

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE CUSHING: UM RELATO DE CASO

HAYASHI, Fernando Yukio Machado¹
PESCADOR, Marise Vilas Boas²

RESUMO

A Síndrome de Cushing ocorre por uma exposição prolongada à ação de glicocorticóides, podendo ser de etiologia exógena ou endógena. A doença de Cushing delimita um problema localizado na hipófise, a qual estará produzindo quantidades excessivas de Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH). Em 80% dos casos essa secreção elevada é decorrente de adenomas corticotrofos hipofisários, principalmente microadenomas (menor que 1 cm em diâmetro). Os pacientes acometidos apresentarão uma produção exacerbada de ACTH pela hipófise resultando em uma produção elevada de cortisol pela glândula adrenal. Além disso, o mecanismo normal de feedback do cortisol, o qual engloba o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, está deficitário, com perda do ritmo circadiano, resultando em hipercortisolismo com suas respectivas manifestações clínicas. A Doença de Cushing tem predomínio no sexo feminino, em uma proporção de 8 mulheres para cada homem afetado, acometendo em geral a faixa etária entre 20 e 40 anos de idade. Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo o relato de um caso de doença de Cushing abordando o diagnóstico e tratamento dessa patologia, bem como fazer uma revisão bibliográfica sobre o tema, resposta ao tratamento, assim como sua responsividade na melhora dos sinais e sintomas e na qualidade de vida. A metodologia utilizada foi o estudo de um caso por revisão de prontuário, dos exames laboratoriais e exames de imagem pelos quais o paciente foi submetido, bem como a revisão de literatura médica.

PALAVRAS-CHAVE: Cushing, Adenoma Hipofisário, Cirurgia Transfenoidal.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CUSHING DISEASE: A CASE REPORT

ABSTRACT

Cushing's syndrome occurs due to prolonged glucocorticoid exposure, which may be by exogenous etiology or endogenous etiology. Cushing's disease delimits a problem located in the pituitary, which will be producing excessive amounts of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH). In 80% of cases, this elevated secretion is due to pituitary corticotroph adenomas, mainly microadenomas (less than 1 cm in diameter). The patients affected will present an exacerbated ACTH production by the pituitary resulting in a high production of cortisol by the adrenal gland. In addition, the normal feedback mechanism of cortisol, which encompasses the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, is deficient, with loss of rhythm, resulting in hypercortisolism with its respective clinical manifestations. Cushing's disease has a predominance in females, in a proportion of 8 women for each affected man, generally affecting the age group between 20 and 40 years. The objective of the present study is to report a case of Cushing's disease addressing the diagnosis and treatment of this condition, as well as to make a bibliographic review on the subject, response to treatment and its responsiveness in the improvement of signs and symptoms and quality of life. The methodology used was the study of hospital records, laboratory tests and imaging examinations for which the patient was submitted, as well as the medical literature review.

KEY-WORDS: Cushing, Pituitary Adenoma, Transsphenoidal Surgery

¹ Acadêmico do 8º período do curso Medicina no Centro Universitário FAG. E-mail: fernandohayashii@gmail.com

² Médica endocrinologista, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPR e Professora do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: marisevilasboas@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cushing é resultante da exposição prolongada a glicocorticóides. Pode ter origem exógena ou da própria hiperprodução crônica de cortisol, sendo esta a origem endógena (VILAR, 2013). Ambas etiologias resultam em alterações no Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal e conferem muitos sintomas e alterações fenotípicas, como obesidade centrípeta, rápido ganho de peso, hirsutismo, estrias violáceas, fâcies em lua cheia, acne, hipertensão arterial e diabetes mellitus. Além disso, sintomas psiquiátricos como depressão e ansiedade também podem estar associados ao quadro clínico (LONSER et al, 2017).

