

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA DOENÇA DE CUSHING

ISABEL PAIVA, CRISTINA RIBEIRO

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

RESUMO

A doença de Cushing tem como abordagem terapêutica de eleição a cirurgia hipofisária por via transesfenoidal. As probabilidades de cura são elevadas e, tanto os riscos inerentes à cirurgia como as suas sequelas são pouco expressivos. No entanto, a terapêutica médica torna-se indispensável na preparação cirúrgica do doente, enquanto a localização do tumor secretor não é conseguida, e nos casos de persistência do quadro de hipercortisolismo no período em que se aguarda execução ou eficácia clínica da radioterapia

Neste artigo faz-se a revisão dos tipos de fármacos disponíveis, suas características específicas, mecanismos de acção, doses e principais indicações.

Palavras-chave: Terapêutica da síndrome de Cushing; Fármacos e Cushing; Inibidores da síntese do cortisol

SUMMARY

PHARMACOLOGICAL THERAPY OF CUSHING'S DISEASE

The curative treatment of Cushing's disease is surgery, mainly transphenoidal surgery. The cure probability is high and the risks or complications are few. However, pharmacotherapy is necessary while localisation of the secreting tumour is not achieved, when there is persistence of hypercortisolism after surgery, or while waiting for effectiveness of radiotherapy. We review the existing drugs, their characteristics, mechanisms of action, doses and specific indications.

Key-words: Medical therapy of Cushing's syndrome; cortisol synthesis inhibitors.

INTRODUÇÃO

A terapêutica farmacológica da doença de Cushing tem como objectivo reduzir os níveis de cortisol circulantes, uma vez que a total normalização da secreção (níveis séricos absolutos, ritmos e pulsatilidade) não é ainda atingível com o armamentário terapêutico actual.

Neste momento as indicações para a sua utilização são: 1) a preparação para a cirurgia (adenomectomia transesfenoidal ou suprarrenalectomia) com o objectivo de melhorar a situação clínica do doente nomeadamente o controlo da hiperglicemia ou da tensão arterial; 2) o controlo clínico durante o período de latência da radioterapia, ou durante o tempo de estudo em casos de dificuldades na identificação da origem do hipercortisolismo ou 3) como paliativo, quando a cura (cirúrgica ou por radioterapia) é impossível.

Existem vários fármacos, com diferentes mecanismos de acção, efeitos secundários significativos e eficácia variável, cuja indicação para esta patologia decorreu da constatação de aparecimento de insuficiência supra-renal (como efeito secundário) ao serem utilizados em doentes com outras patologias. Desde logo somos levados a supor que a especificidade e o sucesso destas armas terapêuticas está longe do desejado.

TIPOS DE FÁRMACOS DISPONÍVEIS

O avanço dos conhecimentos sobre a fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-cortex supra-renal e sobre os mecanismos de acção do cortisol a nível celular, permitiu identificar vários pontos passíveis de interferência. O desenvolvimento ou o reconhecimento de substâncias com acções nesses locais, permitiu a sua utilização na terapêutica das alterações clínicas resultantes do hipercortisolismo secundário à secreção inapropriada de ACTH.

1) NEUROMODULADORES

A contínua dúvida em relação à importância de factores hipotalâmicos e supra-hipotalâmicos na génese dos tumores hipofisários levou a que, desde a descoberta da eficácia dos agonistas dopaminérgicos no tratamento dos prolactinomas, se continue a tentar interferir farmacologicamente na secreção dos adenomas hipofisários.

Após a utilização da bromocriptina¹, valproato de sódio e ciproheptadina nas décadas de 70 e 80, até à esperança na eficácia do octreotido na década de 90, todas as abordagens sobre o eixo hipotálamo - hipófise têm sido decepcionantes.

A expectativa actual situa-se em relação aos factores de crescimento e citocinas, cujas relações com este eixo começam a ser conhecidas²⁻⁴, tanto como resultados de

investigação básica como após a observação de alterações endócrinas e de efeitos colaterais detectados no decurso de terapêuticas instituídas nos doentes com SIDA^{5,6}.

Bromocriptina

A verificação da eficácia terapêutica decorrente da utilização dos agonistas dopaminérgicos nos prolactinomas e também nalguns casos de acromegalia, levou ao seu ensaio nos adenomas produtores de ACTH. As doses usadas por via oral variaram entre 2,5 e 40 mg por dia, de acordo com os trabalhos publicados, havendo também referência à utilização de injectável de libertação prolongada⁷.

