

O desafio do manejo clínico da doença de Cushing: relato de caso

The challenge of clinical management of Cushing's disease: case report

El reto del manejo clínico de la enfermedad de Cushing: reporte de caso

Recebido: 11/09/2022 | Revisado: 21/09/2022 | Aceitado: 22/09/2022 | Publicado: 29/09/2022

Isabela Moreira Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-3619>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: isabela.melo@imepac.edu.br

Amanda Furtado Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4546-4629>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: amandafdias@gmail.com

Laila Andressa de Aguiar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1334-780X>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: lailandressa44@gmail.com

Beatriz Carraro Arantes Fidelis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5818-8574>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: cimararaguari@gmail.com

Marilene Rivany Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-5958-2366>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: maryrivany@unipam.edu.br

Tatiana Maciel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4535-6791>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: tatianamaciel@unipam.edu.br

Resumo

Doença de Cushing é causada pelo adenoma de hipófise corticotrófico que aumenta o nível de cortisol e consequentemente os níveis de glicose no sangue e o depósito de gordura nos tecidos e órgãos. Esse estudo propõe relatar o caso de uma paciente portadora dessa patologia rara visando entender a síndrome que o hipercortisolismo/adenoma resulta e discorrer sobre o desafio clínico. Trata-se de um estudo de caso cujos dados foram obtidos por meio de avaliação de prontuário cedido pela paciente, análise dos exames diagnósticos realizados e revisão da literatura. A paciente de 21 anos queixava de obesidade de difícil controle. Foram realizados exame físico, exames laboratoriais e de imagem os quais levaram a hipótese diagnóstica de adenoma de hipófise. Após o procedimento de retirada cirúrgica, o material foi encaminhado ao anatomopatológico para biópsia, que confirmou o diagnóstico de adenoma de hipófise corticotrófico. Há que se atentar para as anormalidades clínicas causadas pelo excesso de cortisol relacionados ao diagnóstico, contemplando a necessidade de um tratamento multidisciplinar.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing; Glicocorticoides; Cortisol.

Abstract

Cushing's disease is caused by the corticotrophic pituitary adenoma which increases the level of cortisol and consequently blood glucose levels and the deposition of fat in tissues and organs. This study proposes to report the case of a patient with this rare pathology in order to understand the syndrome that hypercortisolism/adenoma results in and discuss the clinical challenge. This is a case study whose data were obtained by evaluating the patient's medical records, analyzing the diagnostic tests performed and reviewing the literature. The 21-year-old patient complained of difficult-to-control obesity. Physical examination, laboratory and imaging tests were performed, which led to the diagnostic hypothesis of pituitary adenoma. After the surgical removal procedure, the material was sent to the anatomopathological examination for biopsy, which confirmed the diagnosis of corticotrophic pituitary adenoma. It is necessary to pay attention to the clinical abnormalities caused by excess cortisol related to the diagnosis, considering the need for a multidisciplinary treatment.

Keywords: Cushing's Syndrome; Glucocorticoids; Hydrocortisone.

Resumen

La enfermedad de Cushing es causada por el adenoma pituitario corticotrófico que aumenta el nivel de cortisol y, en consecuencia, los niveles de glucosa en sangre y la deposición de grasa en los tejidos y órganos. Este estudio se

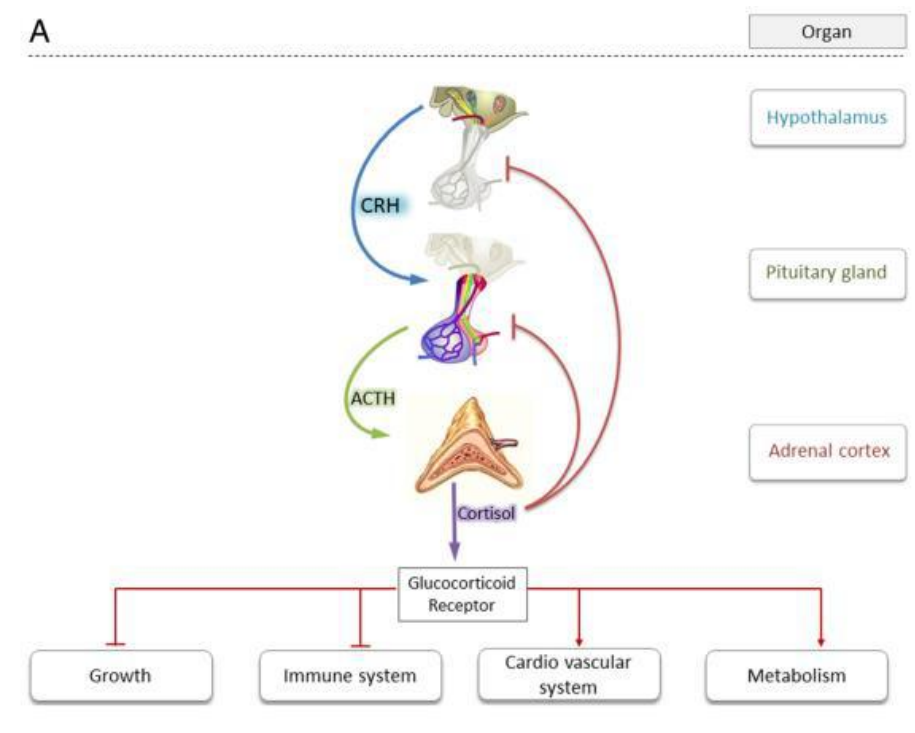
propone relatar el caso de un paciente con esta rara patología con el fin de comprender el síndrome que provoca el hipercortisolismo/adenoma y discutir el desafío clínico. Se trata de un estudio de caso cuyos datos se obtuvieron mediante la evaluación de la historia clínica del paciente, el análisis de las pruebas diagnósticas realizadas y la revisión de la literatura. El paciente de 21 años se quejaba de obesidad de difícil control. Se realizaron exámenes físicos, de laboratorio y de imagen, lo que llevó a la hipótesis diagnóstica de adenoma hipofisario. Luego del procedimiento de remoción quirúrgica, el material fue enviado al examen anatomopatológico para biopsia, que confirmó el diagnóstico de adenoma hipofisario corticotrófico. Es necesario prestar atención a las alteraciones clínicas provocadas por el exceso de cortisol relacionadas con el diagnóstico, considerando la necesidad de un tratamiento multidisciplinario.

