

## SÍNDROME DE CUSHING ACTH ECTÓPICO: DESAFÍOS DEL DIAGNÓSTICO.

*Danny José Semeco Espinoza<sup>1</sup>, Andrea Eugenia Fargier<sup>2</sup>, Maryury Beatriz Vínces Majojo<sup>1</sup>, Yusmary El Kantar Bustamante<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>2</sup>Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(3): 177-184

### RESUMEN

**Objetivo:** Presentar un caso de Síndrome de Cushing ectópico.

**Caso Clínico:** Mujer de 45 años, quien es valorada por presentar cambios conductuales con tendencia a la agresividad, progresivamente se asocia hiperpigmentación corporal marcada a nivel facial y en zonas de pliegues de manos y pies, acné facial y región anterior del cuello, hipertrichosis en región facial, edema en miembros inferiores y estrías violáceas en hemiabdomen inferior. Examen físico: talla: 1,68 m, peso: 65 kg, IMC: 23 kg/m<sup>2</sup>, presión arterial: 110/60 mmHg, hiperpigmentación generalizada con predominio en cara y pliegues de manos y pies, hipertrichosis en cara con predominio en bozo y mentón, estrías violáceas en hemiabdomen inferior y edema en miembros inferiores. Paraclínicos: hipokalemia, aumento de los valores de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol am, no hubo supresión de las concentraciones de cortisol sérico con las pruebas de dexametasona. RMN cerebral normal. Tomografía toracoabdominal reporta masa en mediastino anterior, nódulo pulmonar derecho e hiperplasia de glándulas suprarrenales. Se indica ketoconazol. Se realiza resección de tumor mediastinal que resulta en carcinoma neuroendocrino productor de ACTH de origen pulmonar metastásico a mediastino.

**Conclusión:** El diagnóstico de secreción ectópica de ACTH es problemático en el contexto de un paciente con síndrome de Cushing dependiente de ACTH; el buen juicio clínico y apoyo de laboratorio e imagenológico son esenciales, sin embargo, no es raro que las características bioquímicas y clínicas se superpongan marcadamente con la enfermedad de Cushing.

**Palabras clave:** Síndrome de Cushing ectópico; hormona adrenocorticotrópica (ACTH); cortisol.

## ECTOPIC ACTH CUSHING SYNDROME: DIAGNOSTIC CHALLENGES.

### ABSTRACT

**Objective:** To present a case of ectopic Cushing's syndrome.

**Case Report:** A 45-year-old woman, was evaluated for presenting behavioral changes with a tendency towards aggressiveness, who progressively developed marked body hyperpigmentation on the face and in areas of the folds of the hands and feet, acne on the face and anterior region of the neck, hypertrichosis in the facial region, edema in the lower limbs, and violaceous striae in the lower abdomen. Physical examination: height: 1.68 m, weight: 65 kg, BMI: 23 kg/m<sup>2</sup>, blood pressure: 110/60 mm Hg, generalized hyperpigmentation predominantly on the face and folds of the hands and feet, hypertrichosis on the face predominantly on the upper lip and chin, purplish striae in the lower abdomen and edema in the lower limbs. Paraclinical: hypokalemia, increased

---

Artículo recibido en: mayo 2024. Aceptado para publicación en: agosto 2024.

Dirigir correspondencia a: Danny José Semeco Espinoza. Email: semecoedj@gmail.com

values of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) and am Cortisol; there was no suppression of serum cortisol concentrations with dexamethasone tests. Normal brain MRI. Thoracoabdominal tomography reports a mass in the anterior mediastinum, right pulmonary nodule and hyperplasia of the adrenal glands. Ketoconazole was indicated. Resection of the mediastinal tumor is performed, resulting in ACTH-producing neuroendocrine carcinoma of pulmonary origin metastatic to the mediastinum.

**Conclusions:** The diagnosis of ectopic ACTH secretion is problematic in the setting of a patient with ACTH-dependent Cushing's syndrome; good clinical judgment and laboratory and imaging support are essential, however, it is not uncommon for biochemical and clinical features to markedly overlap with Cushing's disease.

