

Síndrome de Cushing Endógena: Características Clínico-Laboratoriais em 73 Casos

artigo original

LUCIO VILAR
LUCIANA A. NAVES
MARIA DA CONCEIÇÃO FREITAS
ELIANE MOURA
VIVIANE CANADAS
EDMUNDO LEAL
LUCIANO TEIXEIRA
AMARO GUSMÃO
VERA SANTOS
RENATA CAMPOS
MARISE LIMA
RENATA PAIVA
JOSÉ LUCIANO ALBUQUERQUE
CÉLIA S. EGITO
CARLOS A. BOTELHO
RUY LYRA
MONALISA F. AZEVEDO
LUIZ AUGUSTO CASULARI

Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE (LV, EM, VC, EL, LT, AG, VS, RC, ML, RP, JLA, CSE & CAB), Centro de Diabetes e Endocrinologia de Pernambuco (LV, AG & MCF) e Instituto de Endocrinologia do Recife (RL, PE); e Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (MFA, LAC & LAN), Brasília, DF.

Recebido em 30/08/06
Revisado em 23/11/06
Aceito em 04/12/06

RESUMO

Avaliamos as características clínico-laboratoriais de 73 pacientes com síndrome de Cushing (SC) endógena, assim distribuídos: 46 (63%) com doença de Cushing (DC), 21 (28,7%) com tumores adrenais (TA) e 6 (8,2%) com a síndrome do ACTH ectópico (SAE). A frequência de manifestações clássicas do hipercortisolismo foi similar, independentemente da etiologia da SC. Em 100% dos casos de SC, observaram-se níveis do cortisol sérico (CS) > 1,8 µg/dL após supressão com doses baixas de dexametasona (DMS), além de elevação do cortisol à meia-noite (sérico ou salivar). Contudo, o cortisol livre urinário foi normal em 11,5% dos pacientes. Os níveis de ACTH mostraram-se suprimidos nos pacientes com TA, normais ou elevados na DC e sempre elevados na SAE. No teste de supressão noturna com 8 mg de DMS, supressão do CS > 50% foi observada em 78,2% dos casos de DC e 33,3% dos casos de SAE, enquanto uma supressão > 80% foi exclusiva da DC. Após estímulo com CRH ou DDAVP, um incremento do ACTH \geq 35% aconteceu em 81% dos indivíduos com DC e em 16,6% daqueles com SAE, ao passo que um incremento do ACTH > 50% restringiu-se à DC. A combinação de incremento do ACTH \geq 35 e supressão do CS > 50% foi também exclusiva da DC. A ressonância magnética visualizou 100% dos macroadenomas e 59,4% dos microadenomas hipofisários nos casos de DC. Em 10 pacientes submetidos ao cateterismo bilateral do seio petroso inferior, um gradiente centro-periferia de ACTH \geq 3 pós-CRH ou DDAVP teve sensibilidade de 90% e especificidade de 100% para a doença de Cushing. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/4:566-574**)

Descritores: Síndrome de Cushing; Hipercortisolismo; Doença de Cushing; Cortisol

ABSTRACT

Endogenous Cushing's Syndrome: Clinical and Laboratorial Features in 73 Cases.

We studied clinical and laboratorial features of 73 patients with endogenous Cushing's syndrome, subdivided as follows: 46 (63%) with Cushing's disease (CD), 21 (28.7%) with an adrenal tumor and 6 (8.2%) with ectopic ACTH secretion (EAS). The rate of typical manifestations of hypercortisolism was similar regardless its etiology. In 100% of cases of Cushing's syndrome we observed serum cortisol levels greater than 1.8 µg/dL in low-dose dexamethasone (DMS) suppression tests, as well as elevation of serum or salivary midnight cortisol. However, urinary free cortisol was normal in 11.5% of patients. ACTH levels were suppressed in patients with adrenal tumors, normal or high in CD and always high in EAS. In the 8-mg overnight DMS suppression test, serum cortisol suppression > 50% was observed in 78.2% of cases of CD and in 33.3% of subjects with EAS, while an 80% suppression was only seen in CD. After stimulation with CRH or DDAVP an ACTH increase \geq 35% occurred in 81% of individuals with CD and 16.6% of those with EAS, while an ACTH increase \geq 50 achieved 100% specificity. Moreover, the combination of serum cortisol suppression > 50% and an ACTH increase \geq 35% in both tests only occurred in Cushing's disease. Pituitary magnetic resonance imaging identified 100% of macroadenomas and 59.4% of microadenomas in patients with CD. Among 10 patients that underwent bilateral inferior petrosal sinus sampling, a central-to-peripheral ACTH gradient \geq 3 after CRH or DDAVP had 90% sensitivity and 100% specificity for Cushing's disease. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/4:566-574**)

Keywords: Cushing's syndrome; Hypercortisolism; Cushing's disease, Cortisol

ENTRE OS DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS, a síndrome de Cushing (SC) certamente é um dos que mais fascinam clínicos e endocrinologistas pelas dificuldades que muitas vezes surgem para seu diagnóstico e determinação de sua etiologia. O diagnóstico da SC envolve a confirmação do hipercortisolismo e a investigação do seu fator causal. Neste contexto, é fundamental a exclusão da SC decorrente do uso de glicocorticóides, incluindo preparações tópicas, colírios e gotas nasais, freqüentemente omitidas pelos pacientes (1). Classicamente, os adenomas hipofisários secretores de ACTH (doença de Cushing) são a causa mais comum da SC endógena (cerca de 70% dos casos), seguida das patologias adrenais (tumores ou, mais raramente, hiperplasia adrenal bilateral) e a síndrome do ACTH ectópico (SAE) (2,3).

