

HELLP Síndrome Associada à Síndrome de Cushing - Relato de Dois Casos

apresentação de caso

RESUMO

A gravidez associada à síndrome de Cushing (SC) é quadro raro e está relacionada com hipertensão arterial severa em 64,6% dos casos, além de infertilidade e abortamento em 75% das pacientes com SC. Quando ocorre a gravidez, a causa mais freqüente do hipercortisolismo é o adenoma adrenal produtor de cortisol. Uma das principais complicações da hipertensão arterial na gravidez é a HELLP síndrome. Os autores relatam dois casos de gestação em paciente portadora de síndrome de Cushing, que evoluíram com quadro súbito e severo de HELLP síndrome e conseqüente progressão para o óbito fetal. O primeiro caso foi ocasionado por adenoma adrenal e o segundo, por um carcinoma de supra-renal. A gestação associada à síndrome de Cushing predispõe a situações ameaçadoras à vida, como a HELLP síndrome, devendo-se dar atenção especial à paciente nesses casos. O diagnóstico precoce permite o tratamento específico em tempo hábil, tentando reduzir a alta morbi-mortalidade nesses casos. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/3:419-422**)

Descritores: Síndrome de Cushing; HELLP síndrome; Gravidez

ABSTRACT

HELLP Syndrome Associated to Cushing's Syndrome - Report of Two Cases.

Pregnancy is a rare occurrence in Cushing's syndrome (CS) and it is associated with severe arterial hypertension in 64.6% of cases; infertility and abortion occur in 75% of patients with CS. In the event of a pregnancy in CS the etiology of hypercortisolism is the cortisol-producing adrenal adenoma in most cases. A most severe complication of high blood pressure in pregnancy is the HELLP syndrome. We report two cases of pregnancy in patients with CS, who developed a severe, sudden and early situation of HELLP syndrome which progressed to fetal death. The first was caused by an adrenal adenoma and the second by an adrenal carcinoma. Pregnancy due to CS can lead to a serious life-threatening situation, like the HELLP syndrome. Special attention should be paid when pregnancy is associated to CS. Early diagnosis leads to specific treatment, in an attempt to reduce the high morbid-mortality in these cases. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/3:419-422**)

Keywords: Cushing's syndrome; HELLP syndrome; Pregnancy

EM VIRTUDE DA ALTA INCIDÊNCIA DE DISTÚRBIOS anovulatórios na síndrome de Cushing (SC), a ocorrência de gravidez é rara e, quando ocorre, acarreta riscos significativos para a gestante e para o feto (1,2).

Segundo a literatura, as complicações hipertensivas da gravidez constituem uma das principais causas de mortalidade materna dos Estados Unidos, Reino Unido e Escandinávia (3). De acordo com Buescher e cols.,

*Rodrigo F. Castro
Frederico F.R. Maia
Antônio R. Ferreira
Saulo Purisch
Maria R. Calsolari
Patrícia A.F.C. Menezes
Ivana Maria N. Victória*

*Centro de Estudos e Pesquisas da
Clínica de Endocrinologia e
Metabologia, Departamento de
Adrenal da Santa Casa de Belo
Horizonte, MG.*

*Recebido em 28/07/03
Revisado em 11/03/04
Aceito em 28/04/04*

a hipertensão arterial severa ocorre em 64,6% dos casos e a pré-eclâmpsia em 93% das gestantes com SC (1).

A complicação clínica da pré-eclâmpsia em sua forma mais grave (HELLP Síndrome – Hemólise, Elevação de enzimas hepáticas, Plaquetopenia) está associada a índices de mortalidade materna de até 24% e mortalidade perinatal que varia de 7,7% a 60% dos casos (4).

O primeiro caso da associação de HELLP Síndrome em paciente portadora de SC foi relatado por Lo Lau em 1998 (5). O presente trabalho vem apresentar mais dois casos de HELLP síndrome em gestantes com SC.

