

Síndrome de Cushing na gravidez: relato de caso

Cushing syndrome in pregnancy: case report

Jonas Soares Silva Santos¹, Lucas Ligeiro Barroso Santos¹, Thiago José Albuquerque Santana¹, Jander Toledo Ferreira², Henrique Vitor Leite³, Anelise Impelizeri Nogueira⁴

RESUMO

A ocorrência de síndrome de Cushing (SC) durante a gravidez é rara, com menos de 150 casos reportados na literatura. Este relato demonstra a dificuldade diagnóstica e a gravidade da desordem adrenal específica durante a gestação, assim como a necessidade de diagnóstico e intervenção precoces. Este trabalho apresenta paciente portadora da SC com início das suas manifestações clínicas a partir do terceiro mês de gestação. Foi realizada durante a gestação a investigação bioquímico-laboratorial, que permitiu avaliação clínico-laboratorial e confirmação diagnóstica de SC. O método de imagem empregado foi a ressonância magnética do abdômen. Após a cirurgia por videolaparoscopia, houve redução do peso e dos níveis pressóricos e normalização dos níveis do cortisol plasmático e urinário, além do controle dos níveis glicêmicos.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing; Gravidez; Laparoscopia.

ABSTRACT

The occurrence of Cushing Syndrome (CS) in pregnancy is rare, with less than 150 case reports in the literature. This report shows the diagnosis difficulty and the severity of the specific adrenal disorder during pregnancy, as well as the need for precocious diagnosis and intervention. This paper presents a patient with CS starting its physical manifestations from the third gestation month. The biochemical-laboratory survey was carried out during the pregnancy, which allowed the clinic-laboratory evaluation and the CS diagnosis confirmation. The used image method was abdomen magnetic resonance. After surgery by video laparoscopy, there was weight and pressure levels reduction and normalization of plasma cortisol and urinary levels, besides the glycemic levels control.

Key words: Cushing Syndrome; Pregnancy; Laparoscopy

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing (SC) resulta das manifestações clínicas secundárias à exposição prolongada de quantidades elevadas de glicocorticoides livres plasmáticos.¹ A SC endógena resulta de hiperprodução de glicocorticoides pelo córtex da adrenal, o que ocorre em 80 e 20% dos casos na dependência e independência, respectivamente, do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). A SC dependente de ACTH é causada, principalmente, por tumores hipofisários corticotróficos, produtores de ACTH¹, definindo a doença de Cushing. Pode ser causada, raramente, por

¹ Alunos do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG - Brasil.

² Cirurgião-Geral da Equipe de Cirurgia do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte, MG - Brasil. Membro Especialista da Sociedade Brasileira de Cirurgia.

³ Professor, Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Diretor de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte, MG - Brasil.

⁴ Professora, Doutora do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da UFMG. Coordenadora do Ambulatório de Gestações de alto-risco em endocrinologia do HC-UFMG, Belo Horizonte, MG - Brasil.

Recebido em: 06/05/2009

Aprovado em: 14/04/2010

Instituição
Faculdade de Medicina da UFMG,
Belo Horizonte, MG - Brasil

Endereço para correspondência:
Faculdade de Medicina da UFMG,
Departamento de Clínica Médica

Av. Professor Alfredo Balena, 190
Santa Efigênia
Belo Horizonte, Minas Gerais
Email: anelise@medicina.ufmg.br

produção ectópica de ACTH ou por tumores secretores de CRH. A SC ACTH-independente é ocasionada por tumores adrenais benignos ou malignos ou por hiperplasia adrenal bilateral.¹

Existem peculiaridades da SC quando se manifesta em grávidas no tocante à etiologia, manifestações e tratamento.^{2,3} A gravidez representa estado de relativo hipercortisolismo, resultante da interação entre o eixo hipotálamo-hipofisário materno e o feto-placenta. Na gestação normal, hipercortisolismo e hiperaldosteronismo não são clinicamente aparentes. Porém, as desordens adrenais que ocorrem na gestação contribuem para significativa morbidade materno-fetal. A apresentação clínica da SC durante a gestação é semelhante à da população geral, exceto pela manutenção dos ciclos menstruais normais antes da concepção. Associa-se com a alta morbidade materna, incluindo pré-eclâmpsia, hipertensão, diabetes *mellitus*, fraturas e infecções oportunistas, inclusive morte.^{2,3} Os efeitos do hipercortisolismo sobre o feto incluem abortamento espontâneo, morte perinatal, parto prematuro e crescimento intrauterino restrito.^{2,3} Desta forma, o diagnóstico e tratamento precoces da SC durante a gestação são fundamentais para a saúde do concepto.

