

# Síndrome de Cushing ACTH-Independente por Adenoma de Supra-Renal. Relato de Caso\*

## *Cushing Syndrome ACTH-Independent for Adenoma of Supra-Renal. Case Report*

Theobaldo Rebouças Dantas<sup>1</sup>, Alba Waldilene Coelho Batista Dantas<sup>2</sup>, André Alves Camelo<sup>3</sup>, Rinauro Santos Júnior<sup>4</sup>, Kátia Acuña<sup>5</sup>

\*Recebido da Disciplina de Clínica Médica FUNDHACRE - Fundação Hospital Estadual do Acre, AC.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Relatar um caso de síndrome de Cushing causado por adenoma de supra-renal, com acompanhamento das condutas diagnósticas e terapêuticas.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 19 anos, que aos 17 anos iniciou com manifestações clínicas sugestivas de síndrome de Cushing e abortamento espontâneo aos 18 anos. Na avaliação laboratorial constatou-se hipercortisolismo, o qual diminuiu após o teste de Liddle 2, porém não chegou a suprimir o cortisol (8,73 µg/dL), com ACTH em 1 pg/dL, indicando ser ACTH-independente. A tomografia de abdômen demonstrou imagem em adrenal esquerda compatível com adenoma. A paciente foi submetida a adrenalectomia esquerda e posteriormente foi realizado estudo anatomopatológico confirmando adenoma de supra-renal, definindo a etiologia da síndrome de Cushing.

**CONCLUSÃO:** O adenoma de supra-renal representa uma etiologia rara de síndrome de Cushing, constituindo um desafio diagnóstico para o clínico. Apesar do diagnóstico ser difícil, o tratamento pode ser facilitado por uma anamnese rigorosa, exame físico minucioso e exames complementares apropriados, favorecendo a boa evolução da maioria dos casos existentes relatados.

**Descritores:** Adenoma, Adrenalectomia, Cortisol, Hipercortisolismo, Síndrome de Cushing.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** To relate a case of Cushing's syndrome caused for adenoma supra renal, with follow up of diagnostic and therapeutics, conducts in this syndrome.

**CASE REPORT:** Female patient, nineteen year-old teenage that at the age of 17 started with clinical, manifestations suggestive of Cushing's syndrome and spontaneous abortion at the age of 18. During laboratorial evaluation was established the raise of cortisol hormone, which reduced after Liddle 2 test, however no suppression was reported cortisol (8.73 µg/dL), with ACTH 1 pg/dL, indicating to be ACTH independent. The abdomen TAC revealed image in the left adrenal gland compatible with adenoma. The patient was submitted under surgical procedure (remotion of left adrenal gland) and subsequently was achieved the anatomypathologic study confirming the supra renal adenoma which helped to close the diagnostic of Cushing's syndrome.

**CONCLUSIONS:** The supra renal adenoma is the main cause of Cushing's syndrome ACTH independent, which is a rare pathology, however the, diagnosis of it is accessible in the most of the time, but it's important to emphasize always a good, clinical story and a physical examination, specifics complementary exams and don't forgetting the conclusive method to close the diagnostic: the anatomy pathologic study.

**Keywords:** Adenoma, Adrenalectomia, Cortisol, Hipercortisolismo, Cushing syndrome.

### INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing (SC) é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas decorrentes da exposição crônica do organismo a níveis circulantes elevados de glicocorticóides. Esta condição pode resultar da administração terapêutica prolongada de glicocorticóides (causa mais comum da síndrome) ou de produção endógena aumentada de cortisol<sup>1</sup>.

Os quadros determinados por doença são raros e às vezes de difícil diagnóstico; são casos crônicos, geralmente de evolução lenta e progressiva, com mortalidade superior a 50% em cinco anos, se não forem tratados em tempo hábil. Acometem cerca

1. Médico Residente do Programa de Clínica Médica da Fundação Hospital Estadual do Acre (FUNDHACRE).
2. Médica Residente do Programa de Clínica Médica da Fundação Hospital Estadual do Acre.
3. Especialista em Clínica Médica, Preceptor de Clínica Médica FUNDHACRE e Docente do Curso de Medicina UFAC.
4. Coordenador da COREME, Especialista em Clínica Médica e Preceptor de Clínica Médica FUNDHACRE.
5. Professora Doutora do Curso de Medicina da UFAC e Supervisora do Programa de Residência em Clínica Médica da FUNDHACRE. Coordenadora - Núcleo de Ensino e Pesquisa em Agravos à Saúde na Amazônia Ocidental UFAC/FUNDHACRE/CNPq, Ambulatório do Hospital do Idoso Lauro Campos (FUNDHACRE).

