

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE CUSHING “ECTÓPICA”

Liliana Emília Oliveira Maia

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Pólo III, Ciências da Saúde – Azinhaga
de Santa Comba, Celas – 3000-548 Coimbra – Portugal

Email: lilianaemilia14@hotmail.com

ÍNDICE

- Índice	3
- Resumo	5
- Abstract	7
- Introdução	9
- Prevalência	11
- Etiologia e clínica da síndrome de Cushing ACTH-dependente	12
A. Doença de Cushing	12
B. Secreção ectópica de ACTH	14
C. Secreção ectópica de CRH	22
- Hipocaliemia	24
- Diagnóstico	25
1. Determinação do nível do cortisol nocturno	26
2. Cortisol livre na urina das 24 horas	31
3. Teste de supressão com doses baixas de dexametasona	33
- Diagnóstico diferencial	37
1. Exclusão do pseudo-Cushing	37

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

2. Diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente <i>versus</i> ACTH-independente	40
3. Diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente	42
A. Testes de supressão com doses elevadas de dexametasona	43
B. Teste de estimulação com a CRH	45
C. Teste de estimulação com a desmopressina	47
D. Cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores	48
- Imagiologia	51
- Marcadores tumorais séricos e imunohistoquímicos	56
- Tratamento	59
- Conclusões	61
- Bibliografia	63

RESUMO

Introdução: A síndrome de Cushing é uma entidade rara, associada a uma elevada morbidade e mortalidade, que resulta da produção excessiva e prolongada de cortisol endógeno. O excesso de cortisol livre em circulação associa-se a uma perda do normal funcionamento do eixo hipotálamo – hipófise – supra-renal e do ritmo circadiano do cortisol. A síndrome de Cushing “ectópica” diz respeito ao hipercortisolismo devido à produção excessiva da hormona adenocorticotrópica (ACTH) por uma grande variedade de tumores extra-hipofisários, sendo responsável por uma percentagem significativa (10 a 20%) dos casos da síndrome de Cushing ACTH – dependentes. Os tumores neuroendócrinos do pulmão são responsáveis pela maioria dos casos, seguidos pelos tumores neuroendócrinos do timo, intestino e pâncreas, e pelos os carcinomas medulares da tiróide e os feocromocitomas.

Objectivo: O objectivo deste trabalho consiste numa revisão dos exames complementares usados actualmente no diagnóstico desta entidade, bem como das técnicas subsequentes para a localização da sua origem.

Desenvolvimento: A síndrome de Cushing é um distúrbio multissistémico associado a alterações clínicas em praticamente todos os sistemas orgânicos, com gravidade proporcional ao tempo de exposição e intensidade do hipercortisolismo. Perante uma clínica sugestiva é necessário confirmar o hipercortisolismo antes de qualquer tentativa de identificar a causa subjacente. Os exames de primeira linha são a determinação do cortisol nocturno (sérico ou salivar), a determinação do cortisol livre na urina e o teste de supressão com doses baixas de dexametasona. Depois de confirmado o diagnóstico, a determinação dos níveis da hormona adenocorticotrópica permite distinguir entre a síndrome de Cushing ACTH dependente e independente. Alcançado o diagnóstico da síndrome de Cushing associado à produção da hormona adenocorticotrópica é fundamental identificar a origem da sua produção. Para tal são

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

usados vários testes com elevada especificidade, como os testes de supressão com doses elevadas de dexametasona, o teste de estimulação com a hormona libertadora da corticotropina e o cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores. Os exames imagiológicos, como a Tomografia Computorizada e a Ressonância Magnética, desempenham um papel importante na localização destes tumores.

Conclusões: Em geral, isoladamente nenhum exame, laboratorial ou imagiológico, permite o imediato diagnóstico e localização do tumor. O controlo do hipercortisolismo é imperativo, mesmo que a origem permaneça oculta, sendo o tratamento com os inibidores da síntese de cortisol o tratamento de escolha. A suprarrenalectomia bilateral permanece uma alternativa à terapêutica médica.

Palavras – chave: Síndrome de Cushing; Produção ectópica de ACTH; Doença de Cushing; Tumores neuroendócrinos.

ABSTRACT

Introduction: Cushing's syndrome is a rare disease associated with high morbidity and mortality. Prolonged and excessive endogenous secretion of cortisol and henceforth excess circulating free cortisol leading to the loss of normal feedback mechanism of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and deregulates normal circadian rhythm of cortisol secretion. Endogenous hypercortisolism originating from adrenal glands stimulation by adrenocorticotrophic hormone produced inappropriately by a variety of extrapituitary tumors, *id est* ectopic Cushing's syndrome, is responsible for a significant proportion of cases of adrenocorticotrophic hormone dependent Cushing's syndrome (10 to 20%). Neuroendocrine tumors of the lung are responsible for most cases, followed by thymic tumours, intestine carcinoids, islet cell tumour of the pancreas, medullary thyroid carcinomas and phaeochromocytomas.

Objectives: The aim of this study is to make a review of biochemical tests currently used in the diagnosis of ectopic Cushing's syndrome and imaging techniques to define the precise location of its origin.

Results: Cushing's syndrome is a multisystemic disorder in which excessive glucocorticoid levels cause alterations in virtually every part of the body, presumably in direct proportion to the length of time of exposure to and magnitude of the hypercortisolism. The clinical suspicion provides the stimulus to confirmation of hypercortisolism and must be established before any attempt to identify the underlying cause. The first line screening tests in the study of a suspected hypercortisolism are the late-night cortisol (serum or saliva), the urinary free cortisol and low-dose dexamethasone suppression tests. After the diagnosis of adrenocorticotrophic hormone dependent Cushing's syndrome, by measuring plasma

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

adrenocorticotropic hormone levels, is essential to identify the source of its production and further diagnostic tests with high specificity, such as high-dose dexamethasone suppression tests, corticotropin-releasing hormone stimulation test and bilateral inferior petrosal sinus sampling, are the most used in clinical practice. Computed tomography imaging and magnetic resonance imaging play an important role in the diagnostic and location of these tumors.

Conclusions: No single test, biochemical and imaging techniques, allows the diagnosis and precise location of these tumours. The control of hypercortisolism is imperative, even though the source remains occult. Treatment with adrenolytic medication is the therapy of choice. Bilateral adrenalectomy remains an alternative to medical treatment.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing endógena é uma entidade rara, associada a uma elevada morbidade e mortalidade (Kola et al., 2008). Resulta da produção excessiva e prolongada de cortisol endógeno e, conseqüentemente, de um excesso de cortisol livre em circulação, associado a uma perda do normal funcionamento do eixo hipotálamo – hipófise – supra-renal e do ritmo circadiano (Newell-Price et al., 1998; Makras et al., 2006).

Em indivíduos adultos, aproximadamente 80% dos casos da síndrome de Cushing são dependentes da hipersecreção da hormona adenocorticotrópica (ACTH) e apenas 20% são ACTH-independentes (Makras et al., 2006; Sahdev et al., 2007; Kola et al., 2008; Marova et al., 2008). No entanto, nas crianças e jovens, predominam as causas independentes da ACTH, particularmente na primeira década de vida (Sahdev et al., 2007).

Apesar da principal causa da síndrome de Cushing ACTH-dependente ser um adenoma hipofisário, uma percentagem significativa dos casos (10 a 20%) ocorre devido à secreção ectópica de ACTH (Wajchenberg et al., 1994; Orth, 1995; Makras et al., 2006). O diagnóstico diferencial entre estas duas entidades é importante e representa, muitas vezes, um dos maiores desafios da clínica endocrinológica.

A síndrome de Cushing “ectópica” diz respeito ao hipercortisolismo endógeno, conseqüente da estimulação das glândulas supra-renais pela produção excessiva de ACTH, com origem numa grande variedade de tumores extra-hipofisários (Vassiliadi et al., 2005). O órgão mais frequentemente associado a esta síndrome é o pulmão, quer devido ao tumor carcinóide brônquico quer ao carcinoma de pequenas células do pulmão. Outras causas menos frequentes incluem os tumores neuroendócrinos do timo, intestino e pâncreas, os carcinomas medulares da tiróide e os feocromocitomas (Isidori et al., 2007; Sahdev et al., 2007).

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

Esta grande diversidade de etiologias condiciona, muitas vezes, uma elevada dificuldade na localização da origem da secreção de ACTH e também no tratamento do hipercortisolismo associado (Ilias et al., 2005). No entanto, o diagnóstico da síndrome de Cushing “ectópica” é cada vez mais frequente devido ao desenvolvimento e aperfeiçoamento das diversas técnicas bioquímicas e imagiológicas e ao melhor conhecimento das várias causas associadas (Isidori et al., 2006).

A hipersecreção ectópica de ACTH está frequentemente associada a um hipercortisolismo grave, que agrava a condição de base e requer uma avaliação completa, incluindo a confirmação da síndrome de Cushing endógena, a localização da origem da secreção de ACTH e o controlo do hipercortisolismo (Isidori et al., 2007).

Actualmente, a síndrome de Cushing “ectópica” é classificada de síndrome “evidente”, quando o tumor extra-hipofisário é facilmente detectado na investigação bioquímica e imagiológica inicial, ou de síndrome “encoberta”, quando não há identificação da causa na avaliação inicial, mas em que esta é encontrada em estudos subsequentes ou durante a catamnese destes doentes (Isidori et al., 2007). Por último, a síndrome de secreção ectópica de ACTH é classificada de “oculta”, nas situações em que os doentes se apresentam clinicamente com síndrome de Cushing e em que todos os exames complementares apontam para uma origem extra-hipofisária, mas, apesar de uma investigação exaustiva, a lesão primária não foi encontrada (Isidori et al., 2007).

Assim, este trabalho tem como objectivo aprofundar os exames complementares usados actualmente para estabelecer o diagnóstico da síndrome de Cushing “ectópica” e as técnicas subsequentes para a localização da causa subjacente.

PREVALÊNCIA

A síndrome da secreção ectópica de ACTH é uma entidade rara, com uma prevalência de 1 caso por 1.000.000 por ano (Bhansali et al., 2009). Pode ocorrer em qualquer idade, mas é extremamente rara na infância (Vassiliadi et al., 2005).

A média de idades da apresentação clínica varia entre os 45 e os 50 anos, mas tende a ser mais tarde no carcinoma de pequenas células do pulmão, inversamente ao que acontece no carcinóide do timo, que é mais frequente em indivíduos mais jovens (Beuschlein et al., 2002; Salgado et al., 2009).

Ao contrário da síndrome de Cushing, que é muito mais frequente no sexo feminino, a síndrome da secreção ectópica de ACTH apresenta uma incidência semelhante em ambos os sexos ($\text{♂}:\text{♀} = 1:1,2-1,4$). No entanto, o carcinoma de pequenas células do pulmão e o carcinóide tímico são mais frequentes no sexo masculino (Wajchenberg et al., 1994; Vassiliadi et al., 2005).

ETIOLOGIA E CLÍNICA DA SÍNDROME DE CUSHING ACTH-DEPENDENTE

A síndrome de Cushing ACTH-dependente tem origem, na maioria dos casos, num adenoma da hipófise ou, mais raramente, num tumor extra-hipofisário (Isidori et al., 2006; Makras et al., 2006; Kola et al., 2008).

A. Doença de Cushing

A doença de Cushing diz respeito à síndrome de Cushing causada por adenomas da hipófise com secreção excessiva de ACTH. Geralmente, são microadenomas (com diâmetro < a 1 cm). Os macroadenomas são raros, constituindo apenas 5% dos casos. A hiperplasia e os carcinomas hipofisários são extremamente raros (Makras et al., 2006).

O excesso de ACTH estimula o córtex das supra-renais, causando hipersecreção de cortisol e hiperplasia bilateral (Orth, 1995).

Nas células corticotróficas, a ACTH é sintetizada, a partir da pro-opiomelanocortina (POMC), que é clivada pela convertase da pro-hormona (CP) 1 em pro-ACTH e β -lipotropina, sendo a mesma enzima que converte finalmente a pro-ACTH em ACTH (Fig. 1). A clivagem em péptidos mais pequenos ocorre, em seguida, pela acção da CP 2 (Oliver et al., 2003). Nos adenomas hipofisários, geralmente o processamento da POMC não difere do ocorrido nas células normais da hipófise (Vassiliadi et al., 2005).

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

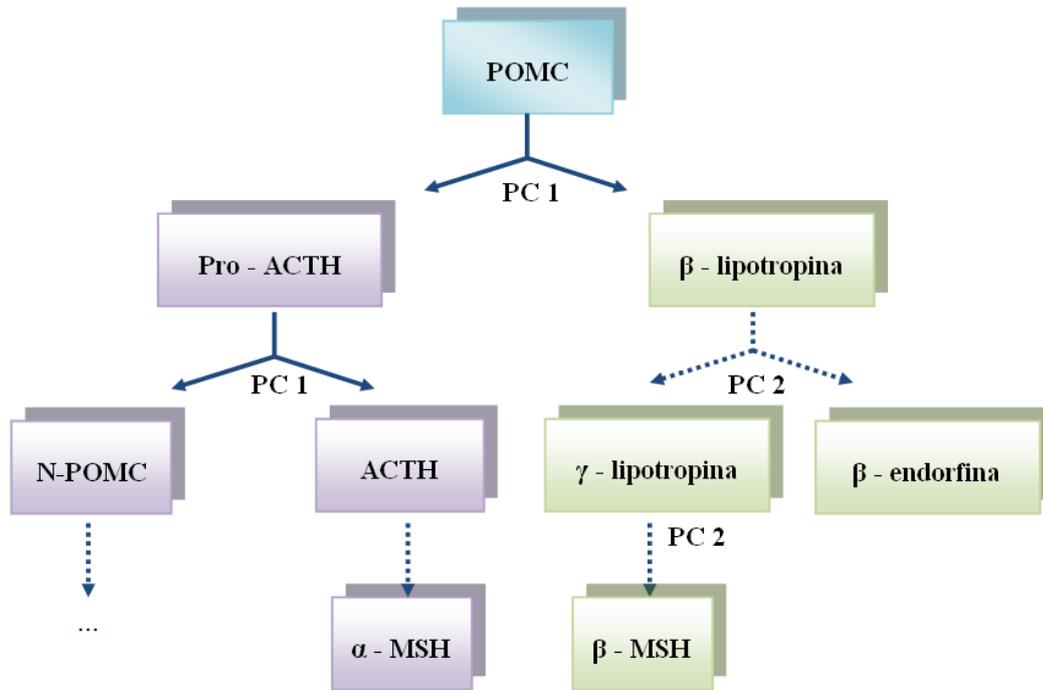


Figura 1: Processamento da POMC. POMC: pro – opiomelanocortina; MSH: hormona estimuladora dos melanócitos; CP: Convertase da pro-hormona. Adaptado de Oliver et al., 2003.

Clinicamente, estes adenomas condicionam um conjunto de sinais e sintomas que caracterizam a síndrome de Cushing, que é um distúrbio multissistémico associado a alterações em praticamente todos os sistemas orgânicos, com gravidade proporcional quer com o tempo de exposição, quer com a severidade do hipercortisolismo (Newell-Price et al., 1998; Makras et al., 2006).

