

HIPERCORTISOLISMO RECORRENTE

Após Remoção de Adenoma Hipofisário Secretor de ACTH Associado a Macronódulo da Glândula Supra-Renal

Jacinta SANTOS, Isabel PAIVA, Leonor GOMES, Carla BATISTA, Elisabete GERALDES, Manuel RITO, Ana VELEZ, Fernando OLIVEIRA, Manuela CARVALHEIRO

RESUMO

Um doente de 29 anos foi referenciado à consulta de Endocrinologia apresentando clínica de hipercortisolismo. Analiticamente: elevação do cortisol livre urinário; cortisol sérico às 8h – 25 µg/dl (5-25) e às 23h – 20 µg/dL; ACTH às 8 h – 20 pg/mL (9-52) e às 23 h – 14 pg/mL; 14,9 mg/dL de cortisolémia na prova de frenação com dexametasona; prova da CRH: elevação da ACTH. Ressonância Magnética hipofisária: microadenoma; Tomografia Axial Computorizada (TAC) abdominal: nódulo na supra-renal esquerda. No cateterismo dos seios petrosos inferiores, a ACTH atingiu 368 pg/mL (direita) e 136 pg/mL (esquerda). Foi submetido a cirurgia transesfenoidal. No pós-operatório ocorreu melhoria da HTA e regressão parcial do morfotipo. Em 2006, suspeita de recidiva motivada pelo agravamento da HTA e aumento de peso. Apresentava elevação do CLU, ACTH indoseável, cortisolémia após frenação com dexametasona 16 µg/dL. Na TAC abdominal o nódulo da supra-renal mantinha as características. Em Dezembro de 2006, é submetido a suprarrenalectomia esquerda. Após a cirurgia, normalização da TA, do CLU e dos valores de cortisol sérico, necessitando de terapêutica substitutiva. Evolui com redução progressiva das doses até à suspensão em Março 2007. Mantém-se clinicamente bem, sem terapêutica.

Trata-se de uma situação rara, em que após cura cirúrgica de doença de Cushing por microadenoma hipofisário se evidencia autonomia secretora de adenoma córtico-supra-renal coexistente. Este caso clínico é relevante, salientando a complexidade dos casos de hipercortisolismo e a necessidade de seguimento prolongado.

SUMMARY

RECURRENT HYPERCORTISOLISM

After Removal of an ACTH Secretor Pituitary Adenoma Associated with an Adrenal Macronodule

A 29 years old patient was sent to our Outpatient Clinic of Endocrinology presenting clinic of hypercortisolism. Laboratorial study: High urinary free cortisol (UFC); serum cortisol – 25 µg/dl (8am) (5-25) and 20 µg/dL (11pm); ACTH – 20 pg/mL (9-52) (8 am) and 14 pg/mL (11 pm); serum cortisol after dexamethasone suppression test: 14,9 mg/dL; CRH test: elevation of ACTH; Pituitary MRI: microadenoma; abdominal CT: nodule on the left adrenal. During inferior petrosal sinus sampling with CRH stimulation, ACTH reached 368 pg/mL on the right and 136pg/mL on the left side. The patient was submitted to transphenoidal surgery. After surgery, hypertension and physical stigmata improved. In 2006,

J.S., I.P., L.G., C.B., E.G. M.C.: Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra
M.R.: Serviço de Neurocirurgia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra
A.V., F.O.: Serviço de Cirurgia Geral. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

© 2010 CELOM

a relapse of Cushing syndrome was suspected due to worsening of hypertension and increase of weight. A slight increase of UFC, undetectable ACTH and serum cortisol after dexamethasone suppression test equal to 16 µg/dL were found. On abdominal CT, the adrenal nodule kept the same characteristics. In December 2006, the patient was submitted to left adrenalectomy. After surgery, blood pressure normalized, UFC and serum cortisol were reduced, needing substitutive therapy. Progressive tapering of hydrocortisone doses lead to discontinuation in March 2007. He is clinically well, without any treatment. This is an unusual case, in which after surgical cure of Cushing disease, secretory autonomy of a coexisting adrenal nodule occurred. This clinical case is relevant, pointing out the complexity of hypercortisolism cases and the need of long follow-up.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing é uma patologia incapacitante, do ponto de vista físico e psicológico, resultante da exposição prolongada a níveis elevados de cortisol circulante¹. A etiologia mais frequente é a terapêutica crónica com glucocorticóides, desencadeando uma síndrome de Cushing iatrogénica¹.