**Key words:** Ectopic Cushing's syndrome; adrenocorticotrophic hormone (ACTH); cortisol.

## INTRODUCCIÓN

El exceso crónico de glucocorticoides, cualquiera que sea su causa, conduce a una constelación de síntomas y características físicas conocidas como síndrome de Cushing (SC)<sup>1</sup>. El SC endógeno es un estado de hipercortisolismo crónico<sup>2</sup>, la incidencia anual estimada es de 1,8 a 3,2 casos por millón y aproximadamente el 70% de ellos ocurren en el sexo femenino<sup>3</sup>.

Según la etiología, el SC se puede clasificar como dependiente de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o independiente de ACTH<sup>3,4</sup>. La enfermedad de Cushing (EC) es la causa más común de SC ACTH dependiente, afectando hasta el 85% de los casos<sup>2</sup>.

Los tumores productores de ACTH ectópicos constituyen del 8 al 18% de los SC<sup>2</sup>. La producción de ACTH a partir de un tumor de origen no hipofisario puede provocar un hipercortisolismo grave, pero muchos de estos pacientes carecen de las características clásicas del exceso de glucocorticoides. Esto presumiblemente refleja lo agudo del curso clínico en el síndrome de ACTH ectópico (SAE). Desde el punto de vista clínico, la presentación de la secreción ectópica de ACTH se observa con mayor frecuencia en pacientes con tumores de origen torácico<sup>1</sup>. En la actualidad sigue siendo uno de los retos diagnósticos más desafiantes para el endocrinólogo<sup>5</sup>.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 45 años sin antecedentes patológicos,

consulta en octubre del 2022 por presentar cambios conductuales con tendencia a la agresividad, motivo por el cual es valorada e ingresada inicialmente por Servicio de Psiquiatría, siendo tratada como un trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos. Veinte días posteriores se asocia progresivamente hiperpigmentación a nivel facial y en zonas de pliegues de manos y pies, acné facial y región anterior del cuello, hipertrichosis en región facial, edema en miembros inferiores y estrías violáceas en hemiabdomen inferior. Para diciembre del 2022 es ingresada nuevamente por dolor abdominal localizado en epigastrio, irradiado a hipocondrio derecho de moderada a fuerte intensidad sin acalmia, concomitantemente emesis en número de cuatro de contenido alimentario.

Al interrogatorio dirigido, niega alteraciones en el peso, desde hace 2 meses refiere xerostomía, xeroftalmos, amenorrea e insomnio.

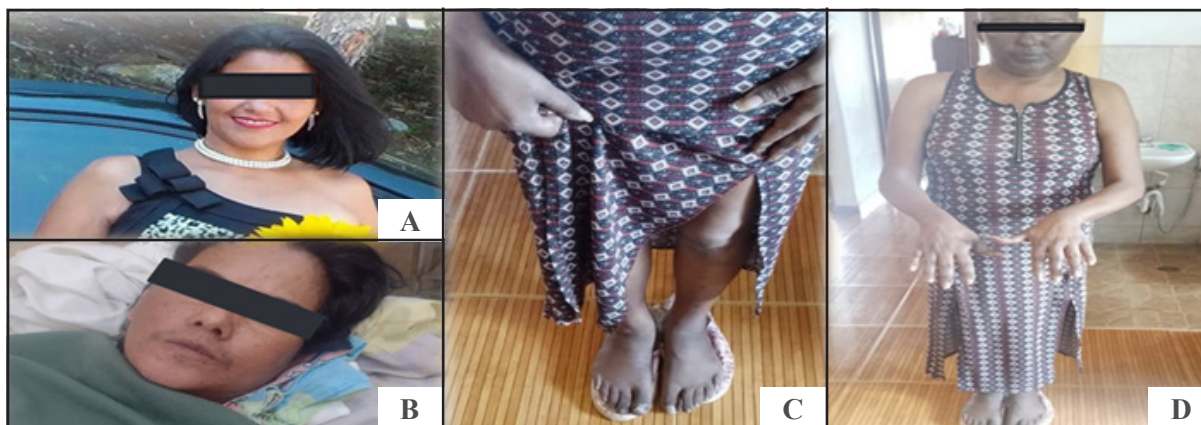
En la exploración física se encontró talla: 1,68 m, peso: 65 Kg, IMC: 23 Kg/m<sup>2</sup> y presión arterial: 110/60 mmHg. Hiperpigmentación marcada generalizada que respeta mucosas, especialmente en región facial y zonas de pliegues en manos y pies, hipertrichosis en región facial con predominio en zona de bozo y mentón, estrías violáceas en hemiabdomen inferior y edema en miembros inferiores grado II con fovea (figura 1).

