

# DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE SÍNDROME DE CUSHING

Marta ALVES, Celestino NEVES, J. Luís MEDINA

## RESUMO

A síndrome de Cushing é uma entidade endócrina que representa um grande desafio diagnóstico. São vários os exames laboratoriais que permitem o estudo de doentes com suspeita desta entidade. Não estão disponíveis exames absolutamente fidedignos para o seu diagnóstico, de modo que é necessária, muitas vezes a conjugação das informações de diferentes exames. Nesta revisão expõe-se a evidência actual e as sugestões de diferentes autores no que concerne ao diagnóstico laboratorial de síndrome de Cushing e ao diagnóstico diferencial em doentes com diagnóstico bioquímico confirmado.

## SUMMARY

### LABORATORIAL DIAGNOSIS OF CUSHING'S SYNDROME

Cushing's syndrome is a diagnostic challenging endocrinous entity. Many laboratorial examinations are available for the study of these patients. Available examinations are not absolutely trustworthy for its diagnosis, so that, very often, it is necessary to conjugate informations from different laboratory tests. In this revision one exposes the current evidence and the suggestions of different authors in the laboratorial diagnosis of Cushing's syndrome and the differential diagnosis in patients with biochemical confirmed diagnosis.

M.A., C.N., J.L.M.: Serviço de Endocrinologia. Hospital de São João. Universidade do Porto. Porto

© 2010 CELOM

## INTRODUÇÃO

Harvey Cushing<sup>1</sup>, em 1932, foi o primeiro a considerar a constelação de sintomas que constitui a obesidade, a diabetes, o hirsutismo e a hiperplasia supra-renal e a postular que os adenomas basofílicos encontrados na autópsia de 6 de 8 indivíduos seriam os responsáveis pela doença, hoje com o seu nome.

O hipercortisolismo endógeno geralmente apresenta-se de forma insidiosa. O diagnóstico faz-se geralmente com o atraso de três a cinco anos. A doença de Cushing (DC) e o síndrome de Cushing (SC) de origem supra-renal (SR) são mais frequentes no sexo feminino. Relativamente à produção ectópica de ACTH, o *ratio* feminino/masculino é aproximadamente igual a 1<sup>2</sup>.

A incidência do SC é variável em diferentes estudos, estimando-se valores entre 0.7 a 2.4/1000000 de habitantes por ano<sup>3</sup>. Tem sido encontrada um maior incidência em populações de alto risco<sup>4,5</sup>. O rastreio de 100 doentes consecutivos com IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, na Turquia, mostrou nove doentes (9%) com SC confirmado cirurgicamente (cinco com doença de Cushing e quatro com hipercortisolismo com origem supra-renal<sup>6</sup>. Tem sido documentado hipercortisolismo subclínico em pelo menos 10% dos incidentomas da SR (*versus* 2% da população adulta)<sup>2</sup>. Dois a 3% dos doentes com diabetes tipo 2 mal controlada podem apresentar síndrome de Cushing.<sup>2-4,6,7</sup> Estima-se uma prevalência de SC em 2 a 5% dos doentes com diabetes mellitus, especialmente aqueles com obesidade e HTA<sup>3,5</sup>. Estes estudos sugerem que o SC é mais comum do que tem sido constatado.

A DC é responsável por 65 a 70% dos casos de hipercortisolismo endógeno em adultos. Em 90% destes deve-se à existência de um adenoma hipofisário (basófilo ou cromóforo) com diâmetro < 10 mm. São encontrados adenomas ou carcinomas da supra-renal em 18 a 20% dos casos de hipercortisolismo endógeno. A produção ectópica de ACTH pode ocorrer em doentes com carcinoma brônquico de células pequenas, tumores carcinóides do pâncreas ou brônquicos e em doentes com feocromocitoma. A produção ectópica corresponde a 10 a 15% dos casos. Causas raras incluem a hiperplasia nodular pigmentada primária da supra-renal ou hiperplasia micronodular, a hiperplasia macronodular e a secreção ectópica de CRH (hormona libertadora de corticotropina)<sup>8</sup>.

O diagnóstico é importante e muitas vezes difícil. A dificuldade diagnóstica, sobretudo das formas ligeiras torna-a numa interessante e desafiadora patologia endócrina. A importância do seu diagnóstico correlaciona-se com as suas complicações metabólicas e cardiovasculares.

O SC resulta no espectro clínico da síndrome metabólica (obesidade, diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia e disfunção gonadal)<sup>9</sup> e a mortalidade aumentada em doentes com SC parece estar relacionada com as complicações cardiovasculares, mais frequentes nestes doentes<sup>7</sup>. A observação da melhoria da diabetes, HTA e obesidade após adrenalectomia por incidentomas e hipercortisolismo subclínico reforça a importância de se estabelecer o diagnóstico, mesmo das formas ligeiras<sup>10,11</sup>.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O quadro clínico do SC é variável. Depende do sexo, da idade e da gravidade e duração da doença. A característica clínica mais comum é a obesidade central devido à acumulação de gordura visceral. Outras características típicas são a face em lua cheia, a plétora facial, o pescoço de búfalo associado à deposição de gordura na região posterior do pescoço, a existência de estrias purpúricas localizadas principalmente na região lateral do abdómen, na região axilar e na face interior das coxas e as equimoses fáceis.

A face redonda pode não ser marcada. A deposição de gordura cérvico-dorsal também ocorre noutros estados de obesidade, sendo a deposição de gordura supra-clavicular mais específica. O efeito catabólico do excesso de glicocorticóides associa-se à atrofia da epiderme e do tecido conjuntivo subjacente, o que resulta numa pele mais fina, que facilita a manifestação de plétora facial e de equimoses fáceis. O aumento significativo do peso e estas alterações da pele associam-se ao aparecimento de estrias violáceas profundas e largas (geralmente com mais de 1 cm de largura). Estas estrias surgem em doentes com hipercortisolismo significativo e raramente naqueles com mais de 40 anos<sup>12</sup>.

A disfunção gonadal é comum e ocorre em mais de 75% dos doentes. No homem manifesta-se por diminuição da libido e disfunção erétil, e são encontrados níveis baixos de testosterona; na mulher, manifesta-se principalmente por irregularidades menstruais. A infertilidade é comum em ambos os sexos. É interessante notar que as irregularidades menstruais nestas mulheres parecem estar mais relacionadas com o excesso de cortisol que com os níveis de androgénios<sup>13</sup>. Hirsutismo e alopecia ocorrem em algumas mulheres devido ao concomitante aumento dos níveis de androgénios circulantes secretados pelas supra-renais ou em associação ao síndrome de ovário poliquístico. De facto, Kaltsas e colaboradores mostraram que a maioria das mulheres com SC também apresentam síndrome de ovário poliquístico e sugeriram que estas mulheres devem ser rastreadas para SC<sup>14</sup>. A hipertricose lanuginosa, que é dependente de glicocorticóides, é provavelmente mais comum que o hirsutismo.

Como já realçado, a síndrome metabólica constitui a complicação sistémica mais importante ocorrendo em cerca de 75% dos doentes e deve-se à obesidade visceral, hipertensão, intolerância à glicose e dislipidemia que comumente complicam a doença<sup>4</sup>.

A diminuição da tolerância à glicose ocorre em 30 a 60% dos doentes e a diabetes em 25 a 50%<sup>15</sup>. A insulino-resistência que acompanha o hipercortisolismo associa-se à diminuição da captação periférica de glicose.

