

Caso clínico

Síndrome de Cushing cíclica – apresentação de um caso clínico e revisão da literatura



Henrique Vara Luiz*, Tiago Nunes da Silva, Isabel Manita, Luísa Raimundo e Jorge Portugal

Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 13 de dezembro de 2014

Aceite a 18 de março de 2015

On-line a 26 de junho de 2015

Palavras-chave:

Síndrome de Cushing cíclica

Hipercortisolismo

Adenoma hipofisário

Doença de Cushing

Cateterismo dos seios petrosos inferiores

Cirurgia transfenoidal

R E S U M O

A síndrome de Cushing cíclica (SCC) é rara e caracteriza-se por episódios de hipercortisolismo, intercalados com períodos de secreção normal de cortisol. É diagnosticada pela identificação de 3 picos e 2 vales na produção de cortisol. Os autores descrevem um caso de SCC, alertando para os seus desafios e particularidades, e realizam uma revisão da literatura.

Doente do sexo feminino, 32 anos, com clínica de hipercortisolismo e avaliação analítica compatível com síndrome de Cushing. No estudo etiológico obteve-se hormona adrenocorticotrófica (ACTH) doseável (45 pg/mL), frenação < 50% do cortisol na prova de dexametasona 8 mg (44%) e resposta excessiva de ACTH (96%) e cortisol (63%) na prova de CRH. A ressonância magnética nuclear selar foi sugestiva de microadenoma hipofisário. Para confirmação de doença de Cushing foi programado cateterismo dos seios petrosos inferiores, sem confirmação prévia de hipercortisolismo. Obteve-se um gradiente de ACTH central/periférico pós CRH < 3, inconclusivo para causa hipofisária. Os exames de localização de tumor ectópico foram negativos. Dada a incerteza diagnóstica, optou-se inicialmente por vigilância laboratorial, identificando-se mais de 3 picos e 2 vales na produção de cortisol, sugerindo o diagnóstico de SCC. A clínica foi flutuante, coincidindo com os períodos de hipercortisolismo. Decidiu-se então por cirurgia transfenoidal e o exame histológico foi compatível com adenoma hipofisário positivo para ACTH. Constatou-se remissão da doença.

Os autores alertam para a importância de requisitar doseamentos laboratoriais frequentes quando se suspeita de SCC, com o objetivo de identificar picos e vales na produção de cortisol. No momento de realização do cateterismo, a doente provavelmente estaria numa fase de produção normal de cortisol, o que condicionou o resultado inconclusivo e o atraso no diagnóstico e terapêutica. O estudo etiológico deve ser efetuado durante uma fase de excesso de cortisol, exigindo confirmação analítica prévia.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cyclic Cushing's syndrome: case report and review of the literature

A B S T R A C T

Cyclic Cushing's syndrome (CCS) is a rare disorder, characterized by episodes of hypercortisolism, interspersed by periods of normal cortisol secretion. Its diagnosis is made by identifying 3 peaks and 2 troughs of cortisol production. The authors report a case of CCS, addressing its challenges and features, and perform a review of the literature.

A 32-year-old woman presented with clinical signs of hypercortisolism and biochemical evaluation was consistent with Cushing's syndrome. Tests to define its cause revealed a detectable adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (45 pg/mL), < 50% cortisol decrease following high dose dexamethasone suppression test (44%) and exaggerated response of ACTH (96%) and cortisol (63%) after CRH stimulation test. Pituitary magnetic resonance imaging identified a pituitary microadenoma. To confirm the diagnosis of Cushing's disease, an inferior petrosal sinus sampling was scheduled without prior confirmation of hypercortisolism. An ACTH petrosal sinus/peripheral ratio < 3 after CRH administration was found, inconclusive for a

Keywords:

Cyclic Cushing's syndrome

Hypercortisolism

Pituitary adenoma

Cushing's disease

Inferior petrosal sinus sampling

Transsphenoidal surgery

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: hvaraluiz@gmail.com (H. Vara Luiz).

pituitary origin. Exams to localize an ectopic tumor were negative. Owing to the diagnostic uncertainty, the authors initially decided to monitor the patient and identified more than 3 peaks and 2 troughs of cortisol production, suggesting the diagnosis of CCS. Clinical signs were fluctuating and appeared during periods of hypercortisolism. We then decided to perform a transsphenoidal surgery and histological examination revealed an ACTH positive pituitary adenoma. Disease remission was achieved.

