

Síndrome de Cushing Independente do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH)

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia
Colégio Brasileiro de Radiologia*

Elaboração Final: 14 de novembro de 2008

Participantes: Domenice S, Fragoso MCBV, Caserta NMG

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão da literatura.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Orientar o diagnóstico e o tratamento da Síndrome de Cushing Independente do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH).

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing de origem endógena é um estado clínico resultante da exposição crônica ao excesso de cortisol circulante, que se caracteriza pela perda do *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do ritmo circadiano da secreção do cortisol¹(D). O termo síndrome de Cushing é utilizado para descrever todas as causas de hipercortisolismo, enquanto o termo doença de Cushing refere-se apenas aos casos de síndrome de Cushing de origem hipofisária. O Quadro 1 apresenta as diferentes etiologias da síndrome de Cushing, que podem ser classificadas como dependentes e independentes de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

Quadro 1

Classificação da síndrome de Cushing ACTH-Independente

Síndrome de Cushing ACTH-Independente

Adenoma adrenal
Carcinoma adrenal
Causas raras
 Hiperplasia Micronodular adrenal (PPNAD)
 Hiperplasia Macronodular adrenal (AIMAH)
Síndromes associadas
 Síndrome de McCune–Albright
 Complexo de Carney
 MEN1

O hipercortisolismo dependente de ACTH acomete cerca de 80% dos casos da síndrome de Cushing, destes 85% são síndrome de Cushing e 15% apresentam tumor ectópico produtor de ACTH.

A síndrome de Cushing ACTH-independente é sempre de origem adrenal, apresenta menor frequência (10% a 15% dos casos) e resulta da hipersecreção de cortisol pelos tumores adrenocorticais benignos ou malignos, pelas hiperplasias adrenais (micro ou

macronodulares) ou em associação com outras síndromes raras, tais como síndrome de McCune-Albright, complexo de Carney e MEN1 (neoplasia endócrina tipo 1) (Quadro 1).

Portanto, uma vez estabelecido o estado de hipercortisolismo endógeno, o diagnóstico diferencial entre síndrome de Cushing ACTH-dependente e ACTH-independente deve ser determinado²(D).

DIAGNÓSTICO

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os principais sinais e sintomas secundários ao hipercortisolismo incluem: *facies* arredondada e pletórica, ganho de peso, obesidade central, giba, preenchimento das fossas supraclaviculares, estrias violáceas, hirsutismo, acne, pele atrófica, equimoses, fraqueza muscular, hipertensão arterial sistêmica, intolerância à glicose ou diabetes mellitus, alterações psiquiátricas, osteoporose, infecções recorrentes e alterações da função gonadal.

O exame clínico dos pacientes com síndrome de Cushing não permite estabelecer o diagnóstico etiológico da doença, entretanto a presença de aumento da pigmentação cutânea e de mucosas sugere síndrome de Cushing ACTH-dependente. Nos pacientes que apresentam lentigíneas e mixomas, o diagnóstico de complexo de Carney é provável (síndrome de Cushing ACTH-independente).

ADENOMAS E CARCINOMAS DO CÓRTEX DA SUPRARRENAL

A síndrome de Cushing ACTH-independente é habitualmente causada por uma doença suprarrenal unilateral.

De acordo com os diferentes relatos da literatura, a ocorrência de adenoma e carcinoma de suprarrenal pode ser semelhante ou com predomínio dos adenomas³(D). Em crianças, as causas primárias ocorrem em 65% dos pacientes com síndrome de Cushing, sendo a frequência de carcinoma 3 a 4 vezes maior do que a de adenomas⁴(D).

