

SÍNDROMA DE CUSHING ACTH-DEPENDENTE

Estudo retrospectivo de 43 casos

ISABEL PAIVA, CRISTINA RIBEIRO, LEONOR GOMES, CARLA BAPTISTA, FERNANDO GOMES, MANUEL RITO, OLINDA REBELO, DINA MARNOTO, CRISTINA MOURA, FÁTIMA LEITÃO, MANUELA CARVALHEIRO
Serviços de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, de Neurocirurgia, de Neuropatologia, de Neurorradiologia e de Patologia
Clínica. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO

Objectivo: Avaliar as características dos doentes com síndrome de Cushing ACTH-dependente, relativamente ao seu diagnóstico, terapêutica e evolução.

Material e métodos: Estudo retrospectivo dos processos clínicos de quarenta e três doentes seguidos entre 1974 e 2002.

Resultados: Verificou-se um aumento progressivo do número de doentes diagnosticados por ano, sendo 80% do sexo feminino. No total dos doentes a suspeita diagnóstica baseou-se sobretudo na obesidade facio-troncular, sendo o hirsutismo e a amenorreia importantes nas mulheres. Determinantes para diagnóstico foram a cortisolemia às 23h, o ritmo circadiano de ACTH e cortisol, e as provas de frenação com dexametasona; o cateterismo dos seios petrosos inferiores com doseamento de ACTH permitiu a identificação de secreção ectópica em três doentes. Em trinta e sete doentes confirmou-se um adenoma hipofisário. Os três casos diagnosticados antes de 1985 foram suprarrenalectomizados; dos restantes, obteve-se remissão após a primeira cirurgia transfenoidal em vinte e seis casos e após segunda abordagem em dois; verificaram-se três recidivas. Dos seis doentes com persistência (entretanto sob metirapona ou cetoconazol) três foram submetidos a radioterapia, dois a suprarrenalectomia, e um aguardava cirurgia. Em quatro casos o diagnóstico foi de carcinóide brônquico, sendo três curados cirurgicamente. Registou-se um caso de abandono após o diagnóstico, e um doente continuava em estudo.

Conclusões: Verificaram-se melhorias significativas na eficácia diagnóstica e terapêutica, com uma taxa de remissões pós adenomectomia hipofisária de cerca de 80%. A disponibilidade de meios de técnicos e farmacológicos mais eficazes e de uma equipa multidisciplinar dedicada, tem permitido remissões prolongadas na maioria dos doentes que assistimos.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing ACTH-dependente; Síndrome de Cushing ectópico; Cushing, sinais e sintomas; Cushing, terapêutica.

SUMMARY

ACTH - dependent Cushing's syndrome: a revision of 43 cases

Aim: To evaluate the characteristics and outcomes of the patients diagnosed as ACTH-dependent Cushing syndrome, registered in the department.

Material and methods: We reviewed the files of forty-three patients followed from 1974 to 2002.

Results: A progressive rise in the number of patients diagnosed was found, being 80% females. Clinical suspicion was based mostly on the typical fat distribution; hirsutism and amenorrhoea were important in women. The more reliable diagnostic tests were: 11

pm cortisol, day curve of ACTH and cortisol, and dexamethasone suppression tests. The ACTH response to CRH during inferior petrosal sinus sampling permitted the diagnosis of ectopic source. In thirty-seven patients a pituitary adenoma was diagnosed. The three patients diagnosed before 1985 went for bilateral adrenalectomy (Nelson's syndrome in two); the others were submitted to transsphenoidal pituitary adenomectomy, obtaining remission in twenty six at the first operation and in two others at the second. Three patients had a recidive. Of the six patients with persistent disease (all treated with metyrapone or ketoconazole), three were submitted to radiotherapy, two to bilateral adrenalectomy, and one was waiting for surgery. Four patients had a bronchial carcinoid, successfully removed in three. One patient was lost to follow-up and another was still being evaluated.

Conclusions: We found a positive evolution in the capacity to diagnose and treat these patients. Neurosurgical ability to achieve remission was 80% in the operated cases. More efficace technical methods and drugs, as well as a multidisciplinary and dedicated medical team, lead to long lasting remissions in most of the patients.

Key-words: ACTH-dependent Cushing's syndrome; Ectopic ACTH production; Cushing's signs and symptoms; Cushing's treatment; Cushing's pituitary adenomectomy.

