

Endogent Cushings syndrom

Sammendrag

Bakgrunn. Ubehandlet endogent Cushings syndrom er en alvorlig tilstand med oversykkelighet og overdødelighet. Nye diagnostiske muligheter gjør dagens utredning mer treffsikker. Vi beskriver hvilke undersøkelser som bør gjøres ved mistanke om syndromet. Behandlingen nevnes kort.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på nyere internasjonal litteratur og forfatternes egne erfaringer.

Resultater og fortolkning. Endogent Cushings syndrom skyldes forhøyet kortisolnivå. Årsaken kan være overproduksjon av adrenokortikotrop hormon (ACTH) eller binyrebarksykdom. Tilstanden bør særlig vurderes ved kombinasjoner av symptomer som sentral fedme, muskelsvakhet, striae og menstruasjonsforstyrrelser. Osteoporose og impotens er også viktige symptomer. Diagnostikken er ofte utfordrende. Man har vanligvis benyttet kortisol i døgurnin eller kort deksametason-hemmingstest som første undersøkelse. Måling av kortisol i spytt omkring midnatt synes lovende som et alternativ. Endelig diagnose stilles oftest etter en kombinasjon av dynamiske tester. Primærbehandling av endogent Cushings syndrom er kirurgi.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Johan Arild Evang

johan.arild.evang@rikshospitalet.no
Endokrinologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

Sven M. Carlsen

Medisinsk avdeling
St. Olavs Hospital HF

Johan Svartberg

Endokrinologisk seksjon
Universitetssykehuset Nord-Norge

Sylvi Aanderud

Institutt for indremedisin
Universitetet i Bergen

Øivind Johannesen

Endokrinologisk avdeling
Aker universitetssykehus

Thomas Schreiner

Endokrinologisk seksjon
Rikshospitalet

Jon Ramm-Pettersen

Nevrokirurgisk avdeling
Rikshospitalet

Søren Jacob Bakke

Nevroradiologisk seksjon
Rikshospitalet

Morten Lund-Johansen

Seksjon for nevrokirurgiHaukeland
Universitetssykehus

Jens Bollerslev

Endokrinologisk seksjon
Rikshospitalet

Endogent Cushings syndrom er en samling av symptomer og tegn som skyldes overproduksjon av kortisol. Alle leger bør vite når diagnosen skal mistenkes og kjenne til initiale prøver. Ved henvisning bør det gå frem når på dagen prøvene er tatt, hvilke laboratorier som er brukt og deres referanseområder. Endelig diagnostikk og behandling er en spesialistoppgave. Basert på nyere litteratur og egen erfaring, beskriver vi i denne artikkelen hvilke undersøkelser som bør gjøres ved mistanke om endogent Cushings syndrom og omtaler kort aktuell behandling.

Symptomer og funn

Det er stor variasjon i symptombildet ved Cushings syndrom (ramme 1) (1). Utvikling av hyperkortisolisme er oftest snikende. Pasientens alder samt graden og varigheten av hyperkortisolisme betyr mye for symptomene (2). Siden man har kortisolreseptorer i en rekke vev, finnes et mangfold av symptomer. Reseptorer i hjernen forklarer de

nevropsykiatriske symptomer. Reseptorer i muskulatur forklarer muskelsvinnet og den proksimale myopati. Nedsatt glukosetoleranse, diabetes mellitus og hyperlipidemi skyldes kortisoleffekter i muskler, fettvev og lever.