Os carcinomas adrenocorticais são tumores raros, com incidência de 1-2 por milhão de pessoas por ano. Os pacientes com carcinomas adrenocorticais tendem a apresentar uma evolução rápida e progressiva dos sinais clínicos de hipercortisolismo, muitas vezes coexistindo com sinais de virilização (tumores de secreção mista). Além do quadro clínico secundário à hipersecreção hormonal, queixas de dor e desconforto abdominal, acompanhado ou não de massa palpável, são frequentes. A distribuição etária é bimodal, com um primeiro pico na infância e um segundo pico entre a 4ª e 5ª décadas da vida^{5,6}(C). A maioria dos pacientes com carcinoma da suprarrenal apresenta-se com doença metastática no momento do diagnóstico, o que caracteriza um prognóstico reservado da doença.

DOENÇA SUPRARRENAL BILATERAL

Cerca de 10% dos casos de síndrome de Cushing ACTH-independente são secundários a lesões suprarrenais bilaterais. A hiperplasia micronodular pigmentosa primária (PPNAD) e a hiperplasia macronodular adrenocortical (AIMAH) são formas raras de hiperplasia nodular da glândula suprarrenal.

HIPERPLASIA MICRONODULAR PIGMENTOSA PRIMÁRIA (PPNAD)

É uma condição benigna, na qual ocorre hipersecreção autônoma de cortisol, inde-

pendente de ACTH^{7,8}(C)⁹⁻¹¹(D). Geralmente, os sintomas de excesso de cortisol são leves, com um longo intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença. PPNAD está também associada com o complexo de Carney, que é caracterizado por mixoma cardíaco, mixoma cutâneo, fibroadenomas mamários, pigmentação mucocutânea (*spotty*), doença adrenal pigmentosa micronodular, tumores testiculares e adenomas de hipófise secretores de hormônio de crescimento. O complexo de Carney constitui uma síndrome neoplásica múltipla, sendo que cerca de 25% dos pacientes apresentam PPNAD. Essa porcentagem provavelmente está subestimada, pois quase todos os pacientes portadores de Carney submetidos a autópsia apresentavam acometimento das glândulas suprarrenais¹⁰(D).

PPNAD pode ocorrer como uma doença isolada, porém em mais de 90% dos casos está associada ao complexo de Carney, que apresenta um padrão de herança autossômica dominante. O rastreamento familiar deve ser sempre realizado frente ao diagnóstico de um indivíduo afetado pela doença. A maioria dos pacientes manifesta sinais e sintomas da doença na segunda e terceira décadas da vida¹⁰(D). O estudo histológico revela uma glândula suprarrenal normal ou levemente hiperplásica, com múltiplos nódulos pequenos e pigmentados. Nas células corticais, observa-se citoplasma eosinofílico abundante, além da presença de um pigmento granular acastanhado, denominado lipofucsina, difusamente distribuído. Os nódulos se localizam preferencialmente nas zonas reticulada e fasciculada e o tecido cortical internodular apresenta-se atrofiado.

HIPERPLASIA MACRONODULAR ADRENOCORTICAL

É uma causa rara de síndrome de Cushing ACTH-independente. Nas características clínicas desta doença observa-se uma predileção pelo sexo masculino, incidindo em pacientes com uma média de idade mais elevada quando comparada a dos casos de adenoma das suprarrenais. A patogênese da AIMAH não está esclarecida, porém a possibilidade de que outros estimuladores do córtex suprarrenal, diferentes do ACTH, tenham um papel na patogênese da doença tem sido sugerido^{12,13}(C)¹⁴⁻¹⁷(D). Baseado em testes dinâmicos determinou-se que substâncias como o polipeptídeo gástrico inibitório, a vasopressina, substâncias beta-adrenérgicas, angiotensina, hormônio tireoestimulante e LH/hCG apresentam atividade estimulatória nas células corticais suprarrenais em alguns pacientes com síndrome de Cushing ACTH-independente, provavelmente pela expressão anômala de seus receptores no tecido adrenal¹⁴(D). Mais raramente, esta condição pode ocorrer secundariamente a mutações no gene codificador da subunidade alfa da proteína G¹⁸(D). Os mecanismos moleculares responsáveis pela expressão ectópica dos receptores hormonais e/ou de seu acoplamento anormal à esteroidogênese adrenal ainda são pouco conhecidos.

