

Małgorzata Kumorowicz-Kopiec¹, Jerzy Starzyk¹, Katarzyna Doleżał-Oftarzewska¹,
Dorota Roztoczyńska¹, Małgorzata Chrupek², Andrzej Igor Prokurat², Grażyna Drabik³

¹Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

²Katedra i Klinika Chirurgii Dziecięcej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

³Zakład Patomorfologii, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Pierwotna pigmentowa choroba guzkowa nadnerczy – prezentacja przypadku

Primary pigmented nodular adrenocortical disease – case presentation

STRESZCZENIE

Endogenna hiperkortyzolemia u dzieci występuje rzadko i w niektórych przypadkach może mieć przebieg cykliczny. W niniejszym artykule przedstawiono opis 7-letniej dziewczynki z zahamowaniem szybkości wzrastania, otyłością z cushingoidalnym rozkładem tkanki tłuszczowej, nadciśnieniem tętniczym oraz 2. stopniem rozwoju gruczołów piersiowych według skali Tannera. W okresie 2-miesięcznej obserwacji hiperkortyzolemia miała charakter cykliczny. Podwyższone dobowe wydzielanie kortyzolu w moczu stwierdzono 4-krotnie, nie wykazano obniżenia stężenia kortyzolu w surowicy krwi w godzinach wieczornych, stwierdzono także podwyższone wydzielanie kortyzolu oraz metabolitów androgenów w badaniu profilu steroidowego w spektrometrii masowej metodą chromatografii gazowej (GCMS, *gas chromatography-mass spectrometry*); dobowe wydzielanie kortyzolu w moczu było prawidłowe 2-krotnie. Zgodnie z tym, cyklicznie zahamowane podstawowe stężenie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*), a także zahamowane stężenie ACTH po stymulacji hormonem kortykotropowym (CRH, *corticotropin hormone*) wskazywało na hiperkortyzolemię pochodzenia nadnerczowego. W teście z deksametazonem (DXM, *dexamethasone*) wykazano brak wzrostu stężenia kortyzolu w surowicy, a po 6 dniach zastosowania DXM — zahamowanie wydzielania kortyzolu w moczu dobowym. W badaniu ultrasonograficznym, tomografii komputerowej oraz rezonan-

sie magnetycznym nie wykazano jednak morfologicznych zmian nadnerczy, a scyntygrafia przy użyciu 6 β -jodometylnorcholesterolu znakowanego ¹³¹I sugerowała jedynie nieco zwiększony wychwyt znacznika w zakresie lewego nadnercza. Po uzyskaniu normalizacji ciśnienia tętniczego operacyjnie usunięto lewe nadnercze, uzyskując normalizację funkcji nadnerczy, ciśnienia tętniczego, cech cushingoidalnych oraz szybkości wzrastania. Za pomocą obrazu histologicznego potwierdzono rozpoznanie pierwotnej pigmentowej choroby guzkowej nadnerczy (PPNAD, *primary pigmented nodular adrenocortical disease*). W przebiegu infekcji wystąpił przełom nadnerczowy związany z brakiem rezerwy nadnerczowej. Zastosowano leczenie hydrokortyzonem (HC, *hydrocortisone*), z następującą jego suplementacją.

Słowa kluczowe: zespół Cushinga, PPNAD, adrenalectomia

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 5, nr 1, s. 45–51

ABSTRACT

Endogenous hypercortisolemia is uncommon in childhood and in some instances may have a cyclic pattern. We report a 7-year old girl with a two-year history of decelerated growth rate and Cushing obesity, and upon admission presenting with fixed hypertension, 2nd degree breast according to Tanner. Hypercortisolemia showed a cyclic character for two months of diagnostic management: her diurnal cortisol excretion was elevated on four occasions, no evening decreasing of serum cortisol with elevated urinary cortisol and androgen metabolite excretions in GCMS was noted, and on two examinations her serum cortisol level and diurnal cortisol excretion was normal. In accordance with the above findings, her cyclic inhibited baseline ACTH level, as well as an inhibited level of ACTH after CRH stimulation pointed to primary adrenal hypercortisolemia. Dexamethasone (DXM) tests resulted in no