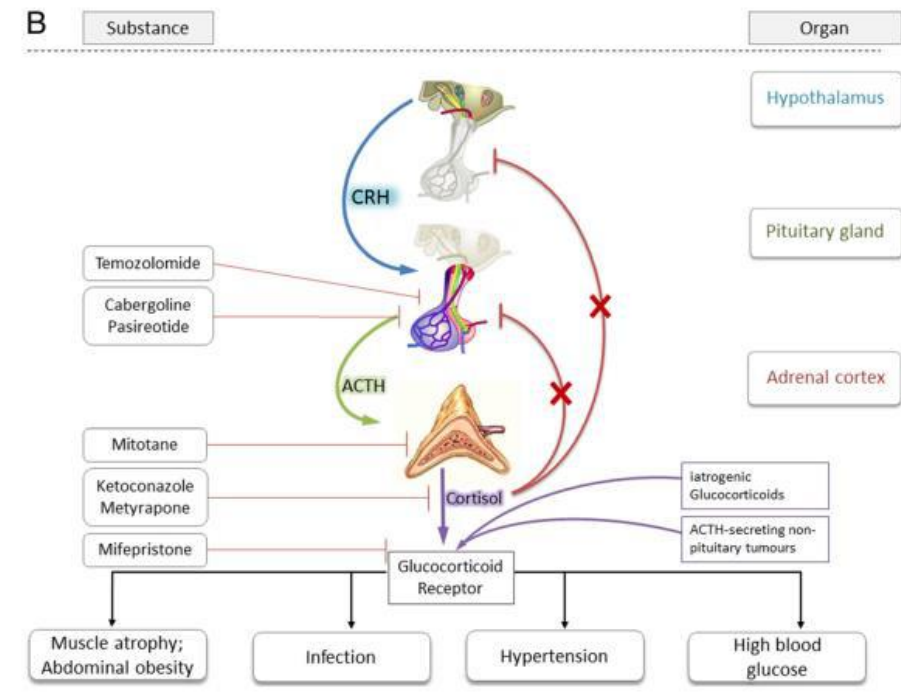
Palabras clave: Síndrome de Cushing; Glucocorticoides; Hidrocortisona.

1. Introdução

A produção fisiológica de hormônios corticotróficos é equilibrada por fatores hipotalâmicos estimulatórios e pelo feedback negativo dos glicocorticoides das glândulas suprarrenais. O hipotálamo libera hormônio liberador de corticotrofina (CRH), estimulando a hipófise a sintetizar hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que por sua vez, irá estimular a adrenal na produção e liberação de cortisol, formando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Pessoas saudáveis respondem ao aumento de glicocorticoides, com feedback negativo, inibindo a liberação de ACTH e a consequente atuação da adrenal. Dessa forma, conforme apresentado na Figura 1 – A, esse hormônio não atinge níveis excessivos e de risco para o organismo (Damasceno et al., 2019).

Figura 1 - Revisão sistemática do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) sendo A o correto funcionamento da glândula e B apresentando a interrupção do eixo HHA.





Fonte: Eckstein et al. (2014).

O hipotálamo se trata de uma região do diencéfalo que é estimulada por agentes externos como luz solar, hipoglicemia, estresse físico ou emocional, que o leva a produzir CRH, a hipófise, ACTH, e a adrenal, produzindo cortisol. Nesse sentido, fatores externos também influenciam na produção e regulação hormonal.

Há um padrão de secreção pulsátil de cortisol e ACTH, dependente do ciclo circadiano. O pico de secreção é por volta de 9h da manhã, estando reduzida durante a noite.

Devido ao *feedback* negativo, citado anteriormente no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o cortisol, em altas concentrações, é um inibidor do ACTH. Portanto, essa inibição ocorre principalmente no período da manhã.

O Quadro 1 apresenta funções essenciais do cortisol no metabolismo.

Quadro 1 - Funções essenciais do cortisol no metabolismo.

Estimular a produção de glicose, a partir de aminoácidos, pelas células hepáticas, processo nomeado gliconeogênese.
Promover uma resistência à insulina periférica.
Estimular o catabolismo proteico, causando a degradação de proteínas nos ossos, músculo esquelético e tecido celular subcutâneo visando a produção de glicose.
Participar do metabolismo lipídico causando lipólise nos tecidos periféricos, e o contrário acontece na região central do corpo, onde há lipogênese, ou seja, formação de tecido adiposo, podendo ocasionar obesidade central.
Afetar o metabolismo do cálcio, reduzindo a calcemia através da diminuição da absorção intestinal de cálcio e aumentando a excreção renal do mesmo (apenas em condições de alta concentração de cortisol). Na tentativa de normalizar as concentrações de cálcio no sangue, as paratireoides, produzem o paratormônio (PTH), que leva a desmineralização óssea, podendo levar a quadros de osteoporose.
Aumentar a atividade adrenérgica no sistema cardiovascular.
Aumentar a retenção de sódio e água, aumentando o risco de hipertensão.
Possuir efeito aterogênico e trombogênico, aumentando o risco cardiovascular.
Reduzir o muco gástrico no sistema digestório e aumenta a secreção de HCl (ácido clorídrico) podendo ocasionar úlceras.
Reduzir os leucócitos provocando uma imunodepressão.

Fonte: Adaptado de Molina (2021).

Diante dessa atuação do cortisol no organismo, é possível compreender a fisiopatologia e o potencial de gravidade dos sintomas descritos na síndrome de Cushing.

Porém, o ACTH não estimula a adrenal apenas para produção de cortisol. O ACTH, ao ser transportado por capilares, estimulará a zona reticulada das suprarrenais na produção DHEA (Deidroepiandrosterona) – fonte importante de androgênio da mulher, responsável pela libido e disposição dos pelos - e Androstenediona. Além disso, o ACTH atua, mesmo que em menor proporção, na formação de aldosterona - envolvida no controle de potássio.

A síndrome de Cushing (SC), descrita pela primeira vez em 1932 por Harvey Cushing, é definida como uma manifestação sistêmica da interrupção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que resulta em uma exposição crônica e excessiva de cortisol – hipercortisolismo conforme apresentado na figura 1 – B (Damasceno et al., 2019; Velasco, Crespo, Peres, Lemos e Teixeira, 2021).

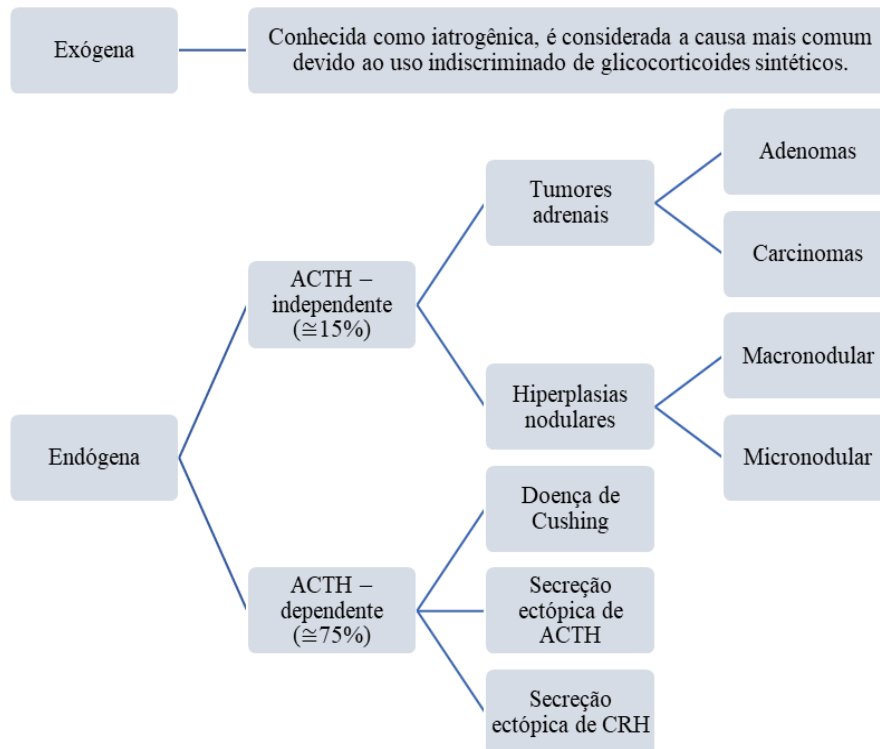
Esta síndrome descreve as consequências clínicas desencadeadas pelo excesso de cortisol no sangue durante longos períodos de tempo, independentemente da sua origem (Eckstein et al., 2014, Nasser et al., 2021). Portanto, o paciente também pode ter SC devido ao uso de glicocorticoides – orais, tópicos e inalatórios.

