

Síndrome de Cushing secundario a carcinoma medular de tiroides: descripción de un caso y revisión de la literatura

Johnayro Gutiérrez Restrepo¹, Diva Cristina Castro Martínez², Alejandro Vélez Hoyos³, Juan Camilo Pérez Cadavid⁴

RESUMEN

Se describe el caso de una paciente evaluada a los 29 años por un tumor tiroideo, clasificado inicialmente como un carcinoma insular de tiroides; presentaba gran compromiso tumoral en cuello, mediastino y pulmones. Tres años después de recibir tratamiento específico para su neoplasia tiroidea, desarrolló un síndrome de Cushing y lesiones hepáticas sugestivas de metástasis del tumor primario. Al revisar la patología se encontró, en lo que inicialmente se había clasificado como un carcinoma insular, un carcinoma medular de tiroides productor de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Con base en este caso, se presenta una revisión de la literatura médica sobre el tema.

PALABRAS CLAVE

Neoplasias de la Tiroides; Síndrome de ACTH Ectópico; Síndrome de Cushing

SUMMARY

Cushing syndrome secondary to a medullary thyroid carcinoma: report of a case and review of the literature

We report the case of a 29-year old female who was evaluated because of a thyroid tumor. The initial pathological classification was an insular thyroid carcinoma. There was strong involvement in the neck, mediastinum and lungs. Three years after receiving specific therapy for her thyroid neoplasia, she developed a Cushing syndrome and liver lesions suggestive of metastases from the primary tumor. A review of the previous pathological material revealed a medullary thyroid carcinoma producing ACTH, instead of the insular carcinoma. Based on this case a review of the literature is presented.

KEY WORDS

ACTH Syndrome, Ectopic; Cushing Syndrome; Thyroid Neoplasms

¹ Médico internista y endocrinólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. Docente, Servicio de Endocrinología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Médica internista, Universidad de Antioquia. Endocrinóloga, Universidad del Rosario. Hospital San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

³ Médico patólogo, Universidad de Antioquia. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. Docente, Universidad Pontificia Bolivariana, CES y Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁴ Médico Patólogo, Universidad de Antioquia. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Johnayro Gutiérrez Restrepo; johnayro@hotmail.com

Recibido: febrero 13 de 2013

Aceptado: febrero 19 de 2013

INTRODUCCIÓN

Desde 1928, fecha en la que se reportó el primer caso de síndrome de Cushing asociado a un tumor de células pequeñas del pulmón, se ha descrito la asociación de este síndrome con un gran número de tumores neuroendocrinos, incluyendo los de la glándula tiroidea (1,2).

El carcinoma medular de tiroides es una neoplasia infrecuente, que representa aproximadamente el 4% de todos los casos de cáncer de tiroides (3,4) y el 0,61% en los pacientes con enfermedad nodular tiroidea sometidos a tamización con calcitonina sérica (5). Se presenta de forma esporádica hacia los 50 años con predominio en mujeres, o como enfermedad familiar (25% de los casos) con herencia autosómica dominante. Puede ser parte del grupo de las neoplasias endocrinas múltiples (NEM 2A y 2B), que se asocian a feocromocitomas, hiperparatiroidismo primario, hábito marfanoide y tumores de tejidos blandos. Las NEM se asocian a varias mutaciones en el protooncogén RET (4,5).

En algunas ocasiones, el carcinoma medular se puede asociar a la producción de varias sustancias capaces de causar diferentes síndromes de exceso hormonal, y que se expresan clínicamente como episodios de diarrea y rubor facial (síndrome carcinoide) o síndrome de Cushing (4).

En este artículo se presenta el caso de una paciente cuya lesión fue catalogada inicialmente como un carcinoma insular de tiroides (6), con gran compromiso tumoral residual en el mediastino y metástasis pulmonares; luego de tres años presentó un cuadro clínico compatible con un síndrome de Cushing asociado a tumor ectópico con múltiples metástasis hepáticas. Fue evaluada en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) por el Servicio de Endocrinología y Diabetes de la Universidad de Antioquia y por el Servicio de Patología del Hospital Pablo Tobón Uribe. Además, se hace una revisión de la literatura médica al respecto en los últimos años.