Para a confirmação do hipercortisolismo, os exames mais utilizados são os testes de supressão com doses baixas de dexametasona (LDDST), a dosagem do cortisol livre urinário (UFC) e a determinação do cortisol (sérico ou salivar) entre 23 horas e meia-noite (4,5). Todos estão sujeitos a resultados falso-positivos e falso-negativos, e nenhum isoladamente permite uma distinção plena entre indivíduos com SC e aqueles com obesidade ou os chamados estados de pseudo-Cushing (por exemplo: ansiedade crônica, depressão e alcoolismo) (6-9).

A SC não ACTH-dependente, resultante sobretudo de tumores adrenais, é aquela cujos diagnóstico e tratamento geralmente são os menos complicados. O ACTH tipicamente está suprimido e a imagem tumoral é facilmente detectável pelo tomografia computadorizada (2,10,11). A maior dificuldade reside na distinção entre a DC e a SAE. Mesmo em serviços de referência, a despeito da disponibilidade de recursos diagnósticos ilimitados, a fonte do excesso de ACTH pode permanecer obscura (3). As razões para essas dificuldades são diversas e incluem o tamanho diminuto dos corticotropinomas e de muitos tumores carcinóides brônquicos secretores de ACTH, os incidentalomas hipofisários e os casos de hipercortisolismo cíclico. Além disso, os achados clínicos e laboratoriais podem ser idênticos em pacientes com DC ou com tumores carcinóides secretores de ACTH (12-14).

Na diferenciação entre DC e SAE, os exames mais usados são o teste de supressão com doses altas de DMS (HDDST), o teste de estímulo com o hormônio liberador da corticotrofina (CRH) ou a desmopressina (1-deamino-8-D-arginina vasopressina ou DDAVP), os estudos de imagem e o cateterismo bilateral do seio petroso inferior (CBSPI). Supressão do cortisol sérico ou do UFC > 50% no HDDST, bem como in-

cremento do ACTH \geq 35% e/ou aumento do cortisol \geq 20% após estímulo com CRH ovino ou DDAVP, são indicativos da doença de Cushing (15-18). Contudo, exceções a essa regra não são raras, principalmente com o HDDST (7). O ACTH plasmático tipicamente encontra-se normal ou elevado na DC e elevado na SAE, mas há grande superposição nos níveis desse hormônio (18).

A ressonância magnética permite a visualização de cerca de 60% dos corticotropinomas, cujo diâmetro médio é de 5,6 mm (16). O CBSPI tem sido considerado o exame mais acurado na distinção entre DC e SAE (8,10). Nos estudos iniciais, observou-se uma acurácia diagnóstica de 100% (19,20). No entanto, posteriormente foram relatados casos de resultados falso-positivos e falso-negativos (21-23). Além disso, o CBSPI é um procedimento invasivo que requer um radiologista habilitado e experiente com o método, e pode raramente se acompanhar de complicações neurológicas (24) ou tromboembólicas (25). O CBSPI, que nem sempre é conseguido devido a dificuldades técnicas, tem sua maior indicação nos casos em que a avaliação hormonal e os exames de imagem são discordantes (1,8,10).

O presente estudo tem como objetivo principal analisar as características clínico-laboratoriais de 73 pacientes com síndrome de Cushing endógena, atendidos em dois serviços brasileiros de endocrinologia.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Estudamos retrospectivamente 73 pacientes com diagnóstico de síndrome de Cushing endógena, atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE e no Centro de Diabetes e Endocrinologia de Pernambuco, em Recife, no período de 1994 a 2005.

Desenho do estudo e ensaios

Para confirmação do hipercortisolismo foram utilizadas as dosagens do cortisol sérico às 8 horas da manhã, cortisol livre urinário, cortisol sérico à meia-noite e cortisol salivar à meia-noite, bem como os testes de supressão com doses baixas de dexametasona (LDDST). Estes últimos consistiram na dosagem do cortisol sérico às 8 horas após a administração oral de 1 mg de dexametasona (DMS) às 23 horas da noite anterior e após a ingestão de 0,5 mg de DMS a cada 6 horas por 48 horas (cortisol dosado exatamente 6 horas após a última tomada da DMS). Na interpretação dos LDDST, utilizamos como ponto de corte o valor de 1,8 μ g/dL, conforme sugerido por Wood e cols. (26). O cortisol salivar foi colhido na própria residência dos pacientes, enquanto que a coleta do cortisol sérico à meia-noite (CsMN) acon-

teceu em ambiente hospitalar, após 2 dias de internamento. O paciente era acordado à meia-noite e a amostra sanguínea, retirada dentro de 5 minutos. Valores do CsMN superiores a 7,5 µg/dL foram considerados elevados (27).

