

**HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL  
GRADUAÇÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA**

**NEYLA BEATRIZ COSTA ANDRADE**

**SÍNDROME DE CUSHING ACTH DEPENDENTE POR  
PRODUÇÃO ECTÓPICA DE ACTH: RELATO DE CASO**

**SÃO PAULO – SP**

**2015**

**NEYLA BEATRIZ COSTA ANDRADE**

**SÍNDROME DE CUSHING ACTH DEPENDENTE POR  
PRODUÇÃO ECTÓPICA DE ACTH – RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica.

Orientadora: Daniela Yone Veiga Iguchi Perez.

**SÃO PAULO-SP  
2015**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Andrade, Neyla Beatriz Costa

Síndrome de cushing ACTH dependente por produção ectópica de ACTH: relato de caso / Neyla Beatriz Costa Andrade. São Paulo: HSPM, 2015.

32 f.: il.

Orientadora: Dr<sup>a</sup>. Daniela Yone Veiga Iguchi Perez.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, para obter o título de Residência Médica, na área de Clínica Médica.

1. Síndrome de cushing 2. Hipercortisolemia 3. Síndrome de acth ectópico I. Hospital do Servidor Público Municipal II. Título.

# **SÍNDROME DE CUSHING ACTH DEPENDENTE POR PRODUÇÃO ECTÓPICA DE ACTH: RELATO DE CASO**

**NEYLA BEATRIZ COSTA ANDRADE**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, como requisito parcial para obtenção de formação em Residência de Clínica Médica, avaliado pela banca examinadora:

---

**Dra. Lucila Maria Barbosa Bezerra**  
**Hospital do Servidor Público Municipal**

---

**Dra. Mayara M. Pinhata**  
**Hospital do Servidor Público Municipal**

---

**Dra. Virgínia Almeida**  
**Hospital do Servidor Público Municipal**

**Autorizo a inclusão integral deste Trabalho de Conclusão de Curso de minha autoria na Biblioteca Virtual do Município de São Paulo.**

**Autorizo a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.**

---

**Neyla Beatriz Costa Andrade  
Residente de Clínica Médica**

**Agradeço** a meus pais, irmãos e amigos por apoiarem meus objetivos e compreenderem minha ausência nos últimos anos.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01:</b> Avaliação dos níveis de cortisol sérico e urinário	16
<b>Tabela 02:</b> Marcadores tumorais realizados no Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM) e Hospital das Clínicas (HC), no período de 7 de agosto a 13 de Setembro de 2014.	17
<b>Tabela 03:</b> Evolução dos níveis de ACTH, F Sérico 8h e SDHEA em concordância com o tratamento com Octreotide.	18
<b>Tabela 04:</b> Tumores associados com a Secreção Ectópica de ACTH	20

## LISTA DE ABREVIACÕES

<b>ACTH</b>	<b>Hormonio Adrenocorticotrofico</b>
<b>DM</b>	<b>Diabetes Mellitus</b>
<b>EEG</b>	<b>Eletroencefalograma</b>
<b>PAAF</b>	<b>Pun Aspirativa por Agulha Fina</b>
<b>PET TC</b>	<b>Tomografia Computadorizada por Emissão de Psitrns</b>
<b>p-NETs</b>	<b>Tumores Neuroendócrinos Pancreáticos</b>
<b>RM</b>	<b>Ressonância Magnética</b>
<b>SC</b>	<b>Síndrome de Cushing</b>
<b>SDHEA</b>	<b>Sulfato de Deidroepiandrosterona</b>
<b>SEA</b>	<b>Secre Ectópica de ACTH</b>
<b>TC</b>	<b>Tomografia Computadorizada</b>

## RESUMO

A Síndrome de Cushing (SC) é uma doença incomum caracterizada por exposição inapropriada e prolongada a níveis elevados de cortisol. Dentre as causas ACTH dependentes, a secreção ectópica de ACTH (SEA) corresponde a menor parte dos casos, sendo os tumores neuroendócrinos pancreáticos uma etiologia extremamente rara. Este trabalho consiste em relatar o caso de uma paciente de 58 anos, sexo feminino, admitida no Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM) em 30 de julho de 2014 com queixas inespecíficas e insidiosas há 9 meses e diagnóstico de diabetes mellitus há 1 mês da admissão. Tomografia Computadorizada de Abdome mostrou massa em topografia da cabeça de pâncreas medindo 9x8 cm suspeitando-se de adenocarcinoma de pâncreas e diabetes mellitus secundário ao tumor. Evoluiu com distúrbios hidroeletrólitos refratários ao tratamento, suspeitando-se de SC por produção ectópica de ACTH pelo tumor pancreático. Exames laboratoriais confirmaram hipercortisolismo e como o tumor era inoperável, foi tentado tratamento medicamentoso sem melhora clínica e/ou laboratorial. Realizou então adrenalectomia bilateral. Após adrenalectomia evoluiu com melhora clínica, redução dos níveis de cortisol, ACTH e SDHEA, e reversão dos distúrbios hidroeletrólitos.