Em geral, traduz-se por um aumento de peso, com distribuição central do tecido adiposo (face, pescoço, tronco e abdómen) associado, frequentemente, à hipertensão e à diabetes mellitus. A face em lua cheia, as estrias violáceas e as equimoses são sinais frequentes (Findling et al., 2005; Findling et al., 2006).

O excesso de cortisol endógeno tem também efeitos catabólicos, motivando atrofia cutânea, osteopenia/osteoporose, bem como a perda de massa muscular, que condiciona uma miopatia proximal (Newell-Price et al., 1998; Makras et al., 2006). Estes doentes apresentam

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

ainda um atraso na cicatrização e uma maior susceptibilidade a infecções, secundária à imunossupressão (Newell-Price et al., 1998; Makras et al., 2006).

As irregularidades menstruais, a amenorreia, a infertilidade e a diminuição da libido (Newell-Price et al., 1998) podem surgir nas mulheres, enquanto que nos homens, além da diminuição da libido, pode haver também atrofia testicular e impotência sexual.

Os distúrbios psiquiátricos são também comuns, principalmente a depressão (Newell-Price et al., 1998).

Estes doentes podem ainda desenvolver cefaleias, poliúria, noctúria, distúrbios visuais, particularmente alterações dos campos visuais e visão turva (quando há compressão do quiasma óptico), ou galactorreia (quando há compressão da haste hipofisária).

B. Secreção ectópica de ACTH

A secreção ectópica é responsável por cerca de 10 a 20% dos casos de síndrome de Cushing ACTH – dependentes (Wajchenberg et al., 1994; Orth, 1995; Makras et al., 2006) podendo ter origem numa grande variedade de tumores extra-hipofisários (Vassiliadi et al., 2005).

A compreensão dos mecanismos envolvidos na transcrição e processamento da POMC permitiu uma melhor compreensão das alterações associadas à secreção ectópica de ACTH (Vassiliadi et al., 2005). Habitualmente, a transcrição do RNA mensageiro da POMC está alterada (Vassiliadi et al., 2005) e varia entre os diversos tecidos (Oliver et al., 2003).

O processamento da POMC está dependente da expressão das enzimas envolvidas na sua conversão. Assim, quando só é expressa a CP 1, tal como acontece nas células corticotróficas e na maioria das neoplasias, a conversão da POMC origina apenas ACTH (Vassiliadi et al., 2005). No entanto, quando ambas as enzimas (CP 1 e CP 2) são expressas, a

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

POMC pode ser convertida em fragmentos hormonais mais pequenos (Vassiliadi et al., 2005) e, conseqüentemente, estes tumores segregam menores quantidades de ACTH.

Estudos recentes demonstraram que os tumores menos diferenciados segregam preferencialmente a POMC intacta, muito provavelmente devido à ausência ou às alterações da expressão das enzimas CP 1 e CP 2. Pelo contrário, os tumores bem diferenciados, como os carcinóides, segregam a ACTH e também outros péptidos, pois são capazes de processar a POMC (Vassiliadi et al., 2005).

Os tumores extra-hipofisários mais frequentemente associados à secreção ectópica de ACTH estão representados na figura 2.

Tumores mais frequentemente associados à secreção ectópica de ACTH	
	Frequência (%)
1. Tumores neuroendócrinos do pulmão	48 – 66
1.1. Carcinóide brônquico	21 – 46
1.2. Carcinoma de pequenas células do pulmão	20 – 27
2. Tumores neuroendócrinos do pâncreas	16
3. Tumores carcinóides do timo	10
4. Carcinomas medulares da tiróide	5
5. Feocromocitomas	5

Figura 2. Tumores mais frequentemente associados à secreção ectópica de ACTH. (Adaptado de Beuschlein et al., 2002).

1. Tumores neuroendócrinos do pulmão

Os tumores neuroendócrinos do pulmão têm origem nas células enterocromafins da mucosa brônquica (Kaltsas et al., 2004; Bertino et al., 2009) e são responsáveis pela maioria dos casos (48 a 66%) de secreção ectópica de ACTH (Beuschlein et al., 2002). Embora inicialmente o carcinoma de pequenas células do pulmão fosse considerado a principal causa, nas séries mais recentes este tem sido ultrapassado pelo tumor carcinóide brônquico, que constitui actualmente a origem mais frequente (21 a 46%) (Beuschlein et al., 2002; Isidori et al., 2007).

1.1. Carcinóide brônquico

Os carcinóides brônquicos representam aproximadamente 1 a 2% dos tumores primários do pulmão (Kaltsas et al., 2004; Bertino et al., 2009). Quando bem diferenciados, são designados por carcinóides típicos e, por isso, apresentam melhor prognóstico que os atípicos (Kaltsas et al., 2004), estando mais frequentemente associados à secreção de ACTH (Sooker et al., 2009).

Os carcinóides brônquicos bem diferenciados têm habitualmente uma localização proximal, originando sintomas obstrutivos (Kaltsas et al., 2004; Bertino et al., 2009). As hemoptises (devido à sua hipervascularização), as síndromes paraneoplásicas, como a síndrome de Cushing (em 1 a 2% dos casos) (Bertino et al., 2009), bem como outras manifestações clínicas decorrentes da secreção de outras substâncias, podem também ocorrer (Kaltsas et al., 2004).

A síndrome carcinóide ocorre em menos de 5% dos casos, no entanto, encontra-se em mais de 50% dos doentes com doença disseminada (Kaltsas et al., 2004). Resulta da produção

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

de diversas substâncias vasoactivas, tais como a serotonina, que são segregadas para a circulação sanguínea (Soja et al., 1999; Kaltsas et al., 2004).

Aproximadamente 95% dos doentes com síndrome carcinóide têm uma apresentação típica, caracterizada por *flushing*, diarreia, dor abdominal, broncoconstrição e pelagra (Soja et al., 1999; Kaltsas et al., 2004). Podem também surgir valvulopatias cardíacas e telangiectasias, conseqüentes de uma exposição prolongada. O *flushing* da síndrome carcinóide clássica envolve a face, pescoço e a porção superior do tronco, durando apenas alguns minutos, mas ocorrendo várias vezes por dia, podendo ser desencadeada pelo consumo de álcool e de determinados alimentos (Kaltsas et al., 2004).

A síndrome carcinóide atípica, embora muito menos frequente (5%), é caracterizada por *flushing*, que tende a ser mais grave e mais prolongado do que na típica, telangiectasias, hipertrofia cutânea da face, pescoço e membros superiores associada a acrocianose, cefaleias, hipotensão, taquicardia e broncoconstrição (Kaltsas et al., 2004). Ocorre mesmo na ausência de factores desencadeantes (Kaltsas et al., 2004).

Em cerca de 25 a 30% dos casos, estes tumores são assintomáticos (Bertino et al., 2009).

Os carcinóides brônquicos podem metastizar para os gânglios linfáticos regionais, fígado, osso e cérebro (Granberg et al., 2000). No entanto, os tumores bem diferenciados apresentam uma evolução indolente, metastizando em menos de 15% dos casos (Kaltsas et al., 2004). A sua taxa de sobrevida aos 5 e 10 anos é de aproximadamente 90% (Granberg et al., 2000; Kaltsas et al., 2004).

Os carcinóides atípicos têm uma evolução mais agressiva, apresentando metastização linfática em 30 a 50% dos casos (Kaltsas et al., 2004). A taxa de sobrevida destes doentes ao 5 e 10 anos é de 40 a 60% e de 35 a 49%, respectivamente (Granberg et al., 2000; Kaltsas et al., 2004).

1.2. Carcinoma de pequenas células do pulmão

O carcinoma de pequenas células do pulmão representa cerca de 15 a 20% de todos os tumores do pulmão e é caracterizado por um rápido crescimento e uma disseminação precoce (Koletsis et al., 2009). É um tumor altamente agressivo, com uma elevada taxa de mortalidade.

Geralmente, devido à rápida evolução deste tumores, a clínica é dominada pelos sinais e sintomas do próprio tumor associados a hipocaliemia e a hiperpigmentação (Sookur et al., 2009), não havendo desenvolvimento das características clínicas típicas do hipercortisolismo.

Estes tumores tendem a metastizar para os gânglios regionais, osso, cérebro e ainda fígado e supra-renais (End, 2006). A extensão tumoral e a resposta à terapêutica instituída são factores de prognóstico importantes (End, 2006).

A classificação mais usada divide estes tumores em dois estadios: a doença limitada (que ocorre em 30% dos casos), que está confinada ao hemitórax ipsilateral e aos gânglios linfáticos regionais, e a doença em estadio avançado (encontrada em 70% dos casos) quando ultrapassa esses limites (End, 2006). A taxa de sobrevivência destes doentes é extremamente baixa, correspondendo a 20% aos 5 anos na doença limitada, e apenas a 2 % nos doentes em estadios avançados (End, 2006).

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

Tabela I. Diferenças no processamento da POMC na Doença de Cushing e nos tumores produtores de ACTH de origem pulmonar.

	Adenoma da hipófise	Carcinóide brônquico	Carcinoma de pequenas células do pulmão
RNA mensageiro da POMC	+++	+++	+/-
CP	+++	+++	+/-
ACTH	+++	+++	+
Outros derivados da POMC	+/-	+/-	+++

Adaptado de Vassiliadi et al., 2005.

2. Tumores neuroendócrinos do pâncreas

Os tumores neuroendócrinos do pâncreas representam cerca de 16% dos casos de secreção ectópica de ACTH (Wajchenberg et al., 1994; Beuschlein et al., 2002).

Estes tumores são responsáveis por uma grande variedade de síndromes clínicas, devido à secreção de diversos péptidos e amins pelos ilhéus pancreáticos.

Os gastrinomas, tumores secretores de gastrina, podem localizar-se no pâncreas ou no duodeno, originando a síndrome de Zollinger-Ellison devido à hipergastrinemia (Kaltsas et al., 2004). A síndrome de Cushing ocorre em cerca de 6% dos gastrinomas esporádicos, que além da gastrina segregam também a ACTH, apresentando, por isso, pior prognóstico (Kaltsas et al., 2004). Em cerca de 70 a 80% dos casos, na altura do diagnóstico, já existem metástases ganglionares e hepáticas (Kaltsas et al., 2004).

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

Os tumores secretores de ACTH dos ilhéus pancreáticos são muito raros, estando apenas referenciados cerca de 110 casos (Kaltsas et al., 2004), sendo clinicamente indistíngüíveis das outras causas da síndrome de Cushing.

Os carcinóides pancreáticos, são tumores raros do pâncreas, com uma elevada taxa de metastização (69 a 88%) aquando do diagnóstico, sendo a síndrome carcinóide a sua apresentação clínica mais frequente (65%) (Kaltsas et al., 2004).

3. Tumores carcinóides do timo

Os tumores carcinóides do timo são tumores muito raros, com apenas aproximadamente 150 casos descritos (Kaltsas et al., 2004) e estão frequentemente associados à secreção ectópica de ACTH, sendo responsáveis por cerca de 10% dos casos (Beuschlein et al., 2002). Assim, a síndrome de Cushing é geralmente a sua apresentação clínica ou, mais raramente, a síndrome carcinóide (Kaltsas et al., 2004). Estes tumores têm um mau prognóstico, uma vez que, a invasão local, a recorrência e a metastização são comuns (Kaltsas et al., 2004).

4. Carcinomas medulares da tiróide

Uma pequena percentagem dos casos da secreção ectópica de ACTH, cerca de 5%, pode ter origem na tiróide (Beuschlein et al., 2002).

O carcinoma medular da tiróide é um tumor das células parafoliculares ou células C da tiróide, secretoras de calcitonina, sendo responsável por apenas 3 a 10% de todos os carcinomas da tiróide (Kaltsas et al., 2004). Além da calcitonina, estes tumores podem

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

segregar uma grande variedade de substâncias, entre as quais a ACTH, o antigénio carcinoembrionário (CEA) e a cromogranina A (Cg A) (Kaltsas et al., 2004).

Apresentam-se clinicamente, na maioria dos casos (70%), como um nódulo ou massa tireóideia, podendo ocasionalmente, originar diarreia, *flushing* facial ou a síndrome de Cushing (Kaltsas et al., 2004).

5. Feocromocitoma

O feocromocitoma é um tumor com origem nas células cromafins da medula da supra-renal (Kaltsas et al., 2004), sendo responsável por cerca de 5% dos casos da síndrome de Cushing “ectópica” (Beuschlein et al., 2002). O principal produto de secreção destes tumores são as catecolaminas, mas, ainda que mais raramente, podem também segregar outras substâncias, como a ACTH (Vrezas et al., 2003; Kaltsas et al., 2004). Estes tumores podem causar uma tríade clássica de sintomas, caracterizada por cefaleias, palpitações e hipersudorese, que, quando associada à hipertensão, sugere a existência de um tumor secretor de catecolaminas (Kaltsas et al., 2004).

A metastização é o principal critério de malignidade e ocorre mais frequentemente para o osso (> 50%), fígado (50%) e pulmão (30%) (Kaltsas et al., 2004).

Vários outros tumores, incluindo o paraganglioma, o neuroblastoma, os carcinomas da próstata, mama, ovário, rim, estômago, cólon e região anorretal e ainda o melanoma e a leucemia, podem também produzir ACTH (Beuschlein et al., 2002), embora sejam causas muito raras da síndrome de Cushing (Fig. 3).

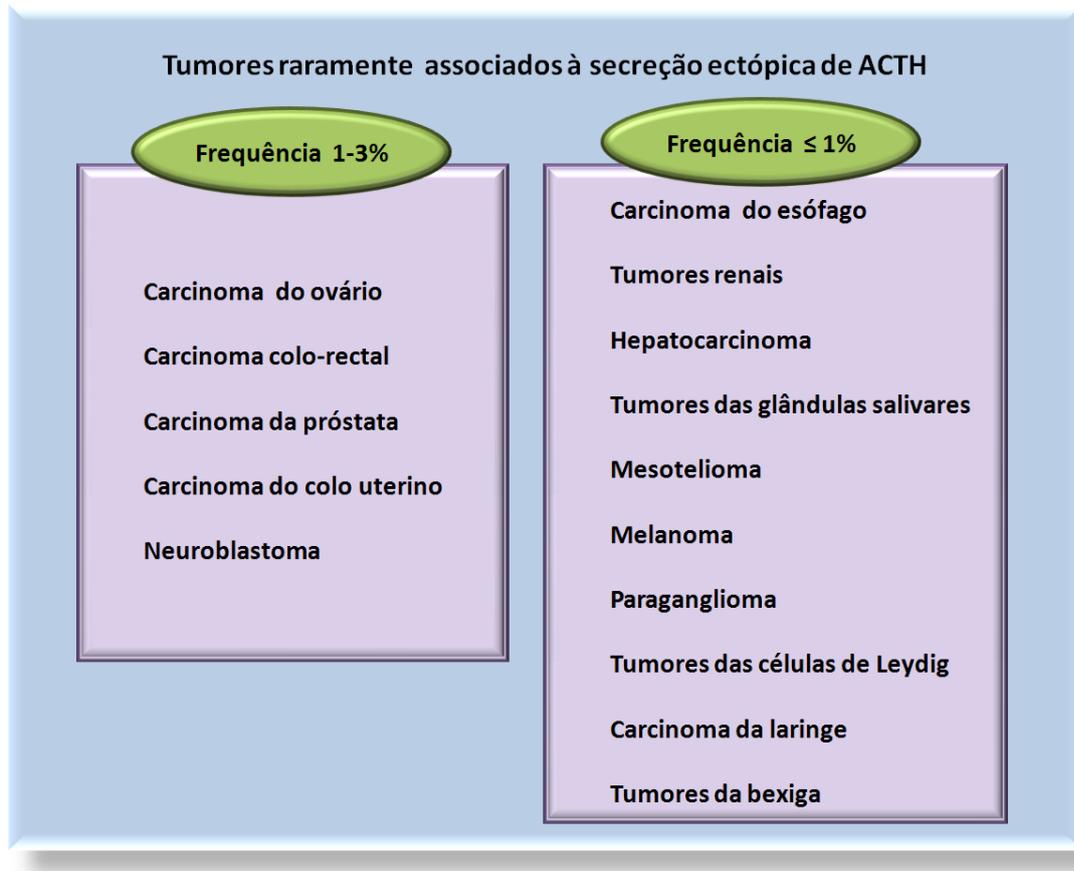


Figura 3. Tumores raramente associados à secreção ectópica de ACTH. Adaptado de Isidori et al., 2007.