Apresentado em 12 de novembro de 2007

Aceito para publicação em 10 de setembro de 2008

Endereço para correspondência:

Dr. Theobaldo Rebouças Dantas

Rua. José L. Aguiar, 184- Conj. Bela vista Q3, C7

69906-370- Rio Branco, AC

E-mail: theowal@hotmail.com

de 1 a 3/100.000 indivíduos, com incidência estimada em 30 novos casos ao ano no país<sup>2</sup>.

As manifestações clínicas são ganho de peso, obesidade central, faces de lua cheia, gibosidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), estrias violáceas largas, fraqueza muscular, diabetes mellitus (DM), hirsutismo, acne, irregularidade menstrual, edemas nos membros inferiores, pele atrófica e fragilidade capilar. Também pode apresentar sintomas gerais como fraqueza, cansaço fácil, nervosismo, insônia e labilidade emocional<sup>3</sup>, além de infertilidade e abortamentos em 75% das pacientes com SC, quando ocorre a gravidez<sup>4</sup> (Figuras 1 e 2).



Figura 1 – Gibosidade em Detalhe.

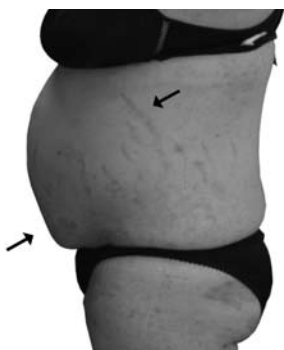


Figura 2 – Obesidade Central, Estrias Violáceas no Abdômen.

A etiologia pode ser dividida em dois grandes grupos de acordo com os níveis de ACTH circulantes: ACTH-dependente e ACTH-independente<sup>5</sup>. O primeiro pode ser ocasionado por tumor hipofisário ou extra-hipofisário (secretor de ACTH); o segundo pode ser causado por tumores da adrenal<sup>2</sup>, sendo que o adenoma de supra-renal corresponde a uma frequência de 10% a 15%<sup>1</sup>. Os adenomas supra-renais são em geral lesões pequenas, menores que 3 cm e representam cerca de 60% dos tumores adrenais secretores de cortisol, sendo a principal causa da SC<sup>1</sup>, os adenomas são pouco freqüentes<sup>5-8</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de SC com hiper-cortisolismo produzido por adenoma na supra-renal esquerda, por ser um caso raro e, o primeiro caso documentado e relatado em nosso serviço, desde de sua fundação em 1992.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 19 anos, natural e procedente de Rio Branco (AC), começou há 2 anos com ganho de peso progressivo (20 kg), fraqueza, debilidade muscular de aparecimento gradativo. Há um ano apresentou aborto espontâneo, exacerbação deste quadro, amenorréia e lesões cutâneas arredondadas, heterogêneas, pruriginosas com bordos bem delimitados. Na

ocasião procurou o Centro de Saúde; em seguida encaminhada para o ambulatório de Clínica Médica (CM) do Programa de Residência Médica (RM) do estado para acompanhamento. No acompanhamento ambulatorial, observou-se o referido quadro acompanhado de edemas nos membros inferiores e nível de pressão arterial elevada (150 x 100 mmHg). Com quadro sugestivo de lúpus eritematoso sistêmico (LES). Administrou-se anti-hipertensivo habitual e iniciou-se exame para colagenose. Após três meses a paciente retornou ao ambulatório com FAN não reagente e ausência de auto-anticorpos, queixando-se de piora do quadro anterior e relatando ter iniciado com poliúria, polidipsia, dores lombares, calafrios, febre e vômitos o que a levou a procurar, há uma semana, o pronto-socorro, onde foi realizada glicemia plasmática a qual resultou em 347 mg/dL.

Ao exame físico encontrava-se lúcida, orientada, cooperativa, com obesidade central, fâcies de lua cheia, acne, hirsutismo, estrias violáceas no abdômen, coxas e braços, lesões na pele, gibosidade, edemas nos membros inferiores, níveis pressóricos ligeiramente elevado (130 x 90 mmHg), frequência cardíaca de 100 bpm, peso corporal 65 kg, altura 150 cm, índice de massa corporal (IMC) de 28,8 kg/m<sup>2</sup>, temperatura axilar 37,7°C. Nesta ocasião, com forte suspeita de SC, a paciente foi internada para a confirmação da hipótese diagnóstica e posterior tratamento.

