

Artigo Tipo “Case Report”

Mestrado Integrado em Medicina

**DIFICULDADES DIAGNÓSTICAS E TRATAMENTO
NA SÍNDROME DE CUSHING CÍCLICA,
A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO**

Carla Isabel Silva Neves Costa

crlcosta05100@gmail.com

Prof. Doutora Maria Helena Cardoso

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/Centro Hospitalar do Porto

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto

Porto, Junho de 2011

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Cushing Cíclica é uma entidade endocrinológica rara, caracterizada pela produção periódica excessiva de hormona adrenocorticotrópica e cortisol. Na etiopatogenia da Síndrome de Cushing Cíclica a Doença de Cushing é responsável pela maioria dos casos.

Objectivos: Este estudo tem como objectivo elaborar uma revisão sobre a dificuldade diagnóstica da Síndrome de Cushing Cíclica, bem como abordar o estado da arte actual no que concerne ao seu tratamento, ilustrado com um caso clínico de uma mulher de 41 anos com Doença de Cushing Cíclica com seis anos de evolução.

Desenvolvimento: Devido à raridade da síndrome, não foram ainda estabelecidas normas de orientação para o seu diagnóstico ou tratamento. Para o diagnóstico é necessário documentar a presença de hipercortisolismo, com o recurso aos mesmos exames complementares de diagnóstico utilizados para o diagnóstico da Síndrome de Cushing. O diagnóstico da Síndrome de Cushing Cíclica é um desafio, uma vez que os períodos de hormogénese variam de alguns dias a vários meses, sendo necessário efectuar os doseamentos hormonais e exames dinâmicos na fase activa da doença. No caso clínico relatado, a doente apresentava clínica constante o que dificultou a identificação dos períodos adequados para realizar os exames. Ao longo da investigação desta doente, houve resultados discordantes, como seria de esperar na Síndrome de Cushing Cíclica. O diagnóstico de Doença de Cushing foi confirmado após 15 meses de investigação, após o recurso à cateterização bilateral dos seios petrosos. Embora o tratamento da Síndrome de Cushing Cíclica seja assunto de debate na literatura, optou-se pela adenomectomia parcial trans-esfenoidal devido à identificação de um microadenoma na ressonância magnética hipofisária, compatível com os resultados da cateterização dos seios petrosos. A doente permanece em remissão clínica e laboratorial 22 meses após a cirurgia.

Conclusão: Para se efectuar o diagnóstico da Síndrome de Cushing Cíclica, é necessário uma forte suspeita clínica, realização de numerosos e repetidos exames e reconhecimento que os resultados discordantes poderão dever-se à sua realização em períodos de doença activa e inactiva.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Cushing, Síndrome de Cushing Cíclica, cortisol, hormona adrenocorticotrópica, cateterização bilateral dos seios petrosos.

ABSTRACT

Introduction: Cyclic Cushing' syndrome is a rare endocrine disorder, characterized by periodic excess production of adrenocorticotrophic hormone and cortisol. As regards to Cyclic Cushing' syndrome etiopathogenesis, Cushing' disease is responsible for the majority of the cases.

Objectives: This study aims to describe the difficulties in Cyclic Cushing' syndrome diagnosis as well as to address the current state of the art concerning its treatment, illustrated by a case report of a 41-years-old woman with Cyclical Cushing' disease with six years duration.

Development: Due to the rarity of this syndrome, no guidelines regarding the diagnosis or treatment are available in the literature. In order to confirm the diagnosis it is necessary to specify the presence of hypercortisolism, using the same tests used in the Cushing' syndrome evaluation. The diagnosis of Cyclic Cushing's syndrome is challenging, since the hormoneogenesis periods ranges from several days to several months and it is necessary to perform the hormone assays and dynamic tests in the active phase of the disease. In the reported case, the patient had persistent clinical features which difficult the identification of the appropriate periods to perform the tests. Throughout the investigation period, there were disagreeing results, as expected in Cyclic Cushing's syndrome. The diagnosis of Cushing's disease was confirmed after 15 months of investigation, after bilateral inferior petrosal sinus sampling. Although the treatment of Cyclic Cushing's syndrome is a subject of debate in the literature, a selective transphenoidal adenomectomy was chosen due to the identification of a pituitary microadenoma on magnetic resonance imaging, compatible with the results of petrosal sinus sampling. Twenty two months after surgery the patient remains in clinical and laboraty remission of Cushing disease with remission of diabetes and hypertension diagnosed during active phase of the diasease.

Conclusion: In order to diagnose Cyclic Cushing's syndrome, it is required a strong clinical suspicion, frequent test sampling and recognition that discordant results may be due to their performance in periods of active and inactive disease.

KEYWORDS: Cushing's disease, Cyclic Cushing' syndrome, cortisol, adrenocorticotrophic hormone, bilateral inferior petrosal sinus sampling.

CONCEITO, ETIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA

Síndrome de Cushing

A Síndrome de Cushing é causada por um excesso crónico de corticóides, independentemente da sua etiologia, reflectindo-se numa variedade de sinais e sintomas (1)

A iatrogenia secundária ao tratamento corticóide com objectivo anti-inflamatório e/ou imunossupressor, é responsável pela maioria dos casos desta síndrome (1). Os mecanismos patofisiológicos da Síndrome de Cushing endógena dividem-se nos casos dependentes da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) e ACTH independente.

A Síndrome de Cushing ACTH dependente é responsável por cerca de 80-85% dos casos (2). A Doença de Cushing causada por adenoma hipofisário produtor de ACTH é responsável por 80-85% dos casos, enquanto os 15-20% restantes são na quase totalidade causados por tumores ectópicos secretores de ACTH (2), sendo o tumor de pequenas células do pulmão o mais frequente. (3). Os tumores produtores de hormona libertadora da corticotropina (CRH) constituem uma entidade rara (2).