The authors highlight the need of frequent laboratory measurements when CCS is suspected, to identify peaks and troughs of cortisol production. When sampling was performed, the patient would probably be in a period of normal cortisol production, contributing to the inconclusive result and the delay in proper diagnosis and therapy. Tests used to determine the cause of CCS should be carried out during a period of cortisol excess, requiring prior confirmation of hypercortisolism.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A síndrome de Cushing (SC) resulta da exposição prolongada dos tecidos a níveis inapropriadamente elevados de glicocorticóides. A causa mais frequente é a administração exógena de substâncias contendo glicocorticóides. O hipercortisolismo endógeno é raro (incidência anual 2-3 casos por milhão de habitantes)^{1,2} e apresenta várias etiologias, nomeadamente hipofisária (doença de Cushing), suprarrenal e tumor ectópico. A clínica é variada e pouco específica, salientando-se: estrias purpúreas, pletora facial, equimoses fáceis, miopatia proximal, aumento ponderal, irregularidades menstruais, hirsutismo, hipertensão arterial, entre outros. Quando há suspeita de SC, deve ser efetuada uma marcha diagnóstica com o objetivo de identificar a síndrome e definir a sua causa. A terapêutica adequada permite reduzir a morbidade e a mortalidade associadas^{3,4}.

A síndrome de Cushing cíclica (SCC) é uma variante rara da SC, caracterizada por episódios de hipercortisolismo, intercalados com períodos de secreção normal de cortisol⁵. O seu diagnóstico é complexo e exige doseamentos laboratoriais frequentes, sendo efetuada pela identificação de 3 picos e 2 vales na produção de cortisol^{5,6}.

Os autores descrevem um caso de SCC, alertando para os desafios e particularidades deste diagnóstico, e realizam uma revisão da literatura.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, 32 anos, caucasiana, secretária, com um filho (6 anos), referenciada à consulta de Endocrinologia do Hospital Garcia de Orta, em novembro/2000, por quadro clínico com 7 anos de evolução, caracterizado por aumento ponderal de 16 kg (57 para 73 kg), distribuição centrípeta da gordura corporal e equimoses fáceis. Negava aumento da pilosidade, acne, irregularidades menstruais, astenia, mialgias ou outra sintomatologia associada. Sem antecedentes pessoais e familiares valorizáveis. Não fazia qualquer tipo de medicação. Ao exame objetivo: peso 73 kg; altura 168 cm; índice de massa corporal 25,9 kg/m²; pressão arterial 127/64 mmHg; frequência cardíaca 85/minuto. Clínica sugestiva de hipercortisolismo, nomeadamente pletora facial e face em lua-cheia; sem estrias purpúreas, equimoses, hirsutismo, nem outras alterações relevantes (fig. 1).

Analiticamente, destacava-se aumento do cortisol livre urinário (CLU) de 24 horas em 2 doseamentos (147,5 e 115,5 µg [15-90]), ausência de ritmo circadiano de cortisol sérico (matinal 14,2 µg/dL [5-30], noturno 13,9 µg/dL [$< 7,5$]), bem como ausência de frenação adequada do cortisol sérico nas provas de dexametasona 1 mg, 2 mg e 2 mg com CRH, 8,1 µg/dL [$< 1,8$], 9,5 µg/dL [$< 1,4$] e 14,2 µg/dL [$< 1,4$], respetivamente.

