

Síndrome de Cushing Subclínica

Léone Duarte¹, José Silva Nunes², Ana Filipa Lopes¹, Fernando Malheiro³

¹ Interna do Internato Complementar de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

² Assistente Hospitalar do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

³ Director do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Correspondência

Léone Duarte › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Curry Cabral › Rua da Beneficência, nº 8. 1069-166 Lisboa
› Telefone: 217924379 / Fax: 217924377 › e-mail: leoneduarte@gmail.com

RESUMO

Os incidentalomas da supra-renal e a síndrome de Cushing subclínica têm sido objecto de estudo crescente nos últimos anos, dado que a descoberta casual de massas supra-renais e de alterações analíticas subtis se tornou muito frequente, pela ampla utilização de técnicas imagiológicas e laboratoriais de elevada sensibilidade. O objectivo deste artigo é fazer uma revisão sucinta da literatura publicada sobre este tema, nomeadamente em relação à sua definição, história natural, consequências clínicas, diagnóstico, abordagem terapêutica e seguimento.

O adenoma cortical é o tipo mais frequente de incidentaloma da supra-renal. Em 5 a 20% dos casos, dependendo do protocolo do estudo e dos critérios de diagnóstico, verifica-se uma secreção autónoma de cortisol por estes adenomas. A secreção autónoma de glucocorticóides na ausência de sintomas e sinais específicos da síndrome de Cushing define a síndrome de Cushing subclínica. Com uma prevalência estimada de 79 casos por 100.000 pessoas, a síndrome de Cushing subclínica é muito mais frequente que a síndrome de Cushing clássica (1 caso por 100.000 pessoas). O diagnóstico, abordagem, impacto clínico e tratamento desta entidade são ainda muito controversos. No entanto, na síndrome de Cushing subclínica, tem-se verificado um aumento da incidência de consequências clínicas atribuíveis ao hipercortisolismo, tais como hipertensão arterial, obesidade, diminuição da tolerância à glicose, dislipidémia e síndrome metabólica, associadas a um aumento do risco cardiovascular. Deste modo, o hipercortisolismo subclínico pode ser nocivo, particularmente em indivíduos com outros factores de risco, geneticamente determinados ou adquiridos, podendo ter um papel importante na aceleração do processo aterosclerótico. A supra-renalectomia ou a vigilância regular e cuidada destes doentes, tendo como prioridades a prevenção cardiovascular e o tratamento das comorbidades, são as opções terapêuticas actualmente válidas. Os doentes referenciados para cirurgia devem fazer terapêutica com corticosteróides no período perioperatório, dado o risco de insuficiência supra-renal pós-supra-renalectomia.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome Cushing subclínica; Incidentaloma supra-renal; Hipercortisolismo.

ABSTRACT

Adrenal incidentaloma and subclinical Cushing's syndrome have been increasingly a matter of study in the last years, since the serendipitous discovery of an adrenal mass and the finding of laboratory abnormalities have become very frequent owing to the routine use of sensitive radiologic and laboratory techniques. The aim of this article was to review the published literature about subclinical Cushing's syndrome, namely its definition, natural history, clinical consequences, diagnosis and management.

Adrenocortical adenoma is the most frequent type of adrenal incidentaloma. In 5 to 20% of cases, depending on the study protocols and diagnostic criteria, there is an autonomous secretion of cortisol by these adenomas. Autonomous glucocorticoid production in the absence of specific signs and symptoms of Cushing's syndrome defines subclinical Cushing's syndrome. With an estimated prevalence of 79 cases per 100.000 persons, subclinical Cushing's syndrome is much more frequent than classic Cushing's syndrome (1 case per 100.000). The diagnosis, management, clinical impact and treatment of this entity are still very controversial. Nevertheless, an increased incidence of clinical consequences attributable to hypercortisolism, such as hypertension, obesity, impaired glucose tolerance, dislipidemia and metabolic syndrome, all associated with increased cardiovascular risk, have been detected in these patients. Subclinical hypercortisolism may be harmful, particularly to individuals with other risk factors, genetically determined or acquired, probably playing an important role in the progression of the atherosclerosis process. Adrenalectomy or regular and careful follow up, emphasizing cardiovascular prevention and comorbidity management, are the present valid treatment options. Patients undergoing adrenalectomy should receive glucocorticoid therapy perioperatively since the risk of adrenal insufficiency is of concern.