Os resultados destas terapêuticas caracterizaram-se sempre por taxas de eficácia irregulares⁸⁻¹⁰ o que levou a identificar a existência de um subgrupo de corticotrofinomas sensíveis à bromocriptina, os adenomas da pars intermédia, com níveis de PRL elevados e com incidência aumentada de hiperplasia difusa dos corticotrofos¹¹.

No entanto a especificidade deste subgrupo não está demonstrada, e a utilidade da bromocriptina na terapêutica da doença de Cushing continua a não ser inequivocamente reconhecida.

Ciproheptadina

Este agente anti-serotoninérgico foi testado na doença de Cushing a partir de 1975¹². Desde então foram publicados vários casos clínicos tentando demonstrar a sua utilidade para redução dos níveis de cortisol circulante¹³⁻¹⁵. No entanto, à medida que as técnicas laboratoriais foram sendo aperfeiçoadas, tornou-se evidente que a normalização da secreção do cortisol era muito raramente obtida. Ainda assim, poderá ter utilidade nos doentes que se apresentam com situações de depressão major, pelo facto de associar acção anti-depressiva com os efeitos na secreção da ACTH¹⁶.

Valproato de Sódio

Trata-se de um inibidor da recaptação do ácido gama-aminobutírico (GABA). A razão da sua utilização teve como base o conhecimento da acção inibitória do GABA hipotalâmico sobre a libertação de CRH. A sua aplicação terapêutica nesta patologia foi iniciada em meados da década de 70, tendo sido questionada por Faglia *et al*¹⁷ em 1983, ao verificarem a ausência de diferenças significativas entre os seus resultados e os obtidos com placebo. Embora haja referência a casos episódicos de sucesso¹⁸ as maiores casuísticas não mostram vantagens na sua utilização¹⁹.

Octreotido

O aparecimento no fim da década de 80 de um análogo de longa duração da somatostatina, levou a que mais uma vez se tentasse descobrir um efeito benéfico no controlo da secreção dos adenomas hipofisários corticotrofos. Mais uma vez se tornou evidente a ausência de eficácia sobre a secreção de ACTH nestes doentes²⁰⁻²², sendo possível que os efeitos descritos se devessem a acção directa a nível supra-renal²³.

2) INIBIDORES DA SÍNTESE DO CORTISOL

A interferência na síntese do cortisol é o processo actualmente mais eficaz para tratar as situações de hipercortisolismo²⁴.

O conhecimento detalhado das enzimas envolvidas permite uma previsão mais exacta dos resultados prováveis, assim como dos efeitos secundários esperados. Estes conhecimentos também deveriam permitir a síntese de fármacos especificamente dirigidos a esta patologia, mas tal ainda se não verificou.

A síntese do cortisol envolve particularmente cinco enzimas, sendo quatro pertencentes à família do citocromo P-450:

Colesterol desmolase (CYP 11A1) – de localização mitocondrial, faz a clivagem da cadeia lateral do colesterol;

11 β -hidroxilase (CYP11B1) - também mitocondrial, catalisa a β -hidroxilação em C11;

17 α -hidroxilase (CYP17) – situado no retículo endoplásmico liso, catalisa a hidroxilação em C17;

21-hidroxilase (CYP21A2) – do retículo endoplásmico liso, catalisa a hidroxilação em C21.

A quinta enzima implicada é a 3 β hidroxisteroide desidrogenase (HSD3B2) que faz a conversão de pregnenolona para progesterona e se encontra no retículo endoplásmico liso.

Relembra-se a cascata enzimática da síntese do cortisol (Figura 1)

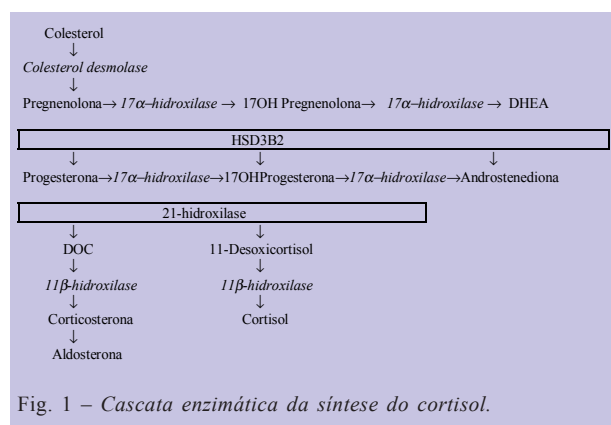


Fig. 1 – Cascata enzimática da síntese do cortisol.

