

Os testes de frenação com dexametasona na síndrome de Cushing

Isabel Paiva

Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra

Correspondência:

Dr^a Isabel Paiva › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. E-mail: ipaiva@netcabo.pt

RESUMO

Objectivos – As dificuldades de diagnóstico ligadas à Síndrome de Cushing, faz com que sejam frequentemente re-equacionados os métodos a utilizar, a sua fiabilidade e utilidade na prática clínica diária. Os testes de frenação com dexametasona por via oral têm constituído a base do rastreio e do diagnóstico diferencial nos casos de doentes com suspeita de hipercortisolismo. A contínua procura de métodos de diagnóstico práticos e fiáveis, permitindo a exclusão segura dos doentes não afectados, motiva a reavaliação do seu lugar actual no estudo destes casos.

Métodos – Foi feita a revisão da bibliografia actualizada abordando a metodologia, eficiência e efectividade das provas de frenação com dexametasona oral, no rastreio, diagnóstico e diagnóstico diferencial dos doentes com suspeita de síndrome de Cushing.

Conclusões – Apesar de todas as insuficiências de sensibilidade e de especificidade (com numerosos casos de falsos positivos e de falsos negativos), e da incomodidade na sua execução (particularmente quando da utilização de doses múltiplas de DXM), estes testes continuam a fornecer dados valiosos e frequentemente determinantes na orientação diagnóstica e terapêutica dos doentes observados na prática clínica diária. Devem, no entanto, obedecer escrupulosamente ao protocolo de execução estabelecido, sendo de particular importância o conhecimento dos métodos de doseamento hormonal utilizados, nomeadamente no que se refere à sua sensibilidade e especificidade.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Cushing; Testes com dexametasona; Córtex suprarrenal; Hipófise; ACTH; Cortisol.

SUMMARY

Goals—The difficulties in the diagnosis of Cushing's syndrome, obliges to the constant re-evaluation of the methods used, their liability and usefulness in everyday clinical practice. The restriction tests with oral dexamethasone have been the basis of screening and differential diagnosis in the cases of patients which are suspected to have hypercortisolism. The continuous search for practical and reliable methods of diagnosis, allowing the safe exclusion on non-affected patients, motivates the re-evaluation of its current place in the study of such cases.

Methods—The examination of the updated bibliography has been made taking into account the methodology, efficiency and effectiveness of the restriction tests with oral dexamethasone, on screening, diagnosis and differential diagnosis of patients which are suspected to have Cushing's syndrome.

Conclusions—Despite all the shortage of sensitivity and specification (with numerous cases of false positives and false negatives) and the discomfort on its execution (particularly when using multiple doses of DXM), these tests continue to give valuable and frequently determinant data on the diagnostic and therapeutical orientation of patients examined in daily clinical practice. Nevertheless, the

tests should scrupulously obey the established protocol of execution, bearing in mind that is particularly important to master the methods of hormonal dosage used, namely as far as its sensitivity and specification are concerned.

KEY-WORDS

Cushing's syndrome; Dexamethasone tests; Suprarenal cortex; Hypophysis; ACTH; Cortisol.

Introdução

É um lugar comum, em Endocrinologia, dizer que o diagnóstico de uma síndrome de Cushing se situa entre os mais difíceis da especialidade, tanto no se que refere à confirmação da sua existência como à identificação segura da origem da hipersecreção.

À medida que as capacidades de intervenção terapêutica curativa se vão tornando mais eficazes, a exigência de diagnósticos precoces (efectivos, eficientes e convenientes) para prevenção de complicações posteriores vai sendo mais acentuada. Assim, a procura de métodos de rastreio e confirmação com sensibilidade e especificidade próximas de 100%, vai sendo cada vez mais premente.

A importância dos testes de frenação com dexametasona (DXM) tem sido repetidamente questionada, à medida que novos métodos de estudo laboratoriais e imagiológicos são implementados.

A revisão da literatura no que refere à sua utilidade para rastreio, diagnóstico e diagnóstico diferencial dos doentes suspeitos de hipercortisolismo, é pois da maior importância e actualidade na prática clínica diária.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

O conhecimento da fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e das diferenças entre os adenomas hipofisários secretores de ACTH e os das suprarrenais secretores de cortisol, no que diz respeito à capacidade de resposta a elevações dos níveis circulantes de glicocorticóides (mantida nos primeiros e ausente segundos), levou já na década de 60¹ ao estabelecimento das provas de frenação.

