

# AVP 자극검사 양성 양측성 거대결절성 부신피질 증식증

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실<sup>1</sup>

김현진 · 김세화 · 이유미 · 김성은<sup>1</sup> · 안철우 · 차봉수  
김경래 · 이현철 · 허갑범 · 임승길

## A Case of AVP Dependent Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia

Hyun Jin Kim, M.D., Se Hwa Kim, M.D., Yu Mie Rhee, M.D., Sung Eun Kim<sup>1</sup>, M.D.,  
Chul Woo Ahn, M.D., Bong Soo Cha, M.D., Kyung Rae Kim, M.D.  
Hyun Chul Lee, M.D., Kap Bum Huh, M.D., Sung Kil Lim, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Pathology<sup>1</sup>, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

### ABSTRACT

Adrenocorticotropin (ACTH) independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH) is a rare form of Cushing's syndrome, in which unique endocrinological, clinical and histopathological features have been described. In AIMAH, cortisol secretion is autonomous and independent of ACTH, thus plasma ACTH levels are persistently suppressed. Various etiological mechanisms have been proposed to explain the development of AIMAH, the development of aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide (GIP), vasopressin,  $\beta$ -adrenergic receptor agonists or the presence of circulating adrenal stimulating immunoglobulins have been suggested.

We report on a 46-year-old female who had Cushing's syndrome, due to AIMAH, with a positive response to vasopressin (J Kor Soc Endocrinol 17:603~609, 2002).

**Key Words:** ACTH independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, AVP stimulation test

### 서 론

부신피질자극호르몬 (adrenocorticotropin, ACTH) 비의존성 쿠싱증후군의 경우, 일반적으로 악성 또는

양성 부신피질 종양 그리고 양측의 거대결절성 혹은 소결절성 부신피질 증식증에 의해 발생하는 것으로 되어 있다. 이 중 ACTH 비의존성 양측성 거대결절성 부신피질 증식 증 (ACTH Independent Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia, AIMAH)에 의한 쿠싱증후군은 매우 드문 경우로 1956년 Mellinger와 Smith에 의해 처음으로 보고되었다[1]. ACTH 비의존

접수일자: 2002년 4월 23일  
통과일자: 2002년 6월 20일  
책임저자: 임승길, 연세대학교 의과대학 내과학교실



Fig. 1. Abdominal CT scan shows multinodular adrenal glands bilaterally.



Fig. 2. Brain MRI shows true meningioma along the left anterior falx.

성 쿠싱증후군에서 코티솔을 과잉 분비하는 기전은 과거에는 단지 자율적 (autonomous)인 것으로 간주되었으나, 최근의 여러 연구를 바탕으로 이의 병태생리를 설명하기 위한 여러 가지 가설이 제시되고 있다. 첫째, 이소성 (Ectopic) 호르몬 수용체가 부신에서 발현되고 수용체 활성화에 의해 비정상적으로 과도한 코티솔을 분비한다는 것이다[2~7]. 둘째, 순환하는 면역글로불린 등에 의해 생길 수 있다는 가설도 있으며[8] 셋째, AIMAH에 있어서는 부신피질 세포들이 ACTH에 매우 민감하여서 매우 낮거나 억제되어 있는 ACTH 농도에서도 과도하게 코티솔을 분비한다는 이론도 제시된 바 있다[9]. AIMAH에 의한 쿠싱증후군에서 이소성 호르몬 수용체의 발현과 관련된 검사를 시행한 경우는 국내에서 아직 보고된 증례가 없다. 이에 저자들은 체중증가와 전신쇠약감을 주소로 내원한 46세 여자에서 AVP 자극검사에서 양성을 보인 AIMAH에 의한 쿠싱증후군을 진단하고 치료하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