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Kumorowicz-Kopiec

Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży

Katedry Pediatrii, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków

tel./faks: (012) 658 10 05

e-mail: mkumorowicz@kki.pl

Copyright © 2008 Via Medica

Nadesłano: 30.01.2008 Przyjęto do druku: 31.01.2008

inhibition of serum cortisol, while diurnal cortisol excretion after 6 days of DXM administration was unexpectedly inhibited. In ultrasound, CT and MRI, the adrenal glands were normal. ^{131}J labeled cholesterol scintiscan showed a weak but slightly more expressed contrast uptake in the left adrenal gland. After hypotensive pretreatment, left adrenalectomy was performed and resulted in normalization of corticoadrenal function, blood pressure, Cushing phenotype and growth rate. Histopathology showed primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD). In the course of infection, corticoadrenal function showed absence of adrenal reserve and adrenal crisis. HC therapy, followed by HC supplementation was introduced.

Key words: Cushing syndrome, PPNAD, adrenalectomia

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 5, nr 1, s. 45–51

Wstęp

U osób dorosłych oraz u dzieci powyżej 7. roku życia za większość przypadków endogennego zespołu Cushinga odpowiada ACTH-zależna, wtórna nadczynność nadnerczy. Znacznie rzadziej jest on wynikiem ACTH-niezależnej, pierwotnej nadczynności nadnerczy z nadmiernym autonomicznym wydzielaniem kortyzolu przez jedno lub oba nadnercza. Do przyczyn jednostronnego zajęcia nadnerczy należy rak lub gruczolak kory. Znacznie rzadziej dochodzi do obustronnego zajęcia nadnerczy (ok. 1% przypadków zespołu Cushinga), która jest wywołana przez pierwotną pigmentową chorobę guzkową nadnerczy (PPNAD, *primary pigmented nodular adrenocortical disease*) lub ACTH-niezależny makroguzkowy przerost nadnerczy (AIMAH, *ACTH-independent macronodular adrenal hiperplasia*), a także wyjątkowo przez gruczolaki lub raki nadnerczy [1-3].

Schorzenie to po raz pierwszy opisał Chute i wsp. w 1949 roku. Pierwotna pigmentowa choroba guzkowa nadnerczy jest łagodną histologicznie formą obustronnego przerostu nadnerczy, która powoduje zespół Cushinga o przebiegu jawnym lub subklinicznym, stałym lub cyklicznym. Najczęściej dotyczy dzieci i młodych dorosłych, głównie płci żeńskiej. Może występować w formie izolowanej lub jako główna składowa kompleksu Carneya (neoplazji wielogruzołowej) wraz ze śluzakiem serca i skóry, pigmentacją śluzówek i skóry, włókniako-gruczolakami gruczolów piersiowych, guzami jąder lub jajników, guzami tarczycy oraz gruczolakami przysadki [4]. Obie postaci mogą mieć charakter sporadyczny lub rodzinny, przekazywany autosomalnie dominująco, spowodowany inaktywującą mutacją genu PRKAR1A (chromosom 17q22-24) kodującego podjednostkę regulacyjną $1-\alpha$ kinazy A odpowiedzialnej za przekaz sygnału cyklicznego AMP lub 3'5'-cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) w receptorach [5-8]

lub mutacji nieznanymi jeszcze genów zlokalizowanych prawdopodobnie na chromosomie 2p16 [9, 10].

W ostatnich latach u pacjentów ze sporadyczną izolowaną postacią PPNAD bez stwierdzonej mutacji genu PRKAR1A, która odpowiada za około 80% przypadków PPNAD [11], określono kolejną inaktywującą mutację genu PDE11A4 zlokalizowanego na chromosomie 2q31-2q35 [12].