Estes aspetos confirmaram SC, procedendo-se subsequentemente à identificação da sua etiologia. Obteve-se hormona adrenocorticotrófica (ACTH) doseável de 45 pg/mL, frenação $< 50\%$

do cortisol sérico na prova de dexametasona 8 mg (basal 15,8 µg/dL, final 8,8 µg/dL, frenação 44%) e resposta excessiva de ACTH e cortisol na prova de CRH (ACTH basal 47,7 pg/mL, pico de ACTH aos 15 minutos 93,7 pg/mL, correspondendo a aumento de 96%; cortisol basal 14,1 µg/dL, pico de cortisol aos 30 minutos 23 µg/dL, traduzindo-se em aumento de 63%). Foi realizada ressonância magnética nuclear (RMN) selar, sugestiva de microadenoma hipofisário lateral direito com elevação do bordo hipofisário, sem alteração do sinal antes e após contraste (fig. 2). Restante função hipofisária e androgénios sem alterações.

Embora o quadro fosse sugestivo de doença de Cushing, a supressão $< 50\%$ na prova de dexametasona 8 mg levou à realização de cateterismo dos seios petrosos inferiores em fevereiro/2002, sem confirmação prévia de hipercortisolismo. Apesar do gradiente de ACTH central esquerdo/periférico basal ser > 2 , o gradiente pós CRH < 3 levou os autores a questionarem o diagnóstico de doença de Cushing (tabela 1). O Octreoscan e a tomografia computadorizada (TC) torácica foram negativos para tumor ectópico e a TC das glândulas suprarrenais identificou discreto esboço nodular bilateral.

Dada a dúvida etiológica, optou-se inicialmente por vigilância clínica e analítica, com monitorização do CLU. Entre julho/2002 e setembro/2005 ocorreram períodos de hipercortisolismo bioquímico, alternando com valores dentro da normalidade. Foi possível a identificação de 3 picos e 2 vales, sugerindo o diagnóstico de



Figura 1. Fotografia inicial da doente. Presença de pletora facial e face em lua-cheia (novembro/2000).

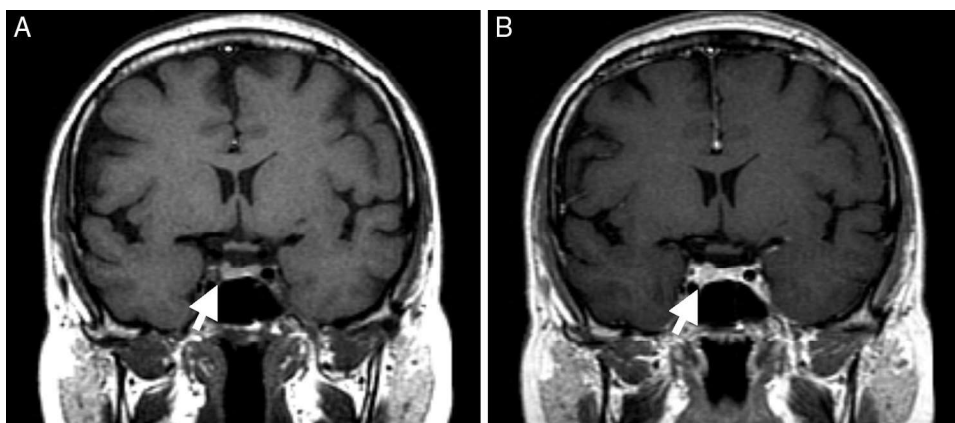


Figura 2. Imagens de ressonância magnética nuclear selar em plano coronal T1 sem (A) e com gadolínio (B). Identifica-se microadenoma na hemi-hipófise direita (seta), com elevação do bordo hipofisário, sem alteração do sinal antes e após contraste.

