

GÊMEAS IDÊNTICAS DISCORDANTES PARA A DOENÇA DE CUSHING

RELATO DE CASO

MARCELO MAIA PINHEIRO*, BERNARDO LIBERMAN**, LUIS ROBERTO SALGADO***,
JAYME GOLDMAN***, MARCIA NERY***, ARTHUR CUKIERT****

RESUMO - A doença de Cushing é rara em crianças e sua ocorrência em gêmeos é ainda mais rara. O presente estudo relata a ocorrência de gêmeas idênticas discordantes quanto à doença de Cushing. Uma das gêmeas, desenvolveu síndrome de Cushing aos 10 anos de idade. Sua investigação demonstrou cortisol urinário elevado, ACTH sérico elevado e testes de supressão com dexametasona compatíveis com doença de Cushing. A RMN mostrou macroadenoma hipofisário que foi operado por via transesfenoidal. O estudo imuno-histoquímico confirmou a presença de células produtoras de ACTH. A paciente entrou em remissão clínica e laboratorial desde a cirurgia. Após o desaparecimento dos estigmas do Cushing, a paciente reiniciou ganho estatural, mas permanece menor que sua irmã gêmea. Esta última permanece saudável 4 anos após o início da doença de sua irmã. Este é o terceiro caso do gênero relatado na literatura. Estes achados sugerem que fatores não genéticos estão envolvidos na gênese da doença de Cushing.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Cushing, adenoma pituitário, gêmeas.

Identical twins discordant for Cushing's disease: case report

ABSTRACT - Cushing's disease is rare in children and its occurrence in identical twins is extremely rare. This paper reports on identical twins discordant for Cushing's disease. One of them first presented with a cushingoid phenotype by the age of 10. Her evaluation showed an increased urinary free-cortisol and serum ACTH. Her pattern in the dexametazone suppression tests was compatible with Cushing's disease. MRI disclosed a pituitary macroadenoma which was removed by the transphenoidal approach. Immunohistochemical studies of the tumor showed the presence of ACTH-producing cells. The patient went into clinical and laboratorial remission after surgery. She re-started to grow after the disappearance of the Cushing's phenotype but she is still shorter than her healthy sister. The latter remains disease-free 4 years after her sister's diagnosis. This represents the third such case reported in the literature. Our findings suggest that acquired factors may be responsible for the genesis of Cushing's disease.

KEY WORDS: Cushing's disease, pituitary adenoma, twins.

A doença de Cushing é incomum em crianças, representando menos de 10% dos casos. A etiologia mais comum é o adenoma pituitário produtor de ACTH¹. A fisiopatologia da doença persiste controversa. Gicquel et al² sugerem duas teorias básicas. Na primeira, a doença de Cushing seria causada por um adenoma pituitário secretor de ACTH, em que uma célula corticotrófica com alteração genética adquirida serviria como modelo para clonagem de células neoplásicas. Alternativamente,

Serviços de Endocrinologia (SE) e de Neurocirurgia (SN) do Hospital Brigadeiro, São Paulo: *Residente do SE; **Médico-Assistente-Doutor do SE; ***Médico-Chefe do SE; ****Médico-Chefe do SN. Aceite: 6-maio-1999.

doença hipotalâmica primária causada por disfunção na liberação do fator liberador de corticotropina (CRF) estimularia cronicamente as células corticotróficas normais, levando a hiperplasia e posterior adenoma. A primeira hipótese é sustentada pelo achado de células monoclonais em tumores pituitários dando origem à doença de Cushing. O achado de hiperplasia de corticotrofos associado a padrão policlonal dessas células em outros casos apoiam, por outro lado, a segunda teoria. Postula-se ainda que a etiologia da doença de Cushing seja multifatorial.

A ocorrência de doença de Cushing em gêmeos idênticos é evento extremamente raro, tendo sido descritos apenas 2 casos na literatura internacional^{1,3}. Este estudo relata uma paciente com doença de Cushing que possui irmã gêmea idêntica sadia.

RELATO DO CASO

MS de 12 anos, iniciou com aumento progressivo de peso, parada do desenvolvimento estatural, hirsutismo e hipertensão arterial sistêmica aos 10 anos de idade. O fenótipo clínico era de síndrome de Cushing; a estatura

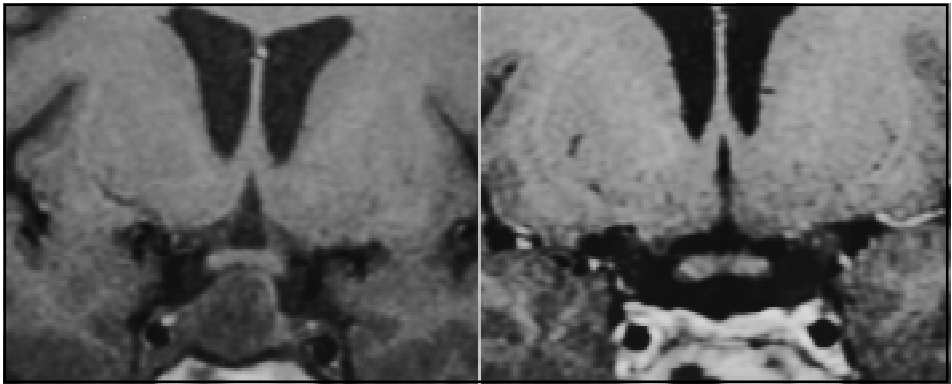


Fig 1. Esquerda: RMN pré-operatória em corte coronal (T1) da sela túrcica mostrando macroadenoma hipofisário. Direita: RMN pós-operatória (T1) mostrando ressecção completa da lesão.