CASO CLÍNICO

Mujer de 29 años que consultó en el 2005 por aparición de masa en la glándula tiroidea de rápido crecimiento (ocho meses), disfagia y disnea. La ecografía de tiroides mostró una masa irregular y bilateral, acompañada de un conglomerado ganglionar izquierdo. Se le

hizo un aspirado para citología con aguja fina (ACAF), guiado por ultrasonido, que fue reportado como un carcinoma insular de tiroides (6).

La tomografía (TC) de cuello mostró una masa en el lóbulo tiroideo izquierdo con extensión al mediastino anterosuperior e infiltración de la grasa mediastinal anterior; había evidencia de múltiples adenopatías en la región lateral izquierda del cuello, sugestivas de metástasis del carcinoma tiroideo.

Se le practicó una tiroidectomía total, con resección de la gran masa infiltrante, vaciamiento radical del hemicuello izquierdo y disección mediastinal. Como complicación de este procedimiento quirúrgico, presentó un hipoparatiroidismo transitorio.

En la anatomía patológica del espécimen quirúrgico, se encontró una masa de 6 x 5 x 3 cm que abarcaba todo el espesor del lóbulo tiroideo izquierdo, incluyendo la cápsula. En el estudio del material obtenido del vaciamiento cervical izquierdo se encontró un conglomerado ganglionar. En la histología se halló una neoplasia maligna infiltrante del lóbulo izquierdo y el istmo tiroideos, que comprometía la cápsula de la glándula. La inmunohistoquímica fue fuertemente positiva en las células neoplásicas para el *factor de transcripción tiroideo-1* (TTF-1); focal y débilmente positiva para el *antígeno de membrana epitelial* (EMA); las células neoplásicas fueron negativas para tiroglobulina. Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de un carcinoma insular de tiroides y así fue reportado en la literatura médica (6). Luego de la cirugía, recibió tratamiento ablativo con 100 milicurios (mCi) de yodo radiactivo (¹³¹Yodo); el rastreo postterapia mostró captación mínima en el lecho tiroideo y metástasis yodocaptantes en la base del pulmón derecho.

Un año después, presentó una recidiva tumoral en el triángulo cervical posterior izquierdo; se hizo ACAF que resultó compatible con metástasis del carcinoma a los ganglios cervicales. Se resecaron quirúrgicamente estas lesiones metastásicas ganglionares y se encontró compromiso tumoral en nueve de 16 ganglios linfáticos. Tras esta intervención recibió radioterapia externa, con la que evolucionó satisfactoriamente.

Doce meses después se hizo una resonancia magnética (RM) del cuello y el tórax, en la que se encontró una gran masa de tejidos blandos que comprometía la tráquea, los vasos cervicales y los músculos del cuello,

con extensión al mediastino anterior y superior. Se intentó una nueva resección, que fue imposible por la marcada fibrosis y la gran adherencia de la masa a la tráquea. En ese acto quirúrgico fue preciso hacer una traqueostomía definitiva.

En el 2007 se le practicó una nueva RM de cuello y tórax, cuyos hallazgos fueron similares a los de la anterior. En noviembre del 2008 fue evaluada en el Servicio de Endocrinología de la Universidad de Antioquia y del HUSVP después de tres meses de aumento de peso, aparición de estrías violáceas mayores de un centímetro de ancho en el abdomen, caída acelerada del cabello, aumento del tejido graso en la cara y el cuello, obesidad central, debilidad muscular proximal, síndrome

diarreico y amenorrea de 10 meses de evolución; además, se le diagnosticaron, como enfermedades asociadas, diabetes mellitus e hipertensión arterial. En esta ocasión se le hizo una TC toracoabdominal contrastada en la que informaron los siguientes hallazgos: compromiso retroesternal de la grasa mediastinal, entre el cayado de la aorta y la vena cava superior, por una masa tumoral globulosa; imágenes sospechosas de compromiso metastásico parenquimatoso e hilar pulmonar; y una imagen compatible con un trombo en la vena cava inferior. En este estudio no se demostraron lesiones en las glándulas adrenales. Los exámenes de laboratorio fueron compatibles con un estado de hipercortisolismo endógeno (tabla 1).

