

## SÍNDROME DE CUSHING EN UNA PACIENTE DE 35 AÑOS. COMPLEJO HOSPITALARIO METROPOLITANO DR. ARNULFO ARIAS MADRID. AGOSTO 2004.

### CUSHING'S SYNDROME IN A 35 YEAR OLD PATIENT. COMPLEJO HOSPITALARIO METROPOLITANO DR. ARNULFO ARIAS MADRID. AGUST 2004.

**Ricardo Bermúdez, Iván Ramos, Sheila Sánchez**

*Estudiantes del XII Semestre de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Panamá*

**Asesor: Dr. Marcos Young**

*Médico Cirujano Urologo. Servicio de Urología. CHMDrAAM, C.S.S.*

#### RESUMEN

El Síndrome de Cushing es un conjunto de signos y síntomas causados por el exceso de glucocorticoides circulantes. La Enfermedad de Cushing es el síndrome del mismo nombre producido por un adenoma hipofisiario. Es un término amplio, pues abarca a pacientes con distintas fisiopatologías, pero con un mismo fenotipo. Existen muy pocas enfermedades en donde la apariencia del paciente y las características al examen físico son tan útiles para sospechar el diagnóstico.

Se presenta el caso de una paciente femenina de 35 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia, con un cuadro de aproximadamente 1 año de evolución, caracterizado por múltiples alteraciones tanto en su imagen corporal como en su estado de ánimo.

Al ser estudiada y correlacionar la historia clínica, el examen físico y alteraciones bioquímicas, metabólicas y hormonales, con las pruebas de imagenología, se llega al diagnóstico de Síndrome de Cushing secundario a una masa suprarrenal funcionante. El tratamiento fue una adrenalectomía laparoscópica unilateral.

**Palabras Clave:** Síndrome de Cushing, Masa Adrenal Funcionante, glucocorticoides

#### ABSTRACT

Cushing's syndrome is a set of symptoms caused by the excess of circulating glucocorticoids. It is an ample term, because it includes patients with different physiopathologies, but with a same phenotype. Few diseases exist where the appearance of the patient and the characteristics of physical examination are so useful to suspect the diagnosis.

We present the case of a female patient, 35 years old, without pathological antecedents of importance, who displayed a clinical picture of approximately 1 year of evolution, presenting multiple alterations in its corporal image and mood. As we studied, and correlated her clinical history, the physical examination and biochemical, metabolic and hormonal alterations, with imagenology, we arrived at the diagnosis of Cushing's syndrome secondary to a functioning adrenal mass. Treatment was laparoscopic adrenalectomy.

**Key words:** Cushing's Syndrome, Functioning Adrenal Mass, glucocorticoids.

#### INTRODUCCIÓN

**E**l Síndrome de Cushing es un conjunto de síntomas causados por el exceso de glucocorticoides circulantes. Es un término amplio, pues abarca a pacientes con distintas fisiopatologías, pero con un mismo fenotipo, a fin de cuentas, desde el adenoma hipofisiario productor de ACTH, los síndromes de producción ectópica de ACTH, hasta, lo que nos ocupa en este caso, el síndrome producido por una neoplasia de las glándulas suprarrenales.<sup>1</sup>

En términos generales el Síndrome de Cushing es una entidad rara; más frecuente en adultos jóvenes y sobre todo en mujeres. Siempre hay que excluir que el uso terapéutico de esteroides no sea el factor etiológico del Síndrome, ya que son la causa principal, y los pacientes

generalmente no dan importancia a que están utilizando alguna crema o preparación con esteroides.<sup>2</sup>

Existen, en la práctica de la medicina, muy pocas enfermedades en donde la apariencia del paciente y las características al examen físico son tan útiles para sospechar el diagnóstico. Las manifestaciones clínicas más comunes del síndrome se presentan en una tabla y se comparan con las manifestaciones clínicas de la paciente en estudio.

#### ENFERMEDAD ACTUAL

Se trata de una paciente femenina de 35 años de edad, procedente de Pedregal, quien acude con cuadro de aproximadamente 1 año de evolución, caracterizado por:

Aumento de peso de aproximadamente 11kg (52-63kg).

Aumento del perímetro abdominal, aumento del tamaño de la cara ( Ver Figura 1).



**Imagen 1.** Paciente con fascies abotagada, cara de luna llena y presentando aumento del vello facial con amplia distribución.

Aparición de joroba.

Aumento de volumen de hombros, miembros superiores y muslos.

