

HỘI CHỨNG CUSHING Ở TRẺ EM DO BỆNH LÝ NỐT SẮC TỔ THƯỢNG THẬN NGUYÊN PHÁT: BÁO CÁO MỘT CA BỆNH HIẾM GẶP

Nguyễn Hoàng Lan, Bùi Phương Thảo, Cấn Thị Bích Ngọc,
Lê Kim Ngọc, Vũ Mạnh Hoàn, Nguyễn Anh Văn, Vũ Chí Dũng*
Bệnh viện Nhi Trung ương

TÓM TẮT

Hội chứng Cushing ở trẻ em thường có các biểu hiện lâm sàng đặc trưng, tuy nhiên việc xác định nguyên nhân bệnh vẫn là một thách thức, đặc biệt đối với các thể bệnh hiếm gặp. Bệnh lý nốt sắc tố thượng thận nguyên phát (Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease – PPNAD) là một nguyên nhân hiếm của hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH, thường gây khó khăn trong chẩn đoán do tổn thương tuyến thượng thận nhỏ và hình ảnh học có thể không đặc hiệu ở giai đoạn sớm. Chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhân nữ 7 tuổi có tiền sử tăng cân nhanh, mặt tròn và rậm lông tiến triển trong 3 năm, đã được thăm khám tại nhiều cơ sở y tế nhưng chưa xác định được nguyên nhân. Khi nhập viện tại Bệnh viện Nhi Trung ương, trẻ có biểu hiện hội chứng Cushing điển hình kèm tăng huyết áp nặng khó kiểm soát. Kết quả thăm dò nội tiết xác định tình trạng tăng cortisol không phụ thuộc ACTH; chụp cắt lớp vi tính ổ bụng ghi nhận tổn thương hai tuyến thượng thận gợi ý PPNAD. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ hai tuyến thượng thận, kết quả giải phẫu bệnh xác nhận chẩn đoán PPNAD. Trường hợp này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc nghĩ đến PPNAD ở trẻ mắc hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH nhằm chẩn đoán sớm và hạn chế các biến chứng không hồi phục.

Từ khóa: Hội chứng Cushing, hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH, tăng sản nốt sắc tố vỏ thượng thận nguyên phát, phức hợp Carney.

CUSHING SYNDROME IN CHILDREN DUE TO PRIMARY PIGMENTED NODULAR ADRENOCORTICAL DISEASE: A RARE CASE REPORT

Nguyen Hoang Lan, Bui Phuong Thao, Can Thi Bich Ngoc,
Le Kim Ngoc, Vu Manh Hoan, Nguyen Anh Van, Vu Chi Dung*
Vietnam National Children's Hospital

Background: Cushing syndrome in pediatric patients typically presents with characteristic clinical features; however, identifying the underlying etiology remains challenging, particularly in rare forms of the disease. Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD) is an uncommon cause of ACTH-independent Cushing syndrome. Diagnosis is often difficult due to the presence of small adrenal lesions and non-specific imaging findings in the early stages. We report the case of a 7-year-old girl with a 3-year history of rapid weight gain, progressive facial rounding, and hirsutism, who had been evaluated at multiple medical centers without a definitive diagnosis. Upon admission to the National Children's Hospital, the patient presented with classical features of Cushing syndrome accompanied by severe, difficult-to-control hypertension. Endocrine evaluation

Nhận bài: 22-5-2026; Phản biện: 03-6-2026; Chấp nhận: 22-6-2026

Người chịu trách nhiệm: Vũ Chí Dũng

Email: dungvu@nch.gov.vn

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Trung ương

confirmed ACTH-independent hypercortisolism. Abdominal computed tomography revealed bilateral adrenal abnormalities suggestive of PPNAD. The patient subsequently underwent bilateral adrenalectomy, and histopathological examination confirmed the diagnosis of PPNAD. This case highlights the importance of considering PPNAD in pediatric patients with ACTH-independent Cushing syndrome to facilitate early diagnosis and prevent irreversible complications.

