

УДК 616.43

Т.П. Киселева, Т.Р. Чжен

**ПЕРВИЧНАЯ ДВУСТОРОННЯЯ МАКРОНОДУЛЯРНАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ
НАДПОЧЕЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

T.P. Kiseleva, T.R. Chzhen

**PRIMARY BILATERAL MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA
(REVIEW OF LITERATURE)**

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. Актуальность. Клиническая значимость АКТГ — независимой формы гиперкортицизма, также известной как первичная двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников (ПДМГН), была подтверждена многочисленными исследованиями, показавшими метаболические последствия хронической гиперсекреции кортизола (ожирение, нарушение углеводного обмена, дислипидемия, артериальная гипертензия). В последние годы обнаружена эктопическая или aberrантная экспрессия рецепторов гормона в G-белках в коре надпочечников: глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), вазопрессина, бета-адренергические, лютеинизирующий гормон / человеческий хорионический гонадотропин (ЛГ / ХГЧ) — рецепторы и серотониновые рецепторы, а также рецепторы ангиотензина, лептина, глюкагона, ИЛ-1 и ТТГ. Описаны мутации гена ARMC5, расположенном в 16p11.2. **Цель.** Рассмотрение современных методов патогенеза, диагностики и лечения ПДМГН с СК и без него, определение перспективных направлений работы. **Материалы и методы.** Поиск литературы с поисковым термином: «ПДМГН, АКТГ — независимый гиперкортицизм, ARMC5 ген». Источник: PubMed, Medline. **Результаты.** Обзор 174 просмотренных публикаций, 5% пациентов имели первичную гиперплазию надпочечников). Выводы. Изучить влияние ПДМГН, ее новые возможности в лечении пациентов.

Ключевые слова: первичная двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников (ПДМГН), aberrантные рецепторы, гиперкортицизм, ген ARMC5

Abstract. The clinical significance of ACTH — independent form of hypercorticism, also known as primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH) — has been confirmed by numerous studies that have shown the metabolic consequences of chronic hypersecretion of cortisol (obesity, carbohydrate metabolism, dyslipidemia, hypertension). In recent years, the ectopic or aberrant expression of G-protein-coupled hormone receptors in the adrenal cortex was found to play an important role in the regulation of cortisol secretion: glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), vasopressin, beta-adrenergic, human luteinizing hormone /chorionic gonadotropin (LH/hCG), and serotonin receptors have been best characterized, but angiotensin, leptin, glucagon, IL-1 and TSH receptors have also been described. The mutations in the armadillo repeat-containing 5 (ARMC5) gene, located at 16p11.2 are described. **Objective.** The aim of the present study was to consider modern methods of pathogenesis, diagnosis and treatment of PBMAH with and without CS, to determine the promising areas of work. **Materials and methods.** Literature search with the search term: «PBMAH, ACTH - independent hypercorticism, ARMC5 gene». Source: PubMed, Medline. **Results.** Review of 174 viewed publications, 5% had primary adrenal hyperplasia. **Conclusions.** To study the effect of PBMAH, its new opportunities in the treatment of some patients.

Keywords: primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH), aberrant receptors, hypercortisolism, ARMC5 gene

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Чжен Татьяна Романовна
doctortr@mail.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Tatyana R. Chzhen
doctortr@mail.ru

Дата поступления 02.02.2018

Received 02.02.2018

Образец цитирования:

Киселева Т.П., Чжен Т.Р. Первичная двусторонняя гиперплазия надпочечников (Обзор литературы). Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №3, с. 432–454, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-432-454

For citation:

Kiseleva T.P., Chzhen T.R. Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (Review of literature). Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 3, pp. 432–454. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-432-454 (In Russ)

Введение и классификация

Среди различных классификаций гиперкортицизма наиболее полной представляется классификация Маровой Е.И. (1999), в которой различают:

I. Эндогенный гиперкортицизм.

1. АКТГ-зависимая форма.

1.1. Болезнь Иценко–Кушинга, вызываемая опухолью гипофиза или гиперплазией кортикотрофов аденогипофиза.

1.2. АКТГ-эктопированный синдром, вызываемый опухолями эндокринной и неэндокринной системы, которые секретируют кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и/или АКТГ.

2. АКТГ — независимая форма.

2.1. Синдром Иценко–Кушинга, вызываемый опухолью коры надпочечника (кортикостерома, кортикобластома).

2.2. Синдром Иценко–Кушинга — микроузловая дисплазия коры надпочечников юношеского возраста.

2.3. Синдром Иценко–Кушинга — макроузловая форма заболевания надпочечников первично-надпочечникового генеза у взрослых.

2.4. Субклинический синдром Кушинга. Неполный синдром гиперкортицизма, наблюдающийся при «неактивных» опухолях надпочечников.

II. Экзогенный гиперкортицизм — ятрогенный синдром Иценко–Кушинга, связанный с длительным применением синтетических кортикостероидов.

III. Функциональный гиперкортицизм. Наблюдается при ожирении, гипоталамическом синдроме, пубертатно-юношеском диспитуитаризме, сахарном диабете, алкоголизме, заболевании печени, беременности, депрессии.

ПДГН характеризуется двусторонними доброкачественными изменениями надпочечников с различной степенью выработки кортизола. ПДГН — редкое заболевание, на которое приходится около 1% всех причин СК [1, 2], хотя ее истинная частота значительно выше [3]. Это связано как с различными клиническими проявлениями и изменчивостью заболевания, особенно у пациентов с мягкими клиническими формами [4, 5], так и с различными названиями этого заболевания: АКТГ-независимая гиперплазия надпочечников, макроузловая гиперплазия, ее также называют огромным или гигантским макронодульным заболеванием надпочечников [3].

Эпидемиология

АКТГ — независимая двусторонняя гиперплазия надпочечников была впервые описана в 1964 году Kirshner et al. [6] у 40-летней женщины с длительно текущим синдромом Кушинга. Гиперкортицизм был АКТГ-независимым, а надпочечники на вскрытии имели множественные включения, при этом их общий вес составлял 94 г. С тех пор в литературе был описан ряд случаев с клиническими характеристиками этого заболевания [7].

Болезнь чаще встречается в возрасте 50–60 лет [1, 2, 4, 8, 9] в отличие от первичной пигментированной микроузловой гиперплазии надпочечников (ППМГН), которая проявляется в юном возрасте — около 18 лет [10]. ПДГН одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин [1, 8, 9]. В одном исследовании [11] было указано о повышенной частоте встречаемости у мужчин, а в другом [12] — увеличение ГИП-зависимой ПДГН у женщин. Ранее считалось, что ПДГН является спорадическим заболеванием, в отличие от часто унаследованной формы микронодулярной адренокортикальной гиперплазии надпочечников [13]. Однако встречаются и семейные случаи, в связи с этим некоторые авторы [5, 8, 14, 15] предполагают, что болезнь, скорее всего, имеет генетический характер с предположительно аутосомно-доминантным типом наследования [1, 16–20], вызванная мутациями гена PRKAR1A [5, 18, 21–23]. Кроме того, двусторонние гиперплазии надпочечников часто встречаются в сочетании с некоторыми аутосомно-доминантными заболеваниями, такими как семейный аденоматозный полипоз, множественная эндокринная неоплазия типа 1, наследственный лейомиоматоз [5, 24, 25].

Патогенез и генетика

Патогенные механизмы, лежащие в основе опухолей надпочечников, являются сложными и гетерогенными. Чаще всего это доброкачественные, односторонние, гормонально неактивные аденомы, которые обнаруживают случайно. Анализ генетических, клиническо-функциональных исследований и сравнительные эксперименты показали, что адренокортикальный опухолегенез представляет собой многостадийный процесс, возникающий в результате последовательных генетических изменений, которые приводят к прогрессированию клеток от нормальных к аденоматозным и, в конечном счете, злокачественным проявлениям [26, 27]. Несмотря на многочисленные

исследования, расхождения между частотой доброкачественного и злокачественного процессов значительно разнятся, и образование опухолей в надпочечниках остается неясным. Louiset et al [28] показали, что секреция кортизола регулируется АКТГ, производимым локально группой стероидных клеток в гиперпластической ткани надпочечников. По этой причине термин «первичная двусторонняя гиперплазия надпочечников» является более подходящим, чем ранее использовавшаяся «АКТГ-независимая макронодулярная гиперплазия надпочечников» [29].

Механизмы развития ПДГН

Теория автономии

В последние годы стали выясняться патогенные механизмы, приводящие к опухолевому генезу надпочечников и гиперкортицизму. Предыдущие теории патогенеза ПДГН говорят о том, что хроническая стимуляция коры надпочечников АКТГ при длительном течении болезни Кушинга или эктопической секреции АКТГ приводит к гиперпластическому процессу клеток в коре надпочечников, которая постепенно приобретает адреналовую автономию [30, 31, 32]. Smals et al. [30] сравнивали надпочечники пациентов с ПДГН и пациентов с длительно текущим Кушингом и пришли к выводу, что длительная стимуляция надпочечников АКТГ приводит к образованию в обоих надпочечниках узловой перестройки и различной степени автономии. В других исследованиях было описано несколько случаев, в которых автономия надпочечников была результатом хронической стимуляции АКТГ и в конечном итоге приводила к подавлению АКТГ [33, 34, 35, 36]. Однако, как показали исследования, редкое развитие синдрома Нельсона после двусторонней адреналэктомии у пациентов с ПДГН противоречит этой гипотезе, т.е. переходу от АКТГ-зависимости к автономии надпочечников. В одном исследовании [4] из 9 пациентов с ПДГН в течение 8,5 лет после двусторонней адреналэктомии ни у одного из пациентов не развился синдром Нельсона. Дальнейшие исследования Cheitlin et al. [37] показали наличие первичного изменения в надпочечниках при использовании культуры клеток *in vitro* у пациента с ПДГН и продемонстрировали высокий темп роста клеток, несмотря на отсутствие АКТГ в культуре.

Стероидогенез в ПДГН

Синтез стероидных гормонов при ПДГН малоактивен. Гиперсекреция кортизола является результатом выработки значительно большего числа адренокортикальных клеток, а не более эффективного стероидогенеза. Исследования иммунореактивности демонстрируют экспрессию стероидогенных ферментов, таких как CYP11A1, CYP21A2, CYP11B2, присутствующих в обоих типах клеток, но на низком уровне, что

еще больше способствует неэффективности синтеза стероидов [38, 39, 40, 41]. Кроме того, было показано, что повышение уровня 17-гидроксипрогестерона происходит после стимуляции АКТГ, что дает *in vivo* доказательства измененной адренокортикальной ферментативной активности [42]. Этот неэффективный стероидогенез может объяснить несоответствие между незначительными изменениями в гиперсекреции кортизола, например при субклиническом СК и значительном увеличении размеров надпочечников.

Аберрантные рецепторы надпочечников

За последние 20 лет исследования показали, что секреция кортизола частично регулируется аномальной выработкой различных мембранных рецепторов [43]. Сообщалось о стимуляции кортизола после приема пищи из-за аномальной экспрессии ГИП [44, 45, 46], что приводит к синдрому Кушинга [44] или экспрессии рецепторов, принадлежащих к классам рецепторов, связанных с рецептором G, такими как аргинин-вазопрессин типа 1a и 2 [47, 48, 49], серотониновый рецептор 5-гидрокситриптамина типа 4 (5-HT₄R) [22, 50] и катехоламиновые рецепторы α -, β 1- и β 2- [22, 44, 51, 52], ЛГ / ХГЧ - рецепторы [53, 54, 55], рецептор AngII типа I (AT₁R) [56] и рецептор глюкокагона [57, 58], присутствующих в клетках надпочечников. Сообщалось об эффективности лечения антагонистами этих рецепторов [49, 51, 53].

Большинство из этих рецепторов относятся к суперсемейству G-связанных с белком рецепторов. Эта концепция была впервые предложена Schorg и Ney [59], которые продемонстрировали *in vitro*, что образование кортизола в клетках карциномы надпочечника стимулировалось гормонами, отличными от АКТГ, такими как катехоламины и ТТГ.

Мутации Gsp. В синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта — связь с двусторонней гиперплазией надпочечников была описана в ряде исследований, описанных в литературе [60–66].

ГИП-зависимая ПДГН. Пищевая зависимость производства кортизола была впервые выявлена у пациента с односторонней аденомой, продуцирующей кортизол [67]. Два *in vivo*-образца ГИП-зависимого гиперкортицизма были описаны одновременно двумя независимыми группами в 1992 году [44, 45]. У обоих пациентов с ПДГН и СК наблюдали, что производство кортизола стимулировалось физиологическим повышением уровня ГИП в плазме после приема пищи. Уровни кортизола плазмы коррелировали с уровнями ГИП в плазме во время различных тестов, связанных с приемом пищи. Присутствие ГИП-рецепторов было дополнительно подтверждено после введения инъекции [123 I] — ГИП [44]. ГИП-зависимый СК описан более чем у 17 пациентов с ПДГН [12, 44, 45, 68–73] и у 7 пациентов с односторонними аденомами [12,

46, 67, 74–76]. Рецептор ГИП экспрессируется на поверхности клетки в не мутированной форме [74, 76, 77]. Экспрессия рецептора ГИП может быть обнаружена на ранних стадиях гиперплазии надпочечников [68]. *In vitro* ГИП увеличивает производство ц-АМФ, а также синтез ДНК в ГИП-зависимых клетках аденомы, секретирующей кортизол в первичной культуре, что указывает на то, что ГИП индуцирует как гормоногенез, так и клеточную пролиферацию [74]. Было продемонстрировано, что бычьи клетки надпочечников, трансформированные рецептором ГИП и вводимые в почечную капсулу у мышей, приводят к развитию гиперпластических процессов в надпочечниках, а гиперкортицизм подтверждает роль эктопического рецептора в патофизиологии ПДГН [78].

Количество исследований, посвященных изучению влияния глюкокортикоидов (ГК) на секрецию гормонов инкретинового ряда в целом и ГИП в частности, невелико. В исследовании Mazzochi G. на животных было показано, что в корковом веществе надпочечников присутствуют рецепторы ГИП, а сам гормон стимулирует секрецию ГК. При повышении концентрации ГК в плазме происходит подавление выработки ГИП по механизму отрицательной обратной связи [79].