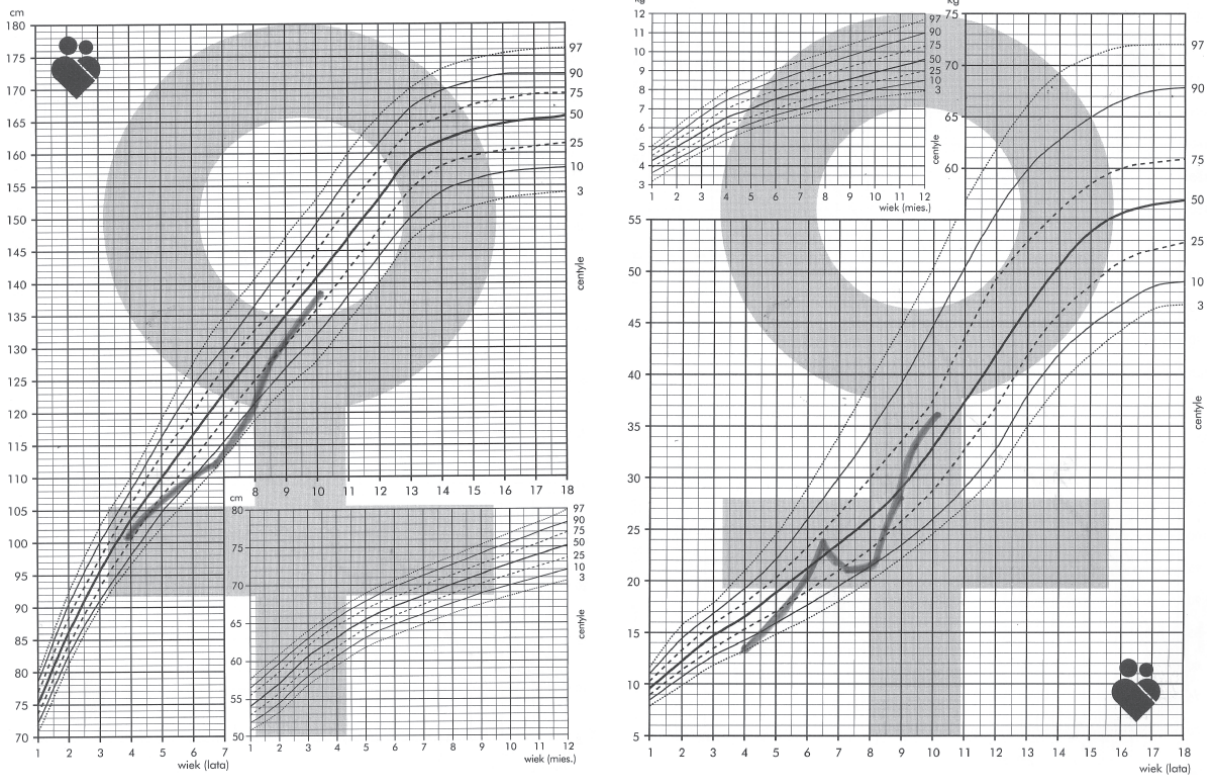
Różnorodność postaci klinicznych oraz zwykle prawidłowy w badaniach obrazowych wygląd nadnerczy w PPNAD mogą być przyczyną trudności diagnostycznych.

Opis przypadku

Dziewczynka w wieku 6 lat i 8 miesięcy została przyjęta w celu diagnostyki zespołu Cushinga, z zahamowaniem wzrastania (z 25 do 3 centyla) w okresie 2 lat przed przyjęciem do kliniki, z otyłością (23%) — rycina 1, z cushingoidalnym rozkładem tkanki tłuszczowej, dyskretnymi cechami hirsutyizmu bez powiększenia łechtaczki, nadciśnieniem tętniczym krwi (maks. 120/80 mm Hg), pokwitaniem Th 2, P 1 według skali Tannera, Ax (–), wiekiem kostnym 6 lat. Dziewczynka urodziła się z C 1, P 1, SN, OC, urodzeniowa mc. 3200 g, długość 56 cm, w skali Apgar 10 pkt w 1'. Wywiad rodzinny nieobciążający, matka i ojciec byli zdrowi.

Jak przedstawiono w tabeli 1, w okresie 8-tygodniowej obserwacji 4-krotnie stwierdzono podwyższone dobowe wydzielanie wolnego kortyzolu w moczu zgodnie z podwyższonym wydzielaniem kortyzolu (oraz metabolitów androgenów) w badaniu profilu steroidowego w spektrometrii masowej metodą chromatografii gazowej (GCMS, *gas chromatography-mass spectrometry*), natomiast 2-krotnie dobowe wydzielanie wolnego kortyzolu w moczu było prawidłowe. Stężenie kortyzolu w surowicy o godzinie 8.00 było prawidłowe w każdym z oznaczeń, jednak nie wystąpiło obniżenie jego stężenia w godzinach wieczornych (tab. 1). Obniżone lub zahamowane stężenie (ACTH, *adrenocorticotrophic-releasing hormone*) w powtarzanych oznaczeniach podstawowych oraz po stymulacji CRH w okresach nadmiernej czynności nadnerczy wskazało na autonomiczne nadmierne wydzielanie kortyzolu przez nadnercza. Na ACTH-niezależną autonomię nadnerczy wskazywały ponadto brak wzrostu stężenia kortyzolu w surowicy w krótkim i długim teście z deksametazonem (DXM) (152 ng/ml przed DXM, 153 ng/ml po 1 mg, 128 ng/ml po 8 mg DXM) oraz zahamowanie wydzielania kortyzolu w moczu dobowym po zastosowaniu wysokiej dawki DXM (od 183 $\mu\text{g}/650$ ml do 20 $\mu\text{g}/700$ ml).