C. Secreção ectópica da CRH

A secreção ectópica da CRH (corticotropin-releasin hormone - hormona libertadora da corticotropina) é uma causa muito rara, mas clinicamente indistinguível da síndrome de secreção ectópica de ACTH. A maioria dos casos de secreção ectópica de CRH tem sido associada ao carcinóide brônquico (Orth, 1995).

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

Tabela II. Principais apresentações clínicas da secreção ectópica de ACTH.

Síndrome de Cushing	Síndrome Carcinóide	Outras
	Típica	
- ↑ peso	- Flushing	- Hipocaliemia
- Distribuição central do tecido adiposo	- Diarreia	- Hiperpigmentação
- Atrofia cutânea	- Dor abdominal	- Hipertensão arterial
- Estrias violáceas	- Pelagra	
- Irregularidades menstruais	- Broncoconstrição	
- Diminuição da libido	- Valvulopatia	
- Atrofia testicular e impotência sexual	- Telangiectasias	
- Miopatia proximal		
- Imunossupressão	Atípica	
- Osteopenia/osteoporose	- Flushing	
- Intolerância à glicose	- Hipertrofia cutânea	
- Depressão	- Cefaleias	
	- Hipotensão	
	- Broncoconstrição	

HIPOCALIEMIA

O potássio sérico pode estar diminuído na síndrome de Cushing. Em circunstâncias normais, a desidrogenase 11 β -hidroxiesteróide, protege o receptor dos mineralocorticóides dos efeitos do cortisol. No entanto, o excesso de cortisol conduz à saturação da dihidrogenase 11 β -hidroxiesteróide (Newell-Price et al., 1998). Assim, reflecte apenas o nível do cortisol e não a etiologia, apresentando uma elevada sensibilidade, mas baixa especificidade (Newell-Price et al., 1998).

Geralmente, a hipocaliemia é mais frequente e mais grave quando é devida à secreção ectópica da ACTH, podendo contribuir para o diagnóstico diferencial. Contudo, cerca de 10% dos doentes com doença de Cushing podem também evidenciá-la (Newell-Price et al., 1998; Kola et al., 2008).

DIAGNÓSTICO

A presença de sintomas e sinais clínicos sugestivos da síndrome de Cushing deve motivar a realização de testes bioquímicos de confirmação do hipercortisolismo, antes de qualquer tentativa de diagnosticar a causa subjacente (Fig. 4). Assim, o diagnóstico da síndrome de Cushing assenta em três passos (Isidori et al., 2007):



Figura 4. Algoritmo do diagnóstico da síndrome de Cushing.

Os principais métodos de diagnóstico recomendados como exames de primeira linha no estudo de uma suspeita de hipercortisolismo são: a determinação do nível de cortisol nocturno (sérico ou salivar), a determinação do cortisol livre na urina e o teste de supressão com doses baixas de dexametasona (Giraldi et al., 2007; Deutschbein et al., 2009).

Diagnóstico do hipercortisolismo

1. Determinação do nível do cortisol nocturno

A ACTH e o cortisol são segregados de forma pulsátil, com um perfil circadiano (Yaneva et al., 2004). No entanto, na síndrome de Cushing há perda desse ritmo circadiano normal, com elevação relativa do cortisol nocturno.

Uma vez que grande parte do cortisol é segregado entre as 4 e as 16 horas (Kidambi et al., 2007), sendo os seus níveis mínimos verificados cerca de uma 1 a 2 horas depois do início do sono (Yaneva et al., 2004), esta será a altura ideal para a medição do cortisol.

É possível dosear o cortisol no sangue ou na saliva, devendo a colheita ser efectuada entre as 23 e as 24 horas.

a. Cortisol sérico

A colheita de sangue requer a hospitalização do doente, por um período de pelo menos 48 horas (Yaneva et al., 2004), reduzindo-se assim o factor de stress e possibilitando-se a regularização do sono.

Relativamente ao cortisol sérico, ainda não há consenso em relação aos valores “de corte” a utilizar.

Deutschbein et al. (2009) obteve uma sensibilidade e especificidade de 97% e 63%, respectivamente, para um limiar de cortisol de 115 nmol/L. Contudo, Görge et al. (1999), utilizando um limiar de 140 nmol/L, obteve uma sensibilidade e especificidade de 100% e de 77%, respectivamente. A figura 5 representa graficamente a comparação destes resultados.

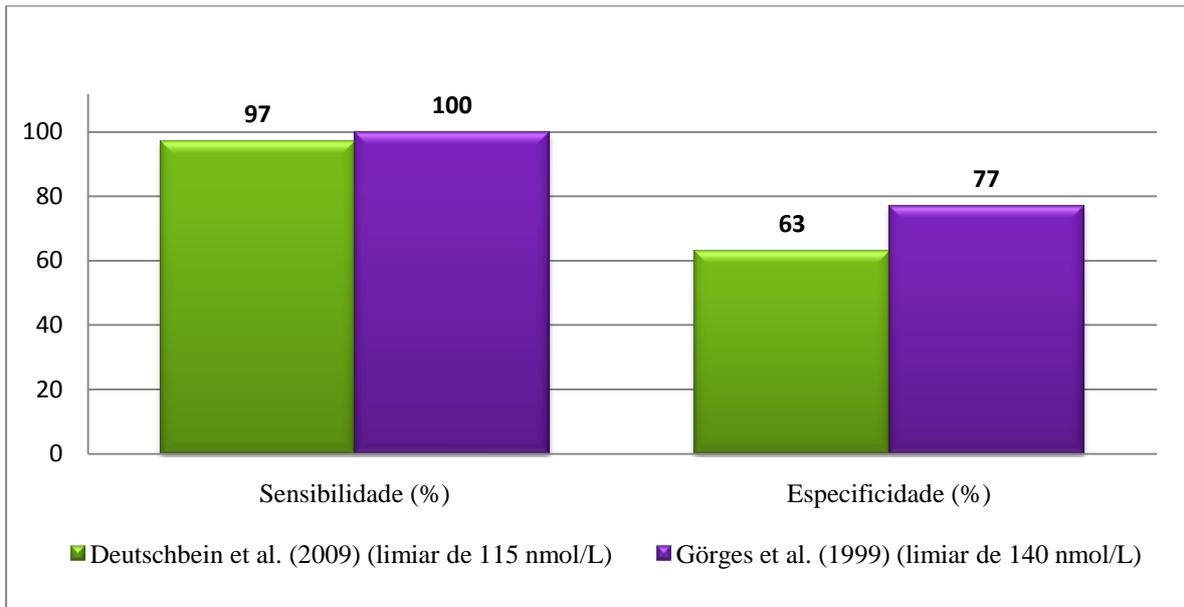


Figura 5. Cortisol sérico noturno. Comparação da sensibilidade e especificidade obtidas em dois estudos.

b. Cortisol salivar

Recentemente, têm sido desenvolvidos testes menos invasivos, menos dispendiosos e igualmente úteis no estudo do ritmo circadiano do cortisol (Yaneva et al., 2004; Baid et al., 2007), nomeadamente a determinação da concentração do cortisol salivar (Yaneva et al., 2004). Yaneva et al. (2004) demonstrou que este é um indicador válido da concentração do cortisol plasmático livre, com uma sensibilidade e especificidade de 100 e 96%, respectivamente, para uma concentração de 5,52 nmol/L, como limiar de diagnóstico (Fig. 6).

Deutschbein et al. (2009), utilizando um valor “de corte” inferior (4,8 nmol/L), obteve uma sensibilidade e especificidade de 97% e 69%, respectivamente (Fig. 6).

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

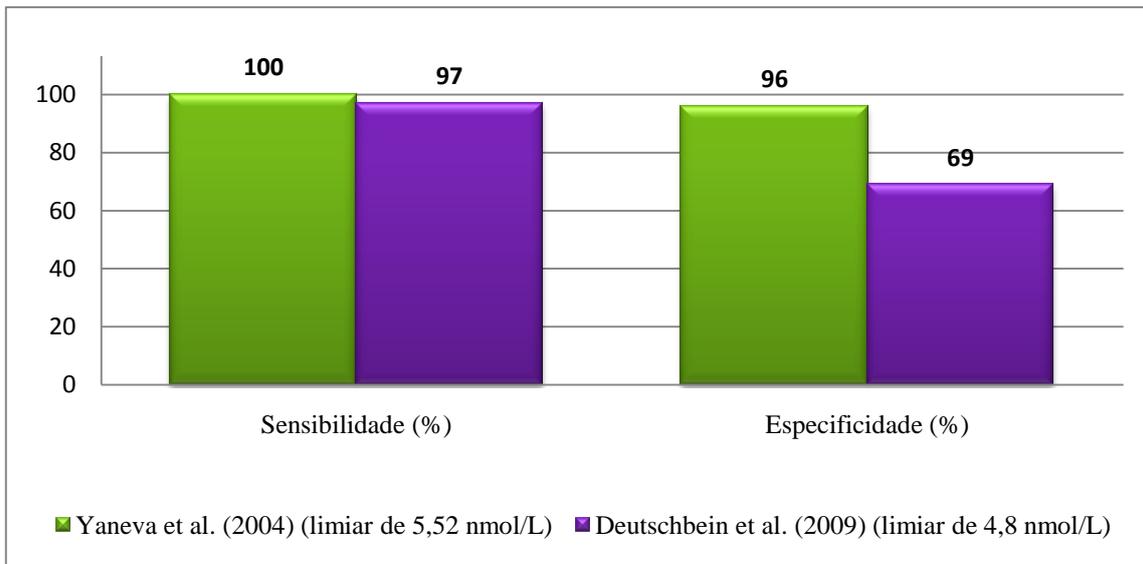


Figura 6. Cortisol noturno salivar. Comparação da sensibilidade e especificidade obtidas em dois estudos diferentes.

Este último autor, comparou a determinação do cortisol sérico e salivar (Fig. 7), com limiares superiores de 115 e 4,8 nmol/L, respectivamente, demonstrando que ambos obtêm uma acuidade diagnóstica semelhante, com uma sensibilidade e especificidade muito aproximadas.

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

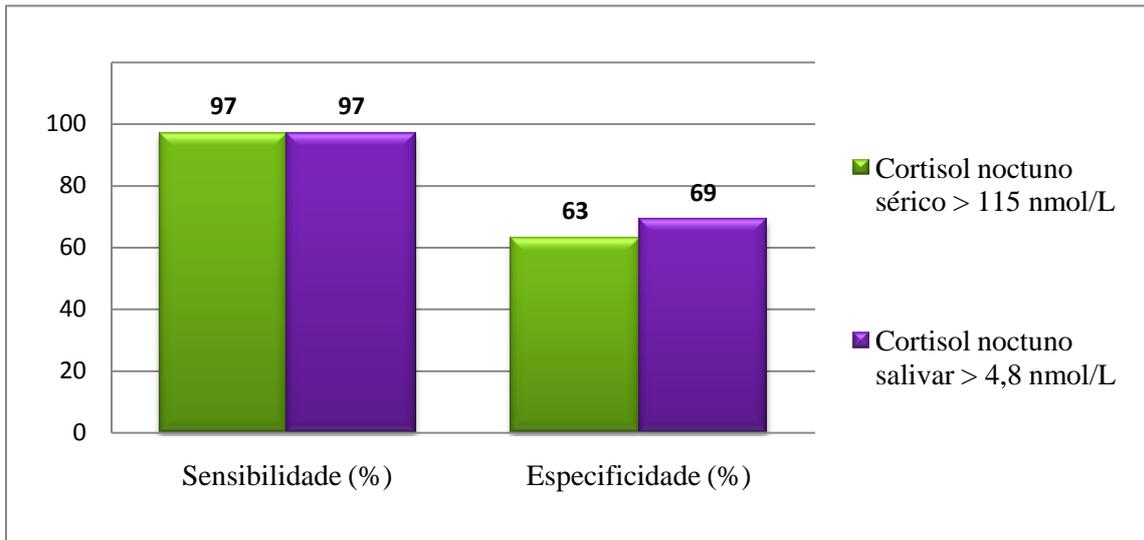


Figura 7. Resultados do estudo de Deutshbein et al. (2009), comparando a sensibilidade e especificidade do cortisol nocturno, sérico e salivar.

O cortisol salivar nocturno é um método sensível e específico na determinação da presença de hipercortisolismo endógeno (Kidambi et al., 2007). Vários estudos referem sensibilidades e especificidades entre os 92 a 100% e 93 a 100%, respectivamente, para limiares de cortisol que variam entre os 3,6 a 15,2 nmol/L (Papanicoloau et al., 2002; Kidambi et al., 2007; Baid et al., 2007; Deutshbein et al., 2009).

As vantagens da colheita em ambulatório são evidentes: a saliva é facilmente obtida pelo doente (Baid et al., 2007), sendo um método simples de realizar, ao contrário das colheitas de sangue ou urina (Deutschbein et al., 2009) e eliminando tanto o elemento stress provocado pela hospitalização, como os seus custos (Papanicoloau et al., 2002; Deutschbein et al., 2009).

Além disso, a concentração do cortisol salivar é independente do fluxo de saliva (Papanicoloau et al., 2002; Deutschbein et al., 2009) e a colheita é de fácil armazenamento, podendo ser guardada num frigorífico ou até mesmo à temperatura ambiente (Yaneva et al., 2004; Baid et al., 2007). Outra vantagem é o facto da medição do cortisol salivar requerer

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

apenas pequenas quantidades de saliva (estão actualmente disponíveis “kits” comerciais que necessitam de apenas 25 µl de saliva) (Yaneva et al., 2004).