Tabla 1. Valores de laboratorio en el momento del diagnóstico del síndrome de Cushing

	Parámetro evaluado					
	Cortisol 8 a.m. (µg/dL)	Cortisol post 1 mg de dexametasona (µg/dL)	CUL (mg/24h)	ACE (ng/dL)	Ácido 5 HIA (mg/24h)	Cromogranina A (ng/mL)
Resultado	27,4	24	2.600	131,13	2,7	70,4
Referencia	6-19	<1,8	<150	<35	2-10	<36

CUL: cortisol urinario libre; ACE: antígeno carcinoembrionario; 5-HIA: 5-hidroxiindolacético

Ante el diagnóstico de síndrome de Cushing, se revisó la patología del material obtenido en el acto quirúrgico inicial, por la posibilidad de que el tumor correspondiera a una neoplasia neuroendocrina en vez de un carcinoma insular, y se hicieron tinciones adicionales de inmunohistoquímica, que fueron positivas para antígeno carcinoembrionario (CEA), cromogranina A, calcitonina y hormona adrenocorticotropa (ACTH), lo que confirmó el origen neuroendocrino del tumor (figura 1).

Con base en lo anterior se cambió el diagnóstico de carcinoma insular por el de un carcinoma medular de tiroides, con producción ectópica de ACTH, como causa de un síndrome de Cushing ectópico. La paciente fue evaluada por el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello, que descartó la posibilidad de una nueva intervención quirúrgica; por el hallazgo del trombo en la vena cava inferior se le inició anticoagulación con

heparinas de bajo peso molecular (HBPM); se le propuso la radioterapia externa, pero no la aceptó.

La evolución posterior fue muy regular con marcados síntomas de hipercortisolismo. En junio del 2009 se le hizo una TC de abdomen (figura 2), que mostró múltiples nódulos hepáticos compatibles con lesiones metastásicas, hiperplasia adrenal bilateral, derrame pleural bilateral y un trombo en la vena cava inferior con extensión a ambas ilíacas y femorales. En los resultados de los estudios paraclínicos llamaban la atención los siguientes: HbA1c de 8,6%, potasio sérico de 2,6 mEq/L, hemograma con anemia leve normocítica normocrómica, transaminasas normales, fosfatasa alcalina total de 342 UI/L (referencia < 150 UI/L); además presentó concentraciones séricas elevadas de cromogranina A y del ACE (tabla 1). Es de anotar que no se logró medir la concentración sérica de calcitonina.

