

저칼륨혈증 형태로 나타난 소세포 폐암에 의한 이소성 부신피질자극호르몬 증후군 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

양홍준 · 성혜정 · 김지은 · 이호진 · 박진민 · 박찬권 · 노은숙 · 조재형 · 고승현 · 송기호 · 안유배

A Case of Ectopic ACTH Syndrome Associated with Small Cell Lung Cancer Presented with Hypokalemia

Hong Jun Yang, Hea Jung Sung, Ji Eun Kim, Hyo Jin Lee, Jin Min Park, Chan Kwon Park,
Eun Suk Roh, Jae Hyung Cho, Seung Hyun Ko, Ki Ho Song, Yu Bai Ahn

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea

ABSTRACT

We report a case of a 73-year-old female patient who was diagnosed with ectopic ACTH syndrome caused by small cell lung cancer. We initially presumed that the patient was in a state of mineralocorticoid excess, because she had hypertension and hypokalemic alkalosis. This was however excluded because her plasma renin activity was not suppressed and her plasma aldosterone/plasma renin activity ratio was below 25. Moreover, her 24 hour urine free cortisol level was elevated and her serum cortisol levels after a low dose dexamethasone suppression test, were not suppressed. Furthermore, her basal plasma ACTH and serum cortisol levels increased and her serum cortisol level after a high dose dexamethasone suppression test was not suppressed. We performed studies to identify the source of ectopic ACTH syndrome and found a 3 cm-sized mass in the patient's right lower lobe of her lung, which was eventually diagnosed as small cell lung cancer following a bronchoscopic biopsy. In conclusion, Cushing's syndrome, and in particular ectopic ACTH syndrome, must be considered in the differential diagnosis of mineralocorticoid-induced hypertension. The excessive cortisol saturates the 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11β -HSD2) activity, which in turn, inactivates the conversion of cortisol to cortisone in the renal tubules. Moreover, excessive cortisol causes binding to the mineralocorticoid receptors, causing mineralocorticoid hypertension, characterized by severe hypercortisolism. (J Kor Endocrine Soc 22:359~364, 2007)

Key Words: Ectopic ACTH syndrome, hypokalemia, small cell lung cancer

서 론

고혈압과 함께 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리증을 나타내는 원인 질환은 원발성 알데스토론증이 많지만, 레닌과 알도스테론이 증가되지 않으면서도 이러한 상태를 일으킬 수 있는 질

환이 있으며 이에 대한 원인으로 Liddle 증후군, 불현성 염류 코르티코이드과잉(apparent mineralocorticoid excess), 감초 등의 약물사용, 쿠싱증후군 등을 고려하여야 한다[1]. 쿠싱 증후군에서도 코르티솔 농도가 매우 증가하게 되면 염류코르티코이드 과다 상태와 유사한 증상을 일으킬 수 있는데, 특히 이소성 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, 이하 ACTH) 증후군에서 발생 빈도가 높다.

이소성 ACTH 증후군은 뇌하수체 이외의 장소에서 분비되는 ACTH 또는 부신피질자극호르몬유리호르몬(corticotropin-

접수일자: 2007년 4월 6일

통과일자: 2007년 6월 24일

책임저자: 안유배, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

releasing hormone, 이하 CRH)에 의해 유발되는 ACTH 분비성 쿠싱증후군의 하나로서 1963년 Liddle 등[2]이 처음 명명한 이후로 많은 보고가 있어 왔으며, 국내에서는 변 등[3]이 간암에 동반한 이소성 ACTH 증후군을 처음 보고하였고, 소세포폐암에 의한 증례는 김 등[4]이 처음 보고하였다.

저자들은 고혈압과 함께 저칼륨혈증과 대사성 알칼리증을 보였던 환자의 원인 질환으로 소세포폐암에 의한 이소성 ACTH 증후군을 진단한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 여자, 73세

주 소: 전신 부종과 전신 무력감

현병력: 환자는 20년 전부터 퇴행성 관절염으로 간헐적으로 비스테로이드항염증제와 스테로이드를 복용하면서 지냈으며, 내원 20일 전부터 전신 부종 증상이 발생하여 인근 병원에 내원하여 고혈압으로 진단받고 약물 치료를 시작하였으나 지속적인 약물 치료에도 고혈압과 전신 부종 증상이 호전되지 않으면서 전신 무력감이 심해져 내원하였다.