W badaniu ultrasonograficznym, tomografii komputerowej oraz w rezonansie magnetycznym (ryc. 2) nie



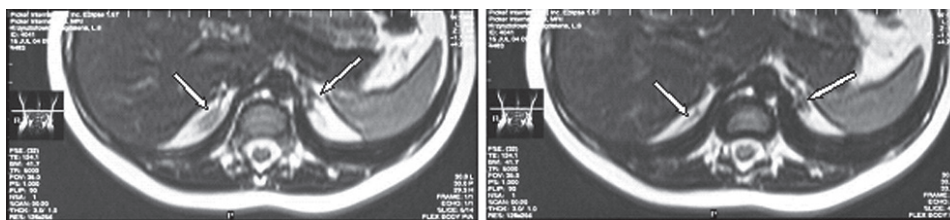
Rycina 1. Wzrost i masa u opisywanej pacjentki między 4. a 10. rokiem życia

Tabela 1. Stężenie kortyzolu w surowicy oraz dobowe wydzielanie kortyzolu w moczu w okresie 8-tygodniowej diagnostyki

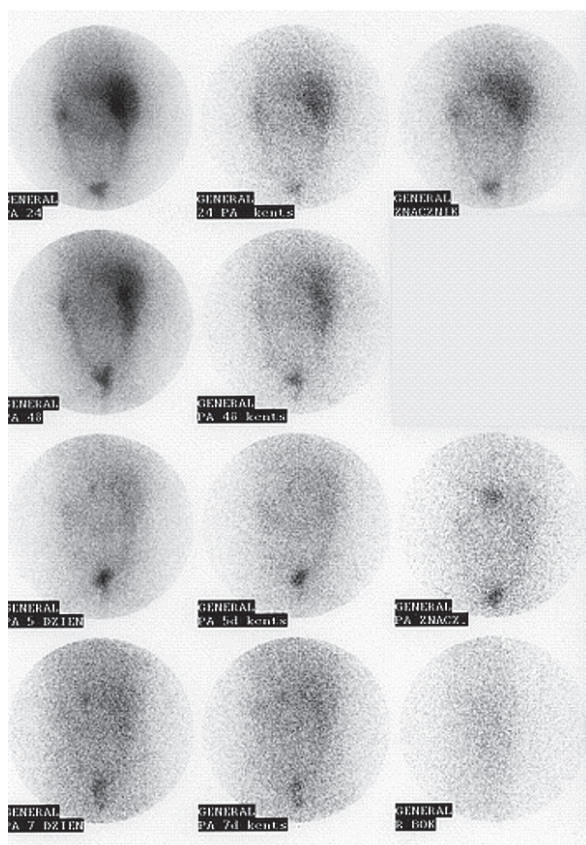
Tydzień diagnostyki	Dobowe wydzielanie kortyzolu w moczu [N: 2–50 $\mu\text{g/ml}$]	Stężenie kortyzolu w surowicy g. 8.00 [N: 50–230 ng/ml] g. 20.00 [N < 50% stęż. 8.00]	Stężenie ACTH w surowicy [N: g. 8.00 10–60 pg/ml, g. 20.00 5–40 pg/ml]
1	37/1100	g. 8.00 — 150, g. 20.00 — 153	
2	158,2/130	g. 8.00 — 173	
3	183,9/750	g. 8.00 — 156, g. 20.00 — 152	g. 12.00 < 5,0, g. 16.00 < 5,0, g. 20.00 < 5,0, g. 24.00 < 5,0, g. 4.00 < 5,0, g. 8.00 — 14,1
4	201,8/650		
5	72,4/800		
5	20/600	g. 8.00 — 145, g. 20.00 — 128	
8			test z CRH –5' –1' 0' 15' 30' 45' 60' < 1,2 w każdym z oznaczeń

wykazano jednak morfologicznych zmian nadnerczy, a scyntygrafia przy użyciu ^{131}J (ryc. 3) sugerowała jedynie nieco zwiększony wychwyty znacznika w zakresie lewego nadnercza. Ocena układu krążenia metodą automatycznego monitorowania ciśnienia tętniczego wykaza-