Aumento del vello corporal desde aproximadamente 6 meses.

Cambio en la coloración de la piel a tono más claro.

Desde hace 5 meses ha presentado cuadros de aumento en la presión arterial que la han hecho acudir al cuarto de urgencias en múltiples ocasiones, asociados a síntomas como cefalea intensa, mareos y tinitus. Tratada actualmente con IECA's (Enalapril 20mg bid).

Refiere además cambios en la agudeza visual con visión borrosa y disminución de la masa muscular en ambas extremidades inferiores.

Asociado al cuadro presentó, hace 2 meses, síntomas de cólico renoureteral por litiasis renal. Diagnosticada y tratada con #3 litotripsias extracorpóreas con ondas de choque en el Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid (CHMDrAAM).

#### ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS

- \* Escolaridad: Bachiller en Comercio.
- \* Laboral: Paciente es Asistente Clínica en el Hospital Integrado San Miguel Arcángel (HISMA).
- \* Hábitos: Niega el consumo de bebidas alcohólicas, tabaco y drogas ilícitas.
- \* Vivienda: en Pedregal, casa propia, paredes de cemento, piso de mosaicos y techo de cinc, con agua potable y servicio sanitario.
- \* Socioeconómico: Estable.
- \* Alimentación: 3 comidas al día, dieta balanceada.

#### ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

- \* Varicela: Hace 6 años.
- \* Apendicitis: Hace 8 años. Tratada en el CHMDrAAM, sin complicaciones.
- \* Anemia: Refiere haber tenido la Hb baja, durante mucho tiempo.
- \* Niega: alergias, asma, epoc, tuberculosis, diabetes, cancer, cardiopatías, enfermedades de transmisión sexual, insuficiencia renal.

**Medicamentos:** Enalapril, tabletas 20mg bid, niega historia de consumo de corticoides, digitálicos u otras drogas.

**Transfusiones:** Negadas

**Hospitalizaciones:** #2 partos anteriores por cesárea y apendicectomía.

**Cirugías previas:** #2 cesárea; apendicectomía en 1996.

#### ANTECEDENTES FAMILIARES

- \* Asma: su padre y sus hermanos.
- \* Anemia Falciforme: su madre es portadora
- \* Cardiopatía isquémica: #2 abuelos fallecidos por IAM.
- \* Niega que cualquiera de sus familiares hayan padecido diabetes, cáncer, TBC, enfermedades psiquiátricas.

#### ANTECEDENTES GINECOBSTÉTRICOS

- \* Menarquía: 13 años
- \* G2 P0 C2 A0 E0
- \* Ritmo menstrual: irregular
- \* IVSA: 17 años, #compañeros sexuales: #2
- \* Planificación familiar: método del ritmo, no utiliza preservativos

#### INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS

**General:** cambios en su estado de ánimo, debilidad general, ganancia de peso de aproximadamente 11kg  
Niega: fiebre, escalofríos, anorexia y insomnio.

**Cabeza:** Refiere caída del cabello con facilidad, aumento de tamaño de la cara

**Ojos:** Refiere visión borrosa Niega: fotofobia, prurito, ardor, dolor ocular, secreciones, ceguera nocturna.

**Oídos:** Niega hipoacusia, otorrea, prurito, tinitus, otorragia e infecciones

**Nariz:** Niega rinorrea, obstrucción, goteo retrorrenal, epistaxis, prurito, cambios o alteraciones en la olfacción.

**Boca y garganta:** Refiere que presenta resequeza de boca y labios; disfagia Niega: halitosis, úlcera, Sialorrea, dolor dental, prótesis dental, gingivorragia, dolor faríngeo, dolor o ardor de la lengua, disfonía.

**Cuello:** Refiere aumento de volumen y aparición de joroba. Niega: dolor, adenopatías, masas, limitación de movimientos.

**Cardiorrespiratorio:** Niega: disnea, tos, dolor torácico, palpitations, edema, expectoración, hemoptisis, síncope, lipotimia, claudicación intermitente, sibilancias, disnea paroxística nocturna y cianosis.

**Digestivo:** Niega disfagia, odinofagia, pirosis, regurgitación, náuseas, vómitos, dispepsias, hematemesis, melena, ictericia, dolor abdominal, diarreas, constipación, hematoquezia, tenesmo rectal, prurito anal, acolia y coluria.