KEYWORDS

Subclinical Cushing's Syndrome; Adrenal incidentaloma; Hypercortisolism.

INTRODUÇÃO E MÉTODOS

A ampla utilização na prática clínica de técnicas imagiológicas cada vez mais sofisticadas e sensíveis, como a ecografia, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM), tem levado ao diagnóstico cada vez mais frequente de massas supra-renais. Estas massas supra-renais têm sido designadas de incidentalomas, pelo facto de serem descobertas através de exames radiológicos realizados para estudo de outras situações clínicas que não a avaliação de doença supra-renal¹.

O adenoma cortical é o tipo mais frequente de incidentaloma da supra-renal. Em 5 a 20% dos casos, dependendo do protocolo do estudo e dos critérios de diagnóstico, verifica-se uma secreção autónoma de cortisol por estes adenomas, sem tradução clínica, dando origem à síndrome de Cushing subclínica².

O incidentaloma da supra-renal e a síndrome de Cushing subclínica têm despertado, nos últimos anos, crescente atenção por parte de clínicos e investigadores. Este facto deve-se à elevada prevalência destes tumores na população geral, principalmente em idades mais avançadas, mas também à importância que se tem vindo a reconhecer às chamadas “doenças subclínicas”. O diagnóstico precoce da síndrome de Cushing subclínica pode permitir o reconhecimento e tratamento de uma patologia e de entidades clínicas a ela associadas potencialmente perigosas³.

O objectivo deste artigo é fazer uma revisão sucinta da literatura publicada sobre a síndrome de Cushing subclínica, nomeadamente em relação à sua definição, história natural, consequências clínicas, diagnóstico, abordagem terapêutica e seguimento. Esta revisão é realizada com base nos artigos indexados na MEDLINE e PubMed, publicados entre Janeiro de 1990 e

Novembro de 2008, com as seguintes palavras-chave: “*subclinical Cushing’s syndrome*”, “*subclinical hypercortisolism*” ou “*adrenal incidentaloma*”.

DEFINIÇÃO

A síndrome de Cushing subclínica define-se pela existência de secreção de cortisol de forma autónoma e desregulada, não completamente suprimida pelo *feedback* hipofisário, associada a adenomas da supra-renal diagnosticados incidentalmente, isto é, clinicamente silenciosos².

O termo síndrome de Cushing pré-clínico tem sido, por vezes, utilizado na literatura para designar a mesma entidade clínica. No entanto, esta designação é incorrecta porque implica o pressuposto que existe uma evolução para um hipercortisolismo clinicamente evidente. Tal não parece provável uma vez que a prevalência da síndrome de Cushing causada por um adenoma da glândula supra-renal é muito inferior à da síndrome de Cushing subclínica no incidentaloma da supra-renal⁴.

A definição de síndrome de Cushing subclínica obedece deste modo a dois pressupostos: a ausência de um fenótipo evidente de Cushing e a presença de uma massa supra-renal diagnosticada incidentalmente. Contudo, o primeiro critério depende da prática e discernimento do clínico. Alguns sinais de hipercortisolismo, como o *fácies lunar* e a *obesidade centrípeta*, são de observação comum na população geral e podem facilmente ser ignorados e apenas atribuídos a uma hipersecreção de glucocorticóides após a descoberta (incidental) de uma massa supra-renal. O adenoma da supra-renal é a principal causa desta entidade clínica. No entanto, uma ligeira hipersecreção de glucocorticóides pode ocorrer também em doentes com massas supra-renais não-adenomatosas, como o carcinoma supra-renal e o mielolipoma^{2,3}.

CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS E HISTÓRIA NATURAL

Vários estudos têm sido realizados e publicados acerca das possíveis consequências clínicas e da história natural da síndrome de Cushing subclínica nos doentes com incidentalomas da supra-renal. Este tema está, ainda, envolto em muitas incertezas, nomeadamente relativamente ao seu diagnóstico, abordagem e impacto clínico. No entanto, é biologicamente plausível admitir que a exposição crónica a um excesso de cortisol (mesmo que ligeiro) poderá provocar, pelo menos em algum grau, algumas das consequências clínicas da síndrome de Cushing, tais como **hipertensão arterial**, **obesidade**, **diminuição da tolerância à glicose** e **dislipidemia**. Estas patologias estão frequentemente associadas, constituindo a **síndrome metabólica**, associada a um aumento do risco cardiovascular. Vários dados de séries de autópsias e estudos clínicos têm encontrado associações consistentes entre a síndrome de Cushing subclínica e manifestações da síndrome metabólica (**tabela I**)⁵⁻¹⁰.

TABELA I: Manifestações da síndrome metabólica (as manifestações observadas em doentes com incidentalomas da supra-renal estão assinaladas com *).

Hiperinsulinemia / Insulino-resistência *
Obesidade centrípeta *
Hipertensão arterial sistólica e diastólica *
Padrão não <i>dipper</i> da pressão arterial
Alterações do metabolismo glucídico *
Diminuição do colesterol HDL *
Alterações qualitativas do colesterol LDL (partículas LDL pequenas e densas) *
Elevação dos triglicéridos *
Hiperuricemia
Disfunção endotelial
Hipercoagulabilidade *
Aumento da PCR e de outros marcadores inflamatórios
Elevação do fibrinogénio *
Microalbuminúria
Aceleração do processo aterosclerótico *

(Adaptado de TERZOLO M, BOVIO S, PIA A et al: *Subclinical Cushing syndrome*. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(8): 1272-9 ‘)

Tauchmanová *et al.* avaliaram 28 doentes com critérios de síndrome de Cushing subclínica (entre 126 indivíduos com incidentaloma da supra-renal) e verificaram

que a pressão arterial sistólica e diastólica, os níveis de glicémia em jejum, insulinémia em jejum, colesterol total, razão colesterol total/colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos e fibrinogénio, o grau de insulino-resistência (calculado pelo *homeostasis model assessment of insulin resistance* - HOMA-IR), a razão cintura/anca e a espessura íntima-média carotídea eram significativamente mais elevados nos doentes com síndrome de Cushing subclínica que nos controlos emparelhados. Inversamente, os níveis de colesterol HDL eram significativamente inferiores nos indivíduos com síndrome de Cushing subclínica. Estes autores verificaram ainda que, destes 28 indivíduos, 60.7% apresentavam hipertensão arterial, 71.4% alterações lipídicas, 28.6% diminuição da tolerância à glicose (na prova de tolerância à glicose oral clássica, com 75g de glicose), 35.7% diabetes tipo 2 e 53.6% alterações nos parâmetros hemostáticos. Seis doentes (21.4%) apresentavam evidências clínicas de doença cardiovascular (cardiopatia isquémica ou claudicação intermitente) e onze (39.3%) evidenciavam alterações electrocardiográficas e/ou alterações ultrassonográficas no ecodoppler carotídeo⁵.

Noutro estudo retrospectivo multi-cêntrico envolvendo 210 doentes com adenomas da supra-renal clinicamente inaparentes, Terzolo *et al.* observaram uma prevalência de hipertensão arterial em 53.8%, de obesidade em 21.4% e de hiperglicémia em 22.4% dos casos. Os doentes com elevação dos níveis de cortisol sérico da meia-noite apresentavam níveis de glicémia em jejum e de pressão arterial sistólica mais elevados que os indivíduos com cortisol normal. A prevalência de doentes com pressão arterial controlada era menor e os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), nos indivíduos com diabetes, era significativamente superior nos doentes com hipercortisolémia⁶. Os mesmos autores já previamente tinham demonstrado que indivíduos não obesos e normoglicémicos com adenomas da supra-renal clinicamente in-

parentes apresentavam uma maior prevalência de diminuição da tolerância à glicose, de hipertensão arterial sistólica e diastólica e de diminuição da sensibilidade à insulina, quando comparados com controlos emparelhados. Estas alterações não eram restritas aos doentes com síndrome de Cushing subclínica mas eram mais acentuadas nestes que nos que apresentavam adenomas não funcionantes⁷. Os autores defendem que a elevação da concentração do cortisol sérico da meia-noite pode ser considerado um marcador de sensibilidade à insulina e de um perfil de risco cardiovascular adverso nos doentes com adenomas da supra-renal clinicamente inaparentes^{3,6,7}.

