas formas de síndrome de Cushing dependiente de corticotropina (ACTH), es decir, los adenomas hipofisarios y los tumores ectópicos, puede resultar difícil en determinados casos. Las pruebas diagnósticas que nos orientan en esa situación son la supresión con dosis altas de dexametasona, la respuesta a metopirona, al estímulo con corticoliberina (CRH) o desmopresina, la determinación de otras hormonas o marcadores tumorales, las pruebas de imagen y el cateterismo de senos petrosos inferiores, pero todas ellas ofrecen sensibilidades y especificidades subóptimas, por lo que solemos recurrir a la combinación de varias pruebas. Una vez confirmado el origen ectópico de la secreción de ACTH, debemos localizar el tumor que la origina. Para ello hay que conocer los tipos tumorales implicados con mayor frecuencia en el síndrome de secreción ectópica de ACTH/CRH (carcinoides, carcinomas pulmonares de células pequeñas, tumores neuroendocrinos, carcinomas medulares de tiroides, feocromocitomas y otros) y utilizar las distintas técnicas de imagen disponibles. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son las más utilizadas y las de mayor rentabilidad diagnóstica. Las pruebas de imagen "funcionales", la gammagrafía con octreotida y la tomografía por emisión de positrones, pueden ofrecer resultados positivos cuando la TC y la RM no encuentran la lesión que causa el síndrome. Aun después de emplear todas estas técnicas, y otras menos habituales por resultar menos rentables, queda un 15-20% de pacientes con tumores no localizados. Su seguimiento a largo plazo hace que algunos tumores pasen a ser clínicamente evidentes y que el porcentaje de tumores ocultos vaya reduciéndose a medida que pasan los años.

Palabras clave: Síndrome de Cushing. Síndrome de ACTH ectópica. Hormonas ectópicas.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico del síndrome de Cushing sigue siendo un reto para el médico, tanto en la fase inicial, cuando se pretende confirmar la presencia de hipercortisolismo autónomo, que no será comentado en este trabajo, como en la fase de diagnóstico diferencial entre las distintas causas del síndrome. Se exponen a continuación las herra-

Correspondencia: Dra. C. Lamas Oliveira.
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Albacete.
Hermanos Falcó, 37. 02006 Albacete. España.
Correo electrónico: lamas@mixmail.com

Manuscrito recibido el 7-2-2007 y aceptado para su publicación el 23-4-2007.

mientas diagnósticas para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de corticotropina (ACTH), así como las pruebas complementarias que nos ayudan a localizar la fuente ectópica de secreción de ACTH.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DE CUSHING DEPENDIENTE DE ACTH

Cuando abordamos un caso de síndrome de Cushing dependiente de ACTH, debemos tener presente que en un 85% de los casos el origen de la enfermedad es un adenoma hipofisario productor de ACTH y sólo en el 15% restante, un tumor con producción ectópica de ACTH (o excepcionalmente de corticoliberina [CRH]) (fig. 1). Las pruebas no invasivas que utilizamos para el diagnóstico diferencial tienen sensibilidades y especificidades subóptimas, por lo que a la hora de interpretarlas nos encontramos con que la probabilidad de que el paciente con un determinado resultado tenga una enfermedad de Cushing es de alrededor del 85%, es decir, la misma que antes de realizar la prueba. Frente a esta realidad, se han propuesto distintas alternativas, sin que se haya alcanzado un consenso: desde los que recomiendan realizar sistemáticamente cateterismo de senos petrosos inferiores a todos los casos de Cushing dependiente de ACTH^{1,2} a los que creen que puede evitarse cuando los resultados de varias pruebas concuerdan y orientan hacia una determinada fuente de secreción de ACTH³.