INTRODUÇÃO

As situações de hipercortisolismo secundárias a adenomas hipofisários (doença de Cushing) são relativamente raras, com uma incidência que varia entre 0,7 e 2,4 casos por milhão de habitantes¹. Representam, no entanto, cerca de 2/3 dos casos de hipercortisolismo endógeno^{2,3}, sendo mais frequentes no sexo feminino (com uma proporção de oito para um) e em idades compreendidas entre os 20 e os 40 anos.

O diagnóstico atempado desta entidade permite frequentemente a sua remissão; o prolongamento do hipercortisolismo induz o estabelecimento de alterações irreversíveis, podendo levar à morte do doente⁴.

O quadro clínico, particularmente nas formas de início recente, pode ser fruste - sobretudo quando dominado pelas manifestações secundárias do hipercortisolismo, como a diabetes mellitus, a hipertensão arterial, as alterações psiquiátricas, as irregularidades menstruais com obesidade associada ou mesmo a osteoporose - levando a atrasos no diagnóstico, com agravamento da situação clínica e redução das probabilidades de remissão prolongada após cirurgia.

A suspeita diagnóstica é clínica, necessitando de confirmação laboratorial através de doseamentos hormonais basais e de estudos dinâmicos. Só depois de estabelecida com alta probabilidade a origem do hipercortisolismo de-

verá ser iniciado o estudo imagiológico, dada a grande frequência de incidentalomas (mais de 10% da população é portadora de microadenomas hipofisários não funcionantes)⁵. Assim, a existência de produção ectópica de ACTH só pode ser excluída quando há certeza da origem hipofisária da hipersecreção: valores significativos de ACTH durante o cateterismo dos seios petrosos inferiores ou imagem de macroadenoma⁶.

A confirmação da origem hipofisária leva a que a primeira opção terapêutica seja a cirurgia, geralmente por via transesfenoidal. Uma taxa de remissões pós-cirúrgicas de cerca de 80% é considerada ótima^{4,7}, sendo frequentes as recidivas (15 - 25% dos casos)⁸.

A radioterapia externa é geralmente efectuada nos casos de lesões residuais irremediáveis ou em doentes com contra-indicação ou recusa à cirurgia, sendo variável o intervalo de tempo até à sua total eficácia.

A terapêutica farmacológica (metirapona ou cetoconazol) é útil nos períodos de espera para execução de técnicas imagiológicas de localização, para execução de terapêuticas definitivas (cirurgia ou radioterapia) ou durante o tempo de latência para a eficácia da radioterapia. É dirigida ao bloqueio da síntese do cortisol, sendo por vezes necessário ajustar as doses em função da elevação progressiva da secreção de ACTH⁹⁻¹³. A publicação recente da existência de receptores do tipo PPAR- γ (re-

ceptores de activação da proliferação dos peroxissomas tipo γ) nos núcleos dos corticotrofos normais e das células adenomatosas, bem como do possível efeito frenador sobre a sua secreção, induzido por um dos fármacos seus agonistas - a rosiglitazona - levantam significativas esperanças de um tratamento farmacológico mais eficaz para estes doentes¹⁴.

A suprarrenalectomia bilateral é actualmente um procedimento de excepção, mas necessário nos casos de hipercortisolismo grave não controlados pelas anteriores metodologias¹¹ ou quando a origem da ACTH não foi identificada.

O interesse em avaliar a nossa realidade no que respeita às características dos doentes, das abordagens terapêuticas instituídas e dos resultados obtidos, motivou o estudo retrospectivo destes casos clínicos.

MATERIALE MÉTODOS

O estudo foi efectuado por revisão dos processos clínicos dos doentes com diagnóstico de hipercortisolismo seguidos entre 1974 e 2002.

Foram avaliados os registos quanto às características clínicas, doseamentos hormonais (colheitas basais e estudos dinâmicos), estudos imagiológicos, terapêuticas instituídas e seus resultados, bem como o seguimento e evolução geral do doente.

Os doseamentos laboratoriais foram sempre efectuados no laboratório do hospital, tendo havido ao longo deste período utilização de diferentes técnicas. Para o cortisol sérico, até início de 2000, foi executada técnica de RIA (em aparelho da DPC); desde então, técnica de imunoquimoluminescência (automatizada em aparelho da DPC), mantendo como valores de referência 5-25 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Para a ACTH, até início de 2002 técnica de IRMA (comercializada por Nichols) e desde então técnica imunoquimoluminométrica (automatizada em aparelho da DPC), sendo os valores de referência 9-52 pg/ml . No que refere ao cortisol livre urinário (CLU) a técnica mantém-se desde início RIA com extracção (comercializada por DPC), sendo os valores da normalidade de 10 a 80 $\mu\text{g}/24\text{h}$.