Um aumento da concentração de adipocinas envolvidas no desenvolvimento da insulino-resistência e da aterosclerose (IL-6, resistina, TNF- α e MCP-1) foi demonstrado em indivíduos com incidentalomas da supra-renal, independentemente da presença de obesidade e adiposidade visceral, reforçando a associação entre os incidentalomas da supra-renal com hipercortisolismo subclínico e o aumento da incidência da síndrome de insulino-resistência¹¹.

A **osteoporose** é outra complicação bem conhecida do excesso de cortisol endógeno ou exógeno e, como tal, seria plausível considerar que os doentes com adenomas da supra-renal e hipercortisolismo subclínico evidenciassem uma diminuição na densidade mineral óssea. No entanto, os resultados dos estudos realizados e publicados nos últimos anos são divergentes, provavelmente devido aos diferentes métodos utilizados para avaliar a densidade mineral óssea, aos diferentes critérios de selecção dos doentes e controlos, bem como ao pequeno número de doentes estudados. Osella *et al.*, num estudo realizado com 27 doentes com incidentalomas da supra-renal, não encontraram diferenças estatisticamente significativas na densidade mineral óssea comparativamente aos controlos, mesmo nos 8 doentes com critérios de síndrome de Cushing

subclínica¹². No entanto, vários estudos recentes documentaram uma diminuição na densidade mineral óssea em doentes com hipercortisolismo subclínico, com consequente aumento do risco de osteopénia e osteoporose, principalmente em mulheres pós-menopausadas¹³⁻¹⁷. Como tal, a vigilância periódica da densidade mineral óssea nos doentes com síndrome de Cushing subclínica parece justificada pelo potencial aumento do risco de fracturas osteoporóticas.

O espectro de manifestações da síndrome de Cushing subclínica varia desde alterações endócrinas ligeiras isoladas, sem repercussões clínicas, a uma síndrome de Cushing clássica. A evolução do hipercortisolismo silencioso para a **síndrome de Cushing clínica** parece ocorrer raramente mas não é totalmente negligenciável. Barzon *et al.* estudaram 130 doentes com incidentalomas da supra-renal, com um *follow-up* entre 1 e 15 anos, e calcularam um risco cumulativo estimado de 12.5% após um ano para o desenvolvimento de síndrome de Cushing nos doentes com hipercortisolismo subclínico. Nos doentes com adenomas não funcionantes, o risco cumulativo estimado para o desenvolvimento de hipercortisolismo subclínico foi de 3.8% após um ano e de 6.6% após cinco anos¹⁸. No entanto, em outras séries, não se observou uma evolução do hipercortisolismo subclínico para uma síndrome de Cushing clássica, apesar do desenvolvimento de outras alterações endócrinas minor e, em alguns casos, do crescimento do adenoma^{19,20}. O risco de desenvolvimento de hiperfunção é maior nos adenomas não funcionantes com dimensão igual ou superior a 3cm e quando a cintigrafia com [75Se] Methylnorcholesterol revela uma captação exclusiva pelo adenoma²¹. Num pequeno número de doentes pode verificar-se uma regressão espontânea das alterações no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, sugerindo um possível padrão cíclico na hipersecreção de cortisol²⁰.

A interpretação dos resultados destes estudos deve ser ponderada com cautela. A

maioria destes estudos foi realizada a partir de séries reunidas em centros académicos, com amostras relativamente pequenas e com tempo e estratégias de *follow-up* variáveis. Consequentemente, não são estudos populacionais e, como tal, a generalização dos resultados não é totalmente correcta. Nos vários estudos analisados, verificou-se que os protocolos relativamente aos critérios de definição da síndrome de Cushing subclínica não eram semelhantes, tornando difícil a sua interpretação e comparação. Relativamente à avaliação da sensibilidade à insulina, em nenhum dos estudos analisados esta foi realizada através da sua técnica-padrão, o clamp euglicémico hiperinsulinémico, embora os modelos utilizados tenham sido previamente validados para estudos epidemiológicos. Apesar das limitações referidas, as conclusões encontradas pelos vários estudos são muito semelhantes entre si relativamente à associação entre o hipercortisolismo subclínico e o desenvolvimento de insulino-resistência e dos vários factores de risco metabólicos e cardiovasculares associados. Tal facto reforça a importância da avaliação, vigilância e tratamento dos doentes com adenomas da supra-renal aparentemente não funcionantes. A realização de estudos prospectivos populacionais randomizados, de adequado poder epidemiológico, é fundamental para esclarecer, com maior rigor, as consequências clínicas e a história natural desta síndrome, nomeadamente em relação a um possível impacto na morbilidade e mortalidade destes doentes.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da síndrome de Cushing subclínica na prática clínica é extremamente difícil. As provas hormonais usadas no diagnóstico da síndrome de Cushing não têm sensibilidade suficiente para detectar hipersecreções subtis de cortisol. Por outro