Os fármacos capazes de bloquear a síntese do cortisol, e os seus níveis de interferência, são:

- metirapona, inibindo a 11 β -hidroxilase e a 17 α hidroxilase;
- aminoglutetimida, interferindo com: a colesterol desmolase, as 21, 17 α e 11 β hidroxilases, a aromatase, a 17-20 liase e 18 hidroxilase;
- trilostano, com a 3 β hidroxisteroide desidrogenase;
- cetoconazol, com: a colesterol desmolase, a 17-20 liase e a 11 β hidroxilase;
- etomidato, com a 11 β hidroxilase e a colesterol desmolase.

Todos estes fármacos induzem um bloqueio reversível que é ultrapassável pela elevação dos níveis de ACTH; segundo resultados de investigação mais recente, alguns deles poderão também ter influência na expressão dos receptores celulares à ACTH e na proliferação das células suprarrenais²⁵⁻²⁶.

Já o mitotano tem um mecanismo de acção não totalmente esclarecido, mas com características de lise celular, aparentemente por destruição mitocondrial, além de inibir a 11 β hidroxilase e a clivagem da cadeia lateral do colesterol. O seu efeito final será pois irreversível, levando a atrofia das supra-renais.

Tendo em conta os mecanismos de acção já referidos, de cada um destes fármacos, passamos a analisá-los mais detalhadamente sob uma perspectiva de utilização clínica.

Metirapona

A enzima alvo do principal bloqueio é a CYP11B1 (11 β hidroxilase).

Assim, a redução dos níveis de cortisol é acompanhada por redução da aldosterona e elevação de 11-desoxicortisol e desoxicorticosterona (DOCA). Na prática, a elevação desta última mantém os efeitos mineralocorticoides, não se manifestando assim hipoaldosteronismo. A acumulação de metabolitos intermediários pode levar ao aumento da produção de androgénios.

Quanto à interferência nos doseamentos hormonais, o aumento do 11-desoxicortisol, pode interferir com os doseamentos do cortisol sérico²⁷. Assim a avaliação da eficácia terapêutica deve ser feita com o cortisol livre urinário.

A apresentação é única, em comprimidos doseados a 250 mg. Entre nós existe só em formulário hospitalar, com o nome de *Metopirona*[®]. Deve ser administrada em três tomas diárias (duas eventualmente, para as doses mais pequenas). A sua acção na redução dos níveis de cortisol é evidente 2h após a toma, mas a sua eficácia clínica necessita de vários dias (semanas) para se tornar aparente.

A dose deve ser ajustada segundo a evolução do doente e dependendo também dos níveis séricos prévios. Pode ir de 500 mg/dia a 6000 mg/dia²⁷. O equilíbrio entre a redução dos níveis de cortisol e o risco de provocar uma situação de insuficiência supra-renal (particularmente em situação de stresse intercorrente) deve sempre ser ponderado. Muitas vezes opta-se por manter um bloqueio total da produção de cortisol e simultaneamente dar doses substitutivas de hidrocortisona. Esta precaução é sobretudo importante em casos de doentes submetidos a radioterapia hipofisária ou naqueles em quem a secreção de ACTH é pouco elevada, não ultrapassando o bloqueio induzido. Nestes casos, doses de 500 - 750 mg/dia podem ser suficientes. Em situações mais agressivas, a eficácia de doses elevadas pode ser rapidamente posta em causa. O ajuste entre os dois fármacos (metirapona e hidrocortisona) deve ser feito progressivamente e tendo em conta a avaliação dos doseamentos hormonais entretanto realizados.

Os principais efeitos secundários prendem-se com a possibilidade de indução de acne e hirsutismo, que no entanto não representam problema significativo dado serem em geral comuns (e mais graves) no quadro clínico do hipercortisolismo. O efeito secundário mais grave é sem dúvida a indução de situação de insuficiência supra-renal aguda.

A sua utilidade clínica está bem definida, sendo uma das opções no tratamento médico destes pacientes^{16,24,28,29}.