**Urogenital:** Refiere litiasis en ambos riñones desde hace dos meses, tratados con #3 sesiones de LEOCH. Refiere además disminución de la libido y aumento del volumen de las mamas. Niega disuria, polaquiuria, nicturia, poliuria, anuria, oliguria, secreción uretral, retención urinaria, disminución del calibre del chorro urinario, úlceras genitales o secreción uretral, incontinencia urinaria.

**Endocrino:** Refiere aumento del volumen de las mamas, letargia, ganancia de peso. Niega: polidipsia, polifagia, diaforesis, bocio, galactorrea, nerviosismo, pérdida de vello genital.

**Neurológico:** Niega: convulsiones, trauma craneal, diplopia, vértigo, alteraciones de lenguaje, escritura, audición, sabor, memoria, alteraciones de la marcha.

**Músculo-esquelético:** Refiere disminución de la masa muscular en miembros inferiores, con aparentes dolores óseos. Niega artralgia, artritis, mialgia, movimientos anómalos, fracturas.

**Piel y mucosas:** Refiere hirsutismo y cambios en la coloración de la piel hacia tonos más claros, además presenta estrías. Niega úlceras, edema, descamación.

## EXAMEN FÍSICO

**Signos vitales:** PA: 130/100 mmHg FC: 100x' T: 37°C  
FR: 16x'

**General:** Paciente femenina alerta, conciente, orientada, cooperadora, con edad aparente que concuerda con edad real.

**Piel:** Presenta hirsutismo, estrías en abdomen y muslos.

**Cabeza:** Cara de luna llena, normocéfala, sin otras alteraciones (Figura 1).

**Ojos:** Escleras anictéricas, pupilas isométricas normorrectivas, movimientos de músculos extraoculares conservados. Agudeza visual conservada, pero refiere que ve borroso.

**Oídos:** CAE permeable bilateralmente, sin secreciones ni otras alteraciones.

**Nariz:** Tabique nasal central, sin alteraciones.

**Boca:** Mucosa oral subhidratada, sin otras alteraciones.

**Cuello:** Redundante, de forma irregular, continuado con una masa de consistencia de tejido adiposo, como una joroba en la espalda. No se palpan adenopatías y no presenta ingurgitación yugular.

**Pulmones:** Movimientos del torax normales, torax simétrico, ruidos respiratorios normales sin ruidos agregados.

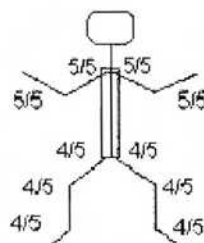
**Corazón:** PMI no visible, RsCsRs sin soplo ni galope.

**Abdomen:** Aumento del perímetro abdominal a expensas de pániculo adiposo, con estrías; se observa cicatriz de apendicectomía en fosa ilíaca derecha, cicatriz de cesáreas en línea media y una lesión en el extremo inferior de la cicatriz de la cesáreas (la paciente refiere tenerla desde aproximadamente 2 meses atrás y no ha cicatrizado). Se palpa blando, depresible, no doloroso. No palpo masas ni visceromegalia, Ruidos Hidroaéreos presentes y normales.

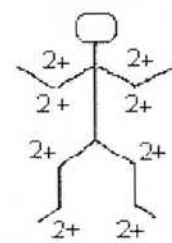
**Genitales:** Aumento de vello púbico, sin aparente patrón de distribución. Genitales externos de apariencia normal, no hay aumento del clítoris, al tacto vaginal se aprecia vagina de paredes amplias, cuello uterino cerrado, posterior, sin dolor a la manipulación. Palpación bimanual no evidencia alteraciones.

**Tacto Rectal:** A la inspección sin alteraciones, no fisuras, no hemorroides, esfínter normotónico, sin alteraciones al tacto rectal.

**Examen neurológico:** Nervios Craneales sin alteraciones, pruebas cerebelares normales,



Fuerza muscular



Reflejos osteotendinosos

## PRUEBAS DE LABORATORIO Y EXÁMENES DE GABINETE

o Biometría hemática:	17 de junio	20 de agosto
Hemoglobina (g/dl)	11,4	13,5
Hematocrito (%)	35,5	40,1
Leucocitos (por mm <sup>3</sup> )	8 100	15 500
Plaquetas (por mm <sup>3</sup> )	234 000	221 000

o Química:	17 de junio	20 de agosto
Sodio (mmol / litro)	142	134
Potasio (mmol/litro)	3,5	4
Cloro (mmol/litro)	104	102
Bicarbonato (mmol/litro)	27	
Creatinina	0,7	0,6
Nitrogeno de Urea (mg/dl)	11	8,6
Glucosa (mg/dl)	86	98