A hipertensão arterial ocorre em pelo menos 80% dos doentes com SC. Pressupõe-se que o mecanismo para o seu desenvolvimento esteja relacionado com a actividade mineralocorticóide do cortisol em excesso. No hipercortisolismo severo, a ausência de metabolização completa do cortisol na sua forma inactiva, cortisona, pela enzima 11 $\beta$ -hidroxisteroide desidrogenase tipo 2 no rim, permite que o cortisol se ligue ao receptor mineralocorticóide no nefrónio distal, resultando em hipertensão e hipocalemia. Outros mecanismos poderão estar envolvidos, como o aumento dos efeitos vasopressores e inotrópicos de substâncias vasoactivas, incluindo as catecolaminas, a vasopressina e a angiotensina II e a possível supressão de mecanismos vasodilatadores, incluindo a produção de óxido nítrico e de prostaciclina<sup>16</sup>.

A hiperlipidemia associada ao SC parece assemelhar-se à do SM, observando-se um aumento das VLDL e LDL com diminuição das HDL. Isto resulta no aumento dos triglicéridos e colesterol totais<sup>17</sup>.

O hipercortisolismo induz um estado de hipercoagulabilidade pela estimulação da síntese de vários factores da coagulação como o fibrinogénio, pelo fígado, e o factor de von Willebrand, pelas células endoteliais e pelo aumento da síntese do inibidor da activação do plasminogénio tipo 1, o principal inibidor do sistema fibrinolítico<sup>18</sup>. Por esta razão se recomenda a administração de heparina durante a cateterização dos seios petrosos inferiores e a hipocoagulação em muitos doentes no período pós-operatório<sup>19</sup>.

A nefrolitíase ocorre em 50% dos doentes, mas geralmente é assintomática<sup>20</sup>.

A osteoporose também ocorre em 50% dos doentes e, frequentemente, se associa a fracturas<sup>21</sup>. O efeito catabólico do hipercortisolismo também pode resultar na atrofia das fibras musculares tipo II com consequente fraqueza significativa da musculatura proximal e dificuldade em subir escadas ou no levantamento a partir da posição de sentado<sup>22</sup>.

Desenvolvem-se síndromes neurológicas ou psiquiátricas na maioria dos doentes com SC. As alterações neurológicas abrangem as áreas cognitivas e da memória e associam-se à redução aparente do volume cerebral aparente. Os distúrbios psiquiátricos vão da ansiedade à psi-

cose, manifestando-se principalmente como depressão. Após a cura, geralmente há recuperação lenta das alterações neurológicas, mas persistência da patologia psiquiátrica<sup>23</sup>.

A obesidade central e o atraso do crescimento e pubertário são as manifestações mais frequentes nas crianças e adolescentes. No âmbito das alterações psiquiátricas as crianças podem exibir comportamentos obsessivo-compulsivos, apresentando muito bom aproveitamento escolar<sup>24</sup>.

Menos comuns e muitas vezes ignoradas são as manifestações oculares. Um estudo recente mostra que 45% dos doentes com SC exibem exoftalmia (> 16 mm) comparativamente aos 20% em doentes tratados e 2% dos controlos<sup>25</sup>. A proptose é assintomática e presumivelmente causada por acumulação retro-orbital de gordura.

## QUEM RASTREAR?

Findling e Raff acreditam que os testes de rastreio devem ser realizados em indivíduos com sinais e sintomas relativamente específicos de hipercortisolismo ou em doentes com diagnósticos clínicos que se possam dever a hipercortisolismo endógeno. Assim, serão candidatos a exames de rastreio os indivíduos com<sup>26</sup>:

### • Obesidade central:

- Face plétórica e em lua cheia
- Aumento da gordura supraclavicular ou cérvico-dorsal
- Equimoses fáceis
- Estrias violáceas largas (mais de 1 cm)
- Miopatia proximal
- Aumento do pêlo lanuginoso
- Infecções fúngicas superficiais
- Atraso de crescimento (crianças)

### • Síndrome Metabólico

- Diabetes Mellitus (A1c >8%)
- Hipertensão arterial
- Dislipidemia
- Síndrome de ovário poliquístico

### • Hipogonadismo Hipogonadotrófico

- Oligoamenorreia/amenorreia/infertilidade
- Diminuição da libido e impotência

### • Osteoporose (especialmente fracturas das costelas)

- Indivíduos com menos de 65 anos

### • Incidentaloma da supra-renal

## EXCLUSÃO DE HIPERCORTISOLISMO EXÓGENO E PSEUDO-CUSHING

O hipercortisolismo exógeno é a principal causa de síndrome de Cushing, sendo possível pela administração de corticóides por qualquer via: oral, injectável, tópica e inalada. O acetato de medroxiprogesterona é um progestativo com alguma actividade glucocorticóide intrínseca, utilizado no tratamento do cancro da mama e do carcinoma do endométrio, não devendo ser esquecida esta potencialidade.

Todos os corticóides, em doses apropriadas, são capazes de inibir a secreção de ACTH. Assim, a administração exógena associa-se a níveis reduzidos de ACTH, cortisol plasmático e de cortisol livre urinário (CLU) (excepto com administração de hidrocortisona)<sup>27</sup>.

O Cushing factício, isto é, a toma sub-reptícia de glicocorticóides, corresponde a menos de 1% dos casos de hipercortisolismo. O melhor teste laboratorial para o seu diagnóstico é o doseamento de glicocorticóides sintéticos na urina por cromatografia líquida de alta pressão.

Nos estados de pseudo-Cushing encontramos igualmente algum grau de evidência bioquímica de hipercortisolismo e características clínicas de síndrome de Cushing. A resolução clínico-analítica verifica-se com a eliminação da causa. O pseudo-Cushing pode observar-se em doentes cirúrgicos, na doença grave, na depressão grave (80%), no alcoolismo crónico, em doentes com distúrbios alimentares (anorexia nervosa, bulimia), na obesidade grave e em doentes com insuficiência renal. Na maioria dos casos, deve-se a hiperactividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.

Os indivíduos obesos apresentam aumento ligeiro da secreção de cortisol. No entanto, as concentrações plasmáticas de cortisol são invariavelmente normais e o CLU é normal ou apenas ligeiramente elevado. O estímulo para o aumento da secreção parece ser o aumento do metabolismo periférico e a consequente clearance do cortisol.

Em doentes com depressão, podem ser encontrados níveis de CLU sobreponíveis aos observados no SC. No entanto, a hipercortisolemia geralmente é mínima e raramente ocorrem manifestações clínicas. Em comparação com a DC, na depressão observa-se maior supressão após dexametasona e uma resposta reduzida ao CRF. Apesar de nenhum dos testes ser diagnóstico, foi descrita a capacidade de distinção entre SC e pseudo-Cushing usando a prova frenação baixa dose + CRF. Em indivíduos com depressão endógena, a prova de hipoglicemia insulínica resulta num aumento de ACTH e cortisol, uma resposta geralmente não verificada no SC. A loperamida inibe a CRH e

suprime os níveis de ACTH e cortisol em indivíduos normais (pseudo-Cushing), mas não no verdadeiro SC. O uso destes testes na diferenciação entre Cushing verdadeiro e pseudo-cushing não é completamente fidedigna e o seu uso não é aconselhado<sup>28</sup>.

O alcoolismo crónico é causa ainda mais rara de pseudo-Cushing. Provavelmente deve-se a secreção aumentada de CRH ou a uma alteração da resposta hipotalâmica ou hipofisária ao cortisol. O doseamento de CRH nos seios petrosos e a nível periférico é normal. A abstinência alcoólica leva rapidamente à normalização µ alterações analíticas.

