

SÍNDROME DE CUSHING

Recomendações dos testes para diagnóstico do hipercortisolismo

A Síndrome de Cushing (SC) endógena pode ser definida como uma condição resultante de prolongada exposição à excessiva quantidade de cortisol, perda da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do ritmo circadiano na secreção do cortisol.

A Doença de Cushing (DC) é uma condição rara que se deve à produção de ACTH por adenoma hipofisário e é a etiologia mais comum da SC endógena após 6 anos de idade (70%).

A DC tem prevalência de 40 casos/1.000.000 de habitantes e afeta mais mulheres (3-8:1), sendo mais frequente na segunda e terceira décadas de vida (~80-90%) causada por tumores menores que 1cm (microadenomas). Os adenomas secretores de ACTH são esporádicos na maioria dos casos, mas podem ser parte de condições genéticas como a Neoplasia Endócrina Múltipla tipos 1 e 4 (NEM1, NEM4) e adenoma hipofisário isolado familiar.

Etiologia da Síndrome de Cushing	Prevalência
Síndrome de Cushing ACTH - dependente	80%
Doença de Cushing	70%
Síndrome do ACTH ectópico (SEA)	10%
Secreção ectópica de CRH	<1%
Carcinoma corticotrópico	Raro
Secreção ectópica de ACTH / CRH	Raro
Síndrome de Cushing ACTH - independente	20%
Adenoma adrenal	10%
Carcinoma adrenal	5%
Hiperplasia adrenal macronodular primária	<2%
Doença nodular pigmentada adrenocortical primária	<2%
Síndrome de McCune-Albright	Raro
Hipersensibilidade ao cortisol	Raro

Portadores da SC têm maior mortalidade que a população geral, principalmente devido ao desenvolvimento de doença cardiovascular, diabetes mellitus e infecções.

Quem deve ser investigado para Síndrome de Cushing?

A clássica SC consiste em ganho de peso, sobrepeso ou obesidade com distribuição em abdome e tronco, fadiga, anormalidades menstruais, diminuição do crescimento com ganho de peso em crianças, distúrbios psiquiátricos, incluindo depressão, diminuição da concentração e memória, irritabilidade e insônia. Ao exame físico uma variedade de achados pode ser observada: face plétórica, corcunda dorsal, fossa supraclavicular cheia, atrofia da pele, acne, hirsutismo, queda de cabelos e edema periférico. Na criança, baixa estatura, virilização anormal, atraso puberal ou pseudo puberdade precoce. Comorbidades como hipertensão, diabetes mellitus, nefrolitíase, osteopenia ou osteoporose, hipocalcemia e infecções fúngicas incomuns. Entretanto, estes sinais e sintomas são inespecíficos. Assim, é importante voltar o olhar para as manifestações mais específicas como a plethora facial, fraqueza muscular, estrias largas (>1cm) e violáceas e equimoses espontâneas em pacientes apresentando ganho de peso.

Alguns estudos defendem a investigação em condições em que a prevalência da SC pode ser maior que a esperada, como hipertensão secundária (0,5-1%), incidentaloma adrenal (6-9%) e osteoporose inexplicada com fratura vertebral (11%).

Para melhorar o prognóstico e aumentar a reversibilidade das comorbidades, o reconhecimento precoce e a reversão do hipercortisolismo são essenciais.

Passos para o diagnóstico

O diagnóstico da SC endógena é um desafio. Inicialmente deve-se confirmar o hipercortisolismo, e, então, procurar identificar a etiologia.

- Suspeita clínica e exclusão de fontes exógenas de glicocorticoides (oral, injetável, tópico ou inalatório).
- Realizar testes para confirmar o hipercortisolismo com perda do ritmo circadiano do cortisol e a relativa autonomia da produção do cortisol, independentemente da etiologia da SC.
- Pelo menos dois métodos distintos devem ter resultados alterados, para confirmar a SC.

Testes de primeira linha na confirmação do hipercortisolismo

- ❖ Teste de supressão com baixa dose de dexametasona
- ❖ Cortisol Salivar noturno
- ❖ Cortisol em urina de 24 horas

Teste de supressão com baixa dose de dexametasona (1mg-DST)

Um dos principais métodos para rastreio e avaliação da perda do feedback negativo do cortisol no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Procedimento:

- Ingestão de 1mg de dexametasona à noite, entre 23 - 0 hora
- Dosagem do cortisol na manhã subsequente (8 - 9 horas).