과거력: 20년 전부터 퇴행성 관절염으로 간헐적인 약물 치료받은 이외에 특이사항 없음

가족력: 특이사항 없음

진찰 소견: 내원 당시 혈압 180/110 mmHg, 맥박 76회/분, 호흡 16회/분, 체온 36.2℃였으며 의식은 명료하였다. 만성 병색을 보였으며 20일 동안 5 kg의 체중증가가 있었고, 안면 부종 및 양쪽 하지의 함소성 부종을 포함한 전신 부종 소견을 보였다. 구순 점막에 색소침착이 관찰되었으나, 월상안, 물소혹변형, 경부 림프절 비대는 발견되지 않았다. 흉부 청진에서 특이 사항 없었으며 복부 진찰에서 촉진되는 종괴나 피부의 좌상(bruise) 및 선조 변화는 없었다.

검사실 소견: 내원 당시 말초혈액 검사에서 백혈구 13,940/mm³, 혈색소 14.7 g/dL, 혈소판 163,000/mm³였다. 혈청생

화학검사서 총단백 5.2 g/dL, 알부민 3.1 g/dL, AST 33 IU/L, ALT 62 IU/L, 젖산탈수소효소 777 IU/L, 혈액요소질소 18.8 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 나트륨 146 mEq/L, 칼륨 1.7 mEq/L, 염소 91.8 mEq/L였으며, 당뇨병에 대한 병력은 없었으나 공복혈당 129 mg/dL, 식후 2시간 혈당 278 mg/dL였으며 당화혈색소는 5.5%이었다. 요생화학검사서 요중 칼륨 배설량 42.8 mEq/L, transtubular potassium gradient (TTKG) 17.11이었으며, 동맥혈가스분석 결과는 pH 7.550, P_{CO2} 46.3 mmHg, P_{O2} 79.9 mmHg, HCO₃ 39.9 mEq/L, SpO₂ 97.2%로 대사성 알칼리증이었다.

내분비 검사: 먼저 원발성 알도스테론증을 감별하기 위하여 혈장 레닌 활성도(PRA)와 혈장 알도스테론 농도(PAC)를 측정하였으며, 검사결과 PRA는 억제되지 않았고 PAC/PRA 비 결과도 25 미만이었어서 원발성 알도스테론증은 아닌 것으로 판단되었다(Table 1). 가족력이나 약물 복용에 있어서 특이 사항이 없었으므로 쿠싱증후군에 대한 선별 검사를 시행하였으며, 24시간 소변 유리 코르티솔은 3,040 µg으로

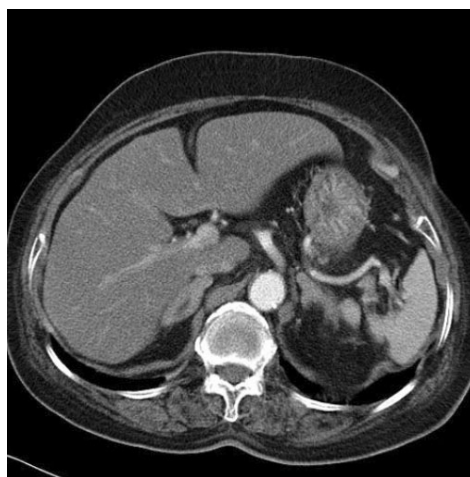


Fig. 1. Adrenal CT scan shows bilateral hyperplasia of adrenal glands.