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A escolha dos exames na avaliação inicial da suspeita de hipercortisolismo endógeno pode ser difícil. Mais problemática pode ser a interpretação do resultado destes testes, sobretudo quando não são concordantes, o que acontece particularmente no SC ligeiro; de facto, se os sintomas são subtis as anormalidades bioquímicas também o poderão ser<sup>9</sup>. Em seguida esclarece-se a evidência actual para o uso de diferentes testes laboratoriais.

### Cortisol livre urinário (CLU)

Tem sido o pilar do diagnóstico do hipercortisolismo endógeno<sup>29</sup>. O seu doseamento baseia-se no conceito de que se a produção diária de cortisol está aumentada, o cortisol livre filtrado e não reabsorvido ou metabolizado pelo rim também estará aumentado. À medida que aumenta a secreção de cortisol, a capacidade de transporte da CBG (cortisol binding globulin) é excedida, o que resulta numa subida desproporcionada do CLU. Assim, o doseamento do CLU dá-nos uma medida integrada do cortisol plasmático livre, em circulação, durante determinado período de tempo. São considerados valores normais: < 80 a 120 µg/24 h (220 a 330 nmol/24 h), dependendo do método utilizado<sup>30</sup>. A medição do CLU, ao contrário do doseamento do cortisol plasmático (cortisol total) não é afectada por factores que influenciam os níveis da CBG<sup>31,32</sup>.

Tanto interferências no método de colheita de urina, como alterações da função renal podem alterar os resultados. A colheita de duas ou três amostras consecutivas obvia os erros do doente. O doseamento da creatinina urinária não deve variar mais de 10% em dias consecutivos. Existe uma maior probabilidade de falsos negativos para valores de TFG inferiores a 30 mL/min<sup>31-33</sup>. Este teste é particularmente útil na presença de secreção episódica de cortisol.

Porque a maior parte do cortisol é secretado entre as 4 h e as 16 h e o SC ligeiro resulta de pequenas elevações na secreção de cortisol, mais relevantes na sua secreção noc-

turna, elevações subtis na secreção de cortisol nocturno podem não ser detectadas no CLU 24 h.

O CLU pode estar aumentado em doentes com *pseudo-Cushing*<sup>37</sup>. O aumento da ingestão de líquidos pode também associar-se a resultados falsos positivos. A ingestão de 5L por dia pode associar-se a um aumento da excreção de cortisol em 64%, apesar de os valores de creatinina e 17-hidroxycorticosteróides serem normais. Deve, assim, haver precaução na interpretação do CLU para um volume de urina superior a 3 L.

Quando é considerada uma especificidade de 100%, o doseamento de CLU é um exame com sensibilidade de apenas 45 a 71%<sup>9,34,35,36,37,38</sup>. É, de facto frequente o doseamento normal de uma ou mais amostras em doentes com SC ligeiro. Estima-se que o seu doseamento possa estar normal em 8% a 15% dos doentes com SC<sup>30</sup>. Quando se compara o CLU com outros exames de rastreio, usando análise estatística objectiva, a sua sensibilidade e especificidade são menores que o ideal.

Considera-se estar-se perante uma elevada possibilidade de verdadeiro SC se a excreção urinária basal é três vezes o limite superior do normal (variável em diferentes métodos)<sup>8</sup>. Um valor de CLU maior que quatro vezes o limite superior do normal pode ser considerado diagnóstico. Três resultados normais tornam o diagnóstico de SC altamente improvável. Valores compreendidos entre o limite superior do normal e três vezes este limite, não permitem conclusões diagnósticas<sup>26</sup>. Resultados moderadamente aumentados devem ser sustentados com outros testes antes de se fazer o diagnóstico do SC<sup>9,30,33,39</sup>.

A medida do *ratio* cortisol/creatinina na primeira amostra de urina da manhã, obvia a necessidade da colheita de 24 h e tem sido usado como teste de rastreio, particularmente se se suspeita de SC cíclico<sup>40</sup>. As amostras de urina podem ser enviadas por correio. *Ratios* repetidamente superiores a 25 (nmol cortisol/mmol creatinina) indicam hipercortisolismo<sup>30</sup>.

## ESTUDOS BASEADOS NO RITMO CIRCADIANO

No indivíduo normal, a secreção de cortisol associa-se à existência de um ritmo circadiano, observando-se uma produção máxima de manhã (6-9 h) e um nadir cerca das 0 h (23-02 h), com níveis plasmáticos inferiores a 2 mg/dL. No SC verifica-se uma atenuação ou ausência deste ritmo circadiano, verificando-se, de manhã, valores de cortisol plasmático normais ou ligeiramente elevados, com níveis nocturnos aumentados.

Uma das primeiras alterações bioquímicas detectáveis no SC é precisamente esta ausência de descida da secre-

ção de cortisol (nadir), à noite. Em oposição, o nadir está preservado na obesidade e depressão grave, causas de pseudo-Cushing.

Este fenómeno foi explorado no diagnóstico do SC, existindo diferentes abordagens diagnósticas que se baseiam neste princípio, entre as quais os doseamentos de cortisol plasmático da meia-noite, do cortisol salivar (nocturno) e do CLU nocturno<sup>30</sup>.

### Cortisol Plasmático da Meia-Noite

Os níveis de cortisol plasmático de manhã têm pouca utilidade no estabelecimento do diagnóstico. Ao invés, níveis de cortisol plasmático à meia-noite superiores a 7.5 mg/dL indicam SC. Mostrou-se que o limiar de 1.8 µg/dL em doentes hospitalizados confere elevada sensibilidade ao teste, mas uma especificidade sensivelmente menor. Assim, um limiar mais elevado (7.5 µg/dL) foi proposto para se obter uma melhor especificidade. Um valor elevado associa-se a sensibilidade e especificidade muito elevadas para o diagnóstico de SC, independentemente da etiologia<sup>28,30,37</sup>.

Porque mais de 90% do cortisol plasmático é ligado a proteínas, o resultado analítico é afectado por medicamentos ou condições que alteram os níveis de CBG. Assim, por exemplo, o hiperestrogenismo exógeno ou associado a gravidez eleva a CBG e o cortisol plasmático total. São poucos os laboratórios que desenvolveram métodos para o doseamento do cortisol plasmático livre<sup>30,41</sup>.

Trata-se de um teste de diagnóstico sensível, mas que não é largamente utilizado. A influência do stress na obtenção da amostra tem limitado a disseminação da sua aplicação. O stress atribuído à venopunção, assim como a presença de doença intercorrente associam-se a resultados falsos positivos. A primeira pode ser obviada pela admissão hospitalar 24 a 48 horas antes da colheita com colocação antecipada do catéter. A colheita deve ser efectuada quando o doente parece estar a dormir. Alguns centros encontraram resultados discriminativos pelo simples doseamento em ambulatório. Devem ser avaliadas pelo menos três colheitas em diferentes dias<sup>27,30</sup>.

### Cortisol Salivar Nocturno

A fiabilidade do doseamento do cortisol salivar nocturno baseia-se no pressuposto de que o cortisol livre plasmático se difunde livremente através das células acinares das glândulas salivares.

O doseamento do cortisol salivar oferece uma alternativa sensível. A CBG não existe na saliva. Outras vantagens são a ausência de necessidade de hospitalização, com redução do efeito do stress, o facto de o cortisol ser

estável na saliva durante semanas, permitindo a junção de amostras, e a facilidade de colaboração de crianças e idosos<sup>9,30</sup>.

O período entre as 23 h e as 3 h é o melhor para se distinguir entre indivíduos com SC ligeiro e indivíduos normais. Para diagnóstico, o cortisol salivar é geralmente doseado às 23 h<sup>42</sup>.