O estudo histológico revela um aumento marcante do tamanho glandular, com um grande número de células claras pequenas derivadas da zona fasciculada. O tecido internodular é dificilmente identificado devido à distorção grosseira do tecido glandular, porém pode se apresentar desde hiperplásico a atrófico. As glândulas suprarrenais nesta doença estão aumentadas, podendo ultrapassar 80g¹³(C).

SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT

A síndrome de McCune-Albright caracteriza-se pela tríade clássica: fibrodisplasia óssea, manchas *café au lait* na pele, puberdade precoce e múltiplas endocrinopatias, cuja patogênese molecular é uma mutação ativadora (somática) do gene *GNAS1*, que codifica a subunidade alfa da proteína Gas¹⁷(D). As doenças endócrinas mais comuns incluem: puberdade precoce, adenoma hipofisário produtores de GH e hipertireoidismo. A manifestação clínica de hipercortisolismo de origem adrenal é rara, ocorrendo logo após o nascimento ou nos primeiros meses de vida. As glândulas suprarrenais podem apresentar-se hiperplasiadas ou com formação nodular.

ENDOCRINOPATIA MÚLTIPLA TIPO 1 (MEN-1)

A incidência de tumores corticais das suprarrenais em pacientes com MEN-1 varia de 5% a 40%^{19,20}(D). Esses tumores são usualmente representados por hiperplasia adrenal difusa ou nodular, sendo o hipercortisolismo raramente associado a MEN-1. Tumores adrenocorticais causando síndrome de Cushing ACTH-independente foram descritos em pacientes portadores de MEN-1, sendo os carcinomas das glândulas suprarrenais raros.

AVALIAÇÃO HORMONAL

ACTH - O diagnóstico diferencial da SC ACTH-dependente e independente baseia-se primariamente nos níveis plasmáticos de ACTH. Os níveis basais de ACTH apresentam-se baixos ou indetectáveis na síndrome de Cushing ACTH-independente. Entretanto, essa distinção não é sempre vista na prática clínica,

alguns pacientes com doença de Cushing podem apresentar níveis de ACTH no limite inferior do método de dosagem, bem como, raros pacientes com hipercortisolismo de origem adrenal não apresentam níveis suprimidos de ACTH.

Repetidas dosagens de ACTH, com valores abaixo do limite inferior da normalidade na presença de excesso de cortisol circulante, indicariam fortemente a hipótese diagnóstica da síndrome de Cushing ACTH-independente^{1,21}(D).

O ACTH é rapidamente degradado no plasma pelas proteases, portanto para evitar sua degradação, que pode determinar um erro na dosagem hormonal, o sangue deve ser coletado em tubos contendo EDTA, colocados no gelo e rapidamente levados ao laboratório para serem centrifugados. Atualmente são utilizados ensaios para dosagem de ACTH mais sensíveis e com alta reprodutividade (método IRMA, com nível de sensibilidade de detecção de ACTH < 10,0 pg/mL).

Valores plasmáticos de ACTH maiores do que 20 pg/mL sugerem síndrome de Cushing-dependente de ACTH, para valores entre 10 e 20 pg/mL, o teste de estímulo do CRH (hormônio hipotalâmico corticotrófico) com dosagens seriadas de ACTH e cortisol é indicado para estabelecer o diagnóstico diferencial da SC²²(C)²³(D).

TESTE DE ESTÍMULO COM CRH

O CRH estimula a liberação de ACTH pelos corticotrófos da pituitária anterior. A maioria dos tumores hipofisários e raros tumores ectópicos (secretores de ACTH) respondem à

administração de CRH exógeno com incremento plasmático de ACTH e cortisol.

No teste de estímulo com CRH ovino ou humano, realizam-se coletas para dosagens de ACTH e cortisol basais (tempos -30 e 0 minutos) e após a injeção intravenosa de 100 mg em bolus (1,0 mg/kg de peso) de CRH nos tempos 15, 30, 45, 60 e 90 minutos. A variabilidade de interpretação dos resultados depende do tipo de CRH utilizado.