Keywords: Cushing syndrome; ACTH-independent Cushing syndrome; Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease; Carney complex.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Cushing ở trẻ em là bệnh lý nội tiết hiếm gặp, đặc trưng bởi tình trạng tăng cortisol kéo dài gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến chuyển hóa, tim mạch và tăng trưởng của trẻ. Bệnh được phân thành hai nhóm chính: phụ thuộc và không phụ thuộc ACTH. Trong nhóm không phụ thuộc ACTH, PPNAD là một nguyên nhân hiếm gặp, đặc trưng bởi sự hiện diện của nhiều vi nốt sắc tố ở vỏ thượng thận [1], thường có kích thước nhỏ (< 1 cm), chứa sắc tố lipofuscin, dương tính với synaptophysin và kèm teo nhu mô vỏ thượng thận giữa các nốt. Bệnh có thể xuất hiện đơn độc hoặc là một biểu hiện của phức hợp Carney (Carney complex) - một hội chứng đa cơ quan đặc trưng bởi u nhầy, tăng sắc tố da dạng đốm và các rối loạn nội tiết [2]. Do kích thước tổn thương nhỏ và hình ảnh học thường không điển hình, việc chẩn đoán PPNAD vẫn là một thách thức trong thực hành lâm sàng. Chúng tôi báo cáo một trường hợp PPNAD nghi ngờ phối hợp với phức hợp Carney được phát hiện muộn mặc dù biểu hiện lâm sàng điển hình của hội chứng Cushing, nhưng do chẩn đoán hình ảnh học ban đầu kín đáo, không đặc hiệu, dẫn đến nhiều biến chứng nặng của tình trạng cường cortisol kéo dài, đặc biệt là tăng huyết áp khó kiểm soát.

II. CA BỆNH

Bệnh nhân nữ 7 tuổi nhập viện vì tăng cân nhanh, mặt tròn và tăng huyết áp. Trẻ là con thứ 1, sinh đủ tháng, cân nặng sơ sinh 3,5 kg, tiền sử phát triển thể chất và tâm thần vận động bình thường. Bệnh khởi phát khoảng 3 năm trước, nhập viện với biểu hiện tăng cân tiến triển, mặt tròn đỏ, rậm lông và giảm tốc độ tăng trưởng

chiều cao. Gia đình không ghi nhận tiền sử sử dụng các chế phẩm chứa glucocorticoid trước khi xuất hiện triệu chứng. Khoảng 1 năm sau khởi phát, trẻ xuất hiện tăng huyết áp và đáp ứng kém với điều trị bằng nhiều nhóm thuốc hạ áp. Trong quá trình điều trị tại địa phương, trẻ có sử dụng thuốc nam từng đợt nhưng không rõ thành phần.

Khám lúc nhập viện ghi nhận trẻ tỉnh táo, tiếp xúc tốt, có các đặc điểm điển hình của hội chứng Cushing gồm béo trung tâm, mặt tròn đỏ, da mỏng, rậm lông vùng mặt, hai tay và thân mình, mụn trứng cá, rạn da tím vùng bụng, đùi và cẳng chân hai bên; gai đen nhẹ vùng gáy. Ngoài ra, ghi nhận các dát tăng sắc tố màu nâu rải rác ở tay, chân và lưng; tổn thương có kích thước nhỏ, biểu hiện kín đáo, dễ bị bỏ sót khi thăm khám lâm sàng. Chiều cao đạt 112 cm ($-1,9$ SDS), cân nặng 39,5 kg ($+2,9$ SDS), BMI 29,1 kg/m² ($+4,2$ SDS). Huyết áp cao nhất ghi nhận 142/92 mmHg, mạch 120 lần/phút, mặc dù đang được điều trị phối hợp nhiều thuốc hạ áp. Dựa trên các biểu hiện lâm sàng điển hình, trẻ được định hướng chẩn đoán hội chứng Cushing và tiếp tục được thực hiện các thăm dò cận lâm sàng nhằm khẳng định chẩn đoán cũng như xác định nguyên nhân.

Các xét nghiệm ban đầu (Bảng 1) cho thấy cortisol máu tăng cao và mất nhịp tiết ngày - đêm; kèm theo nồng độ ACTH thấp. Nghiệm pháp ức chế dexamethasone liều cao không ghi nhận hiện tượng ức chế cortisol (cortisol không giảm $> 50\%$ so với mức ban đầu), phù hợp với chẩn đoán hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH.