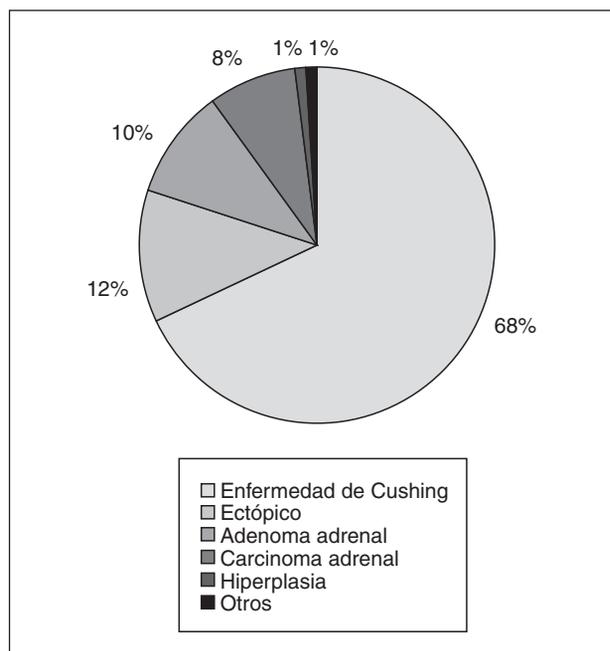


Fig. 1. Distribución de frecuencias de las distintas causas de síndrome de Cushing endógeno.

Presentación clínica

Con frecuencia los pacientes con secreción ectópica de ACTH presentan una progresión rápida, un tiempo de evolución corto, pocos cambios en el morfotipo y predominio de otros síntomas y signos, como debilidad muscular, atrofia y pigmentación cutáneas (relacionada con cifras muy elevadas de ACTH), hipopotasemia y osteoporosis. En algunas series se ha concedido una gran importancia a la hipopotasemia en el diagnóstico diferencial, ya que está presente hasta en un 70-74% de los Cushing ectópicos, pero lo cierto es que la hipopotasemia aparece siempre que las concentraciones de ACTH y cortisol son muy elevadas, por lo que depende más de la gravedad del hipercortisolismo que de su causa⁴.

Esta presentación clínica supuestamente característica del Cushing ectópico es muy habitual en los carcinomas pulmonares de células pequeñas y en otros tumores malignos, pero no en los tumores carcinoides, que suelen tener un curso clínico más lento. Esta dicotomía se repite a la hora de interpretar los valores de ACTH y cortisol y las pruebas dinámicas, ya que la secreción de ACTH suele ser muy elevada y completamente autónoma en los carcinomas pulmonares de células pequeñas y en otros tumores malignos, mientras que el comportamiento de los tumores carcinoides remeda, en muchos aspectos, al de los adenomas hipofisarios. Así pues, la forma de presentación nos ayuda poco en el dilema diagnóstico más difícil: la distinción entre tumores hipofisarios y tumores ectópicos ocultos secretores de ACTH.

Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona

Sigue siendo la prueba más utilizada en la fase de diagnóstico diferencial. Se basa en que los adenomas hipofisarios conservan cierta capacidad de inhibición en respuesta a dosis elevadas de glucocorticoides, a diferencia de los tumores ectópicos, cuya secreción suele ser completamente autónoma. Su principal limitación no es la necesidad de ingreso hospitalario o los escasos pacientes con alteraciones en el metabolismo de la dexametasona, sino la existencia de pacientes con tumores hipofisarios que no responden y de tumores ectópicos, sobre todo carcinoides, que responden como si fueran hipofisarios, de tal manera que, aun entre los pacientes que no muestran supresión tras dosis altas de dexametasona, más de la mitad tendrán un origen hipofisario. En tres series recientemente publicadas de pacientes con tumores ectópicos, los pacientes sin supresión eran el 86, el 91 y el 75%, respectivamente, utilizando el criterio clásico de respuesta de supresión del cortisol superior al 50%⁵⁻⁷. Una supresión del cortisol libre urinario mayor del 90% excluye con bastante seguridad la posibilidad de un tumor ectópico⁸, pero nunca podremos alcanzar una seguridad del 100%⁹.

