

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA 3T DE SELA TÚRCICA NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CUSHING EM CRIANÇAS: RELATO DE DOIS CASOS

Sella turcica 3T magnetic resonance imaging in the diagnosis of Cushing's disease in children: two case reports

Leila Warszawski^{a,*} , Gabriel Santi Calabria Esteves^a ,
Ariane Pagnocelli^a , Bruna de Lacerda Bouzon^a , Sayra Lacerda de Oliveira^a 

RESUMO

Objetivo: Apresentar dois casos clínicos de Doença de Cushing infantil decorrentes de adenoma hipofisário secretor de hormônio adrenocorticotrófico, cujo diagnóstico foi realizado por meio da ressonância magnética pela tecnologia 3 Tesla.

Descrição do caso: São relatados dois casos de Doença de Cushing em crianças aos nove anos. Ambas apresentavam adenomas menores que 5 mm em seu maior diâmetro que não foram visualizados por meio de ressonância magnética de sela turca utilizando tecnologia 1,5 Tesla. Uma das pacientes foi submetida ao cateterismo bilateral e simultâneo do seio petroso inferior, porém com resultado indeterminado. Nas duas, o adenoma hipofisário foi visualizado mediante ressonância magnética utilizando tecnologia 3 Tesla. Ambas foram submetidas à cirurgia transesfenoidal e evoluíram para cura.

Comentários: A Doença de Cushing apresenta alta morbidade, necessitando de diagnóstico e tratamento precoces, e geralmente é causada por adenomas com diâmetro inferior a 5 mm. O tratamento é cirúrgico, sendo preciso utilizar métodos eficazes de localização do adenoma para maior sucesso terapêutico. Esses relatos sugerem que a ressonância magnética 3 Tesla tem mais sensibilidade na detecção de microadenomas hipofisários (maior diâmetro <10 mm), podendo-se indicar esse exame como uma ferramenta diagnóstica de baixa morbidade na localização de microadenomas hipofisários na Doença de Cushing não visualizados pela ressonância magnética 1,5 Tesla.

Palavras-chave: Hipófise; Adenoma; Síndrome de Cushing; Criança; Ressonância magnética.

ABSTRACT

Objective: To present two clinical cases of pediatric Cushing disease caused by adrenocorticotrophic hormone secreting pituitary adenomas, which were diagnosed by magnetic resonance imaging using 3 Tesla technology.

Case description: Two cases of Cushing disease in 9-year-old children are reported. Both children presented pituitary adenomas that were smaller than 5 mm at their largest diameter, and which were not seen by standard 1.5 Tesla resonance. One of the patients was submitted to bilateral and simultaneous catheterization of the inferior petrosal sinus, but the result was undetermined. In both cases, the pituitary adenoma was detected by 3 Tesla magnetic resonance imaging. Both patients underwent transsphenoidal surgery and were cured.

Comments: Cushing disease presents high morbidity. Therefore, early diagnosis and prompt treatment are essential. It is usually caused by adenomas that are smaller than 5 mm in diameter. Surgery is the first line of treatment, and effective methods of locating the adenoma are necessary for greater therapeutic success. This report suggests that the 3 Tesla magnetic resonance imaging is more sensitive, and thus able to detect pituitary microadenomas (largest diameter <10 mm). This exam may be indicated as a low-morbidity diagnostic tool for finding pituitary microadenomas in Cushing disease that are not visualized by 1.5 Tesla magnetic resonance imaging.

Keywords: Pituitary gland; Adenoma, Cushing syndrome; Child; Magnetic resonance.

*Autor correspondente. E-mail: leiwarszawski@uol.com.br (L. Warszawski).

^aInstituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luis Capriglione, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Recebido em 30 de novembro de 2017; aprovado em 10 de abril de 2018; disponível on-line em 07 de maio de 2019.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cushing ocorre pela exposição a níveis supra-fisiológicos de glicocorticoides.¹⁻⁵ Na infância e adolescência, os achados clínicos mais frequentes são: obesidade generalizada associada a retardo de crescimento e atraso de idade óssea.⁶⁻⁹ Outras manifestações menos específicas são: retardo puberal, fadiga, acne, depressão, hipertensão arterial e hirsutismo.⁶⁻⁹