Tabela 1

Doseamentos de ACTH (pg/mL) no cateterismo dos seios petrosos inferiores com CRH. Apesar do gradiente de ACTH central esquerdo/periférico basal ser > 2, obteve-se um gradiente pós CRH < 3. SPI: seio petroso inferior

	SPI direito	SPI esquerdo	Veia periférica	SPI direito/veia periférica	SPI esquerdo/veia periférica
Basal	48	98	25,9	1,9	3,8
5 minutos	89,1	65,8	44,3	2	1,5
10 minutos	81,9	82,9	55,5	1,5	1,5
15 minutos	87,9	90,7	54,6	1,6	1,7

ACTH: hormona adrenocorticotrófica; CRH: hormona libertadora de corticotropina.

SCC (fig. 3). A presença de sintomas e sinais da SC, nomeadamente aumento ponderal, pletora facial e face em lua-cheia, foi flutuante, coincidindo com os períodos de elevação do cortisol (fig. 4).

Decidiu-se por cirurgia por via transesfenoidal do adenoma da hemi-hipófise direita, efetuada em outubro/2005, sem complicações no pós-operatório. O exame histológico foi compatível com adenoma hipofisário com marcação imuno-histoquímica para ACTH e negativo para hormona de crescimento, prolactina, hormona folículo-estimulante, hormona luteinizante e hormona

estimuladora da tiróide. A doente foi medicada com hidrocortisona 15 mg/dia, com redução progressiva da dose, suspendendo cortico-terapia 16 meses após a intervenção cirúrgica (fevereiro/2007).

Desde então observou-se regressão progressiva do quadro clínico com perda ponderal de 20 kg e ausência de estigmas de hipercortisolismo (fig. 5). Apresenta-se em remissão da doença de Cushing, com valores normais de CLU de 24 horas (último doseamento 24 µg/dL [10-60]), ritmo circadiano de cortisol mantido, função hipofisária basal preservada e RMN selar sem evidência de adenoma.

Discussão

A SCC foi descrita pela primeira vez por Bailey em 1971, numa doente com SC ectópico⁷. Desde então outros casos foram publicados e uma revisão de 2007 identificou 65 casos na literatura⁵.

Encontram-se várias designações desta entidade, nomeadamente cíclica, periódica, intermitente, flutuante, variável, episódica e imprevisível^{5,8}. Os episódios de hipercortisolismo clínico e/ou bioquímico podem ser regulares ou irregulares, sendo intercalados por períodos, com duração variável, de secreção normal de cortisol ou mesmo de hipocortisolismo⁵.

A fisiopatologia da SCC é desconhecida. Alguns autores defendem que o hipercortisolismo intermitente está associado a episódios espontâneos de necrose/hemorragia tumoral⁹⁻¹¹. Outras hipóteses foram propostas, nomeadamente a existência de *feedback* negativo do cortisol sob a ACTH tumoral¹², bem como a possível variabilidade periódica de estímulos hipotalâmicos condicionando maior ou menor secreção de ACTH^{5,13}. No entanto, o mecanismo exato continua por definir¹⁴.

A clínica é variada, podendo o doente apresentar-se com sinais e sintomas constantes ou flutuantes coincidindo com os episódios de hipercortisolismo laboratorial. Numa minoria de casos não há evidência da clínica sugestiva de SC^{5,8}.

Shapiro et al. classificaram os doentes com SCC em 4 categorias de acordo com o padrão de hipersecreção de cortisol (regular ou