Palavras-chaves: Síndrome de Cushing. Hipercortisolemia. Síndrome de ACTH Ectópico.

## **ABSTRACT**

The Cushing Syndrome is an uncommon disease that results from prolonged and inappropriated exposition to high levels of cortisol. Among ACTH dependent causes, the ACTH ectopic secretion corresponds to the minority of the cases, being the pancreatic neuroendocrine tumors an extremely rare etiology. This paper consists in report a case of a 58 years old female patient, admitted to the Hospital do Servidor Público Municipal on July 30, 2014 with inespecific and insidious symptoms 9 months ago and diagnosis of diabetes mellitus one month before admission. Computed Tomography showed a pancreatic head mass measuring 9x8 cm, suggesting a pancreatic adenocarcinoma and diabetes mellitus secondary to the tumor. During inpatient treatment, she presented electrolyte disturbances refractory to treatment. Then, in this moment, SC caused for ectopic ACTH production by the pancreatic tumor was suspected. Laboratory tests confirmed hypercortisolism. As the tumor was inoperable, medical therapy was attempted without clinical and / or laboratory improvement and bilateral adrenalectomy was performed. After that, clinical improvement was seen, besides reduction of cortisol, ACTH and DHEAS levels and electrolyte disturbances resolution.

Keywords: Cushing's Syndrome. Hypercortisolemia. The Ectopic ACTH Syndrome.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	12
2 RELATO DO CASO .....	15
3 DISCUSSÃO .....	20
4 CONCLUSÃO .....	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cushing (SC) é uma condição rara causada por exposição crônica, excessiva e inapropriada aos glicocorticoides. Existem essencialmente duas formas gerais da doença: exógena (iatrogênica) e endógena.<sup>1</sup> A primeira é causada pela administração de doses elevadas de glicocorticóides e representa a forma mais frequente. A SC endógena pode ser dividida em dois grandes grupos, classificadas de acordo com as concentrações de Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH): ACTH-dependente e ACTH-independente.<sup>2</sup>

A SC de origem endógena é um estado clínico resultante da exposição crônica ao excesso de cortisol circulante, que se caracteriza pela perda do *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do ritmo circadiano da secreção do cortisol.<sup>3</sup>

Dentre essas duas formas a dependente de ACTH é a mais frequente, na qual a produção aumentada de cortisol é devida a um estímulo exagerado de ACTH sobre o córtex suprarrenal. O ACTH pode ser produzido em excesso por um tumor da hipófise (recebendo neste caso a denominação de doença de Cushing, que corresponde a 70% dos casos) ou por qualquer outro tumor produtor de ACTH (síndrome de ACTH ectópica, que representa 10% das situações); em 5% dos casos não se consegue determinar a origem dessa produção exagerada de ACTH.<sup>4</sup>

A forma ACTH-independente deve-se a uma produção anormalmente elevada de cortisol que não está sob controle do ACTH, causada por adenomas das adrenais (cerca de 10% de todos os casos de SC endógeno, sendo a forma mais frequente da síndrome independente de ACTH) ou por

carcinomas das mesmas glândulas (representando 5% dos casos), e, mais raramente, as hiperplasias (hiperplasia adrenal nodular pigmentada primária bilateral e hiperplasia adrenal macronodular bilateral).<sup>5</sup>

A secreção ectópica de ACTH (SEA) compreende cerca de 20% dos casos de SC ACTH dependentes e cerca de 10% de todos os tipos de SC.<sup>6</sup>

Tumores neuroendócrinos pancreáticos (p-NETs) são incrivelmente raros e aqueles que são responsáveis pela secreção ectópica de ACTH são ainda mais incomuns, e cursam com mau prognóstico. De forma geral, os tumores neuroendócrinos do sistema gastroenteropancreático têm uma incidência anual de apenas 1-2 casos / 100.000 pessoas, sendo mais comuns os insulinosas e gastrinomas. Os p-NETs que cursam com SEA correspondem a apenas 7% de todos os tumores pancreáticos endócrinos e costumam ser extremamente agressivos.<sup>7</sup>

A SEA pode estar associada com tumores altamente malignos, tais como carcinoma do pulmão Oat Cell ou com tumores neuroendócrinos mais indolentes, e o seu manejo deve incluir todos os esforços para localizar a sua fonte. No entanto, uma fonte pode não ser sempre prontamente identificada, muitas vezes necessitando de seguimento ao longo da vida.<sup>9</sup>

O diagnóstico precoce desta patologia é essencial, visto que esta condição médica apresenta uma evolução natural marcada por um excesso significativo de mortalidade e morbidade, além de não apresentar as características somáticas típicas de Síndrome de Cushing devido a sua rápida evolução.<sup>2</sup>

Deste modo, o presente estudo tem por finalidade destacar a importância da suspeição em casos com apresentação atípica e diagnóstico

precoce da síndrome de Cushing para o sucesso do tratamento e para melhoria na qualidade de vida do paciente.