Prueba de estimulación con corticoliberina

La base fisiopatológica de la prueba es que la administración de CRH causa un aumento en la secreción de ACTH y cortisol por los adenomas hipofisarios, mientras que no suele modificarla en los casos de secreción ectópica¹⁰⁻¹³. Los puntos de corte propuestos son un incremento superior a un 35-50% para la ACTH y superior al 20% para el cortisol. Pocos carcinoides alcanzan ese grado de estimulación, y es muy raro que además se supriman tras dexametasona, de tal manera que la combinación de la prueba de CRH con la prueba de dexametasona a dosis elevadas proporciona la mayor fiabilidad diagnóstica que se puede conseguir con métodos no invasivos.

En este momento no se comercializa CRH en España, pero esto no debe hacer que concedamos menos interés a la prueba.

Pruebas de metopirona y de desmopresina

La respuesta normal a la inhibición de la síntesis de glucocorticoides ejercida por la metopirona es un aumento de la liberación de ACTH y de los precursores del cortisol anteriores a la 11 β -hidroxilasa. Esto mismo ocurre en la enfermedad de Cushing y no en la secreción ectópica de ACTH, aunque, como ocurría con la prueba de dexametasona, las excepciones no son raras. Su sensibilidad y especificidad son similares a las de la prueba de dexametasona, y la combinación de ambas consigue mejores resultados que cada una de ellas por separado^{14,15}. Aun así, las publicaciones recientes demuestran que se está utilizando poco.

Algunos grupos han encontrado falta de respuesta a la desmopresina en tumores ectópicos productores de ACTH, en contraposición a la estimulación que ejerce en los adenomas hipofisarios mediada por sus receptores de vasopresina V3. Otros estudios muestran que los valores de cortisol y ACTH de ambos grupos se solapan notablemente, ya que muchos tumores ectópicos también expresan receptores V2 y V3^{7,15-18}.

La fiabilidad diagnóstica de estas dos pruebas no es superior a la de dosis altas de dexametasona, y no se emplean habitualmente, pero pueden apoyar la conclusión diagnóstica cuando los resultados son coincidentes.

Secreción simultánea de otras hormonas por el tumor

Entre el 50 y el 70% de los tumores ectópicos que producen ACTH son capaces de liberar otras sustancias^{5,6,15}. Las más frecuentes son el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), la calcitonina y la gastrina, pero también se han encontrado concentraciones elevadas de glucagón, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), polipéptido pancreático (PP), catecolaminas y metanefrinas, β -HCG, alfafetoproteína, CEA, somatoliberina o CRH en algunos casos. Su presencia indica origen tumoral ectópico de la secreción de ACTH, pero un valor normal no nos aporta información. Aun-

que no hay ningún protocolo de consenso, parece razonable hacer determinaciones de 5-HIAA urinario, y calcitonina y gastrina plasmáticas en el estudio de los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH de causa no aclarada, y sólo ante sospechas diagnósticas concretas solicitar la determinación de otros marcadores.

Resonancia magnética hipofisaria

El hallazgo de un adenoma en la hipófisis en las imágenes de resonancia magnética (RM) puede confirmar el origen hipofisario del síndrome de Cushing cuando las pruebas dinámicas también orienten en esa dirección, pero no debemos perder de vista que alrededor de un 10% de la población sana (y supuestamente los portadores de tumores ectópicos secretores de ACTH) tiene un incidentaloma hipofisario, ni tampoco que sólo alrededor de un 60% de los pacientes con enfermedad de Cushing tienen un adenoma visible en la RM. Un consenso de 2003 sobre el diagnóstico del síndrome de Cushing propone que se considere suficientemente probado el origen hipofisario de un Cushing dependiente de ACTH cuando se identifique un adenoma > 6 mm en la RM y se haya comprobado que hay respuesta tanto a CRH como a dosis altas de dexametasona³. En todos los demás casos estima necesario el cateterismo de senos petrosos inferiores para un correcto enfoque diagnóstico.