O estudo laboratorial do eixo hipófise-suprarrenal foi desde 1984 feito com doseamentos de ACTH e cortisol às 8h e 23h, com vista à avaliação da relação das duas hormonas entre si (verificação da produção inadequada de ACTH face aos níveis de cortisol) e à verificação da ausência de ritmo circadiano na secreção do cortisol (recentemente passou também a ser valorizado o seu valor absoluto às 23h – significativo para o diagnóstico se superior a 7,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$) (15); com provas dinâmicas de frenação do cortisol com dexametasona (DXM), sendo doseado o

cortisol sérico. Os valores mantidos superiores a 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ após ingestão de dexametasona (DXM) na dose de 2 mg/dia fraccionada em quatro tomas (0,5 mg de 6/6h durante 48h), foram considerados como confirmando o diagnóstico de hipercortisolismo. A resposta a doses elevadas de DXM (8 mg/dia , fraccionados em quatro tomas de 2 mg durante 48h) foi avaliada para indicação da origem hipofisária da hipersecreção (significativa a redução de mais de 50% nos níveis do cortisol sérico em relação aos valores basais).

A partir de 1988 iniciou-se a execução da prova de estimulação com corticoliberina (CRH) ovina, sendo sugestiva de origem hipofisária a subida igual ou superior a 20% do valor basal dos níveis do cortisol, e igual ou superior a 50% da ACTH^{16,17}. Recentemente tem sido considerado importante o valor absoluto atingido, e não só da taxa de elevação do cortisol¹⁸.

O doseamento do cortisol livre urinário em urina de 24h foi introduzido na rotina de estudo a partir de 1990.

Desde 2001 dispomos da técnica de cateterismo dos seios petrosos inferiores (permitindo a comparação dos valores de ACTH em amostras colhidas simultaneamente em ambos os seios petrosos e numa veia periférica, em situação basal e após estimulação com CRH), tendo-se mostrado da maior importância na confirmação da secreção ectópica^{19,20}.

O estudo imagiológico assentou na tomografia axial computadorizada (TAC) a partir de 1979 e na ressonância magnética nuclear (RM) a partir de 1990. Os diagnósticos efectuados antes dessa data (em 1962 e 1979) foram feitos exclusivamente pela clínica, tendo o primeiro caso sido confirmado pelo exame anatomopatológico da peça de suprarrenalectomia unilateral (em 1966) e o segundo através da realização de tomografia da sela turca e de retroperitoneum.

No que refere à terapêutica, a suprarrenalectomia bilateral foi a única abordagem até aos finais da década de 70. A partir de 1984 passou a fazer-se a remoção do adenoma hipofisário por via transesfenoidal, sendo mantida uma equipa fixa de neurocirurgiões a partir de 1990.

Consideraram-se sucessos cirúrgicos os doentes em quem se evidenciaram normalização dos níveis hormonais basais (CLU, ritmos de ACTH e cortisol) e da resposta do cortisol às frenações com DXM, assim como os que se tornaram insuficientes do sector cortico-suprarrenal.

Foi realizada a revisão histológica das peças operatórias registadas a partir de 1990. Em todos os casos foram utilizadas as técnicas habituais de hematoxilina/eosina, PAS e reticulina; a partir de 1993, sempre que possível foi feito o estudo imunohistoquímico.

Foram encontradas 32 análises correspondentes a material histológico proveniente de 24 dos doentes constantes nesta casuística, das quais sete correspondiam a persistências e recidivas, havendo num caso uma segunda recidiva. Num número considerável de casos o diagnóstico foi dificultado pela escassa quantidade de material disponível para estudo.

RESULTADOS

Demografia

No período de tempo considerado foram revistos 43 casos com diagnóstico de síndrome de Cushing ACTH-dependente, sendo quatro secundários a secreção ectópica por carcinóide brônquico (dois casos diagnosticados em 1995 e os outros em 2000 e 2002).

Verificou-se um predomínio de doentes do sexo feminino, tal como habitualmente referido na literatura: trinta e quatro mulheres, com idades à data do diagnóstico compreendidas entre os 14 e os 66 anos (média \pm DP de 35,2 \pm 14,6) e nove homens entre os 17 e os 58 anos (média \pm DP de 34,1 \pm 11,6).

O número de doentes diagnosticados em cada ano não foi uniforme, tendo havido quatro casos nos primeiros dez anos e vinte e oito nos últimos dez (figura 1).