Вазопрессин-зависимая форма ПДГН. Стимуляция секреции кортизола вазопрессином была зарегистрирована у пациента с СК независимо от стимуляции АКТГ. Было описано несколько случаев пациентов, имеющих одностороннюю аденому или ПДГН, у которых экзогенный вазопрессин или физиологические стимулы секреции вазопрессина, такие как вертикальное положение, стимулируют секрецию кортизола [49, 80–84]. В большинстве этих случаев было продемонстрировано, что действие вазопрессина опосредовано через немутированные V1-рецепторы [12, 47–49, 80–88]. *In vitro* большое поступление кальция и секреция кортизола наблюдались в клетках надпочечников, стимулированных вазопрессином, и эти эффекты подавлялись антагонистами V1-рецептора вазопрессина [48, 86, 89]. Эктопическая экспрессия рецепторов V2- и V3-вазопрессина была зарегистрирована *in vitro* в ткани надпочечников у пациентов с ПДГН, однако *in vivo* демонстрирует только влияние V2-вазопрессинового рецептора [80, 83].

Катехоламин-зависимая ПДГН. В надпочечниках катехоламины оказывают прямое модулирующее действие на альдостерон, но не на секрецию кортизола. Эктопическая экспрессия β -адренергических рецепторов была впервые описана *in vitro* в ткани опухоли надпочечников, связанных с СК [12]. *In vivo* реакции на повышение уровня эндогенных катехоламинов, вызванных вертикальным положением тела, индуцированная инсулином гипогликемия и физические упражнения были зарегистрированы у 4 пациентов с ПДГН

и СК [51, 88, 90, 91]. Сообщалось о двух случаях комбинированных ответов как β -адренергических, так и V1-вазопрессиновых рецепторов *in vivo* [88, 91], была обнаружена их функциональная связь со стероидогенезом [51].

ЛГ/ХГЧ-зависимая ПДГН [92]. В эмбриональной надпочечниковой железе ХГЧ стимулирует секрецию ДГЭА-с [93]. Первое описание экспрессии рецептора ЛГ/ХГЧ было зарегистрировано у женщины с ПДГН, у которой был преобладающий СК во время беременности и постоянный СК после менопаузы [53, 94]. Еще 2 пациента были описаны, которые отвечали как на агонисты рецепторов ЛГ/ХГЧ, так и агонисты 5-НТ4 [54]. Bourdeau et al. [42] описали 2 пациентов с субклиническим СК, которые показали ответы как на ХГЧ, так и на 5НТ-4 *in vivo*. Также было сообщено о пациенте с комбинированными ответами как на ХГЧ, так и на ГИП [95].

Серотонин-зависимая ПДГН. В нормальном надпочечнике агонисты 5-НТ4-рецепторов являются мощными стимуляторами секреции альдостерона, но слабо влияют на секрецию кортизола *in vitro*. *In vivo* они обычно не приводят к увеличению содержания кортизола в плазме крови [96]. Cartier et al. [50] сообщили о 6 случаях СК и ПДГН с ответами на цизаприд и продемонстрировали повышенную экспрессию рецептора 5-НТ4 в надпочечниках — у 4 из этих пациентов. Другая группа описала пациента с атипичным СК и ПДГН, чувствительному к цизаприду, у которого также была обнаружена избыточная экспрессия 5-НТ4-рецептора в надпочечниках [97]. Сообщалось также о случае гиперальдостеронизма и периодического Кушинга [98]. В дополнение к избыточной экспрессии рецепторов 5-НТ4, описанных выше, была также продемонстрирована эктопическая экспрессия рецепторов 5-НТ7 у пациентов с ПДГН и СК [83].

Ангиотензин-зависимая ПДГН. Гиперчувствительность надпочечников к ангиотензину II была продемонстрирована у пациента с ПДГН и СК, у которого отмечалось значительное увеличение альдостерона в плазме и кортизола во время вертикального положения тела [56]. Кратковременное пероральное введение кандесартана, антагониста AT-1-рецептора, полностью устраняло стимуляцию этих гормонов в надпочечниках. Было показано *in vitro* стимулирование секреции кортизола в надпочечниковой ткани ангиотензином II у пациентов с ПДГН, но присутствие рецептора AT-1 никогда не было продемонстрировано [99].

Несмотря на то, что наличие рецепторов хорошо известно, дискуссионным остается причина их изменчивости, а также вопрос о стимуляции роста клеток и стероидогенеза [5, 41].

Другие аномальные ответы в ПДГН. Лептин влияет на продукцию глюкокортикоидов в надпочечниках [100–102]. Было показано, что у пациента с ПДГН

и СК, ГИП и лептин косвенно увеличивают продукцию кортизола *in vitro*. В этом случае рецепторы ГИП и лептина не измерялись непосредственно [70]. Эти ответы никогда не были продемонстрированы *in vivo*.

Было описано два пациента с ПДГН и СК, у которых индуцированная инсулином гипогликемия стимулировала производство кортизола, в то время как уровень АКТГ оставался нормальным [103, 104]. *In vitro* секреция кортизола надпочечников не стимулировалась инсулином, катехоламинами, вазопрессином или ангиотензином II [104].

В других исследованиях предложена экспрессия других мембранных рецепторов, таких как ТТГ, ФСГ и ИЛ-1 [12, 105, 106]. Были описаны случаи повышенной выработки как андрогенов, так и кортизола у пациентов с аденомой надпочечников с клиникой гиперандрогении [76].

В одном исследовании был описан пациент с ПДГН и СК, у которого была повышенная адренокортикальная экспрессия POMC/АКТГ, что указывает на паракринный регуляторный механизм гиперкортицизма [58]. POMC (Proopiomelanocortin предшественник АКТГ/ меланокортина. Мутации в этом гене были связаны с ранним началом ожирения и надпочечниковой недостаточностью).

Генетика

До относительно недавнего времени никаких генетических исследований не было описано, за исключением редких семейных случаев с множественными опухолевыми синдромами [5, 24, 107].

В 2013 году Assie et al. [108] описывали частые мутации у пациентов из Франции в генах, содержащих ген ARMC5, расположенном в 16p11.2. Оба аллеля ARMC5 содержали мутации, один в зародышевой линии, а другой на соматическом уровне, в опухолях, предполагая, что ген действует как ген-супрессор опухоли. Хотя точная функция гена остается неясной, Assie et al. обнаружили, что ARMC5 инактивация влияет на выработку стероидов и выживаемость клеток *in vitro* и связана с более тяжелой формой СК. Одним из наиболее важных последствий исследования, проведенного Assie et al, было то, что ПДГН является генетической по происхождению, несмотря на то, что наблюдают ее чаще как спорадическое заболевание [109].

Ученые из Люксембургского центра биомедицинских систем (LCSB) при Люксембургском университете опубликовали результаты исследования, которые показывают, что мутации в гене ARMC5 [108] способствуют росту опухолевых клеток, активно вырабатывающих кортизол. Это, в конечном итоге, приводит к патологии надпочечников — синдрому Кушинга и на мозговых оболочках — менингеальным опухолям. Мутации гена ARMC5 с ростом новообразова-

ний обнаружена двумя независимыми группами, одна из которых работала над проблемами лечения синдрома Кушинга, а другая — изучала мутации в связи с менингеальными опухолями.

Результаты исследования опухолевого синдрома ученые из Берлинской клиники «Шарите», а также Вюрцбургского и Кельнского университетов опубликовали в специальном журнале Journal of Clinical Endocrinology Metabolism 15.10.2014 г.

За последние несколько лет развития было проведено несколько исследований описанных выше генов, которые лежат в основе нового понимания патогенеза доброкачественных и злокачественных форм опухолей надпочечников. Открытие изменений ARMC5 устанавливает первую прямую генетическую связь с ПДГН [108]. Последующие исследования подтверждают периодические мутации ARMC5 у членов семьи с ПДГН [110–113].

ARMC5 кодирует белки из 935 аминокислот. Механизм действия ARMC5 неизвестен. Его мутация приводит к общему снижению секреции кортизола в надпочечниках [52, 108, 114]. Поэтому вполне вероятно, что, несмотря на снижение секреторной способности каждой клетки, общее производство кортизола увеличивается из-за большей массы надпочечников. Все данные, описывающие мутации ARMC5 у пациентов, страдающих ПДГН, имеют более выраженные клинические проявления, чем пациенты без мутации ARMC5 [108, 115]. Пациенты с мутациями ARMC5 имеют больший объем опухолей и число опухолевых узлов, а также более высокий уровень кортизола в крови [115]. В одном исследовании мутации ARMC5 были связаны с гиперсекрецией альдостерона [116].

Геномные и функциональные данные указывают на то, что ARMC5 играет роль гена-супрессора опухоли. Исследования *in vitro* показали, что ген ARMC5 способен стимулировать апоптоз [108, 115].

В 2014 г. в Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург) в научном докладе на тему «Патофизиология опухолей надпочечников» проф. Xavier Bertagna подробно осветил последние достижения и результаты фундаментальных исследований в вопросах этиологии, патогенеза опухолей надпочечников. А в докладе руководителя отдела заболеваний надпочечников из университета г. Сан-Паоло (Бразилия) Maria-Candida Frago «Клинические и молекулярные аспекты первичной макронодулярной гиперплазии коры надпочечников» сообщаются результаты последних исследований их центра, где было показано, что ген ARMC5 может выступать в роли супрессора опухолей и гетерозиготные генеративные мутации этого гена могут привести к развитию первичной макроузловой гиперплазии надпочечников.

Клиническая картина

ПДГН характеризуется двусторонней макронодулярной гиперплазией надпочечников и является лишь одной из причин СК [2, 10]. Секреция кортизола в гиперпластических клетках при АКТГ — независимой макронодулярной гиперплазии надпочечников обычно малоактивна, а уровень кортизола в плазме коррелирует с объемом надпочечников [117, 118].

Наиболее распространенным клиническим проявлением при ПДГН является СК. На момент постановки диагноза обычно легкие признаки и симптомы, характерные для СК, уже присутствуют в течение нескольких лет. Также могут наблюдаться мягкие формы СК, характеризующиеся субклиническим Кушингом и меньшим увеличением надпочечников. СК впервые был представлен в изолированном случае из-за ПДГН [6], обусловлен чрезмерной секрецией кортизола, который приводит к увеличению смертности и тяжелым осложнениям. Несмотря на хорошие и биохимические показатели и контроль за пациентами, состояние полной обратимости заболевания практически невозможно. СК характеризуется нарушением обратной связи и суточного ритма в гипоталамо-гипофизарной регуляции из-за неадекватной секреции АКТГ — опухоли гипофиза (болезнь Кушинга) или эктопической его секреции. Остальные причины (20%) независимы от АКТГ. Гистологически в ткани измененных надпочечников наблюдается заметное увеличение числа небольших клеток. Количество кортизола, продуцируемого каждой клеткой, невелико; таким образом, вероятно, первоначально происходит увеличение надпочечников, а не повышенная выработка кортизола клетками надпочечников, что и вызывает СК [38].

Диагноз СК основан на клинических проявлениях гиперкортицизма: они включают в себя гипертонию, увеличение веса, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, остеопороз и повышенную ломкость мелких сосудов и капилляров, что клинически выражается в мелких гематомах. Гипогонадизм и гинекомастия встречаются у мужчин, а гирсутизм у женщин [119].

Пациенты с ПДГН клинически могут протекать как с классическим синдромом Кушинга, так и атипично — «атипичный СК» [120]. Атипичный СК характеризуется астеническим типом телосложения, который вызван тяжелым остеопорозом, низким ростом и тяжелой атрофией мышечной ткани. При этом у них отмечается нормальная или субнормальная суточная выработка свободного кортизола в моче, но нарушена циркадная ритмичность [121, 122]. Иногда нормальная продукция кортизола прерывается и чередуется несколькими днями или неделями с повышенной выработкой кортизола, что приводит к еще одному варианту, так называемому «периодическому СК». Периодический СК часто встречается у детей и подростков

при первичной пигментированной микроузелковой гиперплазией надпочечников [122]. Во всех вариантах синдрома Кушинга: атипичный СК, периодический СК, а также классический СК — отмечается парадоксальное увеличение свободного кортизола в моче и / или 17-ОКС после введения дексаметазона в высокой дозе (теста Лиддла) [123]. Это имеет значение в дифференциальной диагностике первичной пигментированной микроузелковой гиперплазии надпочечников, ПДГН и связанных с ними нарушениями коры надпочечников. Возможно, что эти узелки имеют повышенную чувствительность к другим стероидам [124, 125].

Субклиническая форма ПДГН

Патофизиологические механизмы развития ПДГН в значительной степени неизвестны, характеризуются медленным и скрытым течением. В одном исследовании диагноз был поставлен спустя 7,8 лет [4]. Lacroix и его коллеги сообщили, что для субклинического СК характерно слегка повышенный кортизол в ночной плазме или в слюне, частичное подавление АКТГ после теста с дексаметазоном 1 мг (>50 нмоль/л), нормальный кортизол в суточной моче и отсутствие клинических признаков СК, параллельно с неспецифическими симптомами, такими как гипертония и диабет [2]. ПДГН прогрессирует медленно. Bourdeau et al. [42] описали 4 случая субклинического СК у пациентов с двусторонней макронодулярной гиперплазией надпочечников. Bourdeau et al. [42] сообщили о стабильном клиническом случае с нормальными показателями свободного кортизола в суточной моче у 2 из 4 пациентов, которые наблюдались в течение 12 месяцев. Ohashi et al. [126] сообщили о 7-летнем наблюдении, в ходе которого пациент от субклинической формы СК перешел в клинически выраженную с повышением суточного свободного кортизола со значительным увеличением общего объема надпочечников. Саоао и его коллеги, Ли и коллеги соответственно сообщили об одном случае развития субклинической формы ПДГН, который первоначально получал симптоматическое лечение в течение 7 и 2 лет, соответственно [127, 128]. Когда болезнь перешла в клинически выраженную форму СК, этим 2 пациентам сделали операцию. После операции они быстро выздоровели. Вместе с тем при ПДГН были описаны случаи с параллельной секрецией как кортизола, так и минералокортикоидов [98, 129, 130] или кортизола и эстрогена [131]. Goodarzi et al. [132] сообщили случай пациентки 59 лет с повышенной выработкой андрогенов.