O cortisol salivar nocturno, ao contrário do cortisol sérico, não é influenciado pelo nível de globulinas de ligação ao cortisol – que frequentemente estão alterados em diversas patologias (Deutschbein et al., 2009), como a insuficiência hepática (Beauregard et al., 2002), por exemplo, – ou pelo uso de determinados fármacos – como os estrogéneos (Papanicolaou et al., 2002; Deutschbein et al., 2009), – ou ainda durante a gravidez (Beauregard et al., 2002).

No entanto, este método apresenta algumas limitações (Yaneva et al., 2004):

- os valores de referência usados na interpretação dos resultados variam entre diferentes laboratórios e entre diferentes “kits” comerciais (Yaneva et al., 2004; Baid et al., 2007);

- a colheita, ocorrendo num ambiente não supervisionado, não tem garantia de ter sido feita correctamente e no horário ideal;

- a possível existência de padrões de sono variáveis, quer entre diferentes indivíduos, quer no próprio indivíduo, podendo os níveis de cortisol não serem mínimos à meia-noite (por exemplo em doentes que trabalham à noite) (Yaneva et al., 2004).

A eventual existência de patologias que como a gengivite (pelo risco de hemorragia) ou a síndrome de Sjögren's levam a que este teste não seja exequível (Yaneva et al., 2004). Já a influência dos alimentos e dos cuidados dentários nos resultados permanece controversa (Papanicolaou et al., 2002; Deutschbein et al., 2009).

2. Cortisol livre na urina das 24 horas

A determinação do cortisol livre na urina das 24 horas é um método não-invasivo, amplamente utilizado como um teste de primeira linha na avaliação do hipercortisolismo (Newell-Price et al., 1998).

Cerca de 10% do cortisol sérico encontra-se livre no plasma e é filtrado pelos rins. No entanto, a maioria é depois reabsorvida e apenas uma pequena percentagem, cerca de 1%, é excretada inalterada na urina (Newell-Price et al., 1998; Makras et al., 2006). A secreção excessiva de cortisol leva à saturação das globulinas de ligação ao cortisol, ao aumento da sua fracção livre e, assim, ao aumento da sua excreção (Newell-Price et al., 1998; Makras et al., 2006). Por isso, a excreção de cortisol reflecte directamente o hipercortisolismo endógeno (Papanicolaou et al., 2002).

O cortisol livre na urina é determinado por RIA ou por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), devendo ser este último, o método de escolha (Beauregard et al., 2002; Kola et al., 2008), dado que a medição através da HPLC permite uma melhor distinção dos diferentes glucocorticóides e seus metabolitos (Arnaldi et al., 2003) tornando-se, assim, mais específica do que o RIA.

O resultado deste método está dependente do rigor da colheita de urina (Putignano et al., 2003), que por vezes é difícil, particularmente nas crianças e idosos (Deutschbein et al., 2009). Além disso, a excreção da creatinina deve também ser determinada, avaliando-se assim simultaneamente a função renal, uma vez que, caso a taxa de filtração glomerular seja inferior a 30 mL/min, a excreção de cortisol urinário estará diminuída, podendo o resultado situar-se no limite da normalidade apesar de haver uma produção excessiva de cortisol (Arnaldi et al., 2003).

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

Quando o índice de suspeição é elevado e o resultado é normal devem ser realizadas várias colheitas de urina das 24 horas, para excluir a hipótese de hipercortisolismo intermitente (Arnaldi et al., 2003).

Pode também haver hipercortisolúria sem síndrome de Cushing (Papanicolaou et al., 2002), como acontece na gravidez, na síndrome dos ovários poliquísticos e ainda no pseudo-Cushing, o que reduz a especificidade deste método (Makras et al., 2006). Ocasionalmente algumas substâncias, tais como a carbamazepina e a digoxina, podem também originar resultados falsos-positivos (Arnaldi et al., 2003; Makras et al., 2006).

Alguns estudos demonstram uma sensibilidade e especificidade de 100% e 98%, respectivamente, no diagnóstico da síndrome de Cushing (Newell-Price et al., 1998; Makras et al., 2006). No entanto, no estudo realizado por Putignano et al. (2003), os resultados foram ligeiramente inferiores, com uma sensibilidade e especificidade de 97,6% e 90,2%, respectivamente, o que pode ser explicado pela maior heterogeneidade do grupo, que envolvia indivíduos saudáveis, obesos e doentes com síndrome de Cushing.

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

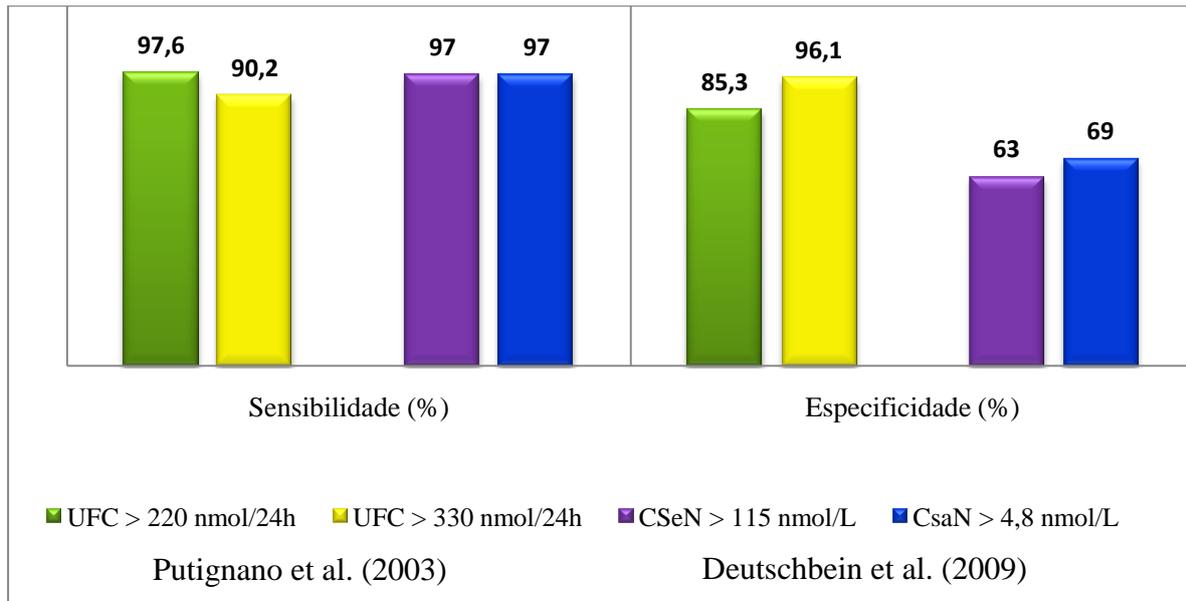


Figura 8. Comparação dos diferentes testes de 1ª linha no diagnóstico da síndrome de Cushing. Resultados da sensibilidade e especificidade do cortisol livre na urina (UFC) obtidos por Putignano et al. (2003) e a comparação com as sensibilidades e especificidades do cortisol sérico nocturno (CSeN) e do cortisol salivar nocturno (CsaN), obtidas por Deutschbein et al. (2009).

Devido à sua elevada sensibilidade, o cortisol livre na urina constitui um exame útil para confirmar o hipercortisolismo (Newell-Price et al., 1998).

3. Teste de supressão com doses baixas de dexametasona

A administração de dexametasona permite avaliar a inibição da secreção de ACTH pelas células corticotróficas da hipófise (Kola et al., 2008).

Este teste permite estudar a função do eixo hipotálamo – hipófise – supra-renal: se esta for normal, qualquer dose de glucocorticóide será suficiente para inibir a secreção de ACTH pela hipófise, e conseqüentemente, reduzir a secreção de cortisol (Kola et al., 2008).

A variabilidade da absorção e metabolismo da dexametasona podem influenciar os resultados (Yaneva et al., 2004). A metabolização hepática da dexametasona pode estar alterada, particularmente em doentes que tomam determinados fármacos, como a rifampicina,

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

a fenitoína, o fenobarbital e até mesmo o álcool, pois estas substâncias induzem o citocromo P450 e, conseqüentemente, aumentam a sua capacidade de metabolização (Papanicolaou et al., 2002; Deutschbein et al., 2009). Também as doenças crônicas, tais como a insuficiência hepática ou renal, interferem no metabolismo da dexametasona, apresentando uma maior biodisponibilidade, devido à sua menor metabolização e excreção, respectivamente (Papanicolaou et al., 2002; Deutschbein et al., 2009).

Também a ausência de adesão na toma correcta da dexametasona ou o aumento da concentração das proteínas transportadoras do cortisol, com conseqüente diminuição do cortisol livre no plasma (que ocorre durante a gravidez ou no tratamento com estrogêneos), podem interferir com os resultados.

Para excluir estas possibilidades, alguns especialistas têm defendido a medição simultânea do cortisol e da dexametasona para garantir que a sua concentração seja adequada (Deutschbein et al., 2009). No entanto, dada a limitada disponibilidade e elevado custo da determinação da dexametasona sérica, esta abordagem apesar de prudente e desejável, geralmente não é viável (Deutschbein et al., 2009).

Desde a descrição original do teste de supressão com doses baixas de dexametasona (low-dose dexamethasone suppression tests – LDDST) por Liddle, em 1960, foram descritos vários protocolos para a administração de dexametasona (Arnaldi et al., 2003). Os dois mais utilizados são o teste noturno com 1 mg de dexametasona e o teste com 2 mg/dia em dois dias seguidos (Makras et al., 2005).

O primeiro consiste na administração de 1 mg de dexametasona, entre as 23 e as 24 horas, e na colheita única de sangue às 8 horas da manhã seguinte, para determinação da concentração de cortisol sérico (Nieman et al., 2008). As suas vantagens são várias: é um teste simples e barato, podendo ser realizado em ambulatório (Beauregard et al., 2002; Papanicolaou et al., 2002). O valor aceite como limiar da normalidade da concentração de

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

cortisol, após supressão, tem vindo a diminuir progressivamente, sendo actualmente sugerida a concentração de cortisol de 50 nmol/L (1,8 µg/dL) como o limiar de diagnóstico, aumentando assim a sua sensibilidade (98%), mas diminuindo a especificidade (87,5%) (Arnaldi et al., 2003; Oki et al., 2009).

O teste com 2 mg/dia em 2 dias consecutivos consiste na administração oral de 0,5 mg de dexametasona a cada seis horas, num total de oito doses (Newell-Price et al., 1998; Makras et al., 2006). A colheita de sangue, para a determinação de cortisol, é feita até seis horas após a administração da última dose (Nieman et al., 2008).

Este teste pode ser utilizado como uma alternativa ao teste de supressão com 1 mg de dexametasona à noite ou após a sua realização, quando o seu resultado é inconclusivo. (Nieman et al., 2008).

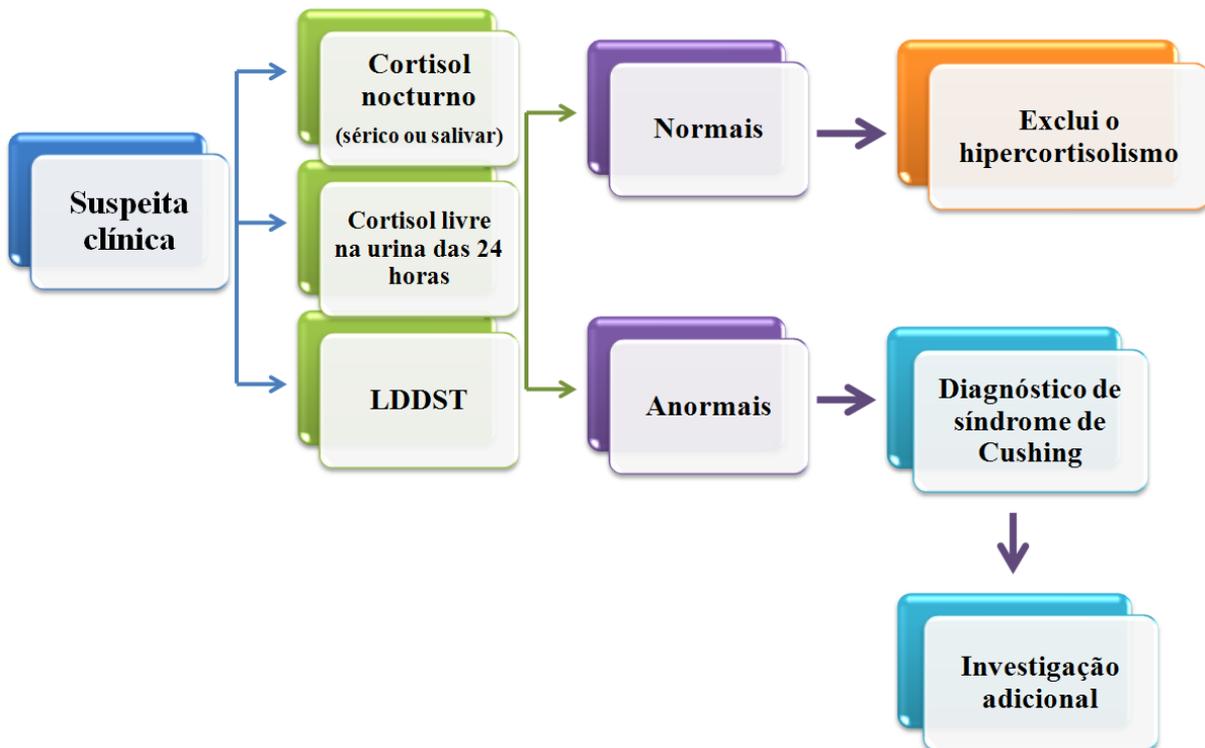
Vários estudos prospectivos em doentes com suspeita de síndrome de Cushing obtiveram sensibilidades entre os 90% e os 100% e especificidades entre 97% e os 100%, usando uma concentração de cortisol sérico de 38 a 60 nml/L (1,4 ou 2,2 µg/dL) (Nieman et al., 2008).

A especificidade deste teste é superior ao teste nocturno com 1 mg, mas requer um esforço acrescido do doente e uma maior garantia da sua colaboração.

Todas estas limitações nos alertam para o facto de que, também este teste não deve ser o único exame complementar a realizar, quer para excluir, quer para afirmar o diagnóstico da síndrome de Cushing, devendo sempre proceder-se a uma investigação complementar (Kidambi et al., 2007; Deutschbein et al., 2009).

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

O diagnóstico do hipercortisolismo deve ser baseado na demonstração bioquímica da elevação dos níveis do cortisol livre na urina associada à ausência de supressão no LDDST e à perda do ritmo circadiano do cortisol (Newell-Price et al., 1998; Putignano et al., 2003).



Esquema 1. Algoritmo de diagnóstico do hipercortisolismo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1. Exclusão do pseudo-Cushing

Combinação do LDDST com a estimulação com a CRH

A estimulação crónica da secreção da CRH, por várias entidades patológicas, como o alcoolismo, distúrbios psiquiátricos (principalmente a depressão e anorexia nervosa), obesidade (Invitti et al., 1999; Erikson et al., 2006; Kidambi et al., 2007) ou a síndrome do ovário poliquístico (Invitti et al., 1999), origina um conjunto de manifestações clínicas e bioquímicas que se assemelham às da síndrome de Cushing (Erikson et al., 2006), designando-se estas situações por pseudo-Cushing.