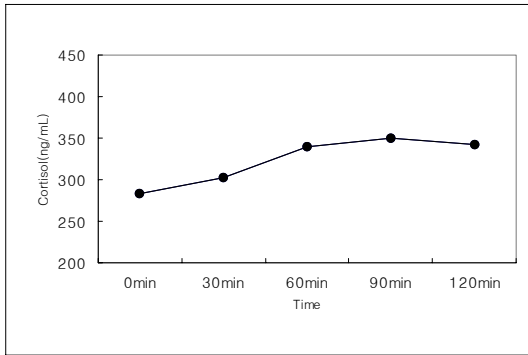
환 자: 오 ○ ○, 여자 46세  
 주 소: 전신쇠약감  
 기 간: 1개월  
 가족력: 어머니, 2명의 언니 - 고혈압

과거력: 고혈압, 당뇨병, 폐결핵, 간염의 과거력은 없었으며 1998년 추간관 탈출증 진단하에 약물요법 및 물리치료 시행 받았으며, 같은 해 자궁근종으로 본원 산부인과에서 내시경적 질식 자궁절제술 및 우측 난관난소 절제술 (laparoscopic vaginal hysterectomy with right salpingoophorectomy)을 시행 받았다.

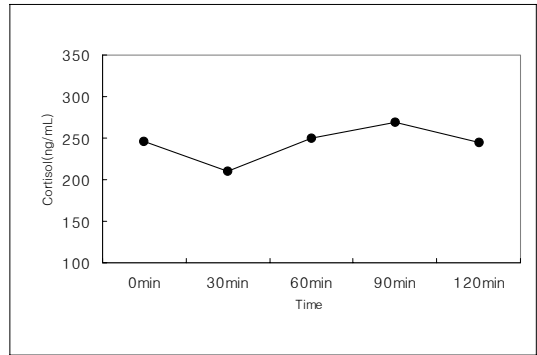
현병력: 내원전 1~2개월 동안 5 kg 이상의 체중증가와 복부선조, 안면 홍조 등의 증세로 개인병원에서 이노제를 사용하며 치료 중 전신쇠약감이 심화되어 내원하였다.

문진소견: 환자는 전신쇠약감, 피로감, 두통, 불면증을 호소하였으나 발열이나 오한, 다뇨, 다음, 다식의 증세는 없었으며 흉통, 심계항진, 호흡곤란, 오심, 구토, 변비 등도 없었다.

이학적 소견: 신장 166 cm, 체중 70.6 kg, 체질량지수는 27.62 kg/m<sup>2</sup>, 혈압 160/100 mmHg, 맥박은 분당 80회, 호흡수 분당 18회, 체온 36.7℃이었고, 의식은 명료하였다. 만성 병색을 보였으며 피부는 얇고 복부에 자색선조가 관찰되었으며 안면홍조, 월상안, 중심성 비만과 경부 비후를 보이는 전형적인 쿠싱증후군의 모습이였다. 흉부 청진상 수포음이나 심잡음은 청진되지 않았고 간, 비장, 신장 및 기타 복부에 촉지되는 종괴는 없었다. 하지에 중등도의 함요부종이 관찰되



**Fig. 3.** Mixed meal test. Food intake failed to increase in plasma cortisol level.



**Fig. 4.** Postural test. Postural change failed to increase in plasma cortisol level.

었다.

검사 소견: 말초혈액 검사상 혈색소 10.8 g/dL (MCV 102.2 fL, MCH 34.2 pg, MCHC 33.4 g/dL), 적혈구 용적 32.5%, 백혈구 7,860/ $\mu$ L (호중구 79.3%, 림프구 15.1%, 단핵구 4.3%, 호산구 0.2%, 호염구 0.4%), 혈소판 321,000/ $\mu$ L, 혈청 전해질은  $\text{Na}^+$  143.4 mEq/L,  $\text{K}^+$  2.8 mEq/L,  $\text{Cl}^-$  104.2 mEq/L,  $\text{tCO}_2$  29.7 mEq/L였다. 혈청 생화학 검사상 BUN 16.1 mg/dL, Cr 0.7 mg/dL, 공복혈당 255 mg/dL, 총콜레스테롤 301 mg/dL, AST 13 IU/L, ALT 25 IU/L였다. 요검사상 비중은 1.030, pH 6.0, 단백질 +/-, 당 4+였다.