A Síndrome de Cushing ACTH independente é responsável por cerca de 15-20% dos casos (2). Deve-se à produção excessiva de cortisol na supra-renal, mediada por tumores benignos ou malignos ou hiperplasia bilateral micro ou macronodular (1).

A incidência anual estimada de Doença de Cushing é de 0,1 a 1,0 por 100 000 indivíduos, sendo a estimativa para as outras causas de Síndrome de Cushing cinco a seis vezes inferior (4). Sabe-se ainda, que a síndrome é mais comum no sexo feminino (1; 5).

O quadro clínico da Síndrome de Cushing é variado, com a gravidade dos sinais e sintomas dependendo do grau e duração do hipercortisolismo (1) e talvez de uma sensibilidade aumentada dos receptores dos glicocorticóides (6).

As manifestações clínicas são múltiplas e envolvem todos os aparelhos e sistemas, incluindo sinais e sintomas cardiovasculares, dermatológicos, psiquiátricos, músculo-esqueléticos e metabólicos (1). A manifestação mais frequente é a obesidade central (1), enquanto a atrofia e fraqueza muscular proximal, estrias violáceas, *fácies* pletórica, equimoses sem evidência de trauma e osteoporose (nomeadamente em idades jovens) são indicadores mais específicos da Síndrome de Cushing (1; 7). Porém, não existe um sinal ou sintoma, individual ou em conjunto, patognomónicos da síndrome (8).

Num consenso elaborado pelas Sociedades Europeia e Americana de Endocrinologia, (8), recomenda-se o rastreio na presença de uma forte suspeita clínica, como em casos de indivíduos jovens com características atribuíveis ao hipercortisolismo, que apresentem características cushingóides múltiplas e progressivas ou quando em presença de acidentaloma da supra-renal compatível com adenoma. Boscaro e colaboradores (1) acrescentam a esta

lista, pacientes com acidentalomas hipofisários, síndrome metabólica, mulheres obesas com Síndrome de Ovário Poliquístico e homens com hipogonadismo hipogonadotrópico.

A activação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal acontece em condições fisiológicas de resposta ao *stress* (gravidez) mas também como uma resposta fisiopatológica (distúrbios psiquiátricos, alcoolismo), na ausência da Síndrome de Cushing (8).

Síndrome de Cushing Cíclico

A Síndrome de Cushing Cíclica é uma entidade clínica rara, caracterizada por produção episódica excessiva de cortisol num ciclo que varia de um período de alguns dias a vários meses (9; 2), com uma tendência a manter a mesma periodicidade no mesmo indivíduo (10). Várias outras denominações existem para esta síndrome, tais como Síndrome de Cushing intermitente (2; 10; 11), periódico (2) ou hormonogénese periódica (12), hipersecreção imprevisível de cortisol (13) e secreção de cortisol flutuante (14). Shapiro e colaboradores (15) elaboraram uma classificação que relaciona a expressão clínica com o padrão de hipercortisolemia, agrupando a Síndrome de Cushing Cíclica em quatro categorias:

Categoria 1 - hormogénese cíclica regular com expressão clínica variável;

Categoria 2 - hormogénese cíclica regular com expressão clínica periódica;

Categoria 3 - hormogénese cíclica irregular com sinais e sintomas correspondentes;

Categoria 4 - hormogénese cíclica irregular com expressão clínica constante.

Meinardi e colaboradores (10) agrupam as quatro categorias da classificação anterior no termo unificador “Síndrome de Cushing Cíclica”, uma vez que nem todos os pacientes podem ser correctamente integrados nessa classificação e a sua inclusão não afecta o tratamento.

A epidemiologia é também neste caso parca, mantendo-se a maior prevalência no sexo feminino (3:2) (10) e estimando-se a incidência anual como sendo inferior à da Síndrome de Cushing (16). No entanto, dados de três séries (17; 18; 19), mostram uma prevalência de Síndrome de Cushing Cíclica de 17%, 19% e 36% respectivamente. A última série refere-se a doentes com Síndrome de Cushing enquanto as duas primeiras avaliam doentes com Doença de Cushing.

Na etiopatogenia da Síndrome de Cushing Cíclica, à semelhança do que acontece na Síndrome de Cushing, a Doença de Cushing é responsável pela maioria dos casos. Numa revisão da literatura de 65 casos de Síndrome de Cushing Cíclica, Meinardi e colaboradores (10) observaram uma prevalência de 54% para Doença de Cushing, 26% para a secreção ectópica de ACTH e 11% para a Síndrome ACTH independente. Estes dados sugerem que a

secreção ectópica de ACTH (26% versus 15-20%) é mais frequente nestes doentes do que na Síndrome de Cushing em geral.

PATOFISIOLOGIA DA SÍNDROME DE CUSHING CÍCLICO

A patofisiologia da Síndrome de Cushing Cíclica permanece desconhecida (2; 10).

Foi proposto que episódios hemorrágicos espontâneos ou crescimento e morte das células tumorais produtoras de ACTH ou cortisol possam conduzir ao hipercortisolismo periódico (2).

Outra teoria propõe uma origem hipotalâmica para a Síndrome de Cushing Cíclica, em que alterações periódicas nos neurotransmissores (CRH, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e ácido γ -aminobutírico) contribuem para a secreção hipofisária de ACTH (2).