o Perfil lipídico: 21 de julio de 2004

Colesterol (mg / dl)	338
HDL (mg / dl)	87
LDL (mg / dl)	242
Triglicéridos (mg / dl)	94

o Panel Hormonal: 19 al 21 de julio de 2004

- **Cortisol = 24.8 µg/dl (Normal < 20 µg/dl)**
- **Testosterona = 49.3 ng/dl (Normal damas 20-80 ng/dl)**
- DHEAS= 21.2 ng/dl
- Estradiol = 33.8 ng/dl
- Prolactina = 8.76
- LH = 1.03 FSH = 1.84
- TSH = 0.822 µU/ml
- GH = 0.30 ng/ml
- PTH = 68.8

o Prueba de supresión con dexametasona: 8 de julio de 2004

Se midió cortisol sérico a las 11:00 p.m., luego se procedió a administrar 1mg de dexametasona vía oral, a las 9:00 a.m. se midió nuevamente el cortisol sérico.

- **Cortisol 11:00 p.m. = 14.7 µg/dl**
- **Cortisol 9:00 a.m. = 17.5 µg/dl (síndrome de Cushing > 5 µg/dl)**

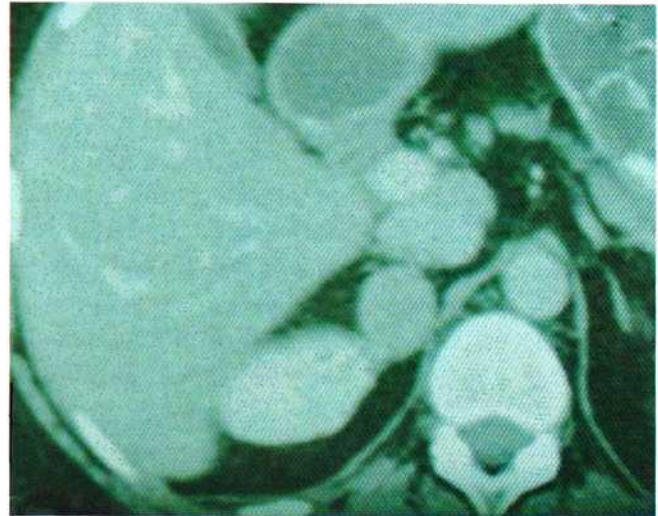
o Orina de 24 horas: Proteínas = 166.5 µg  
Creatinina = 12332.66 µg

o Tomografía axial computarizada de cerebro: No evidencia patología hipofisaria.

o Tomografía axial computarizada de abdomen: Masa nodular en glándula suprarrenal derecha, aproximadamente 2.7 x 2.11 cm., de apariencia "benigna" (Figura 2).

### IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA

- o **Síndrome de Cushing secundario a masa suprarrenal funcionante**



**Figura 2.** Extracto de CAT Abdominal que revela la masa nodular en la región suprarrenal derecha.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Durante las semanas previas al tratamiento quirúrgico, se estableció tratamiento médico preoperatorio de la presión arterial y se estableció terapia de cortisol exógeno para controlar la subsiguiente falta relativa de glucocorticoides. A nuestra paciente se le administraron 20 mg de hidrocortisona diariamente dos semanas antes de la cirugía.

#### o Adrenalectomía laparoscópica unilateral derecha.

### REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El Síndrome de Cushing es un conjunto de síntomas causados por el exceso de glucocorticoides circulantes. Es un término amplio, pues abarca a pacientes con distintas fisiopatologías, pero con un mismo fenotipo a fin de cuentas.

Patofisiológicamente, el Síndrome de Cushing puede ser dividido en dos categorías: una los Síndromes de Cushing dependientes de Hormona Adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH), en los cuales concentraciones plasmáticas exageradamente altas de ACTH estimulan a la corteza adrenal para producir cantidades excesivas de cortisol; la otra categoría la constituyen los Síndromes de Cushing independientes de ACTH, en donde una producción excesiva de cortisol por tejido adrenocortical anormal causa el Síndrome y suprime la secreción de CRH y ACTH.<sup>1</sup>

Dentro de la categoría de los Síndromes de Cushing que dependen de la ACTH para funcionar se encuentran: la Enfermedad de Cushing (adenoma hipofisario productor de ACTH), la producción ectópica de ACTH

