

АКТГ-эктопический синдром, вызванный кортико-медулярной опухолью надпочечника

Проф. Е.И. МАРОВА, проф. Н.С. КУЗНЕЦОВ, проф. Л.Я. РОЖИНСКАЯ*, д.м.н. О.В. РЕМИЗОВ, к.м.н. Н.В. ЛАТКИНА, асп. О.В. ТИХОНОВА, к.м.н. Л.Е. КАЦ, к.м.н. И.А. ВОРОНKOVA, к.м.н. А.М. ЛАПШИНА, д.б.н. Г.С. КОЛЕСНИKOVA

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Описан клинический случай эндогенного гиперкортицизма, обусловленного эктопической продукцией АКТГ смешанно-клеточной кортико-медулярной опухолью левого надпочечника у пациентки 61 года. В литературе имеются единичные описания случаев АКТГ-продуцирующей феохромоцитомы, но отсутствуют публикации о кортико-медулярных опухолях надпочечника смешанного строения, секретирующих АКТГ. В связи с редкостью данной нозологии, считаем целесообразным поделиться собственным опытом, а также рассмотреть аспекты взаимодействия системы феохромоцитомы — кора надпочечников — гипофиз, которые могли привести к морфологическим и клиническим изменениям, обнаруженным у данной пациентки.

Ключевые слова: АКТГ-эктопический синдром, болезнь Иценко—Кушинга, феохромоцитома, нейроэндокринная опухоль, кортико-медулярная опухоль.

ACTH ectopic syndrome caused by corticomedullary mixed tumor

E.I. MAROVA, N.S. KUZNETSOV, L.Ya. ROZHINSKAYA, O.V. REMIZOV, N.V. LATKINA, O.V. TIKHONOVA, L.E. KATS, I.A. VORONKOVA, A.M. LAPSHINA, G.S. KOLESNIKOVA

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

We report the case of a 61 year old woman with a typical clinical picture of ACTH dependent Cushing's syndrome. Diagnostic tests confirmed ACTH dependent Cushing's syndrome, which is caused by corticomedullary mixed tumor. ACTH-secreting pheochromocytoma are rarely described in accessible literature, there is no one case report about ACTH-secreting corticomedullary mixed tumor. Due to the rarity of the disease, we believe it appropriate to share our experience and consider all variants of interaction in hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which could lead to morphology and clinical changes uncovered in this case.

Keywords: ACTH dependent Cushing's syndrome, Cushing's disease, pheochromocytoma, neuroendocrine tumor, corticomedullary mixed tumor.

doi: 10.14341/probl201662150-54

АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС) — тяжелое многосимптомное нейроэндокринное заболевание, протекающее, как правило, с выраженной клиникой гиперкортицизма и обусловленное эктопической секрецией адренкортикотропного гормона (АКТГ) и/или кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) нейроэндокринной опухолью [1].

Эта нозология встречается очень редко — от 4 до 12 случаев на 10 млн населения. Тяжесть состояния пациентов обусловлена широким спектром действия высокого уровня кортикостероидов на различные органы и системы. Средний срок от первого обращения до верификации АКТГ-ЭС составляет 1—5 лет.

В клинической картине АКТГ-ЭС преобладают следующие симптомы гиперкортицизма: артериальная гипертензия (93,75%), мышечная слабость проксимальных отделов нижних конечностей (81,25%), гиперпигментация (79%). Также иногда наблюдается клиника карциноидного синдрома, проявляющаяся приступами дрожи всего тела, чувством жара, обильным мочеиспусканием, ночными кошмарами [2].