Jordan e colaboradores (20) sugerem a importância da influência da serotonina, baseando-se num caso clínico com melhoria clínica e redução significativa da hipercortisolúria após a administração de um antagonista serotoninérgico. Esta teoria necessita de confirmação, por poder ser consequência da periodicidade da síndrome e não de uma acção anti-serotoninérgica (21).

Arnaldi e colaboradores (22) num relato de um doente com Síndrome de Cushing Cíclica causada por um carcinóide brônquico sugerem a hipótese de um efeito autócrino/parácrino modulador da grelina nos tumores brônquicos secretores de ACTH.

Por fim, Peri e colaboradores (23) reportam um caso de remissão clínica e bioquímica temporária durante uma infecção pulmonar. Os mesmos autores sugerem que a remissão foi induzida pelo processo inflamatório, devido à actividade anti-tumoral de citocinas anti-inflamatórias, nomeadamente do factor de necrose tumoral alfa (TNF- α) (23; 24).

DIAGNÓSTICO

Fisiologicamente, a produção de cortisol apresenta um ritmo circadiano, aumentando a secreção entre as três e as quatro horas da manhã e atingindo o pico entre as sete e as nove horas, decrescendo ao longo do dia até os níveis mínimos verificados durante o sono (25).

Tal como na Síndrome de Cushing, na Síndrome de Cushing Cíclica verifica-se a perda do ritmo circadiano de produção de cortisol (26).

Na Síndrome de Cushing Cíclica a determinação do estado de hipercortisolemia pode tornar-se um desafio, tanto clínico quanto laboratorial (27). Para comprovar o estado de hipercortisolemia é necessário um elevado índice de suspeita e muitas vezes, numerosos e

repetidos exames (27). Requer geralmente um longo período de vigilância e reavaliação dos exames clínico e laboratoriais para determinar a natureza cíclica da síndrome (27).

Os critérios aceites para diagnóstico da Síndrome de Cushing Cíclica, são a demonstração de três picos de hipercortisolemia e dois períodos de normo ou hipocortisolemia (28). Mantero (2) e Atkinson (19) consideram que o diagnóstico de Síndrome de Cushing Cíclica deve ser equacionado na presença de sinais e sintomas compatíveis com Síndrome de Cushing e doseamentos hormonais normais. Velez (27) acrescenta ao anterior, resultados paradoxais no teste de frenação com dexametasona e Atkinson (19) o atraso no desaparecimento das características cushingóides após tratamento cirúrgico.

Já em 1996 Adachi (29) apontava como características específicas da Síndrome de Cushing Cíclica: ausência de supressão do cortisol no teste de frenação com alta dose de dexametasona; ausência de resposta da ACTH à administração de CRH; frenação da ACTH pela bromocriptina (agonista do receptor dopaminérgico tipo 2).

Brown e colaboradores (28) explicam a resposta paradoxal no teste de frenação com dexametasona com a secreção cíclica de cortisol (fase não secretora) e não como uma resposta directa ao corticóide administrado. Esta explicação é também apoiada por Bailey (12). Da mesma forma, Meinardi e colaboradores (10) sugerem a mesma explicação para a ausência de resposta do cortisol ou ACTH sérico à administração de CRH. Ainda, Halberg (30) demonstrou a existência de secreção cíclica de cortisol em indivíduos normais, sugerindo que a secreção periódica verificada na Síndrome de Cushing Cíclica poderá ser apenas um exagero patológico das variações normais encontradas na população geral.

Na abordagem diagnóstica da Síndrome de Cushing Cíclica recorre-se aos mesmos exames complementares de diagnóstico utilizados na Síndrome de Cushing, visto não haver qualquer exame específico que diferencie as duas entidades (27). Aconselha-se contudo, a realização dos exames em períodos com manifestações clínicas de hipercortisolismo (27).

O diagnóstico da Síndrome de Cushing Cíclica, tal como na Síndrome de Cushing, envolve duas etapas: confirmação do hipercortisolismo endógeno e determinação da sua etiologia (31).

Confirmação do hipercortisolismo endógeno

Recomenda-se o recurso aos doseamentos hormonais (8; 31; 32; 21; 33) baseados na compreensão da fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (34).

Velez e colaboradores (27) sugerem um protocolo inicial de rastreio para Síndrome de Cushing Cíclica, que inclui quatro doseamentos de cortisol na urina de 24 horas, cortisol salivar nocturno e cortisol e ACTH séricos, com todos os exames efectuados durante períodos

sintomáticos. De acordo com os mesmos autores, resultados negativos em quatro conjuntos dos exames anteriores, excluem com elevada certeza, o diagnóstico de Síndrome de Cushing Cíclica, excepto se a suspeita clínica permanecer elevada (27).

Pelas características bioquímicas próprias da Síndrome de Cushing Cíclica, os exames dinâmicos não estão indicados na investigação inicial (teste de frenação com dexametasona) (8) e devem ser interpretados com reserva quando efectuados numa fase subsequente da investigação (prova de dexametasona-CRH). Contudo, quando os testes dinâmicos são efectuados durante períodos sintomáticos, são expectáveis resultados semelhantes aos verificados na Síndrome de Cushing (27).

A hipercortisolemia característica da Síndrome de Cushing é confirmada pelo doseamento de cortisol na urina de 24 horas (35), doseamento este que reflecte a concentração de cortisol sérico livre (biologicamente activo) (31). Os níveis de cortisol urinário são muito variáveis, no entanto, valores superiores a quatro vezes o limite superior do normal são raros excepto na Síndrome de Cushing (1). Assim, doseamentos de cortisol na urina de 24 horas superiores a 150 µg/24h, (1) são sugestivos da Síndrome de Cushing.