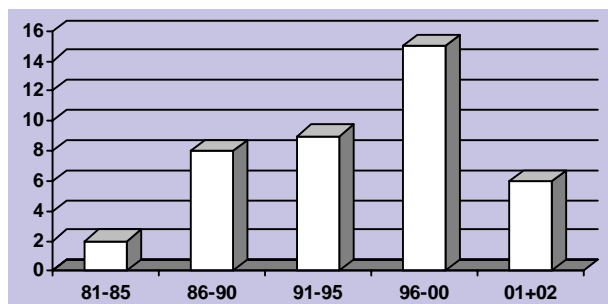


Fig. 1 – Número de doentes diagnosticados ao longo dos anos.

Aspectos clínicos

De entre os sintomas que motivaram a consulta médica, o mais frequente foi o aumento de peso (91% dos casos) sendo na sua maior parte de evolução recente e de predomínio facio-troncular; no entanto, quatro doentes eram constitucionalmente obesos, sem morfotipo marcado, tendo sido a suspeita diagnóstica apoiada noutros sintomas associados. As irregularidades menstruais foram também queixa frequente nas mulheres em idade fértil (67%), muitas vezes com sinais de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo, queda de cabelo) sugerindo o diagnóstico de síndrome de ovário poliquístico. No entanto, em cinco das doentes em idade fértil o diagnóstico foi feito

no pós-parto imediato. As alterações cutâneas referidas com mais frequência foram as sugilações e as equimoses fáceis. A hipertensão arterial foi detectada em 67% dos casos, sendo um sinal de destaque principalmente nos doentes mais jovens. O aparecimento de diabetes mellitus, ou a descompensação metabólica não justificada, foi o motivo de estudo em número significativo dos doentes mais idosos. A existência de osteoporose verificou-se em 28% dos casos, tendo levado à suspeita diagnóstica em dois doentes (de 34 e 44 anos) devido à sua gravidade. Quanto às alterações do foro psiquiátrico, as mais frequentes foram depressões, quadros de astenia intensa e irritabilidade, e queixas de insónia (Quadro I).

Quadro I – Manifestações clínicas.

ASPECTOS CLÍNICOS	FREQUÊNCIA
Fácies lunar e eritrósico	93 %
Obesidade facio-troncular	91 %
Hirsutismo	79 %
Irregularidades menstruais	67 %
HTA	67 %
Sugilações purpúreas	60 %
Equimoses	53 %
Astenia	30 %
Osteoporose	28 %
Acne	26 %
Queda de cabelo (sexo fem.)	24 %
Cefaleias	21 %
Depressão	21 %
Diabetes mellitus	14 %
Amiotrofias significativas	12 %
Insónias	9 %

Nos doentes com produção ectópica de ACTH, o quadro clínico foi de hiper cortisolismo típico em três deles, tendo sido necessário excluir a origem hipofisária; no quarto, o tumor carcinóide foi identificado no decurso do estudo de neoplasia endócrina múltipla tipo1 (MEN1), sendo muito pouco expressiva a sintomatologia clínica.

Aspectos laboratoriais

O facto do período de tempo considerado ser muito alargado (28 anos), levou a que houvesse algumas diferenças no estudo efectuado em cada doente, tanto no que refere aos métodos laboratoriais como aos doseamentos efectuados.

No entanto, a partir de 1984 o estabelecimento do diagnóstico foi sempre efectuado com doseamentos de ACTH e cortisol basais e provas de frenação com dexametasona (DXM).

O valor do cortisol sérico colhido às 8h situava-se dentro do intervalo da normalidade (5-25 µg/dl) em quinze doentes (37,5% dos casos), confirmando a falta de sensibilidade de uma única colheita de cortisol sérico matinal para o diagnóstico de hipercortisolismo. Já o cortisol sérico às 23h (doseado em trinta e oito doentes) foi sempre superior a 7,5 µg/dl, reforçando a sua importância no estabelecimento do diagnóstico (figura 2). Da avaliação destes resultados ressalta também a ausência do ritmo circadiano em todos os doentes.

