

Síndrome de Cushing ectópico por tumor neuroendócrino oculto metastizado: Caso clínico

Maria Lopes Pereira¹, Celestino Neves², Daniel Carvalho-Braga², Olinda Marques¹, José Luís Medina²

1 - Serviço de Endocrinologia › Hospital de S. Marcos › Braga.

2 - Serviço de Endocrinologia › Hospital S. João › Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Correspondência:

Dr^a Maria Lopes Pereira › Serviço de Endocrinologia › Hospital de S. Marcos › Braga. E-mail: maria_lpereira@yahoo.com

RESUMO

O hipercortisolismo crónico está associado a infecções graves, hipertensão, diabetes mellitus e taxas elevadas de mortalidade e morbilidade cirúrgicas. Os autores apresentam o caso clínico de uma doente com síndrome de Cushing ectópico por tumor neuroendócrino metastizado sem causa primária conhecida. Apesar da terapêutica inibidora da esteroidogénese com metirapona e etomidato, com controlo razoável da hipercortisolemia, a evolução foi desfavorável, tendo falecido 19 meses após o diagnóstico por pneumonia.

PALAVRAS-CHAVE

Tumor neuroendócrino; Secreção ectópica de ACTH; Hipercortisolismo; Etomidato.

SUMMARY

Chronic hypercortisolism is associated with severe infections, hypertension, diabetes mellitus and high rates of surgical mortality and morbidity. The authors describe the clinical report of a woman with ectopic Cushing's syndrome due to a neuroendocrine metastized tumor of unknown primary source. Despite the use of inhibitors of steroidogenesis as metopirone and etomidate and acceptable control of hypercortisolemia, she died 11 months after the diagnosis by pneumonia.

KEY-WORDS

Neuroendocrine tumor; Ectopic ACTH secretion; Hypercortisolism; Etomidate.

Introdução

O hipercortisolismo crónico está associado a infecções graves¹, hipertensão, diabetes mellitus e taxas elevadas de mortalidade e morbilidade cirúrgicas². Quando a origem do síndrome de Cushing endógeno não pode ser cirurgicamente removida, a terapêutica médica pode inibir a esteroidogénese e potencialmente reduzir o risco das complicações associadas ao hipercortisolismo.

Os autores apresentam o caso de uma mulher com síndrome de Cushing ectópico por

tumor neuroendócrino oculto metastizado que, apesar da adrenalectomia bilateral e da terapêutica médica inibidora da esteroidogénese, com controlo razoável do síndrome de Cushing, apresentou evolução desfavorável.

CASO CLÍNICO

Apresenta-se uma doente de 43 anos, sem antecedentes pessoais relevantes, que recorre ao Serviço de Urgência do Hospital da sua área de residência por adenopatias na região

supraclavicular esquerda; na admissão, o estudo laboratorial revelou hemograma com fórmula leucocitária normal, VSG 26 mm/h (N=1-20), função renal e ionograma normais, fosfatase alcalina 140 U/L (N=32-104), DHL 424 U/L (N=100-190) e proteinograma normal; cortisol sérico (8 h) 86,23 µg/100 ml (N=7-25), cortisolúria 1785, 55 µg/24 h (N=35-120), ACTH 269,0 pg/ml (N=10-60), testosterona 256 ng/dl (N=49-113), PTH 107 pg/ml (N=10-55), gastrina 204 pg/ml (N=0-90), calcitonina 59,2 pg/ml (N=0-10), com DHEA-S, TSH, T4L, aldosterona, metanefrinas urinárias, HVA e 5-HIAA normais (Quadro I). O estudo imagiológico revelou na TC cervical conglomerado de adenopatias na cadeia supraclavicular e cervical transversa esquerda; o cintilograma ósseo (Tc99m) revelou focos de hiper captação a nível da calote craniana, grade costal, esterno, coluna dorsal e lombo-sagrada, íliacos, articulação glenoumeral e diáfise umeral esquerda, compatível com doença óssea multifocal metastática; o octreoscan revelou captação multifocal óssea e hepática; a RM abdominal revelou a presença de infiltração difusa micronodular hepática e adenopatias para-aórticas; a TC torácica e abdomino-pélvica, TC cerebral, mamografia, endoscopia digestiva alta, colonoscopia, broncoscopia e o cintilograma com MIBG foram normais. Um mês depois do internamento, a doente apresenta deterioração súbita do estado de consciência, com aparecimento de estigmas de síndrome de Cushing, diarreia aquosa intermitente, diabetes mellitus e hipertensão, com hipocaliemia grave ($K^+ = 1,8$ mEq/L (3,5-5,0)), hipocalcemia (Ca Total=1,95 mmol/L (2,3-2,74)) e alcalose metabólica. Foi efectuada infusão com etomidato (96 mg, durante 7 horas, em condições controladas na Unidade de Cuidados Intensivos), com diminuição marcada dos níveis de cortisol sérico nas primeiras 24 horas (Quadro II). Iniciou posteriormente tratamento com metirapona (250 mg tid, com aumento progressivo da dose até 1 gr 6/6 h), octreótido LAR (30 mg, im, cada 2 semanas), interferon alfa-2b (5000000 U, sc, 3 vezes/semana) e quimioterapia com etoposídeo e paclitaxel (7 ciclos), com razoável controlo do síndrome de Cushing, para além do tratamento de suporte com pantoprazol, insulino terapia, terapêutica anti-hipertensora (indapamida, lisinopril), fluoxetina, gluconato de cálcio, KCl e espirolactona, sulfato de magnésio, sulfato ferroso e tramadol (Quadro III). A doente