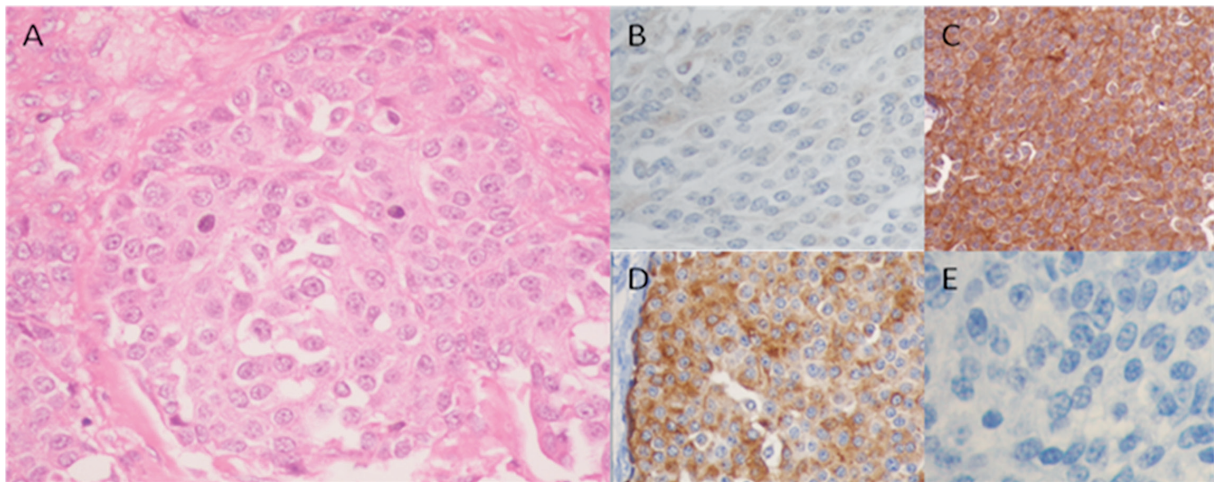


Figura 1. Patología de tiroides de nuestra paciente. A. Hematoxilina eosina: nidos de células homogéneas redondeadas con nucléolo poco notorio, cromatina granular y citoplasma eosinófilo. El patrón es de tipo insular con material eosinófilo que se asemeja al amiloide separando los nidos. Inmunohistoquímica: B. Calcitonina débilmente positiva en las células tumorales; C. Antígeno carcinoembrionario y D. ACTH, fuertemente positivos en las células tumorales. E. Tiroglobulina negativa en las células tumorales

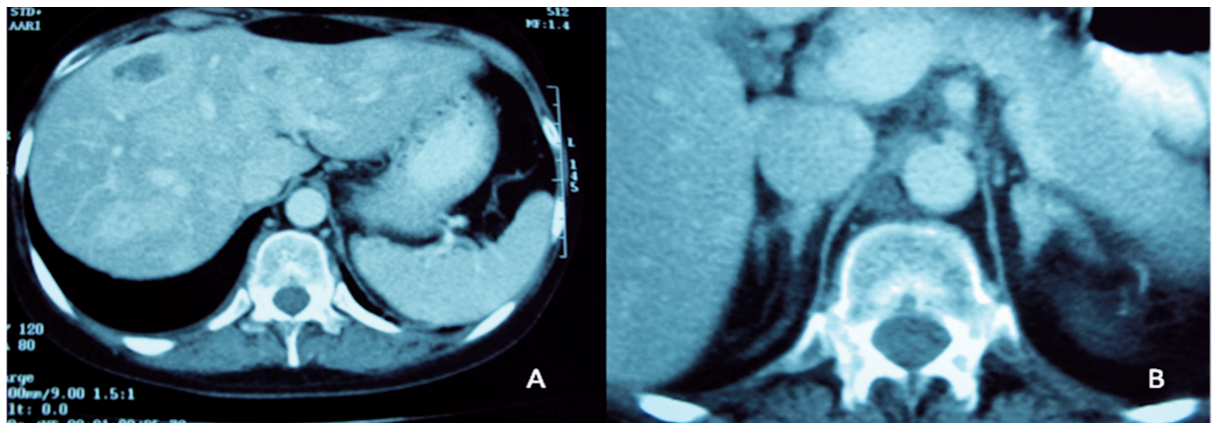


Figura 2. TC contrastada de abdomen en la que se observa extenso compromiso metastásico del hígado (A) e hiperplasia de las glándulas suprarrenales (B)

En julio del 2009 la paciente fue hospitalizada por síndrome de falla cardíaca descompensada (ecocardiografía con fracción de eyección del 51% e hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo). Ante la imposibilidad de hacer tratamiento quirúrgico de la masa tumoral y la contraindicación para el uso de ketoconazol por el compromiso hepático, se le hizo un octreoscán con el fin de buscar receptores de

somatostatina y definir la terapia con radiofármacos. El resultado fue negativo, únicamente se hallaron tres lesiones hepáticas levemente captantes.

Se le hizo tratamiento quirúrgico previa inserción de un filtro en la vena cava: adrenalectomía bilateral y trombectomía de la vena cava con buena evolución postoperatoria, normalización del trastorno

hidroelectrolítico y de los síntomas por hipercortisolismo. Además, se le hizo biopsia de las lesiones de hígado, en la que se informó un carcinoma neuroendocrino de grado bajo (tumor carcinoide), corroborado con la inmunohistoquímica (citoqueratina positiva en las células hepáticas y neoplásicas, y *TTF1*, cromogranina y sinaptofisina positivas en las células neoplásicas). Las glándulas suprarrenales fueron normales. Se la dio de alta con suplencia esteroide y mineralocorticoide, antihipertensivos y normoglucemiantes, anticoagulación con heparinas y lanreotide para control de la diarrea crónica.

En septiembre del 2009 se la evaluó por última vez y se halló persistencia de los síntomas constitucionales, pero con resolución de la diarrea con el uso de análogos de somatostatina, y valores de potasio en el límite inferior de lo normal (3,53 mEq/L). Un mes después falleció en su casa.