O paciente pode apresentar sintomas variados, dependendo da duração e dos níveis plasmáticos de cortisol, o que pode tornar o diagnóstico demorado. Os sintomas mais prevalentes da SC são: ganho de peso; obesidade abdominal; plethora facial (vermelhidão); fâcies de lua cheia; diminuição da libido; anormalidades menstruais; pele fina; estrias (especialmente se vermelhas ou roxas e mais de 10 mm de largura); almofada adiposa dorso cervical/plenitude supra clavicular e miopatia proximal/fraqueza muscular (Eckstein et al., 2014; Machado et al., 2016; Damasceno et al., 2019).

De acordo com Damasceno et al. (2019) outros sintomas que podem se apresentar de forma gradativa e dificultar o diagnóstico são: suor excessivo, pelos no corpo, facilidade de obter hematomas, além de sintomas psiquiátricos como ansiedade, depressão e irritabilidade.

A SC está relacionada à exposição a elevadas concentrações de glicocorticoides e fisiopatologicamente é classificada em duas causas: ACTH-independentes e ACTH-dependentes, conforme Figura 2.

Figura 2 - Classificação da síndrome de Cushing segundo a etiologia.



Fonte: Adaptado de Velasco et al. (2021); Tavares et al. (2021).

Estudo feito por Maya et al. (2020) conclui que pacientes expostos a glicocorticoides exógenos desconhecidos ou prescritos desenvolveram SC e salienta a importância de distinguir prontamente da forma endógena visando evitar testes diagnósticos e tratamentos equivocados.

A partir da origem (causa) é possível dividir SC em 2 grupos, sendo a hipersecreção da adrenal: dependente do ACTH ou independente de ACTH.

Os dependentes ocorrem pela hipersecreção do ACTH na hipófise, resultando na Doença de Cushing; já os independentes são causados pela secreção anômala de ACTH por tumores não-hipofisários ou hiperplasias (Tavares et al., 2021, Carvalho et al., 2021).

Já a doença de Cushing, é uma condição clínica rara com incidência de aproximadamente 2-3 casos por 1.000.000 habitantes/ano, uma prevalência estimada de 40 casos por 1.000.000 habitantes predominantemente no sexo feminino, (proporção de 1:5 de homens vs. mulheres); entre a segunda e terceira décadas de vida (Eckstein et al., 2014; Machado et al., 2016, Gámez, Alonso, González, Cedeño, Tristá, 2021).

Esta doença neuroendocrinológica ocorre em torno de 75% dos casos devido ao Adenoma Hipofisário Secretor de ACTH, um tumor benigno localizado na hipófise, com diâmetro inferior a 10 mm (microadenomas). Na DC tem-se, pois, uma forma de hipercortisolismo secundário, por causa da secreção indevida de ACTH, mais frequentemente causada por adenomas da glândula pituitária (Eckstein et al., 2014).

Independente da causa, para o diagnóstico da DC, é importante analisar exames laboratoriais e de imagem. De acordo com Eckstein et al. (2014), como exames laboratoriais, devem ser solicitados: hemograma completo, incluindo eletrólitos séricos, glicemia, cortisol (UFC) de amostragem de urina de 24 horas e perfil circadiano de cortisol plasmático, ACTH

plasmático, deidroepiandrosterona, a própria testosterona e o perfil de esteroides na urina, teste de Dexametasona em Dose Baixa, teste de Dexametasona em Dose Alta. Quanto ao exame de imagem deve-se solicitar a Ressonância Magnética (RM).

De acordo com Damasceno et al. (2019) e Canda, Oliveira, Parente, Luiz & Sanzana (2020), as alterações esperadas durante o diagnóstico da DC, são:

- Cortisol livre urinário (UFC) de 24 horas (repetido pelo menos duas vezes): valores acima de 220 a 330 nmol/24 h.
- Resposta do cortisol ao teste de supressão de 1 mg de dexametasona durante a noite: o valor de cortisol menor que 50 nmol/L (< 2 µg/dL) exclui Cushing.
- Cortisol salivar à noite: um valor de cortisol maior que 2 ng/mL (5,5 nmol/L).

Diante da dificuldade em obter um diagnóstico final preciso, recomenda-se o diagnóstico diferencial considerando os sinais e sintomas apresentados pelo paciente durante o exame clínico. Desse modo, para distinção entre as classes ACTH-dependente e ACTH-independente deve-se dosar o ACTH. Para que a SC seja classificada como independente, o resultado deve indicar ACTH suprimido. Por meio de uma TC de adrenais é possível identificar se é adenoma ou carcinoma ou ainda se é hiperplasia macronodular. Ao contrário, caso o nível de ACTH esteja alto trata-se de ACTH-dependente. Visando identificar provável tumor produtor de ACTH e confirmar a DC torna-se necessário uma RM de hipófise ou ainda cateterismo bilateral de seios petrosos com estímulo do CRH. Após o diagnóstico diferencial, há também a possibilidade de exames complementares específicos (Castro & Moreira, 2002).

No caso de tumores que produzem ACTH o tratamento de primeira linha é a cirurgia transesfenoidal (TSS) do adenoma hipofisário. Ela é realizada pelo neurocirurgião em conjunto com o otorrinolaringologista (Eckstein et al., 2014; Velasco et al., 2021). “As taxas relatadas de remissão inicial após a intervenção cirúrgica variam de 69% a 98%. Semelhantemente, as taxas de recorrência variam entre 7% e 66% (Damasceno et al., 2019, p. 79).

Em pacientes não passíveis de cirurgia, a radioterapia continua sendo uma opção (Eckstein et al., 2014). A irradiação de tumores hipofisários pode ser realizada pela radioterapia convencional ou pela radioterapia estereotáxicos (Damasceno et al., 2019).

De acordo com Velasco et al. (2021, p. 77) outro tratamento pode ser feito “especificamente com bromocriptina, agonista dopaminérgico e valproato de sódio, anticonvulsivante e estabilizador de humor.”. Damasceno et al. (2019, p. 79) relatam que a

farmacoterapia pode ser utilizada em pacientes pós-operatórios ou enquanto aguarda a cirurgia por alguma incapacidade de identificar o local da lesão. Algumas outras drogas com ações hipofisárias são usadas para inibir a produção de ACTH, como antagonistas da serotonina e agonistas da dopamina. No entanto, esses medicamentos só podem ser utilizados por períodos de tempo limitados e cada um deles traz uma série de efeitos colaterais que devem ser levados em consideração.

Entre os medicamentos disponíveis que bloqueiam a produção de hormônios pelas glândulas suprarrenais, tem-se: cetoconazol, metirapona, mitotano, trilostano e aminoglutetimida (Lieberman, 2003).

A DC pode se apresentar com sintomas fulminantes, o que a torna uma emergência médica com alta mortalidade. Portanto, deve ser identificado precocemente e tratado para melhorar o prognóstico dos pacientes e evitar comorbidades.