QUADRO I – Avaliação endocrinológica da doente na admissão

Parâmetros (valores de referência)	
Cortisol sérico (8h) (7-25 µg/100 ml)	50,6
ACTH (8 h) (9-52 pg/ml)	219,2
Cortisol livre urinário (35-120 µg/dia)	409,2
Testosterona (< 1 ng/ml)	1,88
Delta 4 -androstenediona (1-2 ng/ml)	1,8
DHEA-S (1,3-6,8 µmol/l)	5,76
FT4 (0,7-2,0 ng/dl)	0,57
TSH (0,5-5,0 mU/l)	0,46
LH (2-11 mU/L)	0,0
FSH (1,8-11,2 mU/L)	0,3
PTH (32,0-72,0 ng/l)	69,9
Calcitonina (0-10 pg/ml)	59,2
Prolactina (2-15 ng/ml)	71,25
Estradiol (20-60 pg/ml)	13,7
Aldosterona (4,0-31,0 ng/dl)	8,57
Adrenalina (75,0-300,0 µg/24 h)	78,86
Noradrenalina (105,0-305,0 µg/24 h)	129,77
VMA (2,0-7,0 mg/24 h)	1,70
5-HIAA (80-450 ug/l)	26,0
HVA (2,0-10,0 mg/24 h)	2,42
Dopamina (0-1000 µg/24 h)	205,74
VIP (< 100 ng/l)	53,6
PP (64-243 ng/l)	51
Gastrina (< 110 ng/l)	949

QUADRO II – Níveis de cortisol sérico, cortisol livre urinário e ACTH após perfusão EV contínua de etomidato

Parâmetros (valores de referência)	Dia 0	24 horas após	5 dias após
Cortisol sérico (7-25 µg/100 ml)	50,6	4,8	45,5
Cortisol livre urinário (35-120 µg/dia)	-	409,2	1520
ACTH (10-60 pg/ml)	219,2	207,8	240,8

QUADRO III – Níveis de cortisol sérico, cortisol livre urinário e ACTH após o início da terapêutica com octreótido e metirapona

Parâmetros	Dia 0	1 mês após	3 meses após	6 meses após
Cortisol sérico	57	37,1	46,59	12,9
Cortisol livre urinário	1952,5	470	225,2	75,0
ACTH	203,8	171,4	359,0	324,0

foi submetida a adrenalectomia bilateral em dois tempos, tendo sido reinternada um mês depois por agravamento clínico e laboratorial do síndrome de Cushing, com comprovação de persistência de tecido adrenal por cintigrafia com Iodocolesterol. A doente foi proposta para nova reintervenção cirúrgica para totalização de adrenalectomia bilateral e para terapêutica com 177 lutetium-octreótido, mas apresentou evolução desfavorável, falecendo por pneumonia onze meses após o diagnóstico.

DISCUSSÃO

O síndrome de Cushing provocado pela secreção ectópica de ACTH é de difícil diagnóstico e tratamento. As suas principais causas são o carcinóide brônquico, carcinoma pulmonar de pequenas células, carcinoma medular da tireóide, carcinóide tímico, feocromocitoma, carcinóide gastrointestinal, sendo o tumor neuroendócrino oculto responsável por 7 a 31% dos casos^{3,4}.

O síndrome de Cushing está associado a HTA (em aproximadamente 80% dos casos), hipocalcemia e alcalose metabólica, sobretudo nos casos de hipercortisolemia severa, o que contribui para um elevado risco de mortalidade; a alcalose metabólica é provavelmente secundária a uma actividade mineralocorticoide excessiva induzida pelo cortisol³. No caso apresentado, a hipocalcemia grave associada a alcalose metabólica exigiu uma vigilância clínica contínua, sendo eficazmente controlada com doses elevadas de suplementos de KCl, espironolactona e cetoconazol.