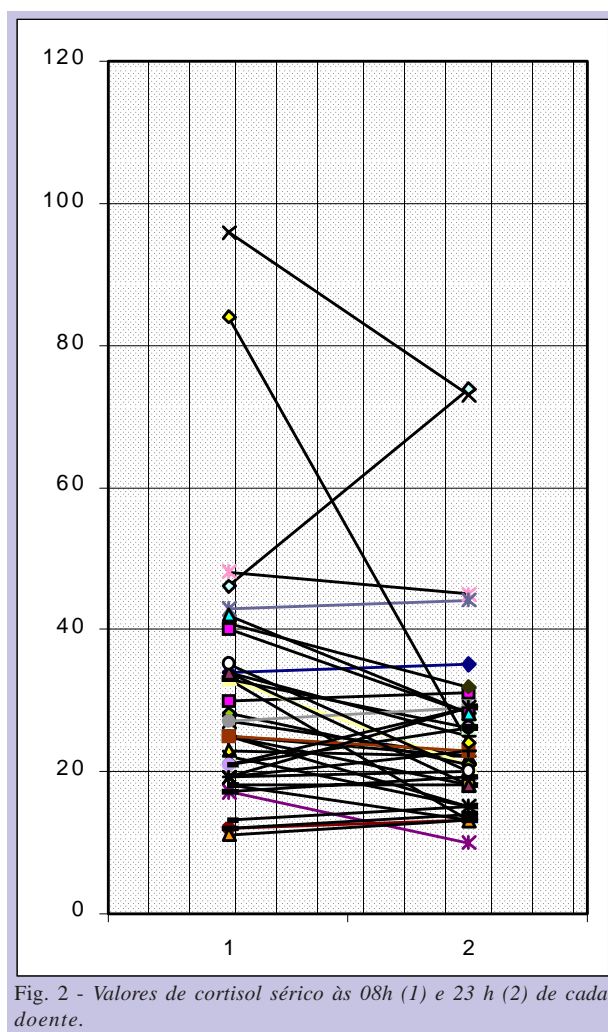


Fig. 2 - Valores de cortisol sérico às 08h (1) e 23 h (2) de cada doente.

Os valores de CLU (N = 10-80 µg/24h) determinados em vinte e um casos variaram entre 100 e 15585 µg/24h (média ± DP de 1169 ± 2782), sendo que em sete (33,3% dos casos) os valores foram inferiores a 240 µg/24h (actu-

almente considerados como não significativos para o estabelecimento do diagnóstico).

O estudo da frenação com doses baixas de DXM, efectuada em trinta e três doentes, foi falsamente negativo em cinco (15%), ao ter motivado a redução do cortisol para valores inferiores a 5 µg/dl. A elevada frequência de resultados falsos negativos nestes procedimentos diagnósticos, também verificada nos nossos casos, levou a que os valores actualmente considerados como significativos na prova de frenação com baixas doses de DXM tenham sido revistos, passando a ser considerados positivos valores ≤1,8 µg/dl¹⁵.

Os estudos dirigidos à localização da secreção de ACTH foram frequentemente pouco esclarecedores: a resposta à frenação com 8mg/dia de DXM sugeria origem hipofisária (mais de 50% de redução em relação ao valor basal) em vinte e seis doentes. No entanto, três destes casos (9%) corresponderam a síndromes de produção ectópica. Dos oito doentes em que não houve frenação significativa, sugerindo origem periférica, verificaram-se quatro microadenomas e dois macroadenomas hipofisários (todos confirmados cirurgicamente); assim, só houve confirmação de carcinóide brônquico num caso, mantendo-se não identificada a origem da ACTH no último.

A resposta do cortisol à CRH (trinta e seis doentes testados) verificou-se insuficiente em nove (25%), sendo que em oito destes havia adenoma hipofisário (22% de falsos negativos).

A execução de cateterismo dos seios petrosos inferiores (com doseamento da ACTH basal e após estimulação com CRH) iniciada em 2001, só influenciou o estudo de três doentes (em que foi determinante).

Aspectos imagiológicos

O grande avanço na confirmação da localização do adenoma produtor de ACTH e na orientação cirúrgica para a sua remoção, decorreu do aparecimento da TAC, e sobretudo da RM. A existência de exames imagiológicos mais precisos para as estruturas crâneo-encefálicas, permitiu uma maior rapidez e segurança na localização dos adenomas. No entanto, a possibilidade actual de diagnósticos mais precoces, associada à elevada frequência de microadenomas, leva a que haja ainda uma percentagem significativa de falsos negativos.

Nesta casuística, a imagiologia não evidenciou o adenoma em onze dos quarenta doentes estudados depois de 1979 (27,5% dos casos), sendo dois deles portadores de aracnoidocelo intra-selar e três de síndrome de ACTH ectópico por carcinóide brônquico (o quarto caso de carcinóide integrava-se num MEN1 com macroadenoma

hipofisário escassamente produtor de ACTH).

Dos vinte e dois doentes com diagnóstico imagiológico de microadenoma (55 % dos estudados) a identificação da lesão foi possível no primeiro exame em dezasseis casos e após a realização de um segundo em outros seis.