Cateterismo de senos petrosos inferiores

La colocación de sendos catéteres en los senos petrosos inferiores es técnicamente difícil y se asocia a un riesgo no despreciable de trombosis y daño neurológico, pero el análisis de las concentraciones de ACTH en ellos, que recogen el drenaje venoso de la hipófisis, y su comparación con la concentración en sangre periférica proporcionan una información muy valiosa. Un gradiente de ACTH central/periférica > 2 en situación basal y > 3 tras estimular con CRH excluye la posibilidad de un tumor ectópico con una seguridad cercana al 100%^{15,19}. Lo contrario no es cierto: la ausencia de gradiente no asegura el origen extrahipofisario de la ACTH, ya que un 3-4% de los casos de enfermedad de Cushing no muestran gradiente (falsos negativos)^{20,21}. Expresado de otro modo, una ausencia de gradiente en el cateterismo reflejará secreción ectópica de ACTH en el 85% de los casos.

Un trabajo reciente, que resume la experiencia de un centro a lo largo de 16 años (185 cateterismos) haciendo hincapié en los fallos diagnósticos, muestra resultados más desalentadores²². Teniendo en cuenta únicamente los casos con cateterismo óptimo, es decir, con los catéteres bien posicionados y con administración de CRH, y con diagnóstico confirmado (demostración histológica o curación tras la cirugía), encontraron 2 tumores ectópicos entre los 72 casos con gradiente (valor predictivo positivo, 97,2%) y 9 tumores hipofisarios entre los 11 casos sin gradiente

(valor predictivo negativo, 18,2%). La explicación de este peor valor predictivo negativo podría ser que otros trabajos lo calculan catalogando a los pacientes sin gradiente y sin tumor confirmado como tumores ectópicos no localizados, y probablemente alguno sea de origen hipofisario.

LOCALIZACIÓN DE UN TUMOR ECTÓPICO PRODUCTOR DE ACTH O CRH

En algunos casos la presentación clínica de un tumor secretor de ACTH ectópica hace que este resulte evidente en el momento del diagnóstico. Sin embargo, en muchas ocasiones la presentación clínica es la de un síndrome de Cushing clásico, sin otros síntomas que nos orienten. Resulta útil entonces conocer los tumores habitualmente implicados y sus frecuencias de aparición relativas. La tabla 1 muestra la distribución porcentual de los tumores que causan síndrome de ACTH ectópica en diferentes series de pacientes publicadas en los últimos años. La distribución era bastante diferente en series más antiguas, con gran presencia de carcinomas pulmonares de células pequeñas y un porcentaje significativo de otros tumores malignos²³. Conviene tener presente que en más de la mitad de los casos el tumor se localiza en el tórax (carcinoides bronquiales y tímicos, carcinomas pulmonares de células pequeñas, etc.), por lo que nuestra búsqueda será especialmente activa en esa cavidad.

Tomografía computarizada y resonancia magnética

La tomografía computarizada (TC) es sin duda la mejor prueba de imagen en este contexto: las máquinas actuales (TC helicoidal), rápidas y que permiten cortes finos, localizan la práctica totalidad de los carcinomas pulmonares de células pequeñas, los tumores tímicos y una buena parte de los carcinoides bronquiales en el tórax; en el abdomen pueden localizar tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales, cuando el tamaño lo permite, y feocromocitomas. La RM tiene un valor similar, pero puede resultar especialmente útil para una mejor definición de casos dudosos

de carcinoides bronquiales²⁴ o feocromocitomas. Por lo tanto, la TC helicoidal y la RM constituyen la referencia con la que comparar otras técnicas, y deben ser el primer paso en la localización de un tumor secretor de ACTH ectópica¹⁹.