DISCUSIÓN

El síndrome de Cushing es de índole paraneoplásica por un tumor ectópico en 5% a 10% de los casos; son más frecuentes los carcinomas de células pequeñas del pulmón, los carcinoides, los tumores de las células de los islotes pancreáticos y los feocromocitomas, aunque también se ha descrito en lesiones de otros órganos como timo, ovario, adrenales (7-9) y tiroides (carcinoma medular, nódulos oncocíticos benignos) (10). En 12,5% a 19% de los casos, según la serie, no se logra identificar la neoplasia responsable del hipercortisolismo ectópico (11-13). Estos tumores se caracterizan por la producción de una o varias hormonas (bombesina, catecolaminas, serotonina, entre otras) y varios marcadores neuroendocrinos (calcitonina, cromogranina A, sinaptofisina, etc.), que pueden dar lugar a la aparición de varios síndromes característicos en el caso de las primeras y ayudar a confirmar el diagnóstico de neoplasia neuroendocrina con los segundos (7,13).

El carcinoma medular de tiroides puede secretar una gran cantidad de hormonas diferentes a calcitonina (entre otras, somatostatina, péptido relacionado con la gastrina, gastrina, glucagón, péptido intestinal vasoactivo y sustancia P), generalmente en el contexto de una enfermedad metastásica, y específicamente cuando hay compromiso hepático (3). Entre estas sustancias están la ACTH y la hormona estimulante de

corticotropos (CRH, muy poco frecuente), que pueden causar un síndrome de Cushing con los hallazgos clínicos característicos de esta entidad, resaltando la hipocalcemia, el edema de miembros inferiores, la pigmentación cutánea y los trastornos psiquiátricos, que en muchas circunstancias son muy graves, como sucede en la mayoría de los síndromes de Cushing ACTH dependientes de origen ectópico (5,7,12,14-16). En la actualidad, se piensa que el carcinoma medular de tiroides es responsable de 2% a 7,5% de los casos de Cushing por producción ectópica de ACTH (3,12,13,15,17); se presenta en forma esporádica y se han descubierto algunos casos familiares en el contexto del síndrome NEM 2A (17-19). Sin embargo, en un estudio reciente, que evaluó de forma retrospectiva a 1.640 pacientes con carcinoma medular, se encontró una proporción mucho menor, de solo 10 casos (0,6%) (8). A diferencia de las otras etiologías del síndrome de Cushing, no muestra un predominio en las mujeres y la distribución por sexo es muy similar (11,12).

Esta neoplasia se asocia a metástasis ganglionares en el cuello hasta en 75% de los casos, y cuando el tumor es localmente invasivo, se relaciona con compromiso metastásico en localizaciones como mediastino, pulmón, hígado, ganglios linfáticos abdominales y huesos (4). En pacientes con invasión extratiroidea, metástasis a distancia o mayores de 60 años, se ha descrito un riesgo más alto de mortalidad asociada al tumor (5).

Los síntomas de hipercortisolismo pueden aparecer varios meses e incluso se han reportado hasta 24 años después de la aparición del tumor primario, y en 35% de los casos pueden estar presentes en el momento del diagnóstico (8,16,20). En nuestra paciente los síntomas aparecieron tres años después del diagnóstico del tumor tiroideo.

En estos pacientes, el valor del cortisol urinario libre y de los metabolitos del cortisol y las concentraciones de ACTH son mucho mayores con respecto a pacientes con enfermedad de Cushing, y no hay supresión significativa del cortisol tras dosis altas de dexametasona (7,8,11,16), como ocurrió en nuestra paciente.

El pronóstico en estos casos es muy desfavorable, debido a lo avanzado de la enfermedad neoplásica de base y a la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico del síndrome de Cushing (3,7,16,21), con

tasa de supervivencia en las diferentes series alrededor del 20% (8,11); en uno de los estudios, la mayoría de los pacientes murieron alrededor de los 12,8 meses de seguimiento (2-30 meses) (8), mientras que en otra serie en la que se evaluaron las diferentes etiologías del síndrome de Cushing ectópico, los dos casos de carcinoma medular encontrados fallecieron durante el seguimiento con un promedio de 24 meses (11).