A combinação do LDDST com a estimulação com a CRH foi desenvolvida com o objectivo de aumentar a capacidade de distinção entre a síndrome de Cushing e o pseudo-Cushing (Arnaldi et al., 2003; Erikson et al., 2006; Makras et al., 2006).

Este método consiste na administração de dexametasona por via oral, 0,5 mg a cada 6 horas durante 48 horas, seguida da administração intravenosa de CRH cerca de 2 horas após a última dose de dexametasona, com colheitas de sangue (Arnaldi et al., 2003), para a determinação de ACTH e cortisol, durante 120 minutos.

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

Erickson et al. (2006), num estudo com um grupo relativamente grande e heterogéneo de indivíduos, avaliou a presença de hipercortisolismo, combinando o LDDST com a estimulação com a CRH. Verificou que, para níveis de ACTH, aos 15 minutos após administração da CRH, superiores a 5,9 pmol/L (27 pg/mL), a sensibilidade e especificidade foram de, respectivamente, 95% e 97%. Para níveis de cortisol plasmático obtidos 15 minutos após a CRH superiores a 70 nmol/L (2,5 µg/dL), a sensibilidade e especificidade foram ambas de 90% (Fig. 9).

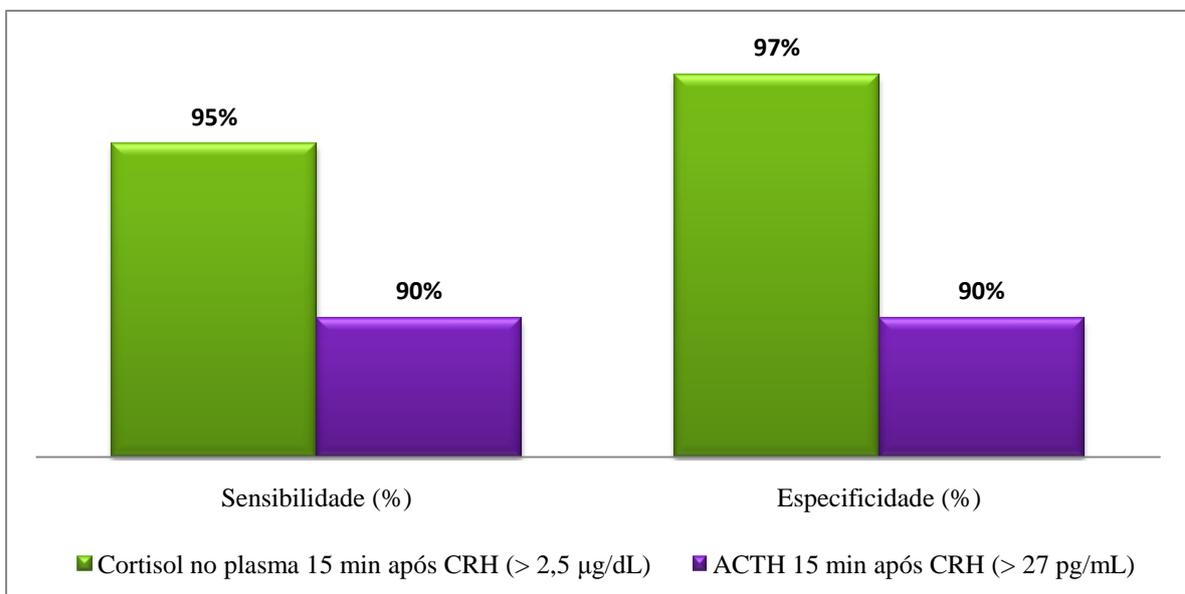


Figura 9. Sensibilidade e especificidade da combinação do LDDST com a CRH. Comparação do cortisol e da ACTH aos 15 minutos após a estimulação com CRH. Adaptado de Erickson et al. (2006).

No entanto, no estudo desenvolvido por Giraldi et al. (2007), a concentração de cortisol no plasma, 15 minutos após a administração da CRH, superior a 38 nmol/L (1,4 µg/dL) obteve uma sensibilidade de 100% no diagnóstico da síndrome de Cushing, mas com uma especificidade menor (62,5%), à demonstrada por Erickson et al. (2006).

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

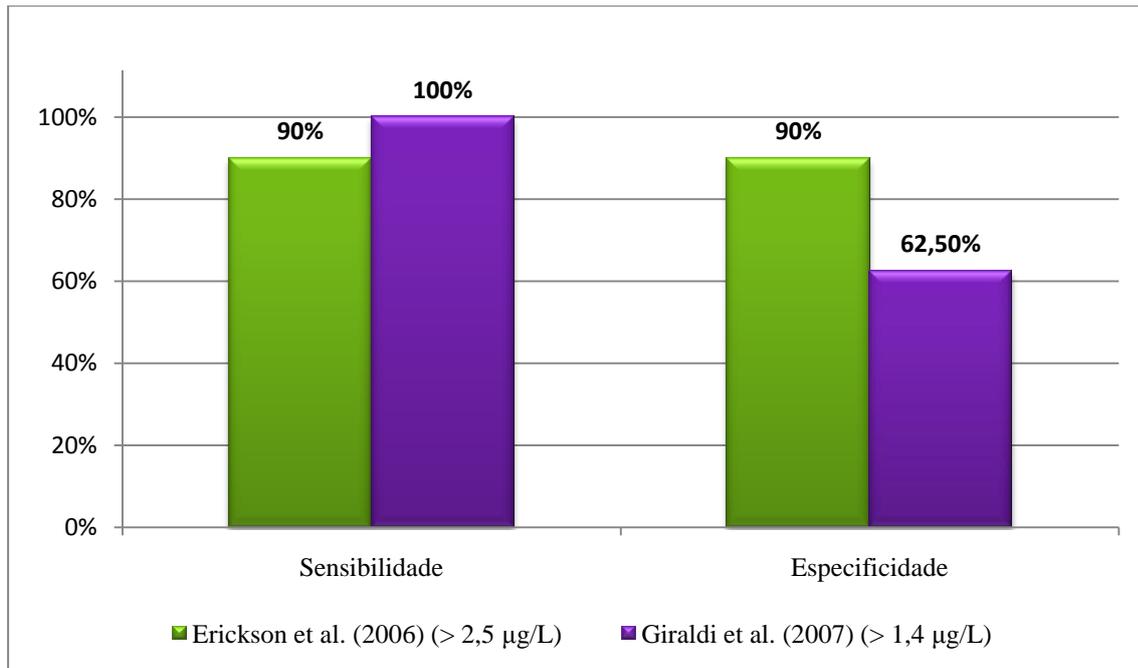


Figura 10. Comparação entre os estudos desenvolvidos por Erickson et al. (2006) e Giraldi et al. (2007) da combinação LDDST+CRH. Comparação da sensibilidade e especificidade do cortisol 15 minutos após a CRH.

A confirmação do diagnóstico da síndrome de Cushing é fundamental para evitar medidas terapêuticas desnecessárias (Giraldi et al., 2007). Embora esta técnica diagnóstica seja utilizada na prática clínica, continuam a ser necessários mais estudos para a sua validação no que se refere à distinção entre estas duas entidades (Batista et al., 2006; Erikson et al., 2006).

Na sequência da confirmação do diagnóstico de hipercortisolismo, o passo seguinte consiste em identificar a sua etiologia.

2. Diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente versus ACTH-independente

A determinação dos níveis de ACTH no plasma é um passo fundamental na diferenciação da síndrome de Cushing (Beauregard et al., 2002).

A ACTH é uma proteína de elevado peso molecular (4,5 kDa), actualmente determinada por ensaios imunorradiométricos (IRMA) com possibilidade de detecção de valores inferiores a 2,2 pmol/L (10 ng/mL) (Beauregard et al., 2002; Arnaldi et al., 2003), e com uma elevada reprodutibilidade e sensibilidade. Estes ensaios utilizam anticorpos monoclonais que reconhecem apenas a ACTH intacta, não detectando as moléculas anómalas ou os seus precursores, que podem ser encontrados em alguns doentes com secreção ectópica (Oliver et al., 2003; Reimondo et al., 2003).

Além disso, a ACTH é instável no plasma e sensível ao calor, levando a dificuldades técnicas no seu doseamento (Castro et al., 2002), em parte, secundárias à adsorção da ACTH ao vidro e em parte à susceptibilidade à inactivação por enzimas proteolíticas à temperatura ambiente. Estes inconvenientes podem ser contornados utilizando tubos de plástico e mantendo-os em gelo, bem como, pela imediata centrifugação e adição de inibidores das enzimas proteolíticas (Castro et al., 2002).

Quando são encontrados valores de ACTH inferiores a 2,2 pmol/L e níveis de cortisol sérico superiores a 415 nmol/L (15 µg/dL), em colheita matinal (às 9 horas), pode inferir-se muito provavelmente a existência de uma causa ACTH-independente (Beauregard et al., 2002; Arnaldi et al., 2003). Os valores plasmáticos de ACTH superiores a 4 pmol/L são sugestivos de uma etiologia associada ao excesso de produção de ACTH (Arnaldi et al., 2003). No entanto, os valores de ACTH plasmáticos intermédios devem ser cautelosamente interpretados, devendo repetir-se a medição da ACTH ou recorrer-se a outros métodos

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

complementares, tais como o teste de estimulação com a CRH ou o HDDST (Newell-Price et al., 1998; Beauregard et al., 2002).

Contudo, a determinação da ACTH apresenta limitações, particularmente no diagnóstico da secreção ectópica, pois podem ocorrer resultados falsos-negativos, apesar da secreção elevada de ACTH (Newell-Price et al., 1998; Reimondo et al., 2003).

Os níveis de cortisol e de ACTH plasmáticos geralmente são mais elevados na hipersecreção ectópica de ACTH (Fig. 11), do que na doença de Cushing, mas pode haver uma considerável sobreposição de valores e, por isso, este método tem uma capacidade discriminativa limitada na distinção destas duas entidades (Newell-Price et al., 1998; Arnaldi et al., 2003; Kola et al., 2008).

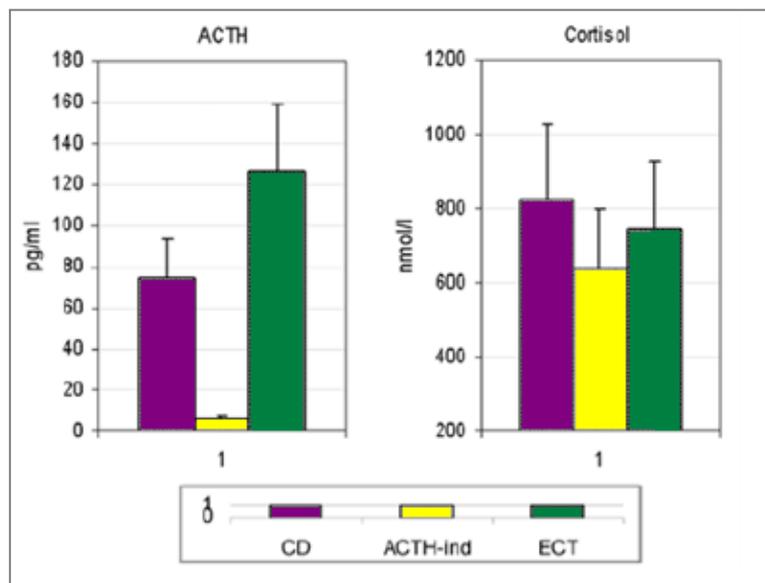


Figura 11. Concentrações médias de ACTH e cortisol em doentes com hipercortisolismo. CD - Doença de Cushing; ACTH-ind - ACTH-independente; ECT - Tumores ectópicos produtores de ACTH. (Adaptado de Marova et al., 2008).

3. Diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente

Depois de confirmado o diagnóstico da síndrome de Cushing ACTH – dependente, torna-se imperativo identificar a origem da produção de ACTH.

O principal desafio no diagnóstico diferencial é identificar os tumores ectópicos secretores de ACTH, que representam apenas uma pequena parte dos casos (Aron et al., 1997; Reimondo et al., 2003).

A distinção entre a doença de Cushing e a secreção ectópica de ACTH, quando a sua origem não é sugerida pela clínica nem aparente nos exames bioquímicos e imagiológicos simples, é muitas vezes difícil (Wiggam et al., 2000; Utz et al., 2007).

A Tabela III apresenta os testes bioquímicos mais utilizados na distinção entre a hipersecreção de ACTH hipofisária e ectópica.

Tabela III: Principais métodos bioquímicos no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente.

A. Testes de supressão com doses elevadas de dexametasona

B. Teste de estimulação com a CRH

C. Teste de estimulação com a desmopressina

D. Cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores

A. Testes de supressão com doses elevadas de dexametasona

O teste de supressão com doses elevadas de dexametasona (High Dose Dexamethasone Suppression Test - HDDST) é actualmente utilizado no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente (Reimondo et al., 2003).

A secreção de ACTH na doença de Cushing é parcialmente sensível à inibição pelos glucocorticóides. Geralmente não é suprimida durante o LDDST, mas aumentando a dose de dexametasona quatro a oito vezes a secreção pode ser inibida na maioria dos casos. Por seu lado, grande parte dos tumores extra-hipofisários produtores de ACTH não são sensíveis à inibição pelos glucocorticóides, bem como os tumores da supra-renal que são ACTH-independentes (Newell-Price et al., 1998; Arnaldi et al., 2003).

Existem vários protocolos do HDDST. Entre eles destacam-se o teste nocturno com 8 mg, o teste com 8 mg em dois dias e o teste com administração intra-venosa de 4 a 7 mg de dexametasona (Arnaldi et al., 2003; Kola et al., 2008). O primeiro consiste na administração oral de 8 mg de dexametasona entre as 23 e as 24 horas, e na colheita de sangue às 8 horas da manhã do dia seguinte para a determinação de cortisol sérico (Nieman et al., 2008). Como alternativa pode-se determinar o cortisol livre na urina.

Neste protocolo, a maioria dos doentes com doença de Cushing apresenta supressão do cortisol sérico, com uma concentração às 8 horas inferior a 5 µg/dL (140 nmol/L), sendo normalmente indetectável em indivíduos saudáveis (Nieman et al., 2008). A sensibilidade e especificidade deste teste variam entre os 59 a 92% e 67 a 100%, respectivamente (Aron et al., 1997).

Contudo existe um protocolo alternativo, que consiste na determinação da concentração de cortisol sérico matinal, no dia anterior e no dia seguinte à administração de dexametasona, sendo depois calculada a percentagem de supressão. Considera-se que uma

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

supressão igual ou superior a 50% é sugestiva de doença de Cushing (Newell-Price et al., 1998; Arnaldi et al., 2003; Makras et al., 2006). Esta abordagem apresenta uma sensibilidade de 80 a 88% e uma especificidade de 88 a 100% (Vassiliadi et al., 2005).