lado, a ausência de manifestações clínicas fidedignas torna difícil a interpretação de resultados positivos de provas e a distinção entre verdadeiros/positivos e falsos/positivos. Deste modo, a variabilidade biológica intrínseca à hipersecreção silenciosa de cortisol associa-se às dificuldades metodológicas, impossibilitando a definição uniforme desta entidade².

São várias as alterações funcionais do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal que têm sido associadas a esta síndrome, dependendo dos protocolos dos estudos realizados, dos critérios de diagnóstico utilizados e do número de doentes nas séries reportadas (tabela II).

A perda do ritmo circadiano do cortisol representa a alteração do padrão diário

supra-renal nos doentes com incidentalomas da supra-renal. Esta alteração endócrina tem sido amplamente usada no diagnóstico da síndrome de Cushing por ser um dos marcadores mais precoces e sensíveis de hipercortisolismo³. Recentemente tem sido investigado o valor da determinação do **cortisol salivar da meia-noite** no diagnóstico da síndrome de Cushing subclínica, com resultados positivos mas ainda não publicados²⁷.

Os **níveis diminuídos de ACTH** (adrenocorticotropina hipofisária) representam a autonomia funcional do adenoma supra-renal, com consequente supressão da síntese hipofisária de ACTH. No entanto, as dificuldades metodológicas laboratoriais na determinação da concentração de ACTH nos níveis próximos dos limites da técnica

TABELA II: Alterações do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e prevalência da síndrome de Cushing subclínica em doentes com incidentalomas da supra-renal.

Autor, ano [ref. nº]	nº de doentes	Cortisol urinário aumentado %	ACTH diminuída	Não supressão do cortisol após PSD ^a	Diminuição da resposta da ACTH à CRH	Prevalência SCS %
Reincke, 1992 ²²	66	1.5	7.5	12 ^b	7.5	12
Kasperlik-Zaluska, 1997 ²³	208	5.2 ^c	34	3.0 ^b	17	2.9
Terzolo, 1998 ²⁰	53	7.5	9.4	17	NR	6.0
Rossi, 2000 ⁸	65	17	23	25	NR	18.4
Mantero, 2000 ²⁴	1004	11	15	10	17	9.2
Grossrubatscher, 2001 ²⁵	53	4.0 ^c	15	11	NR	5.7
Bulow, 2002 ²⁶	381	0.8	NR	1.0	NR	1.0

PSD: Prova de supressão com dexametasona; NR: não reportado; SCS: síndrome de Cushing subclínica.

a – Prova de supressão nocturna com 1 mg de dexametasona com um limiar de cortisol de 5.0 µg/dl, excepto quando especificado de outra forma

b – PSD com 8mg

c – 17-hidroxicorticosteróides urinários

de secreção de cortisol provocada pelo hipercortisolismo e é um marcador precoce desta hipersecreção.

O **aumento do cortisol livre na urina de 24 horas** é também frequente mas é pouco sensível, pois depende da variabilidade diária na excreção de cortisol na urina, do débito urinário e da dificuldade em obter amostras completas de urina de 24 horas.

O **aumento do cortisol sérico determinado à meia noite** é uma das alterações mais frequentes do eixo hipotálamo-hipófise-

não são negligenciáveis e limitam o seu valor diagnóstico.

A **resposta da ACTH e do cortisol à CRH** (hormona de libertação da corticotropina) pode estar diminuída. No entanto, a prova com CRH não fornece informação adicional aos níveis basais de ACTH³.