Valores elevados na urina de 24 horas, mas inferiores aos verificados na Síndrome de Cushing são reportados em casos de Pseudo-Cushing (1) e em mulheres grávidas (34; 32). São expectáveis valores falsamente reduzidos na presença de insuficiência renal (32; 34). Boscaro e colaboradores (1) sugerem a avaliação da função renal antes de efectuar o exame.

Num estudo conduzido por Vilar e colaboradores (31) 11.5% dos pacientes com Síndrome de Cushing apresentaram valores normais de cortisol na urina de 24 horas.

O doseamento de cortisol na urina de 24 horas é portanto, um exame de elevada sensibilidade e especificidade moderada (31).

Quando o diagnóstico não é confirmado e permanece a suspeita clínica, num consenso elaborado pelas Sociedades Europeia e Americana de Endocrinologia é recomendado o recurso ao doseamento do cortisol salivar (8).

O doseamento do cortisol salivar é um indicador válido dos níveis de cortisol sérico livre (36; 37), é um exame não invasivo e indolor e a amostra permanece estável à temperatura ambiente, podendo ser efectuado em ambulatório (36).

Os testes de frenação com baixas doses de dexametasona, documentam a incapacidade de frenação da secreção endógena de cortisol, reflectindo assim, a sua secreção autónoma (8). O teste de supressão nocturna com 1 mg de dexametasona é o recomendado para o rastreio, permanecendo o teste de Liddle (0,5 mg a cada 6 horas durante 48 horas) para casos seleccionados (8).

Valores de cortisol sérico após teste de frenação com baixas doses de dexametasona superiores a 1,8 µg/dl são sugestivos da Síndrome de Cushing (8).

Determinação da Etiologia da Síndrome de Cushing:

O primeiro passo na investigação da etiologia da Síndrome de Cushing é o doseamento do ACTH sérico (33; 32; 1). Valores inferiores a 10 pg/ml favorecem o diagnóstico de Síndrome de Cushing ACTH independente enquanto valores superiores a 20 pg/ml favorecem o diagnóstico de Síndrome de Cushing ACTH dependente (32). Para valores entre 10 e 20 pg/ml, os mesmos autores sugerem a realização do teste de estimulação com CRH (32).

Na investigação subsequente da Síndrome de ACTH independente, procede-se a exames imagiológicos da supra-renal (tomografia axial computadorizada (TAC) ou ressonância magnética (RM)), para identificar o tipo de lesão presente (1).

Perante a identificação da Síndrome de Cushing ACTH dependente, é necessária a distinção entre a Doença de Cushing e a secreção ectópica de ACTH.

Num consenso elaborado pela *Pituitary Society* em conjunto com a *European Neuroendocrine Association* e a *Italian Society of Endocrinology* (32), o diagnóstico diferencial da Síndrome de Cushing ACTH dependente inicia-se pela realização de exames não invasivos: teste de frenação com altas doses de dexametasona e teste de estimulação com CRH.

Contudo, Aron e colaboradores (38) numa análise de 68 doentes com diagnóstico de Síndrome de Cushing sujeitos ao teste de frenação com altas doses de dexametasona concluem que este exame é impreciso no diagnóstico diferencial da Síndrome de Cushing ACTH dependente. Outros autores corroboram esta conclusão (35; 39).

Newell-Price e colaboradores (33) recomendam a realização de RM hipofisária e teste de CRH a todos os doentes, com o teste de frenação com altas doses de dexametasona constituindo uma alternativa. Porém, Meinardi e colaboradores (10) admitem que o recurso aos testes dinâmicos na avaliação da etiologia da Síndrome de Cushing Cíclica é questionável, atendendo às suas particularidades bioquímicas.

Documentação de lesão hipofisária superior ou igual a seis mm na RM hipofisária num doente com diagnóstico inequívoco de Síndrome de Cushing é suficiente para o diagnóstico de Doença de Cushing (33; 32).

Em doentes com quadro clínico, análises bioquímicas e/ou exames imagiológicos discordantes ou equívocos, recomenda-se a investigação com cateterização bilateral dos seios

petrosos inferiores (32; 33; 1). Nesta situação, Boscaro e colaboradores (1) recomendam também, a realização deste exame a todos os doentes com RM hipofisária negativa. Previamente à realização da cateterização, é necessário documentar a presença de hipercortisolismo (32). Um ratio de ACTH central: periférico superior a dois no estado basal ou superior a três após estimulação com CRH é consistente com Doença de Cushing (1; 32; 40).

Quando o diagnóstico de Doença de Cushing é excluído, recomenda-se a realização de TAC e/ou RM do pescoço, tórax e abdómen para a investigação da secreção ectópica de ACTH, maioritariamente causada por tumores neuroendócrinos (32).

TRATAMENTO

O tratamento da Síndrome de Cushing Cíclica é semelhante ao da Síndrome de Cushing, sendo direccionado à sua etiologia (10).

O objectivo do tratamento da Síndrome de Cushing é normalizar os valores séricos de ACTH e cortisol, preservando a função hipofisária (21).

A cirurgia é o tratamento de primeira linha na Síndrome de Cushing ACTH dependente com adenomectomia trans-esfenoidal selectiva ou remoção do tumor ectópico produtor de ACTH (41) ou eventualmente produtor de CRH (16). A segunda linha de tratamento inclui adenomectomia mais extensa, radioterapia (na Doença de Cushing), terapia médica e adrenalectomia bilateral (41).

Na Síndrome de Cushing ACTH independente, a adrenalectomia é recomendada no tratamento de tumores benignos e malignos (adrenalectomia unilateral) e nos casos de hiperplasia bilateral micro e macronodular (adrenalectomia bilateral) (16).