## 2 RELATO DO CASO

Em julho de 2014, uma mulher de 58 anos com diabetes melito (DM) tipo 2 de diagnóstico recente, hipertensão arterial e hipotireoidismo procurou o Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM) com queixa de dor em hipocôndrio esquerdo há 9 meses, associada a náuseas, hiporexia e fadiga progressiva. O exame físico revelou comprometimento do estado geral, obesidade, estrias nacaradas em dorso e edema de membros inferiores. Exames laboratoriais iniciais revelaram hiperglicemia e hipocalcemia.

Tomografia computadorizada (TC) de abdome detectou massa volumosa de aspecto neoplásico localizada no segmento cefálico do pâncreas, medindo 9,0 x 8,0 cm, com sinais de envolvimento de artéria hepática e mesentérica superior. A hipótese diagnóstica mais provável seria adenocarcinoma de pâncreas e DM secundário a este tumor.

Enquanto aguardava realização de biópsia do tumor, a paciente evoluiu com distúrbios eletrolíticos refratários à reposição endovenosa, especialmente hipocalcemia, além de hipofosfatemia e hipomagnesenemia. Neste momento, revendo o quadro clínico, percebeu-se ao exame físico a presença de obesidade predominantemente centrípeta, gibosidade, hirsutismo e fraqueza proximal. Estes achados, associados principalmente à hipocalcemia de difícil controle, levantou a suspeita de SC por secreção ectópica de ACTH pelo tumor de pâncreas.

Os níveis de cortisol e ACTH estavam elevados, confirmando o diagnóstico da síndrome de Cushing conforme tabela abaixo (Tabela 01). Realizou ressonância magnética de sela túrcica, sem alterações hipofisárias.

**Tabela 01:** Avaliação dos níveis de cortisol sérico e urinário

<b>Data</b>	<b>15/7/14</b>	<b>18/7/14</b>	<b>22/7/14</b>	<b>23/7/14</b>	<b>29/7/14</b>	<b>31/7/14</b>
<b>Laboratório</b>	<b>HSPM</b>	<b>HSPM</b>	<b>HSPM</b>	<b>HSPM</b>	<b>HSPM</b>	<b>HSPM</b>
<b>Em uso</b>	-					
<b>ACTH</b> (até 46 pg/mL)			423 (5 a 46 pg/mL)		416	
<b>F sérico as 8hs</b> Basal (manhã): 5 a 25 µg/dL	45,10					
<b>Fs pós dexta 1mg</b> (< 1,8 ug/dL)			55	55,9		
<b>F sérico às 00hs</b> (Dormindo <1,8 ug/dL acordado <7,5 ug/dL)			65			62
<b>Fu – urina de 24hs</b> (30 a 300 µg/24 Horas)		22124,85 (vol. 3450ml) (28,5 a 213,7 µg/24 Horas)	>1500 (vol. 2L) (55,5 a 286 µg/24 Horas)			

\* F sérico as 8hrs = Cortisol sérico as 8hrs; Fs Sérico dexta 1mg. = Cortisol Sérico após 1mg de dexametasona.; F sérico às 00hrs = Cortisol Sérico as 00hrs.; Fu – urina de 24hrs = Cortisol urinário de 24hrs.

Foi realizada biópsia por Ultrassonografia endoscópica, que revelou se tratar de uma neoplasia maligna de pequenas células neuroendócrina bem diferenciada, grau 2. Negativo para citoqueratina 7 e ACTH. Positivo para cromogranina, KI-67 (2-5%), Ca19.9 e 35BH11. Punção aspirativa (PAAF) de linfonodo apontou para quadro citológico de carcinoma metastático.

**Tabela 02:** Marcadores tumorais realizados no Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM) e Hospital das Clínicas (HC), no período de 7 de agosto a 13 de Setembro de 2014.

<b>Data</b>	<b>07 de Ago</b>	<b>19 de Ago</b>	<b>05 de Set</b>	<b>09 de Set</b>	<b>02 de Set</b>	<b>13 de Set</b>
<b>Laboratório</b>	<b>HSPM</b>	<b>HC</b>	<b>HC</b>	<b>HC</b>	<b>HC</b>	<b>HC</b>
<b>Medicação</b>			<b>Oct</b>	<b>Oct</b>	<b>Oct</b>	<b>Oct</b>
<b>ALFAFETOPROTEÍNA</b> (até 10,0 ng/mL)	1,84	3,5	-	-	-	-
<b>Ca 19.9</b> (até 37 U/mL)	61,74	85,8	82,3		68	75,8
<b>CALCITONINA</b> (Mulheres: até 5,0 pg/mL)		< 2	-	-	-	-
<b>CEA*</b> (Fumantes: até 10,0 ng/mL) (Não Fumantes: até 5,0 ng/mL)	3,37	3,5	-	-	-	-
<b>Cromogranina A</b> 1,9 a 15,0 ng/mL	-	320	168	144	e/a	e/a
<b>Ca 125</b> (até 35 U/mL)	475,5	784,1	885,8	-	316	179,7
<b>Gastrina</b> (13,0 a 115,0 pG/mL)	-	37244	Coleta errada	20654	15649	15538
<b>Glucagon &lt;134</b>	-	268	-	-	-	-
<b>βHCG</b> (Negativo: < 1,0 mUI/mL)	-	0,10	-	-	-	-

\*Antígeno Carcinoembrionário.