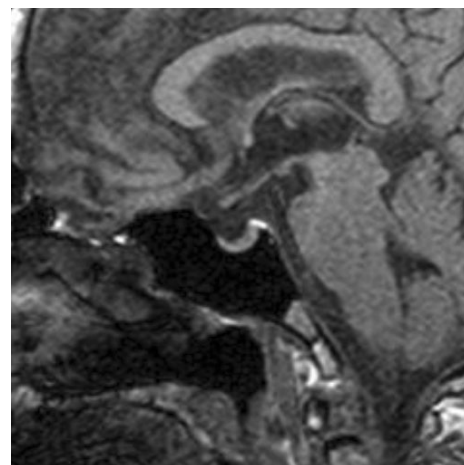


Fig. 2. Pituitary MRI shows no definite abnormalities.

Table 1. Result of PAC/PRA ratio

	Basal	2 hours (stimulated)
PRA (ng/mL/hr)	1.8	6.2
Aldosterone (ng/dL)	9.6	24.2
PAC / PRA ratio	5.19	3.90

* PAC, plasma aldosterone concentration; PRA, plasma renin activity.

Table 2. Result of dexamethasone suppression test

	Basal (8 AM)	Low dose	High dose
Plasma ACTH (pg/mL)	350	460	470
Serum Cortisol (µg/dL)	> 50	> 50	> 50
24 hour urine free cortisol (µg/day)	3,040	3,700	3,625

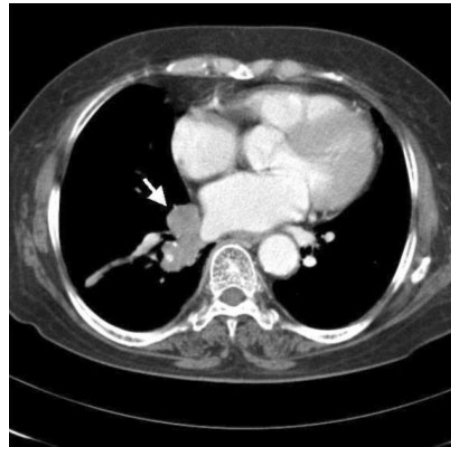
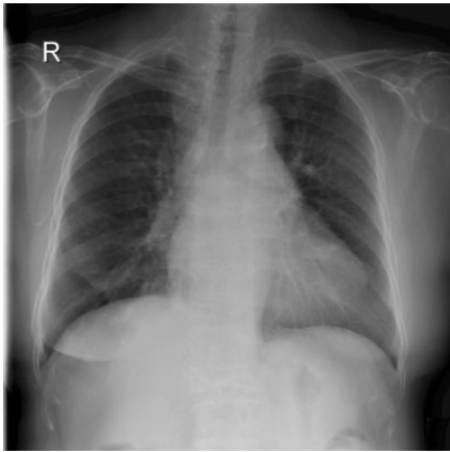


Fig. 3. Chest PA shows no definite abnormalities, but chest CT scan shows 3 cm sized mass (arrow) in the right lower lobe.

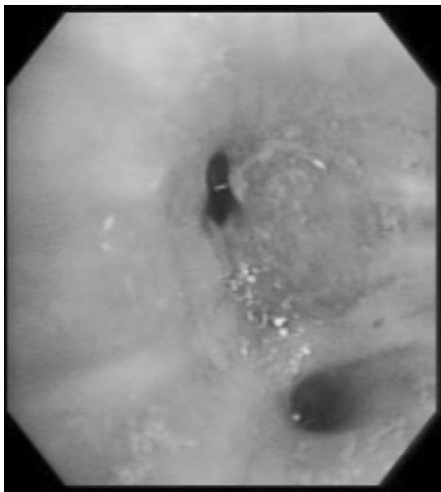


Fig. 4. Bronchoscopy shows endobronchial mass in the basal segment of right lower lobe.

증가되어 있었으며 저용량 텍사메타손 억제검사에서 억제되지 않아서 쿠싱증후군을 확인할 수 있었다(Table 2). 오전 8시에 측정한 기저 혈장 ACTH와 코르티솔이 359 pg/mL과 50 µg/dL 이상으로 증가되어 있었으며, 고용량 텍사메타손 억제검사에서 모두 억제되지 않아서 이소성 ACTH 증후군의 가능성이 높을 것으로 생각되었다(Table 2).