O valor acima de 1,8 mcg/dL é considerado anormal, com sensibilidade maior que 95% e especificidade de 80%. Previamente, o corte de 5mcg/dL foi sugerido, entretanto, 18% dos pacientes com SC tem valores de supressão após 1 mg de dexametasona menores que 5 mcg/dL e 8% tem valores abaixo de 1,8 mcg/dL.

Falso positivo pode acontecer em estado de pseudo-Cushing (similar à SC, com hipercortisolismo leve a moderado, sendo mais comum na depressão, alcoolismo e obesidade, principalmente visceral), em condições que aumentam a CBG (globulina ligadora do cortisol) como no uso de estrógenos, gravidez, malabsorção do medicamento ou condições que aumentam o metabolismo da dexametasona (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, pioglitazona, topiramato, etc.).

Falso negativo pode ocorrer com SC "leve" e com o uso de drogas que reduzem a ação da enzima CYP3A4 (fluoxetina, cimetidina, itraconazol, ritonavir, diltiazem, amiodarona e outras).

Alternativamente, alguns autores usam o teste de Liddle para aumentar a especificidade do método em estados de hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (alcoolismo, depressão, diabetes mellitus não controlado) usando baixa dose de dexametasona fracionada (2mg-DST). Procedimento:

- Administrar 0,5mg de dexametasona a cada 6 horas por dois dias (8 tomadas em 48 horas).
- Aplicar o mesmo critério de resposta do cortisol após 1 mg de dexametasona: o valor acima de 1,8mcg/dL é considerado anormal.

O teste de Liddle não é preferível ao teste com 1mg, uma vez que o de 48 horas é mais trabalhoso, sujeito a equívocos e tem mostrado acurácia levemente menor.

Cortisol salivar noturno

Alguns autores defendem o cortisol salivar noturno como primeiro método de triagem. O cortisol salivar avalia a fração livre em equilíbrio dinâmico com o cortisol sérico total e não é influenciado pelo fluxo de saliva. Um valor acima do normal reflete a falta de um ritmo circadiano normal de secreção de cortisol. Os estudos mostram diferentes cortes para os diferentes métodos, não há um valor de consenso. No entanto, o achado de cortisol salivar duas vezes acima do limite superior tem aumentado a especificidade do método no diagnóstico do hipercortisolismo.

É recomendável que a metodologia utilizada possua valores estudados em diferentes populações (normal, obeso / pseudo-Cushing e SC), e sensibilidade e especificidades conhecidas em adultos e crianças. Os métodos mais utilizados são radioimunoensaio, ELISA, eletroquimioluminescência, e, mais recentemente, a cromatografia líquida / espectrometria de massas (LC/MSMS).

As vantagens do procedimento são a coleta não invasiva e a estabilidade da amostra à temperatura ambiente. A amostra pode ser obtida por coleta passiva (crianças menores) ou por coletor comercial (Salivette®) entre 23 e 0 horas. Não fumar 24 horas antes da coleta. Falsos positivos e falsos negativos podem ocorrer em indivíduos com ciclo de sono-vigília alterado, desordens psiquiátricas, diabetes mellitus não controlado, doença oral/gengival (contaminação da saliva com sangue) e idosos. Cremes de pele contendo corticoide podem contaminar e causar resultados falsamente elevados.

Cortisol em urina de 24 horas

A medida do cortisol livre em amostras de urina de 24 horas (CLU-24h), bem como o cortisol sérico após supressão com baixas doses de dexametasona são os métodos tradicionais no diagnóstico e monitorização da SC. A medida do CLU-24h reflete a produção integrada diária do cortisol, quase sempre elevada no hipercortisolismo. Pelo menos duas amostras de CLU-24h consecutivas ou alternadas devem ser solicitadas para excluir falso negativo devido a variações na secreção do cortisol. Em geral CLU-24h não sofre interferência de condições que aumentam a CBG.

Falso positivo pode acontecer em estados de pseudo-Cushing, depressão, alcoolismo, obesidade; gravidez, poliúria (diabetes insipidus), pelo uso de drogas (carbamazepina, fenofibrato, digoxina, alguns corticoides sintéticos). Nestes casos, o CLU-24h estará usualmente, menos que 1,5-2 vezes acima do limite superior do método.

Falso negativo pode ocorrer na insuficiência renal (clearance < 60 mL/min) e, principalmente, devido à coleta inadequada da urina. Amostras levemente alteradas podem ocorrer no hipercortisolismo leve e SC cíclica.

