

ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HÒ CHÍ MINH Khoa Y – Bộ môn Nội tiết

HỘI CHỨNG CUSHING

ThS. BS. Trần Thế Trung



Mục tiêu học tập

- 1. Hiểu rõ khám niệm hội chứng Cushing, hội chứng Cushing ngoại sinh, hội chứng Cushing nội sinh, bệnh Cushing
- 2. Nắm vững các nguyên nhân của hội chứng Cushing
- Nắm vững các biểu hiện lâm sàng của hội chứng Cushing
- Nắm vững các bước chẩn đoán hội chứng Cushing
- 5. Hiểu rõ nguyên tắc điều trị hội chứng Cushing theo các nguyên nhân



Nội dung

- Định nghĩa và khái niệm
- Nguyên nhân hội chứng Cushing
- Triệu chứng lâm sàng
- Cận lâm sàng
- Chẩn đoán
- Điều trị



Định nghĩa và khái niệm

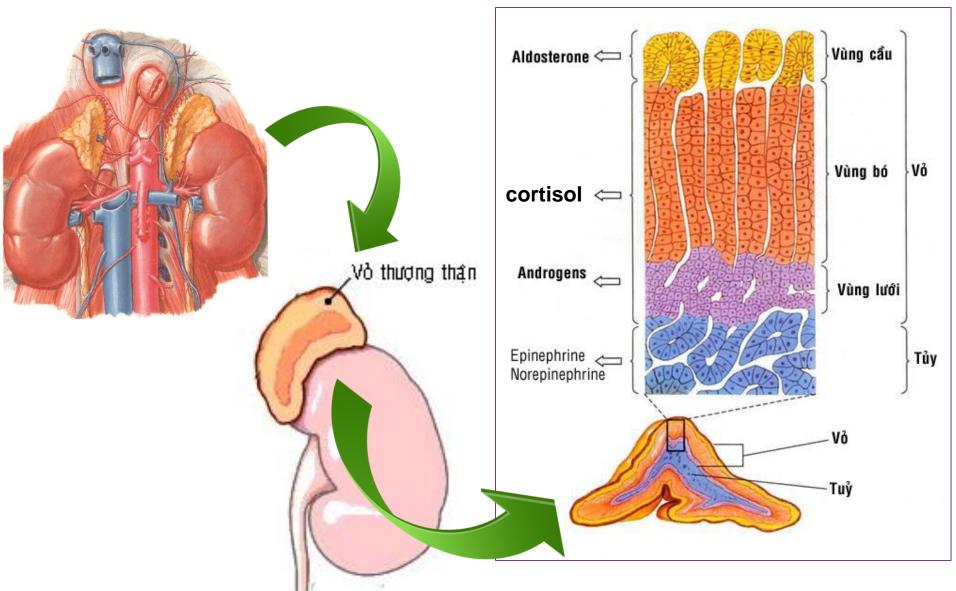


Định nghĩa và khái niệm

- Hội chứng Cushing gây ra do tình trạng tăng kéo dài cortisol hoặc các chất glucocorticoid trong máu.
- Hội chứng Cushing ngoại sinh hoặc hội chứng Cushing do thuốc: do sử dụng thuốc glucocorticoid kéo dài gây ra.
- Hội chứng Cushing nội sinh: các trường hợp bệnh lý tăng bài tiết cortisol từ vỏ thượng thận.