방사선 검사 소견: 부신 전산화 단층촬영에서 양측 부신에 과증식 소견이 발견되었으나 부신 종양의 소견은 관찰되지 않았으며(Fig. 1), 뇌하수체 자기공명영상 검사에서도 특이 소견은 발견되지 않았다(Fig. 2). 단순 흉부촬영에서 특이 소견 없었으나 부신 전산화 단층 촬영에서 우연히 우폐 하엽에 종양성 결절과 결절에 의한 무기폐 소견이 발견되었으며, 흉부 전산화 단층촬영 결과 우폐 하엽에 약 3 cm 크기의 종양과 함께 우측 폐문하 및 우측 기관분기부 아래 림프절 종대 소견이 발견되었다(Fig. 3).

기관지 내시경 소견: 우폐 하엽에 있는 기관지 안에 돌출

되어 있는 종양이 발견되었으며(Fig. 4) 조직검사를 시행하였다.

조직학 소견: 광학현미경 소견에서 분화도가 좋지 않은 소세포암에 합당한 소견이었다(Fig. 5A). 면역화학염색에서 neuron specific enolase (NSE)에 음성 반응을 보였고(Fig. 5B), synaptophysin (Fig. 5C), chromogranin (Fig. 5D), CD56 (Fig. 5E)에 양성 반응을 보였다. 그러나 ACTH에 대한 면역염색은 음성 반응을 보였다(Fig. 5F).

치료 및 경과: 환자는 종양내과로 전과되어 칼륨 보충과 spironolactone을 사용하면서 저칼륨혈증 교정을 시작하였으며, 소세포폐암에 대해서 방사선 치료를 시작하였다. 방사선 치료가 끝난 후 환자의 전신 상태를 고려하여 경구 etoposide 항암 치료를 시작하였으나 항암 치료 7일째 백혈구 감소증 소견과 함께 우폐 하엽에 폐렴 소견이 관찰되었으며, 항생제 치료와 과립구 집락 촉진인자(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 치료를 시행하였으나 항암 치료 10일째 사망하였다.

고 찰

쿠싱증후군은 병적으로 코르티솔 과다 상태가 지속되는 것으로, 부신종양에 의한 코르티솔 과다분비가 원인이 되는 경우는 15% 정도이며 ACTH 과다 분비에 의한 코르티솔 증가가 85% 정도이다. ACTH가 과다하게 분비되는 부위는 주로 뇌하수체로서 쿠싱증후군 원인의 70% 정도이며, 종양에서 이소성으로 ACTH가 과다 분비되는 이소성 ACTH 증후군은 쿠싱증후군 원인의 15% 정도이다[5]. 기타 원인으로 이소성으로 CRH가 과다 분비되어 ACTH가 증가되는 경우도 있으나 매우 드물며 임상적으로 이소성 ACTH 증후군과 구별이 어렵다[6]. 이소성 ACTH 증후군의 원인은 소세포폐암이 45% 정도로 가장 많으며 갑상선 유암종 15%, 기관지 유암종 10%, 췌장암 10%, 기타 유암종 5%, 갈색세포종