A terapia médica do hipercortisolismo é reservada às seguintes situações: durante a investigação da etiologia da Síndrome de Cushing, na preparação para a cirurgia, após radioterapia e doença maligna metastática, enquadrada numa abordagem terapêutica multifactorial (42).

Os fármacos utilizados no tratamento da Síndrome de Cushing actuam em vários níveis: no eixo hipotálamo-hipófise, diminuindo a secreção de ACTH; na supra-renal, inibindo a síntese de cortisol; e competindo com os receptores do cortisol (43).

No consenso elaborado por vários especialistas no tratamento da Síndrome de Cushing ACTH dependente (41), as taxas de remissão em pacientes com microadenomas hipofisários sujeitos a adenomectomia selectiva realizada por cirurgiões experientes são de 65-90%, com

valores inferiores a 65% para os pacientes com macroadenomas e naqueles em que o tumor invadiu a *dura mater*. Contudo, Adachi e colaboradores (29) reportam uma taxa de remissão de apenas 25% em casos de Síndrome de Cushing Cíclica sujeitos ao mesmo tratamento. Velez e colaboradores (27), atendendo às elevadas taxas de recorrência após adenomectomia transesfenoidal e ao facto de o mecanismo patofisiológico da Síndrome de Cushing Cíclica não estar bem definida, não recomendam a adenomectomia como tratamento definitivo.

Na Síndrome de Cushing Cíclica, a bromocriptina já foi utilizada com sucesso na redução da hipersecreção de ACTH e cortisol em pelo menos quatro casos (29; 44; 45; 46). Adachi e colaboradores (29) descrevem a remissão a longo prazo com baixa dose de bromocriptina (2,5 a 7,5 mg), enquanto Beckers e colaboradores (44) descrevem uma remissão transitória com 5,0 mg de bromocriptina. Já Mercado-Asis e colaboradores (45) e Yasuda e colaboradores (46) descrevem casos em que 40 mg diárias de bromocriptina induziram a remissão da doença sem identificar o período correspondente.

Beckers e colaboradores (44) descrevem ainda, normalização do quadro clínico e dos valores bioquímicos com tratamento com valproato de sódio após a recorrência da doença previamente tratada com bromocriptina. Os resultados obtidos com o tratamento com bromocriptina e valproato de sódio apoiam a teoria hipotalâmica para a etiopatogenia da Síndrome de Cushing Cíclica (44).

CASO CLÍNICO

Em Março de 2007, uma mulher de 41 anos é enviada pelo seu médico assistente à consulta de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto (CHP) por suspeita de Síndrome de Cushing.

Apresentava clínica de aumento ponderal progressivo, obesidade (IMC de 31,6 kg/m²) central (perímetro abdominal de 100 cm), alopecia do tipo andrógeno, *fácies* redonda e pletórica, “pescoço de búfalo”, síndrome depressivo e hipertensão arterial, com seis anos de evolução e amenorreia secundária com quatro anos de evolução. Foi diagnosticada Diabetes *Mellitus* tipo 2 na primeira consulta e iniciada terapêutica com antidiabéticos orais (metformina).

O doseamento de cortisol na urina de 24 horas foi de 281,4 µg (valores de referência: 30 a 240 µg/24h), com cortisol sérico matinal de 58,5 µg/dl (valores de referência: 6 a 28,5 µg/dl) e ACTH sérico matinal de 26,9 pg/dl (valores de referência: 0 a 52 pg/ml).

Foi realizada prova de supressão nocturna com baixa dose de dexametasona, não se verificando supressão do cortisol sérico (cortisol sérico de 6,5 µg/dl).

Em Julho de 2007, foi realizada prova de supressão com dexametasona seguida de CRH, na qual não se obteve um valor inferior a 1,4 µg/dl (cortisol sérico aos 0' de 10 µg/dl e de 17 µg/dl aos 15'). Este estudo viria a ser repetido em Outubro do mesmo ano por ter sido realizado sob contracepção oral com estroprogestativos o que pode originar falsos positivos. Na repetição do exame, obteve-se uma resposta normal com cortisol sérico inferior a 1 µg/dl (indoseável).

Devido à persistência da clínica a doente manteve-se sobre vigilância com repetição regular dos doseamentos de cortisol na urina de 24h (gráfico 1). Realizaram-se doseamentos de ACTH sérico em Abril, Junho e Novembro de 2007, com os seguintes resultados: 55 pg/ml, 10 pg/ml e 60 pg/ml (valores de referência: 9 a 52 pg/ml), respectivamente.

Devido à presença concomitante de valores de ACTH séricos matinais e doseamentos de cortisol na urina de 24 horas próximos e acima do limite superior do normal e à persistência da clínica, em Agosto de 2007 é realizada uma RM hipofisária. Verificou-se a presença de uma lesão cística na vertente direita da hipófise, com 9,65 mm de maior diâmetro e componente sólido no seu interior, exibindo hipersinal em T2, o que sugere um diagnóstico de microadenoma hipofisário com uma porção cística.