Em sete doentes (17,5%) foi identificado de imediato um macroadenoma, com grande expansão supra-selar em dois casos e com características invasivas num terceiro (figura 3).

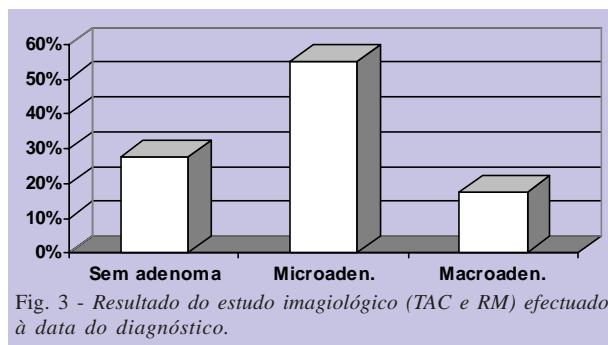


Fig. 3 - Resultado do estudo imagiológico (TAC e RM) efectuado à data do diagnóstico.

Terapêutica

Nos três doentes diagnosticados nas décadas de 60 e 70, a primeira opção terapêutica foi a suprarrenalectomia bilateral.

A partir de 1985 a opção cirúrgica centrou-se na adenomectomia selectiva por via transesfenoidal, tendo sido obtida remissão após a primeira cirurgia em vinte e seis dos trinta e quatro doentes operados (76,5% dos casos) (figura 4).

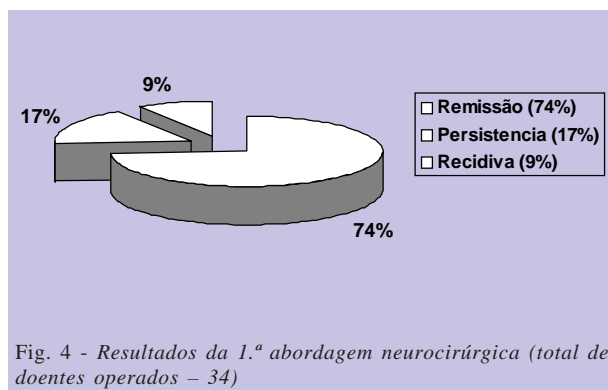


Fig. 4 - Resultados da 1.ª abordagem neurocirúrgica (total de doentes operados - 34)

As complicações pós-operatórias imediatas verificadas foram raras: um caso de flebite do membro inferior; um de rinorraquis, um de tromboembolia pulmonar e um de diabetes insípida transitória. Dois doentes, portadores de volumosos macroadenomas, ficaram com insuficiência ante-hipofisária global como sequela definitiva.

Nos casos de persistência ou de recidiva da doença de Cushing, e nos quais havia visualização de resíduo adenomatoso, a primeira opção foi a re-intervenção com objectivo de completar a adenomectomia ou efectuar hipofisectomia total. Foi assim possível obter normalização dos valores de cortisol em mais três doentes. O recurso à radioterapia externa convencional fraccionada foi considerado quando as anteriores opções se encontravam esgotadas.

A prescrição de fármacos foi feita durante os períodos de esclarecimento imagiológico, nos doentes aguardando nova cirurgia e nos tratados por radioterapia.

Foram utilizados a metirapona (dose média de 250 mg/3id) e o cetoconazol (dose média de 200 mg/3id); o mitotano só foi associado num doente, devido à ineficácia do bloqueio obtido com a metirapona e à gravidade da sua situação clínica^{9,21,22}, sem resultados significativos.

Dos quatro doentes sujeitos a radioterapia, dois entraram em remissão.

Em três dos doentes com carcinóide brônquico foi possível a remoção total do tumor com recuperação clínica completa.

Aspectos histológicos

Dos vinte e quatro doentes com adenoma hipofisário, cujas lâminas histológicas foi possível rever, confirmou-se o diagnóstico de adenoma em vinte e um (87,5%), evidenciando-se padrão de crescimento predominantemente difuso e constituído por células basófilas, PAS positivas e imunorreactivas para a ACTH.

Nos três restantes não se confirmou a existência de tumor nem se identificaram imagens seguras de hiperplasia. Apenas na segunda cirurgia de um deles se observou expansão acinar associada a fibrose (este último dado levou a que não fosse considerada a hipótese de hiperplasia). A não confirmação da existência de adenoma poderá ter resultado das pequenas dimensões do fragmento ou da difícil identificação per-operatória, com aspiração total da lesão.

Foram ainda observados, ocasionalmente, aspectos sugestivos da presença de hialinização de Crooke nos fragmentos de adenohipófise adjacentes ao adenoma.