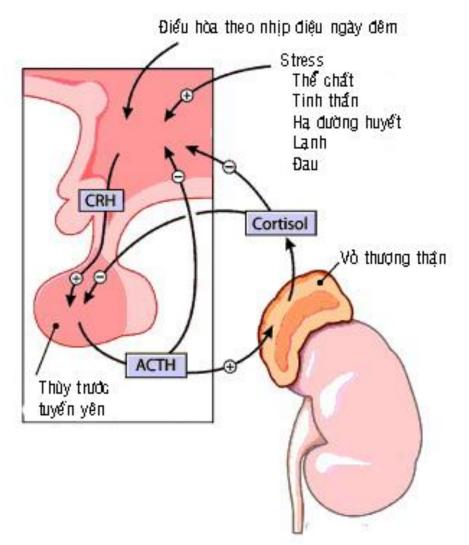


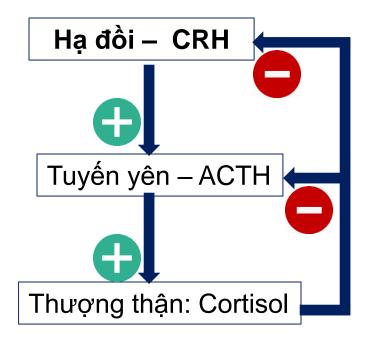
Cấu trúc tuyến thượng thận





Điều hòa bài tiết cortisol





Cơ chế điều hòa ngược âm



Nguyên nhân hội chứng Cushing

Nguyên nhân hội chứng Cushing

- Hội chứng Cushing ngoại sinh
- Hội chứng Cushing nội sinh:
 - Hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH:
 - U tuyến yên tiết ACTH (bệnh Cushing)
 - U tiết ACTH lạc chỗ
 - U tiết CRH lạc chỗ
 - Hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH
 - Adenoma thượng thận
 - Carcinoma thượng thận
 - Tăng sản tuyến thượng thận



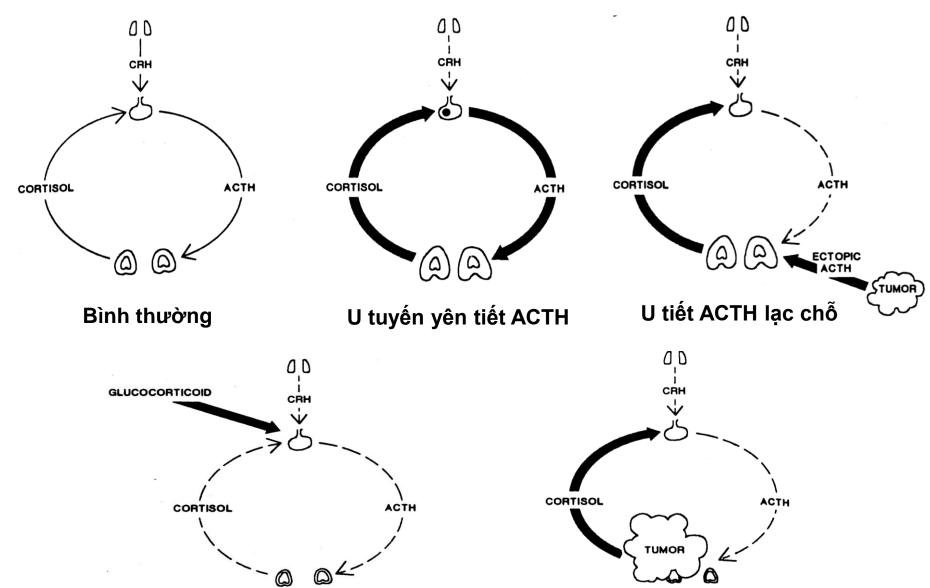
Nguyên nhân hội chứng Cushing

Các nguyên nhân của hội chứng Cushing nội sinh		Tỉ lệ
Phụ thuộc ACTH	U tuyến yên U tiết ACTH lạc chỗ	70 - 80% 10 - 15%
Không phụ thuộc ACTH	Adenoma thượng thận Carcinoma thượng thận	10 - 12% 1 - 8%

Các nguyên nhân hiếm gặp (< 1%): u tiết CRH lạc chỗ, tăng sản thượng thận dạng nốt, phức hợp Carney, hội chứng McCune – Albright.



Các nguyên nhân hội chứng Cushing



U thượng thận tiết cortisol

Hội chứng Cushing do thuốc

Hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH

1. U tuyến yên tăng tiết ACTH (bệnh Cushing):

- Là nguyên nhân thường gặp nhất của hội chứng Cushing nội sinh, chiếm khoảng 70 – 80% trường hợp.
- Đa số là u nhỏ tuyến yên (microadenoma, đường kính < 10 mm) bài tiết ACTH. Ít gặp u lớn macroadenoma (u lớn hơn 10 mm).
- Gặp ở nữ nhiều hơn nam (8:1), tuổi phổ biến
 20 40 nhưng cũng gặp từ trẻ em đến người
 lớn > 70 tuổi.

Hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH

2. U tiết ACTH lạc chỗ:

- Chiếm khoảng 10% trường hợp.
- Bệnh diễn tiến nhanh, biểu hiện hội chứng Cushing thường không đầy đủ và không điển hình.
- ACTH máu tăng cao do khối u tiết ra, dẫn đến phì đại tuyến thượng thận và tăng cortisol máu.
- Hơn 50% trường hợp u có nguồn gốc từ lồng ngực, như ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và carcinoid phế quản.
- Các trường hợp u khác gồm: u tuyến ức, u ruột, u tụy, u buồng trứng, ung thư tủy tuyến giáp, pheochromocytoma (u tủy thượng thận).

Hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH

2. U tiết ACTH lạc chỗ:

- Xảy ra ở nam nhiều hơn nữ, cao điểm ở độ tuổi 40 – 60.
- Có thể được chẩn đoán hội chứng Cushing nhiều tháng trước khi xác định được khối u.
- Chẩn đoán thường khó và cần phân biệt với nguyên nhân tăng tiết ACTH từ tuyến yên.
- Tiên lượng xấu, phụ thuộc vào bệnh nguyên nhân.

Hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH

U vỏ thượng thận bài tiết cortisol:

- ACTH của tuyến yên bị ức chế
- Các tế bào còn lại của vỏ thượng thận bị ức chế
- Teo vỏ thượng thận còn lại

1. U lành vỏ thượng thận (adenoma)

 U thường một bên, diễn tiến chậm và có hội chứng Cushing điển hình. U thường có vỏ bao, kích thước khi phát hiện 2 – 6 cm.

2. U ác vỏ thượng thận (carcinoma)

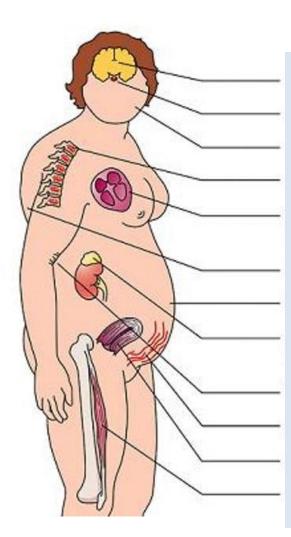
- U thường phát triển nhanh, có thể có di căn gan, thận, ...
- Khi phát hiện, có thể sờ được u ở bụng.
- Kích thước u thường lớn, ít khi nhỏ < 3 cm.
- U thường tiết cả androgen và các tiền chất nên có biểu hiện lâm sàng nam hóa, mất kinh ở nữ.





- Biểu hiện triệu chứng đa dạng, các triệu chứng có thể xuất hiện không đồng đều
- Nhiều triệu chứng không chuyên biệt, như béo phì, tăng huyết áp, rối loạn đường huyết, loãng xương, nên cần khám và đánh giá kỹ lưỡng từng trường hợp.
- Nguyên nhân thường gặp nhất là bệnh Cushing, do u tuyến yên tăng tiết ACTH.
 - U tuyến yên thường gặp là u nhỏ, u lành tính (adenoma), diễn tiến chậm, có thể bắt đầu xuất hiện triệu chứng nhiều năm trước khi được chẩn đoán.
 - Các triệu chứng thường điển hình và diễn tiến chậm.





- Rối loạn cảm xúc
- Hố yên lớn
- Mặt tròn đỏ
- Loãng xương
- Tim phì đại (tăng HA)
- Tụ mỡ sau gáy (ụ bò)
- Béo bụng, béo phì vùng bụng
- Tuyến thượng thận tăng sản hoặc có u
- Da mong
- Vết rạn da vùng bụng
- Vô kinh
- Teo cơ, yếu cơ tay và chân



Béo phì:

- Thường gặp với bắt đầu bằng tăng cân.
- Béo phì trung tâm, mặt tròn như mặt trăng, hố thượng đòn đầy, tụ mỡ vùng gáy (gọi là "buffalo hump"), ở thân mình, ở bụng và ít ảnh hưởng đến tay chân.