A acuidade diagnóstica de uma única amostra de cortisol salivar nocturno foi estabelecida em vários estudos. Um valor de cortisol salivar  $> 2.0$  ng/mL apresenta uma sensibilidade de 100% e especificidade de 96% para o diagnóstico do SC<sup>9,38,42-43</sup>.

A especificidade deste teste é a sua potencial desvantagem. Falsos positivos (secreção nocturna de cortisol) associam-se a situações de stress, distúrbios do sono, factores psico-neuroendócrinos e à contaminação da amostra de saliva (p.e. creme de mãos com corticóides)<sup>43</sup>. No que respeita à sensibilidade, enquanto o CLU se associa a falta de sensibilidade, o cortisol salivar, em certas condições pode ser demasiado sensível<sup>9</sup>.

Vários estudos importantes validaram este exame para o rastreio do SC. A sua simplicidade faz dele o teste de *screening* de escolha. Valores de referência método-específicos e, talvez, idade-específicos devem ser utilizados para a sua correcta interpretação<sup>35,36,38,44-46</sup>.

Apesar de ser usado pouco frequentemente, um valor de cortisol salivar suprimido na manhã após dose baixa de dexametasona, apresenta uma especificidade muito elevada para a exclusão do SC<sup>42</sup>.

Findling e Raff consideram-na uma abordagem extremamente útil e esperam que a aceitabilidade do seu uso se dissipe, acompanhando o aumento da necessidade de testes pouco dispendiosos, fáceis e fidedignos para o rastreio do SC na população obesa e diabética crescente<sup>9,44,45</sup>.

Há já vários métodos disponíveis e laboratórios de referência que fazem este doseamento por rotina. Este método continuará certamente a aumentar de popularidade à medida que os métodos de doseamento do cortisol salivar se tornarem disponíveis.

Actualmente, é considerado o teste mais sensível, com razoável especificidade, para ser recomendado como o teste de *screening* inicial<sup>2</sup>. Findling e colaboradores atrevem-se mesmo a dizer que tentar diagnosticar o SC ligeiro sem dosear o cortisol salivar nocturno pode ser como tentar diagnosticar hipotireoidismo subclínico sem doseamento de TSH.

### Cortisol Livre Urinário Nocturno

O seu doseamento baseia-se no conceito de que se a

colheita de urina é realizada durante e depois do nadir circadiano, pode ser melhorada a sensibilidade do teste. Deverão ser colectadas uma ou duas amostras de urina entre as 22 h e as 8 h. Este método requer uma medida exacta da creatinina urinária. Parece associar-se a resultados tão fidedignos como a cortisolúria de 24 h<sup>40</sup>.

### Provas de frenação com dexametasona

A administração de doses supra-fisiológicas de glicocorticóides a indivíduos normais resulta na supressão da secreção de ACTH e cortisol. No SC, independentemente da causa, não ocorre esta supressão quando são usadas doses baixas de dexametasona, nomeadamente durante a prova de frenação nocturna com 1 mg e a prova de frenação com baixa dose<sup>30</sup>.

O critério original para supressão normal era um valor de cortisol plasmático  $< 5$  µg/dL. É recomendação de consenso de 2003 que os indivíduos com cortisol plasmático  $> 1.8$  µg/dL (50 nmol/L) após frenação merecem avaliação adicional. Este critério mais restrito aumenta a sensibilidade do teste para 95% a 98%, com diminuição da especificidade<sup>46</sup>.

Apesar das suas limitações, a **prova de frenação nocturna** continua a ser largamente utilizada. É um teste de rastreio útil que pode ser realizado em ambulatório. Esta prova consiste na administração de 1 mg de dexametasona entre as 23 e as 0h e no doseamento do cortisol plasmático entre as 8 e as 9 h<sup>31-33</sup>.

A prova de frenação nocturna é um teste com elevada sensibilidade (95%), mas baixa especificidade, sendo necessários exames adicionais. Associa-se a uma taxa de FP de 12.5% e de FN  $< 2\%$ <sup>47</sup>. Resultados falsos positivos podem associar-se a hospitalização, doença aguda e crónica, depressão, ansiedade, distúrbios alimentares, alcoolismo, insuficiência renal e a aumento da depuração hepática da dexametasona por indutores das enzimas microssómicas hepáticas que podem acelerar o metabolismo da dexametasona (rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, troglitazona). Podem também observar-se FP em doentes com níveis elevados de CBG (estrogénios, gravidez, hipertireoidismo) e na resistência aos glicocorticóides. Falsos negativos podem constatar-se em doentes com hepatopatia crónica e no Cushing cíclico<sup>51</sup>.

A prova de frenação nocturna em 80 doentes com Doença de Cushing mostrou supressão  $< 5$  µg/dL (135 nmol/L) em 18%, supressão  $< 2$  µg/dL ( $< 54$  nmol/L) em 8%. Os resultados com a prova de frenação com baixa dose de dexametasona foram menos satisfatórias. Não foi encontrado nenhum limite que identificasse todos os doentes com SC<sup>50</sup>.

A **prova de frenação de baixa dose** consiste na administração de 0,5 mg de dexametasona *per os*, de 6/6 h, durante 48 h. Faz-se o doseamento de CLU, basal e no segundo dia da administração de dexametasona ou, em alternativa o doseamento do cortisol plasmático, basal e 48h depois da administração de dexametasona. É considerada resposta normal um valor de CLU < 10 µg/dia no segundo dia da administração de dexametasona ou de cortisol plasmático < 1.8 µg/dL. A sensibilidade da prova é superior com o doseamento do cortisol plasmático, apesar de a especificidade ser semelhante. A sensibilidade e a especificidade, quando doseado o cortisol plasmático é superior a 95%<sup>9,31,32,33</sup>. Um valor de cortisol plasmático < 2 mg/dL (50 nmol/L) associa-se a uma taxa de VP de 97 a 100% e de FP < 1%<sup>30</sup>.

O doseamento simultâneo da dexametasona plasmática pode ser útil: detectará a variabilidade individual na metabolização da dexametasona, a influência de fármacos na sua metabolização ou irregularidades na administração do fármaco<sup>30</sup>.

Nem a frenação nocturna, nem a frenação durante dois dias com baixa dose são suficientemente fidedignas para a exclusão do SC. A prova de frenação de baixa dose, apesar de mais difícil, tem maior especificidade e é preferida. Estes testes não devem ser usados como critério único para a exclusão do diagnóstico de hipercortisolismo endógeno<sup>51-48</sup>.

### Provas de estimulação

A produção de ACTH é estimulada principalmente pelo CRF e em menor extensão pela arginina vasopressina (AVP). A prova de CRF<sup>49</sup> e a prova da desmopressina<sup>48,49</sup> (análogo V2 da DDAVP) permite o diagnóstico da doença de Cushing ligeira. Os adenomas corticotróficos respondem exageradamente ao CRF e à vasopressina, aumentando a secreção de ACTH. Nenhum dos testes isoladamente parece ter adequada sensibilidade e especificidade que justifiquem os custos<sup>54-56</sup>.

### Combinação de testes

A combinação de diferentes testes diagnósticos pode aumentar a acuidade em comparação com testes isolados<sup>52</sup>. Outra abordagem é a aplicação simultânea de 2 testes em cada doente: Prova de frenação com baixa dose + CRF e Prova de frenação com baixa dose + cortisol salivar.

### Prova de Frenação com Baixa Dose + CRF

É o teste mais definitivo para distinguir SC ligeiro de pseudo-Cushing. No indivíduo normal, a administração de dexametasona inibe o eixo hipotálamo-hipófise-supra-

renal e a injeção subsequente de CRH não é capaz de estimular a secreção de ACTH e de cortisol. Na doença de Cushing, a secreção tumoral de ACTH não é frenada pela dexametasona e o CRF estimula a sua secreção.