АКТГ-ЭС наиболее часто встречается при опухолях органов грудной клетки. В 26—45% всех внегипофизарных новообразований, продуцирующих АКТГ, диагностируются бронхолегочные нейроэндокринные опухоли (НЭО), в 9—28% — мелкоклеточный рак легкого, в 5—16% — НЭО тимуса. АКТГ-секретирующие НЭО обнаруживаются также в желудочно-кишечном тракте (1—6%), поджелудочной железе (5—13%), почках, яичниках, яичках, предстательной железе, молочных железах, околоушных и слюнных железах, мочевом пузыре и коже. В 12—25% случаев источник эктопической продукции АКТГ остается невыявленным [1, 3].

Дифференциальная диагностика АКТГ-ЭС и болезни Иценко—Кушинга (БИК) представляет значительные трудности. При отсутствии визуализации кортикотропиномы на МРТ, отрицательной или сомнительной большой пробе с дексаметазоном (БДП) проводят дополнительные исследования — периферическую стимулирующую пробу с КРГ или десмопрессином или селективный забор крови из нижних каменистых синусов с введением КРГ или десмопрессина. В настоящее время селективный за-

бор крови из нижних каменистых синусов с определением АКТГ в базальных условиях и на фоне внутривенной стимуляции КРГ или десмопрессином является «золотым стандартом» дифференциальной диагностики между АКТГ-ЭС и БИК [1].

Одной из редких локализаций АКТГ-ЭС является феохромоцитома, что впервые было описано G. Williams и соавт. [5] в 1960 г. В последние годы частота выявляемости АКТГ-ЭС, обусловленного опухолью хромофинной ткани надпочечников, колеблется от 3 до 25% [6].

Описание редкого случая АКТГ-ЭС представляет клинический интерес, в связи с трудностью дифференциации АКТГ-ЭС и БИК, и в силу уникальности результатов морфологического исследования опухоли — кортико-медуллярная смешанная опухоль (феохромоцитома/аденома коры надпочечника).

Персональная медицинская информация публикуется с письменного разрешения пациента.

Клинический случай

В отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ в 2014 г. обратилась пациентка 61 года с жалобами на общую и мышечную слабость, отеки нижних конечностей, головную боль, изменение внешности, снижение массы тела, дрожь во всем теле.

Анамнез заболевания: с 2004 г. умеренная артериальная гипертония; в 2009 г. появилась мышечная слабость, в сентябре 2013 г. перенесла гипертонический криз с дрожью во всем теле, сердцебиением. Была назначена гипотензивная терапия с удовлетворительным эффектом. С 2013 г. отметила изменение внешности (округление черт лица, появление румянца на щеках, руки и ноги похудели, стала более смуглой). При обследовании по месту жительства поставлен диагноз — синдром Иценко—Кушинга. Отмечалось повышение уровня АКТГ (утром — 189 пг/мл, вечером — 211 пг/мл) и кортизола (утром — 962 нмоль/л, вечером — 1256 нмоль/л) с нарушением ритма их секреции, гипокальциемия (2,42 ммоль/л). Выявлен сахарный диабет и назначено лечение инсулином. При МРТ головного мозга от 19.12.13 убедительных данных за новообразование гипофиза не получено. В феврале 2014 г. пациентка была госпитализирована в нейроэндокринологическое отделение ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ для уточнения диагноза и определения тактики лечения.

При осмотре: рост — 161 см, масса тела — 56 кг, ИМТ — 21,6 кг/м². Общее состояние средней тяжести, отмечается округлость черт лица, матронизм, истончение и гиперпигментация кожных покровов, множественные петехии и синяки, выраженная мышечная слабость. Подкожная жировая клетчатка

развита умеренно. Стрий нет. АД — 130/80 мм рт.ст. (на фоне гипотензивной терапии), ЧСС — 90 уд/мин.

При обследовании отмечено повышение уровня кортизола в сыворотке и нарушение ритма его секреции: утром — 848 нмоль/л, вечером — 357 нмоль/л. Нарушения ритма секреции АКТГ выявлено не было: уровень АКТГ утром — 33,91 пг/мл, вечером — 28 пг/мл. Экскреция свободного кортизола с мочой оказалась нормальной (96 нмоль/сут). Содержание кортизола в слюне вечером повышено до 14,7 нмоль/л (**табл. 1**).