Thay đổi ở da:

- Teo lớp thượng bì và mô liên kết bên dưới làm cho da mỏng, dễ bầm máu vết chích và có vết rạn da.
- Rạn da thường gặp ở vùng bụng dưới, ngực, hông, cánh tay, đùi, cắng chân.
- Rạn da có màu đỏ tím, có đường kính ngang 0,5 2 cm.
- Mụn trứng cá. Vết thương da, vết mổ chậm lành.
- Nhiễm nấm da, nấm móng. Nhiễm nấm candida miệng.
- Xạm da gặp trong trường hợp tăng ACTH nhiều.

Rậm lông:

- Hiện diện ở 80% bệnh nhân nữ, do tăng androgen từ thượng thận.
- Thường có đi kèm với mụn trứng cá và tăng tiết bã nhờn.
- Biểu hiện nam hóa (hói đầu, giọng trầm, phì đại âm vật) gặp ở trường hợp u ác carcinoma tuyến thượng thận.



Tăng huyết áp:

- Tăng huyết áp thường gặp, có trong 75% trường hợp.
- Tăng huyết áp tâm trương hay cả hai số. Huyết áp tâm trương > 100 mmHg trong 50% trường hợp.

Rối loạn tuyến sinh dục:

- Nữ: thường bị mất kinh, có thể vô sinh.
- Nam: giảm ham muốn và hoạt động tình dục, lông thưa, tinh hoàn mềm.

Rối loạn tâm thần và chức năng thần kinh trung ương:

- Biểu hiện nhẹ, có thể gặp cảm xúc kém ổn định, dễ bị kích động, hoặc lo lắng, trầm cảm, giảm khả năng tập trung, kém trí nhớ.
- Rối loạn giấc ngủ, mất ngủ hoặc thức dậy quá sớm.
- Thường gặp tình trạng phấn khích, đôi khi có hành vi kích động quá mức.
- Rối loạn tâm thần nặng có thể xảy ra với biểu hiện trầm cảm nặng, hoang tưởng, ảo giác. Một số trường hợp có ý định tự sát.

Yếu cơ:

- Teo cơ, yếu cơ gốc chi, chân bị ảnh hưởng nhiều hơn tay.
- Yếu cơ có thể nặng thêm do đi kèm kali máu giảm.



Loãng xương:

- Đau lưng hoặc gãy xương bệnh lý ở xương bàn chân, xương sườn hoặc xương cột sống.
- 15 20% trường hợp phát hiện có xẹp đốt sống trên phim X-quang.
- Loãng xương hoặc thiếu xương ở người trẻ, phải nghĩ đến và tầm soát hội chứng Cushing.
- Hoại tử vô mạch (thường xảy ra ở chỏm xương đùi).

Sỏi thận:

- Gặp trong 15% bệnh nhân, do tăng thải canxi trong nước tiểu.
- Cơn đau quặn thận có thể là biểu hiện đầu tiên đưa bệnh nhân đi khám bệnh.

Khát và tiểu nhiều:

- Có thể là biểu hiện của tăng đường huyết.
- Cortisol có tác dụng ức chế bài tiết ADH và tăng thải nước tự do.

Chậm phát triển chiều cao ở trẻ em:

 Tăng cân cùng chậm phát triển chiều cao xảy ra ở trẻ em cần phải được tầm soát hội chứng Cushing.



