

Síndrome de Nelson: Relato de Caso

caso especial

PRISCILLA CUKIER
FLÁVIA MORETTI DUCH
MANOEL JACOBSEN TEIXEIRA
MARIA CANDIDA B.V. FRAGOSO
MARIA ADELAIDE A. PEREIRA
DANIEL SOARES FREIRE
ERICH TALAMONI FONOFF
MÁRCIA HELENA SOARES COSTA
SORAHIA DOMENICE
ANTONIO MARMO LUCON
BERENICE B. DE MENDONÇA

Disciplina de Endocrinologia e
Metabologia, Hospital das
Clínicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de
São Paulo, SP.

Recebido em 13/03/06
Revisado em 30/06/06
Aceito em 15/09/06

RESUMO

O objetivo deste artigo é apresentar e discutir alguns aspectos da patogênese, do diagnóstico clínico, hormonal e radiológico e do tratamento da síndrome de Nelson, com base no relato de um paciente típico portador da doença, no qual várias abordagens terapêuticas mostraram-se ineficazes. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/1:116-124**)

Descritores: Síndrome de Nelson; Doença de Cushing; Adrenalectomia; Braquiterapia

ABSTRACT

Nelson's Syndrome: A Case Report.

The aim of this article is to present and discuss several aspects of the pathogenesis, the clinical, hormonal, and imaging diagnosis, and the treatment of Nelson's syndrome, based on a typical patient's report, in whom several therapeutic approaches were shown to be ineffective. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/1:116-124**)

Keywords: Nelson's syndrome; Cushing's disease; Adrenalectomy; Braquitherapy

OBJETIVO DESTA APRESENTAÇÃO é discutir alguns aspectos da patogênese, do diagnóstico clínico, hormonal e radiológico e do tratamento da síndrome de Nelson. Inicialmente, apresentaremos o caso de paciente portador da síndrome, ilustrando como várias abordagens terapêuticas podem ser ineficazes.

Apresentação do caso: Dra. Priscilla Cukier (residente de 1º ano do Serviço de Endocrinologia e Metabologia - HCFMUSP)

Paciente de 27 anos, do sexo masculino, pardo, com ganho de peso, aparecimento de estrias e acne, arredondamento do rosto, hipertensão arterial e cefaléia occipital matutina há 2 meses. Exame físico: fâcies cushingóide, acantose negra cervical, obesidade centrípeta, estrias violáceas em abdome, braços e tronco, acne no dorso, PA= 150 x 100 mmHg e IMC= 33,6kg/m². Avaliação laboratorial: cortisol sérico basal= 38 µg/dl, cortisol sérico 24 horas= 23,1 µg/dl, cortisol sérico após 1 mg dexametasona *overnight*= 35 µg/dl, cortisol sérico após 8 mg dexametasona *overnight*= 12 µg/dl, cortisol urinário= 1.217 µg/24 horas e ACTH plasmático= 30,6 pg/ml (normal < 60 pg/ml). Avaliação radiológica: Tomografia computadorizada (TC) crânio: sela balonizada, parcialmente vazia, com imagem sugestiva de microadenoma que deprimia o assoalho e invadia, discretamente, o seio esfenoidal; TC

abdome: hiperplasia de adrenais; TC tórax: normal. Foi feito o diagnóstico de Doença de Cushing e indicada cirurgia transesfenoidal, que identificou sela erodida em sua porção central por massa tumoral hipofisária que invadia o seio esfenoidal. Realizada hipofisectomia esquerda com conseqüente remissão clínica e laboratorial da doença que durou 2 anos. Após este período, houve recidiva laboratorial e clínica da doença. Nesta ocasião, a RM da hipófise demonstrava apenas desvio da haste para a esquerda com hipófise normal e invaginação da cisterna supraselar para o interior da cavidade selar. Paciente foi submetido a nova cirurgia hipofisária e o achado cirúrgico foi de tumor próximo ao limite lateral esquerdo da sela, que foi retirado. O exame histológico demonstrou adenoma hipofisário com imuno-histoquímica positiva para ACTH. Após essa segunda cirurgia, não houve remissão clínica ou laboratorial. A tentativa de tratamento clínico com cetoconazol (400 mg/dia durante 3 meses) foi infrutífera, e o paciente foi submetido a adrenalectomia bilateral. O exame histológico das adrenais evidenciou hiperplasia adrenocortical difusa bilateral. Houve remissão do hipercortisolismo e foi iniciada reposição com glicocorticóide (acetato de cortisona 25 µg às 8 horas, e 12,5 µg às 16 horas) e mineralocorticóide (fludrocortisona 50 µg/dia).

Dois meses após a adrenalectomia, o paciente apresentava escurecimento de pele e, nove meses após, a concentração plasmática de ACTH era de 358 pg/ml, e a RM de hipófise demonstrava sela vazia com material amorfo em região de seio esfenoidal (figura 1A). Um ano e oito meses após a adrenalectomia, foi feito o diagnóstico de síndrome de Nelson, com o paciente apresentando-se difusamente hiperpigmentado, com ACTH de 1.396 pg/ml e RM de hipófise revelando a presença de tumor hipofisário no seio esfenoidal (figura 1B). Foi realizada radioterapia convencional com dose total de 3.960 cGy. Houve elevação progressiva nas concentrações de ACTH, e três anos após ela era de 13.840 pg/ml, e a RM de hipófise continuava revelando a presença de tumor no interior do seio esfenoidal. Como na primeira radioterapia o paciente havia recebido apenas 3.960 cGy, ele foi submetido a radiocirurgia recebendo o total de 6.000 cGy. Um ano e quatro meses após a radiocirurgia, como não houvesse queda do ACTH e o tumor permanecesse inalterado, o paciente foi submetido a nova cirurgia transesfenoidal, quando foi realizada ressecção de tumor amolecido, aspirável e pouco sangrante no seio esfenoidal. As concentrações de ACTH perma-