A utilização da dexametasona (DXM) por via oral, em doses diferentes, foi estabelecida com o objectivo de confirmar o diagnóstico de hipercortisolismo (provas com baixas doses) ou a localização da origem da secreção de ACTH (provas com altas doses).

Assim, foram definidas por Liddle três testes ou provas: 1) a prova de frenação nocturna (1 mg DXM às 23 h e colheita de cortisol plasmático às 8 h da manhã seguinte); 2) a prova de frenação com baixas doses (0,5 mg de DXM por via oral, de 6-6 h durante 48 h, com doseamento dos 17-hidroxycorticosteróides na urina de 24 h, recolhida durante o 2º dia da prova); e 3) a prova de frenação com altas doses (2 mg de DXM, de 6-6 h durante 48 h, e doseados os 17-hidroxycorticosteróides na urina de 24 h, recolhida durante o 2º dia da prova). A primeira foi considerada como tendo resultado positivo (diagnóstico de s. de Cushing) face à persistência dos níveis de cortisol acima de 5 µg/dl². A segunda, com positividade definida por valores de 17-hidroxycorticosteróides superiores a 4 mg/24 h¹. Para a terceira a positividade indica a origem hipofisária e é definida pela redução em mais de 50% do valor dos 17-hidroxycorticosteróides¹.

A rápida constatação de que a sensibilidade e especificidade destas provas eram baixas, com numerosos casos de falsos positivos (consensualmente aceites desde início) e falsos negativos (inicialmente considerados como excepcionais), motivou tentativas de aperfeiçoamento, assim como a continuação da pesquisa de novas metodologias, mais eficazes, fiáveis e fáceis de realizar, que se mantém até aos nossos dias³.

RASTREIO E CONFIRMAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

O primeiro grande desafio, no que se refere aos doentes em que o hipercortisolismo não é ainda exuberante, é a sua confirmação.

Há dois grandes grupos de situações em que o diagnóstico diferencial é especialmente difícil, os casos de síndrome de Cushing pré-clínico ou pré-Cushing, quando o hipercortisolismo ainda não foi suficiente para desencadear um quadro clínico evidente, e o pseudo-Cushing, em que existe um quadro clínico sugestivo na ausência de hipercortisolismo.

O diagnóstico precoce de uma síndrome de Cushing em fase pré-clínica, tem como objectivo instituir uma terapêutica curativa que permita a regressão, ou melhor o prognóstico, das complicações sistémicas que o hipercortisolismo acarreta (HTA, diabetes mellitus, osteoporose, obesidade, alterações psiquiátricas). Pode ter origem em dois tipos de situações: por suspeita clínica, através da identificação de sinais subtis eventualmente atribuíveis a hipercortisolismo (existentes em outras patologias de alta prevalência, como a obesidade andróide e a síndrome metabólica); pela identificação de adenomas hipofisários ou cortico-suprarrenais em exames imagiológicos realizados por motivos diversos (incidentalomas).

A dependência dos doseamentos hormonais para confirmar ou anular o diagnóstico de síndrome de Cushing, faz com que sejam indispensáveis métodos laboratoriais precisos, específicos e sensíveis, mas também acessíveis e de fácil execução.

Foi com este objectivo que as provas inicialmente descritas por Liddle foram progressivamente modificadas. No caso da prova com baixas doses, uma das tentativas foi associar o doseamento do cortisol urinário aos 17-hidrocorticosteróides, para aumentar a sensibilidade. A outra foi substituir a recolha de urina pelo doseamento de cortisol plasmático 6 h após a última toma de DXM, para tornar a sua execução mais fácil e menos sujeita a erros. Esta última versão acompanhou-se de uma melhoria significativa da sensibilidade (de 79% para 94%)⁴.

No que refere à prova de frenação nocturna com 1 mg, já de execução fácil e cómoda, o objectivo foi melhorar a sua sensibilidade, através da

redução dos níveis de cortisol a obter, excluindo assim a existência de anomalia secretora. Essa redução foi inicialmente para 3 µg/dl² e depois para 1,8 µg/dl⁵. A utilização deste último valor, confirmado recentemente em consenso⁶, levou a um aumento significativo dos falsos positivos, justificando a discussão sobre a sua utilidade como teste de rastreio, e não eliminando completamente os falsos negativos (o que torna consensual a sua limitação como único critério para excluir a síndrome de Cushing). No entanto, a percentagem de doentes com valores ainda relativamente baixos de cortisol (hipercortisolismos sub-clínicos ou pré-clínicos) não diagnosticados, reduz-se significativamente³.