O octreoscan revela que mais de 80% dos tumores com produção de ACTH apresentam receptores para a somatostatina; o papel dos análogos da somatostatina na supressão da produção tumoral de ACTH e no controlo da hipercortisolemia nos doentes com secreção ectópica de ACTH está ainda em aberto⁵⁻⁷. No caso em questão, o tratamento com octreótido está associado a uma diminuição dos níveis de cortisol urinário (diminuição de 1952,5 para 75,0 µg/24 h) com níveis persistentemente elevados de ACTH, resultados que podem também ter sido influenciados por outros tratamentos paralelos, nomeadamente com etomidato. O tratamento com o análogo da somatostatina não se traduziu na redução da massa metastática, mas houve estabilização da doença tumoral, provavelmente auxiliada pela quimioterapia associada.

Quando a causa do síndrome de Cushing não pode ser cirurgicamente removida, a terapêutica médica inibidora da esteroidogénese pode potencialmente reduzir o risco das complicações associadas ao hipercortisolismo⁸. O etomidato reduz a concentração sérica de cortisol e aldosterona mas aumenta a concentração da ACTH, 11-desoxicortisol e desoxicorticosterona, sugerindo uma inibição enzimática específica

na biossíntese esteróide adrenal^{9,10}. Os autores verificaram que a eficácia da terapêutica com metirapona no controlo da hipercortisolemia foi razoável; a infusão com etomidato permitiu uma redução marcada dos níveis de cortisol sérico apenas nas primeiras 24 horas (Quadros II e III).

Os doentes com síndrome de Cushing por secreção ectópica de ACTH com boas condições gerais compatíveis com uma cirurgia beneficiam de adrenalectomia bilateral⁴. Estudos demonstraram que a adrenalectomia bilateral nos doentes com síndrome de Cushing por secreção ectópica de ACTH permitiu um controlo da clínica do síndrome de Cushing e uma taxa de sobrevida no 1º ano de 67%, *versus* uma taxa de sobrevida de 0% no 1º ano nos doentes sem essa intervenção cirúrgica^{11,12}. Os autores acreditam que a totalização da adrenalectomia bilateral nesta doente teria permitido um controlo mais eficaz do síndrome de Cushing e uma maior sobrevida.

BIBLIOGRAFIA

1. Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 42-47.
2. Watson RG, van Heerden JA, Northcutt RC, Grant CS, Ilstrup DM. Results of adrenal surgery for Cushing's syndrome: 10 years' experience. *World J Surg* 1986; 10: 531-538.
3. Torpy DJ, Mullen N, Ilias I, Nieman LK. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 970: 134-44.
4. Aniszewski JP, Young WF, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg* 2001; 25 (7): 934-40.
5. Woodhouse NJ, Dagogo-Jack S, Ahmed M, Judzewitsch R. Acute and long-term effects of octreotide in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Am J Med* 1993; 95: 305-308.
6. von Werder K, Muller OA, Stalla GK. Somatostatin analogs in ectopic corticotropin production. *Metabolism* 1996; 45: 129-131.

7. Uwaifo GI, Koch CA, Hirshberg B, Chen CC, Hartzband P, Nieman LK, Pacak K. Is there a therapeutic role for octreotide in patients with ectopic Cushing's syndrome? *J Endocrinol Invest* 2003; 26(8): 710-7.
8. Greening JE, Brain CE, Perry LA, Mushtaq I, Sales-Maeques J, Grossman AB, Savage MO. Efficient short-term control of hypercortisolaemia by low-dose etomidate in severe paediatric Cushing's disease. *Hormone Research* 2005; 64: 140-143.
9. Allolio B, Stuttmann R, Leonhard U, Fischer H, Winkelmann W. Adrenocortical suppression by a single induction dose of etomidate. *Klin Wochenschr* 1984; 62: 1014-1017.
10. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984; 310: 1415-1421.
11. Czepielewski MA, Colii M, Harlos T, Silveiro SP, Maraschin J, Copette F, Leitão CB, Rollin GA. Octreotide + bilateral adrenalectomy in the management of ACTH-producing carcinoid tumors. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49(5): 791-6.
12. Li H, Yan W, Mao Q, Lu Z, Zeng Z. Role of adrenalectomy in ectopic ACTH Syndrome. *Endocr J* 2005; 52(6): 721-6.