ПДГН и холестерин

В одном исследовании секреция кортизола положительно коррелировала с экспрессией генов, участвующих в метаболизме холестерина [133]. Повышенные уровни цАМФ влияют на многие этапы холесте-

рина и биосинтеза стероидов [134]. Имеются данные о том, что цАМФ играет роль в скорости стероидогенеза и биосинтеза холестерина соответственно [134, 135]. Кроме того, цАМФ-зависимая протеин киназа А участвует в сложных взаимодействиях, которые регулируют перенос холестерина в стероидогенных клетках с помощью StAR-белка [135, 136].

Долгое время считалось, что при нормальных условиях потребность холестерина в стероидогенезе в клетках надпочечников встречается в основном за счет поглощения холестерина [137, 138]. Хотя клетки надпочечников могут синтезировать холестерин *de novo*, только 20% общего холестерина, требуемого клетками надпочечников, получают из биосинтеза в надпочечниках [137]. Клетки надпочечников человека в первую очередь ориентированы на поглощение ЛПНП [139]. Однако происхождение холестерина при патологических изменениях и его участие в разнообразных путях в клетках надпочечников мало известны. Было зарегистрировано несколько случаев, когда стимуляция АКТГ привела к стимуляции активности фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзимредуктазы А (HMG-CoA), участвующего в синтезе холестерина *de novo* и рецепторов LDL (low-density lipoprotein), участвующего в поглощении холестерина ЛПНП [137, 138]. Повышенное действие рецептора LDL помогает в обеспечении холестерином в адренокортикальных клетках посредством повышенной скорости импорта холестерина с периферии. При АКТГ-независимых заболеваниях, таких как ПДГН, которые приводят к высоким уровням стероидных гормонов, неясно, зависят ли и в какой степени клетки надпочечников от стероидогенеза и механизмов поглощения холестерина с периферии и/или за счет набора холестерина собственными путями *de novo* для его синтеза. Понимание того, как стероидогенез может зависеть от наличия и обмена холестерина в клетках надпочечников, может быть использовано в фармакологических целях при лечении.

Следует отметить, что в текущем исследовании не рассматривался вклад холестерина ЛПВП, область, которая требует дальнейшего изучения, тем более, что ЛПВП имеет важное значение для стероидогенеза надпочечников [140]. Пациенты с низким уровнем ЛПВП снижали базальный, но не АКТГ стимулированный метаболизм кортикостероидов [141]. Кроме того, в исследовании на мышах была нарушена продукция глюкокортикоидов надпочечниками, несмотря на компенсаторную активацию генов, участвующих в синтезе холестерина, включая HMG-CoA редуктазу [142]. Данные этих и других исследований подтверждают динамическую природу метаболизма холестерина в надпочечниках и подразумевают необходимость получения как эндогенного холестерина, так и эффективного поглощения субстрата клетками надпочечни-

ков, чтобы обеспечить доставку холестерина из разных источников.

Усиленное использование клетками собственного пути синтеза холестерина для производства стероидов имеют существенные различия по содержанию, биосинтезу холестерина и демонстрируют разные закономерности среди групп при КПА (кортизол продуцирующая аденома), СК и ПДГН.

Уникальные закономерности в обмене холестерином среди пациентов с СК также были получены путем наблюдения за уменьшенной экспрессией ABCA1, который является основным фактором в обмене холестерина и гомеостазом клеточного холестерина, реагирующим на повышенные уровни внутриклеточного холестерина путем экспорта холестерина и, таким образом, поддержания соответствующих уровней внутриклеточного уровня липида [143]. Повышенный ABCA1, а также повышенный уровень холестерина в тканях подтверждают гипотезу о том, что при ПДГН повышена потребность в холестерине и фактически сохраняется больше холестерина, чем в клетках неизмененного надпочечника. Положительные корреляции между содержанием холестерина в опухолевых тканях и уровнем циркулирующих уровней глюкокортикоидов подтверждают увеличение накопления холестерина в адренокортикальных клетках в качестве источника для стероидогенеза.

Интересно, что большинство адренокортикальных поражений демонстрируют одинаковые уровни экспрессии StAR-белка. StAR-белок участвует в скорости стероидогенеза путем облегчения переноса холестерина в митохондрии [144]. Предположительно, увеличение накопления холестерина не изменяет активность StAR-белка, вероятно, последний регулируется уже измененными клетками при различных заболеваниях, связанных с гиперплазией надпочечников.

ПДГН проявляет себя более стабильно в отношении накопления холестерина по сравнению с КПА, которая действует как «ткань, истощенная холестерином», о чем свидетельствует увеличение биосинтеза холестерина за счет усиления его поглощения с одновременным снижением оттока холестерина. Препараты, которые могут снижать поглощение холестерина или усиливать отток в опухолевых клетках надпочечников, могут иметь потенциал в качестве терапевтических средств для СК, вызванных КПА и ПДГН [145].

ПДГН и синдром поликистозных яичников (СПКЯ)

Примерно у 25–50% женщин с СПКЯ гиперандрогения обусловлена повышенной выработкой гормонов надпочечников [146, 147]. Патофизиология происхождения повышенной выработки андрогенов надпочечниками у женщин с СПКЯ не совсем понятна. В небольшом исследовании было показано, что между группой, состоящей из 24 женщин с СПКЯ и 11

здоровыми женщинами нет никакой разницы в реакции гипофиза на кортикотропин-рилизинг гормон или в реакции надпочечников на АКТГ. Авторы пришли к выводу, что высокий ДГЭАС-с, наблюдаемый у некоторых женщин с СПКЯ, вероятно, обусловлен внутренними аномальными изменениями коры надпочечников [148]. Кроме того, предыдущие, более ранние исследования, не обнаружили существенной разницы в изменении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляции у женщин с СПКЯ [149]. Однако существует группа женщин с СПКЯ, которая может иметь повышенную реакцию на АКТГ, определяемую как гиперчувствительность 17 ОН прегненолона, 11-дезоксикортизола и кортизола после стимуляции АКТГ [147, 150, 151].

В нескольких исследованиях была рассмотрена гипотеза о том, что избыточная выработка андрогенов у женщин с СПКЯ обусловлены избыточной продукцией стероидов надпочечниками и их гиперчувствительностью. В группе из 92 женщин с гиперандрогемией, олигоменореей и/или гирсутизмом роль 17-гидроксилазы рассматривалась как причина гиперандрогемии до и после теста на стимуляцию АКТГ. Ни у одной из этих пациенток не было аномальной активности фермента в начале исследования, у четырех из этих пациенток была увеличена АКТГ активность обоих ферментов, что указывает на адренкортикальную дисфункцию в ответ на АКТГ [152]. Более того, общий полиморфизм в CYP17, гена, приводящего к увеличению активности 17-гидроксилазы, не отличался между 259 женщинами с СПКЯ и 161 здоровыми женщинами [153, 154]. Ферментативная активность P450c17 в фибробластах женщин с СПКЯ также не отличалась от здоровой группы [154].

Также были исследованы варианты гена 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 (11bHSD1) у женщин с СПКЯ. Дефицит этого фермента приводит к нарушению образования кортизола из неактивного кортизона и последующему увеличению АКТГ и гиперандрогемии надпочечников. Функциональный полиморфизм этого гена был исследован у 102 женщин с СПКЯ и у 98 здоровых женщин: авторы обнаружили, что эта генетическая вариация была распространена только среди женщин с СПКЯ, что может привести к компенсаторной гиперпродукции андрогенов надпочечниками и, возможно, как предполагают авторы, некая защита от ожирения [155]. В двух других исследованиях один из 3551 обследуемых и один из 116 пациентов с СПКЯ и 76 группы контроля, показало отсутствие связи между 11bHSD1 и СПКЯ [156, 157].

В одном исследовании предположили, что существует определенная группа женщин с СПКЯ и повышенной выработкой андрогенов надпочечниками, имеет субклиническую форму микроузелковой гиперплазии надпочечников [2]. Существует группа жен-

щин с СПКЯ, у которых нет синдрома Кушинга, и соответственно их уровень кортизола в моче находится в пределах нормы. Однако, довольно интересным было то, что авторы обнаружили отсутствие полного подавления свободного кортизола в моче пациентов с СПКЯ по сравнению со здоровыми, что свидетельствует о наличии по крайней мере некоторых клеток в их надпочечниках, продуцирующих кортизол, независимо от АКТГ. Исследования, проводимые на мышцах обнаружили увеличение свойств клеток, продуцирующих кортикостерон [158]. Таким образом, возможным объяснением гиперчувствительности надпочечников у некоторых женщин с СПКЯ может быть наличие в надпочечниках клеток, которые не контролируются гипофизарным АКТГ и имеют способность реагировать на дексаметазон, увеличивая производство стероидных гормонов.

В предыдущих исследованиях не было обнаружено различий в количестве глюкокортикоидных рецепторов у женщин с СПКЯ [159, 160]. Не исключено, что дексаметазон оказывает различное влияние на активность фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 в жировой ткани у тучных пациентов и пациентов с низкой массой тела.

Объем и гиперчувствительность надпочечников у женщин с СПКЯ значительно меньше аналогичных по свойствам и размерам у пациентов с гиперплазией надпочечников [161]. У женщин с СПКЯ и с ожирением чаще встречается дисфункция коры надпочечников, чем у женщин с нормальным ИМТ, что неудивительно, учитывая связь между ожирением и гиперкортицизмом. Корреляция с объемом левого надпочечника, вероятнее всего связана с анатомической разницей между размером правого и левого надпочечников.

У женщин с СПКЯ также более высокие уровни 17-кетостероидов. Тест подавления с дексаметазоном не является диагностически важным, главным образом из-за его влияния на подавление не только андрогенов надпочечников, но и яичников [162, 163]. Малый тест подавления с дексаметазоном с низкой дозой дексаметазона может быть полезен при дифференциальной диагностике опухолей, секретирующих андрогены с другими аномальными вненадпочечниковыми причинами гиперандрогемии, потому что женщины с опухолями не могут подавить свой тестостерон на 40% и более после 48 часов [164]. У большинства женщин с типичной гиперандрогемией яичников (92,5%) не отмечается полное подавление тестостерона дексаметазоном, то же самое наблюдается и у 40% женщин с атипичной гиперандрогемией при СПКЯ. Кроме того, большинство атипичных форм гиперандрогемии у женщин с СПКЯ с подавлением тестостерона на дексаметазоне, не было лабораторных доказательств гиперандрогемии надпочечников, определяемого повышенным уровнем ДЭАС в ответ

на АКТГ. Это исследование показало, что существует группа женщин с СПКЯ, у которой источником необъяснимой гиперандрогенемии является ожирение.

Тем не менее, эти результаты не могут быть объяснены только ожирением, потому что нет никакой разницы в ИМТ между двумя группами пациентов с высоким и нормальным весом [165].

ПДГН и артериальная гипертензия (АГ)

Увеличенные макронодулярные надпочечники часто неожиданно обнаруживаются во время исследования у пациентов с артериальной гипертензией [42, 166]. Гипертензия при ПДГН во многом обусловлена избыточной секрецией коры надпочечников. Преобладающая совместная секреция предшественников минералокортикоидов и низких уровней альдостерона и ренина были зарегистрированы у японских пациентов с ПДГН, у которых были слегка повышенные уровни кортизола [98, 129, 167]. Также глюкокортикоидная активность ранее отмечалась и была зарегистрирована в нескольких исследованиях при ПА (первичном альдостеронизме) [168, 169]. Возможно, что альдостерон-секреторная способность отдельных клеток *zona glomerulosa* несколько уменьшена, однако общее увеличение размеров и массы надпочечников приводит к более высокой секреции стероидных гормонов, включая альдостерон, и приводит к его клиническому проявлению у пациентов с ПДГН [108, 110].

У пациентов с ПА, были зарегистрированы метаболические нарушения, такие как ожирение, резистентность к инсулину и повышенная концентрация кортизола в крови [170–172]. Чаще повышен кортизол поздней ночью и повышен уровень глюкозы в сыворотке натощак.

Возможно, что клетки надпочечников, продуцирующие альдостерон в *zona glomerulosa*, могут иметь сходное происхождение с клетками, продуцирующими кортизол в *zona fasciculata*, как это предлагается рядом авторов [173, 174]. И уже это служит причиной, что у некоторых пациентов с ПА клетки могут являться сосекреторами в выработке гормонов. А также, возможно, что ожирение является причиной гипергликемии натощак у этих пациентов [175].

Диагностика

Количество кортизола, продуцируемого каждой клеткой, невелико, достаточно медленное и/или нетипичное, тогда как производство 17 ОКС может быть увеличено [5]; таким образом, изначально происходит увеличение надпочечников, а затем производство кортизола вызывает СК.

У пациентов с мутацией *ARMC5* вес надпочечников в 4–24 раза больше их нормальных размеров. Это наблюдение было сделано на основе данных компьютерной томографии неоперированных пациентов, ко-

торые демонстрировали как больший размер надпочечников, так и наличие большего количества узлов в измененных надпочечниках. Поэтому вполне вероятно, что, несмотря на снижение секреторной способности каждой клетки и даже ее отсутствие, общее производство кортизола увеличивается из-за большой массы надпочечников. Это явление может в значительной степени объяснить, почему тяжелая форма клинического синдрома Кушинга развивается только у пациентов с очень большими размерами надпочечников и почему заболевание часто носит коварный характер [108].

Инактивация *ARMC5* приводит к снижению стероидогенеза [108]. Кортизол и 17ОКС увеличиваются после стимуляции АКТГ [58, 42], но это не всегда связано с мутацией *ARMC5*. Параллельная секреция минералокортикоидов, таких как альдостерон, или андрогены — тестостерон, ДГЭА-с, андростендион, описанные в ПДГН [129, 132], также не всегда связана с мутацией *ARMC5*. Таким образом, более высокая частота гипертензии у пациентов с *ARMC5* не может быть объяснена избытком минералокортикоидов.