neceram elevadas (20.418 pg/ml) e houve perda progressiva da visão do olho esquerdo e perda parcial em olho direito, com lesão severa no nervo óptico à esquerda e atrofia de papila. A RM, realizada 11 meses depois da última cirurgia, mostrava crescimento progressivo do tumor com suspeita de invasão óssea na parede do seio esfenoidal. O paciente foi submetido a uma quarta cirurgia, via transnasal, na qual não foi possível remover a massa tumoral devido à presença da invasão óssea. Quatro meses após esta cirurgia, foi realizada outra tentativa de esvaziamento cirúrgico da lesão com ressecção parcial do tumor. Sete meses após a quinta cirurgia a concentração de ACTH era de 33.700 pg/ml, e a RM de crânio demonstrava tumor invasivo, com crescimento para o seio esfenoidal, seio cavernoso e em direção ao quiasma óptico à esquerda (figura 1C). A avaliação oftalmológica revelava proptose ocular discreta, palidez de papila e amaurose à esquerda e defeito do campo temporal superior à direita. Paciente foi submetido a nova cirurgia, via craniotomia fronto-órbito-zigomática à esquerda, com ressecção parcial do tumor. Novamente, as concentrações de ACTH não se alteraram e, um ano após, a RM demonstrava a presença de tumor invadindo seio cavernoso, seio esfenoidal, tecido periorbitário e região nasal. Uma sétima cirurgia, por via transcraniana, não trouxe benefícios para o paciente, que continuou com concentrações bastante elevadas de ACTH (100.000 pg/ml) e tumor em expansão (figura 1D). Cerca de 1 ano após esta última cirurgia, o paciente foi submetido a uma 8ª cirurgia, via transcraniana, com o intuito de se reduzir o tumor para ser colocada, posteriormente, semente radioativa (I^{125}) para realização de braquiterapia. As concentrações de ACTH diminuíram para valores em torno de 20.000 pg/ml e o tumor apresentou redução do seu volume (figura 1E). Foi então realizada a braquiterapia, com colocação da semente radioativa que foi retirada após 10 dias. Seis e doze meses após o procedimento, a RM não demonstrava crescimento significativo do tumor e as concentrações de ACTH permaneciam em torno de 60.000 pg/ml. Dezoito meses após esse procedimento a concentração de ACTH era de 228.781 pg/ml, e a RM revelava crescimento do tumor com invasão do clívis (figura 1F).

Entre os vários procedimentos cirúrgicos a que o paciente foi submetido, ele recebeu tratamento com cabergolina, sandostatin LAR, ácido retinóico, rosiglitazona e bromocriptina associada a cipro-heptadina. Não houve resposta a nenhuma dessas medicações.