Para determinação da etiologia do hipercortisolismo, dosou-se inicialmente o ACTH entre 8 e 9 horas da manhã, em duas ocasiões. Nos pacientes com supressão do ACTH, foi realizada tomografia computadorizada (TC) do abdome na investigação de tumores adrenais. Aqueles com níveis normais ou elevados de ACTH submeteram-se a dois testes dinâmicos: o teste de supressão com doses altas de DMS (HDDST) e o teste de estímulo com CRH ou DDAVP. No HDDST, o cortisol sérico (CS) às 8 horas foi dosado após supressão noturna com 8 mg de DMS (administrada às 23 horas da noite anterior). Supressão maior de 50% no CS foi considerada indicativa de fonte hipofisária (doença de Cushing) (3-6). No teste de estímulo com CRH ou DDAVP, o ACTH foi dosado no estado basal (-15 e 0 minutos) e após a administração endovenosa (EV) de 100 µg de CRH ovino ou 10 µg de DDAVP (15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos). Um incremento nos níveis do ACTH ≥ 35% após CRH (14,28) ou DDAVP (14,29), em relação aos valores basais, foi considerado como indicativo de doença de Cushing. Não avaliamos a resposta do cortisol ao CRH ou DDAVP, considerando ser aquela do ACTH mais sensível e específica (3,10,15,17).

O cateterismo bilateral do seio petroso inferior foi realizado em pacientes com síndrome de Cushing ACTH-dependente e resultados discordantes entre os testes dinâmicos e os achados dos exames de imagem. O ACTH foi dosado no estado basal, bem como 2, 5, 10 e 15 minutos após a administração de 100 µg de CRH ovino ou 10 µg de DDAVP. Como previamente estabelecido, um gradiente de ACTH centro/periferia ≥ 2 (basal) ou ≥ 3 (após estímulo) foi considerado indicativo de doença de Cushing, enquanto valores menores foram interpretados como característicos da SAE (2,17-21).

Ressonância magnética de crânio para estudo da sela túrcica foi realizada nos pacientes com síndrome de Cushing ACTH-dependente. Os pacientes com suspeita de SAE foram submetidos à TC de tórax e abdome.

Ensaio

O cortisol sérico e o cortisol livre urinário foram dosados por radioimunoensaio (RIE) ou quimioluminescência, o cortisol salivar por RIE, e o ACTH por RIE ou ensaio imunoradiométrico.

Análise estatística

Para a análise comparativa das variáveis quantitativas foi aplicado o teste de Análise de Variância (ANOVA). Para testar os contrastes, foi aplicado o teste de Levene para verificar a suposição de homogeneidade das variâncias. Assim, quando esta foi constatada, utilizou-se o teste de Tukey e, quando não, o teste de Tamhane. Para análise das variáveis qualitativas foi aplicado o teste Qui-quadrado ou, quando necessário, o teste exato de Fisher. Os resultados foram apresentados através dos valores de média (± desvio-padrão) ou como proporções. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de p < 0,05.

RESULTADOS

População de pacientes e características clínico-laboratoriais

Um total de 73 pacientes foram avaliados, dos quais 46 (63%) tinham doença de Cushing (DC), 21 (28,7%) tumores adrenais e 6 (8,2%), síndrome do ACTH ectópico (SAE) (tabela 1). Esta última resultou de 5 tumores carcinóides brônquicos e um carcinóide tímico. Houve predomínio do sexo feminino nos casos de DC (74%) e tumores adrenais (62%). Em contraste,

Tabela 1. Características dos pacientes de acordo com etiologia da Síndrome de Cushing.

	Sexo (F/M)	Idade (em anos) ao diagnóstico (média ± DP)	Tempo (em meses) entre primeiros sintomas e diagnóstico (média ± DP)
Doença de Cushing (n= 46)	34/12	14-52 (36,9 ± 7,9)	12-37 (25,0 ± 5,2)
SAE (n= 6)	2/5	30-52 (39,8 ± 7,6)	8-18 (13,3 ± 3,8)
Adenoma adrenal (n= 15)	10/5	27-43 (34,8 ± 4,0)	17-28 (24,7 ± 3,3)
Carcinoma adrenal (n= 6)	2/5	3-48 (35,0 ± 16,3)	14-24 (18,2 ± 3,8)
p-valor	—	0,603	< 0,001
Diferenças significativas	—	—	DC vs. CAA DC vs. SAE CAA vs. AA AA vs. SAE

SAE= síndrome do ACTH ectópico; DC= doença de Cushing; CAA= carcinoma adrenal; AA= adenoma adrenal; F= feminino; M= masculino; DP= desvio-padrão

66,6% dos pacientes com SAE eram do sexo masculino. A frequência de manifestações clássicas do hipercortisolismo (ganho de peso/obesidade, face de “lua cheia”, giba de búfalo, equimoses, adelgaçamento da pele e estrias violáceas) foi similar, independentemente de sua etiologia (tabela 2). O tempo passado entre o início dos primeiros sintomas do hipercortisolismo e o diagnóstico da síndrome de Cushing foi menor em pacientes com SAE e carcinomas adrenais do que naqueles com DC ou adenoma adrenal (tabela 1).

Diabetes mellitus [glicemia de jejum (GJ) ≥ 126 mg/dL] foi detectado em 30,1% dos casos, enquanto glicemia de jejum alterada (GJ entre 100 e 125 mg/dL) ocorreu em 19,2%. Hipertensão arterial (pressão arterial $> 140/90$ mmHg) se fez presente em 50,7%. A prevalência desses distúrbios foi similar, a despeito da etiologia da síndrome de Cushing. Em contrapartida, hipocalcemia (K^+ sérico < 3 mEq/L) foi significativamente mais frequente nos casos de SAE (100%) do que nos indivíduos com doença de Cushing (10,8%) ou tumores adrenais (9,5%) ($p < 0,001$) (tabelas 1 e 2).