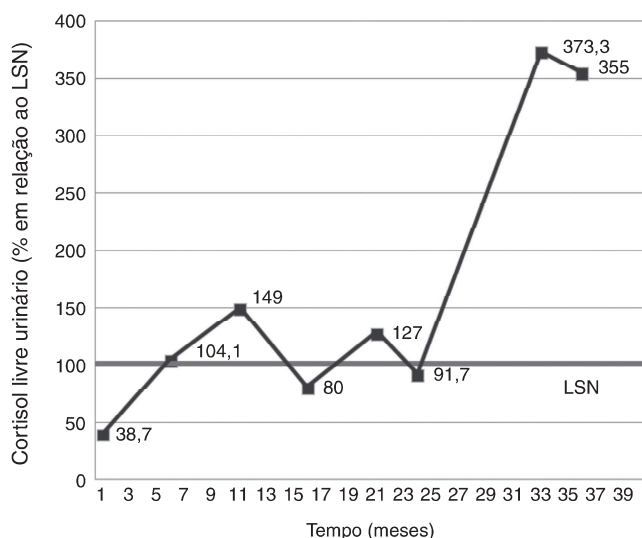


Figura 3. Doseamentos de cortisol livre urinário de 24 horas, entre julho/2002 (mês um) e setembro/2005 (mês 39). Uma vez que os resultados foram obtidos de laboratórios diferentes, optou-se por apresentar o valor de cortisol em relação ao respetivo limite superior de normalidade (LSN). Observaram-se períodos de hipercortisolismo, alternando com valores normais. Foi possível a identificação de 3 picos e 2 vales, sugerindo o diagnóstico de síndrome de Cushing cíclica.



Figura 4. Fotografias da doente durante o seguimento. A) Ausência de clínica associada à síndrome de Cushing, correspondendo a um período de secreção normal de cortisol (julho/2002). B) Presença de algumas das características da síndrome, nomeadamente aumento ponderal, pletora facial e face em lua-cheia, em fase de hipercortisolismo laboratorial (maio/2003).

irregular) e a presença ou ausência de flutuações concomitantes do quadro clínico¹⁵.

A avaliação do SCC exige doseamentos laboratoriais frequentes. São preferencialmente utilizados o CLU de 24 horas e/ou o cortisol salivar noturno, com identificação de valores elevados (picos), alternando com resultados normais ou baixos (vales)^{3,5,16}. As provas de dexametasona não estão recomendadas dado podem originar uma resposta paradoxal de cortisol^{6,17}. Um estudo recente sugere que o doseamento de cortisol no cabelo pode vir a ser uma ferramenta útil no diagnóstico de SCC¹⁸.

Deve suspeitar-se desta entidade em doentes com sinais/sintomas típicos, mas com resultados analíticos normais ou discrepantes, bem como em casos assintomáticos com dados laboratoriais sugestivos de excesso de cortisol⁵. O diagnóstico diferencial

inclui quadros ligeiros de SC, SC subclínica, pseudo-Cushing, SC mediada por recetores aberrantes, SC factícia e resistência aos glicocorticóides^{5,19}.

Os critérios de diagnóstico de SCC atualmente aceites incluem a identificação de 3 picos e 2 vales na produção de cortisol^{5,6}. No entanto, esta variabilidade pode ser difícil de identificar, especialmente em doentes com vales de cortisol muito longos, condicionando um atraso no diagnóstico e consequente aumento da morbilidade e mortalidade associadas à SC^{5,8}. Daí a importância de repetir a avaliação laboratorial ao longo do tempo em doentes com suspeita de SCC. Sempre que possível deve proceder-se à determinação analítica durante períodos de hipercortisolismo clínico³.

Velez et al. sugeriram um protocolo de rastreio de SCC baseado na realização de 4 doseamentos dos seguintes parâmetros: CLU de 24 horas, cortisol salivar noturno, cortisol sérico e ACTH durante períodos de hipercortisolismo clínico. Resultados negativos nas 4 determinações excluem a presença de SCC, exceto quando a suspeição permanece elevada. Resultados intermitentemente positivos podem sugerir a presença de SCC, justificando avaliação adicional²⁰.

A SCC tem sido referida como rara, mas acredita-se que a dificuldade no diagnóstico possa levar a que seja subdiagnosticada. Alguns estudos avaliaram doentes com SC e demonstraram a presença de produção cíclica de cortisol em 15-40%^{5,8}.