Considerando os 3 métodos de primeira linha, o CLU-24h tem disso o menos valorizado como teste de triagem para SC. Um leve aumento na produção do cortisol no nadir circadiano pode não ser detectado no CLU-24h. Entretanto, permanece como um teste importante, embora seja mais específico quando observados resultados 3-4 vezes maiores que o limite superior do método.

Testes adicionais de segunda linha

São indicados quando permanece incerteza diagnóstica após os testes de primeira linha. O cortisol sérico noturno requer hospitalização e coleta após 48 horas da admissão, entre 23-0 horas. Com o cortisol salivar, tornou-se pouco usado.

O CRH ovino após supressão prolongada com baixa dose de dexametasona (dosado cortisol sérico) é útil no diagnóstico diferencial SC x pseudo-Cushing. O teste tem uso limitado por indisponibilidade e alto custo do oCRH.

Qual teste de rastreamento escolher?

Nenhum teste possui acurácia de 100%. Atualmente, tem-se dado preferência ao cortisol salivar, no final da noite, em duas coletas separadas por 24 a 48 horas. Diante da elevação do cortisol salivar, pode-se realizar um teste adicional, preferencialmente o teste de supressão noturna com 1mg de dexametasona. Uma alternativa a este teste seria o cortisol livre em urina de 24h, embora seja mais sujeito a falso-negativos. Tem se reservado o teste com 2mg de dexametasona para os casos em que os outros não possibilitam diagnóstico, e é também uma ferramenta útil na distinção entre obesidade de SC. Em algumas condições especiais (gravidez, epilepsia, hipercortisolismo cíclico, incidentalomas adrenais etc.), alguns testes de rastreamento podem ter maior acurácia que os demais.

Diagnóstico diferencial dos tipos da Síndrome de Cushing

Após a confirmação laboratorial da SC endógena, o próximo passo é buscar identificar a etiologia:

- **ACTH-independente:** ACTH < 10 pg/mL - sugere etiologia adrenal
- **ACTH-dependente (Doença de Cushing ou Secreção de ACTH Ectópica):** ACTH > 20 pg/mL

Devido à secreção irregular do ACTH, é recomendado pelo menos duas mensurações em dias diferentes para confirmar a condição.

ACTH em valores de 10-20 pg/mL são considerados indeterminados e novas amostras devem ser solicitadas. Valores muito elevados (>400 pg/mL) são sugestivos de Secreção Ectópica de ACTH (SEA).

A Doença de Cushing (DC) representa 86-93% dos casos de SC ACTH-dependente. A tríade inicial para diagnóstico diferencial entre Doença de Cushing e Secreção Ectópica de ACTH são os exames:

- Ressonância magnética (RM) da hipófise – para pesquisa de adenoma avaliando a conformidade com testes laboratoriais.
- Teste de supressão com alta dose de dexametasona – tem a vantagem de ser disponível e barato, mas tem menor acurácia em diferenciar Doença de Cushing e Secreção Ectópica de ACTH, com resultados falso positivos. Pode ser realizado com 8 mg overnight ou 2mg a cada 6 horas por 2 dias (método clássico – Liddle 2) com diferentes protocolos e sensibilidade e especificidade variáveis.
- Teste do CRH (ovino ou humano) – a maioria dos casos de Doença de Cushing responde significativamente ao CRH (86-93%), com elevação do cortisol e do ACTH, o que é raro na Secreção Ectópica de ACTH responde em 5,5-8,2%;

Entretanto, quando estes testes não são conclusivos, teste invasivo para amostra do seio petroso bilateral e simultânea avaliando o gradiente de ACTH central para periférico permanece o padrão ouro.

O teste da desmopressina (DDAVP) tem baixa acurácia, e tem sido proposto para a diferenciação entre SC e pseudo-Cushing.

Marcadores tumorais como calcitonina, gastrina, cromogranina, BHCG, alfafetoproteína, CEA, CA19-9, CA 125, podem ser expressos em até 70% dos casos de Secreção Ectópica de ACTH.

Por sua complexidade diagnóstica, idealmente, a investigação do paciente SC deve preferencialmente ser conduzida por equipe multidisciplinar, em centro de referência.

Referências - 1. Arch Endocrinol Metab. 2016;60(3):267-86.

2. Vilar L, et al. 6. ed. RJ: Guanabara Koogan, 2016.