RELATO DOS CASOS

Primeiro Caso

MPA, 27 anos, sexo feminino, caucasiana, admitida na 16ª semana gestacional com taquicardia e dispnéia aos esforços, fraqueza proximal, edema de membros inferiores (MMII), poliúria e nictúria. A paciente referia aumento progressivo de peso (25kg/4 anos), seguido de aparecimento de estrias violáceas há 2 anos. Ciclos menstruais prévios regulares até o diagnóstico de gravidez. Ao exame físico, detectou-se plethora facial, telangectasias, hipertricose velosa em face, obesidade central (face, região supraclavicular, giba, tronco e abdome), estrias violáceas (abdome, coxas e axilas), equimoses e edema em MMII. O exame do aparelho cardiovascular mostrou pressão arterial (PA) de 160/95mmHg, frequência cardíaca (FC) de 74bpm e um índice de massa corporal (IMC) de 32,8kg/m² (VR<24,9). A propedêutica laboratorial mostrou cortisol livre urinário (CLU) de 1875mcg/24h (VR da 21ª à 25ª semana gestacional <93); cortisol plasmático às 8h de 35mcg/dl (VR: 5-25) e às 16h de 75mcg/dl (VR: redução de 30% comparado ao valor da manhã); hormônio adeno-corticotrófico (ACTH) (IRMA)= 9,0pg/ml (VR: 12-70); sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) de 212ng/ml (VR=800-3300); Aldosterona plasmática de 5ng/dl (VR: 3-10); teste de tolerância à glicose (TTOG) (100g dextrosol) mostrando DM gestacional. A testosterona total e livre estavam dentro dos valores fisiológicos. O teste de supressão com altas doses de dexametasona (2mg QID, por 2 dias) foi de 1799mcg/24h (VR: queda de <90% do valor basal). A ecografia abdominal evidenciou uma massa adrenal à direita, de aspecto homogêneo, com 3,3x3,5x4,3cm. Entre a 20ª e 21ª semana de gestação, a paciente evoluiu com quadro clínico e laboratorial sugestivo de HELLP Síndrome, com proteinúria (24h) de 10,4g (VR=20-150mg/24h); trom-

bocitopenia (Plaquetas: 58.000/mm³; VR: 150.000-400.000); elevação de enzimas hepáticas (LDH: 1372U/L, VR: 80-240; TGO: 80U/L, VR: 8-31; TGP: 88U/L, VR: 8-39) e queda do nível de hemoglobina de 2,6g/dl associada à policromasia, compatível com hemólise. Foi realizada adrenalectomia direita e interrupção da gravidez, seguida de melhora clínica e laboratorial importantes. O resultado do exame anátomo-patológico comprovou tratar-se de adenoma adrenal produtor de cortisol.

Segundo Caso

AAC, 22 anos, sexo feminino, caucasiana, admitida com história de edema de membros superiores (MMSS) e MMII acompanhado de hipertensão arterial severa há 8 meses, detectados durante sua 1ª consulta pré-natal (entre a 9ª e 10ª semana gestacional). Na 20ª semana de gestação, a paciente evoluiu com eclâmpsia e HELLP Síndrome, ocasião em que a gravidez foi interrompida. A primeira avaliação endocrinológica ocorreu em torno de 5 meses após a interrupção da gestação. Relatava ganho de peso (17kg/ano), aparecimento de estrias violáceas em abdome, MMSS e axilas, e equimoses durante a gestação. Negava relatos de oligo ou amenorréia, com ciclos menstruais prévios regulares até o diagnóstico de gravidez. Ao exame físico, apresentava plethora facial, obesidade central (face, região supraclavicular, giba, tronco e abdome), estrias violáceas em abdome, coxas e axilas e equimoses em MMII. O exame do aparelho cardiovascular mostrou elevação dos níveis tensionais (PA: 160/100mmHg; FC: 98bpm) e obesidade grau I (IMC: 30kg/m²) (2). Os exames laboratoriais mostraram hipercortisolismo (CLU: 1000mcg/24h; VR: 20-90), perda do ritmo circadiano do cortisol plasmático (cortisol basal às 8h: 25,6mcg/dl, VR: 5-25; cortisol às 16h de 28,6 mcg/dl, VR: queda de 30% do valor da manhã); ausência de supressão após dexametasona 1mg *overnight* (cortisol plasmático pós 1mg de DEXA (23hs): 32,7mcg/dl (<5mcg/dl); redução dos níveis de ACTH sérico (IRMA) (ACTH às 16h: 10pg/mL, VR: 12-70) e ausência de supressão do cortisol sérico após altas doses de dexametasona (2mg QID por 2 dias) (995mcg/24h; VR: queda de 90% do basal). A testosterona (total e livre) e SDHEA estavam dentro dos valores fisiológicos (SDHEA: 850ng/dl, VR: 800-3300; testosterona livre: 2,0pg/ml, VR: 0,8-3,2). A ecografia abdominal revelou massa sólida hiperecogênica de contornos irregulares e com limites bem definidos na topografia de supra renal esquerda, com diâmetro de 10x5cm. A tomografia computadorizada (TC) de abdome eviden-

ciou processo sólido, heterogêneo, com áreas de necrose na topografia de supra renal esquerda medindo 8x6cm em seu maior diâmetro. A paciente foi submetida a intervenção cirúrgica, sendo realizada adrenalectomia esquerda. O exame anátomo-patológico comprovou tratar-se de carcinoma adrenal. A paciente obteve sobrevida de 2 anos após a cirurgia, evoluindo com disseminação metastática importante, mesmo em uso de mitotano (6g/dia).