As provas e os exames efetuados na determinação da etiologia são semelhantes à SC em geral. Uma particularidade da SCC está relacionada com a obrigatoriedade de confirmar hipercortisolismo, por exemplo com CLU, antes do estudo etiológico^{5,8,19}. No caso da doente descrita não foi previamente confirmado hipercortisolismo e provavelmente estaria numa fase de produção normal de cortisol na altura do cateterismo, o que condicionou o resultado inconclusivo do exame e o atraso no correto diagnóstico e sua terapêutica.

A SCC na doente só foi confirmada posteriormente, durante o período de *follow-up* que se seguiu à indefinição etiológica. Foram identificados mais do que 3 picos e 2 vales de CLU, com manifestação das características clínicas típicas da SC nas fases de produção aumentada de cortisol. A decisão pela cirurgia



Figura 5. Fotografia da doente 6 anos após cirurgia (2011). Perda ponderal de 20 kg e desaparecimento dos estigmas de hipercortisolismo.

transfenoidal foi acertada, uma vez que o resultado histológico confirmou doença de Cushing e a doente se encontra em remissão. Além da remoção tumoral completa e normalização analítica, ocorreu franca melhoria clínica.

Meinardi et al.⁵ reviram as características dos 65 doentes com SCC descritos na literatura. Observou-se uma predominância do sexo feminino (3:1), manifestando-se mais frequentemente na 5.ª década de vida. A maioria dos doentes (94%) apresentava pelo menos 2 sinais/sintomas típicos da SC. Doença de Cushing foi identificada em 35 casos (54%), tumor ectópico em 17 casos (26%), causa suprarrenal em 7 casos (11%), sendo a etiologia desconhecida em 6 casos (9%); estes aspetos diferem da SC em geral pela maior prevalência de tumor ectópico na variante cíclica, principalmente tumores carcinóides.

Alexandraki et al.⁸ identificaram um padrão cíclico em 30 (15%) de 201 indivíduos com doença de Cushing e procederam à comparação das características entre os doentes classificados como cíclicos e não-cíclicos. Embora nenhum factor fosse específico de doença cíclica, foi encontrada uma associação entre este subgrupo de doentes e uma maior frequência do sexo feminino, idade mais avançada, maior período de *follow-up* e menor taxa de identificação histológica do adenoma.

O tratamento da SCC é semelhante à da SC não-cíclica e depende da etiologia. Alguns estudos indicam que os indivíduos com doença de Cushing cíclica, submetidos a intervenção neurocirúrgica, apresentam taxas de remissão mais baixas e taxas de recorrência mais elevadas do que aqueles com doença não-cíclica²¹. No entanto, esta diferença não parece ter significado estatístico e não está provado que o padrão cíclico de hipercortisolismo condicione o prognóstico^{5,8}. Embora alguns autores refiram remissão da doença com terapêutica médica, nomeadamente bromocriptina^{21–23} e valproato de sódio¹³, a cirurgia transfenoidal continua a ser a terapêutica de eleição na maioria destes casos. Outro dos aspetos a que devemos estar atentos é que a redução bioquímica após terapêutica pode não refletir remissão, mas sim corresponder a um período de secreção normal de cortisol^{8,19}. Os doentes devem ser seguidos regularmente por longos períodos de tempo para detetar precocemente eventuais recidivas.

Em conclusão, apresenta-se uma doente com SCC causada por adenoma hipofisário secretor de ACTH. Em caso de suspeição, alerta-se para a importância de requisitar doseamentos laboratoriais frequentes com o objetivo de identificar picos e vales na produção de cortisol. O estudo etiológico de SCC deve ser efetuado durante uma fase de excesso de cortisol, exigindo confirmação analítica prévia. O diagnóstico e a terapêutica precoces são fundamentais e proporcionam remissão da doença na maioria dos casos, diminuindo a morbidade e mortalidade associadas à SC.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores receberam uma bolsa da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo para apresentação deste caso clínico no Congresso Americano de Endocrinologia em 2013 (ENDO 2013: The Endocrine Society's 95th Annual Meeting & Expo).