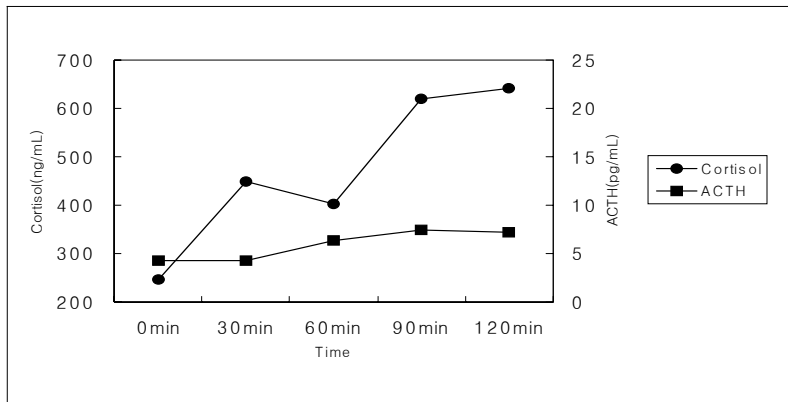
내분비학적 검사: 호르몬 검사상 오전 코티솔 219.91 ng/mL (정상치 70~250 ng/mL), 오후 218.47 ng/mL (정상치 20~90 ng/mL), 오전혈장 ACTH 2.13 pg/mL (정상치 4.7~41 pg/mL), 오후혈장 2.44 pg/mL (정상치 4.7~41 pg/mL), 24시간 요검사상 유리 코티솔 3360  $\mu$ g/day (정상치 9~156  $\mu$ g/day), 17-Hydroxycorticosteroid (17-OHCS) 17.7 mg/day (정상치 2.4~6.4 mg/day), 17-Ketosteroid (17-KS) 6.45 mg/day (정상치 6~15 mg/day)였다. 그 외의 내분비검사는 다음과 같았다. 유리  $\text{T}_4$  0.80 ng/dL (정상치 0.73~1.95 ng/dL), TSH 1.18  $\mu$ IU/mL (정상치 0.34~3.5 uIU/mL), renin 0.296 ng/mL/hr (정상치 1.45~5.15 ng/mL/hr), aldosterone 14.16 pg/mL (정상치 20~130 pg/mL), LH 0.27 mIU/mL (정상치 0.7~12 mIU/mL), FSH 1.13 mIU/mL (정상치 0.8~13.9 mIU/mL), prolactin

4.67 ng/mL (정상치 < 25 ng/mL), testosterone 4 ng/mL 이하 (정상치 22~80 ng/mL), estradiol 33.2 pg/mL (정상치 50~150 pg/mL), progesterone 1.0 ng/mL (정상치 2.5~28.1 ng/mL)였다.

쿠싱증후군의 확진을 위해 시행한 저용량 텍사메타손 억제검사상 코티솔 및 24시간 요 유리 코티솔이 각각 217.6 ng/mL, 1347.8  $\mu$ g/day였고, 고용량 텍사메타손 억제검사상 혈장코티솔 및 24시간 요 유리 코티솔이 각각 213.4 ng/mL, 1082.4  $\mu$ g/day으로 모두 억제되지 않았다.

방사선 소견: 복부 전산화단층촬영에서는 양측 신장 상방에 최대 직경이 4 cm에 이르는 다수의 소엽성 결절이 관찰되었고 (Fig. 4), 복부 자기공명영상에서도 이와 동일하게  $\text{T}_1$  강조 영상에서 동일한 음영을 보이며  $\text{T}_2$  강조영상에서 고신호 강도를 보이고 gadolinium 투여 후 균등하게 중등도의 조영 증강을 보이는 결절이 관찰되었다. 뇌 자기공명영상에서는  $\text{T}_1$  강조영상에서 고신호 강도를 보이고  $\text{T}_2$  강조 영상에서 동일한 음영을 보이는 3×2.5 cm, 1×0.5 cm 크기의 뇌수막종이 좌측 전대뇌검 (left anterior falx)과 이의 상부에서 관찰되었으며 (Fig. 5), 또한  $\text{T}_1$  강조영상에서 저신호 강도를 보이는 0.5 cm의 병변이 뇌하수체 후방에서 관찰되었다.