A doença está associada ao aumento da mortalidade e a complicações variadas devido à adiposidade visceral, resistência à insulina, hipertensão e hipercoagulabilidade, levando a riscos como doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular, diabetes mellitus (secundária ao hipercortisolismo), osteoporose e infecções (devido ao estado de imunossupressão). Alguns destes riscos podem persistir mesmo após a remissão da doença (Maurice et al., 2018).

Assim, o objetivo deste trabalho é descrever um caso de Adenoma de Hipófise Corticotrófico, uma patologia rara, para entender a síndrome que ele resulta e alertar sobre o desafio clínico.

2. Metodologia

Este estudo trata-se de um relato do caso de uma paciente diagnosticada com Adenoma de Hipófise Corticotrófico, elaborado por meio da coleta de informações em prontuário, seguida da análise dos dados e da determinação de soluções para o problema investigado. Um relato de caso é um método de investigação que permite observar, entender, analisar e descrever um cenário real, visando favorecer a tomada de decisão (Pereira et al., 2018).

Portanto, após a escolha e a autorização da paciente, por meio da assinatura do Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (TCLE), foram coletados os dados relativos à identificação, à queixa principal que motivou a procura pelo atendimento médico, os históricos pessoal e familiar e os exames clínicos, laboratoriais e de imagem. Em seguida foram realizadas leituras sobre a patologia, as quais forneceram subsídios para a redação do presente estudo.

Este estudo foi cadastrado na Plataforma Brasil, submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, de Araguari/MG, conforme Resolução n.466/2012 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e autorizado (CAAE nº 58526422.4.0000.8041; Parecer 5.423.185 de 23 de maio de 2022).

3. Descrição do Caso

Paciente do sexo feminino, 21 anos, leucoderma, solteira, procedente e residente no interior de Minas Gerais procura atendimento ambulatorial de endocrinologia em outubro de 2018 devido ao quadro de obesidade central de difícil controle.

A paciente relatou ganho de peso, aproximadamente 20 quilos em 2 anos, associado ao aparecimento de estrias na região abdominal, amenorreia e fraqueza muscular. Alegou realizar atividade física regularmente, associada a alimentação adequada, porém, não conseguia perder peso. Neste período, procurou vários profissionais para investigação etiológica do quadro, porém sem sucesso.

Ao exame físico, a paciente se encontrava em bom estado geral, fácies de lua cheia, orientada, normocorada e hidratada. Exames respiratório e cardíaco sem alterações. Abdome globoso, com presença de estrias violáceas, flácido, depressível, indolor à palpação superficial e profunda, ruídos hidroaéreos presentes, sem massas palpáveis, sem sinais semiológicos para ascite. Tecido adiposo aumentado na região central e hipotônico em MMII e MMSS. Extremidades aquecidas, ausência de edemas em membros inferiores.

Após aproximadamente 30 meses realizando consultas com diferentes especialistas, a paciente realizou exames complementares. Os exames laboratoriais realizados no interior de Minas Gerais, em julho de 2018, apresentaram os resultados a seguir.

Exames com valores dentro da normalidade: Hemoglobina 14,2 g/dL (valores de referência de 12,5 a 15,5); Hematócrito 43,7% (valores de referência de 39,0 a 46,0); Plaquetas 301.000/mm³ (valores de referência de 150.000 a 400.000); Triglicérides 165 (valores de referência menor que 150); HDL 51 (valores de referência maior que 40) ; VLDL 33 (valores de referência menor que 30); LDL 176 (valores de referência: baixo risco <130; risco intermediário <100; alto risco <70 e muito alto risco <50); Colesterol não-HDL 209; Cortisol Sérico 18,2 mcg/dL (valores de referência de 6,7 a 22,6); Cortisol após supressão com 1mg de Dexametasona 4,3 mcg/dL (Valor de referência menor que 1,8 mcg/dL); Cortisol Livre Urinário 736,2 MCG/24 horas - volume urinário = 1.720 mL (valores de referência de 21 a 111) e Cortisol Salivar – 23 horas 11,1 nmol/L (valores de referência < 7,6). A Figura 3 contém os resultados dos exames que se apresentaram alterados.

Figura 3 - Exames cujos resultados apresentaram valores alterados.

COLESTEROL TOTAL E FRAÇÕES			
Material	: Soro		
Método	: Colorimétrico Automatizado		
Equipamento:	FLEXOR EL 200		
Colesterol...:	260		
Triglicerídeos:	165		
HDL.....:	51		
VLDL.....:	33		
LDL.....:	176		
Colesterol não HDL:	209		
VR: Novos valores de referencia e alvo terapeutico do perfil lipidico, conforme "Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da SBC-Agosto 2017" para adultos com mais de 20 anos.			
+-----+-----+-----+-----+			
Lipídes	Com Jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	
+-----+-----+-----+-----+			
Colesterol Total	< 190	< 190	Desejavel
HDL-c	> 40	> 40	Desejavel
VLDL	< 30	< 35	Desejavel
Triglicerídes	< 150	< 175	Desejavel
+-----+-----+-----+-----+			
+-----+-----+-----+-----+			
Risco Estimado pelo	Com Jejum	Sem jejum	
médico.	Meta LDL-c (mg/dL)	Meta LDL-c (mg/dL)	
+-----+-----+-----+-----+			
Baixo Risco	< 130	< 130	
Risco Intermediario	< 100	< 100	
Alto Risco	< 70	< 70	
Muito Alto Risco	< 50	< 50	
+-----+-----+-----+-----+			

HEMOGRAMA COMPLETO

Material: Sangue Total
Método: Automatizado
Equipamento: XN-1000 Sysmex - Roche

ERITROGRAMA			Valores de referência:
Eritrócitos	: 4,63	milhões/mm ³	3,9 - 5,3
Hemoglobina	: 14,2	g/dL	12,5 - 15,5
Hematócrito	: 43,7	%	39,0 - 46,0
Eritroblastos	: 0,0	%	0,0 - 2,0
VCM	: 94,4	fL	82,0 - 96,0
HCM	: 30,7	pg	27,0 - 32,0
CHCM	: 32,5	%	32,0 - 36,0
RDW	: 13,9	%	11,5 - 15,0

SÉRIE ERITROCÍTICA : HEMACIAS DE MORFOLOGIA NORMAL

LEUCOGRAMA

Leucócitos	: 14.120	/mm ³	4.000 - 9.000 /mm ³
Basófilos	: 0,0	%	0 - 200
Eosinófilos	: 2,0	%	0 - 400
Mielócitos	: 0,0	%	0 - 0
Metamielócitos	: 0,0	%	0 - 0
Bastonetes	: 2,0	%	0 - 270
Segmentados	: 72,0	%	1.032 - 6.000
Linfócitos Típicos	: 21,0	%	800 - 4.000
Monócitos	: 3,0	%	25 - 700

SÉRIE BRANCA : GRANULAÇÃO FINA NOS NEUTRÓFILOS
LINFOCITOS TÍPICOS

PLAQUETAS	: 301.000	/mm ³	150.000 - 400.000/mm ³
PDW	: 10,50	/mm ³	8,0 - 14,0
MPV	: 9,30	/mm ³	6,5 - 9,5

SÉRIE PLAQUETÁRIA : PLAQUETAS NORMAIS NA LAMINA

CORTISOL SALIVAR - 23 HORAS

Valores Referenciais

Resultado : 11,1 nmol/L NOITE (23:30-00:30h): INFERIOR A 7,6 nmol/L

Método : ELETROQUIMIOLUMINESCENCIA

Material : Saliva

HORARIO DA COLETA 23 HORAS

CORTISOL LIVRE

Valores Referenciais

Resultado : 736,2 MCG/24 HORAS 21 a 111 MCG/24 HORAS

Método : QUIMIOLUMINESCENCIA

Material : Urina 24 horas

VOLUME URINARIO 1.720 ML

CORTISOL APÓS SUPRESSÃO COM DEXAMETASONA

Valores Referenciais

Resultado : **4,3** mcg/dL

Método : QUIMIOLUMINESCENCIA

Material : Sangue

NOTA: - O uso de medicamentos contendo estrogênio ou similares pode interferir na dosagem laboratorial do cortisol, determinando aumento das suas concentrações séricas.