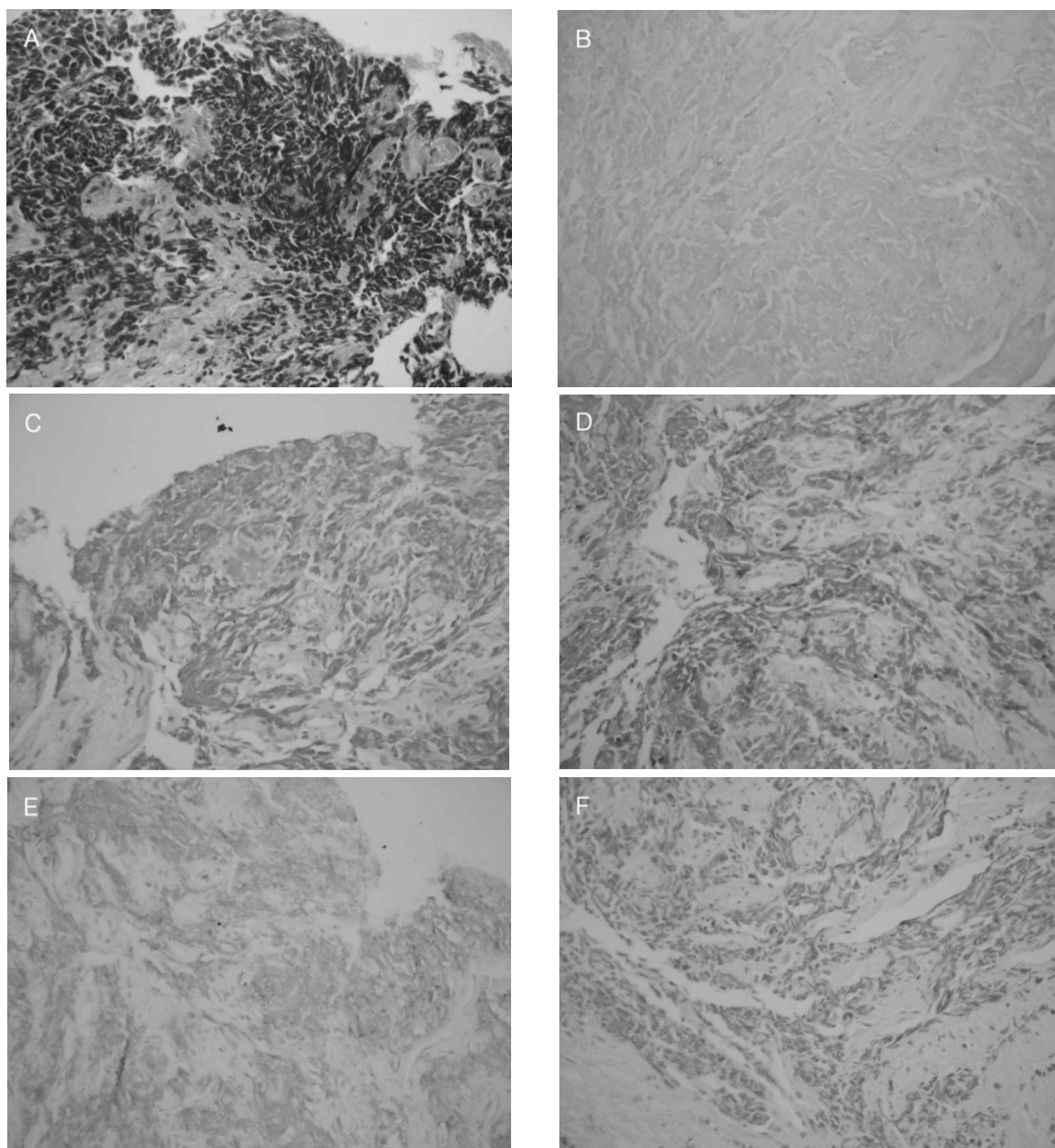


Fig. 5. Histological features of bronchial mass. Hematoxylin-Eosin stained section shows poorly differentiated small cell carcinoma (A: $\times 400$). The tumor cells are negative for NSE (B: $\times 400$) and positive for synaptophysin (C: $\times 400$), chromogranin (D: $\times 400$) and CD56 (E: $\times 400$) by immunohistochemical staining. The tumor cells are negative for ACTH (F: $\times 400$).

2%, 난소암 1% 빈도로 발생하는데, 쿠싱증후군은 여성이 남성에 비하여 8배 호발하지만 이소성 ACTH 증후군은 남성에서 더 호발한다[7]. 이소성 ACTH 증후군의 증상은 다양하게 나타나며, 증상이 갑자기 시작되면서 급격하게 진행되는 경우가 많다. 원인 종양에서 나타날 수 있는 식욕저하, 체중감소, 빈혈 증상이 동반되는 경우가 많으며, 근무력감, 고혈압, 골밀도저하, 저칼륨혈증, 정신상태 변화, 당뇨병 등이 흔한 반면에 몸통비만증, 부종, 과다색소침착 등의 전형적인 쿠싱증후군의 증상은 드문 편이다[8].