O termo Doença de Cushing é reservado para Síndrome de Cushing causada por tumores hipofisários de corticotrofos, sendo a etiologia mais comum da síndrome, correspondendo em cerca de 80 a 90% das vezes. Nesse caso, o problema está na hipófise, a qual está produzindo quantidades elevadas de Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH), e o feedback negativo do cortisol produzido pela glândula adrenal é inexistente, não suprimindo a produção hipofisária do ACTH. Desse modo, é relevante o estudo dessa patologia para compreender o diagnóstico, quadro clínico e terapêuticas utilizadas, bem como a avaliação da evolução dos pacientes pós tratamento. O presente trabalho teve como objetivo o relato de um caso de doença de Cushing abordando o diagnóstico e tratamento dessa patologia, bem como realizar uma revisão bibliográfica sobre o tema. A metodologia utilizada foi o estudo de um caso através de revisão de prontuário, bem como a revisão de literatura médica. Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do Centro Universitário FAG e aprovado sob o número CAAE- 79955217.0.0000.5219.

2. RELATO DE CASO

IOD, 21 anos, feminino, natural e procedente de Cascavel-PR, iniciou com ganho excessivo de peso (8kg) há 3 meses do atendimento sem mudança dos hábitos alimentares, associado ao aparecimento de acne em face, estrias no corpo e galactorréia espontânea. Em uso de anticoncepcional oral com ciclos menstruais regulares, história mórbida pregressa sem alterações dignas de nota e história familiar de cardiopatia isquêmica em parentes de primeiro grau. Ao exame físico a paciente encontrava-se com 94 kg de peso, 1,74 metros de estatura, Índice de Massa Corporal (IMC) de 31,43 kg/m², pressão arterial (PA) de 140/90 mmHg, fâcies de lua cheia, acne

¹ Acadêmico do 8º período do curso Medicina no Centro Universitário FAG. E-mail: fernandohayashii@gmail.com

² Médica endocrinologista, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPR e Professora do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: marisevilasboas@hotmail.com

de grau II em face e dorso, presença de gibosidade em região cervical dorsal, estrias violáceas em região de flancos, raiz de coxas e braços. Baseando-se nesse cenário, a paciente foi encaminhada para a realização de Exames Laboratoriais e Ressonância Magnética de Sela Túrcica.

Aos Exames Laboratoriais, foram obtidos: ACTH: 122 pg/mL (valor de referência até 46); Cortisol Basal de 36,26 ug/dL, Cortisol Salivar 23:30H 2,98 ug/dL (valor de referência < 0,20ug/dL), Prolactina de 20 ng/mL (2,8 a 29,2 ng/mL).

Quanto à Ressonância Magnética de Sela Túrcica, constatou-se a presença de lesão hipodensa em Adenohipófise com 15mm de diâmetro com discreto desvio de haste, sem extensão supraselar.

Após a realização do Exame de Imagem e dos Exames Laboratoriais supracitados, e associados com a clínica da paciente, confirmou-se o diagnóstico de Doença de Cushing, sendo a etiologia responsável um macroadenoma (>1 cm em diâmetro) localizado no lobo anterior da hipófise (Adenohipófise). Desse modo, optou-se pela terapêutica cirúrgica, com remoção da lesão via transfenoidal com sucesso. Decorridos 6 meses do procedimento cirúrgico, a paciente apresentava-se em remissão da doença com níveis de cortisol sérico suprimidos após 1mg de Dexametasona noturna. Já a Ressonância Magnética de Sela Túrcica apresentou discreto aumento de volume de fossa hipofisária e redução volumétrica focal do lobo hipofisário anterior a esquerda. Houve também melhora relevante do quadro clínico da paciente, contribuindo para sua qualidade de vida.

3. DISCUSSÃO

A Síndrome de Cushing é resultante da exposição prolongada a quantidades elevadas de glicocorticóides. Pode ser consequente de uma administração terapêutica prolongada de glicocorticóides (etiologia exógena) ou da hiperprodução crônica de cortisol (etiologia endógena). Essa produção endógena possui como causa mais comum os adenomas hipofisários que secretam o ACTH, o qual é o principal hormônio regulador do córtex adrenal, fazendo parte do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (VILAR, 2013).