Уровень калия в крови на момент поступления — 2,45 ммоль/л; назначены препараты калия и калийсберегающие диуретики.

Учитывая быстрое развитие симптоматики, гипокалиемию, матронизм, гиперпигментацию кожных покровов, следовало предположить диагноз АКТГ-ЭС. Однако на фоне большой дексаметазановой пробы произошло снижение содержания кортизола на 80% (161 нмоль/л против исходного уровня 848 нмоль/л). При МРТ головного мозга данных за наличие аденомы гипофиза не получено, выявлена диффузная неоднородность структуры аденогипофиза. Для точной верификации диагноза был проведен селективный забор крови из нижних камени-

Сведения об авторах:

Марова Евгения Ивановна — д.м.н., проф., гл.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

Кузнецов Николай Сергеевич — д.м.н., проф., зав. отд. хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

Рожинская Людмила Яковлевна — д.м.н., проф., гл.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: rozhinskaya@gambler.ru;

Ремизов Олег Валерьевич — д.м.н., зав. отд. лучевой диагностики ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

Латкина Нонна Вадимовна — к.м.н., ст.н.с. отд. хирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

Тихонова Ольга Владимировна — асп. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

Кац Любовь Ефимовна — к.м.н., зав. отд. анестезиологии и реанимации отд. хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

Воронкова Ия Александровна — к.м.н., н.с. отд. патоморфологии, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

Лапина Анастасия Михайловна — к.м.н., н.с. отд. патоморфологии, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

Колесникова Галина Сергеевна — д.б.н., гл.н.с. лаб. гормонального анализа ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Таблица 1. Результаты гормонального анализа

Показатель	Кортизол в крови 8.00, нмоль/л	Кортизол в крови 23.00, нмоль/л	АКТГ 8.00, пг/мл	АКТГ 23.00, пг/мл	Св. кортизол в моче, мкг/сут	Св. кортизол в слюне, нмоль/л	Метанефрин в моче, мкг/сут	Норметанефрин в моче, мкг/сут
До поступления	962	1256	189	211				
При поступлении	848,1	357,1	33,9	28,7	96,0	14,7		
После трансназальной аденомэктомии	>1750	>1750	290,4	226,4			1552	640
После левосторонней адrenaлэктомии	569,1		30,2					
Через 3 мес после левосторонней адrenaлэктомии (без приема Кортифа)	20,1		36,0	10,0	18,0			

Примечание. Референсные значения: кортизол, 8.00: 123,0—626,0 нмоль/л, 23.00: 46,0—270,0 нмоль/л; АКТГ, 8.00: 7,0—66,0 пг/мл, 23.00: 0,1—30,0 пг/мл; св. кортизол в моче: 60,0—413,0 мкг/сут; св. кортизол в слюне (23.00): до 9,4 нмоль/л.

стных синусов. Отмечено повышение градиента уровня АКТГ между центром и периферией на 3-й минуте после стимуляции десмопрессином до 4,1.

Положительная БДП и результаты селективного забора из нижних кавернозных синусов указывали на центральный генез гиперкортицизма. Было принято решение о проведении трансназальной аденомэктомии. Гистологический анализ гипофизарной ткани после нейрохирургического вмешательства выявил в двух фрагментах выраженную гиперплазию базофильных и оксифильных клеток и в третьем — элементы нейрогипофиза. Аденома не обнаружена. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании обнаружена экспрессия рецепторов соматостатина 2-го и 5-го подтипов в 70—80% цитоплазмы и мембраны гиперплазированных клеток гипофиза, слабopоложительная реакция на АКТГ, отрицательная реакция на КРГ.