Los resultados de laboratorio se muestran en la tabla I. Se observó hipokalemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, acompañado de aumento de los valores de ACTH y cortisol a.m.

Las pruebas de supresión con dexametasona a dosis bajas y altas no produjeron supresión de las concentraciones de cortisol sérico.

La tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal contrastada concluyó presencia de masa en mediastino anterior compatible

con timoma (figura 2A), nódulo pulmonar en segmento apical de lóbulo superior derecho de características infiltrativas, hiperplasia de glándulas suprarrenales. La resonancia magnética cerebral fue normal. Todos estos hallazgos sugerían la posibilidad de síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH.



**Fig. 1.** Fotos autorizadas por la paciente. A. Previo a iniciar cuadro clínico, B, C, D. Imágenes del examen físico.

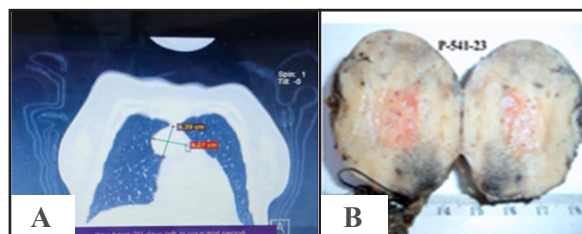
**Tabla I.** Valores de parámetros de laboratorios.

Parámetro	Al momento de la valoración	Control			Valores de referencia
		Sucesivo	Pre Qx	Sucesivo Post Qx	
Glicemia (mg/dl)	88				< 100
K <sup>+</sup> (mEq/L)	2,5	2,8			3,5-5,5
TGO (U/L)	45	63			6-34
TGP (U/L)	44	80			7-35
Prolactina sérica (ng/dl)	19,36				4-23
TSH (μU/L)	1,44				0,3-3,6
T4L (ng/dl)	0,82				0,8-1,7
T3L (pmol/L)	3,25				2,2-4,20
Cortisol am (μg/dl)	36,25	70,67	17,82	17,09	6-23
ACTH (pg/ml)	347,59	474,20		44	7,2-63,3
Cortisol am posterior 1mg de dexametasona 11 pm (μg/dL)	62,89				
Cortisol am posterior a 8 mg de dexametasona 11 pm (μg/dL)	193,17				
Colesterol total (mg/dl)	235			185	< 200
Triglicéridos (mg/dl)	207			104,3	< 150

La paciente se mantuvo hospitalizada sin posibilidad inmediata de resolución quirúrgica por lo que fue tratada con Ketoconazol 200 mg VO TID, el cual recibió de forma irregular, presentando exacerbación desde el punto de vista psiquiátrico, así como también, acentuación de la pigmentación generalizada de la piel. Se solicitó control de cortisol am y ACTH (ver Tabla I-Sucesivo), en vista de resultados obtenidos se ajustó dosis de Ketoconazol a 1000 mg VO dividido en tres tomas diarias.