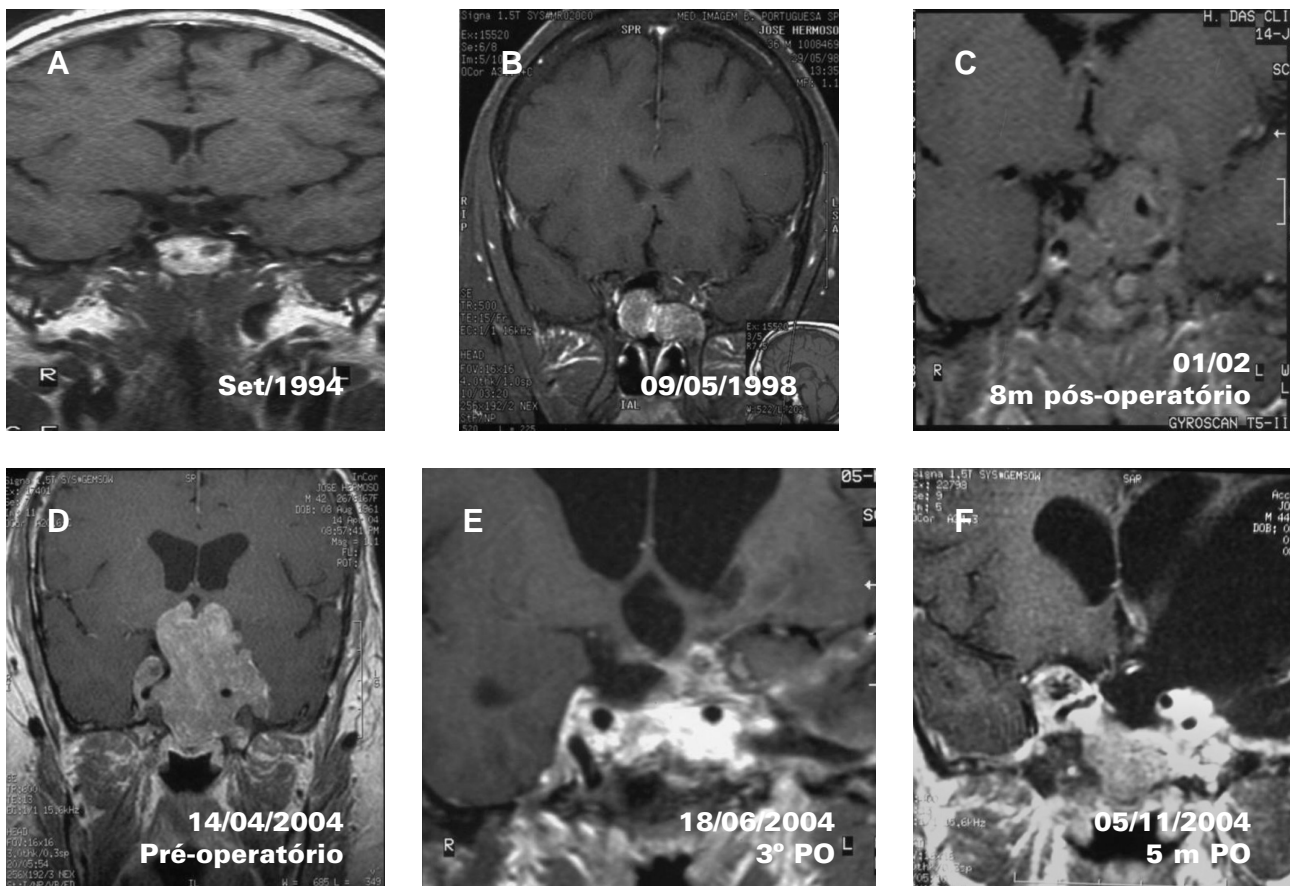


Figura 1. Evolução das imagens de ressonância magnética de região hipofisária. 1A: sela vazia com material amorfo no seio esfenoidal. 1B: tumor hipofisário com extensão para seio esfenoidal. 1C: tumor com invasão para seio esfenoidal, seio cavernoso e quiasma óptico à esquerda. 1D: tumor com crescimento progressivo em relação a 1C. 1E: tumor com dimensões menores, após a 8ª cirurgia hipofisária e imediatamente antes da braquiterapia. 1F: tumor com crescimento progressivo em relação a 1E e com invasão do clivus.

Síndrome de Nelson: Aspectos Clínicos e Tratamento: Dra. Priscilla Cukier

A síndrome de Nelson é uma entidade clínica que se desenvolve após adrenalectomia bilateral para tratamento de Doença de Cushing e se caracteriza por quadro de hiperpigmentação cutânea, níveis elevados de ACTH plasmático e crescimento de tumor hipofisário pré-existente.

A taxa de insucesso da cirurgia transesfenoidal para tratamento da doença de Cushing que varia de 16% a 54%, dependendo dos critérios utilizados para se definir remissão, somada a uma frequência de recorrência que pode chegar a 35% em 10 anos, tornam necessárias outras opções de tratamento para a doença de Cushing que são: nova abordagem hipofisária, radioterapia, tratamento clínico medicamentoso ou adrenalectomia bilateral (1-8).

A adrenalectomia, além de ser uma intervenção cirúrgica de baixa morbi-mortalidade, tem a grande vantagem de corrigir o hiper cortisolismo em praticamente 100% dos casos. Entretanto, ela torna obrigatório o uso de medicação hormonal substitutiva e pode resultar no desenvolvimento de síndrome de Nelson (8,9).

Essa síndrome, definida como hiperpigmentação cutânea associada a concentrações elevadas de ACTH e expansão de tumor hipofisário (micro ou macroadenoma), que ocorre após adrenalectomia para tratamento de doença de Cushing, foi descrita pela primeira vez em 1955 (10) e recebeu o nome de síndrome de Nelson a partir de estudos publicados por este autor, sobre a determinação de ACTH e crescimento de tumor hipofisário após adrenalectomia (11,12).

A sua prevalência é variável em pacientes adrenalectomizados para tratamento de doença de Cushing, e essa variabilidade traduz a não-uniformidade nos critérios de definição da síndrome e, principalmente, os diferentes métodos utilizados no diagnóstico. Quando o RX de crânio ou a planigrafia de sela túrcica eram os métodos disponíveis para a detecção do tumor, a frequência da síndrome era menor do que quando métodos mais sensíveis, como a ressonância magnética (RM), passaram a ser utilizados.

Em 1998 foi publicada a experiência do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP com esta síndrome e, nesta ocasião, 47% de 30 pacientes adrenalectomizados para tratamento de doença de Cushing desenvolveram a síndrome de Nelson (13). Atualmente, temos 33 pacientes adrenalectomizados em acompanhamento há $11,9 \pm 6,7$ anos e, desses, 17 (52%) desenvolveram a síndrome num tempo médio pós-adrenalectomia de $4,8 \pm 2,9$ anos (0,9 a 11 anos). Essa maior porcentagem, com o decorrer dos anos, indica que, quanto maior for o tempo de seguimento, maior será a prevalência da síndrome. Como o desenvolvimento da síndrome pode ser tardio, podendo ocorrer num intervalo superior a 10 anos após a adrenalectomia, é obrigatório o seguimento prolongado dos pacientes adrenalectomizados para tratamento de doença de Cushing.