СК при ПДГН чаще встречаются у женщин [176]. Однако нет гендерных различий в группе пациентов с мутацией гена *ARMC5*. В исследовании Faucz et al. [110] также не наблюдалось различий в группе пациентов с *ARMC5*- мутацией [115].

В связи с отсутствием типичного парадоксального повышения уровня экскреции глюкокортикоидных гормонов в ответ на дексаметазон как можно диагностировать ПДГН на ранних стадиях [177–180]? Радиологический метод в первую очередь направлен на исследование надпочечников, а уже потом предполагать наличие опухоли в другом месте [119, 177]. У пациентов с ПДГН отсутствует суточный ритм выработки кортизола, повышается его уровень в сыворотке крови, более высокая экскреция 17ОКС с мочой, а также наблюдается неполное подавление кортизола в тесте с дексаметазоном [181]. Известно, что 17ОКС в моче представляет собой фракции кортикостероидов и включает в себя кортизол, кортизон, 6 β -гидроксикортизол, тетрагидрокортизол, аллотетрагидрокортизол и тетрагидрокортизон [182, 183]. Таким образом, пациенты с ПДГН выделяют с мочой различные глюкокортикоидные метаболиты, которые не обнаруживаются обычным анализом определения свободного кортизола в моче. Таким образом, измерение 17ОКС может быть полезным и является ранним диагностическим критерием для пациентов с подозрением на атипичную или раннюю форму СК вследствие ПДГН. ГРГ (Гонадолиберин-релизинг-гормон) — тестирование не помогает.

Семейные случаи ПДГН указывают на аутосомно-доминантный тип наследования [22, 105, 184–186]. Было зарегистрировано несколько таких случаев: ва-

зопрессин (V 1 и V 2) и β -адренергические рецепторы и наличие серотонинового рецептора в одной семье [22, 105, 184–186], опухоли щитовидной и паращитовидной желез и маточные лейомиоматозные опухоли у пациентов с ПДГН [22, 105, 184–186], также были обнаружены три случая опухолей околоушных желез [5].

После установления диагноза основная терапевтическая цель — удаление опухоли. Каждый раз, когда операция не может быть выполнена, наблюдение за пациентами с СК требует больших усилий для контроля гиперкортицизма и связанных с ней симптомов [187].

Диагностические методы ПДГН включают в себя введение различных гормонов или стимуляторов [12]. Актуальность этих методов была продемонстрирована результатами применения антагонистов к аберрантным рецепторам [43, 51, 53], на первичных клетках ПДГН *in vitro*. Кроме того, эти эффекты были описаны в адренортикальных аденомах и карциномах, реагирующих на эндокринные и/или паракринные сигналы [43].

Большинство данных о патофизиологии ПДГН у людей были собраны из обзоров, статей о случаях заболевания: только в трех центрах сообщалось о более крупных группах из 16, 18 и 32 пациентов с ПДГН соответственно [5, 52, 58]. Кроме того, нет никаких связанных с клиническими данными результатов с соответствующими результатами *in vitro*. Одни авторы подтверждают гипотезу о том, что наличие мутации ARMC5 связано с более тяжелым клиническим фенотипом, а также обуславливает двусторонний характер гиперплазии надпочечников. У пациентов с мутациями ARMC5 чаще наблюдается СК, более высокий ночной кортизол в крови и стабильно высокие показатели глюкокортикоидов в моче во время теста с дексаметазоном (проба Лиддла) и низкий уровень АКТГ, что указывает на более тяжелое состояние заболевания. Напротив, Assie et al. [108] обнаружили, что уровни кортизола и АКТГ не отличаются между группами, имеющими мутации гена ARMC5 и не имеющими их.

Скрининг членов семьи пациентов, имеющих диагностированную ПДГН может позволить клиницистам выявлять заболевание на ранней стадии и тем самым предотвратить негативные последствия заболевания, осложнения и даже смертности, вызванной СК и, возможно, другими эндокринопатиями, которые могут быть связаны с мутациями ARMC5 [109].

Радиологические особенности

Результаты ряда исследований показали, что ПДГН обладает уникальными эндокринными, радиологическими и патологическими признаками [25, 26].

Doppman et al. [188, 189] описывают различной интенсивности узлы на МРТ: узлы гипофизарно-

зависимой макронодулярной гиперплазии из-за хронической стимуляции АКТГ кажутся интенсивными относительно печени на Т2-взвешенных МР-изображениях [188]. Асимметричное появление макроузлов в надпочечниках при ПДГН может привести к ошибочному диагнозу односторонней патологии. КТ и МРТ используется для диагностики размера и формы поражения надпочечников, наличия или отсутствия кальцификатов, кровоизлияния и некроза, по определению, узлы в ПДГН больше 1 см [1, 4, 8, 68].

Окончательный диагноз устанавливается путем гистологического исследования надпочечниковой ткани. Узелки, состоящие из клеток, богатых липидами и нет. [11, 38]. Характерным признаком является гиперплазия, хотя атрофия также имеет место быть [1, 4, 10, 11, 190, 191]. ПДГН — это доброкачественный процесс, который протекает скрыто, редко озлокачивается или метастазирует.

Хирургическое лечение

Двусторонняя адреналэктомия — выбор лечения почти у всех пациентов с ПДГН и СК с гормональной гиперсекрецией [4, 8]. Процент выживаемости в течение 5 лет составляет от 66% до 70%. Однако в нескольких случаях может быть выполнена односторонняя адреналэктомия как безопасная и эффективная альтернатива [192]. Односторонняя адреналэктомия показана пациентам с умеренно повышенным уровнем гормонов.

Ogura M, et al. [192] сообщили об односторонней или субтотальной адреналэктомии в качестве другого выбора терапии, которая могла бы избежать замены глюкокортикоидов после операции в течение жизни и эффективна для улучшения аномальной секреции кортизола. Но по мере увеличения массы клеток в контралатеральной надпочечниковой железе, в случаях рецидива может потребоваться вторая адреналэктомия [19, 193] после чего следует периодическое обследование симптомов и концентрации кортизола в сыворотке. Одно небольшое исследование описало 4 пациентов с ПДГН и СК, у которых была выполнена односторонняя адреналэктомия [194]. Все пациенты испытывали клиническое улучшение и нормализовали свою 24-часовую экскрецию кортизола мочи, но сохраняли аномальный циркадный ритм и отсутствие подавления после введения дексаметазона. Их контралатеральные железы не увеличивались в течение 62–126 месяцев наблюдения. Однако сохранение легкого нарушения секреции кортизола на субклиническом уровне требует дальнейшего наблюдения за этими пациентами в течение нескольких лет, так как это связано с повышенной частотой перехода в клинически выраженный СК [195].

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение антагонистами рецепторов [51] либо аналогами соматостатина [57, 196] дает противоречивые результаты для долгосрочного контроля секреции стероидов. С другой стороны, длительное лечение ингибиторами стероидогенеза может быть затруднено непереносимостью лекарств и требует пожизненной терапии в случае, когда хирургическое вмешательство невозможно. Клинических исследований в отношении продолжительного ингибирования стероидогенеза при ПДГН весьма мало. Идентификация aberrантных рецепторов надпочечников дает новую возможность лечить отдельных пациентов с ПДГН и СК с помощью фармакологических препаратов. Лечение октреотидом было продемонстрировано у нескольких пациентов с ГИП-зависимой формой ПДГН и СК. Первоначальный ответ на лечение был положительным, но длительное лечение оказалось неэффективным [45, 46, 73]. У пациентов с aberrантными β -адренергическими рецепторами и ПДГН пропранолол уменьшал секрецию кортизола примерно в 2 раза от верхнего предела от исходного до нормы и смог полностью нормализовать секрецию кортизола после односторонней адреналэктомии [51]. Было показано, что лечение агонистом длительного действия гонадолиберина — леупролидом, нормализует секрецию кортизола у пациента с ПДГН и ЛГ-зависимым СК, а также у пациента с ЛГ-зависимым субклиническим СК [42]. Предполагалось, что отсутствие надпочечниковой недостаточности является результатом сопутствующей стимуляции через рецепторы 5-HT₄. Goodarzi et al. [132] описали случай андроген-секретирующей ПДГН с aberrантным ответом ЛГ/ХГЧ, при котором нормализовалась андрогенная секреция леупролид ацетатом. В отличие от вышеуказанного успешного лечения агонистом гонадолиберина, у другой женщины с aberrантными ответами на гонадолиберин, ЛГ и ХГЧ, леупролид ацетат обеспечивал лишь частичное и временное снижение продукции кортизола, что указывало на наличие неидентифицированных aberrантных рецепторов или пострецепторных механизмов [197]. Частичный ответ на ОРС-21268, антагонист V1a-рецептора, был описан у пациента с СК, чувствительным к вазопрессину [86]. Эти методы лечения никогда не приводили к уменьшению размеров надпочечников. Открытие других aberrантных рецепторов и разработка новых специфических антагонистов рецепторов, несомненно, приведет к более широкому использованию фармакологического лечения ПДГН. Также будет интересно исследовать, будет ли лечение этими препаратами изменять привычную схему развития ПДГН на субклинических стадиях.

Было продемонстрировано, что применение кетоконазола, ингибитора стероидогенеза, эффективно для

нормализации уровня кортизола, особенно при подготовке к адреналэктомии [34, 198, 199], также сообщалось об использовании в отдельных случаях метирапона и митотана у пациентов с ПДГН и СК [200].

Трилостан — ингибитор 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, не препятствовал продолжению роста надпочечников в течение 4-летнего периода лечения с клиническим улучшением [201]. Метирапон — ингибитор 11 β -гидроксилазы, уже давно используется для лечения тяжелых форм синдрома Кушинга, но может вызвать снижение кровяного давления и гиперандрогенемия, это его наиболее распространенные побочные эффекты [202]. Он успешно использовался у двух японских пациентов с ПДГН: женщину, лечившуюся в течение 7 лет, у которой не было признаков гирсутизма [203, 204]. Кетоконазол является противогрибковым средством, которое также уменьшает выработку надпочечников и гонадных стероидов путем ингибирования нескольких стероидогенных ферментов (11 β -гидроксилазы, 17 α -гидроксилазы и 18-гидроксилазы), а также расщепляет боковую цепь холестерина [205]. Он широко используется в качестве паллиативного лечения или в качестве альтернативы хирургии при различных формах синдрома Кушинга при дозах до 1200 мг/сут. Поскольку этот препарат не индуцирует гиперандрогенемия надпочечников, то предпочтительнее применять его у женщин. В большинстве случаев ПДГН — это незначительные, слабо выраженные или даже отсутствующие признаки СК, несмотря на заметно увеличенные размеры надпочечников [42, 166], что предполагает относительно неэффективную секрецию кортизола макронодулярной тканью, которая может реагировать на более низкие дозы кетоконазола. В литературе описан один случай успешного лечения кетоконазолом у пациента при ПДГН в течение 1 года, пока ему не была проведена адреналэктомия [57]. Кетоконазол снижает секрецию кортизола у пациентов с синдромом Кушинга в целом, в диапазоне доз 400-1200 мг/день [206]. В одном исследовании лечение низкими дозами предотвратило чрезмерный рост надпочечников. Увеличение размера надпочечников, наблюдаемое через 10 лет, было минимальным по сравнению с массивным увеличением от 22,6 до 35,4 мл, описанным в лечении трилостаном через 7 лет [201].

У пациентов с субклиническим СК лечение должно основываться, учитывая возраст пациента, длительность заболевания и связанные с ним клинические проявления, такие как гипертония, сахарный диабет, остеопороз и нейропсихологические изменения. Последующее наблюдение с контролем размеров надпочечников, биохимические и гормональные показатели крови должно проводиться у всех пациентов, поскольку развитие субклинической формы ПДГН в настоящее время неизвестно. Принимая во внимание се-

мейные случаи ПДГН, также является оправданным скрининг членов семьи пациентов с ПДГН для выявления субклинического гиперкортицизма.

Состояние после операции

В двух исследованиях сообщается, что односторонняя адреналэктомия более крупной железы у пациентов с ПДГН приводила к улучшению симптомов Кушинга после наблюдения в среднем 53 или 78,8 месяцев [57, 201]. Замена глюкокортикоидами необходима в течении первого года после операции у пациентов с односторонней адреналэктомией, тогда как для пациентов после двусторонней адреналэктомии необходима пожизненная замена как глюко-, так и минералокортикоидов.

До 1952 года пациенты с СК имели в среднем выживаемость 4,6 лет [207, 208]. 60 лет спустя, несмотря на доступные методы лечения сопутствующих заболеваний, у пациентов с активным СК по-прежнему наблюдается повышенная смертность, которая в 1,7–4,8 раза выше, чем у общей популяции [209, 210]. Пациенты с персистирующим или рецидивирующим гиперкортицизмом по-прежнему имеют более высокую смертность [210–212].

Восстановление эукортизолизма приводит к клиническим и биохимическим улучшениям в отношении ожирения, артериальной гипертензии, резистентности к инсулину, толерантности к глюкозе, дислипидемии, минеральной плотности костной ткани, линейного роста у детей и психических расстройств [213].

Обзор [214] 23 исследований, в которых сообщалось о 739 пациентах, получивших двустороннюю адреналэктомию (около 70% лапароскопических), показал хирургическую заболеваемость 18% и среднюю смертность 3%. У пациентов с СК, хирургическая смертность составила <1%. В 3–34% случаев наблюдалась остаточная секреция кортизола из-за остаточной ткани надпочечников, но <2% имели реци-

див СК. Адреналовые кризы наблюдались в 9,3 случаях на 100 пациентов-лет. Общая смертность составила 17% в течение 41-месячного наблюдения (диапазон — 14–294 мес). Однако 46% смертей произошло в течение первого года после операции, что указывает на необходимость тщательного контроля за пациентами в этот период. 10-летняя смертность после двусторонней адреналэктомии для СК, двусторонней гиперплазии надпочечников и эктопического СК составляет 3, 10 и 44% соответственно [214].