Os pacientes com síndrome de Cushing ACTH-dependente (doença de Cushing) geralmente apresentam incremento acima de 105% nos níveis de ACTH e de 14% nos níveis de cortisol em relação aos valores basais no teste de estímulo com CRH humano (sensibilidade 86-93% e 91-95%, especificidade 95-100% e 88-91%, respectivamente, para ACTH e cortisol).

A ausência de resposta ao teste sugere síndrome de Cushing ACTH-independente^{22(C)24(D)}. Entretanto, cerca de 8-10% dos pacientes com doença de Cushing podem apresentar falso negativo no teste do CRH^{2(D)}, indicando limitação desse teste no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing. Apesar das respostas falso-negativas e falso-positivas, o teste de estímulo com CRH é o procedimento não invasivo mais acurado para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing.

O teste do CRH em geral é bem tolerado, podendo ocorrer leve rubor facial, sensação de gosto metálico, náusea, hipotensão e dispnéia como efeitos colaterais.

As dificuldades para a obtenção do CRH (humano ou ovino) comercialmente limitam a

utilização desse teste na rotina diagnóstica. Assim, em nosso meio, o teste de estímulo com CRH tem sido substituído pelo teste de estímulo com DDAVP (desmopressina - análogo sintético da vasopressina)^{25(B)26(C)24(D)}.

TESTE DE ESTÍMULO COM DDAVP

A administração intravenosa da desmopressina incrementa a secreção de ACTH em 80% a 90% dos pacientes com doença de Cushing e raramente em indivíduos normais ou com pseudo-síndrome de Cushing.

No teste de estímulo com DDAVP, realizam-se coletas para dosagens ACTH plasmático e cortisol sérico basais (nos tempos -30 e 0 minutos) e após a injeção intravenosa de 10 mg de DDAVP nos tempos 15, 30, 45, 60 e 90 minutos.

Os pacientes com síndrome de Cushing ACTH-dependente (doença de Cushing) geralmente apresentam incremento acima de 35% nos níveis de ACTH e de 20% nos níveis de cortisol em relação aos valores basais do teste de estímulo com DDAVP (sensibilidade 77% e 84%, especificidade 73% e 83%, respectivamente, para ACTH e cortisol).

A ausência de resposta ao teste de estímulo com DDAVP sugere síndrome de Cushing ACTH-independente, entretanto cerca de 26% dos pacientes com doença de Cushing podem não responder a esse teste. O valor diagnóstico do teste de estímulo com DDAVP é mais limitado do que o do CRH^{26(C)}.

O teste do DDAVP em geral é bem tolerado, de fácil acesso, com baixo custo e efeitos colaterais pouco significativos, consistindo em

dor abdominal, náuseas, rubor facial e hiperemia conjuntival.

A recomendação de restrição da ingestão de água no dia do teste é importante para evitar intoxicação hídrica.

Cortisol - Os níveis basais de cortisol sérico não auxiliam na definição diagnóstica de síndrome de Cushing ACTH-independente. O teste de supressão da secreção de cortisol sérico após a ingestão de altas doses de dexametasona também é utilizado no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente e independente.

TESTE DE SUPRESSÃO DA SECREÇÃO DO CORTISOL SÉRICO APÓS ALTAS DOSES DE DEXAMETASONA

No teste de supressão da secreção do cortisol sérico após administração de dexametasona realiza-se uma coleta de cortisol sérico basal e administra-se 8,0 mg (nas crianças, a dose é de 80 mg/kg/dia, dose máxima de 8,0 mg) de dexametasona, via oral, entre 23 e 24h, e coleta-se uma amostra de cortisol sérico às 8h da manhã do dia seguinte à tomada da medicação.

A supressão dos níveis de cortisol sérico pós-altas doses de dexametasona para valores menores do que 50% em relação ao valor basal é sugestiva de síndrome de Cushing ACTH-dependente (57-100% de especificidade e 57-92% de sensibilidade). A ausência de supressão sugere doença adrenal ou síndrome ectópica.