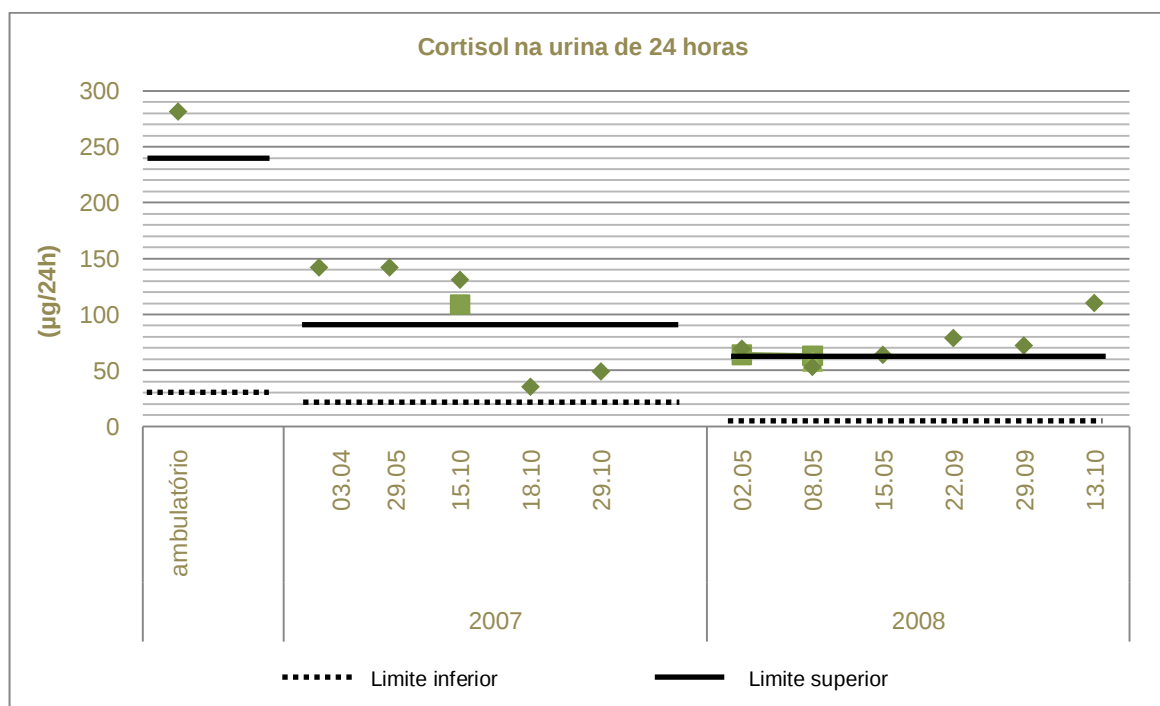


Gráfico 1 - Doseamentos de cortisol na urina de 24 horas efectuados durante o período de investigação. As diferenças verificadas entre os valores de referência nos anos de 2007 e de 2008, utilizados pelo laboratório do CHP, devem-se a uma alteração no reagente utilizado na técnica de extracção do cortisol da urina.

Perante a persistência da clínica (com aumento ponderal progressivo, tendo atingido um IMC de 35,1 kg/m²) e aos resultados laboratoriais discordantes, foi colocada a hipótese de

Síndrome de Cushing Cíclica e foram repetidos com regularidade os doseamentos de cortisol na urina de 24 horas, que se revelaram próximos e acima do limite superior do normal (gráfico 1).

Em Junho de 2008 realizou-se cateterismo bilateral dos seios petrosos que revelou (quadro 1) um gradiente central/periférico basal superior a dois e um gradiente central/periférico após estimulação com CRH superior a três, com lateralização à direita (gradiente direita/esquerda superior a 1,4: 2,29 aos cinco minutos após administração de CRH).

Quadro 1 - Resultados do cateterismo bilateral dos seios petrosos.

Tempo pós-CRH	ACTH sérico (pg/ml)			Gradiente de ACTH sérico direito/esquerdo	Gradiente de ACTH sérico central/periférico
	Periférico	Central			
		Direito	Esquerdo		
0'	41,4	347	177	1,95	8,38
3'	84	1983	939	2,11	23,61
5'	95,2	1416	618	2,29	14,91
10'	92	377	471	0,80	5,11
15'	84	305	329	0,92	3,92

Este resultado associado à lesão hipofisária à direita identificada na RM hipofisária é a favor de Doença de Cushing causada por um microadenoma hipofisário produtor de ACTH. A doente foi submetida a adenomectomia parcial trans-esfenoidal em Dezembro de 2008. O doseamento do cortisol sérico efectuado no período pós-cirúrgico foi de 0,7 µg/dl, o que é um critério de cura (valor inferior a 2,0 µg/dl) (41). A peça operatória confirmou tratar-se de um adenoma da hipófise produtor de ACTH (exame imunocitoquímico positivo para ACTH e negativo para as restantes hormonas hipofisárias).

Iniciou terapêutica de substituição com 30 mg/dia de hidrocortisona com redução da dose para 15 mg/dia um mês após a cirurgia e suspensão 10 meses após a cirurgia sem sintomatologia associada à deficiência de corticóides.

A melhoria dos valores tensionais e do controlo glicémico permitiu a redução progressiva da terapêutica anti-hipertensiva (antes da cirurgia estava medicada com antagonista dos receptores da angiotensina, antagonista dos canais de cálcio, betabloqueador

e diuréticos) e da terapêutica anti-diabética oral (antes da cirurgia estava medicada com metformina, sitagliptina e pioglitazona), com suspensão total da medicação 10 meses após a cirurgia. Houve também redução da terapia ansiolítica e anti-depressiva com suspensão total quatro meses após a cirurgia. O seu peso antes da cirurgia era de 89,6 kg (IMC de 36,4 kg/m²) reduziu para 78,7 kg três meses após a cirurgia (IMC de 31,9 kg/m²) e para 72,8 kg (IMC de 29,5 kg/m²) 10 meses após a cirurgia. Vinte e dois meses após a cirurgia permanece em remissão clínica e laboratorial (doseamento de cortisol na urina de 24 horas de 35,4 µg/dl para valores de referência entre 36,0 µg/dl e 137,0 µg/dl). O valor da HbA1c, na mesma altura, era de 5,3% sem terapêutica antidiabética oral.