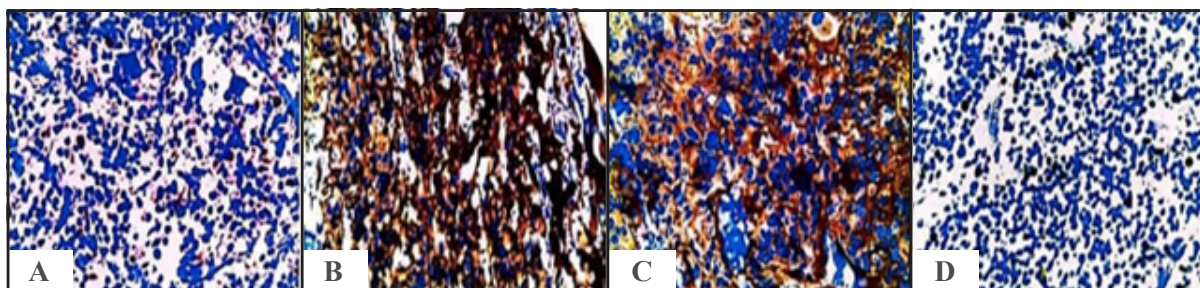
La biopsia por Trucut reportó tejidos blandos sin lesiones de consideración, libre de células neoplásicas malignas, impresionando toma fallida de la muestra. Posteriormente, el Servicio de Cirugía de Tórax realizó la resección quirúrgica a través de toracotomía derecha más exceresis de masa en mediastino anterior. Mantuvo niveles de cortisol previos a la intervención en rangos de normalidad (ver Tabla I-Control pre quirúrgico).

La evaluación anatomopatológica mostró tumor de mediastino de estructura nodular de 4,5 x 4,0 x 2,5 cm, de color pardo rosado (figura 2B). El examen microscópico demostró lesión caracterizada por masas, cordones o cestas de células pequeñas, núcleos redondos monótonos, no hiper cromáticos, entre las estructuras pre-



**Fig. 2.** A. Imágenes de tomografía computarizada de tórax que revela tumoración en el mediastino, B. Tumor de mediastino en reporte macroscópico anatomopatológico.

sencia de tejido conectivo con abundantes vasos capilares hemáticos con hiperemia, concluyendo como tumor de mediastino: tumor neuroendocrino (TNE) tímico, cápsula libre de tumor. La inmunohistoquímica reveló carcinoma neuroendocrino de células grandes, inmunoreactivo débilmente a la citoqueratina AE1/AE3 de amplio espectro y al antígeno de membrana epitelial (EMA) y fuertemente a los marcadores neuroendocrinos NSE, Sinaptofisina y cromogranina A; la determinación de ACTH resultó fuertemente positiva (3+), el índice proliferativo Ki-67 fue de 10%. Se concluye en carcinoma neuroendocrino productor de ACTH de origen pulmonar metastásico a mediastino (figura 3).



**Fig. 3.** Reporte inmunohistopatológico, tinción con, A. Citoqueratina, B. Cromogranina A, C. Sinaptofisina, D. Antígeno Ki 67.

Durante el postoperatorio inmediato, no pudo realizarse seguimiento de niveles séricos de cortisol, sin embargo, no se evidenciaron síntomas de insuficiencia adrenal. Durante el postoperatorio la sintomatología y las alteraciones de

laboratorio presentaron mejoría sin necesidad de tratamiento adyuvante.

La paciente fue intervenida quirúrgicamente en un segundo tiempo a través de toracotomía

derecha, la biopsia de lesión de lóbulo medio y nódulo de lóbulo superior derecho, concluyó enfermedad inflamatoria intersticial e inespecífica, fibrosis reactiva, no se visualiza tumor.