As estrias e a giba, características na idade adulta, frequentemente estão ausentes. Os sintomas inicialmente não são valorizados, e o tempo médio entre as manifestações clínicas e o diagnóstico é de dois anos.¹ A Síndrome de Cushing apresenta alta morbidade em crianças e adultos, necessitando de diagnóstico e tratamento precoces.¹⁻⁹

Em caso de suspeita clínica de Síndrome de Cushing, o uso crônico de glicocorticoides deve ser descartado. Quando há confirmação de Síndrome de Cushing endógena, os níveis séricos de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) indicam a etiologia: níveis <10 pg/mL apontam causa ACTH independente, entre 10 e 29 pg/mL são considerados duvidosos, enquanto níveis >30 pg/mL e principalmente >50 pg/mL sugerem causas ACTH dependente,⁷ embora níveis maiores que 20 pg/mL também possam indicar Síndrome de Cushing ACTH dependente.¹⁻⁵ Na infância, entre as causas de Síndrome de Cushing ACTH dependentes, a Doença de Cushing, adenoma hipofisário produtor de ACTH, é a etiologia de Síndrome de Cushing mais comum após 5 anos de idade.^{1,6-9} Já a secreção ectópica de ACTH é raríssima (<1-3%) em crianças e adolescentes.⁶⁻⁸

A Doença de Cushing cursa principalmente com microadenoma (maior diâmetro <10 mm), com média de 5 mm.^{1,4,7,10} A Doença de Cushing tem indicação cirúrgica, e a localização pré-operatória do adenoma permite maior sucesso cirúrgico.¹⁻⁵ A ressonância magnética com tecnologia 1,5 Tesla (RM 1,5T), convencionalmente utilizada, apresenta baixa sensibilidade na detecção desses pequenos adenomas. A ressonância magnética

feita com tecnologia 3 Tesla (RM 3T) oferece maior campo magnético, obtendo-se cortes mais finos, com melhor qualidade de imagem e maior capacidade de diferenciação do adenoma em relação ao tecido hipofisário normal.¹⁰⁻¹³ A RM 3T vem sendo estudada na detecção de adenomas pequenos como na Doença de Cushing.

O objetivo deste relato é a descrição de dois casos de Doença de Cushing em crianças em que a RM 3T detectou adenomas não visualizados pela RM 1,5T.

RELATO DOS CASOS

As pacientes foram acompanhadas no ambulatório de endocrinologia pediátrica. Para este relato, utilizaram-se informações retrospectivas obtidas por análise minuciosa dos seus prontuários. O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital.

Caso 1

Feminina, negra, nove anos e três meses. Ganho ponderal progressivo e diminuição na velocidade de crescimento, observados desde os 5 anos de idade. Estatura 1,14 m, escore Z -3,24 (inferior ao percentil <2,5); peso 37 kg, escore Z 1,33 (>P97); índice de massa corpórea (IMC) 28,6 kg/m², escore Z 3,2 (>P97); acantose nigricans, hipertricrose, giba, abdome globoso sem estrias violáceas. Desenvolvimento puberal estágio de Tanner M3 P5. Idade óssea de seis anos e dez meses, com idade cronológica de nove anos e três meses. Sem história de uso de glicocorticoides.

Exames laboratoriais (Tabela 1) evidenciaram hipercortisolismo ACTH dependente, sem visualização de adenoma hipofisário em três exames de RM 1,5T com estudo dinâmico a que a paciente foi submetida aos nove, dez e 12 anos. Foi indicado o cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores (CBSPIS).

Tabela 1 Exames da paciente do caso 1.

Exames	Diagnóstico	3 meses pós-cirurgia	1 ano pós-cirurgia	Valor referência
Glicose	98 mg/dL		69 mg/dL	até 100 mg/dL
Cortisol basal 8 horas	31,96 µg/dL	<0,3 µg/dL	12 µg/dL	4,3-22,4 µg/dL
IGF-1	545 ng/mL	266 ng/mL	385 ng/mL	190-805 ng/mL
Cortisol livre urinário	615,7 mcg/24 h			28,5-213,7 mcg/24 h
Cortisol sérico após 2 dias 8 mg/dia dexta	Basal: 19 µg/dL Após: 1,7 µg/dL IQ 91%			IQR >90% -sugestivo DC
ACTH	48,8 pg/mL			Até 46 pg/mL
GH pós-glucagon		Pico 11,9 mU/L		>5 mU/L

IGF-I: *insulin growth factor I*; dexta: dexametasona; IQ: índice de queda; IQR: valor de referência do índice de queda; DC: Doença de Cushing; ACTH: hormônio corticotrófico; GH: hormônio do crescimento.