После успешной операции замена глюкокортикоидов требуется до тех пор, пока ось ГГН не восстановится, что у взрослых происходит примерно через 6–12 месяцев после резекции опухолей и примерно через 18 месяцев после односторонней адреналэктомии [10, 215]. Несмотря на использование физиологической замены глюкокортикоидов, многие пациенты испытывают ряд симптомов [216]: анорексия, тошнота, потеря веса и другие неспецифические симптомы, такие как усталость, боли в мышцах и суставах и шелушение кожи. Соответственно, пациенты обычно чувствуют себя хуже в течение нескольких дней или недель после операции. Взрослые могут испытывать постоянные или новые атипичные депрессивные расстройства, тревогу или панические атаки [217]. Восстановление после «синдрома отмены» глюкокортикоидов может занять 1 год или дольше. Синдром может сохраняться даже после того, как ось ГГН восстановилась и может произойти даже у пациентов, у которых не развилась вторичная надпочечниковая недостаточность после операции [218].

После двусторонней адреналэктомии у пациентов с СК в 21% развивается синдром Нельсона [214], прогрессирование опухоли без признаков синдрома Нельсона наблюдается в 50% случаев на МРТ [219] и он менее вероятен у пациентов без видимой опухоли во время адреналэктомии [219].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lieberman SA, Eccleshall TR, Feldman D: ACTH-independent massive bilateral adrenal disease (AIMBAD): A subtype of Cushing's syndrome with major diagnostic and therapeutic implications. *Eur J Endocrinol* 1994;131:67–73. doi: 10.1530/eje.0/1310067
2. Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:245–259. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2008.10.011> [PubMed]
3. Bourdeau I, Stratakis CA. Cyclic AMP-dependent signaling aberrations in macronodular adrenal disease. *Ann NY Acad Sci.* 2002;968:240–255. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04339.x [PubMed]
4. Swain JM, Grant CS, Schlinkert RT, Thompson GB, van Heerden JA, Lloyd RV, Young

WF: Corticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: A clinicopathologic correlation. *Arch Surg* 1998;133:541–545. doi: 10.1001/archsurg.133.5.541

5. Hsiao HP, Kirschner LS, Bourdeau I, et al. Clinical and genetic heterogeneity, overlap with other tumor syndromes, and atypical glucocorticoid hormone secretion in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia compared with other adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2930–2937. doi: 10.1210/jc.2009-0516. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

6. Kirschner MA, Powell RD Jr, Lipsett MB: Cushing's syndrome: Nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:947–955. doi:10.1210/jcem-24-10-947

7. Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Clinical and subclinical ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia and aberrant hormone receptors. *Horm Res.* 2005;64(3):119–131. doi: 10.1159/000088818 [PubMed]
8. Stratakis CA, Kirschner LS: Clinical and genetic analysis of primary bilateral adrenal diseases (micro- and macronodular disease) leading to Cushing syndrome. *Horm Metab Res* 1998;30:456–463. doi: 10.1055/s-2007-978914
9. Malchoff CD, MacGillivray D, Malchoff DM: Adrenocorticotrophic hormone-independent adrenal hyperplasia. *Endocrinologist.* 6(2):79-85, March 1996.
10. Zeiger MA, Nieman LK, Cutler GB, Chrousos GP, Doppman JL, Travis WD, Norton JA: Primary bilateral adrenocortical causes of Cushing's syndrome. *Surgery.* 1991;110(6):1106 -- 1115.
11. Aiba M, Hirayama A, Iri H, Ito Y, Fujimoto Y, Mabuchi G, Murai M, Tazaki H, Maruyama H, Saruta T: Adrenocorticotrophic hormone-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia as a distinct subtype of Cushing's syndrome. Enzyme histochemical and ultrastructural study of four cases with a review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1991 Sep; 96(3):334–340.
12. Lacroix A, N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P: Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001 Feb;22(1):75–110. doi: 10.1210/edrv.22.1.0420
13. Sijmons RH. Encyclopaedia of tumour-associated familial disorders. Part I: from AIMAH to CHIME syndrome. *Hered Cancer Clin Pract.* 2008 Feb 15;6(1):22–57. doi: 10.1186/1897-4287-6-1-22. [PMC free article] [PubMed]
14. Groussin L, Jullian E, Perlempine K, et al. Mutations of the PRKAR1A gene in Cushing's syndrome due to sporadic primary pigmented nodular adrenocortical disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Sep;87(9):4324–4329. doi: 10.1210/jc.2002-020592 [PubMed]
15. Horvath A, Boikos S, Giatzakis C, et al. A genome-wide scan identifies mutations in the gene encoding phosphodiesterase 11A4 (PDE11A) in individuals with adrenocortical hyperplasia. *Nat Genet.* 2006 Jul;38(7):794–800. doi: 10.1038/ng1809 [PubMed]
16. Minami S, Sugihara H, Sato J, Tatsukuchi A, Sugisaki Y, Sasano H, Wakabayashi I: ACTH independent Cushing's syndrome occurring in siblings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996 Apr;44(4):483–488. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.682504.x
17. Nies C, Bartsch DK, Ehlenz K, Wild A, Langer P, Fleischhacker S, Rothmund M: Familial ACTH-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia clinically affecting only female family members. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002 Sep;110(6):277–283. doi: 10.1055/s-2002-34590
18. Findlay JC, Sheeler LR, Engeland WC, Aron DC: Familial adrenocorticotropin-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Jan;76(1):189–191. doi: 10.1210/jcem.76.1.8380604
19. Imohl M, Koditz R, Stachon A, Muller KM, Nicolas V, Pfeilschifter J, Krieg M: Catecholamine-dependent hereditary Cushing's syndrome – Follow-up after unilateral adrenalectomy (in German). *Med Klin (Munich)* 2002 Dec 15;97(12):747–753.
20. Lee S, Jun S, Hong SW, Kim DJ, Rhee Y, Lim SK: Familial adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: Ectopic expression of vasopressin V1b, V2 receptors in the adrenal gland (abstract). 86th Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, 2004, p 566.
21. 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 Sep;86(9):4041–4046. doi: 10.1210/jcem.86.9.7903 [PubMed]
22. Vezzosi D, Cartier D, Régnier C, et al. Familial adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia with aberrant serotonin and vasopressin adrenal receptors. *Eur J Endocrinol.* 2007 Jan;156(3):21–31. doi: 10.1530/eje.1.02324. [PubMed] [Cross Ref]
23. Miyamura N, Taguchi T, Murata Y, et al. Inherited adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia with abnormal cortisol secretion by vasopressin and catecholamines: detection of the aberrant hormone receptors on adrenal gland. *Endocrine.* 2002 Dec;19(3):319–326. doi: 10.1385/ENDO:19:3:319 [PubMed]
24. Matyakhina L, Freedman RJ, Bourdeau I, et al. Hereditary leiomyomatosis associated with bilateral, massive, macronodular adrenocortical disease and atypical cushing syndrome: a clinical and molecular genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3773–3779. doi: 10.1210/jc.2004-2377 [PubMed]
25. Marchesa P, Fazio VW, Church JM, McGannon E. Adrenal masses in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* 1997 Sep;40(9):1023–1028. doi: 10.1007/BF02050923 [PubMed]
26. Beuschlein F, Reincke M, Karl M, et al. Clonal composition of human adrenocortical neoplasms. *Cancer Res.* 1994 Sep;54(18):4927–4932. [PubMed]
27. Gicquel C, Leblond-Francillard M, Bertagna X, et al. Clonal analysis of human adrenocortical carcinomas and secreting adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994 Apr;40(4):465–477. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02485.x [PubMed]
28. Louiset E, Duparc C, Young J, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2013 Nov;369:2115–2125. doi: 10.1056/NEJMoa1215245 [PubMed]

29. Lacroix A. Heredity and cortisol regulation in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2147–2149. doi: 10.1056/NEJMe1312792 [PubMed]
30. Smals AG, Pieters GF, van Haelst UJ, Kloppenborg PW: Macronodular adrenocortical hyperplasia in long-standing Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Jan;58(1):25–31. doi: 10.1210/jcem-58-1-25
31. Doppman JL, Miller DL, Dwyer AJ, Loughlin T, Nieman L, Cutler GB, Chrousos GP, Oldfield E, Loriaux DL: Macronodular adrenal hyperplasia in Cushing disease. *Radiology* 1988 Feb;166(2):347–352. doi: 10.1148/radiology.166.2.2827231
32. Hermus AR, Pieters GF, Smals AG, Pesman GJ, Lamberts SW, Benraad TJ, van Haelst UJ, Kloppenborg PW: Transition from pituitary-dependent to adrenal-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1988 Apr 14;318(15):966–970. doi:10.1056/NEJM198804143181506
33. Sturrock ND, Morgan L, Jeffcoate WJ: Autonomous nodular hyperplasia of the adrenal cortex: Tertiary hypercortisolism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995 Dec;43(6):753–758. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb00546.x
34. Hocher B, Bahr V, Dorfmueller S, Oelkers W: Hypercortisolism with non-pigmented micronodular adrenal hyperplasia: Transition from pituitary-dependent to adrenal-dependent Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993 Feb;128(2):120–125.
35. Choi Y, Werk EE, Jr., Sholiton LJ: Cushing's syndrome with dual pituitary-adrenal control. *Arch Intern Med* 1970 Jun;125(6):1045–1049. doi:10.1001/archinte.1970.00310060123016
36. Aron DC, Findling JW, Fitzgerald PA, Brooks RM, Fisher FE, Forsham PH, Tyrrell JB: Pituitary ACTH dependency of nodular adrenal hyperplasia in Cushing's syndrome. Report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 1981 Aug ;71(2):302–306. doi: https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90132-7
37. Cheitlin RA, Westphal M, Cabrera CM, Fujii DK, Snyder J, Fitzgerald PA: Cushing's syndrome due to bilateral adrenal macronodular hyperplasia with undetectable ACTH: Cell culture of adenoma cells on extracellular matrix. *Horm Res* 1988;29(4):162–167. doi: 10.1159/000180995
38. Sasano H, Suzuki T, Nagura H: ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia: Immunohistochemical and in situ hybridization studies of steroidogenic enzymes. *Mod Pathol* 1994 Feb;7(2):215–219.
39. Wada N, Kubo M, Kijima H, Ishizuka T, Saeki T, Koike T, Sasano H: Adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia: Immunohistochemical studies of steroidogenic enzymes and post-operative course in two men. *Eur J Endocrinol* 1996 May;134(5):583–587. doi: 10.1530/eje.0.1340583
40. Sasano H: Localization of steroidogenic enzymes in adrenal cortex and its disorders. *Endocr J* 1994 Oct;41(5):471–482. doi: https://doi.org/10.1507/endocrj.41.471
41. Bourdeau I, Antonini S, Lacroix A, Kirschner LS, Lorang D, Libutti SK, Stratakis CA: Gene array analysis of macronodular adrenal hyperplasia confirms clinical heterogeneity and identifies several genes as molecular mediators. *Oncogene* 2004;26:1575–1585. doi: 10.1038/sj.onc.1207277. [PubMed] [Cross Ref]
42. Bourdeau I, D'Amour P, Hamet P, Boutin J-M, Lacroix A: Aberrant membrane hormone receptors in incidentally discovered bilateral macronodular adrenal hyperplasia with subclinical Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Nov;86(11):5534–5540. doi: 10.1210/jcem.86.11.8062
43. Lacroix A, Bourdeau I, Lampron A, Mazzucot TL, Tremblay J, Hamet P. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jul;73(1):1–15. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03689.x [PubMed]
44. Lacroix A, Bolte E, Tremblay J, Dupre J, Poitras P, Fournier H, Garon J, Garrel D, Bayard F, Taillefer R, Flanagan RJ, Hamet P: Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion – A new cause of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:974–980. doi: 10.1056/NEJM199210013271402.[PubMed] [Cross Ref]
45. Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, Leroyer R, Leymarie P, Travert G, Lebrethon MC, Budi I, Balliere AM, Mahoudeau J: Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *N Engl J Med* 1992;327:981–986. doi: 10.1056/NEJM199210013271403. [PubMed] [Cross Ref]
46. Herder WW, Hofland LJ, Usdin TB, de Jong FH, Uitterlinden P, van Koetsveld P, Mezey E, Bonner TI, Bonjer HJ, Lamberts SW. Food-dependent Cushing's syndrome resulting from abundant expression of gastric inhibitory polypeptide receptors in adrenal adenoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3168–3172. doi: 10.1210/jc.81.9.3168. [PubMed] [Cross Ref]
47. Horiba N, Suda T, Aiba M, Naruse M, Nomura K, Imamura M, Demura H: Lysine vasopressin stimulation of cortisol secretion in patients with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2336–2341. doi: 10.1210/jc.80.8.2336.[PubMed] [Cross Ref]
48. Lacroix A, Tremblay J, Touyz RM, Deng LY, Lariviere R, Cusson JR, Schiffrin EL, Hamet P: Abnormal adrenal and vascular responses to vasopressin mediated by a V1-vasopressin receptor in a patient with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal

hyperplasia, Cushing's syndrome, and orthostatic hypotension. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2414–2422. doi:10.1210/jc.82.8.2414. [PubMed] [Cross Ref]

49. Arnaldi G, Gasc JM, de Keyzer Y, Raffin-Sanson ML, Perraudin V, Kuhn JM, Raux-Demay MC, Luton JP, Clauser E, Bertagna X: Variable expression of the V1 vasopressin receptor modulates the phenotypic response of steroid-secreting adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Jun;83(6):2029–2035. doi: 10.1210/jcem.83.6.4873

50. Cartier D, Lihmann I, Parmentier F, Bastard C, Bertherat J, Caron P, Kuhn JM, Lacroix A, Tabarin A, Young J, Vaudry H, Lefebvre H: Overexpression of serotonin₄ receptors in cisapride-responsive adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:248–254. doi: 10.1210/jc.2002-021107. [PubMed][Cross Ref]

51. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, Bouvier M, Hamet P: Propranolol therapy for ectopic beta-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:1429–1434. doi: 10.1056/NEJM199711133372004. [PubMed] [Cross Ref]

52. Assie G, Louiset E, Sturm N, René-Corail F, Groussin L, Bertherat J, et al. Systematic analysis of G protein-coupled receptor gene expression in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia identifies novel targets for pharmacological control of adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (2010) 95:E253–62. doi:10.1210/jc.2009-2281 [PubMed] [Cross Ref]