El cateterismo del seno petroso es el estándar de referencia para hacer el diagnóstico diferencial entre una enfermedad de Cushing y un tumor ectópico: un gradiente de ACTH mayor de 2 sin estímulo, o mayor de 3 con estímulo con CRH es indicativo de una enfermedad de Cushing con sensibilidad y especificidad cercanas al 100% (11,22-27). Si no se obtienen estos valores se debe proceder a obtener imágenes de tórax, abdomen y cuello para tratar de identificar un tumor ectópico que explique el cuadro clínico (26). Debido a la gran masa tumoral de la paciente y a la positividad para ACTH en las células tumorales, en este caso no se hizo estudio de diagnóstico diferencial con enfermedad de Cushing. El valor de la calcitonina sérica es un importante factor pronóstico en esta neoplasia (6); infortunadamente, no pudimos obtenerlo, a pesar de haberlo solicitado varias veces durante el seguimiento.

En el enfoque diagnóstico también pueden ser útiles las técnicas de inmunohistoquímica y la detección *in situ* del ARNm para ACTH y/o CRH, aunque en algunas oportunidades pueden ser negativos (15). En nuestra paciente, el tumor primario fue positivo para el antígeno carcinoembrionario, calcitonina, cromogranina y ACTH, mientras que las lesiones hepáticas lo fueron para cromogranina y sinaptofisina; no se contó con suficiente material en el bloque de patología para hacer la tinción para ACTH. Lo anterior es compatible con los diagnósticos de carcinoma medular de tiroides en el tumor primario y metástasis hepática de un tumor neuroendocrino. En nuestro medio no se dispone de la determinación de los niveles plasmáticos ni de la tinción tisular para CRH, que también se ha encontrado expresada en células tumorales de carcinomas medulares causantes del síndrome de Cushing (18,19). No se puede descartar su producción en las lesiones tumorales de nuestra paciente.

Desde el punto de vista patológico, el carcinoma medular se ha descrito como una neoplasia bien circunscrita, sin cápsula, de tamaño variable, en la unión de los

tercios medio e inferior de la glándula tiroides donde se ubican las células parafoliculares. Se compone de células redondas, fusiformes o poligonales, con núcleos pequeños o fusiformes, cromatina granular y citoplasma eosinófilo o anfofílico. Las células están rodeadas por un estroma fibroso de material amiloide. Este tumor se puede confundir con neoplasias epiteliales en las que hay distribución en un patrón insular, trabecular o sólido, como es el caso del carcinoma pobremente diferenciado, de los carcinomas foliculares con patrón trabecular y de algunos tumores oncocíticos. En este caso, la patología inicial mostró grupos de células cohesivas con muy pocos folículos, separadas entre sí por septos delgados muy sugestivos de un patrón insular. En los carcinomas pobremente diferenciados la tiroglobulina es negativa, pero puede dar positiva en sitios vecinos al tumor donde hay células normales o folículos (5). En nuestra paciente, por el comportamiento clínico del tumor y la captación de yodo por las metástasis se pensó en un carcinoma insular. Con la aparición posterior del síndrome de Cushing y la persistencia de la lesión tumoral, se planteó la posibilidad de tener un tumor de una estirpe diferente, lo cual se confirmó finalmente con los estudios de inmunohistoquímica.

Los estudios de imágenes (tomografía, ultrasonido, resonancia magnética) permiten la localización de estos tumores (13,26), y en caso de ser negativos, se pueden usar estudios de medicina nuclear con In¹¹¹-octreótido o I¹²⁵-metabencilguanidina, que permiten el diagnóstico debido a la presencia de receptores de somatostatina en muchos de estos tumores. Sin embargo, no todos los tumores poseen estos receptores o los subtipos para los cuales son más afines los análogos de somatostatina, y pueden existir falsos positivos en lesiones diferentes a neoplasias como neumonía, enfermedades granulomatosas o fibrosis posradioterapia. En caso de obtener resultados negativos con el estudio nuclear, no se debe seguir usando en el seguimiento posterior del paciente (16,28-30). En nuestra paciente, el octreoscán fue negativo a pesar de la gran masa tumoral residual en mediastino y tórax y de las metástasis hepáticas reportadas en las tomografías y confirmadas por biopsia. Recientemente han venido apareciendo varios reportes sobre la utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) con 18 fluorodeoxiglucosa en el diagnóstico del síndrome de Cushing ectópico secundario a carcinoma medular de tiroides (31-33).