Aminoglutetimida

É um agente anti-convulsivante, cujo efeito dominante é o bloqueio da conversão do colesterol em pregnenolona. Provavelmente também actua por redução do número de receptores das células suprarrenais à ACTH²⁵. Atinge toda a secreção hormonal suprarrenal³⁰ incluindo mineralocorticoides e a conversão de androgénios em estrogénios. Os efeitos secundários, sobretudo alterações cutâneas pruriginosas, com síndrome febril associada, tonturas, sonolência e letargia, limitaram a sua utilização^{27,31}. A dose referida na literatura é de 250 a 1000 mg/dia.

Cetoconazol

O cetoconazol é um imidazol comercializado como agente antifúngico oral, cujo mecanismo de acção se deve à inibição da passagem de lanosterol para ergosterol, o que impede o desenvolvimento da membrana do fungo e provoca a sua destruição. Foi após a verificação do aparecimento de ginecomastia nos doentes tratados, que se cons-

tatou a sua capacidade de interferência com a síntese do cortisol.

A enzima mais sensível nos humanos é a 17-20 liase (enzima necessária para a síntese da testosterona) surgindo o bloqueio com doses baixas do fármaco. O bloqueio das enzimas ligadas ao citocromo P-450 nos humanos requer doses mais elevadas do que as necessárias para o seu efeito antifúngico (200 mg/dia) (32). Os efeitos na síntese hormonal são dose-dependentes e reversíveis com a suspensão do fármaco.

Está comercializado em comprimidos doseados a 200 mg e tem absorção otimizada pela acidez gástrica. O seu início de acção é mais lento do que o da metirapona. A metabolização é feita no fígado, sendo descritos efeitos secundários importantes deste foro.

Os efeitos secundários major (anafilaxia e hepatite fulminante) serão relativamente raros - 0,1 a 1% dos casos³²⁻³⁴, podendo manifestar-se na primeira administração. O aparecimento de colestase ou a elevação das transaminases quando utilizado como antifúngico, ocorrem em 10-15% dos casos²⁴. Mantém-se no entanto a sua utilização³⁵⁻³⁶, mesmo em doentes idosos, sendo necessária vigilância e avaliação da função hepática antes e durante a administração.

As doses referidas na literatura para o bloqueio da síntese do cortisol variam entre os 200 mg e os 1200 mg / dia. Todos os autores referem o início da terapêutica com 200 a 400 mg/dia, com aumento progressivo das doses à medida que se fazem os controlos da função hepática (semanais no primeiro mês e mensais nos primeiros seis meses). O período mais crítico será o correspondente aos primeiros 60 dias de tratamento³⁷.

Os outros efeitos secundários possíveis, de muito menor gravidade, são do foro gastrointestinal, dermatológicos (prurido), e endócrinos (alteração da síntese da testosterona). Também estão descritas interferências com alguns fármacos (anticoagulantes orais, rifampicina, fenitoína, ciclosporina ...).

Tem como principais vantagens a redução dos androgénios nas mulheres e o facto de poder ser adquirido nas farmácias com receita médica.

Mitotano

O mitotano (o,p'DDD) é um congénere do insecticida DDT. O bloqueio da síntese do cortisol é feito por inibição da 11 β-hidroxilase e da clivagem da cadeia lateral do colesterol. A acção citotóxica é feita por interferência com a função mitocondrial³⁸.

O tratamento da doença de Cushing com este fármaco justifica-se em casos em que a cirurgia é im-

possível ou se mostrou insuficiente (sendo que a utilização mais frequente diz respeito aos casos de hipercortisolismo por carcinoma da supra-renal). As doses descritas na literatura situam-se entre 0,5 e 12 g por dia³⁹ embora as mais frequentes sejam de 2 a 4 g por dia^{40,41}. O seu efeito é lento, começando a manifestar-se após 2 a 4 semanas de tratamento. A remissão clínica demora vários meses para se tornar manifesta (8 a 12 meses).