Sentral fedme er det vanligste symptomet. Atrofisk hud, striae og proksimal muskelsvakhet ser man sjelden ved andre tilstander (1). Tidlig osteoporoseutvikling gjør at diagnosen må mistenkes. Nevropsykiatriske problemer ses hos over halvparten av pasientene. Depresjon er særlig vanlig (3), og noen undersøkelser har vist økt suicidalitet hos pasienter med Cushings syndrom. Hos barn er vektøkning og samtidig redusert lengdevekst sentrale symptomer (4). Høyt kortisolnivå kan gi hypogonadotrop hypogonadisme med redusert testosteronproduksjon hos menn og lavt østrogennivå hos kvinner. Menn kan få redusert libido. Kvinner kan få menstruasjonsforstyrrelser og nedsatt fertilitet (5). Polycystisk ovarie-syndrom ses ofte (6). Ved ACTH-avhengig årsak til Cushings syndrom hos kvinner, vil ofte androgener være forhøyet, og de kan få hirsutisme. Man må mistenke binyrebark-karsinom om kvinner viriliseres (7).

Pseudotilstander

Andre tilstander enn Cushings syndrom kan gi hyperkortisolisme. Det er fysiologisk å ha høyt kortisolnivå ved alvorlig fysisk stress, som for eksempel ved alvorlig sykdom. Psykologisk stress og depresjoner kan også gi høye kortisolverdier.

Endret døgnrytme, som ved skiftarbeid, kan gi hyperkortisolisme. Det samme gjelder alvorlig overvekt og kronisk alkoholisme. Kortisolverdiene vil vanligvis være kun lett forhøyede ved pseudo-Cushing-tilstander. De fysiske symptomene vil være mindre uttalte enn ved Cushings syndrom (8).

! Hovedbudskap

- Ved muskelsvakhet, striae, menstruasjonsforstyrrelser, osteoporose og depresjon bør man tenke på Cushings syndrom
- Spyttkortisol ved midnatt er en lovende undersøkelse ved mistanke om Cushings syndrom
- Primærbehandling er kirurgi

Ramme 1

Symptomer og funn ved Cushings syndrom, basert på Boscaro og medarbeidere (1)

Hypypige (over ca. 2/3 av pasientene)

- Sentral fedme
- Rundt ansikt
- Rødme i kinn
- Diabetes mellitus, eller nedsatt glukosetoleranse
- Gonadal dysfunksjon
- Hirsutisme, akne
- Hypertensjon

Vanlige (ca. 1/3–2/3 av pasientene)

- Proksimal muskelsvakhet
- Atrofisk hud og lett for å få blåmerker, striae
- Depresjon og følelsesmessig labilitet
- Osteoporose

Mindre vanlige (under ca. 1/3)

- Ødemer
- Polydipsi, polyuri
- Soppinfeksjoner

Utredning

Normalt har man høyest kortisolnivå rett før oppvåkning og lavest rett etter midnatt. Endringer i dette mønsteret er vanlig hos pasienter med Cushings syndrom, og er ofte den første biokjemiske endringen som kan påvises. Morgenverdier av kortisol kan være normale, og bør alltid sammenholdes med kortisol målt kl 20. Hyperkortisolismen kan variere og man må ofte gjenta tester (fig 1).

Initiale tester

For å fange opp flest mulig av de syke, bør de innledende tester ha høy sensitivitet. Tre undersøkelser er særlig aktuelle: kortisol i døgnurin, kortisol i spytt ved midnatt og kort deksametasonhemningstest (tab 1) (9–18).

Kortisol i døgnurin

Urin samles i et døgn. Kun det frie, hormont aktive kortisolelet filtreres. Resultatet påvirkes ikke av kortisolbindende globulin, i motsetning til kortisolmålinger i blod. Mengden kortisol i døgnurin bestemmes av produksjonen gjennom døgnet, urinmengde, nyrefunksjon og kjønn. Man vil kunne få falskt lave verdier ved kreatininclearance < 30 ml/minutt. Høy diurese kan gi forhøyede verdier (19). Det viser seg ofte vanskelig

å gjennomføre urinsamling. Lett forhøyede kortisolverdier i døgnurin er vanlig ved stress, akutt sykdom, ved pseudo-Cushing-tilstander og kan ses ved polycystisk ovariesyndrom. Verdier over tre ganger øvre referansegrense tyder på Cushings syndrom (16).