저칼륨혈증이 있는 경우에 소변 칼륨 배설량이 증가되어

있는 원인과 감소되어 있는 원인을 감별해야 하며 TTKG를 측정하는 것이 도움이 된다. TTKG가 4 이상으로 증가되어 있으면 원위세관에서 비정상적으로 칼륨 배설이 증가되어 있는 것을 의미하는데, 이러한 원인은 염류코르티코이드 과잉(mineralocorticoid excess), Liddle 증후군, Bartter 증후군 등이 있으며, 이 중에서 고혈압을 동반하는 경우는 염류코르티코이드 과잉과 Liddle 증후군 등이 있다[9]. 알도스테론증에 대한 감별 진단을 위해서는 혈장 레닌 활성도와 혈장 알도스테론 농도를 측정하게 되며, PAC/PRA 비를 측정하여 25 미만이면 원발성 알도스테론증이 아닌 것을 확인할 수

있다. 알도스테론증이 아닌 것으로 확인이 되면 염류코르티코이드 과다상태와 유사한 상태를 일으킬 수 있는 다른 원인을 찾아야 하며, 본 증례와 같이 유전질환에 대한 가족력과 감초 등과 같은 약물 복용력이 없는 경우에는 이소성 ACTH 증후군을 포함한 쿠싱증후군을 감별해야 한다.

이소성 ACTH 증후군과 다른 원인의 쿠싱 증후군의 고혈압 발생 빈도가 비슷한데 비하여, 저칼륨혈증은 이소성 ACTH 증후군에서 더 호발하는 것으로 알려져 있다. 고혈압은 이소성 ACTH 증후군의 95%와 쿠싱증후군의 80%에서 동반되는 반면에, 저칼륨혈증은 이소성 ACTH 증후군의 95~100%에서 발견되지만 다른 원인의 쿠싱증후군에서는 10% 미만으로 드물다[10]. 이소성 ACTH 증후군에서 저칼륨혈증이 발생하는 원인은 과도한 코르티솔 분비에 의해서 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11β -HSD2)가 포화상태로 되어 코르티솔이 염류코르티코이드처럼 작용하는 염류코르티코이드 과다상태와 유사한 상태가 되기 때문인 것으로 알려져 있다. 체외에서 염류코르티코이드 수용체는 코르티솔과 알도스테론에 동일한 결합력을 가지고 있지만 생체 내에서는 알도스테론만이 수용체에 결합하게 되는데, 이러한 이유는 1988년에 Edwards 등[11]과 Funder 등[12]이 11β -HSD2의 기능을 밝혀냄으로써 알려지게 되었다. 즉, 코르티솔은 신장에서 11β -HSD2에 의해서 코르티손으로 비활성화되면서 염류코르티코이드 수용체에 결합하지 못하는 반면에 알도스테론은 11β -HSD2에 의해 영향을 받지 않으므로 혈액 코르티솔 농도가 알도스테론에 비해서 더 높음에도 알도스테론만 선택적으로 결합하게 된다. 11β -HSD2는 ACTH에 의해서 직접적으로 영향을 받지 않고 ACTH에 의해서 분비된 코르티솔이 증가하면서 포화상태로 되는데, 코르티솔의 농도가 매우 증가되는 경우에는 원위세관에 있는 11β -HSD2가 모두 포화상태로 되면서 코르티손으로 비활성화되지 않은 코르티솔이 염류코르티코이드 수용체에 결합할 수 있게 되고, 이로 인하여 염류코르티코이드 과잉과 유사한 상태가 되는 것이다[10]. 특히 쿠싱증후군에서도 코르티솔 농도가 과도하게 증가되는 이소성 ACTH 증후군에서 11β -HSD2가 포화상태로 되는 경우가 많으며, 이 때문에 다른 쿠싱증후군에 비해서 이소성 ACTH 증후군에서 저칼륨혈증의 발생빈도가 높은 것이다.