- Para esse ensaio não dispomos de intervalo de referência, ficando a critério clínico a interpretação.

DOSAGEM 1 MG

ACTH

Material: Plasma com EDTA

Método : Eletroquimioluminescência

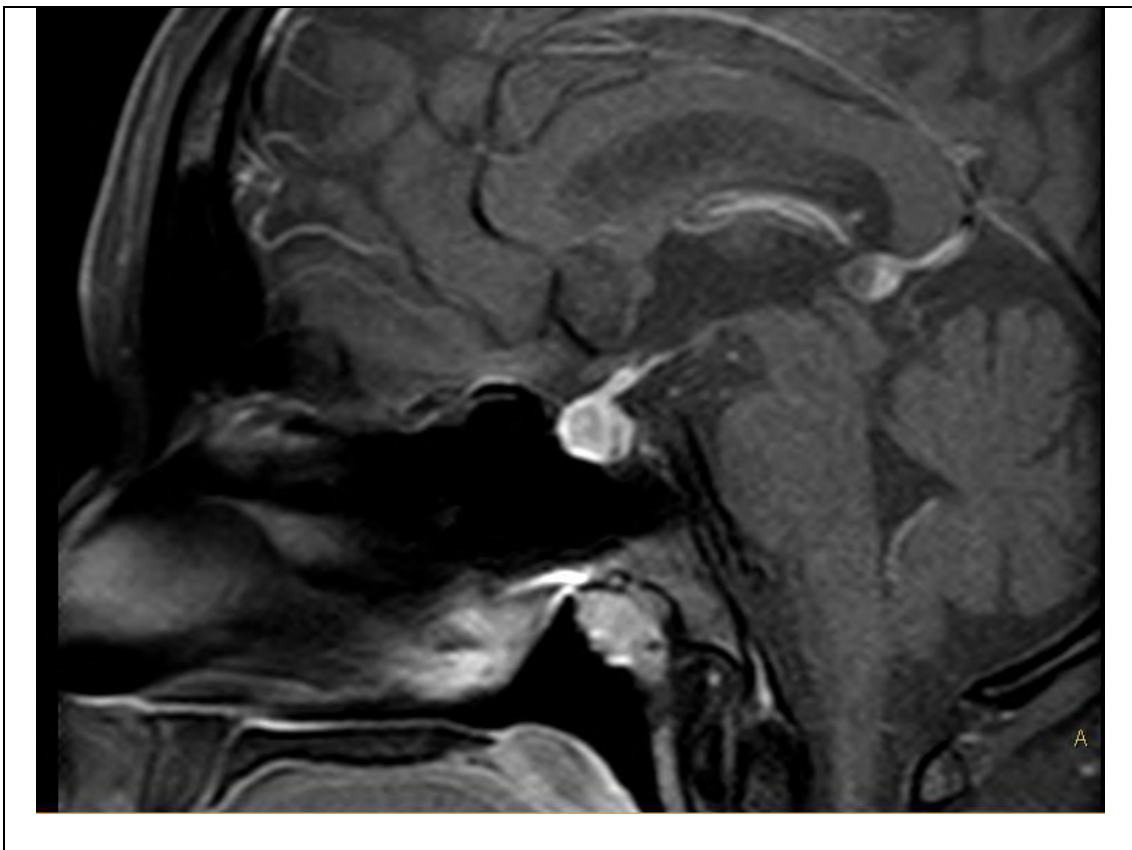
Resultado: **71,3** pg/mL

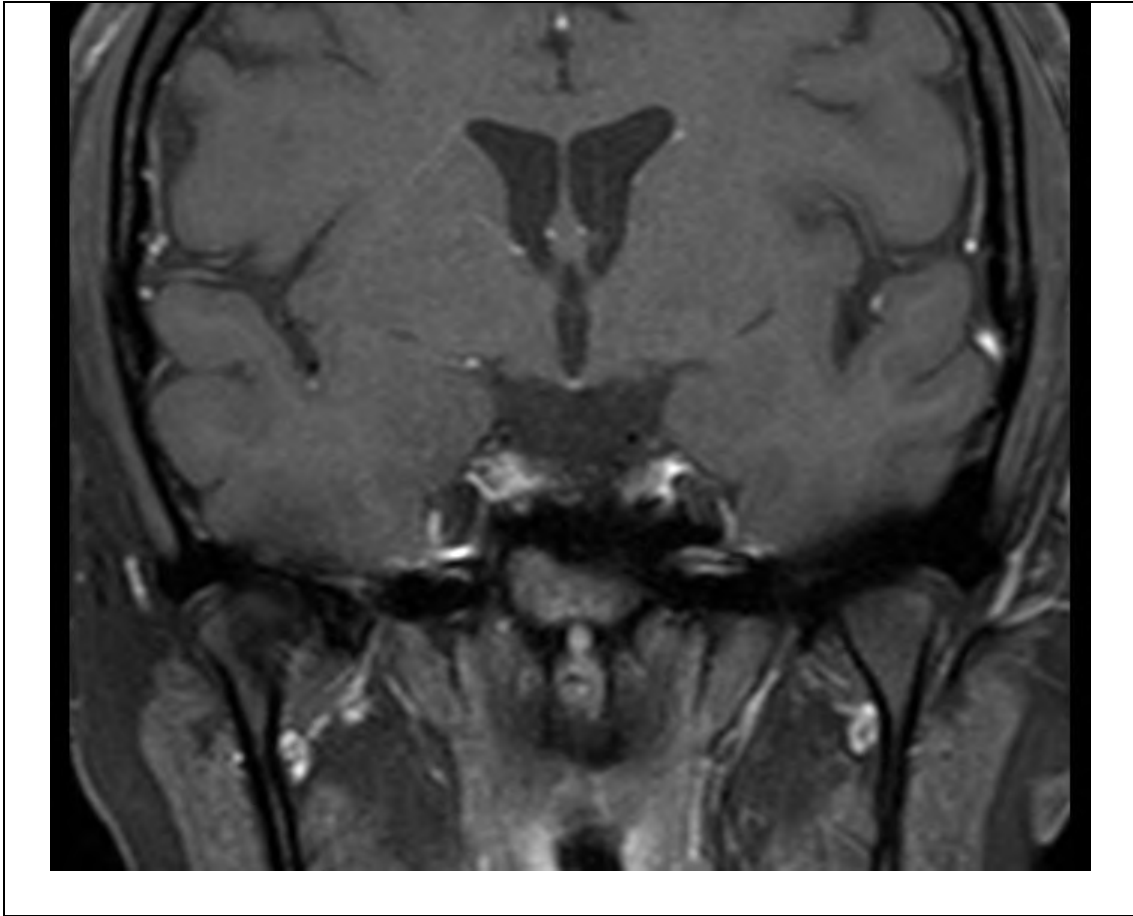
Valores de Referência: 7,2 A 63,3 pg/mL

Fonte: Laboratório Central (2018).