Os efeitos secundários são variados e dependem da dose administrada. Quanto aos sintomas, os mais frequentes (em mais de 40% dos casos) são a anorexia intensa, as náuseas e a aceleração do trânsito intestinal; as alterações neurológicas (letargia, ataxia, vertigens e sonolência) são mais raras (6,5% dos casos). Também estão descritas alterações cutâneas transitórias e ginecomastia. As alterações bioquímicas encontradas, são a hipercolesterolemia (predominantemente por elevação das LDL), a hipo-uricemia, e as elevações da fosfatase alcalina e das transaminases e o prolongamento do tempo de hemorragia. A elevação das globulinas de transporte (do cortisol e dos esteroides sexuais) faz com que a monitorização da eficácia terapêutica deva ser feita através do cortisol livre urinário e não do sérico.

Todos estes efeitos regredem com a redução da dose.

No que diz respeito à interferência com outros fármacos, verifica-se sobretudo com os influenciados pela indução das enzimas hepáticas (particularmente anti-coagulantes). Além destes, parece haver antagonismo com a espirolactona⁴².

O mitotano é formulado em comprimidos de 500 mg, com o nome de *Lysodren* e só é acessível em formulário hospitalar. A dose total diária deve ser fraccionada; o número de administrações diárias (3 a 5) depende também da dose prescrita, dado o número elevado (e o tamanho) dos comprimidos necessários. Após a obtenção da remissão, a dose vai sendo reduzida até se obter o mínimo necessário para manter a eficácia.

Tal como com a metirapona, a iminência de um episódio de insuficiência supra-renal aguda leva a que, após os primeiros dias de tratamento (1 a 2 semanas, conforme o grau do hipercortisolismo), se prescreva também a hidrocortisona.

Esta é uma atitude defensiva, tentando evitar a instalação de uma situação aguda, dado que a suspeita clínica baseada no aparecimento de náuseas e vômitos perde significado por estes serem também os efeitos secundários mais frequentemente induzidos pelo mitotano.

3) ANTAGONISTA DOS RECEPTORES DOS GLUCOCORTICOIDES

Mifepristona (RU 486)

É um antagonista potente dos receptores da progesterona e também dos glicocorticoides⁴³, embora para este efeito sejam necessárias doses muito maiores (5 a 20 mg por Kg e por dia) do que para o bloqueio dos primeiros. Excepto para a reversão de sintomatologia neuropsiquiátrica grave, a sua utilidade clínica é limitada dado facto de não motivar qualquer redução nos níveis de cortisol. Com efeito, este facto impede a monitorização da sua eficácia e, sobretudo, o bloqueio total dos receptores inviabiliza a terapêutica de eventual insuficiência cortico-suprarrenal.

Assim, só há referência à sua utilização em casos especiais e geralmente por períodos curtos⁴⁴⁻⁴⁶.

CONCLUSÕES

A terapêutica farmacológica da doença de Cushing está indicada na preparação para a cirurgia, enquanto se aguarda pela eficácia da radioterapia, enquanto se esclarece a origem da produção de corticotrofina ou quando todas as alternativas terapêuticas curativas falharam ou são impossíveis de implementar no momento.

Os esquemas terapêuticos mais eficazes são os dirigidos para o cortex supra-renal, dado que as tentativas de manipular os neuromediadores hipotálamo-hipofisários se têm revelado, até à data, inadequadas.

A utilização da metirapona é particularmente eficaz em situações de hipersecreção de ACTH não muito agressivas. Praticamente não tem efeitos secundários, o cumprimento da posologia é fácil para o doente, mas só existe em formulário hospitalar.

O cetoconazol é de fácil aquisição, é eficaz, mas tem potencial toxicidade hepática que obriga a cuidadosa selecção dos doentes e posterior monitorização.

O mitotano tem como vantagem poder ser eventualmente curativo do hipercortisolismo. No entanto é de início de acção lento, e tem efeitos secundários significativos - particularmente se a situação clínica do doente em causa não for muito dramática e levar a prever terapêuticas prolongadas. Acresce que a sua aquisição é unicamente hospitalar e a disponibilização pelo fornecedor nem sempre fácil.

O etomidato é um fármaco precioso para situações desesperadas em que a via oral não é possível, ou quando é necessário preparar para cirurgia urgente um doente com hipercortisolismo grave. Necessita obviamente do apoio de anestesista para introdução da terapêutica e monitori-

zação da dose.

Ainda assim, e no cômputo geral, a necessidade de suprarrenalectomia (com todas as complicações que lhe estão associadas) parece poder ser progressivamente mais afastada, e novos tipos de fármacos começam a ser investigados. É possível que num futuro próximo o prognóstico dos nossos doentes mais complicados não seja tão sombrio como ainda é actualmente.