O exame foi realizado após três anos da primeira consulta, com resultado não elucidativo por problemas técnicos. A paciente foi submetida aos 12 anos a uma RM 3T em estudo dinâmico, a qual constatou na sequência pós-contraste (gadolínio), no corte sagital, sequência T1, imagem hipocaptante de contraste localizada na adeno-hipófise à esquerda ao lado do seio cavernoso desse lado, medindo 2,9 × 2,6 × 2,5 mm, compatível com microadenoma (Figura 1). Os detalhes da técnica encontram-se na Tabela 2. A paciente submeteu-se a cirurgia transesfenoidal

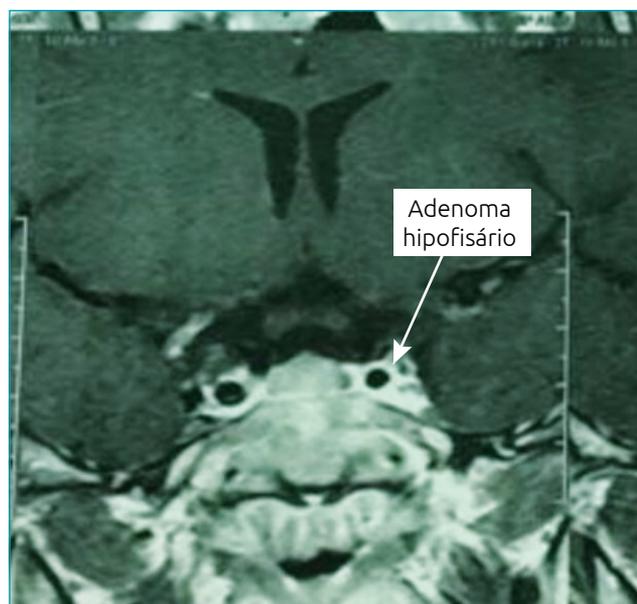


Figura 1 Ressonância magnética de sela túrcica 3 Tesla: estudo dinâmico demonstrando adenoma de 2,9 mm, corte coronal T1 hipocaptante de contraste à esquerda (gadolínio), na paciente do caso 1.

Tabela 2 Características dos exames de ressonância magnética 3 Tesla.

	Caso 1	Caso 2
Aparelho	Siemens	Siemens
Software	Trio Tim MR B15	Trio Tim MR B15
Pós-contraste	3D MP RAGE	TSE
Tempo de repetição	2.530 ms	450 ms
Tempo de inversão	1.100 ms	110 ms
Tempo de eco	3,5 ms	12 ms
Campo de visão	25 cm	16 cm
Matriz	512 × 512	448 × 640
Largura de banda relativa	190 HZ	195 HZ
Técnica	Dinâmica	Dinâmica
Espessura	2–3 mm	2–3 mm

3D MP RAGE: *magnetization prepared rapid acquisition* (imagem tridimensional rápida em Tesla 1); TSE: *turbo spin echo*.

aos 12 anos e 11 meses e evoluiu com insuficiência adrenal compatível com cura do hipercortisolismo, usando prednisona por dois anos. Mesmo após a cura do hipercortisolismo, apresentou velocidade de crescimento inadequada. Foi então prescrito hormônio do crescimento recombinante, apesar de o teste de hormônio do crescimento após estímulo com glucagon ser responsivo (Tabela 1), entrando na indicação de baixa estatura idiopática. A estatura final da paciente foi de 1,41 m, não atingindo o alvo familiar, de 1,61 m.

Caso 2

Paciente feminina, branca, nove anos e nove meses. Apresentava excesso de peso desde os seis anos, e a mãe notou diminuição do crescimento um ano antes da consulta. Exibia também depressão e ansiedade. Uso de prednisona até sete anos por asma brônquica. Estatura 1,34 m, escore Z -0,49 (=P31); peso 59 kg, escore Z 3,18 (>P97); IMC 32,9 kg/m², escore Z 3,54 (=P99); fácies de “lua cheia”, desenvolvimento puberal estágio de Tanner M2 P3, obesidade generalizada com depósito de gordura em fossa supraclavicular, acantose nigricans cervical, pelos axilares finos, estrias violáceas finas em abdome e mamas. Idade óssea de nove a dez anos aos nove anos e seis meses de idade cronológica.