Bảng 1. Xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến thượng thận

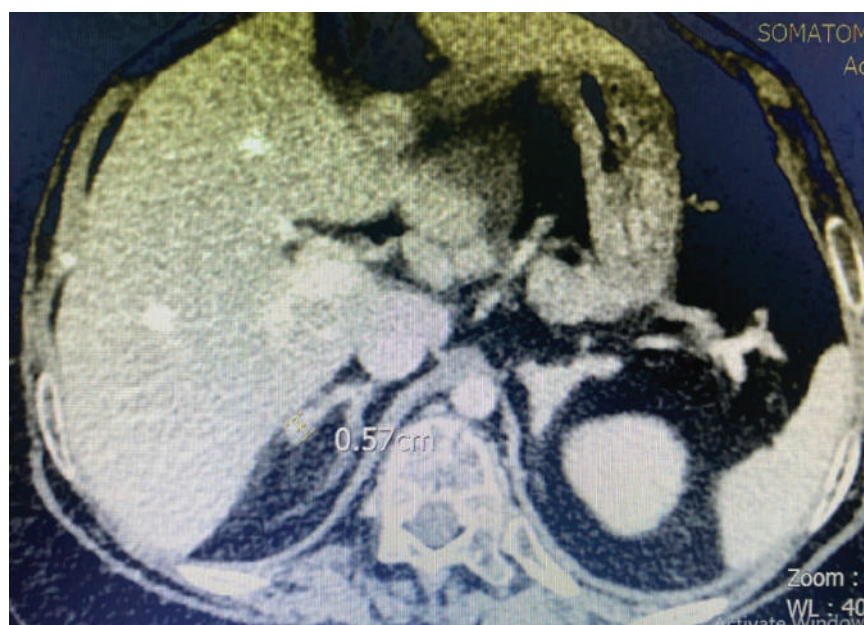
Xét nghiệm	Kết quả	Giá trị tham chiếu
Cortisol (9h sáng)	842 nmol/l	66 - 410 nmol/l
Cortisol (0h sáng)	814 nmol/l	66 - 410 nmol/l
ACTH	0,33 pmol/l	1,6 - 13,9 pmol/l
Nghiệm pháp ức chế Dexamethsone liều cao		
Cortisol (sau test)	779 nmol/l	66 - 410 nmol/l
ACTH	0,33 pmol/l	1,6 - 13,9 pmol/l

Đánh giá các biến chứng của hội chứng Cushing cho thấy bệnh nhân đã có nhiều tổn thương cơ quan đích do tình trạng tăng cortisol kéo dài. Trên hệ tim mạch, siêu âm tim phát hiện dày cơ thất trái thứ phát sau tăng huyết áp kéo dài. Trĩ đồng thời có các biểu hiện của hội chứng chuyển hóa gồm béo phì trung tâm, đề kháng insulin, rối loạn lipid máu và gan nhiễm mỡ (Bảng 2). Các biến chứng khác ghi nhận gồm hạ kali máu và giảm mật độ thân các đốt sống D12, L1, L4 và đầu dưới xương cánh tay và xương cẳng tay 2 bên; phản ánh mức độ ảnh hưởng toàn thân của tình trạng cường cortisol.