Gammagrafía con octreotida marcada (octreoscan)

La utilización de esta técnica en la búsqueda de tumores productores de ACTH se basa en la capacidad de algunos de ellos de expresar receptores de somatostatina. Esto es frecuente en carcinomas pulmonares de células pequeñas, carcinoides, carcinomas medulares de tiroides y tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Los porcentajes de pacientes con síndrome de ACTH ectópica en que el *octreoscan* identifica el tumor causal oscilan entre el 33 y el 49%^{6,25}. Aunque esta técnica ha sido criticada porque, en varias publicaciones, casi todos los tumores que localizaba también eran visibles mediante técnicas de imagen convencionales, lo cierto es que en la práctica clínica ayuda a centrar la atención del radiólogo en la zona de captación y a identificar lesiones no descritas inicialmente^{6,25,26}.

Es importante utilizar la técnica de tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT), que muestra cortes transversales y es más sensible que las imágenes anteroposteriores, sobre todo en el abdomen superior, donde la captación fisiológica del hígado, el bazo y los riñones puede enmascarar pequeños focos de captación patológica.

Cuando el resultado de la prueba es negativo, se discute su utilidad en el seguimiento del paciente sin tumor localizado. La repetición periódica de la prueba tras un resultado inicial negativo no objetivó ningún cambio en dos estudios^{25,26}, pero sí localizó nuevas lesiones en otro²⁷. Además, las captaciones dudosas pueden adquirir más relevancia si persisten al repetir la prueba⁶. El rastreo con dosis mayores de las habituales (18 mCi en lugar de 6 mCi) resultó positivo en un estudio en 1 de 9 pacientes con resultado negativo a dosis bajas²⁸, por lo que podría plantearse en pacientes en los que, tras un rastreo con dosis bajas y otras pruebas de imagen, siga sin ponerse de manifiesto el tumor.

TABLA 1. Tipos tumorales que originan la secreción ectópica de corticotropina en distintas series de pacientes publicadas recientemente

	Aniszewski et al ³⁴ (2001)	Ilias et al ⁶ (2005)	Isidori et al ⁵ (2006)	Salgado et al ⁷ (2006)
n	106	90	40	25
Carcinoide bronquial (%)	25	40	30	40
Carcinoide tímico (%)	5	5,5	5	16
Otros carcinoides (%)	0,9	2,2	—	—
Tumores neuroendocrinos (%)	23	21,1	17,5	12
Carcinoma de células pequeñas (%)	11	3,3	22,5	—
Feocromocitoma (%)	3	5,5	2,5	20
Carcinoma medular de tiroides (%)	8	2,2	7,5	—
Otros (%)	8	1,1	2,5	4
Tumores no localizados (%)	16	18,9	12,5	8

Los tumores neuroendocrinos incluyen tumores gastroenteropancreáticos y tumores neuroendocrinos diseminados.

Las limitaciones de la técnica incluyen los falsos positivos, originados por otros tumores benignos y malignos, lesiones inflamatorias agudas o crónicas, fibrosis por radiación, etc., y los falsos negativos, que se atribuyen teóricamente a tumores de pequeño tamaño (< 1 cm) o que expresan principalmente otros receptores de somatostatina distintos de sst2 y sst5, que son por los que tiene afinidad la octreotida (y la pentetreotida)²⁵ o a la inhibición de la expresión de receptores de somatostatina por la gran cantidad de corticoides circulantes.

Aun así, no es difícil enumerar algunos motivos por los que seguir utilizando esta técnica. La existencia de casos en que se ha conseguido la localización del tumor y su curación gracias a los hallazgos del *octreoscan*, y de casos en que ha permitido la detección de metástasis, cuya evidencia ha modificado la actitud terapéutica, justifican su uso aunque no sean muy numerosos. Además, un rastreo positivo indica la presencia de receptores de somatostatina en el tejido tumoral, y esa información puede ser útil durante una intervención (localización de tumores no visibles en técnicas de imagen convencionales pero que capta el *octreoscan*, o detección de restos tumorales tras la resección, gracias a la inyección prequirúrgica del isótopo y la medición intraoperatoria de la radiactividad emitida), o para predecir la respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina²⁶ o con isótopos unidos a análogos de somatostatina (radioterapia dirigida, todavía en fase experimental)²⁹.