É seguida anualmente na consulta de Endocrinologia do CHP.

DISCUSSÃO

Apresentamos aqui um caso de Síndrome de Cushing Cíclica causada por um microadenoma hipofisário, identificado após um longo período de vigilância clínica e investigação analítica e imagiológica.

O diagnóstico da Síndrome de Cushing Cíclica foi suspeitado nesta doente, devido à presença de sinais e sintomas compatíveis com Síndrome de Cushing e doseamentos hormonais com resultados próximos do limite superior do normal, intercalados com períodos de normocortisolemia.

Foram identificados dois picos de hipercortisolemia intercalados por um período de normocortisolemia o que não perfaz os critérios de Síndrome de Cushing Cíclica preconizados por Brown e colaboradores (28). Este facto é facilmente explicado pelo número relativamente reduzido de doseamentos hormonais efectuados. Shapiro e colaboradores (15), numa revisão de 44 casos, descrevem ciclos de hormogénese que variam entre 12 horas e 85 dias. Como verificado no gráfico 1, os doseamentos hormonais foram feitos com intervalos de poucos dias a alguns meses, períodos que podem não ter coincidido com ciclos de hormogénese.

Com base da classificação de Shapiro (15), esta doente apresentava características clínicas constantes, não tendo sido possível classificar a sua hormogénese como regular ou irregular. A persistência da clínica também dificultou a realização dos doseamentos hormonais simultaneamente à fase secretora da doença.

A prova de frenação com dexametasona seguida de CRH foi realizada para exclusão de Pseudo-Cushing. O resultado da primeira prova (cortisol sérico superior a 1,4 µg/dl 15' após a

administração de CRH) é sugestivo de Síndrome de Cushing (47). Contudo, a repetição do exame (cortisol sérico inferior a 1 µg/dl 15' após a administração de CRH) favorecia o diagnóstico de Pseudo-Cushing. O resultado que sugere o diagnóstico da Síndrome de Cushing deve-se mais provavelmente à sua realização numa fase activa da doença e não a um falso positivo secundário à toma de estroprogestativos. Enquanto o resultado que sugere o diagnóstico de Pseudo-Cushing deve-se provavelmente à sua realização numa fase não activa da doença.

A obesidade documentada nesta doente, associada à amenorreia secundária com quatro anos de evolução e documentação de ovários policísticos em ecografia pélvica prévia associada ao resultado anterior, veio dificultar ainda mais o diagnóstico, ao sugerir diagnóstico de Síndrome de Ovário Poliquístico.

Por último, a identificação de um microadenoma hipofisário na RM hipofisária não é suficiente para fazer um diagnóstico de Doença de Cushing na ausência de sinais inequívocos da Síndrome de Cushing. Hall e colaboradores (48) num estudo com 100 voluntários saudáveis concluíram que 10% da população adulta normal possui adenomas hipofisários identificados na RM hipofisária que na sua maioria permanecem assintomáticos. Este facto, associado aos resultados equívocos já mencionados levou à documentação da doença apenas após realização de um exame invasivo e não desprovido de riscos (cateterização bilateral dos seios petrosos).

A cateterização bilateral dos seios petrosos inferiores estabeleceu o diagnóstico de Doença de Cushing através da documentação de um gradiente central/periférico basal superior a dois e de um gradiente central/periférico após estimulação com CRH superior a três (49). A documentação da lateralização da secreção, através do achado de um gradiente direita/esquerda superior a 1,4 confirma que o microadenoma identificado na RM hipofisária era secretor e a causa da Doença de Cushing.

Estes resultados levaram à decisão de efectuar adenomectomia selectiva trans-esfenoidal, apresentando a doente até à data, remissão clínica e laboratorial. Contudo, esta doente continuará a ser monitorizada a longo prazo, efectuando regularmente doseamentos hormonais para possibilitar a detecção de uma eventual recorrência.

Desta forma, o diagnóstico da Síndrome de Cushing Cíclica foi alcançado após 15 meses de investigação analítica e imagiológica e cerca de sete anos após o início da sintomatologia.

Este caso clínico ilustra a dificuldade no diagnóstico desta síndrome rara e demonstra a necessidade absoluta de uma elevada suspeita clínica, longo período de vigilância e repetição exhaustiva dos exames laboratoriais.

BIBLIOGRAFIA

1. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Sept;94(9):3121-31.
2. Mantero F, Scaroni CM, Albiger NME. Cyclic Cushing's syndrome: an overview. *Pituitary* 2004;7:203-7.
3. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Albergaria Pereira MA, Campos Carneiro P, Wakamatsu A, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev* 1994 Dec;15(6) 752-87.
4. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia : WB Saunders; 1998.p. 517-664.
5. Pecori Giralaldi F, Moro M, Cavagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Apr;88(4):1554-58.
6. van Rossum EFC, Lamberts SWJ. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:333-57.
7. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome- killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982 Sept;2(8299):646-49.
8. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 May;93(5):1526-40.
9. Asano S, Ooka H, Okazaki R, Ishikawa T, Ochiai H, Nakashima M, et al. Long-term remission of Cyclic Cushing's disease that was diagnosed and treated surgically in non-active phase. *Endocr J* 2007;54(3):407-12.
10. Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RPF. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol* 2007;157:245-54.
11. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Akker SA, Drake WMm Chew SL, et al. The prevalence and characteristic features of cyclicity and variability in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2009;160:1011-18.