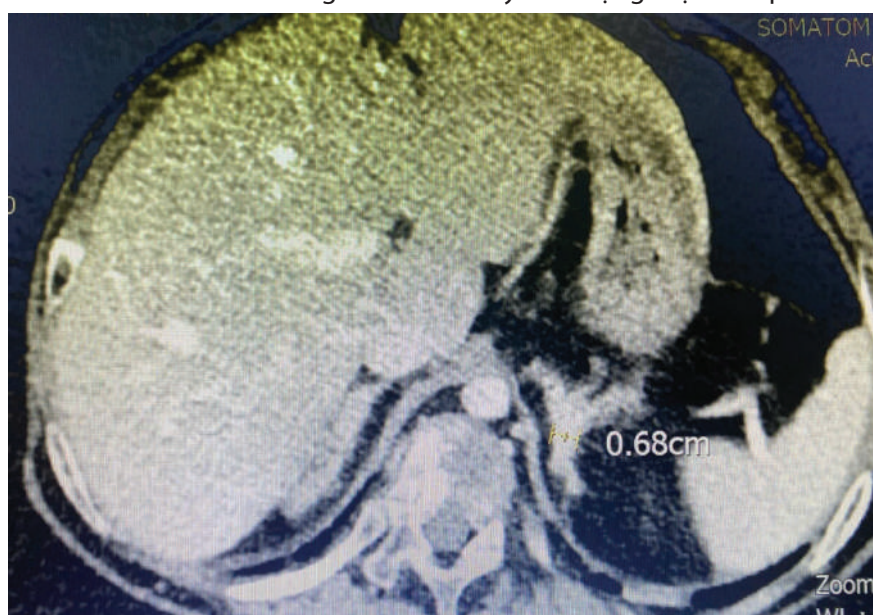
Bảng 2. Xét nghiệm sinh hóa đánh giá biến chứng của Hội chứng Cushing

Xét nghiệm	Kết quả	Giá trị tham chiếu
Glucose	4,09 mmol/l	3,3 - 5,5 mmol/l
Insulin	22,6 mU/l	3 - 25 mU/l
Cholesterol	5,31 mmol/l	2,88 - 5,23 mmol/l
HDL-C	1,34 mmol/l	0,9 - 1,79 mmol/l
LDL-C	3,52 mmol/l	<= 3,3 mmol/l
Triglyceride	1,26 mmol/l	0,51 - 2,38 mmol/l
Kali	2,46 mmol/l	3,5 - 5,5 mmol/l
Natri	143,7 mmol/l	134 - 143 mmol/l

Các thăm dò chẩn đoán hình ảnh ban đầu tại tuyến trước, bao gồm cộng hưởng từ sọ não và PET-CT, đều không phát hiện bất thường đặc hiệu. Tuy nhiên, trên phim chụp cắt lớp vi tính ổ bụng thực hiện tại bệnh viện chúng tôi, hai tuyến thượng thận biểu hiện dày nhẹ, không đồng đều ở cả phần thân và các cành trước - sau, rõ hơn ở bên trái. Nhiều vi nốt phân bố rải rác gây phồng nhẹ bề mặt, không có khối tổn thương ưu thế và ngấm thuốc không đồng nhất sau tiêm thuốc cản quang. Mặc dù các dấu hiệu này khá kín đáo, sự hiện diện của tình trạng dày tuyến hai bên kèm nhiều vi nốt nhỏ đã gợi ý chẩn đoán bệnh lý nốt sắc tố thượng thận nguyên phát (PPNAD). (Hình 1, 2).