BIBLIOGRAFIA

- LAMBERTS SWJ, BIRKENHAGER JC: Effect of bromocriptine in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *J Endocrinol* 1976; 70: 315-6.
- WATANOBE H, TAMURA T, HABU S, KAKIZAKI Y, KOHSAKA A, SUDA T: Measurement of cytokines in the cavernous sinus plasma from patients with Cushing's disease. *Neuropeptides* 1998; 32: 119-23.
- HASHIMOTO K, NAGANO I, ASABAK et al: Significant gene expression of insulin-like growth factor II and proliferating cell nuclear antigen in a rapidly growing recurrent pituitary ACTH-secreting adenoma. *Horm Res* 2000; 54: 198-202.
- PEREDA MP, LOHRER P, KOVALOVSKY D et al: Interleukin-6 is inhibited by glucocorticoids and stimulates ACTH secretion and POMC expression in human corticotroph pituitary adenomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 202-7.
- RABER J, KOOB GF, BLOOM FE: Interferon-alpha and transforming growth factor-beta 1 regulate corticotropin-releasing factor release from the amygdala: comparison with the hypothalamic response. *Neurochem Int*. 1997; 30: 4-5, 455-63.
- KATAHIRA M, IWASAKI Y, AOKI Y, OISO Y, SAITO H: Cytokine regulation of the rat proopiomelanocortin gene expression in AtT-20 cells. *Endocrinology* 1998; 139: 5; 2414-22.
- INVITTI C, DE MARTIN M, DANESI L, CAVAGNINI F: Effect of injectable bromocriptine in patients with Cushing's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103: 266-71.
- KENNEDY AL, SHERIDAN B, MONTGOMERY DAD: ACTH and cortisol response to bromocriptine and results of long-term therapy in Cushing's disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978; 89:461-8.
- AMBROSI B, GAGGINI M, SECCHI F, FAGLIA G: Lack of effect of antiserotonergic and/or dopaminergic treatment in patients with pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Horm Metabol Res* 1979; 11: 318-9.
- ADACHI M, TAKAYANAGI R, YANASE T et al: Cyclic Cushing's disease in long-term remission with a daily low dose of bromocriptine. *Intern Med* 1996; 35: 169-70.
- LAMBERTS SWJ, DELANGE AS, STEFANKO SZ: Adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas originate from the anterior or intermediate lobe in Cushing's disease: differences in the regulation of hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 286-91.
- KRIEGER DT, AMOROSA L, LINICK F: Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease. *N Engl J Med* 1975; 293: 893-6.
- TUCCI JR, NOWAKOWSKI KJ, JACKSON IMD: Cyproheptadine may act at the pituitary in Cushing's disease: evidence from CRF stimulation. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 197-200.
- TANAKOL R, ALAGOL F, AZIZLERLI H, SANDALCI O, TERZIOGLU T, BERKER F: Cyproheptadine treatment in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 242-7.
- VAN WAVEREN HOGERVORST CO, KOPPESCHAAR HP, ZELISSEN PM, LIPS CJ, GARCIA BM: Cortisol secretory patterns in Cushing's disease and response to cyproheptadine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 652-5.
- SONINO N, FAVA GA: Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *Epidemiology, pathophysiology and treatment. CNS Drugs* 2001; 15: 361-73.
- AMBROSI B, BOCHICCHIO D, RIVA E, FAGLIA G: Effects of sodium valproate administration on plasma ACTH levels in patients with ACTH hypersecretion. *J Endocrinol Invest* 1983; 6: 305-6.
- BECKERS A, STEVENAERT A, PIRENS G, FLANDROY P, SULON J, HENNEN G: Cyclical Cushing's disease and its successful control under sodium valproate. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 923-9.
- COLAO A, PIVONELLO R, TRIPODI FS et al: Failure of long-term therapy with sodium valproate in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 387-92.
- AMBROSI B, BOCHICCHIO D, FADIN C, COLOMBO P, FAGLIA G : Failure of somatostatin and octreotide to acutely affect the hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with corticotropin hypersecretion. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 257-61.
- DE HERDER WW, LAMBERTS SW: Is there a role for somatostatin and its analogs in Cushing's syndrome? *Metabolism* 1996; 45 (8 Suppl 1): 83-5.
- VIGNATI F, LOLI P: Additive effect of ketoconazole and octreotide in the treatment of severe adrenocorticotropin-dependent hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2885-90.
- INVITTI C, DE MARTIN M, BRUNANI A, et al: Treatment of Cushing's syndrome with the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 (Sandostatin). *Clin Endocrinol* 1990; 32: 275-81.
- ENGELHARDT D, WEBER MM: Therapy of Cushing's syndrome with steroid biosynthesis inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49: 261-7.
- FASSNACHT M, BEUSCHLEIN F, VAY S, MORA P, ALLOLIO B, REINCKE M: Aminoglutethimide suppresses adrenocorticotropin receptor expression in the NCI-h295 adrenocortical tumor cell line. *J Endocrinol* 1998; 159: 35-42.
- FASSNACHT M, HAHNER S, BEUSCHLEIN F, KLINK A, REINCKE M, ALLOLIO B: New mechanisms of adrenostatic compounds in a human adrenocortical cancer cell line. *Eur J Clin Invest* 2000; 30 (Suppl3): 76-82.
- TRAINER PJ, BESSER M: Cushing's Syndrome. Therapy directed at the adrenal glands. *Endocr Metabol Clin North Am* 1994;