Diez meses después de la cirugía la paciente no ha presentado recurrencia tumoral, las manifestaciones clínicas han desaparecido. Los valores de laboratorio luego de la cirugía son normales (ver la tabla I)

## DISCUSIÓN

El síndrome de Cushing dependiente de ACTH y la enfermedad de Cushing se caracterizan por hipersecreción crónica de ACTH, que produce hiperplasia de las zonas fasciculada y reticular de la corteza suprarrenal y mayor secreción de cortisol, andrógenos y desoxicorticosterona<sup>1</sup>. El hipercortisolismo crónico puede provocar morbilidades multisistémicas debido a los omnipresentes efectos del cortisol<sup>6</sup>. Los pacientes con SC presentan una variedad de manifestaciones clínicas que incluyen síntomas que comprometen el estado de ánimo, los sistemas reproductivo, cutáneo, neurocognitivo y metabólico<sup>6,7</sup>.

Una de las áreas más álgidas para el endocrinólogo es el manejo del paciente con Síndrome de Cushing secundario a hipersecreción de ACTH<sup>8</sup>. Establecer el diagnóstico diferencial entre lesión hipofisaria y ectópica es en ocasiones muy complejo. La incongruencia entre las pruebas hormonales, la limitación de los estudios de imágenes para localizar la lesión o la presencia de distractores como incidentalomas, dificultan o conducen con frecuencia a diagnósticos errados<sup>8</sup>.

La producción ectópica de ACTH es una causa rara de SC<sup>5,8</sup>, los SAE tienen una incidencia predominantemente mayor en varones, entre los 40 y 60 años de edad<sup>1</sup>. La hipersecreción de ACTH y cortisol suele ser mayor en pacientes con SAE que en aquellos con enfermedad de Cushing, a pesar de esto, pueden no presentarse las manifestaciones típicas del síndrome de Cushing, presumiblemente debido a la aparición rápida de hipercortisolismo<sup>1</sup>.

Las características clínicas del SAE son heterogéneas y están influenciadas por el potencial maligno del tumor subyacente y la gravedad del hipercortisolismo<sup>5</sup>. La presentación clínica varía desde el inicio repentino de los signos y síntomas de hipercortisolismo grave, incluida la hiperpigmentación, la pérdida de peso y los efectos de los mineralocorticoides como hipertensión, hipopotasemia y edema periférico, hasta la aparición gradual y lenta de los signos y síntomas clásicos del síndrome de Cushing, los cuales pueden ser indistinguibles de la presentación de la enfermedad de Cushing, que típicamente se observa con TNE bien diferenciados<sup>5,9,10</sup>.

La hiperpigmentación de la piel es rara en la enfermedad de Cushing o en los tumores suprarrenales, pero es común en el SAE<sup>1</sup>. En el 70% de los pacientes con SC se dan cambios neuropsiquiátricos que van desde deterioro cognitivo en el 16%, hasta síntomas psicóticos en un 9%<sup>11</sup>.

Tomando en consideración la heterogeneidad de la clínica de este cuadro, nuestra paciente debutó con trastornos psicóticos, no presentó el fenotipo Cushingoide que caracteriza la enfermedad, evidenciándose instauración del cuadro clínico de manera súbita con mayor acentuación en hiperpigmentación, hipertrichosis, presencia de estrías violáceas en abdomen y los efectos de los mineralocorticoides, sin presentar hipertensión.

Después de confirmar el hipercortisolismo endógeno a través de la prueba de supresión con dexametasona a dosis baja, el cortisol libre en orina de 24 horas o el cortisol nocturno en saliva y una ACTH plasmática fácilmente detectable (generalmente por encima de 20 a 30 ng/l), el siguiente desafío es determinar la fuente<sup>5,12,13</sup>. La prueba de supresión con dexametasona en dosis altas (8 mg) todavía se usa en algunos centros, pero se considera que tiene una precisión diagnóstica relativamente baja y tiene los riesgos asociados de la administración de corticoides en un paciente ya expuesto a niveles excesivos<sup>5,7,13</sup>. Por lo general, la secreción de ACTH por tumores ectópicos no está sujeta a control

de retroalimentación negativa, es decir no se puede suprimir con las dosis farmacológicas de glucocorticoides<sup>1</sup>. Sin embargo, esta distinción está lejos de ser absoluta, especialmente para los TNE pequeños de pulmón, que pueden dar lugar a resultados falsos positivos<sup>5,7,9,10</sup>.