Bibliografia

1. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: An epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40:479–84.
2. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:117–23.
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526–40.
4. Stewart PM, Krone NP. The adrenal cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 497–515.
5. Meinardi JR, Wolfenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: A clinical challenge. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:245–54.
6. Brown RD, van Loon GR, Orth DN, Liddle GW. Cushing's disease with periodic hormonogenesis: One explanation for paradoxical response to dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;36:445–51.
7. Bailey RE. Periodic hormonogenesis - a new phenomenon. Periodicity in function of a hormone-producing tumor in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;32:317–27.
8. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Akker SA, Drake WM, Chew SL, et al. The prevalence and characteristic features of cyclicity and variability in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:1011–8.
9. Thorne MO, Martin WH, Ragan GE, MacLeod RM, Feldman PS, Bruni C, et al. A case of ectopic ACTH syndrome: Diagnostic difficulties caused by intermittent hormone secretion. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;99:364–70.
10. Mantero F, Scaroni CM, Albiger NM. Cyclic Cushing's syndrome: An overview. *Pituitary*. 2004;7:203–7.
11. Alarifi A, Alzahrani AS, Salam SA, Ahmed M, Kanaan I. Repeated remissions of Cushing's disease due to recurrent infarctions of an ACTH-producing pituitary macroadenoma. *Pituitary*. 2005;8:81–7.
12. Estopiñán V, Varela C, Riobo P, Dominguez JR, Sancho J. Ectopic Cushing's syndrome with periodic hormonogenesis - a case suggesting a pathogenetic mechanism. *Postgrad Med J*. 1987;63:887–9.
13. Beckers A, Stevenaert A, Pirens G, Flandroy P, Sulon J, Hennen G. Cyclical Cushing's disease and its successful control under sodium valproate. *J Endocrinol Invest*. 1990;13:923–9.
14. Albiger NM, Scaroni CM, Mantero F. Cyclic Cushing's syndrome: An overview. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:1253–60.
15. Shapiro MS, Shenkman L. Variable hormonogenesis in Cushing's syndrome. *Q J Med*. 1991;79:351–63.
16. Mullan KR, Atkinson AB, Sheridan B. Cyclical Cushing's syndrome: An update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:317–22.
17. Liberman B, Wajchenberg BL, Tambascia MA, Mesquita CH. Periodic remission in Cushing's disease with paradoxical dexamethasone response: An expression of periodic hormonogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;43:913–8.
18. Manenschijn L, Koper JW, van den Akker EL, de Heide LJ, Geerdink EA, de Jong FH, et al. A novel tool in the diagnosis and follow-up of (cyclic) Cushing's syndrome: Measurement of long-term cortisol in scalp hair. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1836–43.
19. Krysiak R, Kedzia A, Okopień B. Cyclic Cushing's syndrome. *Acta Clin Belg*. 2012;67:30–3.
20. Velez DA, Mayberg MR, Ludman WH. Cyclic Cushing syndrome: Definitions and treatment implications. *Neurosurg Focus*. 2007;23:E4.
21. Yasuda K, Miura K. Unique type of Cushing's disease in clinical profile: Cyclic Cushing's syndrome and Cushing's disease with favorable outcome to a high daily dose of bromocriptine. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1994;70:11–6, em japonês.
22. Adachi M, Takayanagi R, Yanase T, Sakai Y, Ikuyama S, Nakagaki H, et al. Cyclic Cushing's disease in long-term remission with a daily low dose of bromocriptine. *Intern Med*. 1996;35:207–11.
23. Mercado-Asis LB, Murayama M, Yamakita N, Morita H, Mune T, Yasuda K, et al. Cortisol-suppressible dexamethasone-nonsuppressible cyclic Cushing's disease with evidence of clinical and biochemical remission with bromocriptine. *Endocrinol Jpn*. 1991;38:315–24.