Nos casos de pseudo-Cushing (depressão endógena, alcoolismo crónico, obesidade mórbida, diabetes mellitus descompensada, apneia do sono e patologias do comportamento alimentar) a existência de alguns estigmas clínicos, associada a alterações na secreção de cortisol (condicionando discreto hipercortisolismo com elevação do CLU), levaram ao estabelecimento de uma nova prova dinâmica, que associa a frenação com DXM à estimulação com CRH⁷.

Esta prova consiste na administração oral de DXM 0,5 mg de 6-6 h durante 48 h, devendo a última toma ocorrer às 6 h da manhã. Às 8 h é doseado o cortisol e em seguida administrada 1 µg/kg de CRH por via endovenosa. As colheitas, para doseamento de cortisol plasmático, são repetidas cada 15 minutos durante uma hora. A prova, que aproveita nas doenças de Cushing a persistente sensibilidade da secreção de ACTH a estes estímulos, é positiva se o cortisol após CRH for superior a 1,4 µg/dl.

Este teste é descrito como identificando com segurança, todos os casos de síndrome de Cushing⁸. No entanto, depende muito do tipo de doseamento laboratorial, sendo necessário que este seja de elevada sensibilidade e especificidade, critérios dificilmente atingidos pelos "kits" laboratoriais geralmente utilizados.

LOCALIZAÇÃO DA ORIGEM DA SECREÇÃO DA ACTH

O outro grande desafio, nos doentes em que a doença de Cushing já foi confirmada, situa-se na correcta identificação da origem da secreção de ACTH.

A localização tem de ser inferida dos resultados de estudos hormonais dinâmicos, dado que os estudos imagiológicos convencionais podem induzir conclusões erradas.

Efectivamente, a ausência de imagem hipofisária não permite excluir a existência de corticotrofinoma, dado que estes adenomas são frequentemente milimétricos, por vezes múltiplos, e situados internamente na hipófise. Por outro lado, a visualização imagiológica de um microadenoma não garante que haja secreção anormal de ACTH, dado que cerca de 10% da população tem microadenomas não funcionantes. Para além das dificuldades expostas, há que ter em mente a possibilidade de secreção de ACTH por células extra-hipofisárias, com origem mais frequente nos brônquios (carcinomas e carcinóides), timo, pâncreas, suprarrenal e tiróide, motivando a chamada síndrome de ACTH ectópica, e que constitui cerca de 10% das doenças de Cushing.

O teste de frenação com altas doses de DXM, definido por Liddle, baseou-se no pressuposto de que os adenomas hipofisários manteriam capacidade de resposta a doses elevadas de corticosteróides exógenos, ao contrário dos ectópicos, cuja secreção seria completamente autónoma.

No entanto, o reconhecimento de que a capacidade de resposta à frenação com DXM não depende do tipo de células envolvidas, mas sobretudo dos níveis hormonais permitindo 13% de falsos negativos em doenças de Cushing e 26% de falsos positivos em síndromes de secreção ectópica de ACTH⁹, fez com que a sua importância se fosse reduzindo. Várias modificações de protocolo foram tentadas, como a associação de doseamento do cortisol livre urinário, a substituição dos doseamentos urinários pela determinação do cortisol plasmático, e o aumento do limiar de frenação exigido para obter significância (de 50% para 90% de redução). No entanto, as melhorias de sensibilidade e acuidade diagnósticas, obtidas com os novos valores a atingir (respectivamente 92% e 93%), continuam a não traduzir diferenças significativas em relação à probabilidade estatística bem conhecida, de que 90% das síndromes de Cushing ACTH-dependentes são de origem hipofisária¹⁰.

O estabelecimento de uma prova simplificada (8 mg de DXM por via oral às 23 h e

doseamento do cortisol plasmático às 8 h da manhã seguinte), com positividade se o cortisol se reduzir em mais de 50%¹¹, aumentou a facilidade de execução no ambulatório e melhorou a eficácia diagnóstica. Todavia continua a não ser garantida uma discriminação segura em todos os doentes.