Послеоперационный период — без клинического улучшения; нарастали слабость и гипокалиемия, уровни АКТГ и кортизола в крови возросли в несколько раз (АКТГ утро/вечер — 290,4/226,4 пг/мл; кортизол утро/вечер — >1750/>1750 нмоль/л). Развился транзиторный несахарный диабет, назначен Минирин 0,05 мг вечером с положительным эффектом.

Анализ на биомаркеры нейроэндокринных опухолей выявил высокий уровень хромогранина А — 285,3 нг/мл (норма до 108 нг/мл). Содержание других биологических маркеров НЭО оставалось в пределах референсных значений.

При УЗИ щитовидной железы обнаружены признаки многоузлового зоба; в нижней трети правой доли по задней поверхности имелись образования неоднородной смешанной структуры с четкими контурами 1,4×1,0×1,1 см. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия описанных узлов, обнаружены признаки кистозного дегенерационного коллоидного пролиферирующего зоба. Цитологический диагноз: доброкачественное образование.

Эзофагогастродуодено- и колоноскопия, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки объемного образования не выявили. При МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства (выполненной до нейрохирургического вмешательства) были обнаружены два овоидных образования левого надпочечника с четкими и ровными контурами; одно — размером 1,8×2,3×2,5 см и плотностью 19Н, второе — 2,0×2,3×2,5 см и 3Н (рис. 1, см. на цв. вклейке), которые в связи с результатами БДП и селективного забора крови из нижних кавернозных синусов были расценены как вторичные аденомы при БИК.

Учитывая тяжесть состояния больной и трудности выявления источника эктопической опухоли, планировалась двусторонняя адrenaлэктомия. Однако до этого необходимо было исключить достаточно редкий вариант АКТГ-ЭС — АКТГ-секретирующую феохромоцитому.

При анализе суточной мочи обнаружено повышение уровня норметанефрина до 640 мкг/сут (норма 35—445) и метанефрина до 1552 мкг/сут (25—312), что позволило предположить феохромоцитому левого надпочечника с эктопической секрецией АКТГ. После предоперационной подготовки α1- (Кардура, 8 мг/сут) и β-адреноблокаторами (Конкор, 10 мг утром и 7,5 мг вечером) в отделении хирургии ЭНЦ была выполнена люмботомия слева и адrenaлэктомия с опухолью. В ходе операции из левого надпочечника удален конгломерат ткани с узлом и жировой клетчаткой, общим размером 14×5×2,5 см. К надпочечнику прилегалo два узла по 2,5 см в диаметре каждый, ярко-желтого и серого цвета.

Морфологическое исследование показало, что помимо диффузно-узловой гиперплазии в ткани надпочечника присутствует смешанно-клеточная опухоль: феохромоцитома/аденома коры надпочечника. Ткань феохромоцитомы альвеолярного строения состояла из полиморфных веретенообразных и полигональных клеток, экспрессирующих хромо-

К статье *Е.И. Маровой и соавт.* «АКТГ-эктопический синдром, вызванный кортико-медуллярной опухолью надпочечника»

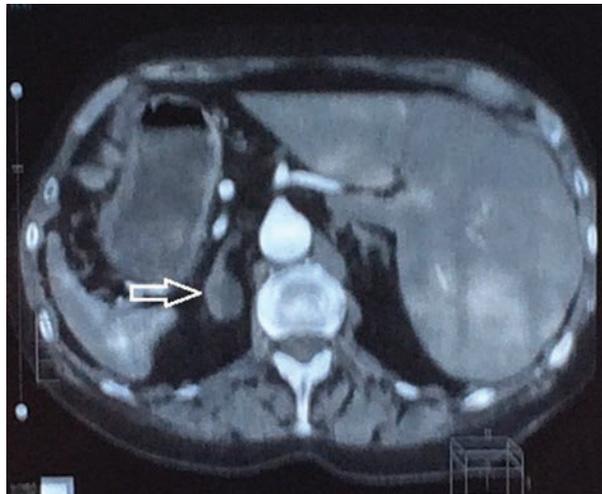


Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Стрелкой указано объемное образование левого надпочечника.