Foi confirmado hipercortisolismo ACTH dependente (Tabela 3). A RM 1,5T com estudo dinâmico não demonstrou adenoma aos nove anos e dez meses, porém na RM 3T com estudo dinâmico a que foi submetida aos dez anos e três meses, o corte sagital na sequência T1 TSE após a administração de contraste (gadolínio) demonstrou imagem ovalada, hipocaptante de contraste, em porção anterior da adeno-hipófise, medindo 3 × 2,3 × 2,1 mm, com detalhes da técnica do exame descritos na Tabela 3. A paciente foi submetida a cirurgia transesfenoidal aos dez anos, evoluindo com diabetes *insipidus* transitório e hipotireoidismo central permanente. Apresentou insuficiência adrenal no pós-operatório compatível com cura do hipercortisolismo, com uso de prednisona por dois anos. Exibiu perda ponderal progressiva. Altura final de 1,51 m, com alvo familiar de 1,59 m. Apresentou novo ganho ponderal sem recidiva do hipercortisolismo.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Cushing na população pediátrica é uma condição rara, porém grave, pois a exposição crônica ao excesso de glicocorticoides leva ao risco aumentado de doenças cardiovasculares, diabetes melito, infecções e diminuição da estatura final.^{1,2,6-9} O tempo prolongado de doença contribui para maior morbimortalidade, em crianças e adultos.³ Na infância, pode haver um período superior a dois anos entre o início das

manifestações clínicas e o diagnóstico, já que as manifestações inespecíficas dessa faixa etária podem levar à não suspeição da doença. Por isso, deve-se estar atento para possibilitar diagnóstico e tratamento precoces.⁶⁻⁸

Nos casos descritos, as pacientes apresentavam obesidade não acompanhada do aumento da ingestão alimentar e diminuição da velocidade de crescimento, frequente em crianças com Síndrome de Cushing. A obesidade exógena não leva à diminuição da velocidade de crescimento.⁶⁻⁸ A paciente do caso 1 exibia mais comprometimento estatural, possivelmente por conta do maior tempo de evolução da doença quando feito o diagnóstico. A paciente do caso 2 fez uso de prednisona para asma brônquica até os sete anos, o que pode ter retardado a suspeição clínica de Síndrome de Cushing endógena e ter sido responsável pelas estrias violáceas finas.

A detecção precisa da etiologia após confirmação laboratorial da Síndrome de Cushing endógena evita intervenções desnecessárias. A Doença de Cushing é a principal etiologia de Síndrome de Cushing após cinco anos de idade, enquanto a secreção ectópica de ACTH é extremamente rara em crianças e adolescentes.⁶⁻⁹ Nossas pacientes apresentavam Síndrome de Cushing ACTH dependente e, por isso, foram submetidas à ressonância magnética de sela túrcica.¹⁻⁵ As RM 1,5T não visualizaram adenomas, que só foram diagnosticados por meio da RM 3T. A Doença de Cushing geralmente cursa com microadenomas, e 50% deles apresentam diâmetro médio de 5,6 mm,

como em nossas pacientes, que tinham 3 e 2,9 mm, em seu maior diâmetro. A sensibilidade na detecção desses adenomas por meio da RM 1,5T, técnica convencionalmente utilizada, é de 50–60%, sendo a da tomografia computadorizada ainda inferior (40–50%).^{1,3} Novas técnicas com maior sensibilidade de visualização de microadenomas com pequenas dimensões estão sendo avaliadas.

O campo magnético superior da RM 3T em comparação à RM 1,5T leva à maior resolução espacial, produzindo imagens com qualidade e resolução superiores, diminuição do tempo de aquisição, maior impregnação com contraste (gadólíneo), além de minimizar artefatos na região selar e parasselar, frequentemente associados a cortes mais finos (2–3 mm).^{10,12} Essas propriedades são de fundamental importância na diferenciação entre o tecido normal e o do adenoma, levando à melhor detecção e localização de microadenomas de pequenas dimensões, frequentes na Doença de Cushing.⁹⁻¹² A RM 3T é útil mesmo quando a imagem é visualizada pela RM 1,5T, já que permite localização precisa e definição espacial do adenoma e sua relação a outras estruturas como o seio cavernoso, além de predizer invasão de tecido adjacente, permitindo melhor planejamento cirúrgico.⁹⁻¹²

Algumas séries de pacientes descreveram a utilização da RM 3T em pacientes com Doença de Cushing. Em 19 pacientes com Doença de Cushing, a RM 1,5T visualizou adenoma em 12, quatro casos foram localizados e um deles mais

Tabela 3 Exames do paciente do caso 2.