Kortisol i spytt ved midnatt

Pasienten får med et reagensglass og en svamp til å tygge på. Den tas i reagensglasset når den er full av spytt. Det er viktig å unngå munnhuleblødning. Konsentrasjonen av kortisol i spytt gir et bilde av fritt kortisol i plasma. Av foreløpig ukjente grunner, kan p-piller gi falskt forhøyede verdier av kortisol i spytt (20). Hormonlaboratoriene ved Aker universitetssykehus og Haukeland Universitetssjukehus utfører i dag analysen rutinemessig og kan sende prøvetakingsutstyr.

Kort deksametasonhemningstest

Pasienten tar, uavhengig av vekt, 1 mg deksametason kl 23, og serumkortisol måles påfølgende morgen kl 8 (21). Kortisol under 55 nmol/l taler imot hyperkortisolisme. Egenproduksjonen av kortisol vil hos friske dempes av tilførte glukokortikoider. Kortisol måles i serum, og mengden kortisolbindende globulin vil derfor påvirke resultatet. Det øker blant annet ved graviditet og av p-piller. Den metabolske clearance av deksametason varierer (22). En del medikamenter, som fenytoin, karbamazepin og glitazoner, vil øke metabolismen av deksametason og kunne gi falskt positiv test.

Annenlinjeundersøkelser

De initiale tester fanger opp de aller fleste syke, men også en del friske. I neste runde er det viktig å bruke tester som har høy spesifisitet, og som har god evne til å skille Cushings syndrom fra pseudo-Cushing-tilstander (tab 1). Innleggelse i endokrinologisk avdeling vil oftest være nødvendig.

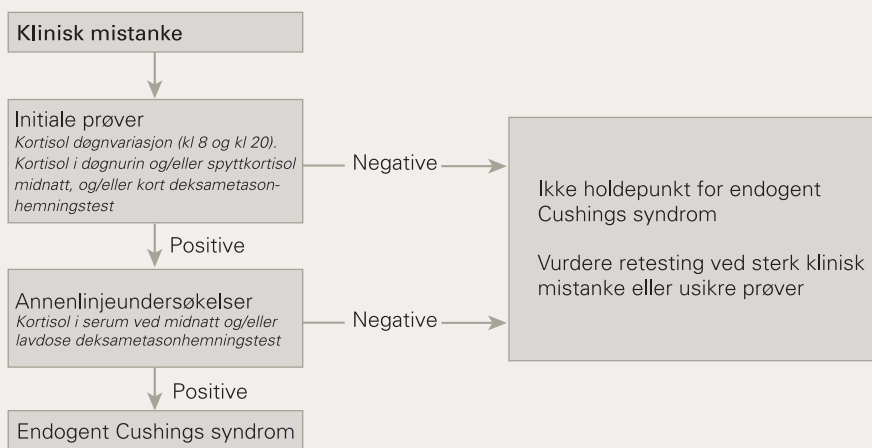
Pasienten innlegges i minst to døgn når kortisol ved midnatt skal måles. For å hindre smerte- og stressutløst kortisolstigning, legges en veneflon inn minst en time før prøvetaking ved midnatt. S-kortisol over 207 nmol/l tyder på Cushings syndrom (15).

Ved lavdose deksametasonhemningstest gis 0,5 mg deksametason hver 6. time i to døgn. S-kortisol måles så om morgenen. Manglende hemning av kortisolproduksjonen tyder på Cushings syndrom. Studiene som ligger til grunn for de oppgitte sensitivitets- og spesifisitetsverdier, er relativt små. Ulike grenseverdier er benyttet (16–18).

Differensialdiagnostikk

Når diagnosen Cushings syndrom er sikker, er neste trinn å finne ut om det er ACTH-avhengig eller ACTH-uavhengig årsak (fig 2). Mb. Cushing (ACTH-produserende hypofyseadenom) utgjør 65–70 %, og ACTH-produserende tumor utenfor hypofysen utgjør 10–15%. De resterende 15–20 % skyldes patologi i binyrebark med ACTH-uavhengig årsak (8, 23).