특수검사: GIP 의존성 쿠싱증후군을 감별하기 위해 시행한 mixed meal 검사에서[4] 음식 섭취 후 0, 30, 60, 90, 120 분에 코티솔 측정 결과는 각각 283.6,



**Fig. 5.** AVP stimulation test. AVP injection (10 U) resulted in a marked increase in plasma cortisol level with minimal increase in ACTH level.

302.9, 339.9, 350.4, 314.7 ng/mL으로 의미있는 코티솔의 증가는 없었으며 (Fig. 1),  $\beta$ -아드레날린 수용체 의존적인 경우를 감별하기 위해 시행한 기립 검사상 [5] 2시간 안정 후에 기립, 보행시키며 0, 30, 60, 90, 120분에 코티솔 측정된 결과 각각 245.6, 210.3, 249.9, 269.1, 245.4 ng/mL으로 코티솔의 분비증가는 거의 없었다 (Fig. 2). 그러나 바소프레신 의존적인 경우를 감별하기 위해 시행한 AVP 자극 검사에서는 [5] AVP 10 IU을 근주한 후에 0, 30, 60, 90, 120분에 ACTH 및 코티솔을 측정된 결과 ACTH는 각각 4.26, 4.26, 6.36, 7.38, 7.22 pg/mL으로 소량의 증가만을 보인 반면에 코티솔은 각각 245.6, 448.9, 403.3, 620.4, 641.3 ng/mL으로 200% 이상 증가하였다 (Fig. 3).

**조직학적 소견:** 내시경적 양측 부신절제술을 시행하였으며, 절제된 부신은 각각 우측이 24 gm, 좌측이 27 gm이었으며 다수의 황색 결절이 관찰되었다 (Fig. 6). 광학 현미경하에서 속상대의 창백세포 (pale cell) 와 망상대의 치밀세포 (compact cell), 호산성과립세포 (oncocytic cell)가 증식하여 피질내에서 다수의 결절을 형성하였고 (Fig. 7), 정상 부신은 다소 위축된 소견을 보였으며, 면역조직화학 염색에서 ACTH는 음성이었다.

**치료 및 경과:** 내원 당시 저칼륨혈증 및 전신부종이 동반되어 있던 상태로 이에 대해서는 spironolactone을 사용하며 보존적 치료를 시행하면서, 쿠싱증후군에 대한 기초 검사를 실시하여 바소프레신 의존적

인 AIMAH에 의한 쿠싱증후군으로 진단하고, 내시경적 양측 부신 절제술 (laparoscopic bilateral adrenalectomy)을 시행하였다. 수술 후 합병증은 없었으며 퇴원 후 외래에서 추적 관찰 중으로 전신쇠약감 호전 및 체중 감소, 내당능 장애와 저칼륨 혈증이 교정되었으며 현재 cortisone acetate를 일일 37.5 mg (25 mg/12.5 mg) 복용 중이다.

## 고 찰

쿠싱증후군은 오랫동안 부신피질호르몬에 노출된 결과로 나타날 수 있는 증상을 모아 Harvey W. Cushing 등이 1932년 처음으로 기술한 것으로 [10], 당시에는 이의 원인에 대해 알지 못했으나 현재에는 여러 원인에 따른 병태생리를 바탕으로 진단과 치료에 있어 획기적인 발전이 이루어진 상태이다. 쿠싱증후군은 크게 2가지로 분류해 볼 수 있는데 첫째, 부적절하게 증가된 혈중 ACTH가 부신피질을 자극하여 과도한 양의 코티솔을 생성하는 ACTH 의존성인 경우와 둘째, 부신피질 자체에서 비정상적으로 과도하게 코티솔을 분비하는 ACTH 비의존성인 경우로 나누어 생각해 볼 수 있다 [11].