Tomografía por emisión de positrones

En los últimos años, la tomografía por emisión de positrones (PET) ha pasado a ser una herramienta útil en oncología, para el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento de numerosas neoplasias. Se basa en la utilización de [¹⁸F]-fluorodesoxiglucosa, un análogo de la glucosa que penetra en las células metabólicamente más activas como si fuera glucosa, pero que queda atrapada en el interior celular sin que se pueda metabolizar y cuya radiactividad se puede detectar. Estudios recientes han intentado establecer si esta técnica podría tener utilidad a la hora de localizar tumores ocultos secretores de ACTH.

La única serie de pacientes en que se ha evaluado de forma sistemática qué proporción de tumores pueden ser localizados mediante esta técnica encontró focos de captación que correspondían al tumor secretor de ACTH en 6 de 17 casos, y todos ellos eran visibles también mediante TC o RM²⁸; sin embargo, también se han publicado casos concretos en que ha sido de gran utilidad identificando tumores previamente ocultos o sus metástasis³⁰⁻³². Es posible que tumores con una baja tasa de crecimiento y poca actividad metabólica no capten la [¹⁸F]-fluorodesoxiglucosa. De hecho, en la serie de Pacak et al²⁸, los pacientes con resultado positivo tenían en general tumores más agresivos (tumores gastroenteropancreáticos, estesonuroblastoma

y carcinoma pulmonar de células pequeñas), mientras que no se evidenció captación en ninguno de los carcinoides, tumores de crecimiento habitualmente lento. Para solventar este problema, hay autores que proponen el uso de marcadores diferentes de la fluorodesoxiglucosa, más propios del metabolismo de las células neuroendocrinas, como el [¹¹C]-5-hidroxitriptófano, la [¹¹C]-5-dihidroxifenilalanina (DOPA) o la [¹⁸F]-6-fluorodopamina. La PET con [¹¹C]-5-hidroxitriptófano localizó el tumor o sus metástasis en 36 de 38 pacientes con tumores de estirpe neuroendocrina, pero sólo 2 de ellos se asociaban a ACTH ectópica³³.

Esta técnica tampoco está libre de falsos positivos, que corresponden a infecciones, otros tumores, fracturas antiguas u otras lesiones²⁸.

Otras técnicas

Para la localización de algunos tumores pueden ser útiles otras técnicas, como la ecografía tiroidea (carcinoma medular de tiroides) o la ecoendoscopia pancreática (tumores endocrinos pancreáticos). Las concentraciones muy elevadas de alguno de los marcadores secretados simultáneamente por el tumor antes mencionados (calcitonina, gastrina, etc.) también pueden ser orientativas. Algunos grupos han realizado cateterismos “corporales totales” determinando la concentración de ACTH en distintos territorios venosos, aunque esta técnica no ofrece mayor rentabilidad que la combinación de otras pruebas no invasivas^{5,6}.

Aun después de emplear todas las técnicas de imagen previamente comentadas, queda un 15-20% de pacientes con tumores no localizados. Su seguimiento a largo plazo hace que algunos tumores pasen a ser clínicamente evidentes y que el porcentaje de tumores ocultos vaya reduciéndose a medida que pasan los años^{5,6,34}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, Raff H. Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:408-13.
2. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness vs. efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1780-5.
3. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5593-602.
4. Torpy Dj, Mullen N, Ilias I, Nieman LK. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;970:134-44.
5. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:371-7.