Figur 1



Utredning av endogent Cushings syndrom

Tabell 1 Endogent Cushings syndrom versus ikke-endogent Cushings syndrom

Test	Sensitivitet	Spesifisitet	Referanse
Kortisol i døgnurin	90–100 %	94–98 %	9, 10
Kortisol i spytt, midnatt	93–100 %	93–96 %	11, 12
Kort deksametasonhemningstest ¹	93–96 %	97 %	13, 14
Kortisol i serum, midnatt ²	96 %	100 %	15
Lavdose deksametasonhemningstest ³	80–97 %	97–100 %	16, 17, 18

¹ Ved grense på 55 nmol/l for kortisol i serum kl 8

² Ved grense på 207 nmol/l for kortisol i serum nær midnatt

³ Det er benyttet ulike grenseverdier og ulike tidspunkt for prøvetaking. Sensitivitet og spesifisitet er basert på relativt små materialer

Vurdering av adrenokortikotropt hormon

ACTH degraderes normalt raskt av plasma-proteaser. For å hindre dette, må blodet tappes på nedkjølte EDTA-glass, plasseres i isvann og raskt leveres til laboratoriet. ACTH-verdier under 2 pmol/l kl 9, med samtidig høye kortisolverdier, tyder på ACTH-uavhengig årsak. Verdier over 4 pmol/l tyder på ACTH-avhengig årsak. Området fra 2–4 pmol/l er en gråsonerområde som kan kreve fornyet testing, eventuelt kortikotropinfrigjørende hormon (CRH)-test (8, 23).

For tidlig bildediagnostikk kan tilsløre mer enn det avklarer. ACTH gir trofiske langtidseffekter på binyrebarken. Forstørrede binyrer kan man derfor se både ved ACTH-avhengige og ACTH-uavhengige årsaker. Om lag 10 % av alle friske voksne kan få påvist et mikroadenom i hypofysen ved moderne høyopløselig MR-undersøkelse. De fleste er ikke-hormonproduserende (24).

Ved lave ACTH-verdier vil neste undersøkelse normalt være CT eller MR av binyrer. De vil skille binyretumorer fra -hyperplasi. Adenomene er vanligst. I noen tilfeller skyldes bilateral hyperplasi at kortisolproduksjonen stimuleres av andre hormoner enn ACTH. Dette bør utredes ved spesialavdeling (25).

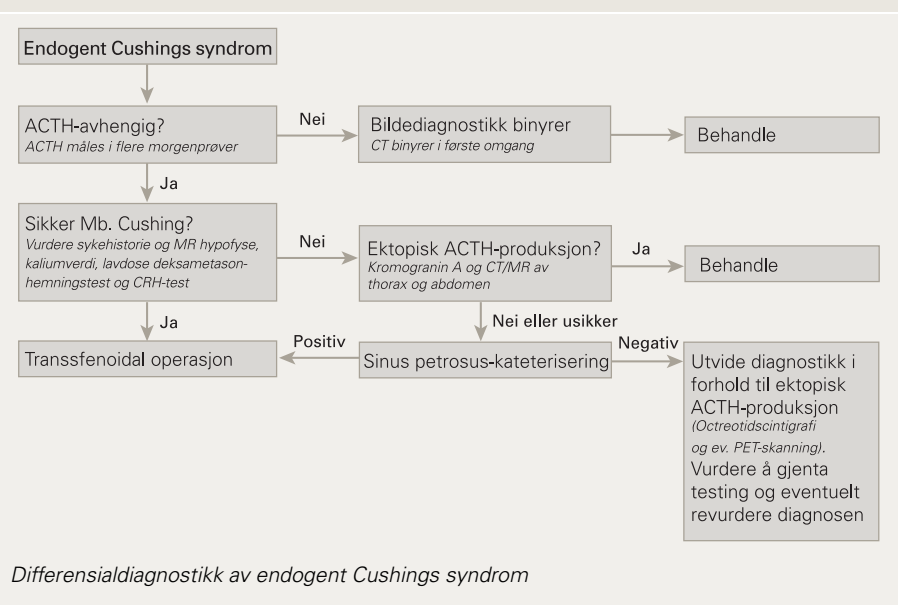
Blant kvinner er forholdet mellom prevalens av Mb. Cushing og ektopisk ACTH-produksjon ca. 10 : 1. For menn er tallet ca. 3 : 1 (26). Både deksametasonhemningstest og CRH-test baserer seg på at ACTH-produksjon utenfor hypofysen vanligvis er mer autonom enn ved Mb. Cushing. Ved CRH-test gis 100 µg kortikotropinfrigjørende hormon intravenøst etter kortisolmåling. Nye prøver tas etter 15 og 30 minutter. Pasienter med Mb. Cushing vil gjerne ha høyere kortisolstigning enn dem med ektopisk ACTH-produksjon. Testen kan være nyttig om den brukes sammen med andre (26). Ved å kombinere resultatene av lavdose deksametasonhemningstest og CRH-test, får man høy diagnostisk treffsikkerhet (27).