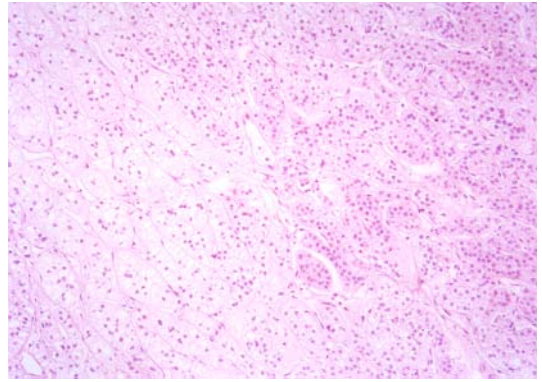
ACTH 비의존성 쿠싱증후군은 전체 쿠싱증후군의 20%를 차지하는데 주로 양성 또는 악성 부신종양에 의한 경우가 대부분이나 드물게 거대결절성 또는 소결



**Fig. 6.** Macroscopic specimens. The right adrenal gland weights 24 gm, and the left adrenal gland weights 27 gm. The largest one measure 5×4×3 cm. They revealed bright yellow cut surface with marked variation in the size of multiple nodules.

절성 부신피질 증식증에 의한 경우도 있다. 이중 AIMAH는 1% 미만으로 보고되는 쿠싱증후군의 아류형으로 1956년 Mellinger와 Smith가 처음으로 보고하였다[1]. 현재까지 보고된 증례의 임상적 특징은 여성에게 호발하는 다른 종류의 쿠싱증후군과는 달리 남성에게 빈번하게 발생하며 진단 당시 평균 연령이 52세 정도로 비교적 고령에 호발한다는 점이다[12].

본 증례에서는 임상증상과 기초호르몬 검사 및 저용량 텍사메타손 억제 검사에서 쿠싱 증후군으로 진단된 환자에서, 낮은 ACTH 수치 및 고용량 텍사메타손 억제 검사상 억제 되지 않는 코티솔 수치, 방사선학적 검사로 ACTH 비의존성 쿠싱증후군으로 진단하였다. 최근 자기공명 영상의 발달로 AIMAH의 증례에 대한 진단 예가 증가하였는데 본 증례와 같이 양측성으로 부신이 거대결절을 형성하며, 이는 T<sub>1</sub> 강조영상에서 간에 비해 저음영을 보이며 T<sub>2</sub> 강조영상에서 고신호 강도를 보이고 gadolinium 투여 후 균등하게 중등도의 조영 증강을 나타내는 특징을 보인다[13]. 병리소견상 부신은 다수의 황색 결절을 형성하고 전반적으로 크기가 증가하고, 광학 현미경하에서 치밀세포(compact cell)와 청정세포(clear cell)가 소결절을 형성하며 증식하는 소견을 관찰할 수 있다[14].



**Fig. 7.** Histological examinations revealed that these nodules were composed predominantly of zona fasciculata-type pale cells and a focal cluster of zona-reticularis type compact cells and oncocytic cells (H&E stain, ×200).

ACTH 비의존성 쿠싱증후군에서 코티솔을 과잉 분비하는 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않은 채 이의 병태생리를 설명하기 위한 몇 가지 가설이 제시되고 있다. 첫째, 여러 이소성(Ectopic) 호르몬 수용체가 부신에서 발현되면서 수용체 작용체에 의해 비정상적으로 과도한 코티솔을 분비한다는 것이다[2~7]. Hamet 등은 1987년 일측성 코티솔 분비성 부신피질 종양 환자에서 음식 섭취에 의존적인 쿠싱증후군을 처음으로 보고하였는데[4], 이후 AIMAH에서도 이런 증례들이 보고되고 있다. 이들은 일부의 쿠싱증후군 환자에서 공복시에는 낮은 코티솔 농도를 보이며, 음식 섭취 후 코티솔 농도가 급격히 증가함을 관찰하였고, 이 현상은 위장관으로부터 분비되는 GIP가 코티솔 생성의 내적 조절체 역할을 함으로써 나타나는 것으로 생각하였다. 최근의 분자생물학적인 분석에 의하면 AIMAH 환자의 부신 조직에서 변이되지 않은 GIP 수용체가 이소성(ectopic)으로 발현되어 있음을 확인하였다[2~3]. 이런 지식을 토대로 식후 GIP 분비를 억제하는 octreotide를 투여하는 치료가 시도되기도 했으나 장기간 투여시 효과가 없는 것으로 보고되었다[2]. 바소프레신 의존적인 쿠싱증후군의 경우 AVP 투여시 V1-AVP 수용체를 통해 코티솔 분비의 비정상적인 증가를 보이며, ACTH는 지속적으로 억제되어 있는 소견을 보인다