A **diminuição dos níveis de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS)** é provavelmente a alteração hormonal mais frequente nos doentes com incidentalomas da supra-renal. Esta alteração resulta da supressão da

ACTH pela secreção autónoma de cortisol e consequente diminuição na síntese de outras hormonas do córtex supra-renal. Actualmente, há controvérsia em considerar a diminuição da DHEAS um marcador indirecto da secreção autónoma de cortisol. Tal facto deve-se, em parte, ao declínio na secreção de DHEAS que se verifica com a idade que, consequentemente, influencia a interpretação deste dado laboratorial em populações com idade avançada.

A **prova de supressão com dexametasona** tem sido amplamente utilizada no diagnóstico do hipercortisolismo endógeno, inclusivamente na detecção de alterações subtis na secreção de cortisol em doentes com incidentalomas da supra-renal. No entanto, os resultados dos vários estudos publicados nesta área não podem ser directamente comparados porque utilizaram diferentes protocolos (prova de supressão de 48 horas ou prova de supressão nocturna), diferentes doses de dexametasona (1, 2, 3 ou 8 mg) e diferentes *cut-offs* (5 e 1.8 µg/dl).

Para avaliação da autonomia supra-renal na secreção de cortisol, actualmente recomenda-se a **prova de supressão nocturna com 1mg de dexametasona**^{1,28}, administrada às 23 horas da véspera e com colheita para determinação de cortisol sérico às 8 horas do dia seguinte. O valor de *cut-off* óptimo continua a ser debatido. Após a administração de dexametasona, a maioria dos indivíduos tem concentrações séricas de cortisol inferiores a 5 µg/dl (139.75 nmol/l), e este tem sido o valor standard acima do qual se tem definido a secreção autónoma de glucocorticóides clinicamente significativa. No entanto, alguns autores sugerem que este valor é demasiado elevado para detectar excessos subtis de cortisol, resultando numa elevada taxa de falsos negativos, e propuseram uma redução do *cut-off* para 1.8 µg/dl (49.7 nmol/l). A utilização de um valor de *cut-off* menor aumenta a probabilidade de diagnóstico do hipercortisolismo subclínico

mas à custa da diminuição da especificidade da prova, resultando num maior número de resultados falsos positivos^{2,28}. A *Endocrine Society* (Sociedade Americana de Endocrinologia), nas *guidelines* recentemente publicadas para o diagnóstico da síndrome de Cushing, recomenda a utilização da prova de supressão nocturna com 1mg de dexametasona e o *cut-off* de 1.8 µg/dl, defendendo a utilização de provas com maior sensibilidade para o rastreio²⁹.

Para ultrapassar o problema dos resultados falsos positivos, tem sido preconizada para o diagnóstico da síndrome de Cushing subclínica a **demonstração de pelo menos dois resultados anormais concomitantes nas provas de avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (tabela III)**^{2,3,29}.

TABELA III: Diagnóstico de síndrome de Cushing subclínica.

1. Presença de massa supra-renal detectada incidentalmente (por ecografia, TC, RNM)
2. Ausência de sinais clínicos de hipercortisolismo (obesidade centrípeta, fâcies lunar, bossa de búfalo, extremidades finas com hipotrofia muscular, estrias cutâneas de coloração púrpura)
3. Presença de 2 ou mais resultados anormais concomitantes nas provas de avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal: <ul style="list-style-type: none"> a. Prova de supressão nocturna com 1mg de dexametasona <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Anormal se ≥ 5 µg/dl (139.75 nmol/l) ⇒ Duvidoso se ≥ 1.8 µg/dl (49.7 nmol/l) e < 5 µg/dl ⇒ Ponderar mais testes diagnósticos ⇒ Normal se < 1.8 µg/dl (49.7 nmol/l) Se anormal ou duvidosa fazer uma ou mais das seguintes provas: <ul style="list-style-type: none"> b. Cortisol (sérico ou salivar) da meia-noite c. ACTH sérico d. Cortisol livre na urina de 24 horas e. Ritmo circadiano do cortisol f. DHEAS

Contudo, outras sociedades médicas continuam a recomendar critérios ligeiramente diferentes para o diagnóstico desta entidade³⁰.