Após relativa estabilização do quadro clínico realizou laparotomia exploradora, não tendo sido, todavia, ressecada a lesão devido ao seu grande volume e proximidade de grandes vasos. A paciente foi submetida a um tratamento com cetoconazol e cabergolina, sem sucesso na redução dos níveis de cortisol e sem melhora clínica. Evoluiu com aumento de volume abdominal, piora do edema periférico, tremor de extremidades, e quadro depressivo.

Foi transferida para o Hospital das Clínicas em meados de agosto de 2014, onde realizou cintilografia óssea, que não mostrou alterações sugestivas de metástases ósseas e iniciou uso de Octreotide na tentativa de reverter o hipercortisolismo. A monitorização dos níveis de cortisol e ACTH ocorreu

regularmente, e observou-se redução progressiva destes valores, porém sem melhora clínica, em especial, dos distúrbios eletrolíticos.

**Tabela 03:** Evolução dos níveis de ACTH, F Sérico 8h e SDHEA em concordância com o tratamento com Octreotide.

	<b>Medicação</b>	<b>ACTH</b> 7,2 a 63,30 pg/mL	<b>F sérico 8h</b> 5 a 25 µg/dL	<b>SDHEA</b> 189 a 2050 ng/ML
<b>20 de Ago</b>	<b>Nenhuma</b>	536	70,3	2750
<b>29 de Ago</b>	<b>Oct 400mcg/d</b>	279	24,6	-
<b>02 de Set</b>	<b>Oct 400mcg/d</b>	Erro	24	1390
<b>09 de Set</b>	<b>Oct + AC</b>	352	57	-
<b>12 de Set</b>	<b>Oct 600mcg/d</b>	311	68	2800
<b>16 de Set</b>	<b>Oct 600mcg/d</b>	283	39	2400
<b>19 de Set</b>	<b>Oct 600mcg/d</b>	285	28,6	1240
<b>25 de Set</b>	<b>Oct 600mcg/d</b>	253	10	153
<b>02 de Out</b>	<b>Oct 600mcg/d</b>	332	9	<80
<b>07 de Nov</b>		404		

ACTH =Hormônio Adrenocorticotrófico; F Sérico 8h = Cortisol Sérico 8horas; SDHEA = Sulfato de Dehidroepiandrosterona

Ao final deste mês a paciente evoluiu com piora do quadro cognitivo, tornando-se apática e lentificada, sendo avaliada pela neurologia, que solicitou TC de crânio sem contraste que não apresentava alterações agudas importantes. Ao realizar o eletroencefalograma (EEG) observou-se atenuação difusa da atividade elétrica cerebral além de ausência de paroxismos epileptiformes. Vitamina B12 e ácido fólico dentro dos limites da normalidade, sorologias negativas para sífilis, HIV e hepatites B e C, e punção lombar sem alterações.

Em meados de setembro realizou densitometria óssea que mostrou osteopenia, e ao final deste mês realizou adrenalectomia bilateral, sendo mantida pequena parte de adrenal direita devido a proximidade com veia cava e dificuldade de remoção. Iniciou reposição de corticoide em seguida e após

estabilização clínica recebeu alta e foi encaminhada para seguimento ambulatorial com a oncologia, iniciando quimioterapia.

### 3 DISCUSSÃO

A secreção ectópica de ACTH (SEA) é responsável por 10 a 20% dos casos de síndrome de Cushing. Existem características clínicas que são peculiares a SEA: acomete pacientes mais velhos do que na doença de Cushing, e a proporção do sexo feminino para masculino difere também, por ser de 1: 1 a 2: 1 na maioria dos estudos, enquanto na doença de Cushing pode chegar a acometer em torno de 8 mulheres para cada homem.<sup>10,11,12</sup>

Tumores neuroendócrinos pancreáticos secretores de ACTH são extremamente raros, com apenas 124 casos relatados na literatura em inglês e espanhol (online Tabela Complementar 1, Supplemental Conteúdo Digital 1, <http://links.lww.com/PAS/A243>) e mais 15 casos em outras línguas desde 1946. A maior parte da literatura publicada é representada por relatos de caso único e estudos incluindo séries significativas de tais neoplasias são escassos. Por essa razão, as características clínico-patológicas, o perfil imunohistoquímico e o comportamento destes tumores não são completamente conhecidos, tornando difícil realizar um diagnóstico pré-operatório adequado, para definir o prognóstico do paciente e a melhor conduta terapêutica.