A Síndrome de Cushing endógena é uma doença causada por excessiva secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), sendo sua etiologia em aproximadamente 80% dos casos, um adenoma corticotrofo hipofisário (Doença de Cushing), e raramente ocasionada por um tumor ectópico. Na doença de Cushing, a produção elevada de ACTH resulta em um excesso de cortisol secretado pela

¹ Acadêmico do 8º período do curso Medicina no Centro Universitário FAG. E-mail: fernandohayashii@gmail.com

² Médica endocrinologista, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPR e Professora do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: marisevilasboas@hotmail.com

glândula adrenal. O mecanismo normal de feedback negativo do cortisol, o qual engloba o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, está deficitário, com perda do ritmo circadiano e uma produção exacerbada de glicocorticóides, resultando em hipercortisolismo (MANCINI, PORCELLI, GIUSTINA, 2010).

A Síndrome de Cushing pode ser dividida em duas categorias: ACTH-dependente, na qual níveis inapropriadamente altos de corticotrofina são responsáveis pelo estímulo da zona fasciculada do córtex adrenal, e consequentemente a produção de quantidades excessivas de cortisol; e a Síndrome de Cushing ACTH-independente, na qual a produção excessiva de cortisol ocorre por uma lesão no tecido adrenocortical causando a síndrome e suprimindo a secreção tanto de CRH (produzido no hipotálamo) quanto de corticotrofina (ACTH). O termo Doença de Cushing é reservado para síndrome de Cushing causada por tumores hipofisários de corticotrofos, sendo essa a etiologia mais comum, correspondendo por cerca de 80 a 90% dos casos. Os tumores geralmente são microadenomas (<1 cm em diâmetro), e raramente macroadenomas (RUBATINO JR et al, 2004). Segundo Tella Jr et al (2002), “o exame de ressonância magnética da região da sela turca é o exame de escolha para confirmação do diagnóstico etiológico, por permitir a localização do adenoma.”

De acordo com Vilar (2013), a Doença de Cushing tem predomínio no sexo feminino, em uma proporção de 8 mulheres para cada homem acometido e possui início, em geral, entre 20 e 40 anos de idade. A manifestação clínica é usualmente progressiva, por semanas ou meses, com período de quiescência. O quadro clínico caracteriza-se por uma obesidade centrípeta, hirsutismo, estrias violáceas, fâcies em lua cheia, acne, hipertensão arterial e diabetes mellitus (Tella Jr et al, 2002).

As estratégias diagnósticas para confirmar a Síndrome de Cushing devem, inicialmente, confirmar o hipercortisolismo. A determinação do cortisol urinário livre (CUL), em duas ou três medidas repetidas consecutivas, tem sido considerada como método padrão ouro, sobretudo quando os valores de CUL excederem quatro vezes o valor basal (CASTRO, 2002). De acordo com Velez, Mayberg e Ludlam (2007), esse método possui sensibilidade de 95 a 100% e especificidade de 94 a 98%, sendo indicado obtenção de três amostras a cada 24 horas devido a variabilidade da secreção de cortisol. Além disso, os sinais e sintomas do hipercortisolismo são imperativos para proceder com avaliação de exames laboratoriais. No entanto, Molitch (2017) afirma que o teste com melhor sensibilidade e especificidade é a coleta de cortisol da saliva, cujo nível estará elevado devido a perda da variação da secreção de ACTH e cortisol com a Doença de Cushing. Ressalta-se ainda, a avaliação da perda de variação diurna do cortisol plasmático ou salivar, com coletas às 23 horas, podem auxiliar

¹ Acadêmico do 8º período do curso Medicina no Centro Universitário FAG. E-mail: fernandohayashii@gmail.com

² Médica endocrinologista, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPR e Professora do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: marisevilasboas@hotmail.com

na confirmação do hipercortisolismo, bem como o teste de supressão com baixas doses de Dexametasona (Castro, 2002).

A primeira linha do tratamento da Doença de Cushing é a remoção cirúrgica via transfenoidal, a qual é a técnica mais considerada. Uma reoperação poderá ser necessária se a doença persistir após a cirurgia, no entanto, 4 ou 6 semanas provavelmente sejam necessárias para confirmar a necessidade de uma nova cirurgia (MANCINI, PORCELLI, GIUSTINA, 2010).