ła podwyższone wartości średniego ciśnienia tętniczego — 89 mm Hg (N < 84) oraz cechy przerostu lewej komory serca w EKG. Na podstawie badania ultrasonograficznego serca oraz tarczycy i rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) przysadki, tomografii komputerowej miednicy małej wykluczo-



Rycina 2. Prawidłowy morfologicznie obraz nadnerczy w badaniu MRI



Rycina 3. Scyntygrafia przy użyciu 6 β -jodometylnorcholesterolu znakowanego ^{131}J — nieznacznie zwiększony wychwyt znacznika w zakresie lewego nadnercza

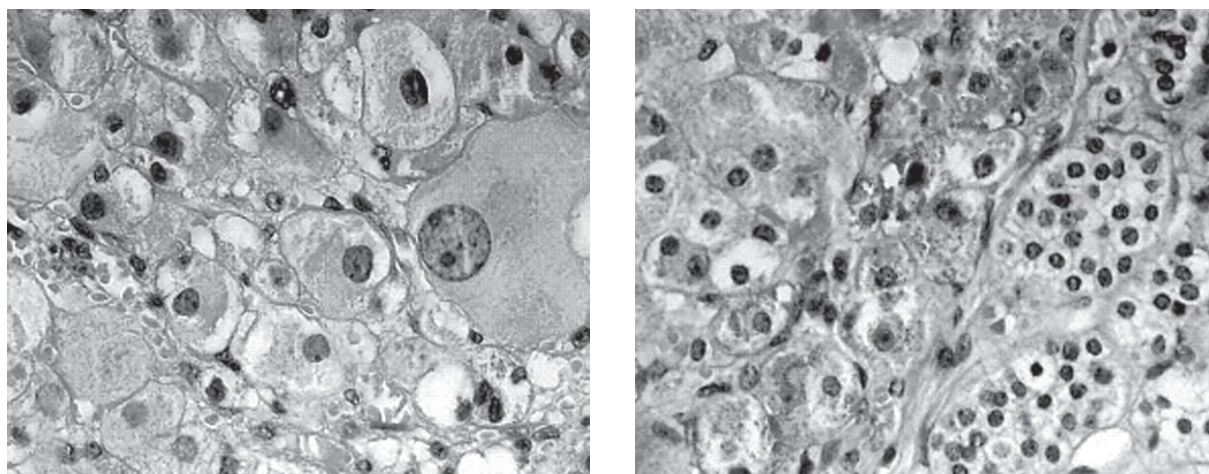
no inne potencjalne komponenty kompleksu Carneya, takie jak: śluzaki serca, guz jajników, guz tarczycy oraz gruczolak przysadki. Dane te pozwoliły na wstępne rozpoznanie PPNAD. Poza nieznacznie podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego — 5,4 mmol/l (N: 3,2–5,22) oraz cholesterolu frakcji LDL — 3,46 mmol/l (N: 1,65–3,41) pozostałe oznaczenia (morfologia krwi, stężenie Na, K, Ca, kreatyniny, mocznika, glukozy, aktywność reninowa osocza oraz stężenie aldosteronu) były prawidłowe.