**Tabela 04.** Tumores associados com a Secreção Ectópica de ACTH<sup>6,8,10,20,22</sup>

<b>Tipo de tumor</b>	<b>Percentual encontrado (%)</b>
Carcinoma pulmonar de pequenas células	3,3 - 50
Carcinóide brônquico	5 - 40
Tumores de ilhotas pancreáticas/ carcinoides pancreáticos	7,5 - 25

Carcinóide tímico	5 – 42
Feocromocitoma	2,5 - 25
Carcinoma Medular de tireoide	2 - 8
Outros tumores neuroendócrinos (gastrinoma, carcinóide hepático primário, tumores endócrinos pancreáticos de células germinativas, esteseuroblastoma olfatório, paraganglioma, adenoma adrenal ectópico ou disseminado com primário desconhecido)	≤ 5
Outros tumores variados (carcinoma de células escamosas pulmonares, mesotelioma, carcinomas do cólon de pequenas células, tumores do esôfago, estômago, pâncreas, laringe, traqueia, glândula salivar, próstata, células de Leydig, mama, ovário, colo uterino, renal, vesícula biliar e câncer anorretal, carcinoma hepatocelular, melanoma, leucemia, linfoma, e osteomieloma)	≤ 5
Tumores não identificados	12- 37,5

Há um consenso geral de que os sinais e sintomas observados dependem do tecido de origem e o tipo de tumor que secreta ACTH. Os carcinomas de pequenas células normalmente têm um início mais rápido de sinais clínicos que os tumores neuroendócrinos (NETs), que geralmente tem um início gradual e tornam difícil o diagnóstico diferencial com Síndrome de Cushing.<sup>6</sup> Tal característica pôde ser observada no caso relatado, no qual a paciente apresentou quadro de progressão rápida e agressiva, e no momento do diagnóstico de SEA já apresentava características como pletora facial, obesidade centrípeta, fadiga, gibosidade, equimoses, fraqueza muscular proximal e depressão. Estes sintomas dependem da agressividade do tumor e do grau de hipercortisolemia. Contudo, pacientes com carcinomas de pequenas células, quando avaliados em uma fase inicial da evolução, podem apresentar

quadro clínico semelhante ao de pacientes com outras causas menos malignas.

Com relação às características clínicas específicas, fraqueza devido a miopatia proximal, afinamento da pele e hematomas estavam freqüentemente presentes em toda a série publicada, bem como hipertensão, anormalidades no metabolismo de hidratos de carbono, hiperpigmentação e características psiquiátricas, como psicose ou depressão, em concordância com o quadro clínico da paciente em questão.<sup>6,13,14</sup>

Segundo estudos, diante de um quadro de distúrbios eletrolíticos graves como hipocalemia associados a fraqueza muscular e fadiga intensa, mesmo na ausência dos sinais clássicos, deve-se chamar atenção para SEA.<sup>15,16</sup> Este foi o principal sinal apresentado pela paciente que levou à suspeição deste diagnóstico, pois a princípio acreditava-se tratar de um adenocarcinoma de pâncreas com diabetes mellitus secundário ao tumor. No entanto, o aparecimento de sinais de SC associados a hipocalemia refratária auxiliaram neste diagnóstico.

A rapidez de aparecimento e a gravidade da síndrome foram ambos apontados como a causa da presença mais frequente de hiperpigmentação da pele e edema de MMII no carcinoma de pequenas células quando comparado a a outras causas de SEA.<sup>8</sup> Por outro lado, distúrbios psiquiátricos foram menos frequentes nestes pacientes do que nos portadores de NETs, podendo ser observada em cerca de 50% dos pacientes com SEA.<sup>8,11</sup>

A doença metastática, principalmente para o fígado, comumente já está estabelecida quando os primeiros sintomas de Cushing aparecem. Isto pode ser devido ao fato das lesões metastáticas serem predominantemente

responsáveis pela secreção de ACTH, ao invés da lesão primária do pâncreas, resultando em diagnóstico a partir de um quadro clínico iniciado no final do processo da doença. Há relatos de metástases que ocorreram mesmo após a ressecção do tumor pancreático primário, tornando essencial a vigilância clínica do paciente a longo prazo.<sup>6</sup>

Devido à natureza agressiva deste tumor, a taxa de sobrevivência de dois anos é de aproximadamente 60% e em dez anos a taxa de sobrevivência é de apenas 16%, em comparação com 86% dos pacientes nos insulinomas e 59% nos gastrinomas.<sup>17</sup>

Os métodos de investigação diagnóstica da SC são considerados complexos quando comparados com outros distúrbios endócrinos, devido à natureza dinâmica do eixo hipotálamo-hipófise-suprarenais, e por se tratar de uma doença rara.<sup>18</sup> Nesse sentido, é crucial uma investigação metódica e organizada, a qual deve ser iniciada em pacientes com manifestações múltiplas e progressivas sugestivas de hipercortisolismo e naqueles com manifestações pouco frequentes para a idade.<sup>19</sup> É recomendado realizar um dos seguintes testes, que deve ser escolhido de acordo com a particularidade do paciente: determinação do cortisol livre na urina de 24 horas, cortisol salivar ao deitar, teste de supressão noturno com 1 mg de dexametasona ou teste de supressão com 2 mg de dexametasona em 48 horas.<sup>2</sup>