Não observamos diferenças significativas no dados demográficos, clínicos e laboratoriais antes da adrenalectomia entre os pacientes que desenvolveram ou não a síndrome de Nelson. Alguns autores enfatizam que pacientes submetidos a adrenalectomia com idade inferior a 35 anos têm maior chance de desenvolver síndrome de Nelson (14). Verificamos que a presença de tumor hipofisário no exame de RM magnética é mais freqüente nos pacientes que desenvolveram a síndrome, embora essa diferença não tenha sido significativa do ponto de vista estatístico; apenas dois dos 33 pacientes tinham macroadenoma hipofisário antes da adrenalectomia e ambos desenvolveram síndrome de Nelson após a cirurgia adrenal. Portanto, quanto mais conspícuo for o tumor hipofisário, maior a chance de ocorrer crescimento após a retirada das adrenais (13). Esta constatação também foi feita por outros autores que demonstraram que a identificação do tumor hipofisário, antes da adrenalectomia, é mais freqüente nos pacientes com síndrome de Nelson (15).

Portanto, o único dado, antes da retirada das adrenais, que parece ter valor no sentido de prever o desenvolvimento da síndrome parece ser a identificação do tumor hipofisário. Embora esse dado

não tenha valor preditivo positivo de 100% já que ocorre também em pacientes que nunca desenvolveram a síndrome, parece que, quanto maior ou mais óbvio for o tumor, maior é a chance de haver crescimento após a diminuição da retroalimentação negativa exercida pelo cortisol.

Após a adrenalectomia, o aparecimento de hiperpigmentação, associado a concentrações elevadas de ACTH, predizem o desenvolvimento da síndrome (13,16). Verificamos que concentrações de ACTH de 600 a 700 pg/ml prenunciam o crescimento de tumor hipofisário, já que todos os pacientes sem a síndrome têm $ACTH = 170 \pm 200$ pg/ml, atingindo o máximo de 600 pg/ml. As concentrações de ACTH, por ocasião do diagnóstico da síndrome de Nelson, foram de 2.099 ± 1.551 pg/ml (993 a 7.420).

Quais os mecanismos patogênicos envolvidos no desenvolvimento desta síndrome? Observamos que os pacientes podem apresentar tumores com graus variáveis de crescimento e agressividade. Os pacientes inicialmente portadores de microadenomas podem apresentar crescimento lento e discreto ou agressivo do tumor, como é o caso apresentado. Mesmo os pacientes que tinham macroadenomas, antes da adrenalectomia, tiveram evolução diferente do tumor, alguns com crescimento altamente invasivo e outros com crescimento indolente. Portanto, trata-se, provavelmente, de síndrome heterogênea com diferentes fatores patogênicos envolvidos.

A diminuição da concentração plasmática de cortisol após a adrenalectomia parece estar envolvida no crescimento do tumor hipofisário, já que esse hormônio regula negativamente o corticotrofo hipofisário. Entretanto, é bastante intrigante o motivo pelo qual alguns pacientes desenvolvem a síndrome e outros não, mesmo estando submetidos a tratamento de reposição hormonal semelhante. Os tumores poderiam ser biologicamente diferentes antes da adrenalectomia ou se tornarem diferentes após a adrenalectomia. Já foram aventadas as hipóteses de que mutações ativadoras do gene da proopiomelanortina ou mutações nos genes dos receptores de glicocorticóide pudessem estar envolvidos no desenvolvimento da síndrome. Os estudos não demonstraram mutações no gene da proopiomelanortina (17), e a procura de mutações no gene dos receptores glicocorticóide em tumores de 4 pacientes com síndrome de Nelson identificaram que em apenas 1 paciente havia mutação tumoral (18). Portanto, embora mutações desse tipo possam estar envolvidas no aparecimento da síndrome, este, certamente, não é único mecanismo responsável pelo seu desenvolvimento (18).

O que podemos fazer para prevenir a síndrome de Nelson? Existe controvérsia na literatura se a radioterapia hipofisária profilática, antes ou imediatamente após a adrenalectomia, previne o desenvolvimento da síndrome. No nosso serviço, devido ao pequeno número de casos submetidos a esse procedimento, não foi possível concluirmos quanto à existência de seu efeito protetor. Os dados existentes na literatura também não são conclusivos, alguns estudos indicando efeito benéfico (19-21) e outros negando esse efeito (8,15,22,23). Alguns autores, mesmo não acreditando no papel profilático da radioterapia, observaram que ela, embora não previna, pode retardar o crescimento tumoral.

Em relação ao tratamento, a cirurgia hipofisária deve ser a primeira opção. A taxa de sucesso é bastante variável, depende do tamanho do tumor e dos critérios escolhidos para se definir remissão. Trabalhos publicados em 1985 e 1995 demonstram que pacientes com microadenomas têm melhor prognóstico cirúrgico, com taxa de remissão entre 70 e 81%, do que pacientes com macroadenomas que apresentam melhora da hiperpigmentação em 50% dos casos e diminuição nas concentrações de ACTH em 25% (24). No nosso serviço, embora tivéssemos apresentado uma taxa relativamente alta de remissão (54%), tivemos taxa alta (36%) de recorrência num período de 3 a 7 anos, sendo que apenas dois pacientes (18%) mantêm critérios de remissão após 2 e 3 anos da cirurgia (13). O paciente apresentado exemplifica que a cirurgia pode não conter o desenvolvimento tumoral. O resultado cirúrgico foi melhor nos pacientes portadores de microadenomas e macroadenomas pequenos, e foi desapontador nos pacientes com tumores mais invasivos. Podemos concluir que o diagnóstico da síndrome de Nelson deve ser feito o mais precocemente possível, e a cirurgia deve ser realizada na fase em que o tumor ainda é um microadenoma não invasivo.