A falta de supressão do cortisol nesse teste pode estar relacionada a níveis plasmáticos inadequados de dexametasona devido à má absorção ou ao aumento do *clearance* da

medicação. Algumas drogas podem reduzir a concentração plasmática da dexametasona, acelerando seu metabolismo, tais como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e rifampicina, determinando um resultado falso-negativo no teste de supressão da secreção do cortisol sérico após administração de dexametasona.

RADIOLOGIA

Uma vez estabelecido o diagnóstico da síndrome de Cushing ACTH-independente, o exame radiológico inicial deve ser a tomografia computadorizada de abdome.

A tomografia computadorizada apresenta ótima resolução da anatomia da glândula suprarrenal, com cortes entre 5 mm e 3 mm preferencialmente^{27(C)28(D)}. Podem-se identificar as asas das glândulas suprarrenais, sem o contraste intravenoso, entretanto, o contraste pode ser útil para avaliação de áreas de necrose, hemorragia e excluir invasão de trombo ou processo tumoral da veia cava nos carcinomas das suprarrenais. Não é possível, entretanto, distinguir com segurança adenomas e carcinomas secretores de cortisol, baseando-se somente nos critérios morfológicos da lesão. Alguns autores consideram que as lesões maiores de 3,0 cm são suspeitas de malignidade (Quadro 2). A glândula contralateral pode apresentar-se normal ou atrófica. A presença de glândulas hiperplasiadas associadas a nódulos adrenais sugere o diagnóstico de hiperplasia macronodular, que pode ou não acometer bilateralmente as adrenais. Os nódulos, bem como o aumento das adrenais, são facilmente visualizados na tomografia computadorizada. Na ressonância magnética, observa-se sinal hipointenso em T1 em relação ao fígado e discreto hipersinal em T2^{27(C)28(D)}.

Como em um paciente com uma síndrome hormonal caracterizada, a detecção de uma massa sólida adrenal geralmente indica terapêutica cirúrgica, a importância da tomografia computadorizada e ressonância magnética seria para confirmar essa lesão e sua extensão. A aplicabilidade desses métodos para fins diagnósticos é mais relevante quando uma massa adrenal é achado incidental e, nessa situação, uma medida de atenuação na tomografia computadorizada, abaixo de 10 unidades Hounsfield, é suficiente para o diagnóstico de adenoma²⁹(D).

TRATAMENTO

O tratamento definitivo da síndrome de Cushing devido a um adenoma adrenal é a adrenalectomia unilateral. Os pacientes podem apresentar insuficiência adrenal no pós-operatório, necessitando de reposição com

glicocorticóides até o restabelecimento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal da glândula contralateral.

As abordagens terapêuticas para o tratamento do carcinoma adrenal geralmente são insatisfatórias. A adrenalectomia associada à radioterapia e à quimioterapia não apresentam benefícios a longo prazo. As drogas que bloqueiam a esteroidogênese têm sido utilizadas para melhorar a morbidade e a mortalidade do carcinoma adrenal. Mitotane é uma droga adrenolítica e a mais efetiva disponível, diminuindo a produção de esteróides e o tamanho do tumor em 70% e 30% dos pacientes, respectivamente³⁰(D). Os principais efeitos colaterais do mitotane incluem anorexia, náusea, vômito, diarreia, ginecomastia, letargia, marcha atáxica e sonolência.

Quadro 2

Característica das imagens de tomografia computadorizada e ressonância magnética dos tumores adrenais