Fig 2. Irmãs gêmeas idênticas. Esquerda: antes do desenvolvimento do Cushing em uma delas. Centro: por ocasião do tratamento cirúrgico daquela portadora de doença de Cushing. Direita: um ano após a remissão do hipercortisolismo da irmã afetada.

de 128,6 cm (DP -3.89) era bastante inferior à de sua irmã: 146,5 cm (DP -1.0). As irmãs eram idênticas até o desenvolvimento da doença de Cushing em uma delas. O BMI era 28,8 kg/m², os pêlos pubianos Tanner III e as mamas Tanner II. A pressão arterial era 140/110 mmHg e o fundo de olho e a campimetria normais. Apresentava cortisol sérico (F) de 33,6 µg/dl, ACTH de 38 pg/ml (normal até 60pg/ml) e cortisol urinário (FU) de 500 µg/24h (normal 20-90). Não havia supressão dos níveis de cortisol sérico após 1 mg de dexametasona (22,9 µg/dl) havendo, no entanto, supressão do mesmo após 8 mg de dexametasona (6,7 µg/dl). Havia resposta positiva no teste da desmopressina (DDAVP) com os valores de ACTH variando de 60 a 189 pg/ml e do cortisol sérico de 25 a 37 µg/dl. O restante da função pituitária era normal. A ressonância magnética de hipófise mostrou a presença de macroadenoma ocupando toda a sela túrcica, com restos glandulares na hemisela esquerda (Fig 1). A paciente foi submetida à cirurgia transesfenoidal com retirada do tumor, cujo exame anátomo-patológico revelou adenoma hipofisário com células do tipo oncócicas, ACTH-positivas à imuno-histoquímica em mais de 50% das células. Após 2 anos, encontra-se em remissão clínica e laboratorial, com cortisol sérico de 2,1µg/dl após 1 mg de dexametasona e cortisol urinário de 34 µg/24h. Quatro anos após o início do quadro de Cushing, sua irmã gêmea permanece assintomática. Reiniciou ganho estatural, porém persiste menor que sua irmã saudável (Fig 2).

DISCUSSÃO

Vários estudos tentaram demonstrar a etiologia da doença de Cushing através da análise de possíveis mutações em células corticotróficas de tumores pituitários^{4,5}. Entretanto, nenhuma alteração isolada conseguiu explicar todos os casos. Todos os estudos parecem direcionar a etiologia da doença de Cushing para um modelo multifatorial^{2,6,7}.

A ocorrência de doença de Cushing em gêmeos idênticos é rara, existindo apenas dois relatos na literatura^{1,3}. Bahn e col. descreveram um par de gêmeos idênticos com neoplasia endócrina múltipla tipo I (NEM-I), em que a manifestação de doença pituitária foi discordante, com um gêmeo apresentando tumor pituitário secretor de prolactina e o outro com tumor pituitário secretor de ACTH, manifestando-se como doença de Cushing. Leong e col.¹ descreveram um caso bastante similar ao relatado neste estudo, não associado à NEM-I.

As diferenças na apresentação clínica entre esses gêmeos(as) idênticos, bem como nas gêmeas aqui descritas, associadas ou não à NEM-I sugerem fortemente que outros fatores além do genético devem estar envolvidos na etiologia da doença de Cushing.

REFERÊNCIAS

1. Leong MG, Mercado-Assis BL, Reynolds CJ, Hill CS, Oldfield HE, Chrousos PG. The effect of Cushing's disease on bone mineral density, body composition, growth, and puberty: a report of an identical adolescent twin pair. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1905-1911.
2. Gicquel C, Bouc Y, Luton J, Girard F, Bertagna X. Monoclonality of corticotroph macroadenomas in Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:472-475.
3. Bahn SR, Scheithauer WB, Heerden AJ, Laws RE, Horvath E, Gharib H. Nonidentical expressions of multiple endocrine neoplasia, type I, in identical twins. *Mayo Clin Proc* 1986;61:689-696.
4. Biller MKB, Alexander MJ, Zervas STN, Tessa HW, Arnold A, Klibanski A. Clonal origins of adrenocorticotropin-secreting pituitary tissue in Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1303-1309.
5. Dahia MLP, Ahmed-Shuaib A, Jacobs A R, et al. Vasopressin receptor expression and mutation analysis in corticotropin-secreting tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1768-1771.
6. Dieterich DK, Gundelfinger DE, Ludecke KD, Lehnert H. Mutation and expression analysis of corticotropin-releasing factor 1 receptor in adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3327-3331.
7. Schulte MH, Oldfield HE, Allolio B, Katz AD, Berkman AR, Ali UI. Clonal composition of pituitary adenomas in patients with Cushing's disease: determination by X-chromosome inactivation analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1302-1308.