Várias combinações de provas podem ser realizadas mas, mesmo desta forma, o diagnóstico de hipersecreção de cortisol verdadeiramente relevante para admitir uma síndrome de Cushing subclínica é difícil. Para determinar a melhor abordagem diagnóstica desta entidade clínica seria necessário definir em que ponto a secreção de cortisol em excesso se torna significativa, provo-

cando morbidade relevante. Actualmente ainda não existe uma resposta definida para esta questão, dado que a história natural desta patologia e o seu impacto na saúde e esperança média de vida ainda são grandemente desconhecidos.

Na ausência de critérios compatíveis com síndrome de Cushing subclínica, recomenda-se uma reavaliação anual com a realização de uma prova de supressão nocturna com 1mg de dexametasona. Esta reavaliação deverá ser realizada mais precocemente se clinicamente se justificar.

O risco de hiperfunção autónoma do adenoma parece estabilizar após 3 a 4 anos. No entanto, mais uma vez, estes dados são baseados em estudos com amostras de reduzidas dimensões e *follow-up* variável²⁸.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA E SEGUIMENTO

A abordagem terapêutica da síndrome de Cushing subclínica é, ainda, fundamentalmente empírica. Tal facto deve-se à ausência de estudos prospectivos randomizados, de adequado poder epidemiológico, que permitam a elaboração de linhas orientadoras para a abordagem adequada desta entidade clínica.

A **supra-renalectomia** é uma opção terapêutica que deve ser considerada em doentes com idade inferior a 40 anos e nos doentes que apresentam alterações que podem potencialmente ser atribuídas a uma secreção autónoma de glucocorticóides: a) hipertensão arterial de início recente ou recentemente agravada; b) presença de diabetes mellitus, obesidade ou osteoporose, principalmente se estas alterações forem resistentes às terapêuticas médicas instituídas ou apresentarem uma rápida descompensação^{1,2}. Os doentes com síndrome de Cushing subclínica submetidos a supra-renalectomia devem fazer terapêutica com corticosteróides no período perioperatório, dado o

risco de insuficiência supra-renal, que pode resultar numa falência hemodinâmica e mesmo na morte, se não tratada³⁰. O hiper-cortisolismo mantido a longo prazo, mesmo que muito ligeiro, condiciona supressão da ACTH e consequente atrofia da glândula supra-renal contralateral, com elevado risco de desenvolvimento de insuficiência supra-renal após supra-renalectomia unilateral. No período pós-operatório, o doente deve ser monitorizado periodicamente para avaliação do restabelecimento funcional do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, que pode eventualmente demorar semanas a meses. Após recuperação da função hipotálamo-hipófise-supra-renal endógena, procede-se ao ajuste e redução gradual das doses da corticoterapia de substituição.

Em estudos reportando pequenas séries de casos com doentes submetidos a supra-renalectomia, é evidenciada uma melhoria nas alterações metabólicas e nos factores de risco cardiovascular, nomeadamente no controlo da pressão arterial, melhoria do perfil lipídico, diminuição dos níveis de fibrinogénio, melhoria do controlo glicémico, perda de peso e normalização dos marcadores de remodelação óssea^{5,8,10}. No entanto, os efeitos do tratamento cirúrgico a longo prazo e o seu impacto na qualidade de vida dos doentes são ainda desconhecidos. São necessários estudos epidemiológicos, com maior número de doentes e maior período de *follow-up*, comparando a evolução dos doentes submetidos a supra-renalectomia com a evolução dos doentes sob tratamento conservador, para confirmação dos benefícios reportados e, deste modo, orientar a melhor abordagem terapêutica. Com os dados actualmente disponíveis, não é possível fazer uma recomendação fundamentada para a terapêutica cirúrgica nos doentes com síndrome de Cushing subclínica. A decisão deve ser considerada individualmente, com base nas comorbilidades apresentadas pelo doente, no julgamento clínico e na vontade do doente².