Mô mỡ	Tăng cân; béo phì trung tâm; mặt tròn; tụ mỡ vùng cổ, thượng đòn; tụ mỡ vùng sau cổ ("buffalo hump")
Da	Mặt đỏ; da mỏng, dễ bị bầm máu; vết rạn da rộng màu tím; mụn trứng cá; rậm lông
Xương	Thiếu xương; loãng xương (gãy đốt sống); chậm phát triển chiều cao ở trẻ em
Со	Yếu cơ; teo cơ gốc chi; khó bước lên cầu thang hoặc đứng dậy từ tư thế ngồi ghế (nghiệm pháp ghế đẩu)
Tim mạch	Tăng huyết áp; hạ kali máu; phù; xơ vữa động mạch
Chuyển hóa Rối loạn chuyển hóa glucose hoặc đái tháo đường; rối loạn lipid	
	máu
Sinh dục	Giảm lipido, vô kinh ở phụ nữ
Thần kinh	Kích thích; cảm xúc không ổn định; trầm cảm; đôi khi suy giảm
trung ương	nhận thức; trong trường hợp nặng, loạn thần hoang tưởng
Máu và hệ	Tăng nguy cơ nhiễm trùng; tăng số lượng bạch cầu máu, tăng
miễn dịch	bạch cầu ái toan; tăng đông máu, tăng nguy cơ huyết khối tĩnh
	mạch sâu và thuyên tắc phổi



Cận lâm sàng



Cận lâm sàng

- Huyết sắc tố, dung tích hồng cầu ở giới hạn trên mức bình thường, hiếm khi gặp đa hồng cầu.
- Bạch cầu thường bình thường, lympho bào giảm và đa nhân ái toan giảm.
- Kiềm máu và giảm kali máu có thể gặp trong hội chứng tiết ACTH lạc chỗ hoặc carcinoma tuyến thượng thận.
- Tăng đường huyết.
- Glucose có thể xuất hiện trong nước tiểu.
- Calci máu bình thường, calci niệu tăng trong 40% trường hợp.
- X-quang ngực: bóng tim có thể lớn do hậu quả của tăng huyết áp.
- X-quang xương: có thể thấy xẹp đốt sống, gãy xương sườn.
- X-quang bụng: có thể có sỏi niệu.
- Siêu âm, CT bụng: có thể thấy tuyến thượng thận lớn hoặc u thượng thận một bên.
- Điện tim: có thể thấy dấu dày thất, thiếu máu cơ tim, hạ kali máu.



Chẩn đoán



Chẩn đoán hội chứng Cushing

- 1. Chẩn đoán xác định có hội chứng Cushing
- 2. Chấn đoán nhóm nguyên nhân:
 - Phụ thuộc ACTH: tuyến yên, u tiết ACTH lạc chỗ
 - Không phụ thuộc ACTH
- 3. Định vị tổn thương:
 - Tuyến yên: u tuyến yên tiết ACTH
 - Thượng thận: u thượng thận
 - U vị trí khác: lồng ngực, bụng,...



Các bước chẩn đoán

- 1. Chẩn đoán xác định có hội chứng Cushing:
 - Đo lượng cortisol tự do bài tiết trong nước tiểu 24 giờ
 - Nghiệm pháp ức chế dexamethasone 1mg qua đêm
 - Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone liều thấp
 - Định lượng cortisol nước bọt hoặc máu nửa đêm
- 2. Chẩn đoán nguyên nhân (tuỳ thuộc ACTH hay không phụ thuộc ACTH):
 - Định lượng nồng độ ACTH máu
 - Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone liều cao
- 3. Định vị tổn thương:
 - CT hoặc MRI tuyến thượng thận
 - MRI tuyến yên
 - Đo ACTH tĩnh mạch xoang đá dưới



1. Cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ:

- Cortisol trong nước tiểu phản ánh sự tăng cortisol tự do trong máu.
- Chú ý thu thập đủ lượng nước tiểu 24 giờ
- Đo lặp lại 2 lần vào các ngày khác nhau.
- Giá trị tham chiếu bình thường khác nhau giữa các phòng xét nghiệm và phương pháp đo.
- Kết quả:
 - Dương tính rõ khi vượt quá 3 lần giới hạn trên của ngưỡng bình thường, có giá trị chẩn đoán cao.
 - Tăng nhẹ, ở mức từ 1 đến 3 lần giới hạn trên: cần được xem xét để loại trừ các trường hợp dương tính giả.



2. Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone 1 mg qua đêm:

- Cách thực hiện:
 - Uống 1 mg dexamethasone lúc 23 giờ.
 - Đo nồng độ cortisol trong máu 8 giờ sáng hôm sau.
- Bình thường cortisol máu < 1,8 μg/dL.
- Dương tính: $(> 1.8 5.0 \mu g/dL)$
 - Hội chứng Cushing
 - Giả Cushing: béo phì, dùng estrogen, suy thận mãn, nghiện rượu, một số bệnh lý cấp hay mãn tính, trầm cảm.



3. Nghiệm pháp ức chế (bằng) dexamethasone liều thấp:

- Cách thực hiện:
 - Uống 0,5 mg dexamethasone cách mỗi 6 giờ, trong 2 ngày (tổng liều 4 mg), bắt đầu uống lúc 9g00.
 - Lấy máu đo cortisol sau khi uống liều cuối 6 giờ.
- Bình thường, cortisol máu < 1,8 μg/dL.
- Biện luận kết quả giống như trong nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone 1 mg qua đêm.



4. Cortisol máu lúc nửa đêm và cortisol nước bọt lúc nửa đêm:

- Cortisol máu tăng hoặc mất chu kỳ ngày đêm, là một dấu hiệu của hội chứng Cushing.
- Thường được thực hiện ở bệnh nhân nội trú, có đặt sẵn ống thông tĩnh mạch để tránh tác động gây đau do đâm kim lúc xét nghiệm làm tăng tiết cortisol.
- Cortisol máu < 1,8 μg/dL (50 nmol/L), loại trừ hội chứng Cushing.

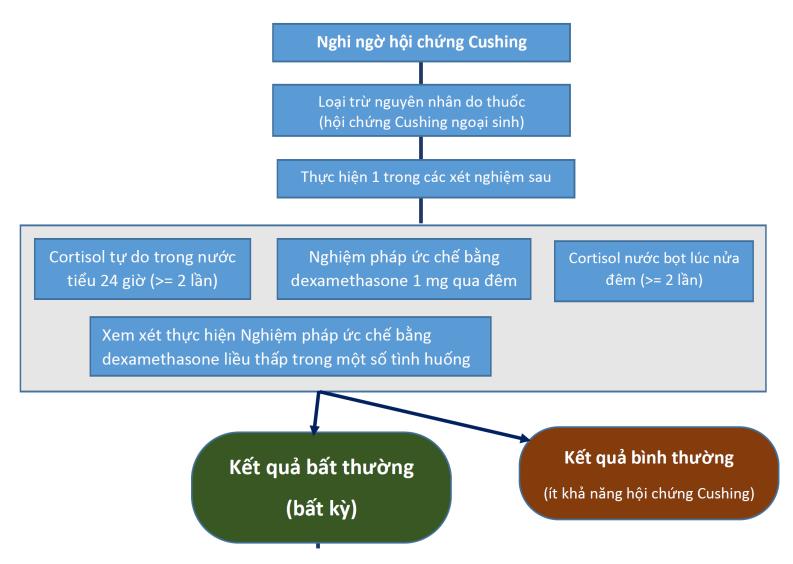
Đo nồng độ cortisol nước bọt:

- Có thể thực hiện cho bệnh nhân ngoại trú, thuận tiện hơn nhưng chưa phổ biến ở các trung tâm xét nghiệm.
- Kết quả bình thường là < 0,15 μg/dL (4 nmol/L).
- Khuyến cáo nên đo 2 lần, giúp làm tăng độ chính xác.