(Ca de pulmón), producción de CRH ectópica y pseudo-cushing. Dentro de la categoría de los Síndromes de Cushing no dependientes de la ACTH se encuentra el Síndrome que nos interesa en este momento, que es producido por neoplasias adrenocorticales, siendo a su vez la causa más común de esta categoría. No hay evidencia que indique que estos tumores evolucionan luego de estimulación crónica con ACTH.<sup>1-3</sup>

Se piensa que los Carcinomas Adrenales secretan el cortisol en respuesta a estímulos de agonistas que no estén bajo el control inhibitorio de los glucocorticoides. Estos tumores son relativamente ineficientes en la síntesis del cortisol, por lo que la sobreproducción de precursores androgénicos y la virilización son comunes.<sup>4</sup>

Los Adenomas Adrenales tienden a sintetizar el cortisol de manera más efectiva, por lo que la producción de precursores androgénicos es relativamente baja y las manifestaciones clínicas son más que nada por el exceso de cortisol.<sup>4</sup>

Otras causas del Síndrome de Cushing no dependientes de ACTH son la Hiperplasia Micronodular Bilateral y la Hiperplasia Macronodular Bilateral, ambas son causas raras del Síndrome.<sup>1</sup>

Si el paciente presenta signos de virilización (si es una dama) o feminización (si es varón), hay que sospechar que el Síndrome es producido por un Carcinoma Adrenal como se mencionó anteriormente.<sup>3,5,6</sup>

Las metas del tratamiento son bajar la secreción diaria de cortisol a límites normales, erradicar tumores que ponen en peligro la vida del paciente, no quedar en deficiencia endocrina y evitar dependencia permanente a los medicamentos.<sup>7</sup>

### Diagnóstico

**a- Diagnóstico Clínico:** Lo esencial es establecer si el paciente presenta los signos y síntomas del Síndrome. No hay signos patognomónicos, así que el diagnóstico se basa en encontrar el desarrollo simultáneo de varios síntomas y signos. Lo clásico es el aumento de peso, sobre todo en el abdomen; la acumulación de grasa en la cara (cara de luna llena) y la acumulación de grasa supraescapular (joroba de búfalo).<sup>1,3,7</sup>

Otras quejas concomitantes son hipertensión, oligomenorrea, libido caído, equimosis fácilmente, aumento de peso. También con wasting de los músculos. Las estrías en la piel abdominal o extremidades mayores de 1cm son casi únicas de este Síndrome. Los pacientes con Síndrome de Cushing pueden tener hirsutismo, pero el hirsutismo severo y la virilización sugieren fuertemente la presencia de un carcinoma adrenocortical. También puede ocurrir adelgazamiento de la piel y osteoporosis en pacientes con un curso más crónico.<sup>3,7</sup>

Se necesita diagnóstico diferencial cuidadoso con situaciones como el alcoholismo crónico y los

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas del Síndrome de Cushing y comparación con la paciente en el caso de estudio.

Manifestación	Todos los Síndromes % de presentación	Enfermedad de de Cushing % de presentación	Adenoma/ Carcinoma % de presentación	Paciente
Obesidad	90	91	93	+
Hipertensión	80	63	93	+
Diabetes	80	32	79	-
Obesidad Centrípeto	80	—	—	+
Debilidad	80	25	82	+
Atrofia muscular	70	34	—	+
Hirsutismo	70	59	79	+
Anormalidad menstrual disfunción sexual	70	46	75	+
Estrías púrpuras	70	46	36	+
Fascies de Luna Llena	60	—	—	+
Osteoporosis	50	29	54	-
Equimosis fácilmente	50	54	57	+
Acné / pigmentación	50	32	—	+
Cambios Mentales	50	47	57	+
Edema	50	15	—	-
Cefaleas	40	21	46	+
Mala Cicatrización	40	—	—	+

Fuente: Scout HW, Surgery of the Adrenals, Philadelphia, JB Lippincott, 1990.  
Agregamos los datos clínicos de nuestra paciente.

Síndromes depresivos, que pueden causar pseudo-cushing en algunos pacientes.<sup>7</sup> Ver Tabla 1.