Nos estados depressivos, verifica-se maior supressão com dexametasona e menor resposta ao CRF, mas nenhum dos testes, isoladamente, é diagnóstico.

Esta prova consiste na administração de 0,5 mg de dexametasona às 12h 00, de 6/6 h, perfazendo um total de 8 doses, a última às 6h 00. Duas horas depois, às 8h 00, administra-se 1 µg/kg de CRF por via endovenosa, doseando-se o cortisol e a ACTH a cada 15 minutos, durante uma hora. Um valor de cortisol plasmático > 1.4 µg/dL (> 38.6 nmol/L) aos 15 minutos identifica correctamente a maioria dos SC verdadeiros. Não há, contudo, consenso de critérios relativamente ao que será resposta anormal da ACTH<sup>50</sup>.

Um estudo recente em doentes com anorexia nervosa mostrou uma taxa de FP de cerca de 50%, mostrando-se, assim, que a discriminação não é fidedigna. Foi proposto como um teste útil, mas mostrou resultados controversos e a sua acuidade ainda precisa ser validada<sup>51,52</sup>.

Geralmente é utilizado para confirmação do diagnóstico quando os resultados de outros testes de rastreio não são esclarecedores<sup>52</sup>.

### Prova de Frenação com Baixa Dose + Cortisol Salivar

Este teste combina a alta sensibilidade e baixa especificidade do teste de cortisol salivar nocturno (elevado em alguns doentes com pseudo-Cushing) com a baixa sensibilidade e melhor especificidade da prova de frenação com baixa dose.

Castro et al constataram uma especificidade para o cortisol salivar nocturno de 88% e um aumento deste valor para 100% com o teste combinado<sup>53</sup>.

O doseamento de cortisol salivar após frenação com baixa dose foi significativamente melhor que o de cortisol plasmático, presumivelmente porque o cortisol salivar dá uma estimativa muito melhor do cortisol livre, biologicamente activo<sup>53</sup>.

### Comparação de Características Diagnósticas

Estudos que comparam diferentes testes mostraram que a prova de frenação com baixa dose usando o doseamento do cortisol plasmático foi a que teve pior *performance*<sup>9,34</sup>. De todos os testes, o cortisol salivar nocturno foi o que mostrou maior sensibilidade e especificidade<sup>9,36,45</sup>. Obtiveram-se resultados mais exactos com CLU, comparativamente à prova de frenação de baixa dose, mas menos bons que os obtidos com o cortisol salivar nocturno<sup>9</sup>.

## ESTRATÉGIAS DE DIAGNÓSTICO DO SÍNDROME DE CUSHING

Findling e Raff<sup>9</sup> propõem uma estratégia diagnóstica que consiste no doseamento do cortisol salivar às 23h pelo menos em duas noites consecutivas. Se ambos os resultados são inferiores ao limite de referência ( $< 0,15 \mu\text{g/dl}$  ou  $4.3 \text{nmol/L}$ ) o SC é improvável. Se ambos os valores são duas vezes superiores ao limite superior ( $0,3 \mu\text{g/dl}$  ou  $8.6 \text{nmol/L}$ ), é provável que estejamos perante um SC. Se os resultados são equívocos ou não consistentes devem ser obtidas duas amostras adicionais de cortisol salivar. É também importante constatar níveis de cortisol salivar consistentemente alterados com outros testes (CLU, prova de frenação de baixa dose e/ou prova de frenação de baixa dose + CRF), para se confirmar o diagnóstico antes de se proceder para a estratégia de diagnóstico diferencial.

Pivonello et al<sup>26</sup> propõe que perante um quadro clínico sugestivo de hipercortisolismo crónico se deva fazer o doseamento do CLU, a prova de frenação com baixa dose e o cortisol plasmático da meia-noite. A concordância entre os resultados, i.e. CLU aumentado, a não supressão na prova de frenação de baixa dose ( $< 1.8 \text{mg/dl}$ ) e cortisol plasmático  $> 1.8 \text{mg/dl}$ , afirma o diagnóstico de SC.

Perante a suspeita clínica de SC, Kronenberg et al<sup>30</sup> sugerem como testes de rastreio o CLU, a prova de frenação nocturna, a prova de frenação de baixa dose e o cortisol salivar. De acordo com os resultados e o grau de suspeição diagnóstica, considerar testes adicionais, entre os quais os testes de hipoglicemia insulínica, a prova de frenação com dexametasona seguida da administração de CRH e o teste da loperamida.

Gardner et al<sup>57</sup> defendem que perante a suspeita de SC devem ser privilegiados os seguintes exames: cortisol salivar às 23h 00, cortisol livre urinário e a prova de frenação com baixa dose. Resultados normais excluem SC; repetir em caso de suspeita clínica elevada. Resultados não concordantes deverão levar à realização da prova de frenação com dexametasona seguida da administração de CRF. Resultados anormais estabelecem o diagnóstico de SC.

As recentes *guidelines* da Endocrine Society para o diagnóstico da síndrome de Cushing<sup>54</sup> sugerem como testes iniciais qualquer um dos seguintes: doseamento de CLU (pelo menos dois doseamentos), de cortisol salivar nocturno (dois doseamentos), a prova de frenação nocturna com  $1 \text{mg}$  de dexametasona ou a prova de frenação com baixa dose. Dependendo do resultado e da probabilidade pré-teste, deve-se ou referenciar para o endocrinologista para confirmação ou exclusão do diagnóstico, ou reavaliar seis meses depois se houver progressão da

sintomatologia. Para a subsequente avaliação de testes iniciais anormais é recomendado fazer-se outro dos testes acima recomendados. Recomenda-se ainda o uso adicional do teste de frenação com dexametasona+CRF ou o doseamento do cortisol plasmático da meia-noite em situações específicas. Se os dois testes escolhidos forem negativos, não deverá ser continuada a investigação, excepto em caso de suspeita de SC cíclico. São recomendados testes que determinem a causa nos doentes com resultados positivos e concordantes nos testes iniciais. Recomenda-se ainda o seguimento e reavaliação para os poucos doentes com testes concordantes negativos em que se suspeita de doença cíclica e também para aqueles com resultados discordantes, se a probabilidade pré-teste é elevada.

Nestas mesmas *guidelines* faz-se referência à preferência por determinados testes em determinadas populações. Na avaliação inicial da gravidez, recomenda-se o uso de CLU, mas não as provas de frenação com dexametasona. Em doentes tratados com anti-epiléticos que podem aumentar a clearance da dexametasona, não se recomendam as provas que implicam a sua administração, mas sim o doseamento de cortisol sem supressão, no plasma, saliva ou urina. Em doentes com insuficiência renal não se recomenda, como teste inicial, o doseamento do CLU, mas a prova de frenação nocturna. Na suspeita de SC cíclico sugerem-se os doseamentos do CLU ou do cortisol salivar nocturno. No incidentaloma da supra-renal, na suspeita de SC ligeiro, recomenda-se a prova de frenação nocturna ou o doseamento do cortisol plasmático da meia-noite em vez do CLU.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Obtida a confirmação clínica e bioquímica de síndrome de Cushing, é necessário determinar a causa, i.e., se se trata de um SC ACTH-dependente ou independente e, nos casos ACTH-dependentes, fazer o diagnóstico diferencial entre as suas causas. Entre as causas ACTH-dependentes, 80% correspondem a doença de Cushing e 20% a secreção ectópica.