Embora o tratamento da síndrome de Nelson seja primariamente cirúrgico, como esse tipo de tratamento conduz à remissão uma porcentagem pequena dos casos, devemos, com grande frequência, recorrer a outras modalidades terapêuticas. Dentre elas, temos a radioterapia (convencional, estereotáxica ou radiocirurgia), que deve ser instituída quando a cirurgia foi ineficaz ou quando o paciente não pode ser submetido a ela. Já foi demonstrado que qualquer dessas modalidades de radioterapia pode impedir, ou mesmo diminuir, o crescimento tumoral, além de diminuir as concentrações de ACTH e a hiperpigmentação (25-27). Na nossa experiência, 88% dos

pacientes submetidos a radioterapia permanecem com tumor estável durante seguimento de 1 a 13 anos, exceto o paciente descrito inicialmente, que apresentou franca progressão do tumor mesmo após radioterapia (convencional e radiocirurgia). Podemos concluir que a radioterapia parece ser eficaz em impedir o crescimento do tumor, embora não o faça obrigatoriamente, como demonstra o paciente apresentado. A dose de radioterapia recomendada está em torno de 4.500 a 5.000 cGy. O nosso paciente recebeu, inicialmente, uma subdose e só veio a receber dose apropriada cerca de três anos após o diagnóstico da síndrome. Consideramos impossível afirmar que a administração mais precoce de dose inicial maior tivesse evitado o comportamento altamente agressivo desse tumor, já que ele parece não responder aos efeitos da radiação, como revela a evolução do paciente. Entretanto, esta é uma possibilidade que não pode ser descartada.

Portanto, a cirurgia e a radioterapia, isoladas ou associadas, não levam à remissão da síndrome em todos os pacientes, embora possam conter a evolução do tumor. Dessa forma, pode ser necessária a adoção de outras formas de tratamento, como o clínico medicamentoso e a braquiterapia, que serão discutidas a partir de agora.

Tratamento medicamentoso da Síndrome de Nelson: Flávia Moretti Duch (residente de 1º ano do Serviço de Endocrinologia e Metabologia - HCFMUSP)

Embora existam drogas potencialmente benéficas no tratamento da síndrome de Nelson, o tratamento medicamentoso não é o de escolha e deve ser encarado como auxiliar, devendo ser reservado principalmente para pacientes que não responderam ou tiveram respostas parciais à cirurgia e radioterapia. O uso de agonistas dopaminérgicos (cabergolina e bromocriptina) foi estimulado por estudos *in vitro* e *in vivo* que demonstraram efeito inibitório da dopamina sobre a secreção de ACTH e crescimento do tumor (28-31). Não tivemos nenhum paciente com resposta duradoura a essas drogas, e o paciente em questão teve queda temporária nas concentrações de ACTH e crescimento progressivo do tumor na vigência desse tipo de medicação. Outra opção medicamentosa são os agonistas da somatostatina, como demonstram estudos em humanos e animais (32-34). O paciente apresentado recebeu sandostatin LAR durante 2 meses e não houve alteração nas concentrações de ACTH e no tamanho do tumor. Um terceira opção no tratamento da síndrome de Nelson seria o ácido trans-retinóico

(ATRA), já que a administração dessa droga impede o crescimento de tumor corticotrofo implantado em subcutâneo de ratos (35). Outra possibilidade seria o uso de agonistas do PPAR γ , porque estudos em animais demonstraram que a administração de rosiglitazona inibe a secreção de ACTH pelo corticotrofinoma, e o crescimento desses tumores (36) e estudo clínico, que avaliou a resposta de 14 pacientes com doença de Cushing à administração dessa droga na dose de 8 mg/dia, mostrou normalização do cortisol urinário em 42% dos pacientes (37). A ciproptadina, antagonista serotoninérgico, também pode influenciar negativamente a produção de ACTH, por ação hipotalâmica ou hipofisária (38), mas estudos em pacientes portadores de síndrome de Nelson não constataram eficácia da medicação no tratamento desta doença (39).

O paciente apresentado, além de ter sido submetido a oito cirurgias hipofisárias e à radioterapia, foi submetido, também, a todas as formas de tratamento clínico e não observamos resposta a nenhuma delas, confirmando que este tipo de tratamento tem baixa eficácia. Finalmente, o paciente foi submetido a braquiterapia, uma forma de tratamento que será comentada pelo Dr. Manoel Jacobson.

Prof. Dr. Manoel Jacobson (Professor Livre Docente do Serviço de Neurocirurgia - HCFMUSP)

Uma das modalidades de tratamento dos tumores hipofisários é a radioterapia, que parece ter papel importante em conter o crescimento tumoral. Há várias modalidades de aplicação de radiação com finalidade terapêutica: a tele-radioterapia ou radioterapia externa (convencional), a radioterapia conformacional, a radiocirurgia e a braquiterapia. Nas três primeiras modalidades, é inevitável a irradiação de tecidos perilesionais que estão no trajeto da lesão. A braquiterapia ou radioterapia intersticial é a irradiação de um órgão ou tecido com o isótopo implantado em seu interior. A irradiação contínua sobre as células próximas à semente radioativa vai provocando lesões e, ao se ultrapassar a dose letal, ocorre morte celular. Podem ocorrer lesões que não ocasionam morte das células e sim mutações genéticas que culminam em diminuição da proliferação celular. O fato de a fonte de irradiação estar dentro da lesão é uma das maiores vantagens da braquiterapia em relação aos outros métodos, já que possibilita que a dose de radiação que o tecido neoplásico recebe seja maior, porque o isótopo permanece por tempo prolongado no sítio de irradiação, e sua administração é feita de modo contínuo e existe menor irradiação a tecidos vizinhos

(40). Em função disso, a braquiterapia é menos lesiva para o tecido normal perilesional e isto permite repetição ilimitada deste procedimento em um mesmo indivíduo ou na mesma região.