Diagnóstico

Na tabela 3 está resumido o comportamento dos testes diagnósticos. O cortisol sérico às 8 horas foi normal em 7 pacientes (9,6%), 5 com DC e 2 com adenomas adrenais. Perda da ritmicidade circadiana, evidenciada por elevação do cortisol (sérico ou salivar) à meia-noite, se fez presente em todos os pacientes em que foi avaliada. Entre 26 pacientes submetidos à dosagem do cortisol salivar à meia-noite, os níveis do hormônio variaram de 12,6 a 26,7 nmol/L (média de $18,2 \pm 6,1$). O UFC foi avaliado em 52 pacientes (71,2%), mostrando-se elevado em 46 deles (88,5%) mas normal em 6 casos de DC. Os níveis médios do UFC mostraram-se significativamente mais elevados ($p < 0,001$) nos pacientes com SAE (696,3 $\mu\text{g}/24\text{h}$) do que naqueles com DC (364,7 $\mu\text{g}/24\text{h}$) ou tumores adrenais (424,6 $\mu\text{g}/24\text{h}$). Os testes de supressão com doses baixas de DMS (1 mg *overnight* e 2 mg/2 dias) foram realizados em praticamente todos os pacientes. No primeiro teste, valores do cortisol sérico entre 2 e 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$, 5,1 e 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$, e > 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ foram observados em, respectivamente, 5,5%, 20,5% e 74% dos pacientes. No segundo teste, os percentuais correspondentes foram 13,8, 29,3% e 56,9%, respectivamente (tabela 3).

Diagnóstico diferencial

Dosou-se o ACTH em todos os pacientes entre 8 e 9 horas da manhã e seus níveis (em pg/mL) foram de 2,5–9,8 (média, $7,4 \pm 2,1$), 18–320 ($88,1 \pm 53,1$) e 175–1.820 (média $516,5 \pm 654,1$) nos pacientes com tumores adrenais (TA), DC e SAE, respectivamente.

Os valores do ACTH revelaram-se suprimidos (< 10 pg/mL) em 100% dos pacientes com TA, normais (em 37%) ou elevados (em 63%) na DC, e invariavelmente elevados na SAE. Houve superposição quando comparados os pacientes com DC ou SAE (figura 1), porém os valores médios do ACTH foram significativamente mais elevados na SAE ($p < 0,001$).

O ACTH foi dosado por RIE em 21 pacientes (4 com tumores adrenais, 15 com doença de Cushing e 2 com SAE) e por ensaio imunorradiométrico nos demais (figura 1).

Os testes do CRH ($n = 17$) ou DDAVP ($n = 26$) foram realizados em 43 pacientes com síndrome de Cushing ACTH-dependente. Entre 37 pacientes com DC, 32 (86,4%) demonstraram uma resposta positiva do ACTH (incremento $\geq 35\%$), o mesmo acontecendo em 1 (16,6%) paciente com SAE. Incremento do ACTH $\geq 50\%$ em relação aos níveis basais apenas ocorreu na doença de Cushing (sensibilidade de 70,2% e especificidade de 100%) (tabela 4).

No teste de supressão com doses altas de dexametasona (HDDST), supressão do cortisol sérico $> 50\%$, em relação ao valor basal, foi vista em 36/46 (78,2%) pacientes com DC e em 2/6 (33,3%) daqueles com SAE. No entanto, supressão do CS $> 80\%$ apenas foi observada na DC (presente em 48% dos casos) (tabela 4). Também foi exclusiva da DC a combinação de resposta do ACTH ao CRH ou DDAVP (incremento $\geq 35\%$), e supressão do CS $> 50\%$ no HDDST, achado verificado em 24/37 (64,9%) pacientes (tabela 4).

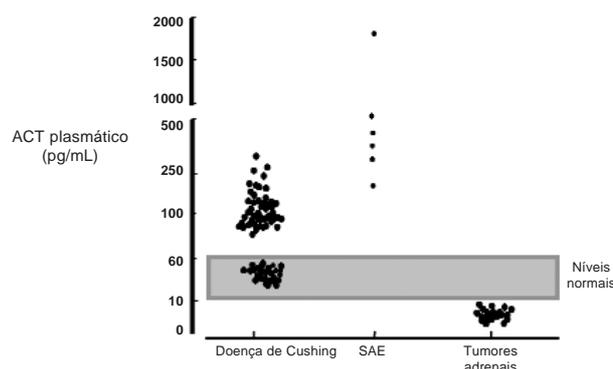


Figura 1. Níveis plasmáticos do ACTH (em pg/mL) de acordo com a etiologia da síndrome de Cushing: 2,5–9,8 (média de $7,4 \pm 2,1$) nos tumores adrenais, 18–320 (média de $88,1 \pm 53,1$) na doença de Cushing e 175–1.820 (média de $516,5 \pm 654,1$) na síndrome do ACTH ectópico (SAE). Obs: O ACTH foi dosado por RIE em 21 pacientes (4 com tumores adrenais, 15 com doença de Cushing e 2 com SAE) e por ensaio imunorradiométrico nos demais.

Tabela 2. Manifestações clínico-laboratoriais de acordo com etiologia da Síndrome de Cushing.