Po 3-miesięcznym zastosowaniu enalaprilu maleate (5 mg dziennie *p.o.*) i uzyskaniu normalizacji ciśnienia tętniczego (110/60 mm Hg) operacyjnie usu-

nięto lewe nadnercze. Na podstawie obrazu histologicznego potwierdzono rozpoznanie PPNAD (ryc. 4). Po lewostronnej adrenalectomii dziewczynka nie wymagała substytucji *Hydrocortisonum*, jednak po 3 tygodniach od zabiegu wystąpiły objawy przełomu nadnerczowego w przebiegu infekcji wirusowej, czyli bóle brzucha, wymioty, odwodnienie, hipotonia (RR 80/40 mm Hg), stężenie ACTH było podwyższone (73,7 pg/ml, N < 46). W wyniku nawadniania oraz zastosowania *Hydrocortisonum haemisuccinatum* dożylnie w dawce 100 mg/m² stan kliniczny oraz parametry kortyzolemii uległy normalizacji. Następnie stosowano suplementację *Hydrocortisonum* początkowo w dawce 14 mg/m², a następnie, w okresie 3 lat, w stopniowo zmniejszającej się dawce od 12,1 do 8 mg/m². W okresie 1,5 roku po adrenalectomii obserwowano przyspieszenie szybkości wzrastania z 3. do 25. centyla, przez kolejne 1,5 roku dziewczynka wzrastała harmonijnie wzdłuż 25 centyla. Obecnie nadmiar masy ciała w stosunku do wzrostu zmniejszył się do 16% (ryc. 2); wiek kostny wynosi 10 lat. Ciśnienie tętnicze krwi uległo normalizacji (RR 100/60 mm Hg), stężenie kortyzolu w surowicy było prawidłowe (112,3 ng/ml, N: 50–230) przy niskich stężeniach ACTH: 1,9 pg/ml, N: 10–60. Morfologia prawego nadnercza w ocenie MRI nie uległa zmianie.

Dyskusja

Pierwotna pigmentowa choroba guzkowa nadnerczy jest przykładem ACTH-niezależnej pierwotnej nadczynności nadnerczy. Z uwagi jednak na różnorodność postaci klinicznych oraz zwykle prawidłowy obraz nadnerczy w badaniach obrazowych istnieją trudności w rozpoznaniu tej choroby. W prezentowanym przypadku kierunkowym objawem rozpoznawczym było zahamowanie wzrastania, przy równoczesnym nadmiernym przyroście masy ciała w okresie 2 lat przed przyjęciem do kliniki (ryc. 1, 5). Ze względu na jedynie okresowy wzrost wydzielania kortyzolu w moczu dobowym dopiero w powtarzanych oznaczeniach potwierdzono jego nadmiar, o charakterze cyklicznym, produkcję przez nadner-



Rycina 4. Obraz histopatologiczny lewego nadnercza: guzki utworzone przez komórki o kwasochlonnej cytoplazmie, wypełnionej brązowym barwnikiem



Rycina 5. Zdjęcie pacjentki przed zachorowaniem na zespół Cushinga w wieku 4 lat oraz po zachorowaniu na ten zespół w wieku 6 lat

cza. Rozpoznanie zespołu Cushinga sugerował ponadto zaburzony rytm wydzielania kortyzolu z brakiem wieczornego spadku jego stężenia. Takiej wartości diagnostycznej nie miały poranne stężenia kortyzolu w surowicy.

W prezentowanym przypadku także uzyskany dodatni wynik testu hamowania DXM wskazywał na pierwotnie nadnerczową przyczynę hiperkortyzolemii. Ponadto nie był on typowy dla PPNAD, ponieważ tylko w pojedynczych przypadkach tej choroby obserwuje

się zahamowanie wydzielania wolnego kortyzolu w moczu [13, 14]. U większości chorych z PPNAD, w teście z dużą dawką deksametazonu zamiast typowego dla ACTH-niezależnej nadczynności nadnerczy braku hamowania wydzielania WK obserwuje się paradoksalny, ponad 50-procentowy wzrost jego wydzielania w moczu. Dotyczy to zarówno chorych z izolowaną, jak i z współistniejącą z kompleksem Carneya postacią PPNAD, a także chorych z mutacją PRKAR1A i bez niej [15].