Adenomas do córtex adrenal

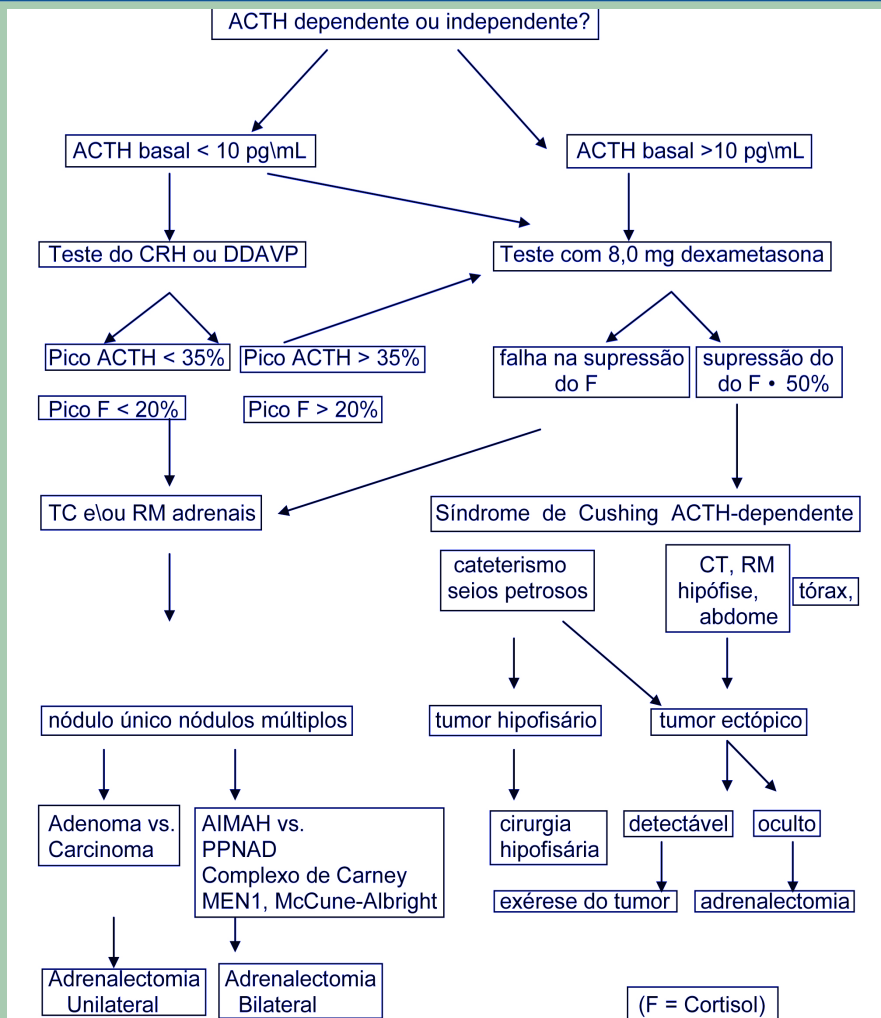
1. Nódulo menor que 3,0 cm, arredondado
2. Margens regulares
3. Homogêneo na tomografia computadorizada
4. Isosinal em relação ao fígado em T1 e T2 na ressonância magnética
5. 77% são nódulos unilaterais e únicos
6. Não há incremento de tamanho em pelo menos um ano de seguimento

Carcinoma do córtex adrenal

1. Nódulo maior que 6,0 cm, lobulado
2. Margens irregulares
3. Heterogêneo na tomografia computadorizada (áreas de necrose, calcificação e hemorragia)
4. Isosinal em T1 e discreto hipersinal em T2 na ressonância magnética
5. Invasão local ou sinais de metástases (fígado e pulmão)

Figura 1

Algoritmo do diagnóstico diferencial e tratamento de paciente com SC



Os pacientes com síndrome de Cushing devido à hiperplasia nodular pigmentosa primária associada ou não ao complexo de Carney devem ser submetidos à adrenalectomia total e bilateral. A reposição com glicocorticóides (prednisona, via oral, 5,0 mg cedo ou acetato de cortisona, via oral, 25 mg ao acordar e 12,5 mg às 1 h) e mineralocorticóide (9 α -fluoridrocortisona de 50 a 100 mg, via oral, cedo) é mandatória para não desenvolverem síndrome addisoniana.