A síndrome de Cushing endógena cursa com uma perturbação do ritmo circadiano e produção excessiva de cortisol^{1,2}. No que diz respeito à etiologia, classifica-se em ACTH-dependente ou ACTH-independente. A primeira é responsável por 80 a 85% dos casos, resultando de um adenoma hipofisário secretor de ACTH (doença de Cushing) ou de tumores não hipofisários (síndrome ACTH ectópica), tais como o carcinoma de pequenas células do pulmão, o carcinóide brônquico, do timo ou do ovário, os tumores dos ilhéus pancreáticos, o carcinoma medular da tiróide e o feocromocitoma. Os restantes 15 a 20% dos casos resultam da secreção excessiva de cortisol por uma neoplasia da glândula supra-renal (adenoma ou carcinoma) ou por hiperplasia nodular bilateral^{1,2}.

Trata-se de uma patologia rara, com uma incidência anual de cinco a seis casos por milhão de indivíduos. Nos casos com etiologia hipofisária e supra-renal, a relação sexo feminino/sexo masculino é de 5:1. O pico de incidência situa-se entre os 25 e os 40 anos. No entanto, tratando-se de secreção ectópica de ACTH, a incidência é superior no homem, devido à maior prevalência do carcinoma do pulmão.

O diagnóstico da síndrome de Cushing permanece um desafio, pela inespecificidade das manifestações clínicas e variabilidade das alterações bioquímicas^{1,2}. Após a realização de uma história clínica e exame físico cuidadoso, o estudo laboratorial deverá ser dirigido para a confirmação do hipercortisolismo. Os exames de primeira linha incluem o doseamento do cortisol livre urinário, avaliação do ritmo

circadiano de cortisol e a prova de frenação com 1 mg de dexametasona. Após o diagnóstico, é necessário o diagnóstico diferencial entre síndrome de Cushing ACTH-dependente e ACTH-independente, através da avaliação dos níveis de ACTH. Finalmente, há que estabelecer o diagnóstico etiológico, recorrendo aos exames imagiológicos e às provas dinâmicas: prova de estimulação com CRH, prova de frenação com alta dose de dexametasona e cateterismo dos seios petrosos inferiores com doseamento da ACTH após administração de CRH^{1,3,4}.

O objectivo da terapêutica é remover ou destruir a lesão responsável pelo hipercortisolismo, corrigindo a hipersecreção hormonal pela supra-renal, sem induzir alterações da secreção de outras hormonas ou provocar insuficiência córtico-supra-renal^{1,2}. Apesar da cirurgia hipofisária ser curativa numa grande percentagem dos casos, existem elevadas taxas de recidiva, daí a necessidade de seguimento regular e prolongado dos doentes. A síndrome de Cushing não tratada é frequentemente fatal, como consequência das complicações do hipercortisolismo prolongado (doença cardiovascular, tromboembolismo, susceptibilidade a infecções, alterações respiratórias,...)¹.

CASO CLÍNICO

Um doente de 29 anos foi referenciado ao nosso Serviço em Setembro de 2003 por suspeita clínica de síndrome de Cushing. Referia queixas de astenia, fraqueza muscular, ansiedade, aumento do apetite e do peso. Dos seus antecedentes pessoais há a referir os hábitos tabágicos (10 cigarros por dia), hábitos etílicos ligeiros e hipertensão arterial diagnosticada três anos antes, encontrando-se medicado com um diurético. No exame físico, destacavam-se: excesso ponderal (IMC 29 Kg/m²), hipertensão sistó-diafólica (TA 146/93 mmHg), fâcies lunar e eritrósica, *buffalo hump*, equimoses dispersas, estrias violáceas no abdómen e membros e atrofia muscular proximal.

Perante o quadro clínico sugestivo de síndrome de Cushing, o doente foi internado para estudo complementar. Analiticamente, apresentava elevação do cortisol livre urinário (CLU), com valores entre 174,9 e 821 µg/24 horas (normal: 10-80), perturbação do ritmo circadiano de ACTH (20 pg/mL às 8 horas e 14 pg/mL às 23 horas) e do cortisol sérico (25 µg/dL às 8 horas e 20 µg/dL às 23 horas) e ausência de frenagem após administração de 1 mg de dexametasona oral às 23 horas (cortisol após: 27 µg/dL). Do mesmo modo, não se verificou frenagem do cortisol após administração de 2 mg dexametasona de seis em seis horas durante dois dias (cortisol às 8 horas 14,9 µg/dL). Na prova da CRH ocorreu elevação significativa da ACTH de 16 para 94 pg/ml e do cortisol de 24 para 38 µg/dL. Face aos resultados, podemos concluir que o estudo era sugestivo de doença de Cushing.