DISCUSSÃO

A gravidez na SC não tratada é quadro raro, devido aos efeitos supressivos do hipercortisolismo e hiperandrogenismo no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, culminando com oligomenorréia, amenorréia, infertilidade e abortamento em 75% dos casos (1,2). Embora, na população geral, a hiperplasia adrenal ACTH-dependente (doença de Cushing) represente a causa mais comum desta síndrome, a gravidez ocorrerá mais comumente quando o adenoma adrenal produtor de cortisol for a causa (1,2,6), pois, nesse caso, ocorre secreção preferencial de cortisol, sem aumento de andrógenos, com menor supressão do eixo, podendo, assim, ocorrer a gestação. Dos casos aqui relatados, observou-se, no segundo caso, um hipercortisolismo secundário a um carcinoma adrenal, em que se verificou níveis de andrógenos fisiológicos e SDHEA em níveis inferiores ao da normalidade, sendo o aspecto tomográfico da lesão [volume aumentado (>5,5cm) e a presença de necrose central] os parâmetros mais relevantes para o diagnóstico.

A frequência de gravidez na SC associada a carcinoma adrenal gira em torno de 10,3%, segundo revisão de Buescher (1), que, em 1992, contabilizou 62 casos de pacientes com síndrome de Cushing gestantes. Em 1996, Wallace relatou cerca 100 casos descritos (7).

As desordens hipertensivas representam a complicação médica mais comum na gestação, sendo responsáveis pela maior proporção de morte materna e morbi-mortalidade perinatal (8). A pré-eclâmpsia é uma complicação que ocorre em torno de 5 a 10% das gestantes normais, ocorrendo geralmente no 2º ou 3º trimestre gestacional, caracterizando-se pela tríade hipertensão arterial, proteinúria e edema (9). Evidências recentes suportam o conceito de que o dano ou ativação das células endoteliais é um dos fatores relacionados à complexa patogenia da pré-eclâmpsia.

A forma mais grave da pré-eclâmpsia, a HELLP síndrome, afeta 0,1 a 0,6% de todas as gestações e 4% a

12% das mulheres com pré-eclâmpsia severa, sendo que em torno de 2/3 destes casos ocorrem entre a 27ª e 36ª semana gestacional, sendo que a grande maioria dos casos restantes ocorrem após o parto (3-9). Os índices de mortalidade das mulheres com HELLP Síndrome variam de 1 a 3%, embora índices de até 25% tenham sido observados (3). A mortalidade perinatal ocorre em cerca de 35% dos casos, dependendo da idade gestacional e da severidade de síndrome (10).

O mecanismo fisiopatológico desta síndrome não foi, ainda, devidamente esclarecido. Ainda não estão estabelecidos os motivos pelos quais algumas pacientes com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia desenvolvem complicações hemolíticas microangiopáticas, ativação e consumo de plaquetas, deposição de fibrina no sinusóides hepáticos com formação de áreas de necrose hepatocelular, ocasionando a tríade clínica da HELLP. As complicações da HELLP síndrome incluem coagulação intracelular disseminada em 20% dos casos, deslocamento de placenta em 16%, insuficiência renal aguda em 7% e edema agudo de pulmão em 6% dos casos (11). Os mecanismos das alterações dinâmicas dos glicocorticóides na gestação estão, ainda, por ser definidos. Na gestação, a placenta e as membranas fetais são sítios adicionais de síntese de CRH (14), estando associadas a efeitos estimulatórios sobre a hipófise. Embora os níveis de cortisol plasmático pela manhã sejam comumente elevados na gestação normal, a sua variação diurna é preservada (4,12).

Durante a gravidez, o diagnóstico clínico de SC pode se tornar difícil, já que, em ambas as situações, ocorre aumento de peso, estrias violáceas, retenção hídrica e, com frequência, hipertensão arterial sistêmica (1,3,5). Ocorre um aumento dos níveis séricos da globulina ligadora do cortisol (CBG) estrogênio induzido, com aumento de cortisol total (12,13). O aumento ocorre, também, sobre os níveis de CLU e cortisol salivar, que reflete os valores do cortisol biologicamente ativo (13).

Uma alteração descrita na gestação, e que pode trazer dúvidas diagnósticas, é o fato do cortisol livre urinário poder alcançar níveis similares aos da SC (14,15) no final da gestação e no puerpério precoce. Além disso, a dexametasona pode não suprimir o cortisol plasmático no mesmo nível do que na paciente não grávida, podendo, assim, não ter as mesmas implicações diagnósticas nas gestantes e não gestantes (7). Dificuldades também ocorrem no diagnóstico da HELLP Síndrome, uma vez que muitos dos sinais e sintomas são inespecíficos (3). Enquanto o curso da pré-eclâmpsia é usualmente gradual, a eclâmpsia e a HELLP Síndrome podem se manifestar de forma súbita e severa.