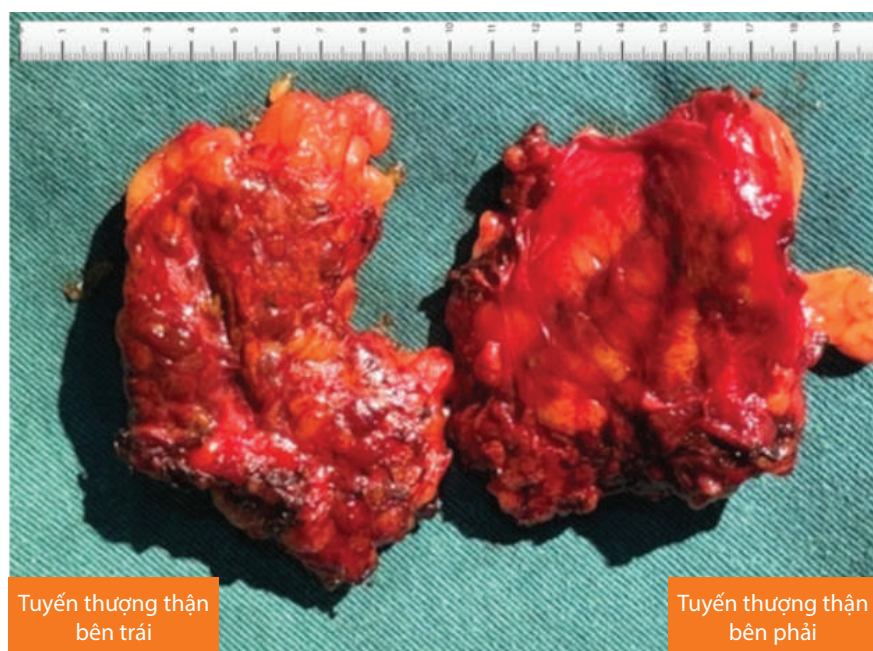


Hình 1. Hình ảnh tăng kích thước tuyến thượng thận bên phải

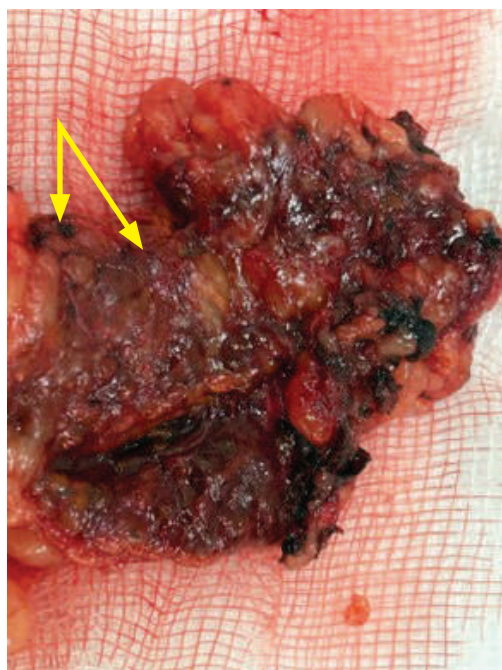


Hình 2. Hình ảnh tăng kích thước tuyến thượng thận bên trái

Sau khi hội chẩn đa chuyên khoa, trẻ được chỉ định phẫu thuật cắt hai tuyến thượng thận. Đại thể cho thấy tuyến thượng thận kích thước không thay đổi kích thước, bề mặt có nhiều nốt nhỏ màu nâu đen (Hình 3, 4).



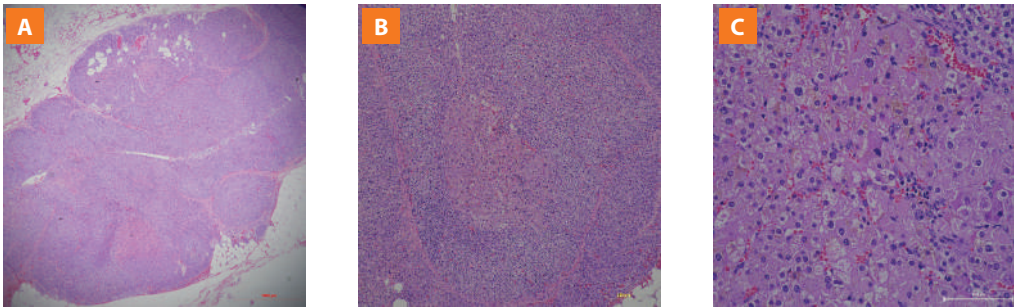
Hình 3. Hình ảnh đại thể tuyến thượng thận 2 bên



Hình 4. Hình ảnh đại thể tuyến thượng thận bên trái

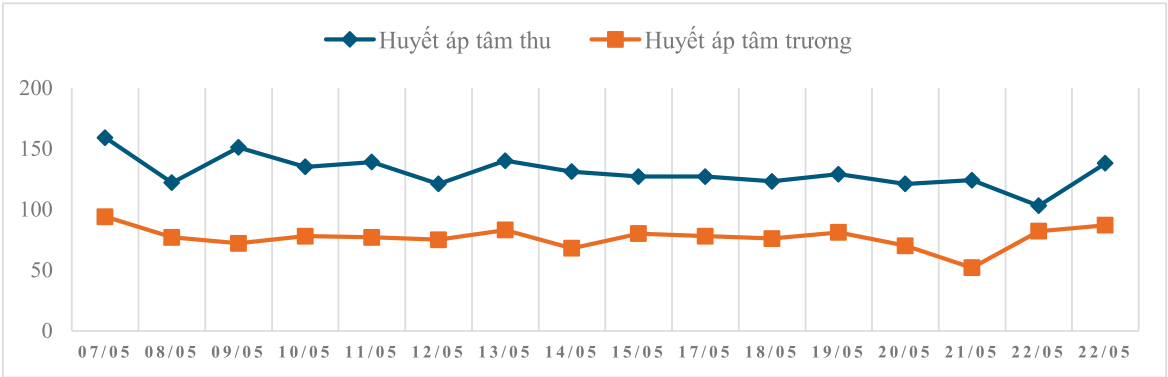
(mũi tên màu vàng: các nốt nhỏ màu nâu đen trên bề mặt tuyến thượng thận)