RELATO DE CASO

AAFRA, 27 anos de idade, dentista, leucodérmica, primigesta, com história familiar de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes *mellitus* (DM) e ciclos menstruais normais, com dificuldade para perder peso nos últimos anos.

O início do pré-natal (PN) foi sem intercorrências até 12 semanas de gestação, quando houve súbita elevação da pressão arterial sistêmica (PA) para 150/90 mmHg, da frequência cardíaca (FC) e do peso corporal. Nessa ocasião, notou-se aumento da oleosidade cutânea e da acne, ganho excessivo de peso, palpitações, edema de membros inferiores e o surgimento de manchas hipercrômicas nas mãos e de estrias nas mamas e no abdômen.

Foi encaminhada ao serviço de endocrinologia e PN de alto risco na 20ª semana de gestação, por apresentar elevação progressiva nos níveis pressóricos, atingindo 200/110 mmHg, apesar do uso de propranolol e metildopa.

Apresentava TSH suprimido, com T4 livre dentro dos limites da normalidade, anticorpos antitireoidia-

nos negativos e tireoide não palpável. Nessa ocasião foi diagnosticado diabetes *mellitus* gestacional (DMG), utilizando-se dos critérios da ADA, com glicemias em jejum, uma, duas e três horas após 100 g de dextrosol, respectivamente, 85, 173, 182 e 180 mg%, sendo iniciadas monitorização glicêmica e dieta adequada.

A partir de 24 semanas de gestação houve agravamento das manifestações clínicas, além de noctúria, fraqueza muscular e surgimento de pelos terminais na face, sem controle adequado dos níveis pressóricos, que se mantinham entre 180 e 190/100 mmHg em decúbito lateral e em ortostatismo. Apresentava, então, TSH e T4 livre dentro dos limites da normalidade e controle glicêmico limítrofe.

Iniciada propedêutica para SC com realização de cortisol livre urinário, ACTH e ritmo de cortisol diurno (não estava disponível na ocasião a dosagem de cortisol salivar), com resultados que sugeriram a hipótese de SC provável de origem adrenal, visto o valor de ACTH = 2,0 pg/mL. O cortisol plasmático, cortisol livre urinário, ACTH plasmático, TSH e T4 livre foram determinados por quimioluminescência. As metanefrinas urinárias estavam dentro da normalidade.

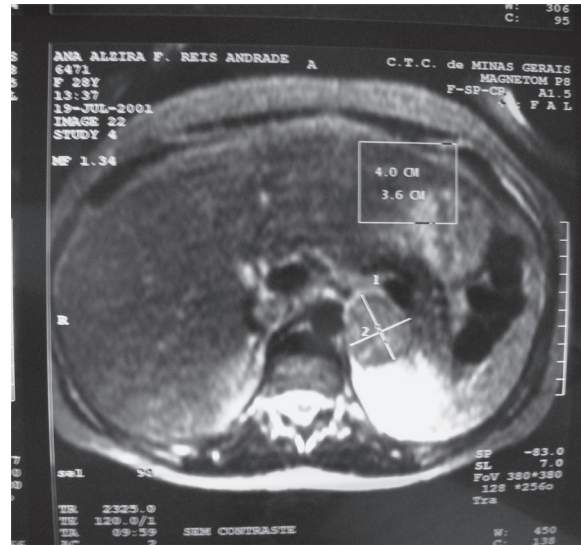
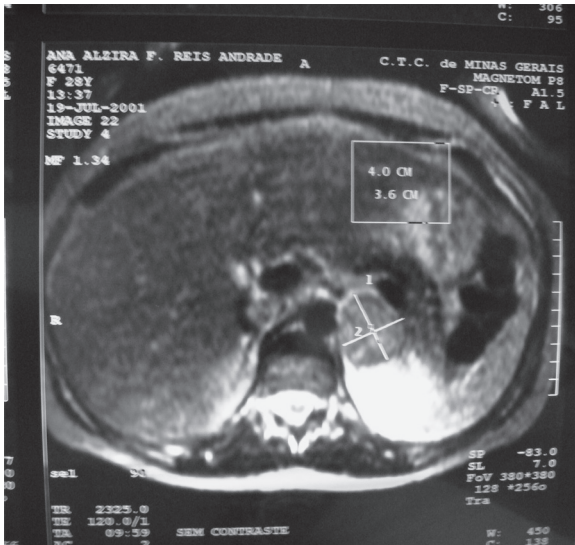
Realizou-se RNM de abdômen (Figuras 1 e 2), que revelou lesão expansiva de suprarrenal esquerda, com presença de nódulo de 4,0/3,0 cm.

