- Administração terapêutica de Glicocorticoides
- Utilização proposital (Síndrome de Cushing factícia)

Exógeno (maioria dos casos)

ACTH-dependente:
- Adenoma hipofisário produtor de ACTH (Doença de Cushing): 75% dos casos
- Síndrome de ACTH ectópico: 10-15% dos casos
- Síndrome de CRH ectópico: rara

ACTH-independente:
- Adenoma adrenal: 5-10% dos casos
- Carcinoma adrenal: 8% dos casos
- Hiperplasia adrenal micronodular: 1%
- Hiperplasia adrenal macronodular: 1%

Endógeno:
• ACTH-dependente: 80-90% dos casos endógenos
• ACTH independente: 10% dos casos endógenos

Etiopatogenia

Fisiologia

Córtex adrenal

Zona glomerulosa (15% do córtex)

Ausência local da enzima CYP17 (17-alfa-hidroxilase) desvia colesterol para produção predominante de Mineralocorticóides (Aldosterona), através do estímulo da Angiotensina II

Zona fasciculada (75% do córtex)

Presença local da enzima CYP17 e da enzima CYP21A2 desvia colesterol para síntese predominante de Glicocorticoides (Cortisol), através do estímulo de ACTH

Zona reticular (10% do córtex)

Ausência local da enzima CYP21A2 (21-hidroxilase), na presença da enzima CYP17, desvia colesterol para produção predominante de Androgênios (Androstenediona)

Cortisol:
- Transporte: 95% ligado a CBG e 5% livre (ativa)
- Metabolização: hepática
- Depuração: renal
- Estímulo da produção: ACTH (alça de feedback)
- Secreção: segundo ritmo circadiano

Funções

Metabolismo intermediário: Atividade contrainsulínica, estimulando gliconeogênese, glicogeniogênese e lipólise

Obesidade visceral: Acumúlo de gordura troncofacial (devido à maior expressão do receptor para glicocorticoide no omento e tecido subcutâneo da face)

Metabolismo proteico: indução do catabolismo proteico, com consumo muscular e fragilização capilar

Osso e metabolismo mineral: inibição da atividade osteoblástica levando a redução da densidade óssea

Sistema imunológico: inibição da atividade inflamatória e imunológica ao inibir a produção de citocinas, transformação de monócitos em macrófagos e a produção de anticorpos pelos linfócitos B

Hemodinâmica: efeito permissivo da atividade catecolamínica, ao induzir a expressão de receptores catecolamínicos no coração e vasos sanguíneos

Fisiopatologia: excesso sérico crônico de Glicocorticoides que induz alterações funcionais exacerbadas

Manifestações clínicas:
• Antropométricas: Fácie em "lua cheia" (cushingoide), Gibosidade dorsal e supraclavicular e Obesidade centrípeta
• Cutâneas: Estrias violáceas, Acne e hiperpigmentação cutânea*
• Cardiovasculares: Hipertensão arterial
• Metabólicas: Hiperglicemia e Alcalose metabólica hipocalêmica
• Musculoesqueléticas: Osteoporose, Atrofia e fraqueza muscular proximal
• Sexuais: Oligo/Amenorreia, Impotência e Diminuição da libido
• Neuropsiquiátricas: Insônia, Depressão, Déficit cognitivo

Diagnóstico sindrômico: Síndrome de Cushing

Confirmação laboratorial:
• Dosagem de Cortisol livre na urina de 24 horas
• Teste da supressão com Dexametasona em dose baixa
• Dosagem de Cortisol plasmático ou salivar à meia-noite

• Aumento 3x LSN do cortisol livre urinário
• Valores de cortisol após supressão com Dexametasona > 1,8ug/dL
• Manutenção de valores aumentados mesmo no momento fisiológico de nadir (à meia noite)

Solicitar dosagem de ACTH

ACTH baixo (< 5pg/mL)

Síndrome de Cushing ACTH-independente

Solicitar TC de abdome

Tumor > 6cm

Sugestivo de Carcinoma

Solicitar dosagem de S-DHEA plasmático e 17-Cetosteroides urinários

Aumentados: contribui para maior suspeição de Carcinoma

Tratamento: Adrenelectomia unilateral seguida de reposição de corticoide exógeno até compensação da glândula contralateral

Tumor < 3cm

Sugestivo de Adenoma

Tratamento: Adrenelectomia unilateral seguida de reposição de corticoide exógeno até compensação da glândula contralateral

ACTH entre 5 e 20pg/mL

Teste do CRH

Sem resposta

Aumento do ACTH

ACTH > 20pg/mL

Síndrome de Cushing ACTH-dependente

Realizar RNM de sela túrcica e Teste Liddle 2

RNM positivo e Teste Liddle 2 com supressão

Diagnóstico: Doença de Cushing (Macroadenoma)

Tratamento
- Cirúrgico: Ressecção transesfenoidal
- Radioterápico: Gamma Knife
- Medicamentoso: Drogas que reduzem a secreção de ACTH ou inibem a esteroidogênese

RNM negativa e Teste de Liddle 2 com supressão

Cateterismo do Seio Petroso inferior

Positivo: Doença de Cushing (Microadenoma)

Negativo

Diagnóstico: ACTH ectópico

RNM negativa e Teste de Liddle 2 sem supressão

ACTH ectópico

Procurar sítio: solicitar
- TC de tórax
- TC de abdome
- TC de pescoço

Tratamento:
- Cirúrgico: Ressecção do tumor ou Adrenalectomia bilateral
- Medicamentoso: Drogas inibidoras da estereoidogênese

Ausência de alterações significativas: aumentos leves a moderados

Paciente portador de condições (depressão, síndrome do pânico, psicose, alcoolismo, obesidade) que podem induzir certo grau de hipersecreção hipotalâmica de CRH associadas à sinais compatíveis com a síndrome de Cushing, mas devido a problemas primários (HAS, DM, obesidade)

Diagnóstico: Pseudo-Cushing

Tratamento: Tratar condições