## ACTH-DEPENDENTE OU INDEPENDENTE

O doseamento de ACTH às 09h00 permite a distinção entre causas ACTH-dependentes e ACTH-independentes. Um valor de ACTH suprimido ( $< 5 \text{pg/mL}$ ) conduz a uma suspeita de SC com origem supra-renal. Neste caso, o estudo imagiológico das supra-renais (TAC/RMN) identificará o tipo de lesão. Níveis de ACTH entre 5 e  $20 \text{pg/mL}$  são duvidosos e pode haver necessidade de teste de esti-

mulação. Níveis de ACTH não suprimidos ( $> 20$  pg/mL) apontam para causas ACTH-dependentes. Os níveis de ACTH tendem a ser mais elevados em casos de secreção ectópica de ACTH do que na doença de Cushing, na qual também se verifica uma correlação com as dimensões do tumor<sup>26</sup>.

O horário entre as 23h 00 e a 01h 00 é o melhor momento discriminatório para o doseamento de ACTH. Este período de tempo corresponde ao nadir da secreção de ACTH e cortisol. Um valor de ACTH à meia-noite  $> 22$  pg/mL ( $> 5$  pmol/L) é fortemente sugestivo de uma causa ACTH-dependente<sup>30</sup>.

A sobreposição entre os valores de ACTH nas diferentes causas de SC é tal que os valores de ACTH por si só, raramente distinguem estas duas condições. Há, assim, necessidade de se realizarem testes dinâmicos<sup>30-33,36</sup>. Entre os doentes com doença de Cushing, 50% apresentam ACTH às 09.00h no intervalo normal (9 a 52 pg/mL ou 2 a 11 pmol/L) e outros 50% apresentam um valor moderadamente aumentado. Na secreção ectópica de ACTH, geralmente observa-se um valor de ACTH muito elevado, frequentemente acima de 90 pg/mL (20 pmol/L). No entanto, ocorre sobreposição com os níveis encontrados na doença de Cushing em 30% dos casos, sendo pouco útil para diferenciar estas duas situações<sup>30,55</sup>.

Os precursores da ACTH (pro-ACTH, POMC) não estão disponíveis por rotina, mas podem ser úteis na detecção de uma fonte ectópica. A POMC é transcrita noutros tecidos além da hipófise (cérebro, fígado, rim, placenta e gónadas). Nestes tecidos, o RNA mensageiro é mais curto pela falta de alguns exões. Pensa-se que normalmente não seja secretado e que não tenha um papel activo. Na produção ectópica, as moléculas de RNA mensageiro são mais longas que as hipófisárias, com 1200 pares de bases.

Nos tumores da SR a ACTH encontra-se invariavelmente indetectável,  $< 4,5$  pg/mL ( $< 1$  pmol/L). Atender particularmente ao facto de estes valores também ocorrerem quando, pelo mau acondicionamento da amostra, ocorre degradação da ACTH. Amostras não hemolizadas devem ser colocadas em gelo e serem imediatamente separadas<sup>30</sup>.

## DOENÇA DE CUSHING/SECREÇÃO ECTÓPICA

### Alcalose Hipocalémica

A alcalose hipocalémica ocorre em menos de 10% dos casos de doença de Cushing e em mais de 95% dos casos de secreção ectópica de ACTH, facto que se deve ao excesso de actividade mineralocorticóide. Nestes doentes os níveis mais elevados de secreção de cortisol saturam a enzima protectora renal  $11\beta$ -hidroxisteroide desidrogenase

2, resultando em hipertensão mineralocorticóide induzida pelo cortisol<sup>30,56</sup>. Além disso, esses doentes apresentam níveis mais elevados de desoxicorticosterona (mineralocorticóide ACTH-dependente)<sup>30</sup>.

### Prova de Frenação com Alta Dose de Dexametasona

Na DC ocorre um reajustamento do controlo do *feedback* negativo para um nível superior ao normal. Assim, os níveis de cortisol plasmático não suprimem a secreção de ACTH com baixa dose, mas apenas quando são administradas doses elevadas. Esta é a prova dinâmica mais importante.

Altas doses de glicocorticóides suprimem parcialmente a secreção de ACTH da maioria dos tumores hipofisários corticotróficos. Os tumores ectópicos são geralmente resistentes à inibição por *feedback* negativo<sup>26</sup>.

O teste original (Teste de Liddle), consistia na administração de 2mg de dexametasona de 6 em 6 horas (8 doses) durante 48 horas e no doseamento dos 17-hidroxycorticosteroides urinários. Uma descida superior a 50% favorecia a hipótese de doença de Cushing<sup>57</sup>. Na prova actual, doseia-se o cortisol plasmático e/ou CLU às 0 e às 48 horas. A supressão do cortisol plasmático superior a 50% é considerada uma resposta positiva. Verifica-se maior supressão nos doentes com valores de cortisol basal mais baixos.

Cerca de 90% das respostas positivas correspondem a Doença de Cushing e 10% a secreção ectópica (50% dos tumores carcinóides brônquicos indolentes exibem alguma supressão). As respostas negativas em casos de Doença de Cushing ocorrem sobretudo com macroadenomas grandes e invasivos<sup>30,58</sup>.

Os níveis de cortisol plasmático e/ou urinário são determinados antes, durante e/ou após administração de dexametasona<sup>26</sup>.

A prova de frenação com alta dose de dexametasona distingue a secreção de ACTH hipofisária e ectópica com uma sensibilidade de 60% a 80%, com elevada especificidade. A especificidade pode ainda ser melhorada elevando-se o limite para supressão superior a 80%, embora uma especificidade de 100% nunca possa ser alcançada<sup>26</sup>. Estudos descrevem 100% de especificidade para o diagnóstico da DC se a supressão do CLU for superior a 90%<sup>30</sup>.

Outra versão desta prova consiste na administração de 8mg de dexametasona às 23h00, com doseamento do cortisol basal e na manhã do dia seguinte às 08h 00<sup>59</sup>. Pode ainda administrar-se dexametasona endovenosa, 1mg/h durante 5 a 7h<sup>60</sup>. Quando comparadas com a prova standard exibem semelhante sensibilidade e a mesma especificidade ( $\sim 100\%$ )<sup>30</sup>.

Outras abordagens diagnósticas não incluem esta prova no diagnóstico diferencial de causas ACTH-dependentes. Em alternativa, uma prova de CRF e uma RMN hipofisária podem ser realizadas e, se necessário, o cateterismo dos seios petrosos inferiores<sup>27</sup>.

Uma vez que a acuidade diagnóstica desta prova é de apenas 70-80%, i.e., menor que a probabilidade pré-teste, Gardner e Schoback não mais recomendam a realização deste teste<sup>52</sup>.

### Prova de CRF

Consiste na administração de 1µg/kg de CRF ou de uma dose única de 100 µg por via endovenosa. Em indivíduos normais ocorre subida de ACTH e cortisol em cerca de 15% a 20%. Na doença de Cushing a resposta é exagerada. Tipicamente observa-se um aumento da ACTH superior a 50% e do cortisol superior a 20%. Em até 10% dos doentes com doença de Cushing não há resposta ao CRF (falsos negativos). Na secreção ectópica de ACTH não se verifica resposta à administração de CRF. No entanto foi descrita a ocorrência de falsos positivos<sup>30,26</sup>.

Na distinção entre ambas, a resposta à ACTH e cortisol tem uma sensibilidade e especificidade de ~90%. Usando o critério *aumento de ACTH de 100% ou uma subida de cortisol de 50%*, a resposta positiva definitivamente elimina o diagnóstico de secreção ectópica<sup>30</sup>.

Pivonello et al, por outro lado, referem que o aumento do *cut-off* não produzirá 100% de especificidade, não sendo possível confiar apenas neste teste<sup>26</sup>.