O paciente em questão já havia sido submetido a radioterapia convencional e radiocirurgia sem resultado. Como o paciente era resistente a todo o tipo de tratamento e como não foi considerado prudente nova radioterapia com fonte externa, pelo receio da irradiação de tecido normal, optamos pela braquiterapia.

O procedimento de implante da semente radioativa (iodo¹²⁵) consiste em vários passos comuns às neurocirurgias estereotáxicas funcionais (41). Inicialmente, o halo estereotáxico é fixado ao crânio do paciente sob anestesia local ou geral, conforme a colaboração do paciente. Logo depois, uma estereotomografia ou estereorressonância é realizada conforme a necessidade. Tais imagens são adquiridas na forma digital e é feita a reconstrução tridimensional computadorizada em unidade de processamento de imagens dedicado, já nas dependências do centro cirúrgico. Logo após a reconstrução das imagens, a lesão de interesse é delineada e seu volume é calculado. A partir daí, o médico faz os cálculos das curvas volumétricas de isodose, levando em consideração a meia-vida e idade da semente radioativa. Um programa, na mesma unidade de processamento, fornece o local, o número e o tempo que as sementes devem permanecer implantadas para que a lesão receba a dose estipulada necessária para o tratamento. Pequenos tubos são utilizados para manter as sementes no local exato ao longo do tempo. Os mesmos são fixados ao crânio com cola biocompatível e a incisão é fechada logo acima de cada orifício craniano. Esta técnica faz da retirada um procedimento simples, sem necessidade de nova internação ou mesmo cirurgia. O procedimento de implante, incluindo a fixação do halo estereotáxico, a aquisição de imagens, os cálculos e a cirurgia propriamente dita, leva cerca de 2 ou 3 horas, o paciente não necessita permanecer em unidade de terapia intensiva no pós-operatório imediato e, em geral, pode deixar o hospital no dia seguinte à cirurgia. Não há necessidade de o paciente permanecer internado ou ter cuidados especiais enquanto permanece com o implante, pois o campo de irradiação é restrito e nunca excede os limites da lesão.

A expectativa de que essa modalidade de tratamento contivesse o crescimento tumoral não foi concretizada, mas devemos considerar, em primeiro lugar, que foi realizado apenas um procedimento, que pode ser repetido e resultar em eventual resposta tumoral. Em segundo lugar, estamos diante de um

tumor com comportamento muito invasivo, e a resposta negativa à braquiterapia pode ser diferente em outros tumores com comportamento menos agressivo. De qualquer forma, acredito que esta arma terapêutica pode ser uma opção para o manuseio dos macroadenomas de hipófise.

DISCUSSÃO

**Prof. Dr. Marcello Delano Bronstein
(Professor Livre-Docente do Serviço de
Endocrinologia e Metabologia - HCFMUSP)**

Esse caso chama a atenção pela agressividade do tumor. Os mecanismos envolvidos na tumorigênese do tumor corticotrófico são pouco conhecidos, com algumas evidências apontando para perda de heterozigosidade em receptor de glicocorticóide. Foi feito algum estudo molecular desse tumor, na procura de oncogenes ou de genes supressores de tumor?

**Profa. Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça
(Professora Titular da Disciplina de
Endocrinologia e Metabologia - HCFMUSP)**

O estudo molecular sobre a presença de mutações da proteína G tipo *g_{ps}* não foi conclusivo. Atualmente, estamos estudando, no laboratório de Hormônios e Genética Molecular, o receptor de glicocorticóide, bem como possíveis alterações no gene supressor tumoral *p53*.

**Prof. Dr. Bernardo Léo Wajchenberg
(Professor Emérito da Disciplina de
Endocrinologia e Metabologia - HCFMUSP)**

Há muitos anos eu tive a oportunidade de tratar 4 pacientes portadores de doença de Cushing com o implante de yttrium no tumor hipofisário, guiado por radiografia simples de crânio. Embora o hipercortisolismo tenha sido corrigido, 3 pacientes ficaram cegas em decorrência do tratamento. Gostaria que você fizesse um comentário sobre os eventuais efeitos colaterais do procedimento.

Dr. Manoel Jacobsen

Possivelmente, esses implantes a que o senhor se referiu foram feitos numa época em que os estudos de imagem eram inadequados e não permitiam verificar com precisão onde estava o nervo óptico e fazer as curvas de isodose, no sentido de proteger a região desse nervo. O yttrium está praticamente banido no mundo inteiro por várias razões, e o isótopo atualmente utilizado é o iodo¹²⁵, que tem área de ação restrita.

Complicações inerentes a qualquer procedimento cirúrgico de implantes temporários, como infecções, hemorragias, transfixação de tecido funcionalmente importante quando o procedimento não for bem planejado, podem ocorrer e costumam ser temporárias. O fato de ter que se introduzir uma sonda que penetra mecanicamente na lesão pode propiciar hemorragias em lesões muito vascularizadas. No entanto, os métodos de imagem atuais permitem que grandes vasos sejam vistos e evitados durante as simulações cirúrgicas. Outros efeitos tardios de irradiação tecidual como o edema tardio, a radionecrose que pode ser uma questão de indicação de cirurgia para esvaziar o tecido necrótico, induzido por vasculopatia, desmielinização tecidual e a calcificação são os produtos finais da ação da radioterapia intersticial.