쿠싱증후군으로 확인이 되면 ACTH 의존성 여부를 구별하기 위하여 혈장 ACTH 농도를 측정하게 되는데, 일반적으로 이소성 ACTH 증후군에서 혈장 ACTH 농도는 20 pg/mL 이상 증가되지만 혈장 ACTH 농도가 5~20 pg/mL 정도로 확실하게 증가되어 있지 않은 경우에는 추가적으로 CRH 자극 검사가 필요하다. ACTH 의존성 쿠싱증후군으로 확인이 되면 뇌하수체 종양과 이소성 ACTH 분비 종양을 감별하기 위해서 고용량 텍사메타손 억제검사, CRH 자극검사, 뇌하수체 자기공명영상 검사, 하추체정맥동채혈검사

(IPSS) 등의 검사를 시행하게 되며, 이소성 ACTH 증후군으로 확인되면 원인 종양을 발견하기 위하여 전산화단층촬영과 자기공명영상 검사를 시행하게 되는데 종양 발생이 많은 부위인 경부, 흉부, 복부를 일차적으로 검사하며 위양성을 줄이기 위해서 octreotide 스캔을 시행하는 것이 도움이 된다[7]. 그러나 모든 검사를 시행하여도 원인 종양이 발견되지 않을 수 있는데, 최근 보고에서 잠재성으로 발견되지 않는 ACTH 분비 종양이 20% 정도라고 하며 이런 경우에는 지속적인 추적 관찰이 필요하다[13].

원인 종양이 발견되면 조직검사를 시행하여 ACTH에 대한 면역화학염색이 양성인 경우 종양에서 이소성으로 ACTH를 분비하는 것을 확인할 수 있으나, 본 증례에서 ACTH 면역염색 결과는 음성이었다. 이러한 경우에는 드물지만 종양에서 이소성으로 CRH를 분비하는 경우를 고려해야 하며, 종양에서 CRH가 분비되면서 이차적으로 뇌하수체에서 ACTH가 과도하게 분비되는 이소성 CRH 증후군과 종양에서 CRH와 ACTH가 함께 분비되는 이소성 CRH/ACTH 증후군 두 가지를 감별해야 한다. 이소성 CRH 증후군은 혈중 CRH 농도가 증가하면서 뇌하수체의 과증식 소견이 관찰되는 경우가 많으며, 뇌하수체의 과증식 소견이 없는 경우에는 종양에서 CRH와 ACTH를 함께 분비하는 이소성 CRH/ACTH 증후군에 대해서도 고려해야 한다[14]. 따라서, 본 증례에서 ACTH에 대한 면역염색이 음성이었지만 뇌하수체 과증식 소견이 관찰되지 않았으므로 이소성 CRH 증후군에 대한 가능성은 높지 않으며, 국내에서 CRH 면역염색을 시행하는 것이 어려워 시행하지는 못하였으나 ACTH에 대한 염색이 음성이었으므로 이소성 CRH/ACTH 증후군에 대한 가능성도 높지 않을 것으로 생각된다. 물론 하추체정맥동채혈검사와 혈장 CRH를 검사하였다면 보다 확실하게 진단할 수 있었겠지만, 환자가 항암치료를 위해 전과되면서 검사에 제한이 있어서 실제로 시행하지는 못하였다.

증례는 여러 가지 검사결과를 종합해보면 이소성 ACTH 증후군으로 진단할 수 있으며, ACTH에 대한 면역염색이 음성이었던 것은 종양의 특성에 의한 것으로 추정할 수 있다. 실제로 여러 문헌 보고에 의하면 쿠싱증후군으로 진단된 환자에서 ACTH 면역염색이 음성인 경우가 있는데, 종양세포에서 호르몬 분비가 매우 빠르면 세포 내에 남아 있는 호르몬의 양이 매우 적어서 면역화학염색에서는 관찰되지 않을 수 있으며 이러한 경우에 전자현미경으로 종양 세포를 관찰하면 호르몬을 생산하는 세포가 반점 형태를 보이면서 분비파를 가지고 있는 것이 관찰된다고 한다[15]. 따라서 ACTH에 대한 면역염색이 음성인 것만으로 종양에서 ACTH 생합성이 되지 않는다고 단정할 수는 없으며, 이러한 현상은 소세포폐암과 같이 악성도가 높은 종양에서 많이 발견된다고 한다. 그러므로 본 증례와 같이 ACTH 면역염색이 음성인 경우에 선택적으로 혈장 CRH 측정과 함께 CRH에 대한 면역염색

을 시행하는 것이 바람직할 것이다.