Em alguns centros a administração de CRF é combinada com a de AVP (10 µg iv durante 15 segundos) o que resulta numa maior resposta da ACTH. A prova pode ser realizada de manhã ou à tarde e, após doseamento basal, são colhidas amostras para ACTH e cortisol a cada 15 minutos durante 1 a 2 horas. O aumento do cortisol superior a 33% ou de ACTH superior a 330% são resultados que apontam para doença de Cushing com uma sensibilidade de 100%<sup>31</sup>.

### Teste da Desmopressina

A maioria dos tumores hipofisários responde à administração de DD-AVP com elevação dos níveis de ACTH e cortisol. Contudo, a evidência de que algumas fontes de secreção ectópica também respondem limita a sua utilidade na distinção da fonte de excesso da ACTH<sup>31-33,36</sup>.

### Teste da Metirapona

A metirapona inibe a 11β-hidroxilase levando à redução do cortisol plasmático e consequentemente à elevação da ACTH e aumento dos esteróides proximais ao bloqueio. A prova consiste na administração de 750 mg de 4

em 4 horas, durante 24 h. Na doença de Cushing observa-se uma resposta exagerada da secreção de ACTH. O doseamento de 11-desoxicortisol às 24 horas é superior a 1000 nmol/L (35 mg/dL). Na maioria dos casos de secreção ectópica de ACTH não há resposta ou a resposta é mínima. Alguns, possivelmente aqueles que produzem tanto ACTH como CRF têm uma resposta que pode ser semelhante à doença de Cushing.

Este teste não distingue fidedignamente doença de Cushing de secreção ectópica.

O valor deste teste foi questionado. A sua aplicação tem sido reservada para quando os resultados de outros testes são equívocos<sup>30</sup>.

### Cateterismo dos Seios Petrosos Inferiores

O cateterismo dos seios petrosos inferiores (CSPI) é o melhor teste para a distinção entre doença de Cushing e secreção ectópica de ACTH<sup>61</sup>.

O sangue venoso de cada metade da hipófise drena para o seio petroso inferior ipsilateral. A obtenção de amostras simultâneas de ambos os seios pode distinguir uma fonte hipofisária da secreção ectópica<sup>30,62,63</sup>.

Devido à secreção intermitente de ACTH é útil fazer doseamentos antes da administração de 100 µg de CRF endovenoso e a intervalos (ex. de 2, 5 e 15 minutos). Os doseamentos são feitos em simultâneo nos seios petrosos e no sangue periférico<sup>63,64</sup>.

Na doença de Cushing, o ratio gradiente central/periférico é superior a 2. Um ratio superior a três após administração de CRF, corresponde a uma sensibilidade de 97% (95 a 99%) e especificidade de 100% no diagnóstico da doença de Cushing. Aspectos técnicos ou a existência de drenagem venosa anómala podem produzir falsos negativos. Um gradiente central/periférico (ACTH) inferior a 1.4 ocorre virtualmente em todos os casos de secreção ectópica, o que corresponde a uma especificidade diagnóstica de 95% a 99%<sup>30,65</sup>.

O CSPI pode identificar a lateralização de um tumor não detectado imagiologicamente (microadenoma), embora vários autores refiram que tem pouco valor na predição da localização do tumor. Vários tumores são centrais e podem drenar para ambos os seios e uma diferença de 1,4x entre ambos os seios petrosos conseguiu prever a localização/lateralização do tumor em apenas 68% (basal) e 71% (pós-CRF) dos casos<sup>30</sup>.

A co-administração de desmopressina e CRF pode melhorar a localização do tumor.

Mesmo quando realizado num centro de referência terciário por médicos experientes, ocorrem complicações em 0,2% (cefaleias com aura, trombose)<sup>30</sup>.

A evidência sugere que é imprudente basear o procedimento cirúrgico apenas nos resultados do CSPI<sup>30</sup>.

Este exame é sobretudo útil quando o diagnóstico diferencial permanece em dúvida, ou seja, quando ocorre supressão inadequada na prova de frenação de alta dose e/ou uma resposta duvidosa ao CRF e/ou ausência de lesão hipofisária na RMN. Nos últimos anos, apesar das tentativas de obtenção de amostras venosas dos seios cavernosos ou veias jugulares, a CSPI permanece como o melhor teste para a identificação da doença de Cushing<sup>30</sup>.

Se confirmada a ausência de gradiente, estamos perante uma fonte de secreção ectópica e deve proceder-se à realização de TAC e/ou RMN cérvico-tóraco-abdomino-pélvica<sup>31-33</sup>.

Raramente, pode ser necessária a cateterização seletiva de leitos vasculares para identificar a fonte ectópica de ACTH, p.e., de um carcinóide brônquico pequeno ou de um tumor tímico.

## ESTRATÉGIADEDIAGNÓSTICODIFERENCIAL

Segundo Pivonello et al<sup>26</sup>, perante o diagnóstico laboratorial de SC devem ser determinados os níveis de ACTH. Níveis de supressão, < 5 pg/ml sugerem SC ACTH-independente e deve ser feito o estudo imagiológico das supra-renais. Níveis de ACTH não suprimidos, > 20 pg/ml, sugerem SC ACTH-dependente e, neste caso, deve-se realizar a prova de frenação com alta dose de dexametasona, a prova de CRF ( $\pm$ DDAVP) e a RMN hipofisária. Perante resultados discordantes e a presença de microadenoma (< 5 mm), é sugerida a realização de CSPI. Um gradiente elevado estabelece o diagnóstico de doença de Cushing. A ausência de gradiente ou a negatividade dos três exames supracitados, conduzem à suspeita de tumor ectópico, devendo nesse caso fazer-se o estudo imagiológico tóraco-abdominal.

Segundo Kronenberg et al<sup>30</sup>, perante a confirmação bioquímica de hipercortisolismo, os níveis de ACTH também definem o rumo do estudo subsequente. Deve ser realizada TAC das supra-renais quando os níveis de ACTH estão suprimidos; quando são detectáveis, e todos os seguintes estão presentes: supressão de 50% do cortisol após prova de frenação com alta dose; aumento do cortisol plasmático superior a 50% após administração de CRF; bicarbonato e potássio normais, deve proceder-se à hipofisectomia transesfenoidal.

## CONCLUSÃO

A incidência e prevalência do SC têm sido subestimadas sendo mais comum do que previamente se pensava. O

reconhecimento das formas ligeira e subclínica e o largo espectro das manifestações clínicas estão a alterar a abordagem diagnóstica. Os testes iniciais devem ter elevada sensibilidade, mesmo que o diagnóstico possa ser excluído à *posteriori* por outros testes de maior especificidade. O melhor protocolo será sem dúvida o que se associa a informação diagnóstica mais precisa, com menos custos, não havendo consenso relativamente àquele que será o melhor protocolo. O diagnóstico laboratorial do SC e o diagnóstico diferencial são discutíveis e diferem em diferentes centros, dependendo de factores como a familiaridade com o teste, a rapidez de obtenção de resultados e a existência de especialização técnica local.