A evolução tecnológica laboratorial, através do aperfeiçoamento das metodologias dos doseamentos hormonais (aumentando significativamente as suas sensibilidade e especificidade) vem permitindo obter informações directas mais fiáveis sobre os níveis de secreção tanto do cortisol como da ACTH. Também a utilização de técnicas imagiológicas de intervenção (cateterismo dos seios petrosos inferiores) associadas a provas de estimulação da secreção de ACTH, melhorou a capacidade de localização dos adenomas, confirmando a sua origem hipofisária. Estes avanços retiraram às provas de frenação a exclusividade informativa no estudo destes doentes.

CONCLUSÕES

A importância das provas de frenação da secreção de cortisol, para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing e para a localização da secreção de ACTH, embora progressivamente com menos relevância, continua a manter-se. Actualmente, as evidências para o diagnóstico são sobretudo os dados sobre os níveis hormonais circulantes: de cortisol (a sua produção total nas 24 h, o cortisol livre urinário) e de ACTH, a relação entre os seus valores séricos (secreção inadequada de ACTH em relação ao cortisol) e a sua variação circadiana (ausência de redução significativa dos níveis de cortisol às 23 h)¹².

No entanto, devido às frequentes flutuações nos níveis destas hormonas, à existência de síndrome de Cushing cíclicos, às dificuldades inerentes às colheitas (nomeadamente a recolha de urina de 24 h), às potenciais interferências com os doseamentos (quer decorrentes do processamento das amostras, quer decorrentes de anomalias individuais na metabolização e excreção do cortisol), as provas dinâmicas (frenação e estimulação) continuam a ser utilizadas no estudo destes doentes, com particular relevância nas situações menos evidentes ou pouco estáveis, e a contribuir para o esclarecimento diagnóstico.

É necessário ponderar todos estes factores no estudo de cada doente, no qual os critérios estatísticos e epidemiológicos só são aplicáveis *a posteriori*. É necessário não perder de vista que os resultados obtidos na prática clínica diária podem não ser sobreponíveis aos obtidos em condições experimentais padronizadas (estudos de investigação clínica) e que os resultados dos doseamentos efectuados nos laboratórios comuns podem não ter a capacidade de resolução dos utilizados nesses estudos¹³. Assim, é sempre imprescindível saber se um resultado descrito na literatura como fundamental para uma decisão diagnóstica, é possível de obter com os métodos disponíveis na prática clínica (particularmente os coeficientes de variação intra e inter-ensaio).

Também se deve ter em conta que foi verificada existência de disparidades significativas nos valores de cortisol, quando utilizando a mesma amostra de plasma, foram utilizados diferentes “kits” comerciais, ou com o mesmo “kit”, quando o processamento da amostra foi feito em laboratórios diferentes¹⁴. Mais uma vez se levanta a questão do real significado de resultados (nomeadamente critérios de normalidade e pontos de corte) obtidos na prática clínica diária, quando interpretados à luz da transposição directa dos valores apontados na literatura¹³.

BIBLIOGRAFIA

- Lidle GW. Test of pituitary adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960; 12: 1539-60.
- Pavlatos FC, Smilo RP, Forsham PH. A rapid screening test for Cushing's syndrome. *JAMA* 1965; 193: 720-3.
- Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 385-402.
- Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, Morris DG, Jenkins P, Chew SL et al. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5299-306.
- Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression to screen for Cushing's syndrome – recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 222-9.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos G, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593-5601.
- Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 970: 112-8.
- Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. *JAMA* 1993; 269: 2232-8.
- Kaye TB, Crapo L. The Cushing's syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1990; 112: 434-44.
- Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1994; 23: 511-37.
- Tyrrell JB, Findling JW, Aron DC, Fitzgerald PA, Forsham PH. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104: 180-6.
- Paiva I, Ribeiro C, Gomes L, Baptista C, Gomes F, Rito M, et al. Síndrome de Cushing ACTH-dependente. Estudo retrospectivo de 43 casos. *Acta Med Port* 2004; 17: 367-74.
- Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1780-85.
- Odagri E, Naruse M, Terasaki K, Yamaguchi N, Jibiki K, Takagi S, et al. The diagnostic standard of preclinical Cushing's syndrome: evaluation of the dexamethasone suppression test using various cortisol kits. *Endocrine Journal* 2004; 51: 295-302.