Ainda de acordo com Mancini et al (2010), a taxa de remissão em pacientes com microadenoma está entre 65 – 90%. A taxa de recorrência se encontra entre 5 – 10% em 5 anos e de 10 – 20 % em 10 anos. Em pacientes com macroadenoma, a taxa de remissão é menor (<65%) e a recorrência ocorre mais cedo do que naqueles que portavam um microadenoma. Caso o adenoma não seja localizado na exploração da região da sela túrcica, a hipofisectomia total ou parcial pode ser indicada, e há um consenso de que esse procedimento induza menos remissão do que uma ressecção tumoral seletiva.

Segundo Molitch (2017), naqueles pacientes que não atingirem a remissão, há a opção da reoperação com 50% de sucesso, além de terapia medicamentosa para manter o estado hipercortisolêmico sob controle ou radioterapia, a qual pode levar de 2 a 5 anos para ser efetiva.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Cushing acomete principalmente as mulheres, como a paciente do Relato de Caso. Essa patologia se manifesta através das queixas do paciente e sinais característicos, tais como fâcies em lua cheia, acne e estrias violáceas, os quais foram relatados no caso descrito. Sua etiologia é de fundamental importância, uma vez que norteia e direciona o posterior tratamento. Na Doença de Cushing, é principalmente através da Ressonância Magnética de Sela Túrcica que se realiza a confirmação do adenoma corticotrofo hipofisário, sendo este a etiologia da doença frequentemente. Na avaliação diagnóstica do paciente em questão, evidenciou-se, primeiramente, os sinais e sintomas do hipercortisolismo, para então prosseguir com a requisição de exames laboratoriais e de imagem para confirmação do estado hipercortisolêmico.

Considerando o cenário abordado, como a descrição e a caracterização dessa doença vinculado ao relato de caso que foi evidenciado, é possível compreender-se que a avaliação diagnóstica da Doença de Cushing engloba principalmente a clínica do paciente, somado aos exames laboratoriais e

¹ Acadêmico do 8º período do curso Medicina no Centro Universitário FAG. E-mail: fernandohayashii@gmail.com

² Médica endocrinologista, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPR e Professora do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: marisevilasboas@hotmail.com

de imagem. Por fim, evidencia-se que o tratamento cirúrgico via transfenoidal da Doença de Cushing é eficaz para o retorno da qualidade de vida do paciente, sendo a principal escolha para a remissão do quadro enfermo.

¹ Acadêmico do 8º período do curso Medicina no Centro Universitário FAG. E-mail: fernandohayashii@gmail.com

² Médica endocrinologista, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPR e Professora do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: marisevilasboas@hotmail.com

REFERÊNCIAS

CASTRO, Margaret; MOREIRA, Ayrton C. **Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing.** Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, v.46, n.1, p. 97-105, Fevereiro 2002.

LONSER, Russell R; NIEMAN, Lynnette; OLDFIELD, Edward H. **Cushing's Disease: pathobiology, diagnosis and management.** Journal of Neurosurgery, v.126, n.2, p. 404-417, Fevereiro 2017.

MANCINI, Tatiana; PORCELLI, Teresa; GIUSTINA, Andrea. **Treatment of Cushing disease: overview and recent findings.** Therapeutics and Clinical Risk Management. v.6, p. 505–516, Novembro 2010.

MOLITCH, Mark E. **Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review.** The journal of the American Medical Association, v.317, n.5, p. 516-524, Fevereiro 2017.

RUBATINO JR, Antônio C et al. **Doença de Cushing por Macroadenoma Hipofisário.** Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, v.48, n.6, p. 909-912, 2004.

TELLA JR, Oswaldo Inácio et al. **Adenomas Hipofisários Produtores de ACTH: Aspectos neurocirúrgicos.** Arquivos de Neuropsiquiatria. v.60, n.1, p. 113-118, 2002.

VELEZ, Dennis A; MAYBERG, Marc R; LUDLAM, William H. **Cyclic Cushing Syndrome: definitions and treatment implications.** Journal of Neurosurgery, v.23, n.3, 2007.

VILAR, Lúcio. **Endocrinologia Clínica.** 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 1114 p.

¹ Acadêmico do 8º período do curso Medicina no Centro Universitário FAG. E-mail: fernandohayashii@gmail.com

² Médica endocrinologista, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPR e Professora do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: marisevilasboas@hotmail.com