Evolução

Dos três doentes submetidos a suprarrenalectomia total como primeira opção terapêutica, dois desenvolveram síndrome de Nelson, tendo mais tarde sido sujeitos a remoção do tumor hipofisário por via transesfenoidal com posterior radioterapia. Todos mantêm bom estado geral sob terapêutica substitutiva.

Um doente foi perdido para seguimento no decurso do estudo. A regressão espontânea dos sintomas e a normalização dos doseamentos hormonais, ocorridas nos três meses seguintes à conclusão do estudo endócrino, terão motivado o abandono das consultas, não tendo permitido esclarecer o diagnóstico (Pseudo-Cushing? Cushing cíclico?).

Entre os vinte e seis doentes que entraram em remissão após a primeira cirurgia, houve três recidivas aos 2, 4 e 5 anos, respectivamente, tendo sido todos re-operados. Um dos casos obteve remissão; dos outros dois, um foi submetido a radioterapia externa com sucesso e o outro manteve necessidade de terapêutica médica.

Em dois doentes com persistência do quadro após adenomectomia selectiva, foi efectuada hipofisectomia. Um obteve regressão do quadro clínico; o outro manteve hipercortisolismo grave, resistente à terapêutica médica, tendo sido sujeito a suprarrenalectomia bilateral. A ocorrência de uma tromboembolia séptica no pós-operatório imediato motivou o seu falecimento.

Dos três doentes sujeitos a radioterapia externa, dois entraram em remissão; o terceiro, com hipercortisolismo grave não controlável pela terapêutica médica previamente instituída, faleceu em insuficiência cardio-respiratória poucos meses após a radioterapia.

Dos quatro doentes com carcinóide brônquico, três foram operados com sucesso, mantendo-se sem sinais de recidiva ou metastização; o quarto (portador de MEN1) faleceu com abscesso pulmonar dois anos após o diagnóstico.

DISCUSSÃO

Esta casuística mostra que o estudo laboratorial dos doentes com este síndrome tem muitas vezes resultados conflituosos. A fiabilidade dos doseamentos é intrinsecamente dependente dos métodos de colheita, do acondicionamento para transporte das amostras e da aferição dos métodos laboratoriais utilizados (particularmente quando considerados a ACTH sérica e o cortisol livre urinário). A existência de um laboratório de referência é um dos elementos decisivos para uma boa acuidade no diagnóstico.

Os indicadores laboratoriais mais seguros para a confirmação da doença de Cushing foram o valor da cortisolémia às 23h, a perda do ritmo circadiano do cortisol e a relação entre os valores da ACTH e do cortisol na mesma colheita.

A eficácia no diagnóstico e na terapêutica foi satisfatória considerando os doentes no seu conjunto. Contudo, a avaliação dos resultados obtidos nas provas constantes de cada processo individual, mostrou que os resultados foram por vezes dissonantes ou mesmo contradit-

rios. A pulsatilidade da secreção hormonal e o facto de ser modulada por uma grande variedade de estímulos (hormonais, neurológicos, psicogénicos, auto-ímmunes, de stresse e outros) permite que surjam resultados muito diferentes ao longo dos períodos de estudo. Por outro lado, várias situações clínicas comuns (obesidade, depressão, diabetes mellitus, alcoolismo.....) condicionam perturbações do eixo cortico-suprarrenal (*pseudo-Cushing*) motivando frequentemente a necessidade de diagnóstico diferencial^{15,17,23}.

Nos casos de tumores não hipofisários produtores de ACTH - síndrome de ACTH ectópico - o comportamento nas provas dinâmicas pode ser semelhante ao dos adenomas hipofisários, dificultando ainda mais a decisão terapêutica²⁴. A possibilidade de efectuar doseamentos de ACTH no sangue dos seios petrosos inferiores, veio melhorar significativamente acuidade do diagnóstico destes casos^{6,20}.

Nos doentes em que a origem da secreção de ACTH não é determinada, em que a abordagem neurocirúrgica não é eficaz - não visualização do adenoma, impossibilidade de remoção completa, adenoma não acessível²⁵ - ou em que a velocidade de agravamento da situação clínica não permite esperar pela eficácia da radioterapia, a remoção das supra-renais pode surgir como última opção. No entanto, esta decisão deve ser tomada em tempo útil, sem o que este procedimento será acompanhado de elevadíssima taxa de complicações (morbilidade e mortalidade).