Sintomas/sinais	Doença de Cushing	SAE	p-valor*	Adenoma adrenal	CA adrenal	p-valor**
Ganho de peso / obesidade	42/46 (91,3%)	4/6 (66,7%)	0,14	15/15 (100%)	5/6 (83,3%)	0,28
Fraqueza	28/46 (60,8%)	5/6 (83,3%)	0,39	10/15 (66,6%)	6/6 (100%)	0,62
Hipertensão	32/46 (69,5%)	4/6 (66,7%)	1,00	7/15 (46,6%)	4/6 (66,7%)	0,63
Face de "lua cheia"	37/46 (80,4%)	3/6 (50%)	0,12	13/15 (86,6%)	4/6 (66,7%)	0,54
Giba de búfalo	26/46 (56,5%)	2/6 (33,3%)	0,39	6/15 (40%)	3/6 (50%)	1,00
Adelgaçamento da pele	29/46 (63%)	2/6 (33,3%)	0,21	6/15 (40%)	2/6 (33,3%)	1,00
Hirsutismo	17/34 (50%)	1/2 (50%)	1,00	4/10 (40%)	3/3 (100%)	0,19
Acne	16/46 (34,7%)	3/6 (50%)	0,65	4/15 (26,6%)	3/6 (50%)	0,35
Equimoses	32/46 (69,5%)	3/6 (50%)	0,38	10/15 (66,6%)	2/6 (33,3%)	0,33
Plethora facial	35/46 (76%)	4/6 (66,7%)	0,62	10/15 (66,6%)	2/6 (33,3%)	0,33
Hiperpigmentação cutânea	3/46 (6,5%)	2/6 (33,3%)	0,09	0/0 (0%)	0/0 (0%)	—
Estrias violáceas	35/46 (76%)	3/6 (50%)	0,32	12/15 (80%)	2/6 (33,3%)	0,11
Edema de MMII	15/46 (32,6%)	2/6 (33,3%)	1,00	5/15 (33,3%)	1/6 (16,6%)	0,62
Depressão e outros distúrbios psiquiátricos	11/46 (23,9%)	2/6 (33,3%)	0,63	4/15 (26,6%)	1/6 (16,6%)	1,00
Alterações menstruais	24/34 (70,5%)	1/2 (50%)	0,52	7/10 (70%)	3/3 (100%)	0,53
Redução da libido (ambos os sexos)	32/46 (69,5%)	4/6 (66,7%)	1,00	10/15 (66,6%)	3/5 (50%)	1,0
Osteopenia ou osteoporose	20/32 (62,5%)	3/4 (75%)	1,00	4/8 (50%)	2/4 (50%)	—
Disfunção erétil	6/12 (50%)	2/4 (50%)	1,00	3/6 (50%)	2/3 (66,6%)	1,00
Diabetes mellitus (glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL)	14/46 (30,4%)	3/6 (50%)	0,38	4/15 (26,6%)	2/6 (33,3%)	1,00
Glicemia de jejum alterada (≥ 100 e < 126 mg/dL)	10/46 (21,7%)	1/6 (16,6%)	1,00	2/15 (13,3%)	1/6 (16,6%)	1,00
Hipocalemia (K ⁺ < 3 mEq/L)	5/46 (10,8%)	6/6 (100%)	<0,001	1/15 (6,6%)	1/6 (16,6%)	0,50

* Relativo à comparação entre pacientes com doença de Cushing ou SAE.

** Relativo à comparação entre pacientes com adenoma ou carcinoma adrenais.

SAE= síndrome do ACTH ectópico; CA= carcinoma; MMII= membros inferiores

Tabela 3. Comportamento dos exames usados para o diagnóstico da síndrome de Cushing.

Exame	Valor de referência	Nº de pacientes	Varição (média ± desvio-padrão)	% de pacientes com valores elevados
Cortisol sérico às 8:00 h (µg/dL)	5–25	73	20,4–49,2 (30,3 ± 5,5)	90,4%
CS à meia-noite (µg/dL)	≤ 7,5	35	11–34,8 (19,3 ± 5,3)	100%
Cortisol salivar à meia-noite (nmol/L)	≤ 8,5	26	12,6–26,7 (18,2 ± 6,1)	100%
CS no teste de supressão noturna com 1 mg de DMS (µg/dL)	≤ 1,8	73	3,6–28,5 (12,9 ± 4,4)	100%
CS após supressão com 2 mg de DMS/2 dias (µg/dL)	≤ 1,8	72	2,0–18,2 (6,9 ± 3,8)	100%
Cortisol livre urinário (µg/24h)	10–90	52	62–1760 (390,7 ± 336,4)	88,5%

Tabela 4. Desempenho dos testes usados para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente.

TESTE (Critérios adotados)	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia diagnóstica	Valor preditivo	
				Positivo	Negativo
TESTE DE ESTÍMULO COM CRH OVINO OU DDAVP					
Incremento do ACTH ≥ 35%	81,0%	83,3%	81,4%	96,8%	41,7%
Incremento do ACTH ≥ 50%	70,3%	100,0%	74,4%	100,0%	35,3%
HDDST (COM 8 MG OVERNIGHT)					
Supressão do CS > 50%	78,2%	66,7%	77,8%	95,0%	28,6%
Supressão do CS > 80%	47,8%	100,0%	53,8%	100,0%	20,0%
HDDST (COM 8 MG OVERNIGHT) + TESTE DE ESTÍMULO COM CRH OVINO OU DDAVP					
Supressão do CS > 50% no HDDST+ Pico do ACTH ≥ 35 pós-CRH ou DDAVP	64,9%	100,0%	82,4%	100,0%	74,0%
CBSPI					
Gradiente de ACTH centro:periferia basal ≥ 2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Gradiente de ACTH centro:periferia ≥ 3 após CRH ou DDAVP	90%	100,0%	93,8%	100,0%	85,7%