Dada a associação do hipercortisolismo subclínico com as alterações metabólicas e factores de risco cardiovascular previamente discutidos, a intervenção terapêutica desta entidade clínica tem, inevitavelmente, como prioridade a prevenção cardiovascular e o tratamento de comorbilidades associadas. Deste modo, os doentes não candidatos a cirurgia devem ser submetidos a uma vigilância regular e cuidada, envolvendo alterações do estilo de vida e terapêuticas farmacológicas apropriadas a cada situação em particular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. YOUNG WF Jr: The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356: 601-10.
2. TERZOLO M, BOVIO S, PIA A et al. Subclinical Cushing syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(8): 1272-9.
3. TERZOLO M, BOVIO S, REIMONDO G et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 423-39.
4. ROSS NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 523-46.
5. TAUCHMANOVA L, ROSSI R, BIONDI B et al. Patients with Subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4872-8.
6. TERZOLO M, BOVIO S, PIA A et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 307-15.
7. TERZOLO M, PIA A, ALÌ A et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 998-1003.
8. ROSSI R, TAUCHMANOVA L, LUCIANO A et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1440-8.
9. CHIODINI I, TORLONTANO M, SCILLITANI A et al. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 837-44.
10. MITCHELL I, AUCHUS R, JUNEJA K et al. "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients". *Surgery* 2007; 142: 900-5.
11. ERMETICI F, MALAVAZOS A, CORBETTA S et al. Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007; 56: 686-92.
12. OSELLA G, REIMONDO G, PERETTI P et al. The patients with incidentally discovered adrenal adenoma (incidentaloma) are not at increased risk of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 604-7.
13. TORLONTANO M, CHIODINI I, PILERI M et al. Altered bone mass and turnover in female patients with adrenal incidentaloma: the effect of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2381-5.
14. CHIODINI I, TAUMANOVÀ L, TORLONTANO M et al. Bone involvement in eugonadal male patients with adrenal incidentaloma and subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5491-4.
15. CHIODINI I, TORLONTANO M, CARNEVALE V et al. Bone loss rate in adrenal incidentalomas: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5337-41.
16. HADJIDAKIS D, TSAGARAKIS S, ROBOTI C et al. Does subclinical hypercortisolism adversely affect the bone mineral density of patients with adrenal incidentalomas? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 72-7.
17. BARDET S, ROHMER V, BOUX DE CASSON F et al. Densité minérale osseuse et marqueurs biologiques de remaniement osseux chez les patients porteurs d'incidentalome surrénalien: effet d'un hypercortisolisme infraclinique. *Rev Méd Interne* 2002; 23: 508-17.
18. BARZON L, FALLO F, SONINO S, BOSCARO M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 61-6.

19. LIBÈ R, DALL'ASTA C, BARBETTA L et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 489-94.
20. TERZOLO M, OSELLA G, ALÌ A et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 89-97.
21. BARZON L, SCARONI C, SONINO N et al. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 520-6.
22. REINCKE M, NIEKE J, KRESTIN JP et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas: comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 826-32.
23. KASPERLIK-ZALUSKA AA, ROSLONOWSKA E, SLOWINSKA-SRZEDNICKA J et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 29-37.
24. MANTERO F, TERZOLO M, ARNALDI G et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-44.
25. GROSSRUBATSCHER E, VIGNATI F, POSSA M et al. The natural history of incidentally discovered adrenocortical adenomas: a retrospective evaluation. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 846-55.
26. BULOW B, AHREN B. Adrenal incidentaloma – experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *J Intern Med* 2002; 252: 239-46.
27. REIMONDO G, BOVIO S, MICOSSI I et al. Midnight salivary cortisol for diagnosis of subclinical Cushing's syndrome in patients with clinically inapparent adrenocortical adenoma. 7th Congress of the European Federation of Internal Medicine, Rome, May 7-10, 2008. *Eur J Intern Med* 2008; 19S: S44.
28. GRUMBACH M, BILLER B, BRAUNSTEIN, G et al. NIH Conference – Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma). *Ann Intern Med* 2003; 138: 424-9.
29. NIEMAN L, BILLER B, FINDLING J et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526-40.
30. TSUIKI M, TANABE A, TAKAGI S et al. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine Journal* 2008; 55(4): 737-745.
31. McLEOD M, THOMPSON N, GROSS M et al. Sub-clinical Cushing's syndrome in patients with adrenal gland incidentalomas: pitfalls in diagnosis and management. *Am Surg* 1990; 56: 398-403.