CONCLUSÃO

Em resumo: frente a cada caso clínico deve ser feita uma selecção criteriosa do estudo endocrinológico a efectuar e uma interpretação judiciosa dos seus resultados. A imagiologia deve servir essencialmente para objectivação do tumor diagnosticado e para orientação da cirurgia ou radioterapia. As opções terapêuticas devem ter em conta os resultados do estudo efectuado e a situação clínica do doente. A alta taxa de recidivas destes adenomas (muitas vezes com intervalos de anos) leva a que não se deva falar de *cura* - mas antes de *remissão* - e obriga a manter seguimentos prolongados²⁶. A optimização dos resultados do estudo e do tratamento destes doentes depende de uma efectiva colaboração multidisciplinar - endocrinologistas, patologistas clínicos, neurorradiologistas, neurocirurgiões, neuropatologistas e radioterapeutas - sendo do contributo empenhado de cada um deles que irá resultar o correcto diagnóstico, as decisões terapêuticas bem dirigidas e atempadas, e a vigilância prolongada e eficaz para o reconhecimento precoce de eventuais recidivas.

BIBLIOGRAFIA:

1. AMBROSI B, FAGLIA G and Multicenter Pituitary Tumor Study Group, Lombardia Region: epidemiology of pituitary tumors. In: Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research (eds G. Faglia, P Beck-Peccoz, B Ambrosi, P. Travaglini & A Spada), Excerpta Medica, Amsterdam 1991; 159-68.
2. ROSS NS: Epidemiology of Cushing's syndrome and sub-clinical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 539-46.
3. ETXABE J, VAZQUEZ JA: Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 479-84.
4. SWEARINGEN B, BILLER BMK, BARKER IIFG, et al: Long term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Ann Intern Med* 1999; 130: 821-4.
5. ARON DC, HOWLETT TA: Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 205-21.
6. HERDER WW, UITTERLINDEN P, PIETERMAN H, et al: Pituitary tumor localization in patients with Cushing's disease by resonance imaging. Is there a place for petrosal sinus sampling? *Clinical Endocrinology* 1994; 40: 87-92.
7. BURKE CW, ADAMS CTB, ESIRI MM, MORRIS C, BEVAN JS: Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: does what is removed determine the endocrine outcome? *Clin Endocrinol* 1990; 33: 525-37.
8. BOCHICHIO D, LOSA M, BUCHFELDER M: 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.
9. ATKINSON AB: The treatment of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 507-13.
10. ESTRADA J, BORONAT M, MIELGO M, et al: The long term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 172-7.
11. McCANCE DR, RUSSELL 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.
12. MILLER JW, CRAPO L: The medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 1993; 14: 443-58.
13. BLEVINS LS, CHRISTY JH: Cushing's disease due to ACTH-secreting macroadenomas: management issues. *The Endocrinologist* 1999; 9: 257-62.
14. 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.
15. NEWELL-PRICE JDC, TRAINER PJ, BESSER GM, GROSSMAN AB: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19: 647-72.
16. KAYE TB, CRAPO L: The Cushing syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1990; 112: 434-44.
17. ORTH DN: Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 791-803.
18. NEWELL-PRICE J, MORRIS DG, DRAKE WM, KORBONITS M, MONSON JP, BESSER GM, GROSSMAN AB: Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1640-5.
19. CORRIGAN DE, SCHAAF M, WHALEY RA, CZERWINSKI CL, EARLL JM: Selective venous sampling to differentiate ectopic ACTH secretion from pituitary Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1977; 296: 861-2.
20. COLAO A, FAGGIANO A, PIVONELLO R, GIRALDI FP, CAVAGNINI F, LOMBARDI G, and Study Group of Italian Endocrinology Society on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study. *European Journal of Endocrinology* 2001; 144: 499-507.
21. SONINO N, BOSCARO M, PAOLETTA A, MANTERO F, ZILIOOTTO D: Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 347-52.
22. VERHELST JA, TRAINER PJ, HOWLETT TA et al: Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 169-78.
23. NIEMAN LK: Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 970: 112-8.
24. HOWLETT TA, DRURY PL, PERRY L, DONIACH I, REES LH, BESSER GM: Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol* 1986; 24: 699-713.
25. KIM LJ, KLOPFENSTEIN JD, CHENG M, NAGUL M, COONS S, FREDENBERG C, BRACHMAN DG, WHITE WL: Ectopic intracavernous sinus adrenocorticotrophic hormone-secreting microadenoma: could this be a common cause of failed transsphenoidal surgery in Cushing disease? *J. Neurosurg* 2003; 98:1312-17.
26. INVITTI C, GIRALDI FP, MARTIN M, CAVAGNINI F and the Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 440-8.