Vi thể cho thấy trong vùng vỏ thượng thận thấy rải rác các nốt nhỏ ($< 1\text{ mm}$) cấu tạo bởi các tế bào tương tự tế bào vỏ thượng thận, nhân nhỏ đều, bào tương ái toan sáng, rải rác có hạt sắc tố màu vàng nâu (Hình 5).



Hình 5. Mô bệnh học tuyến thượng thận (H&E). A-C: độ phóng đại $\times 40$, $\times 100$ và $\times 400$. Vỏ thượng thận có nhiều nốt tăng sản nhỏ (<1 mm) gồm các tế bào vỏ thượng thận với nhân nhỏ đồng đều, bào tương sáng ái toan và các hạt sắc tố vàng nâu nội bào. Nhu mô vỏ thượng thận xung quanh các nốt có hình ảnh teo.

Mô vỏ thượng thận xung quanh nốt có hình ảnh teo, không thấy hình ảnh ác tính. Mô bệnh học phù hợp với PPNAD. Xét nghiệm phân tích di truyền phân tử đã được cân nhắc nhằm đánh giá nguyên nhân nền và khả năng liên quan đến phức hợp Carney, tuy nhiên chưa được thực hiện do hạn chế về điều kiện kỹ thuật tại bệnh viện cũng như gia đình chưa đồng thuận làm xét nghiệm.



Hình 6. Xu hướng thay đổi huyết áp sau phẫu thuật

Sau phẫu thuật, bệnh nhân được điều trị thay thế hydrocortisone và theo dõi nội tiết định kỳ lâu dài. Trong quá trình theo dõi, huyết áp dần được kiểm soát tốt hơn (Hình 6), thể hiện qua việc giảm nhu cầu sử dụng thuốc hạ áp. Cụ thể, liều Captopril được giảm từ 4 xuống 2 mg/kg/ngày và Nifedipin từ 1,6 xuống 0,4 mg/kg/ngày; liều Atenolol và Spironolactone được duy trì ổn định, trong khi Furosemide đã được ngừng sử dụng. Diễn biến này cho thấy tình trạng tăng huyết áp của bệnh nhân được cải thiện sau điều trị, mặc dù vẫn cần tiếp tục sử dụng một số thuốc hạ áp. Đồng thời, trẻ tiếp tục được theo dõi và tầm soát định kỳ các biểu hiện liên quan đến phức hợp Carney.

III. BÀN LUẬN

PPNAD là một nguyên nhân hiếm gặp của hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH, đặc trưng bởi sự hiện diện của nhiều nốt chức năng ở cả hai tuyến thượng thận, có khả năng tăng tiết cortisol một cách tự chủ. Các nốt này được cho là phát sinh chủ yếu từ lớp lưới của vỏ thượng thận (zona reticularis), dẫn đến tình trạng cường cortisol mạn tính và ức chế tiết ACTH do cơ chế phản hồi âm tính [3,4]. Theo tổng quan hệ thống của Sun và cộng sự, bệnh thường gặp ở trẻ em và người trẻ tuổi, với 71,88% trường hợp được chẩn đoán trong độ tuổi từ 10-30 tuổi và tỷ lệ nam:nữ khoảng 2:1 [1]. Trong trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân có đầy đủ các đặc điểm điển hình của hội chứng Cushing nội sinh bao

gồm tăng cân nhanh, béo trung tâm, mặt tròn đỏ, rậm lông, giảm tốc độ tăng trưởng chiều cao và tăng huyết áp. Bên cạnh đó, trẻ đã xuất hiện các biến chứng của tình trạng cường cortisol kéo dài, bao gồm giảm mật độ xương và chậm phát triển chiều cao.