Stwierdzenie w okresach hiperkortyzolemii supresji stężenia ACTH zarówno podstawowego, jak i po stymulacji CRH nie tylko potwierdzało nadmierną sekrecję kortyzolu, ale wskazywało na nadnercza jako źródło autonomicznego wydzielania kortyzolu. W opisanym przez autorów artykułu przypadku prawidłowy obraz nadnerczy w tomografii komputerowej i rezonansie magnetycznym wykluczał obecność guza, wskazując jednocześnie na PPNAD jako jedyną alternatywę. W przypadku PPNAD obraz nadnerczy jest zwykle prawidłowy, a tylko sporadycznie można wykazać niewielką hiperplazję nadnerczy i/lub obecność zmian guzkowych. Wielkość guzków zwykle nie przekracza średnicy 5 mm (u starszych pacjentów guzki mogą osiągać średnicę 1–2 cm). Badanie scyntygraficzne nadnerczy z użyciem 6 beta-jodometylnorcholesterolu znakowanego ¹³¹J, które ujawniło jednorodne wzmocnienie wychwytu znacznika z przewagą lewego nadnercza, mogło potwierdzać jedynie ich nadczynność i zgodnie z danymi z piśmiennictwa [16] nie wносило dodatkowych informacji pomocnych w ustaleniu zakresu operacji.

Na tej podstawie podjęto decyzję o adrenalectomii. W przypadku pacjentów z PPNAD podjęcie decyzji o zakresie leczenia operacyjnego jest jednak trudne. Większość autorów sugeruje obustronną adrenalectomię [17, 18], inni natomiast uważają, że w niektórych przypadkach PPNAD poprawę kliniczną i biochemiczną można uzyskać po wykonaniu jednostronnej adrenalectomii, a usunięcie drugiego nadnercza należy uzależnić od ewentualnego nawrotu hiperkortyzolemii [4, 19, 20]. Zgodnie z tą mniej radykalną sugestią oraz ze śródoperacyjną oceną stężenia kortyzolu w żyłach nadnerczowych, która wykazała wyższe jego stężenie po stronie lewej, wykonano lewostronną adrenalectomię. W badaniach makroskopowym i histologicznym potwierdzono rozpoznanie PPNAD. Zgodnie z opisami dostępnymi w piśmiennictwie [6, 7, 21],

makroskopowo wykazano obecność małych (do 5 mm średnicy), pigmentowanych guzków w obrębie atroficznej kory nadnerczy (zmiany guzkowe nadnercza lewego były wyraźniejsze niż nadnercza prawego). Obraz histologiczny wskazywał, iż guzki tworzą komórki o kwasochłonnej cytoplazmie, z których część wypełnia brązowy barwnik.

Po zabiegu uzyskano remisję objawów klinicznych oraz normalizację hiperkortyzolemii. Jednak w opisywanym przypadku wystąpił przełom nadnerczowy z powodu braku ACTH-zależnej rezerwy czynnościowej pozostałego nadnercza, spowodowanej atrofią kory nadnerczy otaczającej guzki. Te ostatnie, mając charakter autonomiczny, także nie podlegają regulacji ACTH. Wykazany w prezentowanym przypadku przełom nadnerczy o przedstawionej etiologii wskazuje na celowość jednoetapowego usunięcia obu nadnerczy w celu uniknięcia drugiej operacji. Takie postępowanie wymaga pełnej substytucji hormonalnej, której w opisanym przypadku nie udało się uniknąć po jednostronnej adrenalectomii. Z jednej strony zabezpieacza ona przed przełomem nadnerczowym, a z drugiej także przed nawrotem hiperkortyzolemii i zespołu Cushinga. Wyniki badań genetycznych nie mogą być w tym przypadku decydujące, ponieważ mutacje genu PRKAR1A stwierdza się u około 80% pacjentów z PPNAD i zespołem Carneya [3, 12], natomiast u pacjentów z izolowaną postacią PPNAD częstość mutacji genu PRKAR1A wynosi 65% [4, 12, 22]. Dodatkowo, w subpopulacji pacjentów z PPNAD, którzy nie ukończyli 5. roku życia, nie obserwuje się mutacji genu PRKAR1A [12, 23].

Obecnie rodzice pacjentki nie wyrażają zgody na usunięcie drugiego nadnercza, co dodatkowo podkreśla w tym przypadku przewagę jednoczasowej obustronnej adrenalectomii nad jednostronną adrenalectomią.