- b- Diagnóstico de Laboratorio:** El diagnóstico de Síndrome de Cushing se confirma con la demostración de la hipersecreción de cortisol, anteriormente mediante la cuantificación de metabolitos de cortisol en la orina, la pérdida de variaciones diarias en la concentración plasmática de cortisol y la pérdida de la supresión de cortisol a dosis bajas de dexametasona.<sup>1,6</sup>

La determinación de cortisol en orina de 24 horas es la prueba más directa y confiable de la secreción de cortisol. La razón es que las concentraciones de cortisol plasmático varían con mucha frecuencia, tanto en sujetos normales como en pacientes con Síndrome de Cushing. El límite superior de lo normal es 90-100 microgramos en 24h.<sup>1,3,7,8</sup>

La prueba de supresión con dexametasona se basa en la capacidad de esta para suprimir la secreción de ACTH, ya que es hasta 30 veces más potente que el cortisol. Existen dos pruebas estándar. Una es la prueba de dos días a dosis bajas de dexametasona (0.5 mg cada 6h por 8 dosis); la otra es la prueba simplificada de administrar 1mg de dexametasona a las 11:00pm. En la primera, niveles de cortisol mayores a 10 microgramos en orina de 24h y en la segunda, valores por arriba de 5 microgramos por decilitro indican la presencia del Síndrome de Cushing.<sup>8</sup>

Para diferenciar entre Síndromes dependientes y no dependientes de ACTH, si la concentración plasmática de cortisol es mayor de 15 microgramos por decilitro y la concentración de ACTH es menor de 5 picogramos por mililitro, es un Síndrome ACTH independiente. Si la concentración de ACTH es mayor de 15 pg por mililitro, es un Síndrome ACTH dependiente. Inclusive puede realizarse la medición de ACTH en el seno petroso para realizar el diagnóstico diferencial.<sup>8,9</sup>

La institución no contaba con reactivo para realizar la medición de ACTH, aunque en este caso sería solamente para fines académicos.

- c- Diagnóstico por Imágenes:** No brindan información en cuanto a la función, pero ayudan a localizar el tumor.<sup>3</sup>

Para los pacientes con Síndrome de Cushing ACTH independiente el siguiente estudio es una tomografía computada o una resonancia magnética de abdomen y pelvis, para localizar alteraciones en las suprarrenales. Para los pacientes con Síndrome

ACTH dependiente el siguiente paso es buscar una neoplasia en hipófisis mediante CAT o RM, desafortunadamente, sólo detectan hasta el 50% de alteraciones en la hipófisis. Para los ACTH dependientes que no se suprimen con el test de dexametasona, es recomendable un CAT o RM de tórax, buscando tumores productores de ACTH ectópica.<sup>7</sup>

**Tratamiento:** Para pacientes con adenoma o carcinoma adrenal unilateral, se recomienda adrenalectomía unilateral, para pacientes con hiperplasia adrenal macro o micronodular que cause Síndrome ACTH independiente se recomienda adrenalectomía bilateral.<sup>1,10</sup> Los pacientes que presentaron hiperplasia adrenal o adenomas adrenales son casi siempre curados, mientras que los pacientes con carcinomas adrenales casi invariablemente presentarán recurrencias que resistirán quimio o radioterapia. Con fines paliativos en estos pacientes se puede utilizar mitotano, que es un agente adrenocorticolítico.<sup>10,11</sup>

En los pacientes que presentan Síndrome de Cushing debido a adenoma hipofisario el tratamiento de elección es la microadenectomía transesfenoidal. Otros tratamientos son resección del 85-90% de la hipófisis o si falla, adrenalectomía bilateral. Las tasas de curación de hasta el 80% para los pacientes con resección transesfenoidal. Para los pacientes no curados, el siguiente tratamiento es la irradiación hipofisaria.<sup>1,7,10,11</sup>

## REFERENCIAS

1. Orth DN. Medical Progress: Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:791-803.
2. Joe E. Cushing syndrome secondary to topical glucocorticoids. *Dermatology Online Journal* 9(4):16
3. Raff H, Findling J. A Physiologic Approach to Diagnosis of the Cushing Syndrome. *Ann Intern Med* 2003; 118: 980-91
4. *Digital Urology Journal*: www.duj.com; Darracot Vaughan Jr., *Surgery of the Adrenals*.
5. Miyamori I. Clinical aspect of adrenal incidentaloma. *Nippon Rinsho* 2004; 62(5):925-8.
6. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB, et al. *Cushing's Syndrome in Children and Adolescents — Presentation, Diagnosis, and Therapy*. *N Engl J Med* 1994; 331:629-36.
7. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001; 357: 783-91.
8. Ross NS, Aron D. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 1990; 323:1401-5.
9. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Cutler GB, Loriaux DL. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325:897-905.
10. Miller JW, Crapo L. The medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 1993;14:443-58
11. Utiger R. Treatment, and Retreatment, of Cushing's Disease. *N Engl J Med* 1997; 336:215-7.