A experiência da Divisão de Neurocirurgia Funcional com braquiterapia está praticamente restrita a tumores do sistema nervoso central, como gliomas, metástases cerebrais e meningiomas, sendo pequena para tumores da região hipofisária (42). Pudemos concluir, após o tratamento de cerca de 200 pacientes, portadores de tumores do sistema nervoso central, principalmente de gliomas, que a braquiterapia foi eficaz no sentido de prolongar a sobrevida, melhorar a qualidade de vida, reduzir a massa tumoral e permitir alguma recuperação funcional em alguns pacientes. Nenhum paciente apresentou déficits ou lesões adicionais. Se a recidiva da lesão ocorrer posteriormente, pode-se repetir quantas vezes forem necessárias os implantes de braquiterapia, pois não há irradiação de tecido sadio.

**Dra. Ana Claudia Latrônico Xavier
(Professora Livre-Docente do Serviço de
Endocrinologia e Metabologia - HCFMUSP)**

Dra. Priscilla, o paciente já apresentava, na primeira abordagem do tumor hipofisário, erosão selar e algum grau de invasão para seio esfenoidal. O fato de o tumor ter algum grau de invasão já não era um fator preditivo para o desenvolvimento de doença agressiva após a adrenalectomia? Isto já não poderia ser um indício de que a adrenalectomia bilateral poderia resultar em Nelson?

Dra. Priscilla Cukier

Acredito que sim. Como nós mostramos durante a exposição, quanto maior o tumor, parece haver maior probabilidade do desenvolvimento da síndrome após a adrenalectomia. Um tumor mais invasivo, mesmo um microadenoma, poderia ser mais propenso ao crescimento após a adrenalectomia. Dessa forma, talvez não devêssemos indicar a retirada das adrenais para

tratamento do hipercortisolismo na doença de Cushing, em pacientes portadores de tumores com essas características.

Tivemos outro caso de síndrome de Nelson com tumor bastante agressivo e que veio a falecer, mas nunca tínhamos utilizado a braquiterapia em pacientes portadores de tumores invasivos e consideramos que essa modalidade de tratamento possa ser eficaz no controle do crescimento tumoral.

A resposta do paciente apresentado não foi muito positiva, mas tivemos um certo desaceleramento do crescimento tumoral, que era mais rápido antes da braquiterapia. Nossa experiência é muito restrita para concluirmos se um novo procedimento poderia beneficiar este paciente.