No período de internação diagnosticou-se DM (glicemia  $\geq$  126 mg/dL), sendo iniciado tratamento com insulino-terapia bem como para HAS, ITU alta e depressão. Dosou-se o cortisol plasmático, após o teste de Liddle 1 = 47,7  $\mu$ g/dL (VR: 8,7 – 22,4  $\mu$ g/dL) e Liddle 2 = 8,73  $\mu$ g/dL. Realizou-se nova coleta após 48h, obtendo-se o resultado de 55,37  $\mu$ g/dL. Observou-se que não houve supressão do cortisol quando se aplicou o Liddle 1, porém houve diminuição do valor do cortisol quando se aplicou o Liddle 2, o qual manteve-se em um intervalo de 3 a 20  $\mu$ g/dL. Considerado suspeito, tornou-se necessário continuar com a investigação a fim de confirmar o diagnóstico. Dosou-se também o ACTH, que resultou em 1 pg/mL (VR < 46 pg/dL), o que confirmou a hipótese de SC ACTH-independente. Realizou-se tomografia computadorizada (TC) de abdômen com ênfase nas supra-renais, que revelou uma massa arredondada com captação do meio de contraste, medindo cerca de 32 x 32 mm, localizada na topografia supra-renal esquerda. Também foi realizado TC de sela turca a qual não mostrou anormalidades.

Optou-se por realizar adrenalectomia convencional esquerda, procedimento cirúrgico que ocorreu sem intercorrência, com boa evolução no pós-operatório, (nódulo medindo aproximadamente 2 cm). A peça foi enviada para exame anatomopatológico, que evidenciou proliferação difusa de células eosinofílicas, com invasão capsular. Não se visualizou mitoses, nem necrose isquêmica e não se evidenciou invasão venosa. Discreto pleomorfismo, discreta fibrose. Os achados descritos favorecem mais a possibilidade de adenoma de adrenal.

A suspeita clínica da SC foi confirmada pelos métodos diagnósticos disponíveis, evidenciando etiologia ACTH-independente. Após o procedimento cirúrgico, a paciente manteve-se estável, em uso de prednisona somente por alguns dias após a cirurgia, com valores da PA de 120 x 70 mmHg, glicemia de 88 mg/dL, considerados normais e sem medicação, com melhora dos estigmas clínicos da SC.

## DISCUSSÃO

O caso descrito fez suspeitar de SC ACTH-independente, pois ao realizar o Liddle 1 não houve supressão do cortisol plasmático e com a aplicação do Liddle 2, apresentou níveis de cortisol plasmático acima de 3 µg/dL e o ACTH sérico reduzido (< 5 pg/mL). Os achados tomográficos de abdômen contribuíram para suspeitar ainda mais deste diagnóstico, o qual foi confirmado com o resultado da biópsia de supra-renal.

A SC poderia ter sido diagnosticada aos 18 anos, quando a paciente apresentou os sintomas clássicos: aumento de peso com obesidade centrípeta, face de lua cheia, gibosidade, estrias violáceas, amenorréia, HAS, DM, acne e hirsutismo; porém, devido a riqueza de sintomatologia e lesões discóides cutâneas, iniciou-se investigação para doença do colágeno.

Neste caso a paciente foi internada para progressão propedêutica, sendo realizados os testes de Liddle 1 e 2, os quais consistem na dosagem de cortisol plasmático após o uso de dexametasona, sendo que o primeiro apresentou-se elevado, o segundo se manteve dentro do intervalo de 3 a 20 µg/dL (8,73 µg/dL), em que se considerou um intervalo de suspeita diagnóstica para síndrome de Cushing e que serviu de parâmetro para seguir investigando a doença. Os níveis de cortisol plasmático inferior a 3 µg/dL descartaram o hipercortisolismo patológico e os valores superiores a 20 µg/dL tornaram extremamente provável o diagnóstico<sup>1</sup>. Este método possui uma acurácia de 80%. Existem outros métodos mais sensíveis como o cortisol urinário e o salivar, os quais não foram possíveis de realizar porque no período não estavam disponíveis. Na avaliação das provas de Liddle, foi detectada a perda do ritmo circadiano do cortisol e sua não supressibilidade pela dexametasona.