Piśmiennictwo

- Swain J.M., Grant C.S., Schlinkert R.T. i wsp.: Corticotropin-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia. A Clinicopathologic Correlation. *Arch. Surgery* 1998; 133 (5): 541–546.
- Nieman L.K.: Cushing's Syndrome in *Endocrinology* 4th ed. DeGroot L.J. & Jameson J.L. (red.). W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001; 2: 1681–1715.
- Storr H.L., Chan Li F., Grossman A.B., Savage M.O.: Paediatric Cushing's Syndrome: investigation and therapeutic epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends in Endocrinol. and Metab.* 2007; 18 (4): 167–175.
- Groussin L., Cazabat L., Rene-Corail F., Jullian E.: Adrenal Pathophysiology: Lessons from the Carney Complex. *Horm. Res.* 2005; 64: 132–139.
- Groussin L., Jullian E., Perlempoine K. i wsp.: Mutations of the PRKAR1A Gene in Cushing's Syndrome due to Sporadic Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (9): 4324–4329.
- Storr H.L., Mitchell H., Swords F.M.: Clinical features, diagnosis, treatment and molecular studies in paediatric Cushing's syndrome due to primary nodular adrenocortical hyperplasia. *Clin. Endocrinol.* 2004; 61: 553–559.
- Bourdeau I., Lacroix A., Schürch W., Caron P., Antakly T., Stratakis C.A.: Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease: Paradoxical Responses of Cortisol Secretion to Dexamethasone Occur in Vitro and Are Associated with Increased Expression of the Glucocorticoid Receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (8): 3931–3937.
- Groussin L., Jullian E., Perlempoine K. i wsp.: Mutations of the PRKAR1A Gene in Cushing's Syndrome due to Sporadic Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (9): 4324–4329.
- Bossis I., Stratakis C.A.: Minireview: PRKAR1A: Normal and Abnormal Functions. *Endocrinology* 2004; 145 (12): 5452–5458.

10. Kirschner L.S., Sandrini F., Monbo J.: Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the Carney complex. *Human Molecular Genetic* 2000; 9 (20): 3037–3046.
11. Groussin L., Jullian E., Perlempine K. i wsp.: Mutations of the PRKAR1A Gene in Cushing's Syndrome due to Sporadic Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (9): 4324–4329.
12. Cazabat L., Ragazzon B., Groussin L.: PRKAR1A mutations in primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Pituitary* 2006; 9: 211–219.
13. Böhm N., Lippman-Grob B., Petrykowski W.: Familial Cushing's syndrome due to pigmented multinodular adrenocortical dysplasia. *Acta Endocrinol.* 1983; 102: 428–435.
14. Kumorowicz-Kopiec M., Starzyk J., Doleżał-Oltarzewska K., Roztoczyńska D., Chrupek M., Drabik G.: Cyclic hypocortisolemia in a 7-year old girl. *Hormone Research (Abstracts). ESPE/LWPES 7th Joint Meeting Paediatric Endocrinology*, September 21–24, 2005, Lyon, France.
15. Stratakis C.A., Sarlis N., Kirschner L.S. i wsp.: Paradoxical Response to Dexamethasone in the Diagnosis of Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 585–591.
16. Kurtaran A., Traub T., Shapiro B.: Scintigraphic imaging of the adrenal glands. *Eur. J. Radiol.* 2002; 41: 123–130.
17. Bertherat J.: Carney complex. *Orphanet Journal of Rare Disease* 2006; 1 (21): 1–6.
18. Groussin L., Cazabat L., Rene-Corail F., Jullian E., Bertherat J.: Adrenal Pathophysiology: Lessons from the Carney Complex. *Horm. Res.* 2005; 64: 132–139.
19. Zhu Y., Wu Y.X., Rui W. i wsp.: Primary pigmented nodular adrenocortical disease: report of 5 cases. *Chin. Med. J.* 2006; 119 (9): 782–785.
20. Sarlis N.J., Chrousos G.P., Doppman J.L., Carney J.A., Stratakis C.A.: Primary pigmented nodular adrenocortical disease: reevaluation of a patient with Carney complex 27 years after unilateral adrenalectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1274–1278.
21. Stratakis C.A., Carney J.A., Kirschner L.S.: Synaptophysin Immunoreactivity in Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease: Neuroendocrine Properties of Tumors Associated with Carney-Complex. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84 (3): 1122–1128.
22. Groussin L., Horvat A., Jullian E. i wsp.: A PRKAR1A Mutation Associated with Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease in 12 Kindreds. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (5): 1943–1949.
23. Gunther D.F., Bourdeau I., Matyakhina L. i wsp.: Cyclical Cushing Syndrome Presenting in Infancy: An Early Form of Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease, or a New Entity? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (7): 3173–3182.