O teste com 8 mg de dexametasona em dois dias seguidos, consiste na administração de 2 mg de dexametasona por via oral a cada seis horas, num total de oito doses, com a colheita de urina ou de sangue, para determinação do nível de cortisol (Aron et al., 1997). Quando se procede à colheita de urina, além da determinação da concentração do cortisol livre, deve também ser doseada a creatinina, avaliando-se assim simultaneamente a função renal (Nieman et al., 2008). Quando se opta pela colheita de sangue além da determinação da concentração do cortisol sérico, é aconselhado ainda proceder à determinação da dexametasona e da ACTH plasmática (Nieman et al., 2008). A sensibilidade e especificidade deste teste variam entre os 65 a 100% e 60 a 100%, respectivamente (Aron et al., 1997).

Em cerca de 10% dos casos podem também ocorrer resultados falsamente positivos (Makras et al., 2006), uma vez que alguns tumores ectópicos, como os carcinóides, podem ser sensíveis à inibição pela dexametasona (Arnaldi et al., 2003; Vassiliadi et al., 2005). Uma explicação possível para este facto é a expressão de receptores da POMC e da vasopressina na superfície das células tumorais, apresentando assim um fenótipo semelhante ao das células corticotróficas da hipófise (Reimondo et al., 2003).

Devido às limitações diagnósticas do HDDST e à reduzida capacidade discriminativa na síndrome ACTH-dependente, é recomendado realizar outros exames complementares de diagnóstico, mesmo em doentes que obedecem aos critérios actuais de supressão (Nieman et al., 2008).

B. Teste de estimulação com a CRH

O teste de estimulação com a CRH tem sido extensivamente utilizado, sendo um método não-invasivo que contribui para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente (Newell-Price et al., 2002; Reimondo et al., 2003).

Na maioria dos doentes com doença de Cushing, a administração intravenosa de CRH aumenta a síntese da ACTH e, conseqüentemente, os níveis do cortisol no plasma, o que é raro acontecer nos doentes com produção ectópica da ACTH (Newell-Price et al., 1998). Pensa-se que esta disparidade de respostas à administração de CRH se deve à expressão relativamente maior de receptores da CRH nos adenomas corticotróficos do que nos tumores ectópicos secretores de ACTH (Newell-Price et al., 1998; Kola et al., 2008).

No entanto, cerca de 7 a 14% dos doentes com doença de Cushing não respondem à CRH, e cerca de 4% dos doentes com secreção ectópica de ACTH são capazes de lhe responder, aumentando a secreção de ACTH (Reimondo et al., 2003).

O teste é bem tolerado e de fácil realização na prática clínica. No entanto, pode ter efeitos colaterais, que consistem em rubor facial ligeiro, de curta duração, e um sabor metálico na boca (Newell-Price et al., 1998; Reimondo et al., 2003).

Em geral, os protocolos consistem na colheita de amostras sanguíneas para determinação da concentração de ACTH e cortisol no plasma, aos -15 e os 0 minutos antes e aos 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos, após a administração endovenosa de CRH (1 µg/kg de peso corporal até 100 µg, de CRH ovina ou CRH humana) (Newell-Price et al., 1998).

A maioria das séries em que foi usada a estimulação com CRH referem uma sensibilidade que varia entre 60 a 80% e uma especificidade entre os 90 e 100%, na distinção entre a doença de Cushing e a secreção ectópica de ACTH (Vassiliadi et al., 2005).

A CRH humana (hCRH) tem propriedades qualitativamente semelhantes à CRH ovina (oCRH), embora a hCRH provoque aparentemente um aumento menor de ACTH e de

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

cortisol, tanto em indivíduos normais, como em obesos e em doentes com doença de Cushing (Newell-Price et al., 2002).

Um estudo realizado com a oCRH, administrada às 8 horas, obteve em média um aumento \geq a 35%, acima do valor médio basal da concentração da ACTH no plasma, entre os 15 e 30 minutos, em casos de doença de Cushing, ao contrário do que aconteceu em doentes com produção ectópica de ACTH, que tiveram uma resposta inferior, com uma sensibilidade de 93% e uma especificidade de 100% (Newell-Price et al., 1998). O aumento do cortisol no plasma foi \geq a 20%, em média entre os 30 e 45 minutos, com uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 88% (Newell-Price et al., 1998).

Newell-Price et al. (2002) obteve a melhor acuidade diagnóstica (com a hCRH), considerando como valor “de corte” um aumento do cortisol sérico basal \geq a 14%, entre os 15 e 30 minutos, com uma sensibilidade de 85% e especificidade de 100% ou uma elevação da ACTH \geq a 105%, com uma sensibilidade e especificidade de 70% e 100%, respectivamente.

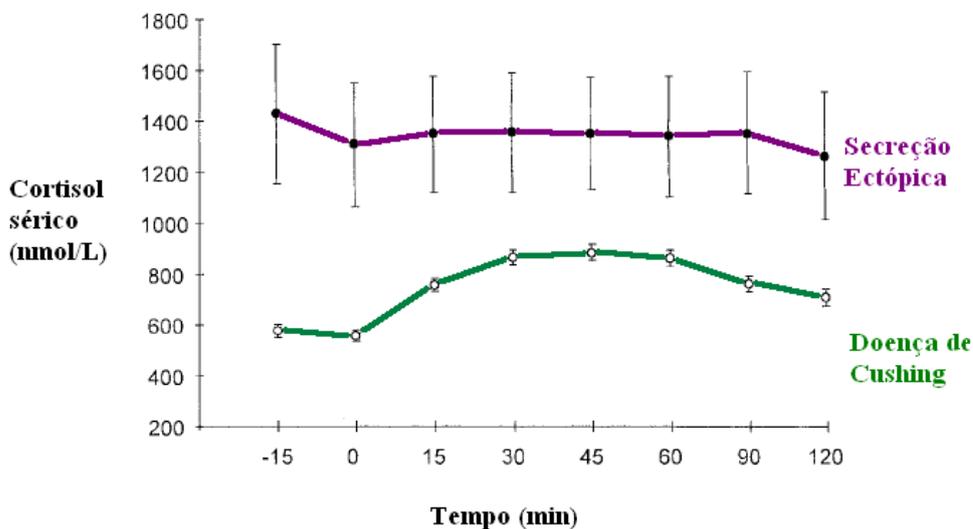


Figura 13. Concentração média de cortisol sérico após administração de hCRH (100 µg iv) e registo dos resultados em doentes com doença de Cushing e com Secreção ectópica de ACTH. (Adaptado de Newell-Price et al., 2002).

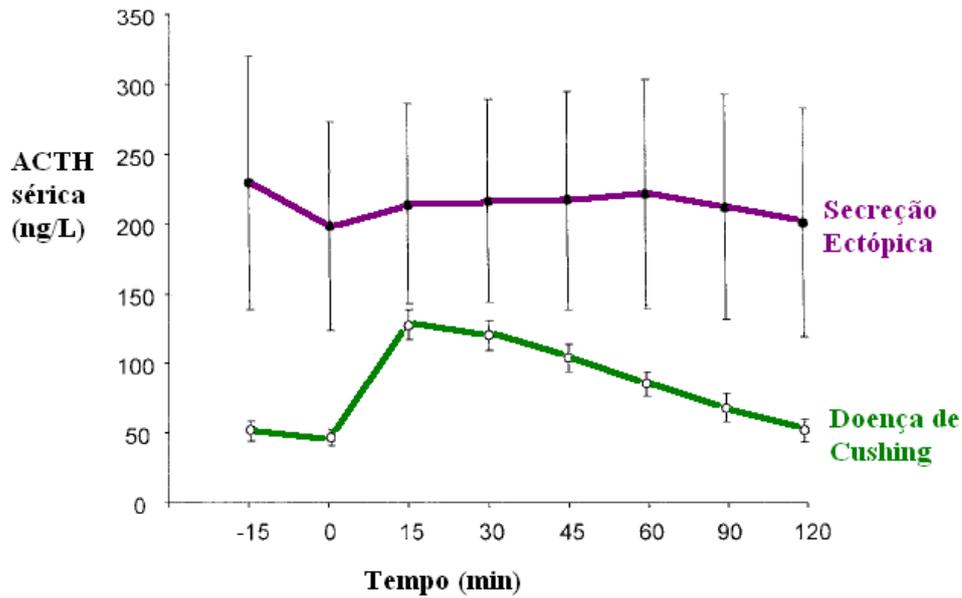


Figura 14. Concentração média da ACTH no plasma após a administração de hCRH (100 µg iv) e registo dos resultados em doentes com doença de Cushing e com secreção ectópica de ACTH. (Adaptado de Newell-Price et al., 2002).

O teste da CRH é um dos métodos de diagnóstico não-invasivos mais fiável no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente (Reimondo et al., 2003) e a sua sensibilidade e especificidade, em conjunto com o HDDST, são respectivamente, de 100% e de 98% no diagnóstico da síndrome ectópica de ACTH (Vassiliadi et al., 2005).

C. Teste de estimulação com a desmopressina

A vasopressina, tal como a CRH, é uma hormona importante na regulação da secreção de ACTH pela hipófise. A administração intravenosa de desmopressina, um análogo da vasopressina (um agonista dos receptores V2 e V3 da vasopressina) pode contribuir para o diagnóstico diferencial entre a doença de Cushing e a secreção ectópica de ACTH (Newell-

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

Price et al., 1998). A maioria das séries referem um aumento da ACTH no plasma entre os 15 os 30 minutos, após a administração da desmopressina, com um aumento dos níveis do cortisol após cerca de 30 a 45 minutos (Marova et al., 2008), nos adenomas hipofisários.

A desmopressina é facilmente acessível, pouco dispendiosa e causa efeitos adversos pouco significativos, quando comparada com a vasopressina. No entanto, a sua utilidade em distinguir a origem do excesso de ACTH é limitada, uma vez que cerca de 20 a 50% dos tumores ectópicos secretores de ACTH respondem à desmopressina (Arnaldi et al., 2003).

Devido a estas limitações, este método de diagnóstico é pouco usado na prática clínica (Arnaldi et al., 2003).

D. Cateterismo Bilateral dos Seios Petrosos Inferiores

O cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores (Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling – BIPSS) é utilizado no estudo da síndrome de Cushing ACTH-dependente sempre que a clínica e os exames laboratoriais e imagiológicos são discordantes ou inconclusivos (Kaltsas et al., 1999; Arnaldi et al., 2003; Batista et al., 2006).

Este método baseia-se no princípio de que, se a hipersecreção da ACTH for devida a um adenoma da hipófise, o sangue colhido nos locais mais próximos da drenagem venosa hipofisária terá uma concentração de ACTH maior do que na circulação sanguínea periférica (Makras et al., 2006; Utz et al., 2007). Consiste na cateterização simultânea dos seios petrosos inferiores e de uma veia periférica, com colheita de amostras sanguíneas, para a determinação da concentração de ACTH, antes e após 3, 5, 10 e 15 minutos da estimulação com a CRH ovina ou humana (1 µg/kg ou 100 µg) (Newell-Price et al., 1998; Utz et al., 2007).

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

Como a maioria dos adenomas corticotróficos são susceptíveis à estimulação pela CRH, esta tem sido utilizada com o objectivo de aumentar a sensibilidade da BIPSS (Kaltsas et al., 1999; Utz et al., 2007; Makras et al., 2006). As determinações simultâneas dos níveis de ACTH na circulação periférica e em ambos os seios petrosos inferiores permitem obter um gradiente de concentração. A maioria das séries consideram que uma relação \geq a 2 ou \geq a 3, antes e após a estimulação com a CRH, respectivamente, sugere que a hipersecreção de ACTH é de origem hipofisária (Newell-Price et al., 1998; Makras et al., 2006; Utz et al., 2007). Por convenção diz-se que, um BIPSS “positivo” é indicativo de uma causa hipofisária e que um BIPSS “negativo” é sugestivo de uma origem ectópica de ACTH (Utz et al., 2007). Este método apresenta uma sensibilidade de 95-100% e uma especificidade de praticamente 100% (Newell-Price et al., 1998; Utz et al., 2007).

Kaltsas et al. (1998), numa série com 128 doentes, obteve um gradiente \geq a 2, cinco minutos após a estimulação com CRH, verificando uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 100% no diagnóstico da doença de Cushing.

Wiggam et al. (2000), num estudo com 45 doentes, 44 dos quais com diagnóstico de doença de Cushing, obteve para uma relação de ACTH central/periférica \geq a 2, sem estimulação CRH, uma sensibilidade de 82%.

Apesar de raras, as principais complicações da BIPSS são: o hematoma do local da punção venosa (3-4%, sendo a complicação mais frequente), a insuficiência renal aguda (devido ao uso de contraste iodado), os fenómenos tromboembólicos, as lesões neurológicas e a hemorragia subaracnóidea (Arnaldi et al., 2003; Utz et al., 2007).

Sendo um procedimento invasivo, a taxa de sucesso e de complicações está dependente das aptidões e experiência do operador (Kaltsas et al., 1999).

As variações anatómicas, que implicam dificuldades na colocação dos cateteres, os adenomas pouco sensíveis à CRH ou ainda os adenomas com produção cíclica de ACTH,

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

bem como os erros técnicos na execução do BIPSS ou no processamento das amostras, são algumas das causas possíveis de resultados falsos – negativos (Kaltsas et al., 1999), que ocorrem em cerca de 2 a 4% dos casos (Sookur et al., 2009).

Kaltsas et al. (1999) demonstra que, embora o valor preditivo de um teste positivo seja elevado, ocorrem também resultados falsos – positivos que podem ter várias causas, como os tumores ectópicos produtores de CRH e os tumores ectópicos com produção intermitente de ACTH (Wiggam et al., 2000). No entanto, estas situações são extremamente raras, ocorrendo em menos de 1% dos casos (Sookur et al., 2009).

Um estudo multicentro italiano desenvolvido por Invitti et al. (1999), verificou uma taxa de falsos – negativos de 15%. Assim, perante um resultado negativo do BIPSS, torna-se difícil determinar se é um falso – negativo (com a origem da hipersecreção de ACTH na hipófise) ou se se trata de uma origem ectópica (Kaltsas et al., 1999).

O BIPSS é considerado o teste mais sensível na distinção entre a secreção hipofisária e ectópica de ACTH, representando, por isso, o teste-padrão no diagnóstico da síndrome de Cushing ACTH-dependente (Utz et al., 2007). No entanto, trata-se de uma técnica invasiva, muito dispendiosa, dependente da experiência do operador e disponível apenas em hospitais diferenciados. Além disso, tem também um potencial de complicações graves (Utz et al., 2007). Por estas razões, os exames não-invasivos mantêm um papel importante na prática clínica, particularmente na selecção dos doentes com necessidade de realizarem o BIPSS (Utz et al., 2007) além de que serem úteis na posterior interpretação dos resultados.

IMAGIOLOGIA

Na maioria dos doentes com evidências clínicas e bioquímicas da síndrome de Cushing ACTH-dependente, as técnicas imagiológicas não-invasivas são importantes, mas não determinantes, na localização da doença subjacente (Sahdev et al., 2007). Esta abordagem é essencial na identificação de tumores ectópicos produtores de ACTH e na localização de tumores hipofisários (Sahdev et al., 2007).