O diagnóstico definitivo de SEA requer critérios rigorosos, incluindo a reversão do quadro clínico após a ressecção do tumor e / ou demonstração ACTH na coloração imuno-histoquímica do tecido tumoral. No entanto, estes critérios não são aplicáveis a muitos dos casos notificados de SEA.<sup>20</sup>

A ressecção do tumor pode não ser curativa em tumores disseminados, e não se pode refutar o diagnóstico de SEA por falta de coloração numa amostra de biópsia, uma vez que o ACTH pode ser produzido apenas por uma subpopulação de células.<sup>7</sup>

No caso em questão, a imuno-histoquímica mostrou marcador ACTH negativo, apesar de todas as características clínicas e laboratoriais apontarem para a produção ectópica de tal hormônio. No entanto, conforme citado pela literatura, não se pode afastar o diagnóstico apenas por este dado, uma vez que o ACTH pode ter sido produzido por um grupo de células que não foram retiradas na biópsia.

Pacientes com SEA tendem a ter níveis de ACTH mais elevados do que aqueles com doença de Cushing, mas não há distinção clara entre os dois grupos. Na maioria dos casos, o cortisol urinário livre está elevado, e o cortisol sérico não será suprimido com baixas doses de dexametasona. Alguns autores acreditam que níveis absolutos de ACTH podem ser úteis na distinção de SEA da Doença de Cushing se estes níveis de ACTH excedem 200 ng/l, mas existe uma considerável sobreposição.<sup>10</sup> Os valores de ACTH demonstrados nos exames da paciente em questão apontam para a veracidade dessas afirmações, uma vez que estavam acentuadamente maiores que os valores desta referência, assim como os valores de cortisol sérico e urinário.

Após a confirmação bioquímica do SEA, o tratamento ideal inclui localização e remoção do tumor secretor de ACTH.<sup>21</sup> A detecção precoce de tumores produtores de corticotropina ectópicos é crucial para a condução de pacientes afetados, uma vez que pode evitar a adrenalectomia e ajudar a reduzir o risco de doença metastática. A localização destes tumores pode

ocasionalmente ser difícil e pode exigir acompanhamento a longo prazo.<sup>22</sup>

Neste caso não foi possível evitar a remoção do tumor pancreático na paciente, devido ao diagnóstico tardio e hipercortisolemia agressiva e refratária ao tratamento clínico realizado.

A aplicação de um protocolo de imagem com procedimentos de sensibilidade confiáveis e de elevada especificidade é altamente recomendado. A maioria dos tumores neuroendócrinos pancreáticos são detectados usando exames de imagem como TC e / ou ressonância magnética.<sup>7</sup>

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) e PET-CT têm sido propostas como técnicas de imagem potenciais para endócrino oncologia. No entanto, numa pequena série publicada, o PET não conseguiu detectar tumores que estavam ocultos na TC / RM.<sup>23</sup> Portanto, em pacientes com SEA, o PET continua a ser uma ferramenta de imagem complementares, para uso somente quando outras técnicas de imagem não conseguem caracterizar o tumor secretor de ACTH.<sup>6</sup>

Uma vez que uma única fonte tenha sido localizado, o tratamento de escolha é a excisão cirúrgica. Com base em série recentemente publicada isto pode ser conseguido com uma finalidade curativa em até 40% dos pacientes com SEA, e está associada com a remissão completa em mais de 80% dos casos.<sup>23</sup> No entanto, a ressecção do tumor nem sempre é possível no momento do diagnóstico, especialmente em fases avançadas como a que a paciente relatada se encontrava, cuja ressecção foi impossibilitada devido ao seu grande volume tumoral e proximidade com grandes vasos.

Há uma tendência de aumento na proporção de pacientes curados de SEA: a série 2001 Mayo Clinic relata 12% de ressecção curativa, enquanto a

série 2005, o NIH conseguiu 29%.<sup>6</sup> Embora estes números possam refletir diferenças na prevalência de tumores agressivos e disseminados, a consciência da condição permite diagnóstico mais precoce e um melhor resultado.<sup>7</sup>

É essencial que todos os pacientes com SEA recebam tratamento com um ou mais adrenolíticos para restaurar eucortisolemia logo que os testes dinâmicos preliminares são concluídos. O cetoconazol e metirapona são preferidos pela sua eficácia e segurança. Metirapona é geralmente a primeira droga usada, devido ao seu rápido início terapêutico. O tratamento com inibidores da síntese de glicocorticóide deve idealmente ser iniciada antes da quimioterapia citotóxica, mas a dose pode assim requerer titulação ou adição de um esteróide de substituição adequada.<sup>24</sup>