A paciente foi submetida à cirurgia videolaparoscópica na 20ª sexta semana de gestação, sendo realizada adrenalectomia esquerda.

A lesão era de coloração acastanhada, consistência firme e elástica, medindo 7,5/5,0/3,0 cm e pesando 41 gramas.

A lesão revelou superfície de corte com nódulo de coloração amarelada, de aspecto sólido e consistente, medindo 4,0/3,5 cm. O exame microscópico diagnosticou adenoma de córtex, com padrão sólido, encapsulado, e focos de calcificação, sem evidências de necrose, reproduzindo rudimentarmente a forma glomerulosa e fasciculada. Não foi identificada invasão capsular, vascular ou fibrose expressiva. Havia várias áreas de pleomorfismo nuclear e baixo índice mitótico, sem identificação de foco de mielolipoma.

Após a cirurgia, houve normalização dos níveis pressóricos, redução de peso corporal e de todos os sintomas iniciais. O restante da gestação transcorreu sem outras anormalidades, sem uso de medicamentos hipotensores, obtendo-se regularização dos níveis de TSH e adequado controle glicêmico, mesmo sem dieta específica.



Figuras 1 e 2 - Lesão nodular bem delimitada em supra-renal esquerda

O parto cesáreo ocorreu com 36/37 semanas de gestação devido à amniorrexe prematura, com RN baixo peso sem complicações. A paciente teve nova gestação sem intercorrências, quatro anos depois.

DISCUSSÃO DO CASO

A ocorrência de SC durante a gravidez é rara, com menos de 150 casos reportados na literatura.¹ Facilmente confundida com pré-eclâmpsia e diabetes gestacional, é associada a alta morbimortalidade materno-fetal: aumenta as taxas de infecções oportunistas, fraturas, aborto espontâneo, morte perinatal, prematuridade e retardo do crescimento intrauterino.^{2,3}

A fertilidade encontra-se reduzida nesse tipo de paciente, porque o hipercortisolismo e o hiperandrogenismo apresentam efeitos supressivos sobre a função reprodutiva da mulher.⁴ Mas isso não exclui a possibilidade de fecundação, principalmente nas fases iniciais da enfermidade, quando a ovulação se processa normalmente.⁴ A gestação afeta de maneira dramática o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal materno, resultando em aumento da produção hepática da globulina ligadora de corticosteroides (CBG), aumento dos níveis séricos, salivares e livres urinários de cortisol, falta de supressão do cortisol após administração de dexametasona e produção placentária de CRH e ACTH. Além disso, pode também ocorrer bloqueio da resposta do ACTH e do cortisol ao CRH exógeno.⁵ Assim, o diagnóstico de SC durante a gravidez torna-se muito mais difícil. A falha em se diagnosticar SC é também

comum, já que a síndrome pode ser facilmente confundida com pré-eclâmpsia ou diabetes gestacional.^{2,4}

Foi observado nessa paciente e nas mulheres grávidas, especialmente na primeira metade da gestação, a supressão do TSH (hormônio tireoideestimulante) devido à ligação de uma fração da molécula do hormônio β -HCG nos receptores de TSH da glândula tireoideia, sem, contudo, determinar hipertireoidismo.⁶ A paciente apresentou, em consequência, estado de “pseudo-hipertireoidismo” transitório.