Imagiologia da Glândula Hipofisária

Na síndrome de Cushing ACTH-dependente, os exames imagiológicos da hipófise, têm como objectivo localizar os adenomas e orientar a exploração cirúrgica posterior (Newell-Price et al., 1998).

O principal exame imagiológico na avaliação hipofisária é a ressonância magnética (RM) (Sahdev et al., 2007). O protocolo imagiológico da hipófise inclui o uso de cortes finos (com 2 ou 3 mm), na ponderação T1, realizados nos planos coronal e sagital, antes e após a administração intravenosa do meio de contraste (gadolínio) (Sahdev et al., 2007).

Os tumores secretores de ACTH são na sua maioria microadenomas (Batista et al., 2006) e podem, eventualmente, ser identificados na RM, devido às suas características típicas. Em geral, constituem uma área focal hipointensa, associada a remodelação do pavimento da sela turca e a deformação do contorno glandular (Sahdev et al., 2007), sem realce após a administração do produto de contraste (Newell-Price et al., 1998). No entanto, o uso do gadolínio é importante, pois aproximadamente 5% destes tumores são capazes de o captar, passando a ter um sinal isoíntenso à RM (Newell-Price et al., 1998).

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

A RM da hipófise com contraste apresenta uma sensibilidade de 60 a 80% (Kaltsas et al., 1999; Sahdev et al., 2007), sendo apesar disso, o método imagiológico de escolha (Makras et al., 2006).

Os macroadenomas da hipófise são raros e facilmente identificados na RM (Makras et al., 2006). A sua identificação obriga à avaliação da sua extensão extra-selar, sendo imperativo averiguar a existência de compressão do quiasma óptico e o envolvimento da base do crânio e dos seios cavernosos (Sahdev et al., 2007).

Dado que cerca de 10% da população pode apresentar uma lesão hipofisária estrutural sem nenhum significado clínico (Newell-Price et al., 2002; Buurman et al., 2006; Makras et al., 2006), os resultados falsos-positivos (12-19%) devem ser evitados, sendo fundamental a confirmação prévia do hipercortisolismo (Newell-Price et al., 2002; Sahdev et al., 2007).

Inversamente, cerca de 40% dos doentes com doença de Cushing apresentam um estudo imagiológico normal (Newell-Price et al., 1998; Newell-Price et al., 2002). Daí que, a ausência de uma lesão na hipófise não exclui a existência de um adenoma, dado que muitos deles são demasiado pequenos e, por isso, indetectáveis na RM (Kaltsas et al., 1999).

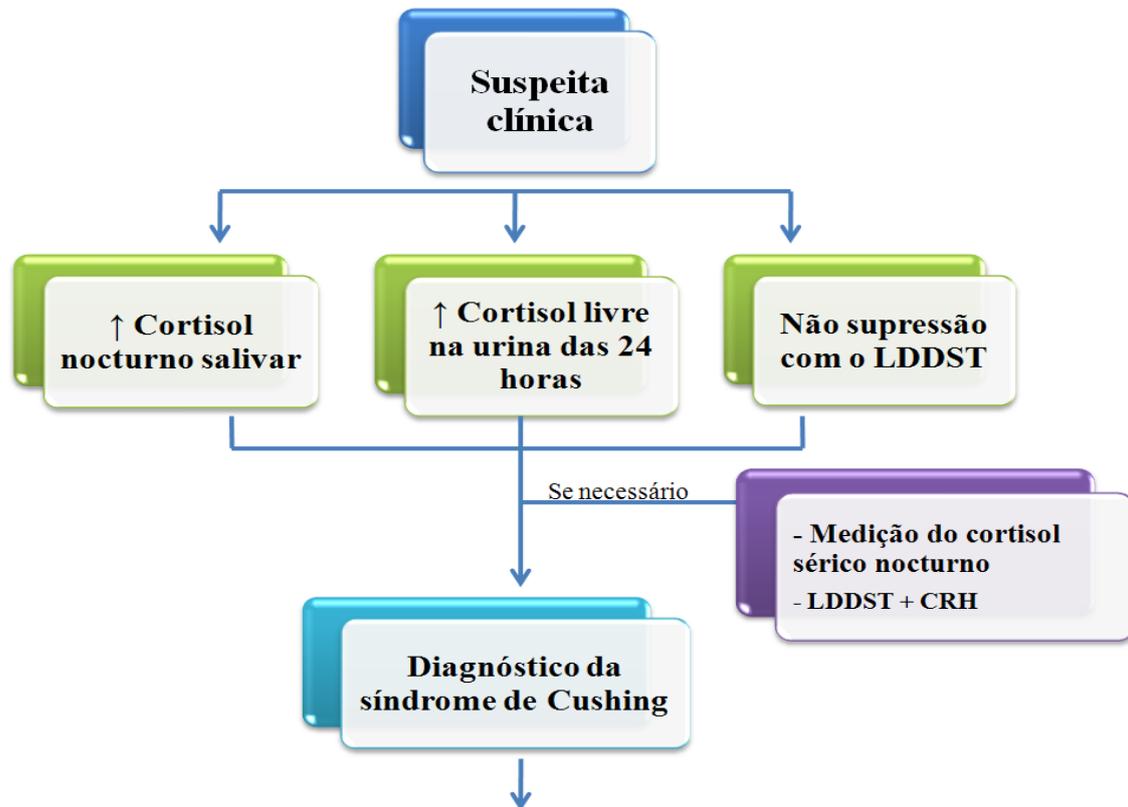
Tem sido defendida a combinação da RM com o BIPSS, tendendo-se assim a obter uma maior precisão na localização pré-operatória, pois o BIPSS pode contribuir para a localização dos microadenomas (entre 53 a 89% dos casos) não identificados pela RM (Kaskarelis et al., 2006).

Como já foi referido, apesar das suas limitações, a RM da hipófise ocupa um lugar essencial na avaliação destes doentes (Makras et al., 2006).

A Tomografia Computorizada (TC) da hipófise é um exame menos sensível, estando reservado habitualmente para os doentes com contra-indicações para a realização da RM (Sahdev et al., 2007). Geralmente, a TC revela lesões hipodensas, sem realce após a

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

administração de contraste (Newell-Price et al., 1998). Tem uma sensibilidade e especificidade de apenas 47% e 74%, respectivamente, sendo que a aquisição de cortes axiais com 1 mm (ou menos) e a reconstrução coronal, permitem avaliar adequadamente um adenoma e a sua extensão na região supra-selar (Sahdev et al., 2007).



ECD \ Origem	Supra-renal	Hipófise	Ectópica
ACTH	↓	Normal ou ↑↑	Normal ou ↑↑↑
Estimulação com CRH	Sem reposta	Com resposta	Raramente responde
HDDST	Sem supressão	Com supressão	Raramente suprime
TC/RM das supra-renais	Alterada (tumor)	Normal ou Hiperplasia nodular	Normal ou Hiperplasia nodular
RM da hipófise	Normal	Normal / Alterada	Normal
BIPSS	Não aplicável	Gradiente (central/periférico)	Sem gradiente

Esquema 2. Algoritmo de diagnóstico da síndrome de Cushing. (Adaptado de Arnaldi et al., 2003); ECD – Exames complementares de diagnóstico.

Localização da Secreção Ectópica de ACTH

A localização dos tumores secretores de ACTH representa, muitas vezes, um grande desafio, pois as características clínicas, bioquímicas e imagiológicas podem ser indistinguíveis da doença de Cushing (Ilias et al., 2005; Sahdev et al., 2007).

Tomografia computadorizada e Ressonância magnética

Habitualmente o estudo imagiológico inicial incluiu a TC ou a RM (nas ponderações T1 e T2) da região cervical, torácica, abdominal e pélvica (Ilias et al., 2005; Vassiliadi et al., 2005). Em duas séries de doentes com síndrome da secreção ectópica de ACTH esta abordagem permitiu localizar a sua etiologia em 81 a 87,5% dos casos (Ilias et al., 2005; Isidori et al., 2006).

Cintigrafia com ¹¹¹In-octreótido

A maioria dos tumores extra-hipofisários secretores de ACTH são tumores neuroendócrinos que têm a capacidade de expressar receptores da somatostatina (Vassiliadi et al., 2005). Assim, os análogos da somatostatina marcados com isótopos radioactivos, como o octreótido, têm a capacidade de permitir identificar estes tumores.

Dado que os receptores da somatostatina são encontrados numa grande variedade de órgãos, como o sistema nervoso central, o pâncreas, a tiróide, o tracto gastrointestinal, as supra-renais e os rins, o uso da cintigrafia com octreótido permite a localização de alguns tumores neuroendócrinos, particularmente se bem diferenciados (Kaltsas et al., 2004).

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

Este método imagiológico apresenta uma sensibilidade de 67 a 91%, podendo ser utilizado quer no diagnóstico, quer no estadiamento destes tumores (Kaltsas et al., 2004). Apesar de ter também uma elevada especificidade, por vezes podem ocorrer resultados falsos-positivos, devido à captação do octreótido por outras lesões (como os granulomas) ou no contexto de uma doença auto-imune (Kaltsas et al., 2004).

Cintigrafia com MIBG (Metaiodobenzilguanidina)

O ^{123}I -MIBG é utilizado principalmente na localização de tumores com origem nas células cromafins, como o feocromocitoma e o paraganglioma (Kaltsas et al., 2004). Apresenta uma sensibilidade e especificidade superiores a 80 e 90%, respectivamente, no diagnóstico dos feocromocitomas intra ou extra-supra-renais (Chatal et al., 2000). Além disso, parece desempenhar um papel complementar na localização de outros tumores neuroendócrinos, como os carcinóides e o carcinoma medular da tiróide (Chatal et al., 2000).

Tomografia por emissão de positrões - PET

Como a maioria dos tumores neuroendócrinos são bem diferenciados e de crescimento indolente, apresentam uma taxa de metabolismo baixa, limitando assim a utilidade da PET marcada com 18-Fluorodeoxiglucose aos tumores indiferenciados (Kaltsas et al., 2004).

No entanto, recentemente foi desenvolvida a PET utilizando o 11C-5-hidroxitriptofano (que é convertida nas células tumorais bem diferenciadas em serotonina), que parece ser superior à TC no diagnóstico dos tumores secretores de serotonina (Kaltsas et al., 2004).

MARCADORES TUMORAIS SÉRICOS E IMUNOHISTOQUÍMICOS

Os diferentes tipos de células tumorais segregam uma grande variedade de péptidos e aminos, que são específicos de cada tumor, proporcionando o seu uso como marcadores tumorais (MT) no diagnóstico, na monitorização da terapêutica e na avaliação do prognóstico (Kaltsas et al., 2004).

Em mais de 70% dos casos, os tumores secretores de ACTH podem segregar um ou mais péptidos, tais como a calcitonina, a somatostatina, a gastrina, o polipéptido pancreático, o péptido intestinal vasoactivo (VIP), a glucagina, a α e β -hCG (gonadotropina coriónica humana), a α -fetoproteína, a GHRH (Hormona libertadora da somatostatina), a CRH, o antigénio carcinoembrionário (CEA) (Newell-Price et al., 1998) e a serotonina (Kaltsas et al., 2004) (Tabela IV). Os níveis séricos de cromogranina A (CgA) são elevados numa variedade de tumores, incluindo o feocromocitoma, o carcinóide pancreático, o carcinoma medular da tiróide e, menos frequentemente, no carcinoma de pequenas células do pulmão (Kaltsas et al., 2004).

Todas estas hormonas são sintetizadas a partir dos seus precursores, que são clivados numa sequência específica, dependendo do tecido onde são processados (Kaltsas et al., 2004).

O doseamento da calcitonina e das catecolaminas urinárias são dos mais usados na prática clínica, uma vez que se encontram elevadas no carcinoma medular da tiróide e no feocromocitoma, respectivamente (Isidori et al., 2007). As catecolaminas urinárias devem, também ser determinadas, especialmente nos doentes com hipertensão arterial (Ilias et al., 2005). No entanto, muitos destes marcadores tumorais ainda têm um valor diagnóstico limitado na prática clínica.

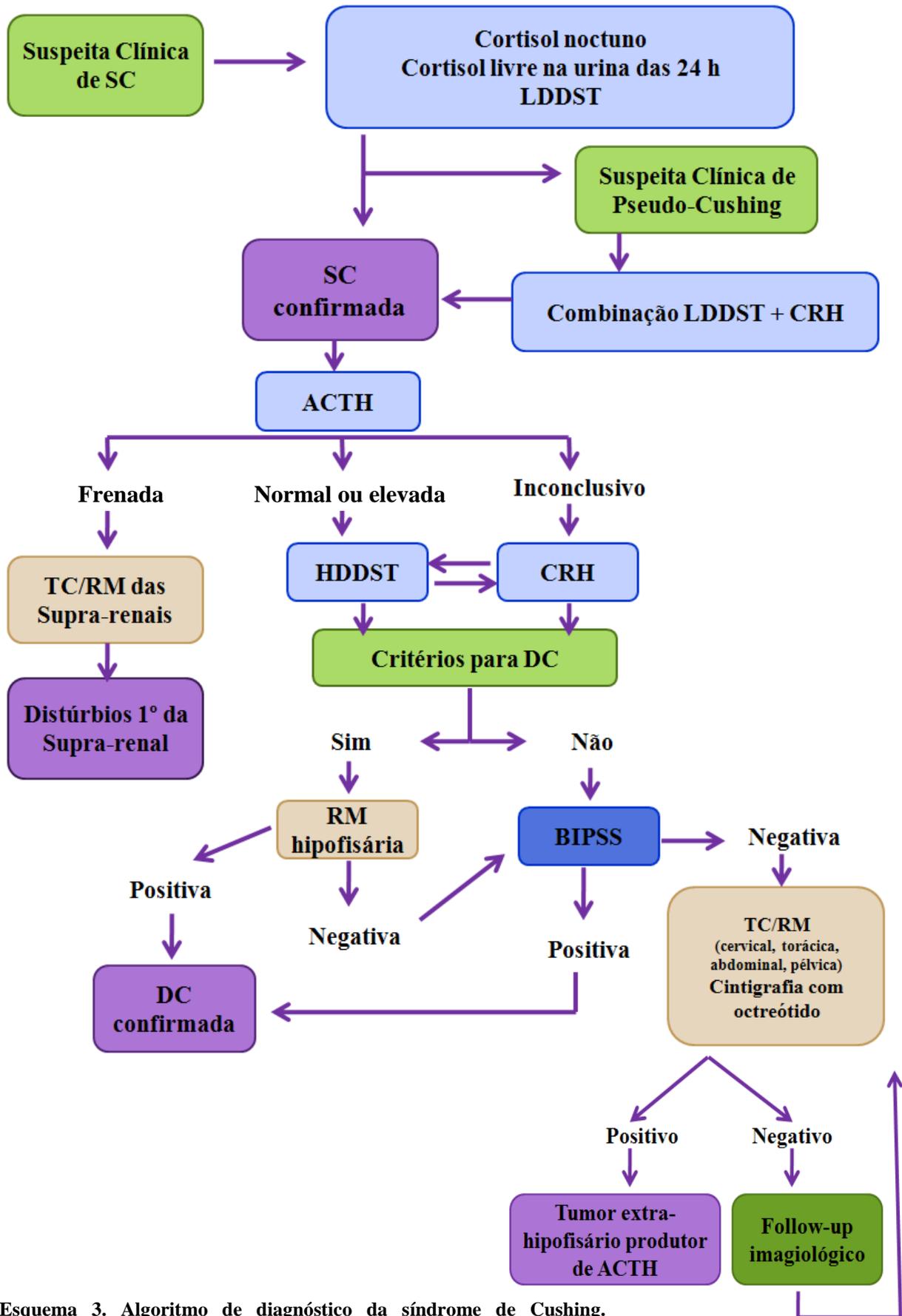
Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

Tabela IV. Marcadores tumorais mais comuns nos tumores extra-hipofisários secretores de ACTH.