Somatostatina e agonistas de dopamina têm sido utilizados ocasionalmente, com bons resultados, como alguns tumores produtores de ACTH pode expressar estes receptores, mas o seu papel permanece como de um tratamento adjuvante.<sup>25,26</sup> Octreotide em altas doses (300 mcg/dia), seguido por acréscimo diário de 100 mcg, tem demonstrado sucesso em suprimir o ACTH a níveis <10 mcg/ml. Esta terapia foi realizada como adjuvante no tratamento da paciente, com resposta apenas parcial, necessitando de posterior tratamento cirúrgico. Em pacientes resistentes a octreotide ou lanreotide, pode ser considerado também o uso de pasireotide.<sup>7</sup>

Avanços em tratamentos médicos e cirúrgicos melhoraram a taxa de sobrevida global dos pacientes com SEA, cujo prognóstico depende ainda da histologia do tumor primário. Em todas as séries, os pacientes com tumores

pancreáticos de pequenas células tiveram o pior prognóstico, geralmente morrendo no prazo de 12 meses após o diagnóstico (mediana de 6-8 meses).<sup>27</sup>

## 4 CONCLUSÃO

A SC de forma geral é incomum e seu diagnóstico definitivo pode ser complicado de se confirmar, seja por se apresentar com características clínicas atípicas ou pelas particularidades do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que dificultam sua avaliação através de métodos laboratoriais.

Dentre suas causas, a SEA por tumor neuroendócrino de pâncreas é ainda mais rara. No caso apresentado, a característica clínica marcante era o distúrbio eletrolítico de difícil controle. A localização e o tamanho tumoral não eram os mais frequentemente encontrados nesses casos.

A relevância deste relato está principalmente na raridade da doença e na peculiaridade da sua apresentação clínica, o que tornou seu diagnóstico desafiador. Portanto, devemos suspeitar de SEA em pacientes com tumores e alterações eletrolíticas refratárias, especialmente hipocalcemia.

Por se tratar de doença agressiva, diagnóstico e tratamento precoce são fundamentais. Como no caso relatado, quando tratamento clínico ou cirúrgico não são possíveis ou eficazes, adrenalectomia bilateral pode ser necessário para o controle clínico e bioquímico, além de acompanhamento oncológico e endocrinológico intensivos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOSCARO M, BARZON L, SONINO N. The diagnosis of Cushing's syndrome: atypical presentations and laboratory shortcomings. **Arch Intern Med.** v.160, n.20, p.3045-3053, 2000.
2. VENTURA, M.C.M. **Manifestações neuropsiquiátricas no Síndrome de Cushing.** Universidade da Beira Interior. Cavilhã (Mestrado). 44p. 2012.
3. TRAINER, P.J.; GROSSMAN, A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. **Clin Endocrinol.** v.32, n.4, p.317-330, 1991.
4. SBEMCBR – SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA COLÉGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA. **Síndrome de Cushing.** 2008. Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/8\\_volume/37-Sindrome.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/8_volume/37-Sindrome.pdf). Acessado em 07 de Agosto de 2015.
5. ROMANHOLI, D.J.P.C. **Efeito da administração da octreotide, cabergolina e a associação de ambos nos níveis de ACTH e cortisol em pacientes com doença de Cushing: correlação da resposta clínica com a expressão tumoral dos receptores de dopamina (DRD2) e de somatostatina (SSTR2 e SSTR5).** Universidade de São Paulo. São Paulo. (Doutorado) 144f. 2010.

6. ALEXANDRAKI, K.I.; GROSSMAN, A.B. The ectopic ACTH syndrome. **Rev Endocr Metab Disord.** v.11, p.117–126, 2010.
7. MARAGLIANO, R. VANOLI, A.; LUCA ALBARELLO, L.; MILIONE, M.; BASTURK, O.; KLIMSTRA, D.S.; WACHTEL, A.; UCCELLA, S.; VICARI, E.; MILESI, M.; DAVI, M.V.; SCARPA, A.; SESSA, F.; CAPELLA, C.; LA ROSA, S. ACTH-secreting Pancreatic Neoplasms Associated With Cushing Syndrome. **Am J Surg Pathol.** v.39, n.3, p.374-382, 2015.
8. ISIDORI, A.M.; LENZI, A. Ectopic ACTH **Syndrome.** **Arq Bras Endocrinol Metab,** v.51, n.8, p.1217-1225, 2007.
9. PATEL, F.B.; KHAGI, S.; DALY, K.P.; LECHAN, R.M.; UMMARITCHOT, V.; SAIF, M.W. Pancreatic Neuroendocrine Tumor with Ectopic Adrenocorticotropin Production: A Case Report and Review of Literature. **Anticancer research.** v.33 p.4001-4006, 2013.
10. ISIDORI, A.M.; KALTSAS, G.A.; POZZA, C.; FRAJESE, V.; NEWELL-PRICE, J. REZNEK, R.H. The ectopic adrenocorticotrophin syndrome: clinical features, diagnosis, management and long-term follow-up. **J Clin Endocrinol Metab.** v.91, p.371 – 377, 2006.
11. ILIAS, I.; TORPY, D.J.; PACAK, K.; MULLEN, N.; WESLEY, R.A.; NIEMAN, L.K. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion:

twenty years' experience at the National Institutes of Health. **J Clin Endocrinol Metab.** v.90, p.4955 – 4962, 2005.