6. Ilias I, Torpy Dj, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Niemann LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years's experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4955-62.
7. Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MA, et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:725-33.
8. Flack Mr, Oldfield EH, Cutler GB Jr, Zweig MH, Malley JD, Chrousos GP, et al. Urine free cortisol in the high dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med.* 1992;116:211-7.
9. Loli P, Vignati F, Grossrubatscher E, Dalino P, Possa M, Zurleni F, et al. Management of occult adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoids: limits of endocrine testing and imaging techniques. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1029-35.
10. Nieman LK, Chrousos GP, Oldfield EH, Avgerinos PC, Cutler GB, Loriaux DL. The ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test and the dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med.* 1986;105:862-7.
11. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GB Jr. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1308-12.
12. Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, Termine A, Stura G, Bergui M, et al. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:718-24.
13. Invitti C, Pecori Giralardi F, De Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:440-8.
14. Avgerinos PC, Yanovski JA, Oldfield EH, Nieman LK, Cutler GB. The metyrapone and dexamethasone suppression tests for the differential diagnosis of the adrenocorticotropin-dependent Cushing syndrome: a comparison. *Ann Intern Med.* 1994;121:318-27.
15. Newell-Price J, Trainer PJ, Besser M, Grossman AB. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev.* 1998;19:647-72.
16. De Keyser Y, Rene P, Lenne F, Auzan C, Clauser E, Bertagna X. V3 vasopressin receptor and corticotropic phenotype in pituitary and nonpituitary tumors. *Horm Res.* 1997;47:259-62.
17. Tsagarakis S, Tsigos C, Vasiliou V, Tsiotra P, Kaskarelis J, Sotiropoulou C, et al. The desmopressin and combined CRH-desmopressin tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in tumors with ectopic ACTH secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1646-53.
18. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006;367:1605-17.
19. Findling JW, Raff H. Clinical review: Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3746-53.
20. Lopez J, Barcelo B, Lucas T, Salame F, Alameda C, Boronati M, et al. Petrosal sinus sampling for diagnosis of Cushing's disease: evidence of false negative results. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45:147-56.
21. Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, Dacie JE, Thakkar C, Afshar F, et al. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:487-92.
22. Swearingen B, Katznelson L, Miller K, Grinspoon S, Waltman A, Dorer DJ, et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3752-63.
23. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev.* 1994;15:752-87.
24. Doppman JL, Pass HI, Nieman LK, Findling JW, Dwyer AJ, Feuerstein IM, et al. Detection of ACTH-producing bronchial carcinoid tumors: MR imaging vs. CT. *Am J Roentgenol.* 1991;156:39-43.
25. Torpy DJ, Chen CC, Mullen N, Doppman JL, Carrasquillo JA, Chrousos GP, et al. Lack of utility of (111In)pentetate scintigraphy in localizing ectopic ACTH producing tumors: follow-up of 18 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1186-92.
26. Tabarin A, Valli N, Chanson P, Bachelot Y, Rohmer V, Bex-Bachelier V, et al. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in patients with occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1193-202.
27. Tsagarakis S, Christoforaki M, Giannopoulou H, Rondogianni F, Housianakou I, Malagari C, et al. A reappraisal of the utility of somatostatin receptor scintigraphy in patients with ectopic adrenocorticotropin Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4754-8.
28. Pacak K, Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, Whately M, Nieman LK. The role of (18F)fluorodeoxyglucose positron emission tomography and (111In)diethylenetriaminepentaacetate-D-phe-pentetate scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2214-21.
29. De Herder WW, Lamberts SW. Tumor localization – the ectopic ACTH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1184-5.
30. Kumar J, Spring M, Carroll PV, Barrington SF, Powrie JK. [¹⁸F]fluorodesoxyglucose positron emission tomography in the localization of ectopic ACTH-secreting neuroendocrine tumors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:371-4.
31. Biering H, Pirlich M, Bauditz J, Sandrock D, Lochs H, Gerl H. PET scan in occult ectopic ACTH syndrome: a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59:404-5.
32. Markou A, Manning P, Kaya B, Datta SN, Bomanji JB, Conway GS. [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG) positron emission tomography imaging of thymic carcinoid tumor presenting with recurrent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:521-4.
33. Orlefors H, Sundin A, Garske U, Juhlin C, Oberg K, Skogseid B, et al. Whole-body 11C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3392-400.
34. Aniszewski JP, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Van Herderden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotropin hormone secretion. *World J Surg.* 2001;25:934-40.