이소성 ACTH 증후군의 근본적인 치료 방법은 원인 종양을 수술적으로 절제하는 것이지만, 병기가 진행하여 수술이 불가능하거나 원인 종양이 발견되지 않은 경우에는 증상 조절을 위해서 ketoconazole, metyrapone, aminoglutethimide, mitotane 등으로 약물 요법을 시행할 수 있으며, 약물 요법에 반응이 없는 경우에는 양측 부신절제술이 도움이 될 수 있다[5]. 본 증례의 환자는 원인 종양이 소세포폐암으로서 수술적 절제가 불가능하여 항암치료를 시행하였으나 감염에 의한 합병증으로 사망하였는데, 코르티솔 농도가 계속해서 증가되어 있는 경우에는 세균감염이나 기회감염의 위험도가 증가하므로[16] 원인 종양에 대한 치료와 함께 코르티솔 증가에 대해서 적극적인 조절이 필요했을 것으로 생각된다. 이소성 ACTH 증후군의 예후는 원인 종양에 따라 결정되며, 증례와 같이 소세포폐암 원인인 경우에는 예후가 나쁘며 유암종 원인인 경우에는 예후가 비교적 양호하다[8].

요 약

이소성 ACTH 증후군은 원인 종양이 빠르게 진행되는 경우가 많아서 다른 쿠싱증후군과는 다르게 복부비만, 선상 선조 등의 특징적인 증상은 드물고, 원발성 알데스테론증과 같이 저칼륨혈증을 동반한 대사성 알칼리증과 고혈압 증상이 흔하다. 그러므로 고혈압과 저칼륨혈증 증상을 보이지만 다른 원인이 발견되지 않는 경우에는 원인 질환으로서 쿠싱증후군을 고려해야 하며, 특히 이소성 ACTH 증후군에 대한 확인이 필요하다. 저자들은 고혈압과 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리증을 보였던 환자에서 원인 질환으로 소세포폐암에 의한 이소성 ACTH 증후군을 진단한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Stewart PM: Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 353:1341-1347, 1999
2. Liddle GW, Island DP, Ney RL, Nicholson WE, Shimizu N: Nonpituitary neoplasms and Cushing's syndrome. Ectopic "adrenocorticotropin" produced by nonpituitary neoplasms as a cause of Cushing's syndrome. *Arch Intern Med* 111:471-475, 1963
3. JH Byun, YY Kim, HK Lee, NK Kim, JR Kim, HK Min: 쿠싱증후군을 동반한 간암의 1례. *함춘내과* 8:39-46, 1977
4. SK Kim, KI Hong, YC Lee, SH Lee, SH Nam, JS Park, SW Park: A case of ectopic ACTH syndrome associated with small cell carcinoma of the lung. *인간*

과학 11:548-553, 1987

5. Nieman LK, Ilias I: Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med* 118:1340-1346, 2005
6. Orth DN: Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 332:791-803, 1995
7. Larsen PE: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. pp1842-1844. Elsevier, 2006
8. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK: Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: Twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4955-4962, 2005
9. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. pp258-261, McGraw-Hill, 2004
10. Quinkler M, Stewart PM: Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2384-2392, 2003
11. Edwards CR, Stewart PM, Burt D, Brett L, McIntyre MA, Sutanto WS, de Kloet ER, Monder C: Localisation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. *Lancet* 2:986-989, 1988
12. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI: Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 242:583-585, 1988
13. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM: The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 91:371-377, 2006
14. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, Kirschner MA: Ectopic adrenocorticotropin hormone syndrome. *Endocr Rev* 15:752-787, 1994
15. Heitz PU, Kloppel G, Polak JM, Staub JJ: Ectopic hormone production by endocrine tumors: localization of hormones at the cellular level by immunocytochemistry. *Cancer* 48:2029-2037, 1981
16. Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK: Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 85:42-47, 2000