[2~3,7]. 그러나 정상적으로 V1-AVP 수용체는 부신피질에 존재하기 때문에 이소성 수용체의 존재라기보다는 'ectopic' 수용체의 비정상적인 기능에 의한 것으로 추정하고 있으나 AVP에 의해 코티솔의 분비가 증가된 반응의 기전은 아직까지 정확히 모르는 상태이다[3]. 카테콜라민 의존적인 AIMAH 경우는 부신에  $\beta$ -아드레날린 수용체가 표현되어 코티솔과 알도스테론 분비를 조절하는 것으로 최근에 보고되고 있다[2~3]. 특히 기립시, 스트레스 상황, 인슐린으로 유발된 저혈당 상태 등 생리적으로 카테콜라민이 증가할 수 있는 여러 가지 상황에서 ACTH와 무관하게 코티솔의 과잉 분비가 유발되고,  $\beta$ -아드레날린 길항제로 전처치한 경우 기립시에 유발되는 코티솔의 농도 증가를 둔화시키는 것이 이를 뒷받침하는 증거로 보고되고 있으며[2], 이외에도 LH, Serotonin 의존성 쿠싱증후군이 보고되고 있다. 그 외에도 둘째, 순환하는 부신자극 면역글로불린 등에 의해 코티솔의 과다 분비가 일어날 수도 있다는 가설과[8] 셋째, 부신피질 세포들이 ACTH에 민감하여서 매우 낮거나 억제되어 있는 ACTH 농도에서도 과도하게 코티솔을 분비한다는 가설들이 제시되고 있으나 이를 뒷받침하는 증거는 적다[9].

본 증례에서는 AVP 근무 후 혈중 코티솔 농도가 증가하였는데 이 현상에 대해서는 두 가지의 설명이 가능하다. 첫째, AVP 근무 후에 미량의 ACTH가 증가되어 코티솔 분비를 자극했을 가능성과 (Fig. 3) 둘째, 앞서 논의되었듯이 AVP가 V1-수용체를 통해 부신피질 세포에 대해 직접적인 작용을 하여 코티솔 분비를 자극했을 가능성이다. 또한 본 증례의 경우 뇌자기공명영상에서 뇌하수체 후방에 0.5 cm 정도의 저신호 강도를 보이는 뇌하수체 종양이 의심되는 병변이 관찰되었다. 하지만 기초 호르몬 검사 및 텍사메타손 억제검사 등을 통해 뇌하수체 종양에 의한 쿠싱씨병보다는 ACTH 비의존적인 쿠싱증후군에 더 합당하여 뇌하수체의 병변이 고코티솔혈증의 원인은 아니며, 이에 대해서는 비기능성 뇌하수체 미세 선종 (non functioning pituitary microadenoma)으로 판단하여 정기적인 추적 관찰을 시행하고 있다. 또한 뇌수막종에 대해서는 신경외과에서 수술할 계획을 하고 있다.

현재까지 밝혀진 치료 방법으로는 본 증례에서와

마찬가지로 수술적인 방법으로 양측 부신 절제술을 시행하는 것이 통상화되어 있으나 AIMAH 환자에 있어서 비정상적인 부신피질의 호르몬 수용체가 존재한다는 특성으로 인하여 치료에 있어서 부신절제술을 대체할 만한 여러 가지 약물적인 접근이 시도되고 있다. 즉, GIP 의존적인 경우는 octreotide를 투여함으로써 일시적으로 고코티솔혈증을 개선시킬 수 있고, 부신의  $\beta$ -아드레날린 수용체 및 LH 수용체의 발현에 의한 경우에는 propranolol이나 leuprolide acetate의 투여로써 장기적으로 과도한 코티솔 분비를 억제할 수 있었다는 보고[2~3] 등이 있었다. 그러나 약물치료의 장기적인 효과에 대한 연구가 더 필요하다.