53. Lacroix A, Hamet P, Boutin JM: Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1999;341:1577–1581. doi: 10.1056/NEJM199911183412104.[PubMed] [Cross Ref]

54. Feelders RA, Lamberts SW, Hofland LJ, van Koetsveld PM, Verhoef-Post M, Themmen AP, de Jong FH, Bonjer HJ, Clark AJ, van der Lely AJ, de Herder WW: Luteinizing hormone (LH)-responsive Cushing's syndrome: The demonstration of LH receptor messenger ribonucleic acid in hyperplastic adrenal cells, which respond to chorionic gonadotropin and serotonin agonists in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:230–237. doi: 10.1210/jc.2002-020621. [PubMed] [Cross Ref]

55. Mazzuco TL, Chabre O, Feige JJ, Thomas M. Aberrant expression of human luteinizing hormone receptor by adrenocortical cells is sufficient to provoke both hyperplasia and Cushing's syndrome features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:196–203. doi: 10.1210/jc.2005-1975. [PubMed][Cross Ref]

56. Nakamura Y, Son Y, Kohno Y, Shimono D, Kuwamura N, Koshiyama H, Sasano H, Matsuda T: Case of adrenocorticotropin hormone-independent macronodular adrenal hyperplasia with possible adrenal

hypersensitivity to angiotensin II. *Endocrine* 2001;15:57–61. doi: 10.1385/ENDO:15:1:057.[PubMed] [Cross Ref]

57. Miguel V, Redal MA, Viale ML, Kahan M, Glerean M, Beskow A, Fainstein Day P. Aberrant expression of glucagon receptors in adrenal glands of a patient with Cushing's syndrome and ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Medicina (B Aires)* 2010;70(3):254–256. PMID: 20529775. [PubMed]

58. Libe R, Coste J, Guignat L, Tissier F, Lefebvre H, Barrande G, Ajzenberg C, Tauveron I, Clauser E, Dousset B. et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:129–138. doi: 10.1530/EJE-10-0195. [PubMed] [Cross Ref]

59. Schorr I, Ney RL: Abnormal hormone responses of an adrenocortical cancer adenyl cyclase. *J Clin Invest* 1971 Jun;50(6):1295–1300. doi: 10.1172/JCI106608

60. Kirk JM, Brain CE, Carson DJ, Hyde JC, Grant DB: Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr* 1999;134:789–792. doi: https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70302-1

61. Aarskog D, Tveteraas E: McCune-Albright's syndrome following adrenalectomy for Cushing's syndrome in infancy. *J Pediatr* 1968 Jul;73(1):89–96. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(68)80043-5

62. Benjamin DR, McRoberts JW: Polyostotic fibrous dysplasia associated with Cushing syndrome. *Arch Pathol* 1973 Sep;96(3):175–178.

63. Murras N, Blizzard RM: The McCune-Albright syndrome. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986;279:207–217.

64. Shenker A, Laue L, Kosugi S, Merendino JJJ, Minegishi T, Cutler GBJ: A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature* 1993 Oct 14;365(6447):652–654. doi: 10.1038/365652a0

65. MacMahon HE: Albright's syndrome – Thirty years later. (Polyostotic fibrous dysplasia). *Pathol Annu* 1971;6:81–146.

66. Danon M, Robboy SJ, Kim S, Scully R, Crawford JD: Cushing syndrome, sexual precocity, and polyostotic fibrous dysplasia (Albright syndrome) in infancy. *J Pediatr* 1975 Dec;87(6 Pt 1):917–921. doi: https://doi.org/10.1016/S0022-3476(75)80905-X

67. Hamet P, Laroche P, Franks DJ, Cartier P, Bolte E: Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin Invest Med* 1987 Nov;10(6):530–533.

68. N'Diaye N, Hamet P, Tremblay J, Boutin JM, Gaboury L, Lacroix A: Asynchronous development of bilateral nodular adrenal hyperplasia in gastric inhibitory polypeptide-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Aug;84(8):2616–2622. doi:

10.1210/jcem.84.8.5930

69. Lebrethon MC, Avallet O, Reznik Y, Archambeaud F, Combes J, Usdin TB, Narboni G, Mahoudeau J, Saez JM: Food-dependent Cushing's syndrome: Characterization and functional role of gastric inhibitory polypeptide receptor in the adrenals of three patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Dec;83(12):4514–4519. doi: 10.1210/jcem.83.12.5336

70. Pralong FP, Gomez F, Guillou L, Mosimann F, Franscella S, Gaillard RC: Food-dependent Cushing's syndrome: Possible involvement of leptin in cortisol hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Oct;84(10):3817–3822. doi: 10.1210/jcem.84.10.6068

71. Gerl H, Rohde W, Biering H, Schulz N, Lochs H: Food-dependent Cushing syndrome of long standing with mild clinical features (in German). *Dtsch Med Wochenschr* 2000 Dec 22;125(51-52):1565–1568. doi: 10.1055/s-2000-9524

72. Groussin L, Perlemoine K, Contesse V, Lefebvre H, Tabarin A, Thieblot P, Schlienger JL, Luton JP, Bertagna X, Bertherat J: The ectopic expression of the gastric inhibitory polypeptide receptor is frequent in adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia, but rare in unilateral tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 May;87(5):1980–1985. doi: 10.1210/jcem.87.5.8458

73. Crougths RJ, Zelissen PM, Van Vroonhoven ThJ, Hofland LJ, N'Diaye N, Lacroix A, de Herder WW: GIP-dependent adrenal Cushing's syndrome with incomplete suppression of ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Feb;52(2):235–240. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.00932.x

74. Chabre O, Liakos P, Vivier J, Chaffanjon P, Labat-Moleur F, Martinie M, Bottari SP, Bachelot I, Chambaz EM, Defaye G, Feige JJ: Cushing's syndrome due to a gastric inhibitory polypeptide-dependent adrenal adenoma: Insights into hormonal control of adrenocortical tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Sep;83(9):3134–3143. doi: 10.1210/jcem.83.9.5140

75. Luton JP, Bertagna X: Membrane receptors and endocrine tumors: Expression of vasopressin receptor V1 modulates the pharmacologic phenotype of adrenocortical tumors (in French). *Bull Acad Natl Med* 1998;182(2):299–309.

76. Tsagarakis S, Tsigos C, Vassiliou V, Tsiotra P, Pratsinis H, Kletsas D, Trivizas P, Nikou A, Mavromatis T, Sotsiou F, Raptis S, Thalassinou N: Food-dependent androgen and cortisol secretion by a gastric inhibitory polypeptide-receptor expressive adrenocortical adenoma leading to hirsutism and subclinical Cushing's syndrome: In vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Feb;86(2):583–589. doi: 10.1210/jcem.86.2.7171

77. N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P, de Herder WW, Lacroix A: Adrenocortical overexpression of gastric inhibitory polypeptide receptor underlies food-dependent

Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Aug;83(8):2781–2785. doi: 10.1210/jcem.83.8.5038

78. Longo-Mazzucco T, Chabre O, Feige JJ, Thomas M: Démonstration du potentiel transformant du gène du récepteur du GIP dans les cellules du cortex surrénalien: un pas vers l'étiologie du syndrome de Cushing lié à l'alimentation. *Ann Endocrinol (Paris)* 2004;65:267.

79. Mazzocchi G, Rebuffat P, Meneghelli V, et al. Gastric inhibitory polypeptide stimulates glucocorticoid secretion in rats, acting through specific receptors coupled with the adenylate cyclase-dependent signaling pathway. *Peptides*. 1999;20(5):589-594. [https://doi.org/10.1016/S0196-9781\(99\)00011-X](https://doi.org/10.1016/S0196-9781(99)00011-X)

80. Lee S, Jun S, Hong SW, Kim DJ, Rhee Y, Lim SK: Familial adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: Ectopic expression of vasopressin V1b, V2 receptors in the adrenal gland (abstract). 86th Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, 2004, p 566.

81. Yamakita N, Murai T, Ito Y, Miura K, Ikeda T, Miyamoto K, Onami S, Yoshida T: Adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia associated with multiple colon adenomas/carcinomas which showed a point mutation in the APC gene. *Intern Med* 1997 Aug;36(8):536–542.

82. Campbell KK, Baysdorfer C, Antonini S, Lacroix A: V1 vasopressin receptor sequence and expression in adrenal Cushing's syndrome with aberrant response to vasopressin (abstract). 86th Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, 2004, p 566.

83. Louiset E, Contesse V, Cartier D, Bertherat J, Duparc C, Barrande G, Groussin L,

Vaudry H, Lefebvre H: Pharmacological profile and coupling mechanisms of illegitimate receptors in ACTH-independent macronodular bilateral adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome (abstract). 86th Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, 2004, p 564.

84. Mune T, Murase H, Yamakita N, Fukuda T, Murayama M, Miura A, Suwa T, Hanafusa J, Daido H, Morita H, Yasuda K: Ectopic overexpression of vasopressin V1a receptor in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Dec;87(12):5706–5713. doi: 10.1210/jc.2002-020067

85. Beuschlein F, Reincke M, Karl M, Travis WD, Jaursch-Hancke C, Abdelhamid S, Chrousos GP, Allolio B: Clonal composition of human adrenocortical neoplasms. *Cancer Res* 1994 Sep;54(18):4927–4932.

86. Daidoh H, Morita H, Hanafusa J, Mune T, Murase H, Sato M, Shibata T, Suwa T, Ishizuka T, Yasuda K: In vivo and in vitro effects of AVP and V1a receptor antagonist on Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 Sep;49(3):403–409. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00490.x

87. Iida K, Kaji H, Matsumoto H, Okimura Y, Abe H, Fujisawa M, Kamidono S, Chihara K: Adrenocorticotrophin-independent macronodular adrenal hyperplasia in a patient with lysine vasopressin responsiveness but insensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997 Dec;47(6):739–745. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.3011151.x
88. Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, Bourdeau I, Tremblay J, Hamet P, Lacroix A: Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Oct;85(10):3531–3536. doi: 10.1210/jcem.85.10.6865
89. Perraudin V, Delarue C, de Keyzer Y, Bertagna X, Kuhn JM, Contesse V, Clauser E, Vaudry H: Vasopressin-responsive adrenocortical tumor in a mild Cushing's syndrome: In vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Sep;80(9):2661–2667. doi: 10.1210/jcem.80.9.7673409
90. Pignatelli D, Rodrigues E, Barbosa AM, Medina JL: Cushing syndrome due to the ectopic expression of adrenergic receptors in the adrenal cortex. A case of ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH) (abstract). 86th Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, 2004, p 611.
91. Miyamura N, Tsutsumi A, Senokuchi H, Nakamaru K, Kawashima J, Sakai K, Taguchi T, Tokunaga H, Nishida K, Uehara M, Sakakida M, Araki E: A case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia: Simultaneous expression of several aberrant hormone receptors in the adrenal gland. *Endocr J* 2003 Jun;50(3):333–340. doi: 10.1507/endocrj.50.333
92. Segaloff DL, Ascoli M: The lutropin/choriogonadotropin receptor. 4 years later. *Endocr Rev* 1993 Jun;14(3):324–347. doi: 10.1210/edrv-14-3-324
93. Seron-Ferre M, Lawrence CC, Jaffe RB: Role of hCG in regulation of the fetal zone of the human fetal adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 May;46(5):834–837. doi: 10.1210/jcem-46-5-834
94. N'Diaye N, Cartier D, Bourdeau I, Tremblay J, Hamet P, Lefebvre H, Lacroix A: Characterization of aberrant LH/hCG and serotonin 5-HT₄ receptors in adrenal Cushing's syndrome (abstract). 83rd Annual Meeting of the Endocrine Society, Denver, 2001, p 235.
95. Bertherat J, Barrande G, Lefebvre H, Raffin-Sanson ML, Bertagna X: Systematic screening confirms that illicit membrane receptors are frequent and often multiple in bilateral ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH) (abstract). 83rd Annual Meeting of the Endocrine Society, Denver, 2001, p 233.
96. Lefebvre H, Contesse V, Delarue C, Vaudry H, Kuhn JM: Serotonergic regulation of adrenocortical function. *Horm Metab Res* 1998 Jun-Jul;30(6-7):398–403. doi: 10.1055/s-2007-978904
97. Mannelli M, Ferruzzi P, Luciani P, Crescioli C, Buci L, Corona G, Serio M, Peri A: Cushing's syndrome in a patient with bilateral macronodular adrenal hyperplasia responding to cisapride: An in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Oct;88(10):4616–4622. doi: 10.1210/jc.2002-021949
98. Hayashi Y, Takeda Y, Kaneko K, Koyama H, Aiba M, Ikeda U, Shimada K: A case of Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral macronodular hyperplasia associated with excessive secretion of mineralocorticoids. *Endocr J* 1998 Aug;45(4):485–491. <https://doi.org/10.1507/endocrj.45.485>
99. Bertherat J, Contesse V, Louiset E, Barrande G, Duparc C, Groussin L, Emy P, Bertagna X, Kuhn JM, Vaudry H, Lefebvre H: Abnormal sensitivity of the adrenocortical tissue to multiple stimuli in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH) causing Cushing's syndrome: In vivo and in vitro studies (abstract). 86th Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, 2004, p 562.
100. Sliker LJ, Sloop KW, Surface PL, Kriauciunas A, LaQuier F, Manetta J, Bue-Valleskey J, Stephens TW: Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem* 1996 Mar;271(10):5301–5304. doi: 10.1074/jbc.271.10.5301
101. Glasow A, Bornstein SR, Chrousos GP, Brown JW, Scherbaum WA: Detection of Ob-receptor in human adrenal neoplasms and effect of leptin on adrenal cell proliferation. *Horm Metab Res* 1999 Apr;31(4):247–251. doi: 10.1055/s-2007-978726
102. Pralong FP, Roduit R, Waeber G, Castillo E, Mosimann F, Thorens B, Gaillard RC: Leptin inhibits directly glucocorticoid secretion by normal human and rat adrenal gland. *Endocrinology* 1998 Oct;139(10):4264–4268. doi: 10.1210/endo.139.10.6254
103. Makino S, Hashimoto K, Sugiyama M, Hirasawa R, Takao T, Ota Z, Saegusa M, Ohashi T, Omori H: Cushing's syndrome due to huge nodular adrenocortical hyperplasia with fluctuation of urinary 17-OHCS excretion. *Endocrinol Jpn* 1989 Oct;36(5):655–663.
104. Hashimoto K, Kawada Y, Murakami K, Hattori T, Suemaru S, Kageyama J, Ota Z, Hayata S, Ohashi T, Omori H: Cortisol responsiveness to insulin-induced hypoglycemia in Cushing's syndrome with huge nodular adrenocortical hyperplasia. *Endocrinol Jpn* 1986 Aug;33(4):479–487. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.33.479>
105. Lacroix A, Baldacchino V, Bourdeau I, Hamet P, Tremblay J: Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2004 Oct;15(8):375–382. doi: 10.1016/j.tem.2004.08.007
106. Willenberg HS, Stratakis CA, Marx C, Ehrhart-Bornstein M, Chrousos GP, Bornstein SR: Aberrant interleukin-1 receptors in a cortisol-secreting adrenal adenoma causing Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1998 Jul 3;339(1):27–31. doi: 10.1056/