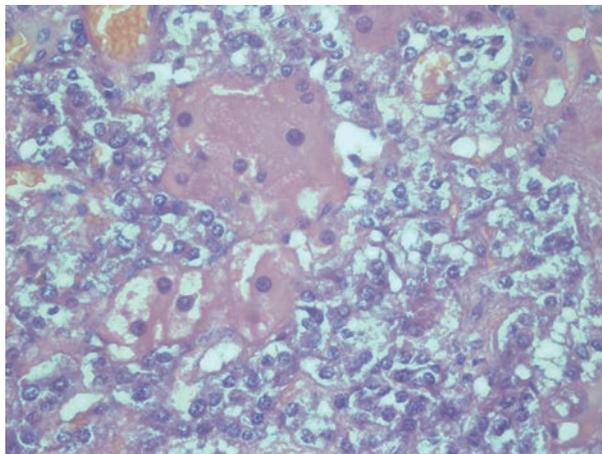


Рис. 2. Смешанное строение опухоли, окрашивание гематоксилином и эозином, х400.

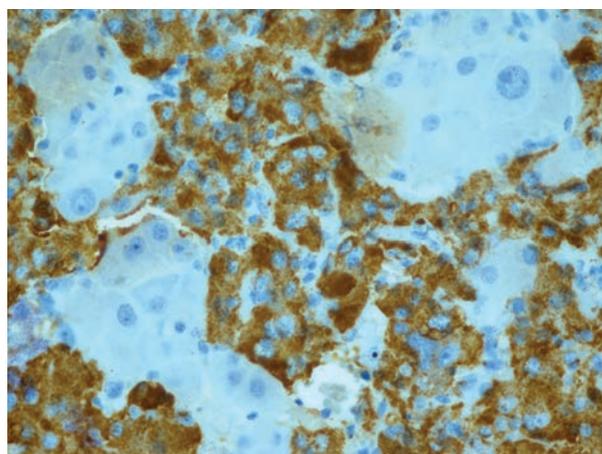


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование с антителами к АКТГ. х300.

гранин А, синаптофизин и АКТГ; экспрессии КРГ выявлено не было. Индекс маркера пролиферации Ki-67 составил 2,5%. Во втором компоненте смешанной опухоли — аденоме коры надпочечника преобладали эозинофильные клетки (рис. 2 и 3, см. на цв. вклейке).

В послеоперационном периоде отмечено значительное снижение уровня АКТГ (до 30,19 пг/мл) и нормализация уровня кортизола. Тем не менее, исходя из клинических данных (тошнота по утрам, эпизоды снижения АД), был назначен Кортэф в минимальной дозе 5 мг. Состояние пациентки значительно улучшилось: исчезли признаки несахарного диабета (Минирин был отменен), пропало чувство мышечной слабости, нормализовались уровень калия, гликемия; сахароснижающая терапия была полностью отменена.

Через 3 мес после адреналэктомии, сразу после отмены заместительной терапии, у пациентки развились надпочечниковая недостаточность. Уровень АКТГ в крови утром — 30 пг/мл, но содержание кортизола в крови утром — 20 нмоль/л, а свободного кортизола в моче — 18,0 мкг/сут. Заместительная терапия (Кортэф 15 мг) была возобновлена. При контрольном обследовании через 1 год после адреналэктомии данных за рецидив заболевания нет; сохраняется нормальное АД, хорошее самочувствие, низконормальные показатели АКТГ и кортизола.