Bilediagnostikk og kromogranin A

MR-undersøkelse av hypofyse er indisert når pasienten har ACTH-avhengig Cushings syndrom. Ved Mb. Cushing vil inntil 70 % av pasientene ha et påviselig adenom (tab 2) (28–30). De aller fleste har mikroadenom, dvs. under 10 mm i største diameter.

Enkelte tumorer, særlig bronkiale karsinoider, kan gi samme resultat ved dynamisk testing som ACTH-produserende hypofyseadenom (31). Ved mistanke om ektopisk ACTH-produserende tumor, bør CT og/eller MR av hals, thorax og abdomen utføres. I tillegg bør man ta kromogranin A, som er den beste tumormarkør for lungekarsinoider (32). Prøven er imidlertid uspesifikk. De ACTH-produserende karsinoidene kan være meget små og gi normal kromogranin A. MR thorax kan av og til påvise tumorer som

Figur 2



Tabell 2 Mb. Cushing versus ektopisk ACTH-produksjon ved ACTH-avhengig endogent Cushings syndrom

	Sensitivitet ¹	Spesifisitet ²	Referanse
Hypokalemi ³	9 %	50 %	28
Hypofysetumor på MR	69 %	90 %	24, 29
Kombinere resultatene av deksametasonhemningstest og CRH-test ⁴	94 %	97 %	27
Sinus petrosus-kateterisering	95–100 %	100 %	30

¹ Sensitiviteten angir hvor stor andel av pasienter med Mb. Cushing som har positiv test eller det angitte funn
² Spesifisiteten angir hvor stor andel av pasienter med ektopisk ACTH-produksjon som har negativ test eller ikke det angitte funn
³ Hypokalemi trekker altså i retning av ektopisk ACTH-produksjon
⁴ Resultatene av en lavdose deksametasonhemningstest og en CRH-test vurderes samlet. Testene kan gjøres hver for seg. Hvis s-kortisol målt kl 9 etter 48 timer ved deksametasonhemningstest faller med mer enn 30 %, og/eller s-kortisol stiger mer enn 20 % ved CRH-test, tyder det på Mb. Cushing

er oversatt ved CT-undersøkelse. Octreotidscintigrafi er nyttig hos noen pasienter, men kan gi falskt positive resultater (33). PET-skanning bør også vurderes (34).