- 23:3: 571-84.
28. VERHELST JA, TRAINER PJ, HOWLETT TA et al: Short- and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 169-78.
29. STORR HL, PLOWMAN PN, CARROLL PV et al: Clinical and endocrine responses to pituitary radiotherapy in pediatric Cushing's disease: an effective second-line treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 34-7.
30. CASH R, BROUGH AJ, COHEN MN et al: Aminoglutethimide (Elipten-Ciba) as an inhibitor of adrenal steroidogenesis: mechanism of action and therapeutic trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 1239-48.
31. SHAW MA, NICHOLLS PJ, SMITH HJ: Aminoglutethimide and ketoconazole: historical perspectives and future prospects. *J Steroid Biochem* 1988; 31: 137-46.
32. SONINO N: Drug therapy: the use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med* 1987; 317: 812-18.
33. SONINO N, BOSCARO M, PAOLETTA A et al: Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 347-52.
34. ZOLLNER E, DELPORT S, BONNICI F: Fatal liver failure due to ketoconazole treatment of a girl with Cushing's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 335-8.
35. BERWAERTS JJ, VERHELST JA, VERHAERT GC, VERHAEGEN AA, ABS RE: Corticotropin-dependent Cushing's syndrome in older people: presentation of five cases and therapeutic use of ketoconazole. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 880-4.
36. CHOU SC, LIN JD: Long-term effects of ketoconazole in the treatment of residual or recurrent Cushing's disease. *Endocr J* 2000; 47: 401-6.
37. MILLER JW, CRAPO L: The medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 1993; 14: 443-58.
38. LUTON JP, CERDAS S, BILLAUD L et al: Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1195-1201.
39. LUTON JP, MAHOUDEAU JA, BOUCHARD P et al: Treatment of Cushing's disease by o,p'DDD. Survey of 62 cases. *N Engl J Med* 1979; 300: 459-464.
40. BLEVINS LS, CHRISTY JH: Cushing's disease due to ACTH-secreting macroadenomas: management issues. *The Endocrinologist* 1999; 9: 257-62.
41. KAWAI S, ICHIKAWA Y, KABURAKI J et al: 18 years of mitotane therapy for intractable Cushing's disease. *The Lancet* 1999; 354: 951.
42. WORTSMAN J, GOLER NG: Mitotane. Spironolactone antagonism in Cushing's syndrome. *JAMA* 1977; 238: 2527.
43. BERTAGNA X, BERTAGNA C, LUTON JP et al: The new steroid analogue RU 486 inhibits glucocorticoid action in man. *J Clin Endocrinol Metabol* 1984; 59: 25-28.
44. NIEMAN LK, CHROUSOS GP, KELLER CH et al: Successful treatment of Cushing's syndrome with the glucocorticoid antagonist RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 536-40.
45. NEWFIELD RS, KALAITZOGLOU G, LICHOLAI T et al: Normocortisolemic Cushing's syndrome initially presenting with increased glucocorticoid receptor numbers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 14-21.
46. CHU JW, MATTHIAS DF, BELANOFF J, SCHATZBERG A, HOFFMAN AR, FELDMAN D: Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepridone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3568-73.