Обсуждение

Особенностью данного случая является трудность диагностики. Вначале положительная БДП и результат селективного забора из нижних каменистых синусов (на 3 и 5 мин после стимуляции десмопрессином градиент концентрации АКТГ центр/периферия более 3) заставили предположить БИК. Однако результаты этих исследований оказались ложноположительными, что выяснилось после нейрохирургического вмешательства. Наличие аденомы не подтвердилось, был обнаружен лишь гиперплазированный гипофиз, ткань которого слабо окрашивалась антителами к АКТГ. Причина гиперплазии гипофиза остается неясной, так как ИГХ-окраска на КРГ была отрицательной. На основе данных ряда работ [9—12] можно предположить влияние избыточного количества катехоламинов на кортикотрофы гипофиза через α - и β -адренорецепторы. Не исключено, что гиперплазия гипофиза и повышение секреции АКТГ, обусловленные действием избытка катехоламинов, привели к аденоматозу надпочечников и формированию кортикальной части опухоли. Возможно также паракринное взаимодействие феохромоцитомы и коры надпочечника, приводящее к образованию диффузно-узловой гиперплазии коры и повышению выработки

кортизола. [13]. Описано несколько случаев феохромоцитомы и смешанно-клеточной кортико-медулярной опухоли, ассоциированной с «пре-Кушинг-синдромом», в отсутствие повышения уровня АКТГ в крови [14—16].

В мировой литературе [17] опубликовано меньше 20 сообщений о смешанных кортико-медулярных опухолях. Одним из их возможных причин является продукция феохромоцитомой АКТГ. Сообщений об АКТГ-продуцирующей кортико-медулярной смешанной опухоли нами не найдено.

Необходимо отметить, что у пациентки отсутствовали четкие клинические проявления феохромоцитомы: однократный гипертонический криз успешно купировался гипотензивной терапией, жалобы на дрожь тела были расценены как проявление карциноидного синдрома на фоне НЭО, на что указывал высокий уровень хромогранина А.

Описанный случай характеризуется типичными для АКТГ-ЭС признаками: быстро прогрессирующим течением заболевания, потерей массы тела, выраженной гипокалиемией, потемнением кожных покровов. Имеет значение и немолодой возраст пациентки. Обращает на себя внимание некоторая цикличность течения заболевания: высокий уровень АКТГ и кортизола и яркие проявления заболевания в 2013 г., значительное снижение содержания кортизола (в 5,5 раза) и АКТГ (в 7 раз) в вечернее время к февралю 2014 г. с нормализацией суточной экскреции свободного кортизола с мочой и вновь резкий подъем указанных параметров после трансназального вмешательства на гипофизе.

Заключение

Описанный случай иллюстрирует трудность дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма, даже при использовании такого точного и чувствительного диагностического метода, как селективный забор крови из нижних каменистых синусов. Сочетание АКТГ-зависимого гиперкортицизма с новообразованием в надпочечнике требует исключения хромофинной опухоли с эктопической продукцией АКТГ. При подтверждении феохромоцитомы необходима тщательная предоперационная подготовка α -адреноблокаторами во избежание развития криза неуправляемой гемодинамики в интраоперационном периоде. Уникальной особенностью описанного случая является наличие как характерных для феохромоцитомы опухолевых клеток, так и опухолевых клеток коркового слоя. Это позволило классифицировать удаленное новообразование как кортико-медулярную опухоль смешанного строения.