CBSPI= Cateterismo bilateral do seio petroso inferior; HDDST= teste de supressão com doses altas de dexametasona; CS = cortisol sérico

Estudos de imagem

A ressonância magnética (RM) da hipófise foi realizada nos 52 pacientes com síndrome de Cushing ACTH-dependente. Entre os 46 pacientes com DC, mostrou a presença de 9 macroadenomas (19,5%). Além disso, visualizou a lesão em 22 dos 37 (59,4%) portadores de microadenomas. Em um paciente com um tumor carcinóide brônquico, a RM mostrou uma imagem sugestiva de um microadenoma hipofisário com 5 mm.

A tomografia computadorizada (TC) possibilitou a identificação de cinco tumores carcinóides brônquicos e um carcinóide tímico. A TC abdominal foi realizada nos pacientes com síndrome de Cushing não ACTH-dependente e visualizou 100% dos adenomas e carcinomas adrenais. Nos primeiros, o tamanho da lesão, no seu maior diâmetro, variou de 1,5 a 4 cm (média de 2,8 ± 0,7 cm). Os carcinomas mediram de 6 a 13,5 cm (média de 9,1 ± 3,0 cm).

Cateterismo bilateral do seio petroso inferior (CBSPI)

CBSPI foi realizado em 10 pacientes com síndrome de Cushing ACTH-dependente que posteriormente tiveram o diagnóstico confirmado de doença de Cushing (DC). Um gradiente centro-periferia de ACTH maior ou igual a 3 após estímulo com CRH (3 pacientes) ou DDAVP (7 pacientes) teve sensibilidade de 90% e especificidade de 100%, uma vez que em um paciente o referido gradiente foi de 2,4 (tabela 4).

DISCUSSÃO

Este estudo analisou as características clínicas e laboratoriais de um grupo de 73 pacientes com síndrome de Cushing endógena e demonstrou as inerentes dificuldades no diagnóstico dessa patologia. Observamos que a doença de Cushing respondeu por 63% dos casos, os tumores adrenais por 28,7% e a síndrome do ACTH ectópico (SAE) por 8,2%. Esses percentuais são comparáveis aos descritos em um estudo multicêntrico italiano com 426 pacientes (67%, 29,1% e 5,8%, respectivamente) (30). Entre nossos pacientes com SAE, 5 (83,3%) tinham um tumor carcinóide brônquico. Esse dado é consistente com os descritos por outros autores que mostraram ser os carcinóides brônquicos a principal etiologia de secreção ectópica de ACTH (12,13).

Com relação aos exames de rastreamento ou para confirmação do hipercortisolismo, evidenciamos que, usando o ponto de corte de 1,8 µg/dL, nenhum paciente apresentou supressão do cortisol sérico durante os testes de supressão com baixas doses de dexametasona (LDDST). Resultados comparáveis foram encontrados em estudos do Reino Unido que usaram o mesmo protocolo e mostraram uma sensibilidade de 98–100% nos LDDST para confirmação do hipercortisolismo (12,26,31). Em estudo anterior, mostramos que o LDDST com 2 mg/48 horas permitiu uma clara distinção entre pacientes obesos e aqueles com síndrome de Cushing (32). Seis pacientes (11,5%) com síndrome de Cushing no presente estudo apresentaram-se com níveis normais do cortisol livre urinário (UFC). Esse percentual situou-se entre 5% e 15% na experiência da maioria dos autores (2-8), mas na série de Lin e cols. (33) atingiu 28%. Entre 15 pacientes com síndrome de Cushing confirmada, os LDDST e o cortisol sérico à meia-noite tiveram sensibilidade de 100% (34). No entanto, em 2 pacientes (13,4%), o UFC foi normal (34). Inadequação na coleta da amostra urinária de 24 horas e hipercortisolismo intermitente estão entre os principais

determinantes de síndrome de Cushing com níveis normais de UFC (1,5). Observamos, também, que o cortisol salivar à meia-noite mostrou-se elevado em todos os pacientes em que foi testado (tabela 3), confirmando seu importante papel como exame de rastreamento para síndrome de Cushing, bem salientado em estudos recentes (35,36).

No presente estudo, os níveis de ACTH revelaram-se suprimidos (< 10 pg/mL) em 100% dos casos de tumores adrenais, normais (30,5%) ou elevados (69,5%) na DC, e elevados em 100% dos indivíduos com SAE. Os níveis médios de ACTH, bem como os do UFC, mostraram-se significativamente mais elevados na SAE do que na DC, ratificando assim o achado de outros estudos (30,37). Entre os pacientes com doença de Cushing avaliados por Invitti e cols. (30), 56% tinham o ACTH plasmático normal. Nas séries de Isidori e cols. (12) e Loli e cols. (14), também se constatou elevação do ACTH em todos os casos de SAE. No entanto, em outros dois estudos (13,30), 17–32% dos pacientes com SAE tinham valores normais do ACTH plasmático.