A TAC da sela turca detectou uma assimetria da hipófise, sendo complementada com uma RM que mostrou uma imagem sugestiva de microadenoma à esquerda. O doente realizou ainda uma TAC torácica, que não detectou alterações pleuro-parenquimatosas pulmonares e uma TAC das glândulas supra-renais que evidenciou um nódulo sólido, hipodenso, com cerca de 2,8 cm, na supra-renal esquerda, com aspecto imagiológico sugestivo de corresponder a adenoma.

Foi realizado cateterismo dos seios petrosos inferiores, com doseamento de ACTH após administração de CRH. O valor inicial era 21 pg/mL em ambos os seios petrosos e na veia periférica. Após a administração da CRH, os valores atingiram 368 pg/mL no seio petroso direito, 136 pg/mL no seio petroso esquerdo e 116 pg/mL a nível periférico (relação central/periférico 3,2 e relação seio petroso direito/seio petroso esquerdo 2,7). O restante estudo hormonal hipofisário basal e dinâmico não revelou alterações, com exceção do doseamento da testosterona total, que se encontrava ligeiramente diminuída: 1,8 ng/mL (normal 2,7 a 11).

Realizou-se densitometria óssea bifotónica (DOB) que mostrou osteoporose da coluna lombar, com elevado risco de fractura, sobretudo na 3ª e 4ª vértebras lombares.

Os achados combinados de um microadenoma hipofisário e a demonstração da origem central da secreção da ACTH permitiram concluir que se tratava de doença de Cushing. Deste modo, em Novembro de 2003, o doente foi submetido a cirurgia transesfenoidal, com remoção de tecido hipofisário «compatível com adenoma». O estudo histológico confirmou tratar-se de um adenoma hipofisário com imunocitoquímica positiva para ACTH.

Seis semanas após a cirurgia (Janeiro de 2004), os valores do cortisol livre urinário situavam-se entre 16 e 28

µg/24 horas, com redução da ACTH (6,6 pg/mL às 8 horas e 6,3 pg/mL às 23 horas) e do cortisol sérico (5,7 µg/dL às 8 horas e 7,7 µg/dL às 23 horas). Não apresentava quaisquer outras alterações hormonais, mantendo-se medicado com hidrocortisona 5 mg/dia.

Verificou-se remissão gradual do quadro clínico, com melhoria da hipertensão arterial, redução da eritrose facial, perda ponderal e coloração menos acentuada das estrias. Em Setembro de 2004, repete a DOB que mostrou uma densidade mineral óssea normal na coluna lombar e fémur. Um ano mais tarde, realiza RM hipofisária que não detecta lesão residual, mantendo seguimento regular na Consulta de Tumores Hipofisários do Serviço de Endocrinologia.

Em Julho de 2006, cerca de dois anos e meio após a cirurgia hipofisária, verifica-se aumento significativo do peso e elevação tensional, conduzindo a suspeita clínica de recidiva tumoral. Nesta fase, o doente apresentava cortisol livre urinário ligeiramente elevado (128 µg/24h), não ocorrendo frenagem do cortisol após administração de 1 mg de dexametasona (cortisol sérico 16 µg/dL), ausência de ritmo circadiano do cortisol (16 µg/dL às 8 e 23 horas). No entanto, a ACTH era indetectável, o que permitia excluir a hipótese diagnóstica de recidiva de doença de Cushing. O doente repetiu a TAC abdominal, que continuava a mostrar o nódulo da supra-renal esquerda, mantendo as características iniciais (2,8 cm de diâmetro, hipodenso, limites bem definidos).

Perante o quadro de síndrome de Cushing ACTH-independente, em Dezembro de 2006, o doente foi submetido a suprarrenalectomia esquerda e iniciou terapêutica glucocorticóide substitutiva com hidrocortisona 30 mg/dia. O estudo anátomo-patológico confirmou tratar-se de um adenoma do córtex supra-renal.

Após a cirurgia, verificou-se regressão do morfotipo e normalização da tensão arterial. O cortisol livre urinário reduziu-se para valores entre 9 e 12 µg/24h, e o cortisol sérico para 1,8 µg/dL às 8 horas e 1,6 µg/dL às 23 horas. Manteve terapêutica substitutiva com hidrocortisona, com redução progressiva até à suspensão em Março de 2007, três meses após a suprarrenalectomia. Actualmente, o doente mantém-se em remissão, sem necessidade de qualquer medicação.

