

# Avanços e Desafios na Compreensão da Etiopatogênese da Síndrome de Cushing Associada a Receptores “Ilícitos”

---

A SÍNDROME DE CUSHING desperta grande interesse clínico devido ao amplo espectro fenotípico observado nos pacientes. Isso ocorre em função de o hipercortisolismo crônico afetar um grande número de órgãos e sistemas. A etiopatogênese da síndrome de Cushing independente de ACTH envolve diferentes tipos de lesões adrenais, cada uma com suas peculiaridades. Em alguns pacientes ocorre um fenômeno único, onde hormônios e neurotransmissores habitualmente não envolvidos com a esteroidogênese adrenal controlam a secreção de cortisol e levam ao surgimento da síndrome de Cushing (1,2). Esta é uma das situações mais intrigantes no campo das doenças endocrinológicas.

O fenômeno do controle da esteroidogênese adrenal por receptores “ilícitos”, também chamados de aberrantes ou ectópicos, parece ocorrer principalmente nos casos de hiperplasia adrenal macronodular independente de ACTH (AIMAH). A descoberta da presença de receptores ilícitos em tecidos tumorais adrenais ocorreu já no início da década de 1970 (3), porém alterações clínicas relacionadas a este fenômeno foram mais bem caracterizadas na década de 1990.

Na presente edição dos ABE&M, Mazzuco e co-autores (4) apresentam os resultados de estudos *in vitro* em cultura de células e a partir de fragmentos de nódulos de adrenal hiperplásica obtida de paciente com AIMAH. A investigação prévia em paciente de 64 anos apresentando síndrome de Cushing independente de ACTH e aumento bilateral das adrenais demonstrou aumento significativo do cortisol após testes clínicos que induziam ao aumento das catecolaminas. Essa paciente apresentou melhora clínica e laboratorial significativa do hipercortisolismo com o tratamento com doses elevadas de agente beta bloqueador (propranolol).

A principal contribuição do trabalho de Mazzuco e co-autores (4) é a caracterização de que apenas um subtipo de receptor beta-adrenérgico (AR), o  $\beta_2$ -AR, está associado à hipersecreção de cortisol. Outro achado importante desse trabalho, cujo significado fisiológico permanece desconhecido, é de que receptores  $\beta_2$ -AR são expressos no tecido adrenal normal. Assim, pode-se afirmar que, na AIMAH responsiva aos beta bloqueadores, a base fisiopatológica é a superexpressão desses receptores e não a expressão ectópica conforme pensado anteriormente. Finalmente, confirmando trabalho anterior (5), o presente estudo demonstra a existência de produção local de ACTH nos tecidos hiperplásicos. Esse achado pode indicar que na AIMAH exista algum grau de dependência de ACTH, fato que questiona o conceito vigente de total independência de ACTH.

A comprovação da existência de receptores “ilícitos” acoplados à proteína G controlando a síntese de cortisol na AIMAH e em alguns adenomas adrenais tem demonstrado que uma diversidade destes, incluindo os receptores do peptídeo inibitório gástrico, hormônio luteinizante (LH), vasopressina, serotonina e epinefrina, estão diretamente associados ao hipercortisolismo. Esse fato traz implicações clínicas significativas, pois abre a perspectiva de redução farmacológica parcial ou total, mesmo que temporariamente,

## editorial

**SONIR R. ANTONINI**

Professor Doutor, Endocrinologia da Criança e do Adolescente, Departamento de Puericultura e Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Ribeirão Preto, SP.

do hipercortisolismo (1,2). Poucos casos de síndrome de Cushing dependente de catecolaminas haviam sido previamente descritos, incluindo a descrição original por Lacroix e cols., em 1997 (6). O conjunto de todos esses trabalhos indica, para o endocrinologista clínico, a importância da realização de investigação completa da existência desses receptores nos casos de síndrome de Cushing decorrente de AIMAH.

Questões fundamentais no entendimento do papel desses receptores “ilícitos” no desenvolvimento da síndrome de Cushing ainda permanecem em aberto. Ainda não está claro se a expressão anormal desses receptores é causa ou consequência do desenvolvimento dessas massas adrenais, caracterizando um paradoxo cíclico de causa e efeito. Recentemente, trabalhos importantes conduzidos, entre outros, pelos autores do presente manuscrito demonstraram que, isoladamente, a superexpressão dos genes dos receptores do GIP ou do LH/hCG no córtex adrenal é capaz de induzir alterações fenotípicas nessa glândula (7). Esses achados confirmam o papel central desses receptores “ilícitos” na iniciação do processo, porém a chave para o entendimento completo desse processo está em descobrir como e por que esses receptores são expressos anormalmente.

### REFERÊNCIAS

1. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. **Endocr Rev** 2001;22(1):75-110.
2. Antonini SR, Fragoso MC, Lacroix A. Clinical and molecular aspects of the ACTH-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48(5):620-36.
3. Schorr I, Ney RL. Abnormal hormone responses of an adrenocortical cancer adenyl cyclase. **J Clin Invest** 1971;50(6):1295-300.
4. Mazzuco T, Thomas M, Martinie M, Cherradi N, Sturm N, Feige J, et al. Cellular and molecular abnormalities of a macronodular adrenal hyperplasia causing beta-blocker Cushing's syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2007;51/9:-.
5. Lefebvre H, Duparc C, Chartrel N, Jegou S, Pellerin A, Laquerriere A, et al. Intraadrenal adrenocorticotropin production in a case of bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88(7):3035-42.
6. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, Bouvier M, Hamet P. Propranolol therapy for ectopic beta-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. **N Engl J Med** 1997; 337(20):1429-34.
7. Mazzuco TL, Chabre O, Feige JJ, Thomas M. Aberrant GPCR expression is a sufficient genetic event to trigger adrenocortical tumorigenesis. **Mol Cell Endocrinol** 2007;265-266:23-8.

### Endereço para correspondência:

Sonir R. Antonini  
Departamento de Puericultura e Pediatria  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP  
Avenida Bandeirantes 3900  
14049-900 Ribeirão Preto, SP  
E-mail: antonini@fmrp.usp.br