	Diagnóstico Hospital 1	Diagnóstico Hospital 2	3 meses pós-cirurgia	1 ano pós-cirurgia	Valor de referência
Cortisol após 1 mg dexta	5,7 mcg/dL			0,3 mcg/dL	1,8 mcg/dL
Cortisol salivar noturno	8,3 nmol/L	13,8 nmol/L			<3,6 nmol/L
Cortisol livre urinário	407,4 mcg/24 h	125,7 mcg/24 h			2–27 mcg/24 h
ACTH	15,7 pg/mL	20 pg/mL	<5 pg/mL		Até 46 pg/mL
IGF-I	491 ng/mL			428 ng/mL	(79–388 ng/mL) (111–551 ng/mL)
Cortisol sérico após supressão noturna 8 mg dexta	Basal: 18,5 µg/dL Após 1,82 µg/dL IQ 90,5%				IQ>90% sugestivo DC
Cortisol basal	18,5 mcg/dL		0,5 mcg/dL	1,0 mcg/dL	5–25 mcg/dL
T4 livre			0,77 mmol		0,8–1,7 mmol
TSH			7,01 µm/L		0,4–5 µm/L
Glicemia basal/após 2 h	102/180				basal 100 mg/dL 2 horas até 140 mg/dL

Dexta: dexametasona; ACTH: hormônio corticotrófico; IGF-I: *insulin growth factor I*; IQ: índice de queda; DC: Doença de Cushing; TSH: *thyroid stimulator hormone*.

bem definido por meio da RM 3T em relação à RM 1,5T.¹⁰ Em quatro dos seis casos em que não houve localização pela RM 3T, não houve cura do paciente após a cirurgia.¹⁰ Em outra série com cinco pacientes, a RM 3T forneceu detalhes do adenoma em dois casos, corrigindo lateralização em um deles.¹¹ Houve também relato de um paciente de 11 anos com detecção do adenoma por meio da RM 3T, e não da RM 1,5T, semelhante aos casos descritos nesta publicação.¹¹ Assim, apesar de poucos estudos com pequeno número de pacientes, a RM 3T parece ser superior à RM 1,5T na identificação de microadenomas hipofisários na Doença de Cushing, tanto em adultos quanto em crianças,¹⁰⁻¹³ sendo mais um instrumento diagnóstico na Doença de Cushing. Nos casos descritos, os adenomas hipofisários com diâmetro inferior a 5 mm não foram detectados à RM 1,5T, porém visualizadas na RM3T. A visualização do adenoma em nossas pacientes possibilitou indicação cirúrgica e cura das pacientes, reforçando o uso dessa tecnologia como ferramenta diagnóstica de localização de pequenos adenomas hipofisários.

Vale ressaltar que o CBSPIS é o exame padrão ouro na diferenciação entre secreção hipofisária e ectópica de ACTH como causador de Síndrome de Cushing.^{1-5,13} Esse exame também pode ser utilizado na lateralização do adenoma hipofisário, contudo é um método diagnóstico invasivo, que pode levar a complicações, como trombose dos seios petrosos inferiores, de extrema importância nos pacientes com Síndrome de Cushing que cursam estado protrombótico.^{1,2} Além disso, pode haver resultados indeterminados, principalmente de lateralização do adenoma, por erros técnicos, como mau posicionamento do cateter, falta de experiência e variação anatômica,^{11,13} fazendo com que sejam necessários outros métodos complementares na localização e lateralização de um adenoma hipofisário. A paciente do caso 1 foi submetida a esse procedimento após anos de espera, porém com resultado indeterminado possivelmente por dificuldades de técnica. O retardo na realização desse exame e seu resultado indeterminado levaram a paciente a um tempo de exposição mais prolongado ao hipercortisolismo, talvez contribuindo para o comprometimento da estatura final.