Chẩn đoán hội chứng Cushing

Sơ đồ: chẩn đoán hội chứng Cushing





Chẩn đoán hội chứng Cushing

Loại trừ các nguyên nhân tăng cortisol sinh lý Cần tham vấn ý kiến chuyên khoa Nội Tiết

- Thực hiện 1 hoặc 2 xét nghiệm còn lại kể trên

Đề nghị thêm tùy từng trường hợp

- Thực hiện lại xét nghiệm bất thường trên
- Thực hiện nghiệm pháp kích thích bằng CRH phối hợp với nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone
- Đo cortisol máu lúc nửa đêm

Kết quả không đồng nhất Đề nghị đánh giá thêm

Bất thường

Kết quả bình thường
(ít khả năng hội chứng Cushing)

Hội chứng Cushing



1. Đo nồng độ ACTH máu:

- Không dùng chẩn đoán hội chứng
- Chỉ nên thực hiện sau khi có chẩn đoán hội chứng Cushing
- Mục đích: phân biệt nguyên nhân hội chứng Cushing phụ thuộc hay không phụ thuộc ACTH.
- Kết quả: nồng độ ACTH máu
 - < 5 pg/mL: HC Cushing không phụ thuộc ACTH</p>
 - > 20 pg/mL: HC Cushing phụ thuộc ACTH
 - Trung gian (5 − 20 pg/mL): cần thăm dò thêm



2. Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone liều cao: 2 biến thể Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone liều cao 2 ngày:

- Cách thực hiện: (tương tự nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone liều thấp)
 - Uống 2 mg dexamethasone cách mỗi 6 giờ trong 2 ngày (tổng liều 16 mg)
 - Do lại các chỉ số sau 2 ngày: cortisol máu và cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ.

Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone 8 mg qua đêm:

- Cách thực hiện: (tương tự nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone 1 mg qua đêm)
 - Uống 8 mg dexamethasone lúc 23 giờ
 - Đo cortisol máu 8 giờ sáng hôm sau.
- Nếu cortisol máu (hoặc nước tiểu 24 giờ) giảm hơn 50% so với trước: u tuyến yên bài tiết ACTH (microadenoma).
- Nếu không giảm nghĩ đến:
 - U tuyến yên lớn (macroadenoma)
 - U tiết ACTH lạc chỗ
 - U tuyến thượng thận (adenoma hoặc carcinoma).



3. Nghiệm pháp kích thích bằng CRH: (ít dùng)

- CRH (Corticotropin-releasing hormone) là hormon vùng dưới đồi, có tác dụng kích thích tế bào tuyến yên tiết ACTH.
- Thực hiện:
 - Tiêm tĩnh mạch CRH 1 μg/kg.
 - Đo ACTH và cortisol máu trước khi tiêm và mỗi 15 phút sau tiêm, trong 1 – 2 giờ.
- Kết quả:
 - ACTH tăng (ít nhất 50%) và cortisol tăng (ít nhất 20%): u tuyến yên bài tiết ACTH.
 - ACTH và cortisol không tăng: u tiết ACTH lạc chỗ, u tuyến thượng thận.



4. Định lượng ACTH trong máu tĩnh mạch xoang đá dưới:

- Giúp phân biệt một cách tốt nhất hội chứng Cushing tăng ACTH do u tuyến yên và do u tiết ACTH lạc chỗ.
 - Chỉ định khi MRI não không xác định rõ u tuyến yên hoặc kết quả chưa rõ ràng.
- Định lượng ACTH trong máu lấy qua tĩnh mạch xoang đá dưới và máu ngoại biên đồng thời
 - có thể phối hợp thêm nghiệm pháp kích thích bằng CRH để làm tăng độ tin cậy.
- Tính tỷ lệ nồng độ ACTH trong máu tĩnh mạch xoang đá dưới chia cho nồng độ ACTH trong máu tĩnh mạch ngoại biên.
 - Nếu tỷ lệ này lớn hơn 2 (hoặc sau khi tiêm CRH lớn hơn 3), chẩn đoán u tuyến yên tiết ACTH.
 - Tỷ lệ nhỏ hơn 1,4: u tiết ACTH lạc chỗ.