Las pruebas dinámicas más utilizadas para diferenciar pacientes con SAE de aquellos con enfermedad de Cushing son la prueba de estimulación con CRH o la prueba de estimulación con desmopresina, ya sea sola o en combinación con CRH<sup>5,7</sup>. La prueba de estimulación con CRH por sí sola no discrimina consistentemente entre la enfermedad de Cushing y el SAE, aunque las respuestas a esta prueba, o a la prueba de estimulación con desmopresina, cambian claramente la probabilidad a favor de la enfermedad de Cushing<sup>14,15</sup>. Sin embargo, hasta el 25% de los pacientes con SAE pueden tener resultados discordantes en las pruebas dinámicas, y los factores tumorales y epidemiológicos, como la edad, el sexo y la gravedad del hipercortisolismo, pueden influir en los resultados<sup>9,10,13</sup>.

La mayoría de los médicos diagnosticarán la enfermedad de Cushing si un paciente con síndrome de Cushing dependiente de ACTH tiene resultados concordantes en la prueba de dexametasona y CRH y/o desmopresina sugestivos de enfermedad de Cushing, y la demostración de una lesión focal de 10 mm o más en la resonancia magnética hipofisaria<sup>7,13</sup>. Existe un consenso reciente de que los tumores hipofisarios <6 mm deben tener una muestra del seno petroso inferior bilateral (BIPSS) mientras que los tumores  $\geq 10$  mm no requieren BIPSS<sup>13</sup>. Las opiniones de los expertos difieren con respecto a los tumores de 6 a 9 mm, aunque la mayoría recomendaría BIPSS en estas situaciones. Además, hasta el 40% de los pacientes con enfermedad de Cushing comprobada tendrán una resonancia magnética negativa<sup>5</sup>, y BIPSS también es particularmente adecuado para este contexto.

La TAC de tórax, abdomen y pelvis es una técnica de imagen simple y fácilmente disponible que diagnosticará rápidamente cualquier lesión

macroscópica y puede dirigir la investigación adicional a una fuente ectópica incluso en ausencia de BIPSS, por lo tanto, debería ofrecerse a todos los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH confirmado, similar a la resonancia magnética de la hipófisis<sup>14,16</sup>. La introducción de imágenes moleculares incluidas la gammagrafía con pentetreótida y la tomografía por emisión de positrones PET/TC con análogo de somatostatina Ga-DOTA, han aumentado considerablemente la capacidad para diagnosticar TNE, incluidos aquellos que causan el SAE<sup>17</sup>.

Se ha demostrado que la calcitonina y las metanefrinas plasmáticas o urinarias son los únicos biomarcadores de valor diagnóstico específico en el SAE y deben realizarse en todos los pacientes para excluir cáncer medular de tiroides o feocromocitoma respectivamente<sup>5</sup>; aunque, los mismos no se pudieron cumplir en nuestro caso.

La inmunotinción tumoral para ACTH puede ser negativa hasta en el 30% de los tumores secretores de ACTH y no se puede utilizar para validar retrospectivamente pruebas bioquímicas. Si bien este hallazgo se ha atribuido a la alta capacidad secretora de algunos tumores, también se ha informado inmunotinción negativa de ACTH en tumores ocultos con secreción hormonal modesta. Otras explicaciones para la inmunotinción negativa incluyen la presencia de precursores de ACTH que no reaccionan con los anticuerpos utilizados, la mala fijación de la muestra y que el tumor identificado se haya asumido erróneamente como la fuente ectópica<sup>10,18</sup>.

La fuente de ACTH ectópica se debe con mayor frecuencia a carcinoides bronquiales, también se presenta en 1 a 5% de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, en el 3% de los sujetos con TNE pulmonares o pancreáticos (excluyendo MEN1)<sup>5,18</sup> y en 0,7% de los individuos con carcinoma medular de tiroides<sup>5,19</sup>, pero puede ocurrir en hasta el 25% de los TNE tímicos (incluyendo MEN1)<sup>5,20</sup>.