Infortunadamente, en nuestra paciente no fue posible hacer el estudio genético para mutaciones del protooncogén RET, que hubiese sido muy importante para descartar la posibilidad de una NEM 2A y hacer así un estudio de tamización a su grupo familiar.

En cuanto al tratamiento del carcinoma medular de tiroides (3) en los pacientes con esta entidad y síndrome de Cushing asociado, se recomienda que se base en el control de las concentraciones de cortisol mediante la resección tumoral ya sea por cirugía citorrreductiva o por quimioembolización de las lesiones metastásicas hepáticas (34); en quienes no se pueda hacer ninguna de las estrategias anteriores o que tengan síntomas muy graves, el paso siguiente es la adrenalectomía bilateral (8,12,13,18). Finalmente, y como alternativa a la adrenalectomía en pacientes con alto riesgo quirúrgico está el tratamiento médico con fármacos inhibidores de la esteroidogénesis o adrenolíticos como ketoconazol, aminoglutetimida, metirapona o mitotane (13,15,17,35,36). Hasta la fecha, los análogos de la somatostatina no han demostrado eficacia en el control del síndrome de Cushing, y la quimioterapia induce respuestas parciales y de corta duración en 10% a 20% de los casos (3). En la paciente aquí reportada, la enfermedad tumoral no fue susceptible de resección quirúrgica, y ante el compromiso hepático tampoco se pudo usar el tratamiento farmacológico. Se le hizo adrenalectomía bilateral, con mejoría del hipercortisolismo, aunque su condición general tras el procedimiento siguió siendo muy precaria, principalmente por persistencia de los síntomas constitucionales derivados de la gran masa tumoral residual que finalmente le causó la muerte (3).

En conclusión, el carcinoma medular de tiroides es una causa infrecuente de síndrome de Cushing, pero se asocia a una gran morbilidad como se describió en nuestra paciente; por lo general los afectados tienen mal pronóstico debido a la presencia de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, y en muchas ocasiones tienen una gran masa tumoral primaria con poca probabilidad de resección exitosa; queda como alternativa el tratamiento paliativo para el control del hipercortisolismo y de las otras manifestaciones clínicas de sobreproducción hormonal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams ED, Morales AM, Horn RC. Thyroid carcinoma and Cushing's syndrome. A report of two cases with a review of the common features of the "non-endocrine" tumours associated with Cushing's syndrome. *J Clin Pathol.* 1968 Mar;21(2):129-35.
2. Goldberg WM, McNeil MJ. Cushing's syndrome due to an ACTH-producing carcinoma of the thyroid. *Can Med Assoc J.* 1967 Jun 17;96(24):1577-9.
3. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009 Jun;19(6):565-612.
4. Ball DW. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Sep;36(3):823-37, viii.
5. DeLellis RA. Medullary thyroid carcinoma. *Pathol. Case Rev.* 2006 Nov;11(6):243-55.
6. Vélez Hoyos A, Duque F, CS, Pérez JC, Minotta R A, Botero JF, Latorre Sierra G. Biopsia por aspiración con aguja fina en el diagnóstico de carcinoma insular (carcinoma pobremente diferenciado) de tiroides: presentación de de dos casos y revisión de la literatura. *Med. Lab.* 2007;13(3-4):67-72.
7. Wajchenberg BL, Mendonça B, Liberman B, Adelaide M, Pereira A, Kirschner MA. Ectopic ACTH syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995 Jun;53(1-6):139-51.
8. Barbosa SL-S, Rodien P, Leboulleux S, Niccoli-Sire P, Kraimps J-L, Caron P, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. *Thyroid.* 2005 Jun;15(6):618-23.
9. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev.* 1994 Dec;15(6):752-87.
10. Silye R, Rieger R, Topakian R, Dunzinger A, Aigner RM, Pichler R. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotropin secretion by oncocyctic thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):39-40.
11. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Aug;90(8):4955-62.