Pela Ressonância Magnética da hipófise foi encontrado um nódulo adenohipofisário medindo cerca de 7 x 6 mm, no aspecto lateral esquerdo, sugestivo de microadenoma secretor de ACTH visto na Figura 4.

Figura 4 - Resultado da ressonância magnética da hipófise





Fonte: Laboratório Sabin (2018).

A paciente foi encaminhada para realização de Hipofisectomia Transfenoidal Endoscópica para retirada do adenoma. Logo após o procedimento, o material foi enviado para o anatomopatológico para avaliação macro e microscópica. A cirurgia durou 6 horas e 49 minutos, em seguida a paciente ficou dois dias na UTI em observação, foi transferida para o quarto onde ficou mais 2 dias, até receber alta por melhora. Permaneceu com tampão intranasal por 10 dias para cicatrização da abertura feita na base do crânio.

Os exames laboratoriais realizados 10 dias após o procedimento no Laboratório do Hospital de Câncer de Barretos (2019) indicaram: Cortisol 2,26 ug/dL e ACTH 5 pg/m, conforme figura 5. Quando comparados aos resultados obtidos no pré-operatório observa-se que houve melhora significativa.

Figura 5 - Exames realizados após o procedimento cirúrgico.

CORTISOL: 2,26 ug/dL		COBAS 6000 / E 601
		ENTRE 7 E 9 Horas : 5,4-25,0 ug/dL
		ENTRE 16-20 Horas : 2,4-13,6 ug/dL
		VITROS 5600
		ANTES DAS 10 HORAS : 4,46 - 22,7 ug/dL
		APÓS AS 17 HORAS : 1,7 - 14,1 ug/dL
<u>ACTH</u>		
Amostra :	PLASMA COM EDTA	Data Liberação: 31/07/2019 11:25:52
Metodologia :	ELETROQUIMIOLUMINESCÊNCIA	Nr: 28543382
<u>RESULTADO:</u>		<u>REFERÊNCIA:</u>
EXAME EXTERNO - TRANSCRIÇÃO DE LAUDO.		ATÉ 46 pg/mL
EXAME REALIZADO NO LABORATÓRIO DE APOIO HERMES PARDINI.		
ACTH: 5 pg/mL		
OBS.: O RESULTADO CORRESPONDE A SENSIBILIDADE ANALÍTICA (LIMITE INFERIOR) DO ENSAIO.		

Fonte: Laboratório do Hospital de Câncer de Barretos (2019).

Outros exames foram feitos apenas após o procedimento cirúrgico e todos forneceram resultados normais. São eles: FSH 6,72 mil/mL; Prolactina 13,9 ng/mL; T4 Livre 1,22 ng/dL; T3 Livre 3,70 pg/mL; LH 3,96 mil/mL; TSH 0,77 mil/L; Ureia 13 mg/dL e Sódio 146 mmol/L.

No resultado do exame anatomopatológico da peça, os achados morfológicos associados ao perfil imunohistoquímico (I19-005358) favoreceram Adenoma de Hipófise Corticotrófico, conforme figuras 6 e 7.

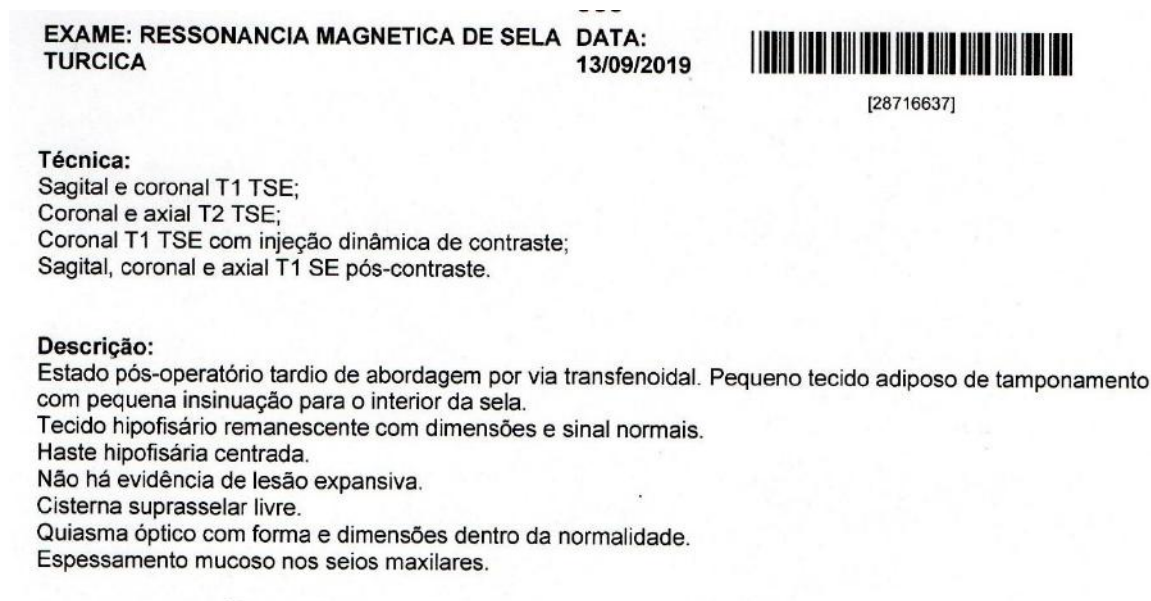
Figura 6 - Resultados dos exames anatomopatológico e imunohistoquímico da peça.

Exame Anatomopatológico - Peça	
Exame Macroscópico	
"Tumor hipófise" Material recebido fixado em formalina, descrito a seguir: Recebidos múltiplos fragmentos irregulares de tecido medindo em conjunto 1,3 x 0,8 x 0,2 cm, de coloração pardacenta e consistência fibroelástica. Todo o material é submetido a exame histológico.	
A-1 - Tumor hipófise - mf.	
Diagnóstico	
A "Tumor hipófise"	
Os achados morfológicos associados ao perfil imunohistoquímico (I19-005358) favorecem ADENOMA DE HIPÓFISE CORTICOTRÓFICO.	
Laudo emitido em: 22/07/2019	
Exame Imunohistoquímico	
MÉTODO: Imuno-Histoquímica Indireta por automação – Anticorpo Secundário Anti-IgG e IgM acoplado ao polímero HRP (Horse Radish Peroxidase) – Específico para anticorpos primários produzidos em coelho e camundongo. Nota: Sistema de Detecção Livre de Biotina. / Nota: Reações acompanhadas com controles positivos externos.	
Material: E.19-022083	
Foram realizados os seguintes marcadores:	
"Tumor hipófise" A-1 Tumor hipófise - mf	
ACTH: Positivo	
FSH: Negativo	
GH: Negativo	
LH: Negativo	
PROLACTINA: Negativo	
TSH: Negativo	
Reticulina (Coloração Especial): fragmentada	
Conclusão	
A "Tumor hipófise"	
Os achados morfológicos associados ao perfil imunohistoquímico favorecem ADENOMA DE HIPÓFISE CORTICOTRÓFICO.	
Laudo emitido em: 30/07/2019	

Fonte: Laboratório do Hospital de Câncer de Barretos (2019).