DISCUSSÃO

Apresentamos um doente com uma evolução clínica pouco habitual, após cirurgia hipofisária por doença de Cushing.

Na altura da apresentação clínica inicial, o doseamento do cortisol livre urinário, a alteração do ritmo circadiano de ACTH e cortisol e a ausência de resposta à dexameta-

sona nas provas de frenação, evidenciaram a existência de uma síndrome de Cushing ACTH-dependente. O doente apresentava um microadenoma hipofisário no estudo imagiológico efectuado. No entanto, sabe-se que a prevalência dos incidentalomas hipofisários em exames imagiológicos na população geral é de aproximadamente 10%, sendo detectados em 1,5 a 26,7% das autópsias^{4,5}. Do mesmo modo, a ausência de lesão hipofisária nos exames imagiológicos não exclui a sua existência, uma vez que os corticotrofinomas podem apresentar reduzidas dimensões. Por tal motivo, tornam-se dificilmente identificáveis na RM^{4,5}. Deste modo, foi realizado cateterismo dos seios petrosos inferiores para confirmação da origem hipofisária da hipersecreção de ACTH. Trata-se de um exame invasivo com elevada sensibilidade e especificidade (95 a 99%)¹, importante no diagnóstico diferencial entre síndrome de Cushing por secreção hipofisária e secreção ectópica de ACTH. Neste procedimento, são cateterizados os seios petrosos e uma veia periférica, procedendo-se à colheita de sangue em simultâneo. A existência de um gradiente central/periférico basal superior a dois ou após estimulação com CRH superior a três, indica doença de Cushing. No caso apresentado, a relação central/periférico foi 3,2 após estimulação. No que diz respeito à utilização do cateterismo para localização da lesão hipofisária, existe alguma controvérsia. Um gradiente de ACTH entre os seios petrosos superior ou igual a 1,4 é apontado como indicativo da lateralização da lesão. No entanto, a diferença nos níveis de ACTH no sangue dos dois seios pode ser justificada variações anatómicas interindividuais na drenagem venosa da hipófise, observadas em 40% dos indivíduos.¹

Neste caso, após a cirurgia hipofisária, o estudo anátomo-patológico da peça operatória veio confirmar o diagnóstico de doença de Cushing. Observou-se então remissão clínica, com melhoria do morfotipo e normalização dos doseamentos hormonais. Cerca de dois anos após a cirurgia hipofisária, verificou-se agravamento clínico com suspeita de recidiva da Síndrome de Cushing. Do ponto de vista hormonal, observou-se elevação do cortisol livre urinário, ausência de ritmo circadiano do cortisol com ACTH indoseável e ausência de frenação da secreção de cortisol pela dexametasona, confirmando a suspeita clínica.

Estes resultados levaram ao diagnóstico de adenoma funcionante do córtex supra-renal. Na TAC entretanto realizada, mantinha-se o nódulo já previamente identificado, com as mesmas características morfológicas. Foi efectuada suprarrenalectomia, tendo o estudo anátomo-patológico confirmado tratar-se de um adenoma do córtex supra-renal.

Actualmente, mantém-se a discussão sobre a possibilidade de transição de uma síndrome de Cushing ACTH-

dependente para outra ACTH-independente. A hiperestimulação prolongada pela ACTH, além da habitual hiperplasia difusa, poderá condicionar o aparecimento de nódulos (hiperplasia macronodular das supra-renais) ou mesmo de um nódulo isolado⁶⁻¹⁰.

Os mecanismos que possibilitam o desenvolvimento e a autonomia secretora de um adenoma, resultam das acções próprias da ACTH (acções tróficas e estimulação funcional) e da existência de um receptor específico nas membranas celulares das células do córtex supra-renal^{12,13}. O facto de este receptor ter sido recentemente clonado tem permitido a avaliação do seu contributo para a génese dos tumores da supra-renal e a identificação das vias intracelulares activadoras da secreção de cortisol. Em estudos experimentais, verificou-se uma elevada expressão deste receptor em doentes com adenomas secretores de cortisol, comparativamente aos indivíduos com supra-renais normais. Neste contexto, embora estes adenomas funcionem independentemente do controlo da ACTH, os resultados indicam que o seu receptor se exprime nas membranas celulares. A expressão do mRNA do receptor da ACTH no tecido adenomatoso apresenta também correlação positiva com a expressão da enzima P450scc, a enzima limitante da esteroidogénese. Outras hipóteses para explicar a autonomização destes adenomas, serão a eventual existência de anomalias na região promotora do gene do receptor da ACTH, aumento da estabilidade ou diminuição da degradação do seu mRNA e outras mutações, até agora não identificadas¹¹⁻¹³.