Origem	MT séricos específicos	MT séricos inespecíficos
Timo	Somatostatina Serotonina	Cg A NSE
Células C tiróide	Calcitonina ACTH Somatostatina Serotonina	Cg A CEA
Pulmão	POMC ACTH Somatostatina Serotonina ADH β - hCG	Cg A NSE
Tracto gastrointestinal	Gastrina VIP Glucagina Somatostatina Polipéptido pancreático GHRH POMC ACTH Serotonina	Cg A NSE hCG
Ilhéus pancreáticos	Insulina Gastrina VIP Glucagina Somatostatina Serotonina	Cg A NSE hCG
Ovário	Serotonina hCG POMC	Cg A NSE
Células cromafins	Noradrenalina Adrenalina Dopamina POMC Calcitonina Neuropeptido Y Somatostatina Angiotensina	Cg A NSE

Adaptado de Kaltsas et al., 2004.

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”



Esquema 3. Algoritmo de diagnóstico da síndrome de Cushing.
(Adaptado de Makras et al., 2006).

TRATAMENTO

O tratamento ideal da síndrome de Cushing “ectópica” consiste na ressecção cirúrgica curativa do tumor. No entanto, este objectivo nem sempre é alcançado, quer por se tratar de uma doença avançada metastizada, quer pela impossibilidade de localização do tumor (Vassiliadi et al., 2005).

O tumor carcinóide brônquico, devido ao seu crescimento indolente, metastiza apenas num pequeno número de casos. Assim, em geral, a completa ressecção cirúrgica do tumor é curativa (Vassiliadi et al., 2005). Quando o tumor é irressecável ou perante uma doença disseminada são necessárias medidas terapêuticas adicionais, como a quimioterapia e a radioterapia (Bertino et al., 2009).

Contrariamente, o tratamento padrão do carcinoma de pequenas células do pulmão consiste na combinação de quimioterapia com radioterapia (End, 2006). No caso, de se tratar de uma doença localizada, antes desta abordagem terapêutica, é ainda recomendada a ressecção cirúrgica da lesão. Neste caso, obtêm-se uma remissão completa em cerca de 50 a 60% dos casos. Na doença avançada a taxa de remissão é muito inferior, com uma sobrevida média de 6 a 12 meses (End, 2006).

O tumor carcinóide do timo apresenta também um mau prognóstico. O tratamento consiste na remoção cirúrgica do tumor, seguida de quimioterapia (Vassiliadi et al., (2005).

Apesar de toda a intensa investigação e das técnicas bioquímicas e imagiológicas actualmente disponíveis, em cerca de 12 a 20% dos casos a origem da hipersecreção de ACTH permanece oculta (Newell-Price et al., 1998; Sahdev et al., 2007). Deste modo, como a ressecção cirúrgica não é possível, é necessário controlar o hipercortisolismo, reduzindo assim a morbilidade associada (Vassiliadi et al., 2005).

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

O tratamento farmacológico com inibidores da síntese de cortisol (como o cetoconazol, a metirapona e o mitotano), isoladamente ou em combinação, constitui o tratamento de escolha no controlo do hipercortisolismo (Vassiliadi et al., 2005).

Nos tumores neuroendócrinos com expressão receptores da somatostatina o octreótido pode também ser usado, principalmente em associação ao cetoconazol (Kaltsas et al., 2004; Vassiliadi et al., 2005).

O interferão α também tem sido usado no tratamento dos tumores carcinóides, como terapêutica isolada ou em combinação com a quimioterapia e com os análogos da somatostatina (Kaltsas et al., 2004).

Quando a terapêutica médica é insuficiente ou condiciona efeitos secundários graves, pode recorrer-se à suprarrenalectomia bilateral, devendo esta ser feita preferencialmente por cirurgia laparoscópica (Isidori et al., 2007).

Apesar do tratamento curativo ser obtido em cerca de 40% dos casos da síndrome de Cushing “ectópica” (Isidori et al., 2007), dado estes tumores poderem recidivar ou metastizar tardiamente, torna-se necessária uma catamnese prolongada de todos estes doentes.

CONCLUSÕES

A síndrome de Cushing endógena é uma entidade rara, associada a uma elevada morbidade e mortalidade se não for diagnosticada e tratada adequadamente.

A secreção ectópica de ACTH pode ocorrer devido a uma grande variedade de tumores extra-hipofisários e é responsável por uma percentagem significativa dos casos da síndrome de Cushing ACTH-dependente. As suas características clínicas diferem em frequência e severidade dependendo do tipo de tumor.

Perante uma suspeita clínica, a confirmação do diagnóstico do hipercortisolismo é fundamental para evitar medidas terapêuticas desnecessárias. Contudo, nenhum exame isoladamente, laboratorial ou imagiológico, permite o diagnóstico e localização do tumor. Os exames recomendados inicialmente consistem na determinação do cortisol nocturno (sérico ou salivar), na determinação do cortisol livre na urina e no teste de supressão com doses baixas de dexametasona, bem como a determinação da ACTH.

Após a confirmação do diagnóstico da síndrome de Cushing ACTH-dependente é importante localizar o tumor, e para isso, dispomos de vários exames, sendo os principais os testes de supressão com doses elevadas de dexametasona, o teste de estimulação com a CRH, o cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores e a RM da hipófise. Quando todos apontam para uma causa extra-hipofisária impõe-se um estudo imagiológico com TC e RM da região cervical, torácica, abdominal e pélvica. Mais recentemente têm sido introduzidas novas técnicas imagiológicas, como a cintigrafia (com octreótido ou com MIBG) e a PET, que têm sido úteis no estudo da síndrome de secreção ectópica de ACTH. Apesar de toda a intensa investigação, em cerca de 12 a 20% dos casos, a origem da hipersecreção de ACTH permanece oculta.

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

O tratamento ideal da síndrome de Cushing “ectópica” consiste na ressecção cirúrgica curativa do tumor, o que nem sempre é possível. O controlo do hipercortisolismo é imperativo, mesmo que a origem permaneça oculta.

O tratamento com os inibidores da síntese de cortisol constitui o tratamento de escolha. Mais recentemente, outros fármacos têm sido introduzidos no tratamento de alguns tumores, como é o caso do octreótido e do interferão α . A suprarrenalectomia bilateral permanece uma alternativa à terapêutica médica.

BIBLIOGRAFIA

- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M, (2003) Diagnosis and complications of Cushing’s syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 88(12): 5593-5602.
- Aron D, Raff H, Findling J (1997) Effectiveness *versus* efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing’s syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82(6): 1780-1785.
- Baid SK, Sinaii N, Wade M, Rubino D, Nieman LK (2007) Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels: a comparison of assays to establish hypercortisolism. *J Clin Endocrinol metab* 92(8): 3102-3107.
- Batista D, Gennari M, Riar J, Chang R, Keil M, Oldfield E, Stratakis C (2006) An assessment of petrosal sinus sampling for localization of pituitary microadenomas in children with Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 91(1): 221-224.
- Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A (2002) Classic and recent etiologies of Cushing’s syndrome. *Treat Endocrinol* 1(2): 79.
- Bertino EM, Confer PD, Colonna JE, Ross P, Otterson GA (2009) Pulmonary neuroendocrine/carcinoid tumors. *Cancer* 115: 4434-41.
- Beuschlein F, Hammer GD (2002) Ectopic proopiomelanocortin syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 31:191.
- Bhansali A, Walia R, Rana SS, Dutta P, Radotra BD, Khandelwal N, Bhadada SK (2009) Ectopic Cushing’s syndrome: experience from a tertiary care centre. *Indian J Med Res* 129: 33- 41.

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

- Buurman H, Saeger W (2006) Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol* 154(5): 753-8.
- Carrol T, Raff H, Findling JW (2008) Late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing’s syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4(6): 344-350.
- Castro M, Moreira AC (2002) Diagnóstico laboratorial da síndrome de Cushing. *Arq Bras Endocrinol Metab* 46(1): 97-105.
- Chatal JF, Le Bodic MF, Kraeber-Bodere F, Rousseau C, Resche I (2000) Nuclear medicine applications for neuroendocrine tumors. *World J Surg* 24: 1285-1289.
- Deutschbein T, Unger N, Hinrichs J, Walz MK, Mann K, Petersenn S (2009) Late-night and low-dose dexamethasone-suppressed cortisol in saliva and serum for the diagnosis of cortisol-secreting adrenal adenomas. *European Journal of Endocrinology* 161: 747-753.
- Erickson D, Natt N, Nippoldt T, Young WF, Carpenter PC, Petterson T, Christianson T (2006) Dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosis of mild hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8): 2972-2976.
- Findling JW, Raff H (2005) Screening and diagnosis of Cushing’s syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34: 385-402.
- Findling JW, Raff H (2006) Cushing’s syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 91(10): 3746-3753.
- Giraldi FP, Pivonello R, Ambrogio AG, Martino MC, Martin M, Scacchi M, Colao A, Toja PM, Lombardi G, Cavagnini F (2007) The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing’s syndrome from pseudo-Cushing’s states. *Clinical Endocrinology* 66: 251-257.
- Granberg D, Wilander E, Oberg K, Skogseid B (2000) Prognostic markers in patients with typical bronchial carcinoid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3425-3430.

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

- Ilias I, Torpy D, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK (2005) Cushing's syndrome due to ectopic corticotrophin secretion: twenty years' experience at the national institutes of health. *J Clin Endocrinol Metab* 90(8): 4955-4962.
- Invitti C, Giraldi FP, Martin M, Cavagnini F (1999) Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab* 84(2): 440-448.
- Isidori A, Kaltsas G, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznek RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM (2006) The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 91(2): 371-377.
- Isidori A, Lenzi A (2007) Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51(8): 1217-1225.
- Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, Morris DG, Jenkins P, Chew SL, Monson JP, Besser MG, Grossman AB (2003) Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88(11): 5299-5306.
- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB (2004) The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews* 25(3): 458-511.
- Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, Dacie JE, Thakkar C, Afshar F, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Trainer PJ (1999) A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 487-492.
- Kaskarelis IS, Tsatalou EG, Benakis SV, Malagari K, Komninos I, Vassiliadi D (2006) Bilateral inferior petrosal sinuses sampling in the routine investigation of Cushing's syndrome: a comparison with MRI. *AJR Am J Roentgenol* 187(2): 562-570.

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

- Kidambi S, Raff H, Findling JW (2007) Limitations of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing’s syndrome. *European Journal of Endocrinology* 157: 725-731.
- Kola B, Grossman A (2008) Dynamic testing in Cushing’s syndrome. *Pituitary* 11: 155-162.
- Koletsis EN, Prokakis C, Karanikolas M (2009) Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 4:30.
- Makras P, Toloumis G, Papadogias D, Kaltsas GA, Besser M (2006) The diagnosis and differential diagnosis of endogenous Cushing’s syndrome. *Hormones* 5(4): 231-250.
- Marova E, Goncharov N, Kolesnikova G, Arapova S, Lapshina A (2008) The response of corticotropin and adrenal steroids to desmopressin stimulation in patients with various forms of hypercortisolism. *Hormones* 7(3): 243-250.
- Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, Grossman AB (2002) Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87(4): 1640-1645.
- Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A (1998) The diagnosis and differential diagnosis of Cushing’s syndrome and pseudo-Cushing’s states. *Endocrine Reviews* 19(5): 647-672.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM (2008) The diagnosis of Cushing’s syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1526-1540.
- Oki Y, Hashimoto K, Hirata Y, Iwasaki Y, Nigawara T (2009) Development and validation of a 0.5 mg dexamethasone suppression test as an initial screening test for the diagnosis of ACTH-dependent Cushing’s syndrome. *Endocrine Journal* 56(7): 897-904.
- Oliver RL, Davis JR, White A (2003) Characterisation of ACTH related peptides in ectopic Cushing’s syndrome. *Pituitary* 6: 119-126.
- Orth DN (1995) Cushing’s syndrome. *N Engl J Med* 332(12): 791-803.

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

- Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK (2002) Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87(10): 4515–4521.
- Putignano P, Toja P, Dubini A, Giraldi FP (2003) Midnight salivary cortisol *versus* urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88(9): 4153-4157.
- Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, Termine A, Stura G, Bergui M, Angeli A, Terzolo M (2003) The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing’s syndrome. *Clinical Endocrinology* 58, 718-724.
- Sahdev A, Reznick RH, Evanson J, Grossman AB (2007) Imaging in Cushing’s syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51(8): 1319-1328.
- Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MA, Mendonça BB (2006) Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *European Journal of Endocrinology* 155: 725-733.
- Soja J, Yakuwa Y, Osaka M (1999) Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 18:133-141.
- Sookur PA, Sahdev A, Rockall AG, Isidori AM, Monson JP, Grossman AB, Reznick RH (2009) Imaging in covert ectopic ACTH secretion: a CT pictorial review. *Eur Radiol* 19: 1069-1078.
- Utz A, Biller BM (2007) The Role of Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling in the diagnosis of Cushing’s syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51(8): 1329-1338.
- Vassiliadi D, Tsagarakis S, Thalassinou N (2005) Ectopic Cushing’s Syndrome. In: *Adrenal Glands Diagnostic Aspects and Surgical therapy* (Linos D, van Heerden JA), pp75-85. Springer Berlin Heidelberg.

Diagnóstico de síndrome de Cushing “ectópica”

- Vrezas I, Willenberg HS, Mansmann G, Hiroi N, Fritzen R, Bornstein SR (2003) Ectopic adrenocorticotropin (ACTH) and corticotropin-releasing hormone (CRH) production in the adrenal gland: basic and clinical aspects. *Microscopy Research and Technique* 61: 308-314.
- Wajchenberg BJ, Mendonça BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, Kriskner MA (1994) Ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. *Endocr Rev* 15:752-787.
- Wiggam MI, Heaney AP, McIrath EM, McCance DR, Sheridan B, Hadden DR, Atkinson AB (2000) Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a comparison with other diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1525-1532.
- Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugué MA, Grabar S, Fulla Y, Bertagna X (2004) Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab* 89(7): 3345-3351.