REFERÊNCIAS

- Boggan JE, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery management of Cushing's disease. Report of 100 cases. **J Neurosurg** 1983;59:195-200.
- Mampalan TS, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. A report of 216 cases. **Ann Intern Med** 1988;109:487-93.
- Bay JW, Sheeler LR. Results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease. Cleveland Clinic Experience. **Clev Clin J Med** 1988;55:357-64.
- Robert F, Hardy J. Cushing's disease: a correlation of radiological, surgical and pathological findings with therapeutic results. **Path Res Pract** 1991;187:617-21.
- Pereira MAA, Juque SM, Moura OMD, Gross K, Halpern A, Nicolau W, et al. Doença de Cushing: Avaliação diagnóstica, terapêutica e prognóstica. **Rev Ass Med Brasil** 1992;38:48-54.
- Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M, and The European Cushing disease Survey Study Group. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery. A retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:3114-20.
- Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:6348-57.
- Mc Cance DR, Russel CFJ, Kennedy TL, Hadden DR, Kennedy L, Atkinson AB. Bilateral adrenalectomy: low mortality and morbidity in Cushing's disease. **Clin Endocrinol** 1993;39:315-21.
- Sarkar R, Thompson NW, McLeod MK. The role of adrenalectomy in Cushing's syndrome. **Surgery** 1990;108:1079-84.
- Siebenmann RE. Invasiv wachsendes, vorwiegend busophiles adenom des hypopsevorderlappens bei Cushing-Rezidiv nach subtotaler adrenalectomies. **Schweiz W Allg Pathol** 1955;18:1189.
- Nelson DH, Meaking JW, Thorn GW. ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. **Ann Intern Med** 1960;52:560-9.
- Nelson DH, Sprunt JG, Mims RB. Plasma ACTH determinations in 58 patients before and after adrenalectomy for Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1966;26:722-8.
- Pereira MAA, Halpern A, Salgado LR, Mendonça BB, Nery M, Liberman B, et al. A study of patients with Nelson's syndrome. **Clin Endocrinol** 1998;49:533-9.
- Kemink L, Pieters G, Hermus A, Smals A, Kloppenborg P. Patient's age is a simple predictive factor for the development of Nelson's syndrome after total adrenalectomy for Cushing's disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:887-9.
- Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2647-52.
- Moreira AC, Castro M, Machado HR. Longitudinal evaluation of adrenocorticotrophin and B-lipotrophin plasma levels following bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's disease. **Clin Endocrinol** 1993;39:91-6.
- Monig H, Ali IU, Oldfield EH, Schulte HM. Structure of the POMC promoter region in pituitary and extrapituitary ACTH producing tumors. **Exp Clin Endocrinol** 1993;101:36-8.
- Karl M, von Wichert G, Kempter E, Katz DA, Reincke M, Monig H, et al. Nelson's syndrome associated with a somatic frame shift in the glucocorticoid receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:124-9.
- Orth DN, Liddle GW. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. **N Engl J Med** 1971;285:243-7.
- Barnett AH, Livesey JH, Friday K, Donald RA, Espiner EA. Comparison of preoperative and postoperative ACTH concentrations after bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1983;18:301-5.
- Jenkins PJ, Trainer PJ, Plowman PN, Shand WS, Grossman AB, Was JAH, et al. The long-term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy adrenalectomy in Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:165-71.
- Moore TJS, Dluhy RG, Williams GH, Cain JP. Nelson's syndrome: frequency, prognosis and effect of prior pituitary irradiation. **Ann Intern Med** 1976;85:731-4.
- Grabner P, Haver-Jensen M, Jervell J, Fiatmark A. Long-term results of treatment of Cushing's disease by adrenalectomy. **Eur J Surg** 1991;157:461-4.
- Wislawski J, Kasperlik-Zaluska AA, Jeske W, Migdalska B, Janik J, Zaluska J, et al. Results of neurosurgical treatment by a transsphenoidal approach in 10 patients with Nelson's syndrome. **J Neurosurg** 1985;62:68-71.
- Howlett TA, Plowman PN, Wass JA, Rees LH, Jones AE, Besser GM. Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow-up. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1989;31:309-23.
- Ganz JC, Backlund EO, Thorsen FA. The effects of Gamma Knife surgery of pituitary adenomas on tumor growth and endocrinopathies. **Stereotact Funct Neurosurg** 1993;61(suppl. 1):30-7.
- Wolffenbuttel BH, Kitz K, Beuls EM. Beneficial gamma-knife radiosurgery in a patient with Nelson's syndrome. **Clin Neurol Neurosurg** 1998;100:60-3.
- Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, Kros JM, De Caro ML, Arvigo M, et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:2452-62.
- Lamberts SW, Klijn JG, de Quijada M, Timmermans HA, Uitterlinden P, de Jong FH, et al. The mechanism of the suppressive action of bromocriptine on adrenocorticotropin secretion in patients with Cushing's disease and Nelson's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1980;51:307-11.
- Pivonello R, Faggiano A, Di Salle F, Filippella M, Lombardi G, Colao A. Complete remission of Nelson's syndrome after 1-year treatment with cabergoline. **J Endocrinol Invest** 1999;22:860-5.
- Casulari LA, Naves LA, Mello PA, Pereira Neto A, Papadia C. Nelson's syndrome: complete remission with cabergoline but not with bromocriptine or cyproheptadine treatment. **Horm Res** 2004;62:300-5.
- Tyrrell JB, Lorenzi M, Gerich JE, Forsham PH. Inhibition by somatostatin of ACTH secretion in Nelson's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1975;40:1125-7.

33. Lamberts SW, Reubi JC, Uiterlinden P, Zuiderwijk J, van den Werff P, van Hal P. Studies on the mechanism of action of the inhibitory effect of the somatostatin analog SMS 201-995 on the growth of the prolactin/adrenocorticotropin-secreting pituitary tumor 7315a. **Endocrinology** **1986**;118:2188-94.
34. Lamberts SWJ, Uiterlinden P, Klijn JMG. The effect of long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 on ACTH secretion in Nelson's syndrome and Cushing's disease. **Acta Endocrinol (Copenh)** **1989**;120:760-6.
35. Páez-Pereda M, Kovalovsky D, Hopfner U, Theodoropoulou M, Pagotto U, Uhl E, et al. Retinoic acid prevents experimental Cushing's syndrome. **J Clin Invest** **2001**;108:1123-31.
36. Heaney AP, Fernando M, Yong WH, Melmed S. Functional PPAR-gamma receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenomas. **Nat Med** **2002**;8:1281-7.
37. Ambrosi B, Dall'Asta C, Cannavo S, Libe R, Vígo T, Epaminonda P, et al. Effects of chronic administration of PPAR-gamma ligand rosiglitazone in Cushing's disease. **Eur J Endocrinol** **2004**;151:173-8.
38. Krieger DT, Amorosa L, Linick F. Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease. **N Engl J Med** **1975**;293:893-6.
39. Mercado-Asis LB, Yanovski JA, Tracer HL, Chik CL, Cutler GB Jr. Acute effects of bromocriptine, cyproheptadine, and valproic acid on plasma adrenocorticotropin secretion in Nelson's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** **1997**;82:514-7.
40. Vitz TW, Warnke PC, Tabar V, Gutin PH. Brachytherapy for brain tumors. **J Neurooncol** **2005**;73:71-86.
41. MacKay AR, Gutin PH, Hosobuchi Y, Norman D. Computed tomography-directed stereotaxy for biopsy and interstitial irradiation of brain tumors: technical note. **Neurosurgery** **1982**;11:38-42.
42. Teixeira MJ, Lepski G, Correia C, Aguiar PH. Interstitial irradiation for CNS lesions. **Stereotact Funct Neurosurg** **2003**;81:24-9.

Endereço para correspondência:

Maria Adelaide A. Pereira
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255
PAMB, 8º andar, Bloco 3
05403-000 São Paulo, SP
Fax: (11) 3088-6964
E-mail: slmnendoc@hcnet.usp.br