Sobre una base clínica, estos tumores se dividen en dos entidades: tumores extraordinariamente malignos, como el carcinoma microcítico

bronquial y el carcinoma neuroendocrino muy proliferativo (p. ej., páncreas), y tumores neuroendocrinos menos agresivos, como los carcinoides bronquiales<sup>4</sup>.

Tanto los TNE pulmonares como los tumores corticotrofos hipofisarios suelen ser pequeños y difíciles de detectar<sup>9,21</sup>. Se han notificado TNE pulmonares secretores de ACTH, o tumores carcinoides, tan pequeños como de 2 a 3 mm<sup>22</sup>. Por lo tanto, es esencial confiar en las pruebas bioquímicas para dirigir las imágenes al sitio apropiado<sup>5</sup>.

Mientras que las neoplasias malignas agresivas a menudo se identifican rápidamente, los TNE pulmonares pueden ser más difíciles de localizar debido a su pequeño tamaño y ubicación habitual en el tercio medio del pulmón adyacente a la vasculatura pulmonar, de la que no se pueden diferenciar fácilmente en la TC o resonancia magnética<sup>5</sup>. Los TNE pulmonares, en particular los carcinoides “típicos”, a menudo también pueden ser solitarios, y la identificación es fundamental para permitir la cirugía con intención curativa y evitar adrenalectomía innecesaria<sup>2,5</sup>.

De vuelta a nuestro caso, se pudieron demostrar niveles elevados de ACTH y cortisol, sin responder a la supresión con dosis bajas y altas de glucocorticoides, constatándose imagenológicamente la presencia de hiperplasia suprarrenal bilateral en respuesta a una hiperestimulación sostenida de las glándulas, así como una resonancia magnética cerebral sin presencia de lesión hipofisaria, coincidiendo con una fuente de producción ectópica de ACTH, confirmada a través de tomografía computarizada de tórax que evidenció la presencia de tumor en mediastino anterior y nódulo pulmonar en segmento apical de lóbulo superior derecho. El reporte anatomopatológico mostró un tumor de 4,5 x 4,0 x 2,5 cm, significativamente mayor a lo citado en la literatura<sup>22</sup>, concluyendo como tumor de mediastino neuroendocrino tímico y el hallazgo de la inmunohistoquímica con determinación de ACTH que resultó fuertemente positiva (3+), indicando carcinoma neuroendocrino productor

de ACTH de origen pulmonar metastásico a mediastino.

## CONCLUSIÓN

El SAE es relativamente poco común en los TNE en general, por ello, el diagnóstico de secreción ectópica de ACTH es problemático en el contexto de un paciente con SC dependiente de ACTH, con la necesidad de considerar la naturaleza probabilística del diagnóstico, mientras que el buen juicio clínico es esencial. Sin embargo, no es raro que las características bioquímicas y clínicas se superpongan marcadamente con la enfermedad de Cushing.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carroll T, Aron D, Findling J, Tyrrell B. Glucocorticoides y andrógenos suprarrenales. En: Gardner D, Shoback D, eds. Greenspan. Endocrinología básica y clínica. 10.<sup>a</sup> ed. México: Mc GRAW-HILL;2018:303-345.
- Yamashita TS, Sada A, Bancos I, Young WF, Dy BM, Farley DR, Lyden ML, Thompson GB, McKenzie TJ. Bilateral adrenalectomy: differences between Cushing Disease and Ectopic ACTH-Producing Tumors. *Ann Surg Oncol* 2020;27:3851-3857. doi: 10.1245/s10434-020-08451-4.
- Page-Wilson G, Oak B, Silber A, Okeyo JC, Ortiz N, O'Hara M, Moloney S, Geer EB. Holistic burden of illness in patients with endogenous Cushing's syndrome: A systematic literature review. *Endocrinol Diabetes Metab* 2024;7:e464. doi: 10.1002/edm2.464.
- Auchus RJ, Flück CE. The Adrenal Cortex. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Rosen CJ, Kopp PA eds. *Williams Textbook of Endocrinology* 15th edition. Philadelphia: ELSEVIER; 2024:471-508.
- Hayes AR, Grossman AB. Distinguishing Cushing's disease from the ectopic ACTH syndrome: needles in a haystack or hiding in plain sight? *J Neuroendocrinol* 2022;34:e13137. doi: 10.1111/jne.13137.
- Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the modern era. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47:259-273. doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.001.
- Monteros-Sánchez A, Cuevas-Ramos D, Espinoza E, Hinojosa-Amaya JM, Reza A, Navas-Minero C, Balderrama-Soto A, Rangel G, Vergara A, Abreu C, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Cushing. Actualidades y posicionamiento del Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Mexicana de Nutrición