### 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. CUSHING H: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp 1932;50:137-195
2. FINDLING JW, RAFF H: Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30(3):729-747
3. LINDHOLM J, JUUL SJ, JORGENSEN JO et al: Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. Clin Endocrinol Metab 2001;86:117-123
4. LEIBOWITZ G, TSUR A, CHAYEN SD et al: Preclinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. Clin Endocrinol 1996;44(6):717-722
5. CATARGI B, RIGALLEAU V, POUSSIN A et al: Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(12):5808-13
6. KADIOGLU P, TIRYAKIOGLU O, YIRMIBESCIK S et al: Screening for Cushing's syndrome in obese patients: is it really necessary? Presented at the Endocrine Society Meeting. New Orleans, Louisiana June 2004:16-9
7. ETXABE J, VAZQUEZ JA: Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol 1994;40(4):479-484
8. LYNETTE KN: Causes and pathophysiology of Cushing's syndrome. In uptodate, 2006.
9. FINDLING JW, RAFF H: Screening and Diagnosis of Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am 2005;34:385-402.
10. TERZOLO M, PIA A, ALI A et al: Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? J Clin Endocrinol Metab 2002;87(3):998-1003
11. REINCKE M, NIEKE J, KRESTIN GP et al: Preclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas: comparison with adrenal Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1992;75(3):826-832

12. URBANIC RC, GEORGE JM: Cushing's disease – 18 years' experience. *Medicine* 1981;60(1):14-24
13. LADO-ABEAL J, RODRIGUEZ-ARNAO J, NEWELL-PRICE JD et al: Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3083-8
14. KALTSAS GA, KORBONITS M, ISIDORI AM et al: How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol* 2000; 53(4):493-500
15. BIERING H, KNAPPE G, GERL H, et al: Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing's syndrome. *Acta Med Austriaca* 2000;27(1):27-31
16. DANESE RD, ARON DC: Cushing's syndrome and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23(2):299-324
17. FRIEDMAN TC, MASTORAKOS G, NEWMAN TD et al: Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: shared features with metabolic syndrome X and NIDDM. *Endocr J* 1996;43(6):645-655
18. CASONATO A, PONTARA E, BOSCARO M et al: Abnormalities of von Willebrand factor are also part of the prothrombotic state of Cushing's syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(3):145-151
19. BOSCARO M, SONINO N, SCARDA A et al: Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3662-6
20. FAGGIANO A, PIVONELLO R, MELIS D et al: Nephrolithiasis in Cushing's disease: prevalence, etiopathogenesis, and modification after disease cure. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2076-80
21. TAUCHMANOVA L, PIVONELLO R, DI SOMMA C et al: Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1779-84
22. REBUFFE-SCRIVE M, KROTKIEWSKIM, ELFVERSON J et al: Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;167(6):1122-8
23. FORGET H, LACROIX A, COHEN H: Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:367-383
24. MAGIAKOU MA, MASTORAKOS G, OLDFIELD EH et al: Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med* 1994;331(10):629-636
25. KELLY W: Exophthalmos in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1996;45(2):167-170
26. PIVONELLO R, MARTINO MC, LOMBARDI G, COLAO A: Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:135-149
27. LYNETTE KN: Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome. In *uptodate* 2006
28. NEWELL-PRICE J, TRAINER P, PERRY L et al: A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:545-550
29. MURPHY BEP: Urinary free cortisol determinations: what they measure. *Endocrinologist* 2002;12:143-150
30. KRONENBERG HM, MELMED S, POLONSKY KS et al: *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed 2007
31. NEWELL-PRICE J, TRAINER P, BESSER GM et al: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev*. 1998;19:647-672
32. BOSCARO M, BARZON L, SONINO N: The diagnosis of Cushing's syndrome: atypical presentations and laboratory shortcomings. *Arch Intern Med* 2000;160:3045-53
33. ARNALDI G, ANGELI A, ATKINSON AB et al: Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5593-602
34. GORGES R, KNAPPE G, GERL H et al: Diagnosis of Cushing's syndrome: re-evaluation of midnight plasma cortisol vs urinary free cortisol and low-dose dexamethasone suppression test in a large patient group. *J Endocrinol Invest* 1999;22:241-9
35. CASTRO M, ELIAS PCL, QUIDUTE ARP et al: Outpatient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:878-882
36. YANEVA M, MOSNIER-PUDAR H, DUGUE MA et al: Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3345-51
37. PAPANICOLAOU DA, YANOVSKI JA, CUTLER GB et al: A single midnight cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1163-7
38. PAPANICOLAOU DA, MULLEN N, KYROU I et al: Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4515-21
39. INVITTI C, GIRALDI FP, MARTIN M et al: Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:440-8
40. CORCUFF JB, TABARIN A, RASHEDI M, et al: Overnight urinary free cortisol determination: a screening test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(4):503-508
41. HAMRAHIAN AH, OSENI TS, ARAFAH BM: Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629-38
42. RAFF H: Role of salivary cortisol determinations in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2004;11:271-5
43. GAFNI RI, PAPANICOLAOU DA, NIEMAN LK: Nighttime salivary cortisol measurement as a simple, noninvasive, outpatient screening test for Cushing's syndrome in children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137:30-5
44. RAFF H, HOMAR PJ, BURNS EA: Comparison of two methods for measuring salivary cortisol. *Clin Chem* 2002;48:207-8
45. RAFF H, HOMAR PJ, SKONER DP: A new enzyme immunoassay for salivary cortisol. *Clin Chem* 2003;49:203-4
46. FINDLING JW, RAFF H, ARON DC: The low-dose dexamethasone suppression test: a re-evaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1222-6
47. ISIDORI AM, KALTSAS GA, MOHAMMED S et al: Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5299-306
48. WOOD PJ, BARTH JH, FRIEDMAN DB et al: Evidence for the low dose dexamethasone suppression to screen for Cushing's syndrome – recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997;34:222-9
49. GIRALDI FP, INVITTI C, CAVAGNINI F: The corticotropin-release hormone test in the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: a reappraisal. *Clin Endocrinol* 2001;54:601-7

50. GARDNER DG, SCHOBACK D: Greenspan's basic and clinical Endocrinology 8th ed 2007
51. PECORI GIRALDI F, PIVONELLO R, AMBROGIO AG et al: The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;66:251-7
52. YANOVSKI JA, CUTLER GB, CHROUSOS GP et al: Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. JAMA 1993;269:2232-38
53. CASTRO M, ELIAS LLK, ELIAS PCL et al: A dose-response study of salivary cortisol after dexamethasone suppression test in Cushing's disease and its potential use in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. Clin Endocrinol 2003;59:800-5
54. LYNNETTE K, NIEMAN, BEVERLY M.K. BILLER, JAMES W. FINDLING et al: The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1526-40
55. FINDLING JW: Clinical application of a new immunoradiometric assay for ACTH. Endocrinologist 1992;2:360-5
56. QUINKLER M, STEWART PM: Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2384-92
57. LIDDLE GW: Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1960;20:1539-60
58. FINDLING JW, DOPPMAN JL: Biochemical and radiological diagnosis of Cushing's syndrome. Endocr Metab Clin North Am 1994;23:511-537
59. TYRRELL JB, FINDLING JW, ARON DC et al: An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. Ann Intern Med 1986; 104:180-6
60. BIEMOND P, DE JONG FH, LAMBERTS SWJ: Continuous dexamethasone infusion for seven hours in patients with the Cushing syndrome: a superior differential diagnostic test. Ann Intern Med 1990;112:738-742
61. ILIAS I, TORPY DJ, PACAK K: Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4955-62
62. LINDSAY JR, NIEMAN LK: Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2005;34:403-421
63. OLDFIELD EH, DOPPMAN LJ, NIEMAN LK et al: Petrosal sinus sampling with and without corticotropin releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. N Engl J Med 1991;325:897-905
64. KALTSAS GA, GIANNULIS MG, NEWELL PRICE JD et al: A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. J Clin Endocr Metab 1999;84:487-492
65. COLAO A, FAGGIANO A, PIVONELLO R et al: Study Group of the Italian Endocrinology Society on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study. Eur J Endocrinol. 2001; 144:499-507



*Hospital São João. Porto*