## 요 약

저자들은 임상증상과 기초호르몬 검사 및 저용량 텍사메타손 억제 검사에서 쿠싱증후군으로 진단된 환자에서, 낮은 ACTH 수치 및 고용량 텍사메타손 억제 검사상 억제되지 않는 코티솔 수치, 방사선학적 검사로 ACTH 비의존성 양측성 거대결절성 부신피질 증식증으로 진단하였고 양측성 부신절제술을 시행하였다. 또한 AVP 자극검사에서 양성을 보여 정상적으로 부신에 존재하는 V1-AVP 수용체의 활성도가 비정상적으로 향진되어 있음을 간접적으로 추정할 수 있었기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Mellinger RC, Smith RW Jr: *Studies of the adrenal hyperfunction in 2 patients with atypical Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 16:350-366, 1956
2. Lacroix A, N'Diaye N, Mircescu H, Hamet P, Tremblay J: *Abnormal expression and function of hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. Endor Res* 24:835-843, 1998
3. Lacroix A, N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P: *Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. Endor Rev* 22:75-

- 110, 2001
4. Hamet P, Laroche P, Franks DJ, Cartier P, Bolte E: *Cushing's syndrome with food-dependent periodic homogonesis. Clin Invest Med* 10:530-533, 1987
  5. Lacroix A, Edouard B, Tremblay J, Dupre J, Poitras P, Fournier H, Garon J: *Gastric inhibitory polypeptide dependent cortisol hypersecretion-A new cause of Cushing's syndrome. N Engl J Med* 327:974-980, 1992
  6. Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, Leroyer R, Leymerie P, Travert G: *Food dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. N Engl J Med* 327:981-986, 1992
  7. Lacroix A, Tremblay J, Touyz RM, Deng LD, Lariviere R, Cusson JR, Schiffirin EL, Hamet P: *Abnormal adrenal and vascular responses to vasopressin mediated by a V1-vasopressin receptor in a patient with adrenocorticotropin independent macronodular adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome and orthostatic hypotension. J Clin Endocrinol Metab* 82:2414-2422, 1997
  8. Lamberts SWJ, Bons EG, Bruining HA: *Different sensitivity to adrenocorticotropin of dispersed adrenocortical cells from patients with Cushing's disease with macronodular and diffuse adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab* 58: 1106-1110, 1984
  9. Young WF Jr, Carney JA, Musa BU, Wulffraat NM, Lens JW, Drexhage HA: *Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease: reinvestigation 50 years later. N Engl J Med* 321:1659-1664, 1989
  10. Cushing H: *The basophil adenomas of pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp* 50: 137-195, 1932
  11. Orth David N: *Medical progress: Cushing's syndrome. N Engl J Med* 332:791-803, 1995
  12. Minami S, Sugihara H, Sato J, Tatsukuchi A, Sugisaki Y, Sasano H, Wakabayashi I: *ACTH independent Cushing's syndrome occurring in siblings. Clin Endocrinol (Oxf)* 44:483-488, 1996
  13. Doppman JL, Chrousos GP, Papanicolaou DA, Stratakis CA, Alexander HR, Nieman LK: *Adrenocorticotropin independent macronodular adrenal hyperplasia: an uncommon cause of primary adrenal hypercortisolism. Radiology* 216:797-802, 2000
  14. Aiba M, Hirayama A, Iri H, Ito Y, Fujimoto Y, Mabuchi G, Murai M, Tazaki H, Maruyama H, Saruta T, Suda T, Demura H: *Adrenocorticotropin hormone independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia as a distinct subtype of Cushing's syndrome. Am J Clin Pathol* 96: 334-340, 1991