Supressão > 50% do cortisol sérico (CS) no teste de supressão com doses altas de dexametasona (HDDST) foi observada em 78,2% de nossos pacientes com DC, mas também ocorreu em um terço dos casos de SAE. Em três estudos recentes (12-14), supressão do cortisol > 50% foi relatada em 10 a 33,3% dos casos de SAE. Esses percentuais são condizentes com estudos anteriores que revelaram ter o HDDST com 8 mg *overnight* sensibilidade e especificidade de 77–92% e 57–100%, respectivamente (38-40). Por outro lado, entre os nossos pacientes, supressão > 80% apenas ocorreu na DC (presente em 48% dos casos). Esses achados estão de acordo com os verificados no estudo multicêntrico italiano (30) em que supressão > 80% no CS ou UFC teve especificidade de 100% para DC. Contudo, existem ao menos dois casos descritos de SAE em que a supressão do CS ou UFC excedeu 90% durante o HDDST (14,41).

Observamos que resposta positiva do ACTH (incremento ≥ 35% em relação ao basal) se fez presente em 81% dos pacientes com DC submetidos ao teste de estímulo com CRH ovino ou DDAVP. Resposta similar foi evidenciada em um paciente (16,6%) com SAE. Em outros estudos, sensibilidade e especificidade do teste do CRH foram de 86–93% e 88–100%, respectivamente, considerando a resposta do ACTH e cortisol (1,6,10,15,28). Na série de Loli e cols. (14), entre 6 pacientes com carcinóides brônquicos ocultos secretores de ACTH, a administração de CRH ovino não induziu nenhum aumento do ACTH e/ou cortisol em 4 pacientes (66,6%). No entanto, um paciente teve um aumento de 38% no ACTH e um outro, incremento de

30% no cortisol. Resposta do cortisol e ACTH à administração de DDAVP ocorreu em 2/4 pacientes (50%) (14). Em estudo mais recente, apenas 9% dos pacientes com SAE responderam à administração do CRH (13). Na nossa casuística, resposta a ambos CRH (ou DDAVP) e HDDST apenas ocorreu na DC (sensibilidade de 64,9% e especificidade de 100%). Excepcionalmente, tal resposta é vista na SAE, tendo ocorrido em um paciente das séries de Isidori e cols. (12) e Ilias e cols. (13). Em contrapartida, ausência de resposta a ambos CRH e HDDST é bastante sugestiva de SAE, e tal comportamento foi verificado em 79% dos pacientes avaliados por Ilias e cols. (13). Incremento do ACTH > 50% após estímulo com CRH ou DDAVP também foi exclusivo da DC na nossa casuística (presente em 70% dos casos). No estudo multicêntrico italiano, incremento do ACTH > 50% pós-CRH também teve 100% de especificidade para DC, com sensibilidade de 85% (30). No entanto, em outras duas séries (16,42), esse achado teve sensibilidade e especificidade de 86% e 90–95%, respectivamente.

Classicamente, hipocalemia é bem mais frequente em pacientes com SAE do que naqueles com outras formas de síndrome de Cushing, em decorrência da maior intensidade do hipercortisolismo (1-3). Na nossa casuística, hipocalemia foi significativamente mais comum na SAE do que na DC (100% vs. 11%, $p < 0,001$). Entre os pacientes com carcinóides brônquicos relatados por Loli e cols. (14), todos também apresentavam níveis séricos de $K^+ < 3$ mEq/L. Contudo, quando analisados 130 casos de SAE, a prevalência de hipocalemia foi de aproximadamente 70% (12,13). Conforme mostrado na tabela 2, a frequência de manifestações clássicas da síndrome de Cushing foi similar em pacientes com DC e SAE.

A ressonância magnética (RM) visualizou 100% dos macroadenomas e 63,5% dos microadenomas hipofisários. Um dos pacientes com SAE apresentou também uma imagem sugestiva de um microadenoma hipofisário. Na série de Ilias e cols. (13), 17 de 66 (26%) dos pacientes com SAE tinham uma RM hipofisária anormal. Ademais, incidentalomas hipofisários e adrenais são encontrados, respectivamente, em 10% e até 4% da população adulta geral (1,18,43). Portanto, os exames de imagem isoladamente não permitem a definição da etiologia do hipercortisolismo.

Ao cateterismo bilateral do seio petroso inferior (CBSPI), um de nossos pacientes com doença de Cushing teve um gradiente centro:periferia de ACTH pós-DDAVP < 3, sugestivo de SAE. Resultados falso-negativos e falso-positivos foram também relatados por outros autores (22,23). Uma análise de 14 séries,

totalizando 726 pacientes com doença de Cushing e 112 com SAE, revelou 41 resultados falso-negativos e 7 falso-positivos no CBSPI, conferindo sensibilidade e especificidade de 94% para esse exame (10).

Em resumo, nossos achados demonstraram que os aspectos clínicos foram similares nos pacientes com doença de Cushing, tumores adrenais ou tumores carcinóides secretores de ACTH e, portanto, sem valor na distinção entre essas condições. Entre os testes de rastreamento para o hipercortisolismo, a dosagem de cortisol livre urinário teve sensibilidade inferior à dos testes de supressão com doses baixas de dexametasona e a mensuração do cortisol à meia-noite (sérico ou salivar). Da mesma forma, observamos que os critérios clássicos do teste de supressão com doses altas de dexametasona (HDDST) e teste de estímulo com CRH ou DDAVP isoladamente apresentaram especificidade limitada na diferenciação entre a doença de Cushing e a síndrome do ACTH ectópico. No entanto, uma resposta positiva em ambos os testes revelou ter alta acurácia diagnóstica, o mesmo se aplicando para critérios mais rígidos de supressão do cortisol sérico (> 80%) no HDDST e incremento do ACTH (> 50%) após CRH ou DDAVP.