A Ressonância Magnética de Sela Túrcica (técnica sagital e coronal, coronal e axial, coronal com injeção dinâmica de contraste e sagital, coronal e axial pós contraste) mostrou: (i) estado pós-operatório tardio de abordagem via transfenoidal; (ii) pequeno tecido adiposo de tamponamento com pequena insinuação para o interior da sela; (iii) tecido hipofisário remanescente com dimensões e sinal normais; (iv) haste hipofisária centrada; (v) sem evidências de lesão expansiva; (vi) cisterna supraselar livre; (vii) quiasma óptico com forma e dimensões dentro da normalidade e (viii) espessamento mucoso nos seios maxilares, conforme figura 7.

Figura 7 - Resultado do exame de ressonância magnética de sela após 2 meses do procedimento cirúrgico.



Fonte: Laboratório do Hospital de Câncer de Barretos (2019).

4. Discussão

No caso em estudo verifica-se que os dados da paciente coincidem com a epidemiologia da doença conforme descrito por Machado et al. (2016), uma vez que se trata de uma paciente do sexo feminino com 21 anos de idade.

Segundo Mathai e Anolik (2021), as manifestações da SC incluem hipertensão arterial, diabetes, fadiga, pele frágil, estrias rosadas ou roxas, obesidade centrípeta, deposição de gordura em região posterior do pescoço ('buffalo hump') e membros superiores e inferiores finos, sendo o quadro clínico compatível com as manifestações apresentadas pela paciente do caso.

Além disso, existem comorbidades comuns na prática clínica, como hipertensão, diabetes mellitus, nefrolitíase, osteopenia ou osteoporose, hipocalcemia e infecções fúngicas incomuns. No entanto, todos esses sinais, sintomas e morbidades são inespecíficos, pois podem estar presentes na síndrome metabólica, diabetes mellitus grave, síndrome dos ovários policísticos, obesidade grau III, depressão e alcoolismo crônico. Assim, é importante procurar sinais mais específicos da SC, como pletora facial, fraqueza muscular proximal, estrias cutâneas grandes (> 1 cm) e avermelhadas/violáceas e equimoses espontâneas em pacientes com ganho de peso (Tabela 1).

Tabela 1 - Recomendações para o rastreamento/triagem da SC.

Presença de recursos múltiplos e progressivos, especialmente aqueles mais específicos para Cushing (fácil hematoma, pletora facial, miopatia/fraqueza proximal, estrias (especialmente se forem vermelhas ou roxas e com mais de 1 cm de largura)

Características incomuns para a idade (osteoporose vertebral, hipertensão arterial)

Pacientes pediátricos com diminuição da velocidade de crescimento/baixa estatura e ganho de peso

Incidentaloma adrenal

Não se recomenda o rastreamento generalizado da síndrome de Cushing em outras situações clínicas (por exemplo, obesidade, diabetes mellitus, hirsutismo (sem a presença de características mais específicas de hipercortisolismo)

Fonte: Machado (2016).

De acordo com Rubinstein et al. (2020) o tempo para o diagnóstico difere para subtipos de SC, mas não para sexo e idade. O tempo médio de diagnóstico para pacientes com SC desde a consulta inicial até o final da investigação foi de 34 meses (CS ectópico: 14 meses; SC adrenal: 30 meses; e SC pituitária: 38 meses; $P < 0,001$). Não houve diferença para sexo, idade (<18 e ≥ 18 anos) e ano de diagnóstico (antes e depois de 2000). Neste caso, o tempo de diagnóstico da paciente foi de 34 meses.

Após a exclusão de hipercortisolismo por ingesta de glicocorticoides exógenos, devem ser realizados testes diagnósticos iniciais para hipercortisolismo de alta sensibilidade (Nieman, 2020). Laboratorialmente, a paciente foi diagnosticada com hipercortisolismo com a alteração dos exames de Cortisol Livre Urinário de 24 horas, Cortisol Salivar às 23 horas, Cortisol após Supressão com 1 mg de Dexametasona e ACTH conforme recomendado por Nieman (2020).

Para diagnóstico topográfico, a paciente foi submetida a Ressonância Magnética de Hipófise, o qual evidenciou lesão em adenohipófise. A Ressonância Magnética é o exame de imagem indicado nos casos de suspeita de tumores na região selar do crânio (Dinza Cabrejas, López, Porrata & Gómez., 2017). No caso da paciente observou-se adenohipófise com dimensões normais para a faixa etária e sexo (altura de 8 mm), porém assimétrica e com leve abaulamento pela presença de formação nodular circunscrita que apresenta menor grau de realce que o restante do parênquima durante o estudo dinâmico, de localização lateral esquerda, medindo cerca de 7 x 6 mm, sugerindo microadenoma. Foi encontrado ainda haste hipofisária levemente deslocada para a direita, com espessura e realce normais. Quiasma óptico, Neurohipófise, haste hipofisária e estruturas vasculares peri-selares sem alterações.

De acordo com Castañeda et al. (2018, p. 99)

no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing, obtêm-se sensibilidade e especificidade mais elevadas com as determinações do cortisol às 2300 ou 2400h comparadas às obtidas às 0900 ou 1700h, pois a maioria dos indivíduos com esta doença perdem o ritmo circadiano do cortisol, enquanto outros pacientes mantém o ritmo, porém com valores de cortisol elevados. Medidas isoladas de cortisol e ACTH, devido à meia-vida curta deste último (ACTH: 4 a 8 min; cortisol: 80 min) e devido à presença do ritmo ultradiano (pulsátil) de ambos, inclusive na síndrome de Cushing, não são de valor diagnóstico para o hipercortisolismo. Portanto, para a avaliação dos níveis basais de ACTH e cortisol são requeridas, no mínimo, 2 amostras de sangue com intervalo de 15 minutos.

A paciente do caso apresentou cortisol sérico de 18,2 mcg/dL e ACTH de 71,3 pg/mL, porém não houve comparação entre a dosagem do cortisol e do ACTH às 9 ou 17 horas. Já a dosagem do cortisol livre de 24 horas foi de 736,2 mcg, enquanto o cortisol salivar às 23 horas apresentou resultado de 11,1 nmol/L, sendo tais exames acima dos valores de referência.

A Hipofisectomia Transfenoidal Endoscópica foi o tratamento indicado para a paciente do caso. Tal abordagem cirúrgica tem sido a principal escolha para o tratamento de tumor adenohipofisário, obtendo redução dos níveis hormonais em 85% (Castañeda et al., 2018). Além da via Transfenoidal, a via Transcraniana também é utilizada, sendo as duas vias abordadas de forma sublabial, transeptal ou transnasal (Castañeda et al., 2018). A paciente em questão, realizou uma Hipofisectomia Transfenoidal Endoscópica com colocação de tampão nasal e logo após foi realizada reposição de prednisona durante 2 meses e desmame progressivo, para evitar possíveis complicações, como Insuficiência Adrenal. O tampão nasal foi retirado após 10 dias do procedimento.