NEJM199807023390105

107. Burgess JR, Harle RA, Tucker P, et al. Adrenal lesions in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg.* 1996 Jul;131(7):699–702. doi:10.1001/archsurg.1996.01430190021006 [PubMed]

108. Assie G, Libe R, Espiard S, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2013;369:2105–2114. doi: 10.1056/NEJMoa1304603 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

109. Fabio R, et al. Macronodular Adrenal Hyperplasia due to Mutations in an Armadillo Repeat Containing 5 (ARMC5) Gene: A Clinical and Genetic Investigation *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun; 99(6): E1113–E1119. doi: 10.1210/jc.2013-4280

110. Faucz FR, Zilbermint M, Lodish MB, et al. Macronodular adrenal hyperplasia due to mutations in an armadillo repeat containing 5 (ARMC5) gene: a clinical and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E1113–E1119. Doi: 10.1210/jc.2013-4280 [PMC free article][PubMed] [Cross Ref]

111. Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, et al. ARMC5 mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;99(8):E1501–E1509. doi: 10.1210/jc.2013-4237 [PubMed] [Cross Ref]

112. Gagliardi L, Schreiber AW, Hahn CN, Feng J, Cranston T, Boon H, et al. ARMC5 mutations are common in familial bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1784–92. doi: 10.1210/jc.2014-1265 [PubMed] [Cross Ref]

113. Elbelt U, Trovato A, Kloth M, et al. Molecular and clinical evidence for an ARMC5 tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E119–E128. doi: 10.1210/jc.2014-2648 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

114. Antonini SR, Baldacchino V, Tremblay J, Hamet P, Lacroix A. Expression of ACTH receptor pathway genes in glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:29–36. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02411.x [PubMed] [Cross Ref]

115. Espiard S, Drougat L, Libé R, Assié G, Perlemoine K, Guignat L, et al. ARMC5 mutations in a large cohort of primary macronodular adrenal hyperplasia: clinical and functional consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2015. Jun; 100(6): E926–E935. doi: 10.1210/jc.2014-4204 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

116. Zilbermint M, Xekouki P, Faucz FR, Berthon A, Gkourogianni A, Helene Scherthaner-Reiter M, et al. Primary aldosteronism and ARMC5 variants. *J Clin Endocrinol Metab* (2015). doi: 10.1210/jc.2014-4167

[PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

117. Xu Y, Rui W, Qi Y, Zhang C, Zhao J, Wang X, Wu Y, Zhu Q, Shen Z, Ning G, Zhu Y. The role of unilateral adrenalectomy in corticotropin-independent bilateral adrenocortical hyperplasias. *World J Surg.* 2013;37(7):1626–1632. doi: 10.1007/s00268-013-2059-9. [PubMed] [Cross Ref]

118. Tokumoto M, et al. A case of Adrenocorticotrophic hormone -independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia concomitant with primary aldosteronism. *BMC Surg.* 2017; 17: 97. doi: 10.1186/s12893-017-0293-z

119. 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. doi: 10.1148/radiology.216.3.r00au40797.[PubMed] [Cross Ref]

120. Mellinger RC, Smith RW Jr Studies of the adrenal hyperfunction in 2 patients with atypical Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1956 Mar;16(3):350–366. doi: 10.1210/jcem-16-3-350 [PubMed]

121. Sarlis NJ, Chrousos GP, Doppman JL, et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: reevaluation of a patient with carney complex 27 years after unilateral adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Apr;82(4):1274–1278. doi: 10.1210/jcem.82.4.3857 [PubMed]

122. Gomez Muguza MT, Chrousos GP. Periodic Cushing syndrome in a short boy: usefulness of the ovine corticotropin releasing hormone test. *J Pediatr.* 1989 Aug;115(2):270–273. doi: https://doi.org/10.1016/S0022-3476(89)80081-2 [PubMed]

123. Sarlis NJ, Papanicolaou DA, Chrousos GP, Stratakis CA. Paradoxical increase of urinary free cortisol and 17-hydroxysteroids to dexamethasone during Liddle's test: a diagnostic test for primary pigmented adrenocortical disease. *Proceedings of the 79th Annual Meeting of the Endocrine Society in Minneapolis, MN; Endocrine Society Press; 1997. p. 303. [Abstract P2 – 76]*

124. Caticha O, Odell WD, Wilson DE, et al. Estradiol stimulates cortisol production by adrenal cells in estrogen-dependent primary adrenocortical nodular dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Aug;77(2):494–497. doi: 10.1210/jcem.77.2.8345057 [PubMed]

125. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985 Jul;64(4):270–283. [PubMed]

126. Ohashi A, Yamada Y, Sakaguchi K, Inoue T, Kubo M, Fushimi H: A natural history of adrenocorticotropin-independent bilateral adrenal

macronodular hyperplasia (AIMAH) from preclinical to clinically overt Cushing's syndrome. *Endocr J* 2001 Oct;48(6):677–683.

127. Sasao T, Itoh N, Sato Y, et al. Subclinical Cushing syndrome due to adrenocorticotrophic hormone-independent macronodular adrenocortical hyperplasia: changes in plasma cortisol levels during long-term follow-up. *Urology*. 2000;55:145. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)00381-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(99)00381-7). [PubMed]

128. Lee KT, Arnott RD, McLean CA, et al. Corticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia associated with insulinoma. *Endocr Pract*. 2011;17:e43–7. <http://dx.doi.org/10.4158/EP10213.CR>. [PubMed]

129. Yamada Y, Sakaguchi K, Inoue T, Kubo M, Fushimi H, Sekii K, Itatani H, Tsujimura T, Kameyama M: Preclinical Cushing's syndrome due to adrenocorticotropin-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia with concurrent excess of gluco- and mineralocorticoids. *Intern Med* 1997 Sep;36(9):628–632. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.36.628>

130. Yared Z, Antonini S, Lacroix A: Macronodular adrenal hyperplasia with long-term primary hyperaldosteronism and recent cyclical Cushing's syndrome with aberrant response of cortisol to serotonin agonist 5-HT₄ R (abstract). 85th Meeting of the Endocrine Society, Philadelphia, 2003, p 445.

131. Malchoff CD, Rosa J, DeBold CR, Kozol RA, Ramsby GR, Page DL, Malchoff DM, Orth DN: Adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia: An unusual cause of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 Apr;68(4):855–860. doi: 10.1210/jcem-68-4-855

132. Goodarzi MO, Dawson DW, Li X, Lei Z, Shintaku P, Rao CV, Van Herle AJ: Virilization in bilateral macronodular adrenal hyperplasia controlled by luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Jan;88(1):73–77. doi: 10.1210/jc.2002-021292

133. Wilmot Roussel H, Vezzosi D, Rizk-Rabin M, et al. Identification of gene expression profiles associated with cortisol secretion in adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):E1109–E1121. doi: 10.1210/jc.2012-4237 [PubMed]

134. Rone MB, Fan J, Papadopoulos V. Cholesterol transport in steroid biosynthesis: role of protein-protein interactions and implications in disease states. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Jul;1791(7):646–658. doi: 10.1016/j.bbali.2009.03.001. [PMC free article] [PubMed]

135. Burg JS, Espenshade PJ. Regulation of HMG-CoA reductase in mammals and yeast. *Prog Lipid Res*. 2011 Oct;50(4):403–410. doi: 10.1016/j.plipres.2011.07.002. [PMC free article] [PubMed]

136. Hauet T, Liu J, Li H, Gazouli M, Culty M, Papadopoulos V. PBR, StAR, and PKA: partners in

cholesterol transport in steroidogenic cells. *Endocr Res*. 2002 Nov;28(4):395–401. [PubMed]

137. Borkowski AJ, Levin S, Delcroix C, Mahler A, Verhas V. Blood cholesterol and hydrocortisone production in man: quantitative aspects of the utilization of circulating cholesterol by the adrenals at rest and under adrenocorticotropin stimulation. *J Clin Invest*. 1967 May;46(5):797–811. doi: 10.1172/JCI105580 [PMC free article][PubMed]

138. Connelly MA, Williams DL. SR-BI and cholesterol uptake into steroidogenic cells. *Trends Endocrinol Metab*. 2003 Dec;14(10):467–472. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2003.10.002> [PubMed]

139. Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL. Receptor-mediated uptake of lipoprotein-cholesterol and its utilization for steroid synthesis in the adrenal cortex. *Recent Prog Horm Res*. 1979;35:215–257. [PubMed]

140. Illingworth DR, Alam NA, Lindsey S. Adrenocortical response to adrenocorticotropin in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984 Jan;58(1):206–211. doi: 10.1210/jcem-58-1-206 [PubMed]

141. Bochem AE, Holleboom AG, Romijn JA, et al. High density lipoprotein as a source of cholesterol for adrenal steroidogenesis: a study in individuals with low plasma HDL-C. *J Lipid Res*. 2013 Jun;54(6):1698–1704. doi: 10.1194/jlr.P033449 [PMC free article] [PubMed]

142. Hoekstra M, Korporaal SJ, van der Sluis RJ, et al. LCAT deficiency in mice is associated with a diminished adrenal glucocorticoid function. *J Lipid Res*. 2013 Feb;54(2):358–364. doi: 10.1194/jlr.M030080 [PMC free article][PubMed]

143. Schmitz G, Langmann T. Structure, function and regulation of the ABC1 gene product. *Curr Opin Lipidol*. 2001 Apr;12(2):129–140. [PubMed]

144. Clark BJ, Stocco DM. StAR-A tissue specific acute mediator of steroidogenesis. *Trends Endocrinol Metab*. 1996 Sep;7(7):227–233. [PubMed]

145. London E, et al. Cholesterol Biosynthesis and Trafficking in Cortisol-Producing Lesions of the Adrenal Cortex. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct; 100(10): 3660–3667. doi: 10.1210/jc.2015-2212

146. Azziz R, Chang WY, Stanczyk FZ, Woods K. Effect of bilateral oophorectomy on adrenocortical function in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2013 Feb;99(2):599–604. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.10.016 [PMC free article][PubMed]

147. Rosenfield RL, Mortensen M, Wroblewski K, Littlejohn E, Ehrmann DA. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Hum Reprod*. 2011 Nov;26(11):3138–3146. doi: 10.1093/humrep/der291. [PMC free article][PubMed]

148. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM,

- Boots LR. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul;83(7):2317–2323. doi: 10.1210/jcem.83.7.4948 [PubMed]
149. Stewart PM, Penn R, Holder R, Parton A, Ratcliffe JG, London DR. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis across the normal menstrual cycle and in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993 Apr;38(4):387–391. doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb00519.x [PubMed]
150. Lachelin GC, Barnett M, Hopper BR, Brink G, Yen SS. Adrenal function in normal women and women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979 Dec;49(6):892–898. doi:10.1210/jcem-49-6-892 [PubMed]
151. Moran C, Reyna R, Boots LS, Azziz R. Adrenocortical hyperresponsiveness to corticotropin in polycystic ovary syndrome patients with adrenal androgen excess. *Fertil Steril.* 2004 Jan;81(1):126–131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.07.008> [PubMed]
152. Azziz R, Bradley EL, Jr, Potter HD, Boots LR. Adrenal androgen excess in women: lack of a role for 17-hydroxylase and 17,20-lyase dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Feb;80(2):400–405. doi: 10.1210/jcem.80.2.7852496. [PubMed]
153. Kahsar-Miller M, Boots LR, Bartolucci A, Azziz R. Role of a CYP17 polymorphism in the regulation of circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 Oct;82(4):973–975. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.05.068. [PubMed]
154. Martens JW, Geller DH, Arlt W, et al. Enzymatic activities of P450c17 stably expressed in fibroblasts from patients with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):4338–4346. doi:10.1210/jcem.85.11.6971. [PubMed]
155. Gambineri A, Vicennati V, Genghini S, et al. Genetic variation in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 predicts adrenal hyperandrogenism among lean women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2295–2302. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2222> [PubMed]
156. White PC. Genotypes at 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 11B1 and hexose 6-phosphate dehydrogenase loci are not risk factors for apparent cortisone reductase deficiency in a large population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5880–5883. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0942> [PubMed]
157. San Millan JL, Botella-Carretero JL, Alvarez-Blasco F, et al. A study of the hexose-6-phosphate dehydrogenase gene R453Q and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene 83557insA polymorphisms in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4157–4162. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1523>. [PubMed]
158. Sahut-Barnola I, de Jousineau C, Val P, et al. Cushing's syndrome and fetal features resurgence in adrenal cortex-specific Prkar1a knockout mice. *PLoS Genet.* 2010 Jun 10;6(6):e1000980. doi: 10.1371/journal.pgen.1000980. [PMC free article][PubMed]
159. Guven M, Acbay O, Sultuybek G. Glucocorticoid receptors on mononuclear leukocytes in polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998 Oct;63(1):33–37. doi: 10.1016/S0020-7292(98)00126-X. [PubMed]
160. Milutinovic DV, Macut D, Bozic I, Nestorov J, Damjanovic S, Matic G. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis hypersensitivity and glucocorticoid receptor expression and function in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011 Nov;119(10):636–643. doi: 10.1055/s-0031-1283122. [PubMed]
161. Stratakis CA. Adrenocortical tumors, primary pigmented adrenocortical disease (PPNAD)/Carney complex, and other bilateral hyperplasias: the NIH studies. *Horm Metab Res.* 2007 Jun;39(6):467–473. doi: 10.1055/s-2007-981477. [PubMed]
162. Wajchenberg BL, Achando SS, Okada H, et al. Determination of the source(s) of androgen overproduction in hirsutism associated with polycystic ovary syndrome by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization. Comparison with the dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Nov;63(5):1204–1210. doi: 10.1210/jcem-63-5-1204 [PubMed]
163. Kirschner MA, Jacobs JB. Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine the site(s) of androgen overproduction in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971 Aug;33(2):199–209. doi: 10.1210/jcem-33-2-199 [PubMed]
164. Kaltsas GA, Isidori AM, Kola BP, et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2634–2643. doi: 10.1210/jc.2002-020922 [PubMed]
165. Gourgari E, et al. Bilateral Adrenal Hyperplasia as a Possible Mechanism for Hyperandrogenism in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Sep; 101(9): 3353–3360. doi: 10.1210/jc.2015-4019
166. Vassiliadi DA, Ntali G, Stratigou T, Adali M & Tsagarakis S. Aberrant cortisol responses to physiological stimuli in patients presenting with bilateral adrenal incidentalomas. *Endocrine* 2011 Dec;40(3):437–444. doi: 10.1007/s12020-011-9490-1 [PubMed] [Cross Ref]
167. Wada S, Kitahama S, Togashi A, Inoue K, Iitaka M & Katayama S. Preclinical Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral macronodular