Xét nghiệm định vị khối u

- Tuyến yên:
 - Cộng hưởng từ MRI (Magnetic Resonance Imaging) tuyến yên với tăng đậm độ bằng gadolinium.
- Tuyến thượng thận:
 - CT Scan ưu tiên hơn MRI.
- U tiết ACTH lạc chỗ, nên tìm ở ngực trước.
 - CT scan hoặc MRI, ngực, bụng và vùng chậu.
- Thăm dò bằng đồng vị phóng xạ (scintigraphy).
 - Xạ hình tuyến thượng thận với đồng vị phóng xạ Iodocholesterol-¹³¹I,
 - Dùng đồng phân somatostatin-gắn đồng vị phóng xạ để phát hiện các trường hợp u tế bào thuộc hệ thần kinh-nội tiết tiết ACTH lạc chỗ.



Điều trị



Điều trị

Mục tiêu tối ưu của việc điều trị hướng tới:

- Phục hồi các triệu chứng lâm sàng
- Xóa bỏ các khối u liên quan gây tăng tiết cortisol
- Hạn chế sự phụ thuộc lâu dài vào thuốc
- Tránh sự thiếu hụt hormon kéo dài



Điều trị hội chứng Cushing

Bệnh Cushing

- Có thể lựa chọn dùng một trong các phương pháp sau:
 - Phẫu thuật cắt u tuyến yên qua xoang bướm hay qua đường xương trán
 - Xạ trị ngoài bằng tia gamma
 - Điều trị nội khoa: cabergoline, pasireotide
 - Phẫu thuật cắt hai tuyến thượng thận
 - Dùng thuốc ức chế sản xuất và bài tiết cortisol tại tuyến thượng thận: Ketoconazol, Metyrapone, Etomidate, Mitotane
 - Thuốc đối kháng thụ thể glucocorticoid: Mifepristone
- Phương pháp điều trị bệnh Cushing tốt nhất là phẫu thuật.
 - Đối với u nhỏ, phẫu thuật tuyến yên bằng đường tiếp cận xuyên qua xương bướm đạt thành công đến 80%.
- Chiếu xạ bằng tia gamma thành công có thể lên đến 80%
 - Tác dụng phụ: Nguy cơ suy tuyến yên



Điều trị hội chứng Cushing

U tiết ACTH lạc chỗ

- Điều trị tận gốc là cắt bỏ khối u tiết ACTH.
- Phẫu thuật cắt hai tuyến thượng thận nếu cường cortisol nặng và không tìm được u tiết ACTH hoặc không thể phẫu thuật cắt u được.
- Nếu u ác tính và đã di căn xa, không thể mổ được thì dùng các thuốc kể trên để ngăn sự gia tăng cortisol.
- Điều chỉnh các rối loạn xảy ra, như hạ kali máu, tăng huyết áp, tăng đường huyết, ...
- Tiên lượng thường xấu.



Điều trị hội chứng Cushing

U tuyến thượng thận (adenoma, carcinoma)

- Chủ yếu là phẫu thuật cắt bỏ tuyến thượng thận có u.
- Điều trị nội khoa ức chế tổng hợp cortisol khi không thể phẫu thuật hoặc còn tàn dư u sau mổ.

Chú ý phòng ngừa suy thượng thận sau mổ (u tuyến yên, u thượng thận một bên) do tuyến thượng thận (còn lại) bị teo



Tài liệu tham khảo

- 1. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê. *Nội Tiết Học Đại Cương*, Nhà xuất bản Y Học TP. Hồ Chí Minh. 2007.
- 2. Lynnette K Nieman, André Lacroix, Kathryn A Martin. *Establishing the cause of Cushing's syndrome*. UpToDate 2019. Literature review current through: May 2019. This topic last updated: Sep 29, 2017.
- 3. Ty B. Carroll, MD, David C. Aron, MD, MS, James W. Findling, MD, and J. Blake Tyrrell, MD. *Chapter 9: Glucocorticoids and Adrenal Androgens*. In *Greenspan's Basic & clinical endocrinology*, 9th edition, 2011, Mc Graw Hill Lange.
- 4. Paul M Stewart, John D. C. Newell-Price. *Chapter 15: The Adrenal Cortex*. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th edition, 2016, Elsevier, Inc.
- 5. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. *Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;100(8):2807-31. doi: 10.1210/jc.2015-1818.
- 6. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. *The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2008 May;93(5):1526-40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.