É importante ressaltar que, como mencionado por Machado (2016), pacientes com SC têm uma mortalidade maior do que a população em geral (9-21), principalmente devido ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (doença isquêmica do coração e doença cerebrovascular), diabetes mellitus (secundária ao hipercortisolismo) e infecções (devido ao estado de imunossupressão).

5. Considerações finais

Buscou-se elucidar a compreensão da doença e de sua fisiopatologia a fim de se determinar a investigação e verificou-se que a DC é uma condição de sintomas variados e inespecíficos como ganho de peso, fraqueza muscular e distúrbios psicológicos, ou seja, apresenta manifestações clínicas e laboratoriais que são frequentes em doenças comuns, o que torna seu diagnóstico um desafio clínico.

Assinala-se que esta doença, apesar de rara, está associada ao aumento da mortalidade em decorrência do atraso no tratamento e a complicações variadas como risco de doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular, diabetes mellitus, osteoporose e infecções. Portanto, seu diagnóstico precoce é fundamental inclusive devido a qualidade de vida do paciente depender do controle dos sintomas.

Recomenda-se o acompanhamento dos pacientes com DC em centros com equipes multidisciplinares capacitadas (endocrinologistas, neurocirurgiões, neurologistas, radiologistas, raios intervencionistas, fonoaudiólogos e oftalmologista) para estabelecer o diagnóstico, indicar o melhor tratamento e acompanhamento.

Além disso, torna-se importante a realização e publicação de outros estudos sobre a DC e suas formas de manifestação para aumentar a possibilidade de estudo e aprendizado continuado do profissional.

Referências

- Canda, C. M. N. Oliveira, R. M., Parente, T. M. C. M., Luiz, W., & Sanzana, L. R. Z. (2020). Acth pituitary macro adenoma evolving of secretor with cushing's disea se: case report. *Revista de Patologia do Tocantins*, Palmas, 7(3), 63-8. <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/6536/17631>.
- Carvalho, L. A. N. de, Cruz, M. D. M., Santos, J. P. L. C. dos, Barbosa, I. R., Oliveira, P. H. F de, Carvalho, N. O. de ...& Franco, F. S.(2021). Síndrome de cushing e hipercortisolismo associado: uma revisão literária. *Brazilian Journal of Development*, 7(6), p. 61473-61484.
- Castañeda, J., Mora, H., Torres, L., Criollo, J., Sola, J., & Cedeño, W. (2018). Evolución de pacientes con adenoma hipofisario después de resección quirúrgica vía transfenoidal en Hospital Teodoro Maldonado. *Revista científica INSPILIP*, Guayaquil, Ecuador, 2(1), 1-14.
- Castro, M., & Moreira, A. C. (2002). Diagnóstico laboratorial da síndrome de Cushing. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia e Metabolismo*, São Paulo, 46(1), 1-9.
- Damasceno, S. A. N., Freitas, E. P de P., Silva, J. de M., Pereira, T. M. A., Orsini, M., & Bastos, V. H. do V. (2019). Doença de Cushing: Revisão Integrativa, *Revista de Saúde*, Vassouras, 10(2), 76-81. <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:kxzxPQAitlQJ:editora.universidadedeavassouras.edu.br/index.php/RS/article/view/2022/1242+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>.
- Dinza Cabrejas, E. L., López, J. A. M., Porrata, L. M. P. & Gómez, O. G. (2017). Resonancia magnética en pacientes con tumoresmmás frecuentes en la región selar. *MEDISAN*, Santiago de Cuba, 21(6), 725-730. <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n6/san13216.pdf>.
- Eckstein, N., Haas, B., Hass, M. D. S., & Pfeifer, V. (2014). Systemic therapy of Cushing's syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, [S. 1.], 9(122), 1-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4237936/pdf/s13023-014-0122-8.pdf>.
- Gámez, M. C., Alonso, E. D., González, M. M., Cedeño, A. A. & Tristán, S. E. T. (2021). Manifestaciones clínicas predictivas del diagnóstico del hipercortisolismo endógeno. *Revista Cubana de Endocrinología*, 32(1), e217.
- Liberman, B. (2003). Papel da Terapia Medicamentosa na Síndrome de Cushing. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, 47(4), 381-387.
- Machado, M. C., Fragoso, M. C. B. V., Moreira, A. C., Boguszewski, C. L., Vieira, L., Neto, Naves, L. A. ... & Ribeiro-Oliveira Júnior, A. (2016). Recommendations of the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil, *Archives of Endocrinology and Metabolism*, São Paulo, 60(3), 267-286. <https://www.scielo.br/j/aem/a/bTHWQyQ4VJWmKBKq4Zz5q5b/?format=pdf&lang=en>
- Mathai, C., & Anolik, J. (2021). Cushing's Disease as a Result of Two ACTH-Secreting Pituitary Tumors. *AACE Clinical Case Reports*, [S. 1.], 7, 149-152.
- Maurice, F., Gaborit, B., Vincentelli, C., Abdesselam, I., Bernard, M., Graillon, T. ... & Dutour, A. (2018). Cushing Syndrome Is Associated With Subclinical LV Dysfunction and Increased Epicardial Adipose Tissue. *Journal of the American College of Cardiology*, [S. 1.], 72(18), 2276-2277.
- Maya, L. F. F., González-Clavijo, A. M., Álvarez-Lozano, M. A., Moreno-Soler, G. A., Rodríguez-Paz, S. & Tarquino-Rincón, D. (2020). Exogenous Cushing's syndrome with a difficult diagnosis. *Acta Med Colomb.*, 45(3), 1-3.
- Molina, P. E. (2021). *Fisiologia Endócrina*. Grupo A. <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786558040071/>.
- Nasser, V., Marchi, D. C. de, Oliveira, F. R. B. de, Machado, V., Póvoa, F. F., Bambig, M. T. N., & Póvoa, R. (2021). Doença de Cushing e hipertensão arterial: relato de caso. *Rev Bras Hipertens.*, 28(1), 48-53.

Nieman, L. K. (2020). *Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome*. 13 p. <https://www.uptodate.com/contents/establishing-the-diagnosis-of-cushings-syndrome..>

Pereira A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.

Rubinstein, G., Osswald, A., Hoster, E., Losa, M., Elenkova, A., Zacharieva, S. ... & Reincke, M. (2020). Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Washington, 105(3), e12-e23.

Tavares, F. R. S., Luz, E. R. da, Silva, C. E. G. da, Carvalho, J. M. L. de B., Sousa, A. P. de, & Ferreira, M. D. L. (2021). Efeitos deletérios do uso crônico de corticoides: uma abordagem do desenvolvimento da Síndrome de Cushing, *Research, Society and Development*, Vargem Grande Paulista – SP, 10(4), 1-13.

Velasco, L. de A., Crespo, L. R., Peres, D. T., Lemos Neto, M. de, & Teixeira, A. N. (2021). Síndrome de Cushing: uma revisão narrativa. *Revista Científica da FMC*, Campos dos Goytacazes - RJ, 16(1), 74-78.