Os níveis de ACTH da paciente encontravam-se inferiores a 5 pg/mL, sugerindo tratar-se de SC ACTH-independente; conforme a literatura disponível que estabelece níveis inferiores a 10 pg/mL, como sendo hipercortisolismo de possível origem adrenal. Valores de ACTH entre 10 e 20 pg/mL são inconclusivos, devendo ser repetidos. Níveis superiores a 20 pg/mL são indicativos de doença de Cushing (origem hipofisária) ou síndrome do ACTH ectópico<sup>2</sup>.

O recurso de imagem utilizado foi a tomografia computadorizada de abdômen com ênfase nas supra-renais, onde se observou imagem captante de contraste sugestiva de um adenoma em supra-renal esquerda. O próximo passo foi a biópsia adrenal, realizada após a adrenalectomia esquerda, confirmando o diagnóstico (Figura 3).

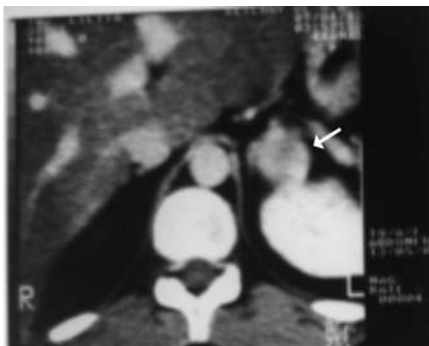


Figura 3 – Área Captante de Contraste sobre o Rim Esquerdo.

Encontra-se na literatura que a gravidez associada à SC é quadro raro e está relacionada com HAS grave em 64,4% dos casos, além de infertilidade e abortamento em 75% das pacientes. Quando ocorre a gravidez, a causa mais freqüente do hipercortisolismo é o adenoma adrenal produtor de cortisol<sup>4</sup>.

No presente caso, a paciente tinha história de abortamento aos 18 anos, que após este fato houve exacerbação das manifestações clínicas da SC.

O tratamento de eleição para o hipercortisolismo por adenoma de supra-renal é a adrenalectomia, que leva a remissão dos sintomas. A paciente deste relato foi submetida ao procedimento de adrenalectomia total esquerda, preservado o rim ipsilateral. Encontra-se assintomática, e sem uso de qualquer medicação específica.

## CONCLUSÃO

Destaca-se a importância de realizar o diagnóstico de SC, para que ocorra o tratamento precoce, evitando as conseqüências de suas complicações tendo em vista que as manifestações clínicas são marcantes e de diagnóstico laboratorial relativamente simples. Dos 30 novos casos que surgem no país anualmente, 50% destes evoluem por cinco anos sem diagnóstico clínico e falecem<sup>2</sup>, isto pode ser evitado, se a doença for identificada e tratada em tempo hábil. Em nosso Estado, não temos disponíveis os recursos mais sensíveis para o diagnóstico, mas dispoe-se de outros métodos mais simples, porém eficazes, os quais foram utilizados para o presente caso.

## REFERÊNCIAS

- Engel CL, Marinho ML, Durand A, et al. Medcurso Endocrinologia, 2003;9:18.
- Maia FFR, Rosário PWS, Castro RF, et al. Síndrome de Cushing causada por hiperplasia adrenal nodular pigmentada primária: relato de caso. 2002;24:137-142. [citado 2006 dez 10]. Disponível em: <http://www.pediatriasopaulo.usp.br/upload/pdf/566.pdf>.
- Rollin Guilherme AFS, Czepielewski MA. Síndrome de Cushing: é possível simplificar e padronizar sua abordagem diagnóstica? Arq Bras Endocrinol Metab, 2003;47:368-380.
- Castro Rodrigo F, Maia FFR, Ferreira AR, et al. HELLP síndrome associada à síndrome de Cushing: relato de dois casos. Arq Bras Endocrinol Metab, 2004;48:419-422.
- Castro M, Moreira AC. Diagnóstico laboratorial da síndrome de Cushing. Arq Bras Endocrinol Metab, 2002;46:97-105.
- Falconi RAR, Martins ACP, Velludo MAL, et al. Tumores da córtex da supra-renal: o uso do p53 na diferenciação entre carcinomas e adenomas. Acta Cir Bras, 2006;9. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo>
- Oliveira AT, de Silveira VMF, Carnieletto Jr A, et al. Incidentaloma de supra-renal: manejo diagnóstico e terapêutico. Arq Bras Endocrinol Metab, 2000;44:523-527.
- Setter MJ. Diagnóstico e tratamento das massas adrenais clinicamente silenciosas: revisão de literatura Dissertação de Mestrado USP-SP. 2005. [citado 2006 Dez 10]. Disponível: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5153/tde-21122005-154758/>