Конфликте интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Двусторонний селективный забор крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. // Диагностическая и интервенционная радиология. — 2013. — Т. 7. — №3 — С. 57-68. [Sitkin II, Belaya ZE, Rozhinskaya LJ. Simultaneous bilateral inferior petrosal sinus blood sampling after desmopressin stimulation in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Diagnosticheskaia interventsionnaia radiologiya*. 2013;7(3):57-68. (In Russ.)].
2. Воронкова И.А. Нейроэндокринные опухоли негипофизарной локализации, продуцирующие АКТГ: клинические, морфологические, иммуногистохимические характеристики. Автореферат. 2013: 3-24. [Voronkova IA. ACTG-producing neuroendocrine tumors with extrahypophyseal localization: clinical, morphological and immunohistochemistry characters. [PhD dissertation]. Moscow, 2013. (In Russ.)].
3. Oh HC, Koh J-M, Kim MS, et al. A Case of ACTH-Producing Pheochromocytoma Associated with Pregnancy. *Endocr J*. 2003;50(6):739-744. doi: 10.1507/endocrj.50.739.
4. Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Добрева Е.А. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение. // Эндокринная хирургия. — 2012. — Т. 6. — №1 — С. 24-36. [Kuznetsov NS, Latkina NV, Dobreva EA. Ectopic ACTH syndrome: clinical picture, diagnosis, treatment. *Endocrine Surgery*. 2012;6(1):24-36. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2306-3513-2012-1-24-36.
5. Williams GA, Crockett CL, Butler WWS, Crispell KR. The Coexistence of Pheochromocytoma and Adrenocortical Hyperplasia. *J Clin Endocr Metab*. 1960;20(4):622-631. doi: 10.1210/jcem-20-4-622.
6. Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Латкина Н.В., и др. АКТГ-продуцирующая феохромоцитома. Клинический случай. // Эндокринная хирургия. — 2012. — Т. 6. — №4 — С. 43-50. [Kuznetsov NS, Marova EI, Latkina NV, et al. ACTH-Secreting Pheochromocytoma. Case report. *Endocrine Surgery*. 2012;6(4):43-50. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2306-3513-2012-4-43-50.
7. Forman B.H. ACTH-Secreting Pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1979;301(25):1399-1399. doi: 10.1056/nejm197912203012516.
8. Chen H, Doppman J, Chrousos G, et al. Adrenocorticotrophic hormone-secreting pheochromocytomas: The exception to the rule. *Surgery*. 1995;118(6):988-995. doi: 10.1016/s0039-6060(05)80104-7.
9. Giguere V, Cote J, Labrie F. Characteristics of the α -Adrenergic Stimulation of Adrenocorticotropin Secretion in Rat Anterior Pituitary Cells. *Endocrinology*. 1981;109(3):757-762. doi: 10.1210/endo-109-3-757.
10. Perkins SN, Evans WS, Thorner MO, et al. β -Adrenergic Binding and Secretory Responses of the Anterior Pituitary. *Endocrinology*. 1985;117(5):1818-1825. doi: 10.1210/endo-117-5-1818.
11. Tse A, Tse FW. α -Adrenergic stimulation of cytosolic Ca^{2+} oscillations and exocytosis in identified rat corticotrophs. *The Journal of Physiology*. 1998;512(2):385-393. doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.385be.x.
12. Axelrod J, Reisine T. Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*. 1984;224(4648):452-459. doi: 10.1126/science.6143403.
13. Negro A, Manicardi E, Grasselli C, et al. Severe Ectopic Cushing's Syndrome Due to ACTH-Secreting Pheochromocytoma. *Int J Clin Med*. 2013;04(04):228-231. doi: 10.4236/ijcm.2013.44040.
14. Goyal A, Panchani R, Varma T, et al. Adrenal incidentaloma: A case of pheochromocytoma with sub-clinical Cushing's syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(7):246. doi: 10.4103/2230-8210.119587.
15. Kimura T, Usui T, Inamoto S, et al. Pheochromocytoma with Subclinical Cushing's Syndrome Caused by Corticomedullary Mixed Tumor of the Adrenal Gland. *J Clin Endocr Metab*. 2009;94(3):746-747. doi: 10.1210/jc.2008-2013.
16. Takizawa N, Muguruma K, Sasano H. Pheochromocytoma and subclinical Cushing's syndrome with focal adrenocortical hyperplasia. *Int J Urol*. 2011;18(7):548-549. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02759.x.
17. Wieneke JA, Thompson LDR, Heffess CS. Corticomedullary mixed tumor of the adrenal gland. *Ann Diagn Pathol*. 2001;5(5):304-308. doi: 10.1053/adpa.2001.28297.