12. Bailey RE. Periodic hormogenesis- a new phenomenon. Periodicity in function of a hormone-producing tumor in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1971 Mar;32:317-327.
13. Hermus AR, Pieters GF, Borm GF, Verhofstad AA, Smals AG, Benraad TJ, et al. Unpredictable hypersecretion of cortisol in Cushing's disease: detection by daily salivary cortisol measurements. *Acta Endocrinologica* 1993 May;128:428-32.
14. Bassoe HH, Emberland R, Stöa KF. Fluctuating steroid excretion in Cushing's syndrome. *Acta Endocrinologica* 1958;28:163-65.
15. Shapiro MS, Shenkman L. Variable hormonogenesis in Cushing's syndrome. *QJM* 1991 Apr;79(288):351-63.
16. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001 Mar;357:783-91.
17. McCance DR, Gordon DS, Fannin TF, Hadden DR, Kennedy L, Sheridan B, et al. Assessment of endocrine function after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38(1):79-86.
18. Streeten, D H, et al. Intermittent hypercortisolism: a disorder strikingly prevalent after hypophyisial surgical procedures. *Endocrine Practice* 1997;3(3):123-29.
19. Atkinson AB, Kennedy AL, Carson DJ, Hadden DR, Weaver JA, Sheridan B. Five cases of Cyclical Cushing's syndrome. *BMJ* 1985 Nov;291:1453-57.
20. Jordan RM, Ramos-Gabatin A, Kendall JW, Gaudette D, Walls RC. Dynamics of adrenocorticotropin (ACTH) secretion in Cyclic Cushing's syndrome: evidence for more than one abnormal ACTH biorhythm. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 Sept;55(3):531-37.
21. Albiger NME, Scaroni CM, Mantero F. Cyclic Cushing's syndrome: an overview. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia* 2007;51(8):1253-60.
22. Arnaldi G, Mancini T, Kola B, Appoloni G, Freddi S, Concettoni C, et al. Cyclical Cushing's syndrome in a patient with a bronchial neuroendocrine tumor (typical carcinoid) expressing ghrelin and growth hormone secretagogue receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Dec;88(12):5834-40.
23. Peri A, Bemporad D, Parenti G, Luciani P, Serio M, Mannelli M. Cushing's syndrome due to intermittent ectopic ACTH production showing a temporary remission during a pulmonary infection. *Eur J Endocrinol* 2001;145:605-11.

24. Wallacha D, Boldin M, Varfolomeev E, Bevaert R, Vandenabeele P, Fiers W. Cell death induction by receptors of the TNF family: towards a molecular understanding. *FEBS Lett* 1997 Jun;410(1):96-106.
25. Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1971 Feb;32(2):266-84.
26. Glass AR, Zavadil AP 3rd, Halberg F, Cornelissen G, Schaaf M. Circadian rhythm of serum cortisol in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Jul;59(1):161-65.
27. Velez DA, Mayberg MR, Ludlam W. Cyclic Cushing syndrome: definitions and treatment implications. *Neurosurgical Focus* 2007 Sept;23(3):1-3.
28. Brown RD, van Loon GR, Orth DN, Liddle GW. Cushing's disease with periodic hormogenesis: one explanation for paradoxical response to dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36(3):445-51.
29. Adachi M, Takayanagi R, Yanase T, Sakai Y, Ikuyama S, Nakagaki H, et al. Cyclic Cushing's disease in long-term remission with a daily low dose of bromocriptine. *Intern Med* 1996 Mar;35(3):207-11.
30. Halberg, F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol* 1969;31:675-725.
31. Vilar L, Freitas MC, Faria M, Montenegro R, Casulari LA, Naves L, et al. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia* 2007;51(8):1207-16.
32. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Dec;88(12):5593-602.
33. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006 May;367:1605-17.
34. Castro M, Moreira AC. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia* 2007;51(8):1191-98.
35. Boscaro M, Barzon L, Sonino N. The diagnosis of Cushing's syndrome. *Arch Intern Med* 2000 Nov;160:3045-53.

36. Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugué MA, Grabar S, Fulla Y, Bertagna X. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jul;89(7):3345-51.
37. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Oct;87(10):4515-21.
38. Aron DC, Raff H, Findling JW. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1780-85.
39. Findling JW, Raff H. Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Oct; 91(10):3746-53.
40. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991 Sept;325(13):897-905.
41. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jul;93(7):2454-62.
42. Castinetti F, Fassnacht M, Johanssen S, Terzolo M, Bouchard P, Chanson P, et al. Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;160:1003-10.
43. Sonino N, Boscaro M. Medical therapy for Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:211-22.
44. Beckers A, Stevenaert A, Pirens G, Flandroy P, Sulon J, Hennen G. Cyclical Cushing's disease and its successful control under sodium valproate. *J Endocrinol Invest* 1990;13:923-29.
45. Mercado-Asis LB, Murayama M, Yamakita N, Morita H, Mune T, Yasuda K, et al. Cortisol-suppressible dexamethasone-nonsuppressible cyclic Cushing's disease with evidence of clinical and biochemical remission with bromocriptine. *Endocrinol Jpn* 1991;38(3):315-24.
46. Yasuda K, Miura K. [Unique type of Cushing's disease in clinical profile: cyclic Cushing's syndrome and Cushing's disease with favorable outcome to a high daily dose of bromocriptine]. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1994 Jan;70(1):11-6 (In Japanese).
47. Yanovsky JA, Cutler GB, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. *JAMA* 1993;269(17):2232-38.

48. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994 May;120(10):817-20.
49. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991 Sept;325(13):897-905.