A RM 3T possui maior acurácia em relação à RM 1,5T para definir a presença e localização do microadenoma hipofisário, evitando muitas vezes que o paciente seja submetido ao CBSPIS.^{10,11} Em nossas pacientes, a detecção do adenoma pela RM 3T possibilitou a indicação cirúrgica, mesmo na paciente em que o CBSPIS apresentou resultado indeterminado, permitindo a cura das pacientes. Atualmente, estabelece-se que, em pacientes com Síndrome de Cushing ACTH dependente, a presença de adenoma hipofisário com diâmetro maior que 6 mm³ ou maior ou igual a 10 mm³ (macroadenoma) é altamente sugestivo de Doença de Cushing,⁴ tornando desnecessários

exames adicionais como o CBSPIS. Esses critérios não foram bem estabelecidos para a população pediátrica.

O teste de supressão do cortisol com altas doses de dexametasona, também denominado de Liddle II, embora seja pouco utilizado, é útil na diferenciação de causas de Síndrome de Cushing ACTH dependente. A queda do cortisol sérico ou urinário acima de 50% em relação ao basal é indicativa de Doença de Cushing, mesmo sem imagem na sela túrcica.^{14,15} As nossas pacientes apresentaram no teste Liddle II supressão do cortisol superior a 90% em relação ao basal. A visualização do adenoma forneceu mais segurança na indicação cirúrgica, além de melhor planejamento cirúrgico, contribuindo possivelmente para a cura, como demonstrado clinicamente na Figura 2.

A RM 3T, no entanto, apresenta ainda pouca utilização na prática clínica. Não está estabelecida, por exemplo, a frequência de artefatos, o que poderia levar a resultados falso-positivos com essa técnica.¹¹ Apesar disso, a RM 3T pode ser uma ferramenta a mais no manejo da Doença de Cushing, que continua sendo um desafio diagnóstico e terapêutico. Nesse contexto, a ressonância magnética 7 Tesla vem sendo estudada na melhora de detecção e caracterização de adenomas hipofisários, além da diminuição de artefatos.¹³

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.



Figura 2 (A) Paciente com fenótipo de Síndrome de Cushing; (B) após cura cirúrgica (caso 1).

REFERÊNCIAS

1. Vilar L. Endocrinologia clínica. 6th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
2. Bista B, Beck N. Cushing syndrome. *Indian J Pediatr.* 2014;81:158-64.
3. Machado MC, Fragoso MC, Moreira AC, Boguszewski CL, Neto LV, Naves LA, et al. Recommendations of the Neuroendocrinology Department of the Society of Endocrinology and Metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60:267-86.
4. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing Syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-40.
5. Salgado LR, Boguszewski CL, Czepielewski MA, editors. Hipófise glândula fundamental em endocrinologia. São Paulo: Editora Atheneu; 2013.
6. Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41:793-803.
7. Stratakis CA. Diagnosis and clinical genetics of Cushing Syndrome in Pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45:311-28.
8. Savage MO, Storr HL. Pediatric Cushing's disease: management issues. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16 Suppl 2:S171-5.
9. Storr HL, Savage MO. Management of endocrine disease: Paediatric Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:R35-45.
10. Stobo DB, Lindsay RS, Connell JM, Forbes KP. Initial experience of 3 Tesla versus conventional field strength magnetic resonance imaging of small functioning pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75:673-7.
11. Kim LJ, Lekovic GP, White WL, Karis J. Preliminary experience with 3-Tesla MRI and Cushing's disease. *Skull Base.* 2007;17:273-7.
12. Ono E, Ozawa A, Matoba K, Motoki T, Tajima A, Miyata I, et al. Diagnostic Usefulness of 3 Tesla MRI of the Brain for Cushing Disease in a Child. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2011;20:89-93.
13. Vitale G, Tortora F, Baldelli R, Cocchiara F, Paragliola RM, Sbardella E, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in Cushing's disease. *Endocrine.* 2017;55:691-96.
14. Silva JM, Aguiar GB, Conti ML, Santos AR, Lima Junior JV, Veiga JC. Technical and functional aspects of catheterization of inferior petrosal sinuses in ACTH dependent Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58:758-64.
15. Suda T, Kageyama K, Nigawara T, Sakihara S. Evaluation of diagnostic tests for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2009;56:469-76.
16. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med.* 2005;118:1340-6.