As principais complicações maternas da gestação na SC, além da hipertensão arterial, pré-eclâmpsia e suas complicações, são o diabetes em 32,3% dos casos, insuficiência cardíaca congestiva em 10,8% dos casos, deiscência de sutura em 7,7% e morte em 4,6% das pacientes (1). Lo Lau descreveu o caso de uma paciente de 29 anos, com SC na gravidez por adenoma adrenal, que evoluiu com HELLP Syndrome na 31ª semana gestacional (4). Nos casos relatados, as pacientes desenvolveram quadro súbito, severo e precoce de HELLP Síndrome, com evolução para interrupção da gestação e morte fetal. No segundo caso descrito, a paciente apresentou crises convulsivas, sendo necessário o uso de sulfato de magnésio para controle, com níveis de plaquetas de 61.000/mm³.

O diagnóstico precoce e o emprego de terapia adequada poderão, talvez, alterar a evolução natural da doença. Para o feto, as perspectivas são sombrias, principalmente devido aos efeitos nocivos da HELLP síndrome somados ao da SC na gestação, ocorrendo, com frequência, o sofrimento fetal crônico, o crescimento intra-útero restrito, a morte intra-útero ou intra-parto e a prematuridade. O tratamento da SC de etiologia adrenal é determinado, muitas vezes, de acordo com a idade gestacional e do quadro clínico da paciente (1,5,7), sendo indicada primariamente a adrenalectomia e, mais raramente, a terapia medicamentosa com metirapona, mitotano ou aminoglutimida (5).

A gestação associada à SC predispõe a situações ameaçadoras à vida, como a HELLP síndrome, devendo-se dar atenção especial à paciente nesses casos. O diagnóstico precoce permite o tratamento específico em tempo hábil, tentando reduzir a alta morbi-mortalidade nesses casos.

AGRADECIMENTOS

Ao laboratório Hermes Pardini, pela realização das análises e dosagens hormonais.

REFERÊNCIAS

1. Buescher MA, McClamrock HD, Adashi E. Cushing's syndrome in pregnancy. **Obstet Gynecol** 1992;79:130-7.

2. Sheller LR. Cushing's syndrome and pregnancy. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1994;23:619-27.
3. Magann EF, Martin JN. Complicated postpartum preeclampsia-eclampsia. **Obstet Gynecol Clin North Am** 1995;22:337-56.
4. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Freedman AS. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP Syndrome). **Am J Obstet Gynecol** 1993;169:1000-6.
5. Lo KW, Lau TK. Cushing's syndrome in pregnancy secondary to adrenal adenoma. **Gynecol Obstet Invest** 1998;45:209-12.
6. Puiatti OW. Gravidez na síndrome de Cushing: relato de casos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1993;37:201-4.
7. Wallace C, Toth EL, Lewanczuk RZ, Siminoski K. Pregnancy-induced Cushing's syndrome in multiple pregnancies. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:15-21.
8. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnancy. **N Engl J Med** 1996;335:257-65.
9. Barron W. The syndrome of preeclampsia. **Gastroenterol Clin North Am** 1992;21:851-72.
10. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman AS. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. **Am J Obstet Gynecol** 1995;172:125-9.
11. Tamsin AK, Lori BO. Liver disease in pregnancy. **N Engl J Med** 1996;335:569-76.
12. Noltén WE, Lindheimer PA, Rueckert SO, Ehrlich EN. Diurnal patterns and regulation of cortisol secretion in pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab** 1980;51:466-72.
13. Goland M, Jozak C. Placental corticotrophin-releasing hormone and the hypercortisolism of pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 1994;171:1287-91.
14. Frim DM, Emanuel RL, Robinson BG, Smas CM, Adler GK, Majzoub JA. Characterization and gestational regulation of corticotrophin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. **J Clin Invest** 1988;82:287-92.
15. Lindholm J, Schultz-Moller N. Plasma and urinary cortisol in pregnancy and during estrogen-gestagen treatment. **Scand J Clin Lab Invest** 1973;31:119-22.

Endereço para correspondência:

Rodrigo Fasciani de Castro
Clínica de Endocrinologia e Metabologia
Santa Casa de Belo Horizonte
R. Francisco Sales 1111, 5º andar, ala "D"
30150-221 Belo Horizonte, MG
e-mail: cepcem.bhz@zaz.com.br