REFERÊNCIAS

1. Vilar L, Coelho CE. Diagnóstico e diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing. In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, et al. (eds). **Endocrinologia Clínica**. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. pp. 397-417.
2. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. **Lancet** 2006;367:1605-17.
3. Newell-Price J, Trainer P, Besser GM, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. **Endocr Rev** 1998;19:647-72.
4. Crapo L. Cushing's syndrome: A review of diagnostic tests. **Metabolism** 1979;28:955-77.
5. Miller J, Crapo L. The biochemical diagnosis of hypercortisolism. **Endocrinologist** 1994;4:7-16.
6. Castro M, Moreira AC. Diagnóstico laboratorial da síndrome de Cushing. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46:97-105.
7. Findling JW, Raff H. Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1999;28:191-210.
8. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:5593-602.
9. Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2005;34:385-402.
10. Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2005;34:403-22.
11. Kirk LF Jr, Hash RB, Katner HP, Jones T. Cushing's disease: clinical manifestations and diagnostic evaluation. **Am Fam Physician** 2000;62:1119-27.
12. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. **J Clin Endocrinol Metab** 2006;91:371-7.

13. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Extensive clinical experience. 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.
14. Loli P, Vignati F, Grossrubatscher E, Dalino P, Possa M, Zurleni F, et al. Management of occult adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoids: limits of endocrine testing and imaging techniques. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:1029-35.
15. Morris DG, Grossman AB. Dynamic tests in the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. **J Endocrinol Invest** 2003;26(suppl. 7):64-73.
16. Kaye TB, Crapo L. The Cushing syndrome: an update on diagnostic tests. **Ann Intern Med** 1990;112:434-44.
17. Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing's syndrome. **Ann N Y Acad Sci** 2002;970:112-8.
18. Vilar L, Naves L. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47(supl. 1):S255-9.
19. Oldfield EH, Doppman JL. Petrosal versus cavernous sinus sampling. **J Neurosurg** 1998;89:890-3.
20. Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, Raff H. Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin (ACTH)-dependent Cushing's syndrome: early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;73:408-13.
21. Pecori Giralardi F, Invitti C, Cavagnini F. Inferior petrosal sinus sampling ten years down the road. **J Endocrinol Invest** 2000;23:325-7.
22. Swearingen B, Katznelson L, Miller K, Grinspoon S, Waltman A, Dorer DJ, et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:3752-63.
23. Yamamoto Y, Davis DH, Nippoldt TB, Young WF Jr, Huston J 3rd, Parisi JE. False-positive inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's disease. **J Neurosurg** 1995;83:1087-91.
24. Miller DL, Doppman JL, Peterman SB, Nieman LK, Oldfield EH, Chang R. Neurologic complications of petrosal sinus sampling. **Radiology** 1992;185:143-74.
25. Blevins LS Jr, Clark RV, Owens DS. Thromboembolic complications after inferior petrosal sinus sampling in patients with Cushing's syndrome. **Endocr Pract** 1998;4:365-7.
26. Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome—recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. **Ann Clin Biochem** 1997;34:222-9.
27. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GB, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1163-7.
28. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GB Jr. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;77:1308-12.
29. Newell-Price J, Perry L, Medbak S, Monson J, Savage M, Besser M, et al. A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:176-81.
30. Invitti C, Giralardi FP, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study group of the Italian Society of Endocrinology on the pathophysiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:440-8.
31. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1995;43:545-50.
32. Vilar L, Freitas MC, Canadas V, Moura E, Leal E, Teixeira L, et al. Comportamento dos testes de supressão com doses baixas de dexametasona (LDDST) na obesidade e na síndrome de Cushing. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46(supl. 1):S493.
33. Lin CL, Wu TJ, Machacek DA, Jiang NS, Kao PC. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:151-5.
34. Vilar L, Moura E, Campos R, Gusmão A, Leal E, Teixeira L, et al. Comparative efficacy of diagnostic tests to confirm Cushing's syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47(supl. 1):S348.
35. Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugué MA, Grabar S, Fulla Y, Bertagna X. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;89:3345-51.
36. Putignano P, Toja P, Dubini A, Giralardi FP, Corsello SM, Cavagnini F. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:4153-7.
37. Isidori AM, Kaltsas GA, Grossman AB. Ectopic ACTH syndrome. **Front Horm Res** 2006;35:143-56.
38. Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, Pass HI, Malley JD, Cutler Jr GB. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:418-22.
39. Tyrrell JB, Findling JW, Aron DC, Fitzgerald PA, Forsham PH. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. **Ann Intern Med** 1986;104:180-6.
40. Bruno OD, Rossi MA, Contreras LN, Gomez RM, Galparsoro G, Cazado E, et al. Nocturnal high-dose dexamethasone suppression test in the aetiological diagnosis of Cushing's syndrome. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1985;109:158-62.
41. Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. **Endocrinol Metab Clin** 2001;30:729-47.
42. Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, Termine A, Stura G, Bergui M, et al. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2003;58:718-24.
43. Vilar L, Azevedo MF, Barisic G, Naves LA. Incidentalomas hipofisários. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49:651-6.

Endereço para correspondência:

Lucio Vilar
Rua Clovis Silveira Barros 84/1202
50050-270 Recife, PE
E-mail: lvilar@gmail.com