12. BHANSALI, A.; WALIA, R.; RANA, S.S.; DUTTA, P.; RADOTRA, B.D.; KHANDELWAL, N. Ectopic Cushing's syndrome: experience from a tertiary care centre. **Indian J Med Res.** v.129, p.33–34, 2009.

13. HERNÁNDEZ, I.; ESPINOSA-DE-LOS-MONTEROS, A.L.; MENDOZA, V.; CHENG, S.; MOLINA, M.; SOSA, E. Ectopic ACTH-secreting syndrome: a single center experience report with a high prevalence of occult tumor. **Arch Med Res.** v.37, p.976–980, 2006.

14. SALGADO, L.R.; FRAGOSO, M.C.; KNOEPFELMACHER, M.; MACHADO, M.C.; DOMENICE, S.; PEREIRA, M.A. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. **Eur J Endocrinol.** v.55, p.725–733, 2006.

15. FREDA, P.U.; WARDLAW, S.L. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. **J. Clin Endocrinol Metab.** v.84, p.3859-3866, 1999.

16. WAJCHENBERG, B.L.; MENDONÇA, B.; LIBERMAN, B.; ADELAIDE, M.; PEREIRA, A.; KIRSCHNER, M.A. Ectopic ACTH syndrome. **J. Steroid Biochem Mol Biol.** v.53, p.139–151, 1995.

17. FINE, R.L.; GULATI, A.P.; KRANTZ, B.A.; MOSS, R.A.; SCHREIBMAN, S.; TSUSHIMA, D.A.; MOWATT, K.B.; DINNEN, R.D.; MAO, Y.; STEVENS, P.D.; SCHROPE, B.; ALLENDORF, J.; LEE, J.A.;

SHERMAN, W.H.; CHABOT J.A. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. **Cancer Chemother Pharmacol.** v.71, n.3, p.663-670, 2013.

18.MACHADO, C.R. **Estudo da expressão do receptor da vasopressina (AVPR1B) do receptor do hormônio liberador de corticotrofina (CRHR1) e do receptor dos secretagogos de GH (GHSR-1a) em pacientes portadores de síndrome de Cushing ACTH dependente: correlação clínico-molecular.** Universidade de São Paulo. Doutorado (Tese), 2006, 158f.

19.GUIGNAT, L.; BERTHERAT, J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. **Eur J Endocrinol.** v.163, n.1, p.9-13, 2010.

20.ISIDORI, A.M.; KALTSAS, G.A.; GROSSMAN, A.B. Ectopic ACTH syndrome. **Front Horm Res.** v.35, p.143-156, 2006.

21.NEWELL-PRICE, J.; MORRIS, D.G.; DRAKE, W.M.; DRAKE, W.M.; KORBONITS, M.; MONSON, J.P. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.** v.87, n.1640–1645, 2002.

22.ANISZEWSKI, J.P.; YOUNG, JR W.F.; THOMPSON, G.B.; GRANT, C.S.; VAN HEERDEN, J.A. Cushing syndrome due to ectopic

adrenocorticotrophic hormone secretion. **World J Surg.** v.25, p.934–940, 2001.

23.SILVA, F.; VÁZQUEZ-SELLÉS, J.; AGUILÖ, F.; VÁZQUEZ, G.; FLORES, C. Recurrent ectopic adrenocorticotrophic hormone producing thymic carcinoid detected with octreotide imaging. **Clin Nucl Med.** v.24, p.109 – 110, 1999.

24.DOPPMAN, J.L.; NIEMAN, L.; MILLER, D.L.; PASS, H.I.; CHANG, R.; CUTLER JR., G.B. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome: localization studies in 28 patients. **Radiology.** v.172:115–24, 1989.

25.WAJCHENBERG, B.L.; MENDONÇA, B.; LIBERMAN, B.; ADELAIDE, M.; PEREIRA, A.; KIRSCHNER, M.A. Ectopic ACTH syndrome. **J Steroid Biochem Mol Biol.** v.53, p.139–15, 1995.

26.FANTI S, FARSAD M, BATTISTA G, MONETTI F, MONTINI GC, CHITI A. Somatostatin receptor scintigraphy for bronchial carcinoid follow-up. **Clin Nucl Med.** v.28, p.548–552, 2003.

27.TSAGARAKIS, S.; CHRISTOFORAKI, M.; GIANNOPOULOU, H.; RONDOGIANNI, F.; HOUSIANAKOU, I.; MALAGARI, C. A reappraisal of the utility of somatostatin receptor scintigraphy in patients with ectopic adrenocorticotropin Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.** v.88, p.4754–4758, 2003.