- y Endocrinología. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr* 2023;10 (supl 1):9-32. Doi:10. 10.24875/RME.M23000025.
8. Newell-Price J. Whither pituitary incidentaloma? *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:939-941. doi: 10.1210/jc.2011-0415.
  9. 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;90:4955-4962. doi: 10.1210/jc.2004-2527.
  10. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:371-377. doi: 10.1210/jc.2005-1542.
  11. Moya MJ. Afectación psiquiátrica y cognoscitiva en el síndrome de Cushing, NPunto [internet] 2019; 2:1-25. Accesado en abril 2024. Disponible en: <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/5ddb91654b554NPvolumen20-59-83.pdf>
  12. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C. How to classify the Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel)* 2020;12:514. doi: 10.3390/cancers12020514.
  13. Flaseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, Boguszewski CL, Bronstein MD, Buchfelder M, Carmichael JD, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:847-875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
  14. Frete C, Corcuff JB, Kuhn E, Salenave S, Gaye D, Young J, Chanson P, Tabarin A. Non-invasive diagnostic strategy in ACTH-dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dga409. doi: 10.1210/clinem/dga409.
  15. Luque RM, Ibáñez-Costa A, López-Sánchez LM, Jiménez-Reina L, Venegas-Moreno E, Gálvez MA, Villa-Osaba A, Madrazo-Atutxa AM, Japón MA, de la Riva A, et al. A cellular and molecular basis for the selective desmopressin-induced ACTH release in Cushing disease patients: key role of AVPR1b receptor and potential therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4160-4169. doi: 10.1210/jc.2013-1992.
  16. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, Pivonello R, ABC Study Group. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's Syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3231-3244. doi: 10.1210/JC.2015-1589.
  17. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, Fazio N, Giammarile F, Hicks RJ, Kjaer A, et al. Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* 2017;105:212-244. doi: 10.1159/000471879.
  18. Kamp K, Alwani RA, Korpershoek E, Franssen GJ, de Herder WW, Feelders RA. Prevalence and clinical features of the ectopic ACTH syndrome in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2016;174:271-280. doi: 10.1530/EJE-15-0968.
  19. Birtolo MF, Großrubatscher EM, Antonini S, Loli P, Mazziotti G, Lania AG, Chiodini I. Preoperative management of patients with ectopic Cushing's syndrome caused by ACTH-secreting pheochromocytoma: case series and literature review. *J Endocrinol Invest (Italy)* 2023; 46:1983-1994. doi: 10.1007/s40618-023-02105.
  20. Hu X, Guan J, Wang Y, Shi S, Song C, Li ZP, Feng ST, Chen J, Luo Y. A narrative review of multiple endocrine neoplasia syndromes: genetics, clinical features, imaging findings, and diagnosis. *Ann Transl Med* 2021;9:944. doi: 10.21037/atm-21-1165.
  21. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ, Kaltsas GA, Afshar F, Sabin I, Jenkins PJ, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4963-4969. doi: 10.1210/jc.2005-0070.
  22. Davi MV, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G, Faggiano A, Mantovani G, Fazio N, Piovesan A, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2017;176:453-461. doi: 10.1530/EJE-16-0809.