- adrenocortical hyperplasia with excessive secretion of 18-hydroxydeoxycorticosterone and corticosterone. *Internal Medicine* 2002 Apr;41(4):304–308. [PubMed] [Cross Ref]
168. Spath M, Korovkin S, Antke C, Anlauf M, Willenberg HS. Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: the lost subtype of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2011 Apr;164(4):447–455. doi: 10.1530/EJE-10-1070 [PubMed]
169. Honda T, Nakamura T, Saito Y, Ohyama Y, Sumino H, Kurabayashi M. Combined primary aldosteronism and preclinical Cushing's syndrome: an unusual case presentation of adrenal adenoma. *Hypertens Res*. 2001 Nov;24(6):723–726. <https://doi.org/10.1291/hypres.24.723> [PubMed]
170. Kidambi S, Kotchen JM, Grim CE, et al. Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in blacks. *Hypertension*. 2007 Mar;49(3):704–711. doi: 10.1161/01.HYP.0000253258.36141.c7 [PubMed]
171. Peppia M, Pikounis V, Papaxoinis G, et al. Adrenocortical carcinoma secreting cortisol, androgens and aldosterone: a case report. *Cases J*. 2009;2:8951. doi: 10.4076/1757-1626-2-8951 [PMC free article] [PubMed]
172. Rocchini AP, Katch VL, Grekin R, Moorehead C, Anderson J. Role for aldosterone in blood pressure regulation of obese adolescents. *Am J Cardiol*. 1986 Mar 1;57(8):613–618. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90845-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90845-3) [PubMed]
173. Chang SP, Morrison HD, Nilsson F, Kenyon CJ, West JD, Morley SD. Cell proliferation, movement and differentiation during maintenance of the adult mouse adrenal cortex. *PLoS One*. 2013 Dec 4;8(12):e81865. doi: 10.1371/journal.pone.0081865 [PMC free article] [PubMed]
174. Freedman BD, Kempna PB, Carlone DL, et al. Adrenocortical zonation results from lineage conversion of differentiated zona glomerulosa cells. *Dev Cell*. 2013 Sep 30;26(6):666–673. doi: 10.1016/j.devcel.2013.07.016 [PMC free article] [PubMed]
175. Zilbermint M, et al. Primary Aldosteronism and ARMC5 Variants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;100(6):E900–E909. doi: 10.1210/jc.2014-4167
176. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *Ann Intern Med*. 2003 Mar 4;138(5):424–429. doi: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013 [PubMed]
177. Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, Carney JA, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Papanicolaou DA. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Ann Intern Med* 1999 Oct 19; 131(8):585–591 [PubMed]
178. Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics*. 2007 Sep;120(3):e575–e586. doi: 10.1542/peds.2006-2402 [PubMed]
179. Stratakis CA. New genes and/or molecular pathways associated with adrenal hyperplasias and related adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 Mar 5;300(1-2):152–157. doi: 10.1016/j.mce.2008.11.010 [PMC free article] [PubMed]
180. Powell AC, Stratakis CA, Patronas NJ, Steinberg SM, Batista D, Alexander HR, Pingpank JF, Keil M, Bartlett DL, Libutti SK. Operative management of Cushing syndrome secondary to micronodular adrenal hyperplasia. *Surgery* 2008 Jun 143(6):750–758. doi: 10.1016/j.surg.2008.03.022. [PMC free article] [PubMed]
181. 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 Oct;19(5):647–672. doi: 10.1210/edrv.19.5.0346 [PubMed]
182. Hoshiro M, Ohno Y, Masaki H, Iwase H, Aoki N. Comprehensive study of urinary cortisol metabolites in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Jan;64(1):37–45 doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02412.x [PubMed]
183. Briggs MH, Christie GA. Advances in steroid biochemistry and pharmacology. In. London and New York: Academic Press; 1972;75–77
184. Tatsuno I, Uchida D, Tanaka T, Koide H, Shigeta A, Ichikawa T, Sasano H, Saito Y. Vasopressin responsiveness of subclinical Cushing's syndrome due to ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Feb;60(2):192–200 doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01963.x [PubMed]
185. Lee S, Hwang R, Lee J, Rhee Y, Kim DJ, Chung UI, Lim SK. Ectopic expression of vasopressin V1b and V2 receptors in the adrenal glands of familial ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Dec;63(6):625–630 doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02387.x [PubMed]
186. Bourdeau I. Clinical and molecular genetic studies of bilateral adrenal hyperplasias. *Endocr Res*. 2004 Nov 30(4):575–583 <https://doi.org/10.1081/ERC-200043735> [PubMed]
187. Pozza C, Graziadio C, Giannetta E, Lenzi A, Isidori AM. Management strategies for aggressive cushing's syndrome: from macroadenomas to ectopics. *J Oncol*. 2012;2012:685213. doi: 10.1155/2012/685213. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
188. Doppman JL, Nieman LK, Travis WD, Miller DL, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Norton JA: CT and MR imaging of massive macronodular adrenocortical disease: A rare cause of autonomous primary adrenal hypercortisolism. *J Comput Assist Tomogr* 1991 Sep-

Oct;15(5):773–779.

189. Rockall AG, Babar SA, Sohaib SA, Isidori AM, Diaz-Cano S, Monson JP, Grossman AB, Reznik RH: CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent Cushing syndrome. *Radiographics* 2004;24:435–452. <https://doi.org/10.1148/rg.242035092>

190. Aiba M, Kawakami M, Ito Y, Fujimoto Y, Suda T, Demura H: Bilateral adrenocortical adenomas causing Cushing's syndrome. Report of two cases with enzyme histochemical and ultrastructural studies and a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1992 Feb;116(2):146–150.

191. Cugini P, Battisti P, Di Palma L, Sepe M, Kawasaki T, Uezono K, Sasaki H: 'GIANT' macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: Case report and review of the literature on a clinical distinction of adrenocortical nodular pathology associated with hypercortisolism. *Endocrinol Jpn* 1989 Feb;36(1):101–116. doi: 10.1507/endocrj1954.36.101 [PubMed]

192. Ogura M, Kusaka I, Nagasaka S, Yatagai T, Shinozaki S, Itabashi N, Nakamura T, Yokoyama M, Ishikawa SE, Ishibashi S: Unilateral adrenalectomy improves insulin resistance and diabetes mellitus in a patient with ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Endocr J* 2003 Dec;50(6):715–721.

193. Boronat M, Lucas T, Barcelo B, Alameda C, Hotait H, Estrada J. Cushing's syndrome due to autonomous macronodular adrenal hyperplasia: long-term follow-up after unilateral adrenalectomy. *Postgrad Med J*. 1996 Oct;72(852):614–616. doi: 10.1136/pgmj.72.852.614. [PMC free article] [PubMed][Cross Ref]

194. Lamas C, Alfaro JJ, Lucas T, Lecumberri B, Barcelo B, Estrada J: Is unilateral adrenalectomy an alternative treatment for ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia? Long-term follow-up of four cases. *Eur J Endocrinol* 2002 Feb;146(2):237–240.

195. Reincke M: Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000 Mar;29(1):43–56.

196. Preumont V, Mermejo LM, Damoiseaux P, Lacroix A & Maiter D. Transient efficacy of octreotide and pasireotide (SOM230) treatment in GIP-dependent Cushing's syndrome. *Hormone and Metabolic Research* 2011 Apr;43(4):287–291. doi: 10.1055/s-0030-1270523 [PubMed] [Cross Ref]

197. Yared Z, Bourdeau I, Lacroix A: Failure to control Cushing's syndrome with leuprolide acetate in a case of ACTH-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia with partial regulation of cortisol secretion by LH and hCG (abstract). 84th Meeting of the Endocrine Society, San Francisco, 2002, p 649.

198. Arteaga E, Mahana D, Gonzalez R, Martinez P: Cushing syndrome caused by macronodular adrenal

hyperplasia, independent of ACTH: Report of a case (in Spanish). *Rev Med Chil* 1989 Dec;117(12):1398–1402.

199. Lopez JM, Sapunar J, Donoso J, Martinez P: Cushing's syndrome due to bilateral adrenal macronodular hyperplasia. From ACTH-dependent hypercortisolism to ACTH-independent hypercortisolism (in Spanish). *Rev Med Chil* 1991 Oct;119(10):1165–1170.

200. Nagai M, Narita I, Omori K, Komura S, Arakawa M: Adrenocorticotrophic hormone-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia treated with mitotan. *Intern Med*. 1999 Dec;38(12):969-73

201. Obata Y, Yamada Y, Baden MY, Hosokawa Y, Saisho K, Tamba S, Yamamoto K & Matsuzawa Y. Long-term efficacy of trilostane for Cushing's syndrome due to adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia. *Internal Medicine* 2011;50(21):2621–2625 doi: 10.2169/internalmedicine.50.5578 [PubMed] [Cross Ref]

202. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, Perry L, Rees LH, Grossman AB, Wass JA & Besser GM. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1991 Aug 35(2):169–178 doi: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb03517.x [PubMed] [Cross Ref]

203. Omori N, Nomura K, Omori K, Takano K & Obara T. Rational, effective metyrapone treatment of ACTH-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH). *Endocrine Journal* 2001 Dec;48(6):665–669 doi: 10.1507/endocrj.48.665 [PubMed] [Cross Ref]

204. Yoshida M, Umeda H, Iwama S, Nakayama S, Miyata M, Ogawa K, Maeda H & Oiso Y. Assessment of long-term efficacy and safety of metyrapone monotherapy in a patient with ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Endocrine* 2012 Feb; 41(1):160–161 doi: 10.1007/s12020-011-9549-z [PubMed] [Cross Ref]

205. Sonino N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *New England Journal of Medicine* 1987 Sep 24;317(13):812–818 doi: 10.1056/NEJM198709243171307 [PubMed] [Cross Ref]

206. Feelders RA, Hofland LJ & de Herder WW. Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketaconazole. *Neuroendocrinology*. 2010;92 (Suppl 1):111-5. doi: 10.1159/000314292 [PubMed] [Cross Ref].

207. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med*. 1952 Nov;13(5):597–614. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(52\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(52)90027-2) [PubMed]

208. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). 1932. *Obes Rec* 1994 Sep;2(5):486–508. doi: 10.1002/j.1550-8528.1994.tb00097.x

209. Swearingen B, Biller BM, Barker FG, 2nd, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med.* 1999 May;130(10):821–824. doi: 10.7326/0003-4819-130-10-199905180-00015 [PubMed]
210. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Dec;89(12):6348–6357. doi: 10.1210/jc.2003-032180 [PubMed]
211. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):117–123. doi: 10.1210/jcem.86.1.7093. [PubMed]
212. Clayton RN, Raskauskienė D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):632–642. doi: 10.1210/jc.2010-1942 [PubMed]
213. Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK. Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):447–453. doi: 10.1210/jc.2005-1058 [PubMed]
214. Osswald A, Plomer E, Dimopoulou C, et al. Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2014 Aug;171(2):209–215. doi: 10.1530/EJE-14-0214 [PubMed]
215. Avgerinos PC, Chrousos GP, Nieman LK, Oldfield EH, Loriaux DL, Cutler GB Jr The corticotropin-releasing hormone test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 Nov;65(5):906–913. doi: 10.1210/jcem-65-5-906 [PubMed]
216. Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev.* 2003 Aug;24(4):523–538. doi: 10.1210/er.2001-0014 [PubMed]
217. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Mar;82(3):912–919. doi: 10.1210/jcem.82.3.3834 [PubMed]
218. Dixon RB, Christy NP. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. *Am J Med.* 1980 Feb;68(2):224–230. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90358-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90358-7) [PubMed]
219. Assié G, Bahurel H, Coste J, et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: a reappraisal of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):172–179. doi: 10.1210/jc.2006-1328 [PubMed]

Авторы

Киселева Татьяна Петровна

Д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии и эндокринологии
kistapet@mail.ru

Чжен Татьяна Романовна

Заочный аспирант кафедры факультетской терапии и эндокринологии
doctrtr@mail.ru

Уральский государственный медицинский университет
Российская Федерация, 620000, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Authors

Tatayna P. Kiseleva

Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor Department of Faculty Therapy and Endocrinology
kistapet@mail.ru

Tatyana R. Chzhen

Post-graduate student of the department of faculty therapy and endocrinology
doctrtr@mail.ru

Ural State Medical University

Russian Federation, 620000, Yekaterinburg, Repin str. 3