12. Salvatori R. Ectopic Cushing's syndrome: some facts. *Indian J Med Res.* 2009 Jan;129(1):4–6.
13. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznek RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):371–7.
14. Bhansali A, Walia R, Rana SS, Dutta P, Radotra BD, Khandelwal N, et al. Ectopic Cushing's syndrome: experience from a tertiary care centre. *Indian J Med Res.* 2009 Jan;129(1):33–41.
15. Smallridge RC, Bourne K, Pearson BW, Van Heerden JA, Carpenter PC, Young WF. Cushing's syndrome due to medullary thyroid carcinoma: diagnosis by proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct;88(10):4565–8.
16. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Mar;37(1):135–49, ix.
17. McElduff A, Clifton-Bligh P, Posen S. Metastatic medullary carcinoma of the thyroid complicated by Cushing's syndrome. *Med J Aust.* 1979 Mar 10;1(5):186–8.
18. Zaydfudim V, Stover DG, Caro SW, Phay JE. Presentation of a medullary endocrine neoplasia 2A kindred with Cushing's syndrome. *Am Surg.* 2008 Jul;74(7):659–61.
19. Chrisoulidou A, Pazaitou-Panayiotou K, Georgiou E, Boudina M, Kontogeorgos G, Iakovou I, et al. Ectopic Cushing's syndrome due to CRH secreting liver metastasis in a patient with medullary thyroid carcinoma. *Horm. (Athens).* 2008;7(3):259–62.
20. Aniszewski JP, Young WF, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotropin hormone secretion. *World J Surg.* 2001 Jul;25(7):934–40.
21. Teves DA. Clinical approach of Cushing syndrome resulting from ACTH-producing metastatic neuroendocrine tumor. *Endocrinologist.* 2005 Nov;15(6):401–4.
22. Kola B, Grossman AB. Dynamic testing in Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2008 Jan;11(2):155–62.
23. 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 Feb;84(2):487–92.
24. Utz A, Biller BMK. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Nov;51(8):1329–38.
25. Colao A, Faggiano A, Pivonello R, Pecori Giraldi F, Cavagnini F, Lombardi G. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2001 May;144(5):499–507.
26. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1526–40.
27. Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005 Jun;34(2):403–21, x.
28. Tsagarakis S, Christoforaki M, Giannopoulou H, Rongogianni 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 Oct;88(10):4754–8.
29. Tabarin A, Valli N, Chanson P, Bachelot Y, Rohmer V, Bex-Bachellet V, et al. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in patients with occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Apr;84(4):1193–202.
30. Tabarin A, Valli N, Chanson P, Bachelot Y, Rohmer V, Bex-Bachellet V, et al. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in patients with occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Apr;84(4):1193–202.
31. Jackson TA, Choong KW, Eng JA, McAneny D, Subramaniam RM, Knapp PE. F-18 FDG PET/CT imaging of endogenous Cushing syndrome. *Clin Nucl Med.* 2011 Dec;36(12):e231–2.
32. Naji M, Hodolic M, El-Refai S, Khan S, Marzola MC, Rubello D, et al. Endocrine tumors: the evolving role of positron emission tomography in diagnosis and management. *J Endocrinol Invest.* 2010 Jan;33(1):54–60.
33. Moreno-Fernández J, Gutiérrez-Alcántara C, Gálvez Moreno MA, Jiménez-Reina L, Castaño JP, Benito-López P. Corticotrophin-dependent Cushing syndrome due

to Sacrococcygeal Teratoma detected by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep;93(9):3282-3.

34. Bourlet P, Dumousset E, Nasser S, Chabrot P, Pezet D, Thieblot P, et al. Embolization of hepatic and adrenal metastasis to treat Cushing's syndrome associated with medullary thyroid carcinoma: a case report. *Cardiovasc Interv. Radiol.* 2007;30(5):1052-5.

35. Winkvist EW, Laskey J, Crump M, Khamsi F, Shepherd FA. Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production. *J Clin Oncol.* 1995 Jan;13(1):157-64.

36. Vaughn CB, Pearson S, Chapman J, Chinn B, Banks D. The treatment of ACTH Paraneoplastic syndrome with aminoglutethimide. *J Natl Med Assoc.* 1979 Jan;71(1):21-3.