Nas hiperplasias macronodulares cujo hipercortisolismo seja dependente de alguns tipos de receptores anômalos nas adrenais, tais como: GIPR, β -AR, TSHR, V1-AVPR, angiotensina IIR, LH/hCGR, 5-HT₄R, os pacientes podem ser tratados temporariamente

com drogas de ação antagonista a estes receptores, para melhora do hipercortisolismo até que a adrenalectomia bilateral seja indicada como tratamento definitivo.

Os pacientes com MEN1 e hiperplasia adrenal sem hipercortisolismo devem ser mantidos em observação clínica e hormonal, havendo comprovação de hipercortisolismo de origem adrenal, a adrenalectomia deve ser realizada.

A síndrome de McCune-Albright raramente cursa com síndrome de Cushing, os casos descritos na literatura ocorreram logo após o nascimento ou na primeira infância. O tratamento curativo da síndrome de Cushing é a adrenalectomia bilateral.

REFERÊNCIAS

1. Trainer PJ, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34: 317-30.
2. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19:647-72.
3. Samuels MH, Loriaux DL. Cushing's syndrome and the nodular adrenal gland. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23(3):555-69.
4. Latronico AC, Chrousos GP. Adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 1317-24.
5. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1195-201.
6. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Mendonça BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000;88:711-36.
7. Aiba M, Hirayama A, Iri H, Kodama T, Fujimoto Y, Kusakabe K, et al. Primary adrenocortical micronodular dysplasia: enzyme histochemical and ultrastructural studies of two cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990;21:503-11.
8. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:270-83.
9. Carney JA. Carney complex: the complex of myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity and schwannomas. *Semin Dermatol* 1995;14:90-8.
10. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4041-6.
11. Sandrini F, Stratakis C. Clinical and molecular genetics of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004;48:637-41.
12. Doppman JL, Chrousos GP, Papanicolaou DA, Stratakis CA, Alexander HR, Nieman LK. Adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: an uncommon cause of primary adrenal hypercortisolism. *Radiology* 2000;216: 797-802.
13. Shinojima H, Kakizaki H, Usuki T, Harabayashi T, Ameda K, Koyanagi T. Clinical and endocrinological features of adrenocorticotropin hormone-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia. *J Urol* 2001;166: 1639-42.
14. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001;22:75-110.
15. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5367-84.
16. Hingshaw HT, Ney RL. Abnormal control in the neoplastic adrenal cortex. In: McKerns KW, ed.

- Hormones and cancer. New York:Academic Press;1974. p.309-27.
17. Antonini SR, Fragoso MC, Lacroix A. Clinical and molecular aspects of the ACTH-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004;48:620-36.
 18. Fragoso MC, Domenice S, Latronico AC, Martin RM, Pereira MA, Zerbini MC, et al. Cushing's syndrome secondary to adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia due to activating mutations of GNAS1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2147-51.
 19. Skogseid B, Rastad J, Gobl A, Larsson C, Backlin K, Juhlin C, et al. Adrenal lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1995;118:1077-82.
 20. Pannett AA, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Relat Cancer* 1999;6: 449-73.
 21. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23: 511-37.
 22. Dickstein G, DeBold CR, Gaitan D, DeCherney GS, Jackson RV, Sheldon WR Jr, et al. Plasma corticotrophin and cortisol responses to ovine corticotropin-releasing hormone (CRH), arginine vasopressin (AVP), CRH plus AVP, and CRH plus metyrapone in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 2934-41.
 23. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981;213:1394-7.
 24. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1640-5.
 25. Kaye TB, Crapo L. The Cushing's syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1990;112:434-44.
 26. Malerbi DA, Mendonça BB, Liberman B, Toledo SP, Corradini MC, Cunha-Neto MB, et al. The desmopressin stimulation test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38: 463-72.
 27. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23: 511-37.
 28. Rockall AG, Babar SA, Sohaib SA, Isidori AM, Diaz-Cano S, Monson JP, et al. CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent Cushing syndrome. *Radiographics* 2004;24:435-52.
 29. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics* 2001;21:995-1012.
 30. Miller JW, Crapo L. The medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 1993;14: 443-58.