Khoảng 31,43% bệnh nhân PPNAD có liên quan đến phức hợp Carney [1] (cPPNAD) - một bệnh lý di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường hiếm gặp. Ngoài các bất thường nội tiết như tổn thương tuyến thượng thận, tuyến yên hoặc tuyến giáp, hội chứng này còn đặc trưng bởi nhiều biểu hiện ngoài nội tiết, bao gồm u nhầy tim, tăng sắc tố da, u nhầy da và tuyến vú, u bao thần kinh sắc tố cũng như các khối u tuyến sinh dục [5]. Khoảng hai phần ba bệnh nhân mắc phức hợp Carney (CNC) mang đột biến dòng mầm tại gen PRKAR1A, nằm trên nhiễm sắc thể 17q22-24 [6]. Bệnh nhân của chúng tôi xuất hiện nhiều dát tăng sắc tố màu nâu rải rác ở da, gợi ý khả năng phối hợp phức hợp Carney. Mặc dù chưa thực hiện được xét nghiệm di truyền PRKAR1A, sự hiện diện của các tổn thương sắc tố da cho thấy cần tiếp tục theo dõi lâu dài nhằm phát hiện các biểu hiện khác của hội chứng này.

Về mặt nội tiết, bệnh nhân PPNAD thường biểu hiện hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH, đặc trưng bởi nồng độ ACTH giảm thấp hoặc không đo được, cortisol huyết thanh tăng cao kèm mất nhịp tiết ngày-đêm, và hiện tượng tăng nghịch thường cortisol niệu tự do (UFC) sau nghiệm pháp ức chế dexamethasone liều cao (Liddle test). Đây được xem là một dấu hiệu có giá trị chẩn đoán cao đối với PPNAD, với độ đặc hiệu có thể lên tới 100% [7]. Cơ chế của hiện tượng này được cho là liên quan đến sự tăng biểu hiện của thụ thể glucocorticoid (GR) và mRNA tương ứng tại các nốt tăng sản chức năng, dẫn đến việc dexamethasone kích thích thay vì ức chế quá trình sinh tổng hợp steroid tại chỗ [8]. Điều này gợi ý rằng GR đóng vai trò then chốt trong cơ chế gây ra phản ứng nghịch lý với dexamethasone trong bệnh lý này. Tuy nhiên trong trường hợp của chúng tôi, cortisol không tăng nghịch thường sau nghiệm pháp dexamethasone liều cao mà duy trì ở mức cao và không bị ức chế, cho thấy đáp ứng với dexamethasone trong PPNAD

có thể không đồng nhất và không nên loại trừ chẩn đoán khi không ghi nhận hiện tượng tăng nghịch thường cortisol.

Một thách thức lớn trong chẩn đoán PPNAD là hình ảnh học tuyến thượng thận thường bình thường hoặc chỉ thay đổi rất kín đáo do kích thước các nốt tăng sản nhỏ [6]. Không giống các u tuyến thượng thận tiết cortisol điển hình, bệnh nhân PPNAD thường không có khối tổn thương ưu thế và kích thước tuyến thượng thận có thể hoàn toàn bình thường. Điều này lý giải vì sao nhiều trường hợp bị chẩn đoán muộn hoặc bỏ sót. Trong ca bệnh của chúng tôi, mặc dù đã được khảo sát tại nhiều cơ sở y tế trước đó, nguyên nhân gây hội chứng Cushing vẫn chưa được xác định. Chỉ khi được đánh giá lại bằng chụp cắt lớp vi tính ổ bụng tại bệnh viện chúng tôi, hình ảnh dày nhẹ hai tuyến thượng thận kèm nhiều vi nốt nhỏ rải rác mới được phát hiện. Những dấu hiệu kín đáo này phù hợp với các mô tả trước đây về PPNAD và nhấn mạnh vai trò của việc đánh giá kỹ lưỡng tuyến thượng thận ở những bệnh nhân có hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH.