A SC de ocorrência na gravidez é, usualmente, associada a graves complicações materno-fetais. Seu diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para a progressão adequada da gravidez.

O diagnóstico da SC consiste, inicialmente, em afastar o uso exógeno de glicocorticoides (em que os valores de cortisol e ACTH são indetectáveis) e documentar o hipercortisolismo endógeno. Isto é feito pelas dosagens salivares, urinárias ou séricas de cortisol, em amostras coletadas em horários apropriados e/ou após uso de dexametasona em doses baixas. A seguir, procede-se ao diagnóstico etiológico da SC empregando-se basicamente dosagens de ACTH e de cortisol após o uso de doses mais altas de dexametasona, não utilizadas nesta paciente devido à gravidade dos níveis pressóricos e do descontrole metabólico. A complexidade da doença, muitas vezes, exige o uso de testes funcionais mais sofisticados, como o emprego do CRH, chegando a ser necessário o cateterismo do seio petroso inferior, com coleta de amostras para dosagem de ACTH e, por fim, a realização de exames de imagem.^{1,7,8}

A utilização de múltiplos testes e a avaliação de seus resultados de forma conjunta são vitais para a obtenção do diagnóstico da SC.^{7,8} Todavia, cabe salientar que não há consenso de qual a melhor forma de confirmar-se o diagnóstico clínico e de definirem-se as causas da SC. Entretanto, a maioria dos protocolos de investigação utiliza, no mínimo, dois testes funcionais que enfocam diferentes aspectos da fisiopatologia do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.^{3,5,7} Entre esses testes, destaca-se a dosagem do cortisol salivar e urinário livre, a dosagem sérica do ACTH e o teste com altas doses de dexametasona.

Durante a gravidez, o tratamento clínico da hipertensão em casos leves pode ser suficiente até o parto. Isso também é recomendado para casos diagnosticados na gravidez avançada. Entretanto, a cirurgia é o tratamento de escolha para a SC na gravidez^{3,7,8}, exceto, talvez, no final do terceiro trimestre, sendo o tratamento medicamentoso a segunda opção.

Os adenomas adrenais parecem ser a causa mais comum de SC na gestação, representando cerca de 50 a 60% dos casos^{2,3,7,9}, seguidos dos adenomas hipofisários. Em presença de adenomas, a exérese exclusiva da glândula afetada se impõe⁹. A cirurgia pode ser ampliada em face de tumores malignos.

De acordo com o seguimento dos pacientes com SC adrenal na gestação, observa-se cura na maioria.⁹

Diante do exposto, é importante salientar a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces para minimizar os efeitos adversos do hipercortisolismo sobre a mãe e o feto. Diante de suspeita do diagnóstico de Cushing, testes específicos devem ser realizados em curto intervalo de tempo e o tratamento instituído o quanto antes, o que pode modificar, em muitos casos, a história natural dessa rara e grave enfermidade.

REFERÊNCIAS

1. Newell LP J, Bertagna X, Groosman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006;367:1605-17.
2. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's Syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3077-83.
3. Lindsay JR, Nieman LK. Adrenal disorders in pregnancy. *Endocrinol Metabol Clin North Am*. 2006; 35:1-20.
4. Wallace C, Toth EL, Lewanczuk RZ, Siminoski K. Pregnancy-induced Cushing's syndrome in multiple pregnancies. *J Clin Endocrinol*. 1996;81(1):15-21.
5. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: Challenges in disease detection and treatment. *Endocrinol Rev*. 2005;26:775-99.
6. Marx H, Amin P, Lazarus JH. Hyperthyroidism and pregnancy. *BMJ*. 2008;336(7645):663-7.
7. Vilar L, Freitas MC, Lima LHC, Lyra R, Kater C. Cushing's Syndrome in pregnancy: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51:1293-1302.
8. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3746-53.
9. Shaw JA, Pearson DW, Krukowski ZH, Fisher PM, Bevan JS. Cushing's syndrome during pregnancy: curative adrenalectomy at 31 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002; 105:189-91.