Sinus petrosus-kateterisering

Blod fra hypofysen dreneres til sinus cavernosus og derfra til sinus petrosus inferior. Ved å føre katetre via vena femoralis til sinus petrosus inferior, kan man påvise ACTH-produksjonen fra hypofysen direkte. ACTH måles i sinus petrosus inferior bilateralt, før og etter injeksjon med kortikotropinfrigjørende hormon. Samtidig måles ACTH perifert. Testen forutsetter at pasienten har sikker hyperkortisolisme og at katetrene er riktig plassert. I en retrospektiv undersøkelse fant man relativt høyt antall falskt negative, mens man kan stole på sikkert forhøyede, gradienter (35). Både hypoplastisk og pleksiform sinus petrosus inferior kan gi falskt negative resultater (36). Tidligere hypofysekirurgi kan påvirke resultatet. Ved mistanke om falskt negativt resultat, kan samtidig bestemmelse av prolaktin være nyttig (37).

Undersøkelsen er dyr og teknisk krevende. Den bør bare utføres ved sentre med betydelig endovaskulær kompetanse. I erfarne hender ser man alvorlige komplikasjoner, som hjerneblødning, i 0,2 % av tilfellene. Mindre alvorlige komplikasjoner, som hematoma i lyske og forbigående arytmi, forekommer hyppigere. I en konsensusartikkel fra 2003 anbefales det å avstå fra undersøkelsen ved en fokal hypofyselesjon på over 6 mm dersom all dynamisk biokjemisk testing og kliniske funn passer med Mb. Cushing (38). Man ender av og til opp med å måtte vurdere risikoen for feildiagnose opp mot risikoen knyttet til testingen.

Behandling

Cushings syndrom behandles primært kirurgisk. Ved binyreadenom gjøres laparoskopisk adrenaletomi. Ved ektopisk ACTH-produksjon gjøres målrettet kirurgi.

Primærbehandlingen av Mb. Cushing er transsfenoidal hypofysekirurgi. Målet er å fjerne det ACTH-produserende adenomet uten å påføre pasienten hypofysesvikt. Etter operasjon må pasienten få substitusjonsbe-

handling med kortison, initialt ofte i høye doser, til de oppnår egenproduksjon. Om pasienten får residiv etter hypofyseoperasjon, må man vurdere reoperasjon, konvensjonell strålebehandling, gammaknivbehandling av hypofysen eller bilateral adenalektomi (39–41). Gammaknivbehandling etter mislykket hypofysekirurgi av Mb. Cushing gav i et materiale normalisering av urinkortisol hos 63 % av pasientene etter gjennomsnittlig 12,1 måneder. Pasientene ble fulgt i 44 måneder (median), og 16 % fikk nye hypofysehormonutfall (42).

Ved kontraindikasjoner mot operasjon, eller i påvente av operasjon, må medikamentell behandling med steroid synteseblokker (for eksempel ketokonazol eller metopiron) vurderes. Bruken begrenses ofte av bivirkninger.

Pasienter behandlet for Mb. Cushing bør til endokrinologisk kontroll to til tre måneder postoperativt. Etter behandling av Cushings syndrom bør pasientene følges ved en endokrinologisk spesialavdeling i lang tid med tanke på residiv.

Manuskriptet ble godkjent 8.12. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatterne representerer Norsk Neuroendokrin Interessegruppe. Gruppen arbeider for å fremme det tverrfaglige samarbeidet omkring neuroendokrine sykdommer. Til møtevirksomhet har gruppen mottatt støtte fra legemiddelfirmaet Novartis Norge A/S. For øvrig ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Boscaro M, Barzon L, Fallo F et al. Cushing's syndrome. *The Lancet* 2001; 357: 783–91.
2. Katayama M, Nomura K, Ujihara M et al. Age-dependent decline in cortisol levels and clinical manifestations in patients with ACTH-independent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 311–6.
3. Kelly WF. Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *QJM* 1996; 89: 543–51.
4. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH et al. Cushing's syndrome in children and adolescents – Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med* 1994; 331: 629–36.
5. Lado-Abeal J, Rodriguez-Arnao J, Newell-Price JD et al. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3083–8.
6. Kaltsas GA, Korbonits M, Isidori AM et al. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 493–500.
7. Bertagna C, Orth DN. Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978). *Am J Med* 1981; 71: 855–75.
8. Newell-Price J, Trainer P, Besser M et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19: 647–72.
9. Mengden T, Hubmann P, Muller J et al. Urinary free cortisol versus 17-hydroxycorticosteroids: a comparative study of their diagnostic value in Cushing's syndrome. *Clin Investig* 1992; 70: 545–8.
10. Invitti C, Giraldi FP, de Martin M et al. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 440–8.

11. Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugue MA et al. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3345–51.
12. Putignano P, Toja P, Dubini A et al. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4153–7.
13. Blethen SL, Chasalow FI. Overnight dexamethasone suppression test: normal responses and the diagnosis of Cushing's syndrome. *Steroids* 1989; 54: 185–93.
14. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: A reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1222–6.
15. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB jr. et al. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1163–7.
16. Yanovski JA, Cutler GB jr., Chrousos GP et al. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA* 1993; 269: 2232–8.
17. Kennedy L, Atkinson AB, Johnston H et al. Serum cortisol concentrations during low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 1188–91.
18. Yanovski JA, Cutler GB jr., Chrousos GP et al. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test differentiates mild Cushing's disease from normal physiology. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 348–52.
19. Mericq MV, Cutler GB jr. High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 682–4.
20. Meulenbergh PM, Hofman JA. The effect of oral contraceptive use and pregnancy on the daily rhythm of cortisol and cortisone. *Clin Chim Acta* 1990; 190: 211–21.
21. Pasquali R, Ambrosi B, Armanini D et al. Cortisol and ACTH response to oral dexamethasone in obesity and effects of sex, body fat distribution, and dexamethasone concentrations: a dose-response study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 166–75.
22. Meikle AW, Lagerquist LG, Tyler FH. Apparently normal pituitary-adrenal suppressibility in Cushing's syndrome: dexamethasone metabolism and plasma levels. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 472–8.
23. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 791–803.
24. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: Occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 120: 817–20.
25. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J et al. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001; 22: 75–110.
26. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1640–5.
27. Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S et al. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5299–306.
28. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1780–5.
29. Escourroule H, Abecassis JP, Bertagna X et al. Comparison of computerized tomography and magnetic resonance imaging for the examination of the pituitary gland in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 307–13.
30. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 897–905.

31. Loli P, Vignati F, Grossrubatscher E et al. Management of occult adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoids: limits of endocrine testing and imaging techniques. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1029–35.
32. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2622–8.
33. Torpy DJ, Chen CC, Mullen N et al. Lack of utility of (111In)pentetate scintigraphy in localizing ectopic ACTH producing tumors: follow-up of 18 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1186–92.
34. Sundin A, Eriksson B, Bergstrom M et al. PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 246–57.
35. Swearingen B, Katznelson L, Miller K et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3752–63.
36. Doppman JL, Chang R, Oldfield EH et al. The hypoplastic inferior petrosal sinus: a potential source of false-negative results in petrosal sampling for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 533–40.
37. Findling JW, Kehoe ME, Raff H. Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: Prolactin as an index of pituitary venous effluent. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6005–9.
38. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593–602.
39. Nagesser SK, van Seters AP, Kievit J et al. Long-term results of total adrenalectomy for Cushing's disease. *World J Surg* 2000; 24: 108–13.
40. Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK et al. Repeat transphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 1989; 71: 520–7.
41. Estrada J, Boronati M, Mielgo M et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 172–7.
42. Sheehan JM, Vance ML, Sheehan JP et al. Radiotherapy for Cushing's disease after failed transphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2000; 93: 738–42.



“ I sometimes wonder, he says, 'how much of me is the last of the old traditional country doctor and how much of me is a doctor of the future. Can you be both?' ”

*John Berger og Jean Mohr
A fortunate man. London, 1967*