Hiện nay, cắt bỏ hai tuyến thượng thận được xem là phương pháp điều trị được áp dụng phổ biến nhất đối với PPNAD có biểu hiện cường cortisol rõ rệt, chiếm khoảng 50,82% các trường hợp được báo cáo [1]. Phẫu thuật giúp loại bỏ nguồn tăng tiết cortisol tự chủ và đạt tỷ lệ lui bệnh cao. Tuy nhiên, bệnh nhân cần được điều trị thay thế glucocorticoid và mineralocorticoid suốt đời cũng như theo dõi sát nguy cơ suy thượng thận. Sau phẫu thuật cắt hai tuyến thượng thận, bệnh nhân được điều trị thay thế hydrocortisone và ghi nhận cải thiện rõ rệt tình trạng tăng huyết áp. Mặc dù vẫn cần sử dụng thuốc hạ áp trong giai đoạn đầu sau mổ, số lượng thuốc và liều điều trị đã giảm dần theo thời gian. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu cho thấy nhiều biến chứng tim mạch do cường cortisol có thể hồi phục một phần sau khi kiểm soát được tình trạng tăng cortisol.

Trường hợp này minh họa những khó khăn trong chẩn đoán PPNAD ở trẻ em do tổn thương tuyến thượng thận thường nhỏ và hình ảnh học không đặc hiệu. Ở trẻ có hội chứng Cushing

không phụ thuộc ACTH, đặc biệt khi kèm tổn thương sắc tố da hoặc nghi ngờ phức hợp Carney, cần nghĩ đến PPNAD ngay cả khi các thăm dò hình ảnh ban đầu chưa ghi nhận bất thường rõ ràng. Việc chẩn đoán và điều trị sớm có ý nghĩa quan trọng trong việc hạn chế các biến chứng tim mạch, chuyển hóa và ảnh hưởng lâu dài đến tăng trưởng của trẻ.

IV. KẾT LUẬN

PPNAD là một nguyên nhân hiếm gặp của hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH ở trẻ em, nhưng cần được nghĩ đến ở những trường hợp có biểu hiện cường cortisol điển hình kèm nồng độ ACTH thấp, đặc biệt khi hình ảnh học tuyến thượng thận chỉ có những thay đổi kín đáo hoặc không đặc hiệu. Trường hợp bệnh nhân này cho thấy việc chẩn đoán muộn có thể dẫn đến nhiều biến chứng nặng nề như tăng huyết áp khó kiểm soát, rối loạn chuyển hóa, giảm mật độ xương và ảnh hưởng đến tăng trưởng. Sự kết hợp giữa đánh giá lâm sàng, thăm dò nội tiết, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh có vai trò quyết định trong xác định chẩn đoán. Báo cáo ca bệnh góp phần nâng cao nhận thức về PPNAD trong thực hành nhi khoa, đồng thời nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tầm soát phức hợp Carney và theo dõi lâu dài nhằm phát hiện sớm các biểu hiện liên quan, tối ưu hóa điều trị và cải thiện tiên lượng cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sun J, Ding L, He L et al.** The clinical characteristics and pathogenic variants of primary pigmented nodular adrenocortical disease in 210 patients: a systematic review. *Front Endocrinol* 2024;15:1356870. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1356870>
2. **Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA.** Clinical and Molecular Features of the Carney Complex: Diagnostic Criteria and Recommendations for Patient Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4041-4046. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7903>
3. **Manipadam MT, Abraham R, Sen S, Simon A.** Primary pigmented nodular adrenocortical disease. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2011;16(4):160-162. <https://doi.org/10.4103/0971-9261.86881>
4. **Sandrini F, Stratakis C.** Clinical and molecular genetics of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004;48(5):637-641. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302004000500007>
5. **Elshimy G, Rout P.** Carney Complex. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2026. Accessed June 1, 2026. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507877/>
6. **Memon SS, Thakkar K, Patil V et al.** Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD): single centre experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019;32(4):391-397. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0413>
7. Paradoxical Response to Dexamethasone in the Diagnosis of Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease. *Annals of Internal Medicine*. Published online August 15, 2000. Accessed June 1, 2026. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-131-8-199910190-00006>
8. **Bourdeau I, Lacroix A, Schürch W et al.** 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-022001>