Neste caso clínico, no entanto, o facto de haver um nódulo pré-existente, sem hiperplasia do restante tecido cortical, leva-nos a pensar tratar-se da coexistência de dois adenomas (hipofisário e supra-renal) desde o início. A hiperfunção do adenoma da supra-renal tornou-se evidente logo após a remoção do adenoma hipofisário. De facto, os doseamentos de ACTH e cortisol seis semanas após a cirurgia transesfenoidal, mostrando ausência de ritmo circadiano, e um valor de cortisolémia às 23 horas de 7,7 µg/dL, levam a considerar a autonomia secretora deste nódulo já nesse momento, apesar de não se verificar ainda elevação do cortisol livre urinário.

CONCLUSÃO

Em conclusão, trata-se de uma situação excepcional, em que após cura cirúrgica de doença de Cushing secundária a microadenoma hipofisário, se evidencia autonomia secretora de um adenoma córtico-supra-renal. Esta situação rara de coexistência de doença de Cushing e síndrome de Cushing ACTH-independente, necessita de ser reco-

nhecida em doentes com evolução clínica e achados bioquímicos e radiológicos pouco comuns, de modo a permitir o tratamento correcto. É também importante salientar a complexidade de algumas situações de hiper cortisolismo, no que diz respeito ao diagnóstico, à terapêutica e à necessidade de seguimento prolongado dos doentes¹⁴.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. ARNALDI AG, ANGELI A, ATKINSON B et al: Diagnosis and complications of Cushing's Syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5593-5602
2. FINDLING JW, RAFF H: Clinical review: Cushing's Syndrome: Important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3746-53
3. LIN LY, TENG MM, HUANG CI: Assessment of bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) in the diagnosis of Cushing's Disease. *J Chin Med Assoc* 2007;70(1):4-10
4. UTZ A, BILLER BMK: The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(8):1329-38
5. VILAR L, AZEVEDO MF, BARISIC G, NAVES LA: Incidentalomas hipofisários. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49(5):651-6
6. TIMMERS HJLM, GINEKKEN EM, WESSELING P, SWEEP CGJ, HERMUS ARMM: A patient with recurrent hiper cortisolismo after removal of an ACTH secreting pituitary adenoma due to an adrenal macronodule. *J Endocrinol Invest* 2006;29:934-9
7. SCHTEINGART DE, TSAO HS: Coexistence of pituitary adrenocorticotropin dependent Cushing's Syndrome with a solitary adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50(5):961-6
8. BUNCH FT, WARNER BA: Cushing's Disease with a unilateral adrenal macronodule: Evolutive transition or incidental finding? *South Med J* 1993;86(2):235-8
9. LACROIX A, BOURDEAU I: Bilateral adrenal Cushing's Syndrome: macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:441-458
10. LEIBA S, SHINDEL B, WEINBERGER I et al: Cushing's Disease coexisting with a single macronodule simulating adenoma of the adrenal cortex. *Acta Endocrinol* 1986;112:323-8
11. REINCKE M, BEUSCHLEIN F, LATRONICO AC, ARLT W, CHROUSOS GP, ALLOLIO B: Expression of adrenocorticotrophic hormone receptor mRNA in human adrenocortical neoplasms: correlation with P450 scc expression. *Clin Endocrinol* 1997;46(5):619-626
12. REINCKE M, BEUSCHLEIN F, MENIG G et al: Localization and expression of adrenocorticotrophic hormone receptor mRNA in normal and neoplastic human adrenal cortex. *J Endocrinol* 1998;156(3):415-423
13. IMAI T, SARKAR D, SHIBATA A et al: Expression of adrenocorticotropin receptor gene in adrenocortical adenomas from patients with Cushing Syndrome: possible contribution for the autonomous production of cortisol. *Ann Surg* 2001;234(1):85-91
14. LINDHOLM S, GORGENSEN J, ASTRUP P et al: Incidence and late prognosis of Cushing's Syndrome: a population base study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):117-123



Biblioteca da Faculdade de Medicina de Coimbra