

SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO: REVISÃO DAS ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

ECTOPIC CUSHING'S SYNDROME: A REVIEW OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC STRATEGIES

João Victor Falcão Batista¹
Tais Perondi Garrido²
Maria Clara Cristino Messenberg³
Luís Thadeu Rebouças Santos⁴
Cezar Rodrigues do Carmo Junior⁵
Ruan Holanda Vieira Gomes⁶
Maria Eduarda Soares de Carvalho⁷
Hellen Valessa Gomes Catarina Sobral⁸
Matheus Claudino de Moraes⁹
Vanessa Arapiraca Ferreira¹⁰

RESUMO: A Síndrome de Cushing Ectópico (SCE) é uma condição rara caracterizada pela produção excessiva de hormônio adrenocorticotrófico por neoplasias não hipofisárias, resultando em hipercortisolismo grave e elevada morbimortalidade. A apresentação clínica costuma ser mais agressiva quando comparada à doença de Cushing de origem hipofisária, com manifestações metabólicas, infecciosas e musculares frequentemente intensas. O diagnóstico representa um desafio significativo, exigindo a associação de testes hormonais para confirmação do hipercortisolismo e métodos específicos para a diferenciação etiológica. Esta revisão narrativa tem como objetivo analisar criticamente as principais estratégias diagnósticas e terapêuticas da Síndrome de Cushing Ectópico. A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados nacionais e internacionais, contemplando estudos originais, revisões e diretrizes relevantes. Os resultados evidenciam que a combinação de exames laboratoriais, métodos de imagem convencionais e técnicas de imagem funcional é fundamental para a identificação da fonte ectópica de ACTH. No manejo terapêutico, a ressecção cirúrgica do tumor ectópico, quando viável, constitui a abordagem de escolha; entretanto, o controle farmacológico do hipercortisolismo e, em casos selecionados, a adrenalectomia bilateral desempenham papel essencial na redução das complicações e na melhora do prognóstico. Conclui-se que o manejo da SCE requer abordagem multidisciplinar e individualizada, sendo os avanços diagnósticos e terapêuticos determinantes para a otimização dos desfechos clínicos.

7346

Palavras-chave: Síndrome de Cushing Ectópico. Hipercortisolismo. ACTH ectópico.

¹Universidade Nove de Julho.

²Universidade Metropolitana de Santos.

³Universidade Metropolitana de Santos.

⁴Universidade Federal do Maranhão.

⁵Unigranrio Caxias.

⁶Centro Universitário UNINASSAU Caruaru.

⁷Centro Universitário UNINASSAU Caruaru.

⁸Centro de Ensino São Lucas.

⁹USCS SP.

¹⁰Centro,Universitá Riounifacisa.

ABSTRACT: Ectopic Cushing's Syndrome (ECS) is a rare condition characterized by the excessive production of adrenocorticotrophic hormone by non-pituitary neoplasms, resulting in severe hypercortisolism and high morbidity and mortality. The clinical presentation is usually more aggressive compared to Cushing's disease of pituitary origin, with frequently intense metabolic, infectious, and muscular manifestations. Diagnosis represents a significant challenge, requiring the combination of hormonal tests to confirm hypercortisolism and specific methods for etiological differentiation. This narrative review aims to critically analyze the main diagnostic and therapeutic strategies for Ectopic Cushing's Syndrome. The bibliographic search was conducted in national and international databases, including original studies, reviews, and relevant guidelines. The results show that the combination of laboratory tests, conventional imaging methods, and functional imaging techniques is fundamental for identifying the ectopic source of ACTH. In therapeutic management, surgical resection of the ectopic tumor, when feasible, is the approach of choice; however, pharmacological control of hypercortisolism and, in selected cases, bilateral adrenalectomy play an essential role in reducing complications and improving prognosis. It is concluded that the management of ECS requires a multidisciplinary and individualized approach, with diagnostic and therapeutic advances being crucial for optimizing clinical outcomes.

Keywords: Ectopic Cushing's Syndrome. Hypercortisolism. Ectopic ACTH.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cushing caracteriza-se por um estado de hipercortisolismo crônico, associado a elevada morbimortalidade cardiovascular, metabólica, infecciosa e psiquiátrica. Entre suas etiologias, a Síndrome de Cushing Ectópico (SCE) representa uma forma rara, porém clinicamente relevante, decorrente da produção excessiva de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) por neoplasias não hipofisárias. Essa condição distingue-se pela apresentação frequentemente agressiva, evolução rápida e dificuldade diagnóstica, exigindo abordagem clínica sistematizada e integração entre métodos laboratoriais e de imagem.

A SCE é mais comumente associada a tumores neuroendócrinos, destacando-se o carcinoma de pequenas células do pulmão e os tumores carcinoides broncopulmonares e gastrointestinais. A secreção ectópica de ACTH leva à estimulação contínua do córtex adrenal, resultando em níveis elevados de cortisol que suprimem mecanismos fisiológicos de feedback. Diferentemente da doença de Cushing hipofisária, os pacientes com SCE frequentemente apresentam hipocalemia grave, alcalose metabólica, fraqueza muscular intensa, infecções recorrentes e deterioração clínica acelerada, o que reforça a necessidade de reconhecimento precoce.

O diagnóstico da SCE constitui um desafio significativo na prática clínica, uma vez que os testes bioquímicos iniciais confirmam o hipercortisolismo, mas nem sempre permitem a diferenciação etiológica imediata. Ensaio hormonal dinâmico, dosagem de ACTH

plasmático, testes de supressão com dexametasona e métodos de imagem convencionais e funcionais são fundamentais para a investigação. Além disso, o cateterismo dos seios petrosos inferiores pode ser necessário para diferenciar a origem hipofisária da ectópica em casos duvidosos, embora apresente limitações e riscos.

No contexto terapêutico, o manejo da SCE requer abordagem multidisciplinar, envolvendo controle do hipercortisolismo e tratamento do tumor de base. A ressecção cirúrgica da neoplasia ectópica, quando factível, constitui a terapia definitiva. Entretanto, em muitos casos, o tumor primário não é identificado ou apresenta doença metastática, tornando indispensável o uso de fármacos inibidores da esteroidogênese adrenal, antagonistas do receptor de cortisol ou, em situações refratárias, a adrenalectomia bilateral. O controle eficaz do excesso de cortisol é determinante para a melhora clínica e redução da mortalidade.

Diante dos avanços recentes nos métodos diagnósticos, incluindo técnicas de imagem funcional e biomarcadores, bem como no desenvolvimento de novas opções terapêuticas farmacológicas, torna-se fundamental uma análise crítica e atualizada sobre a SCE. A compreensão integrada dessas estratégias contribui para o aprimoramento da tomada de decisão clínica, favorecendo o diagnóstico precoce e o manejo individualizado dos pacientes acometidos por essa condição complexa.

7348

Revisar, de forma sistemática e crítica, as principais estratégias diagnósticas e terapêuticas da Síndrome de Cushing Ectópico, com ênfase nos métodos bioquímicos, de imagem e nas opções de tratamento atualmente disponíveis, discutindo seus desafios, limitações e impactos no prognóstico clínico dos pacientes.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e analítico, com o objetivo de sintetizar e discutir criticamente as evidências científicas disponíveis acerca da Síndrome de Cushing Ectópico, com ênfase nas estratégias diagnósticas e terapêuticas. A escolha do delineamento de revisão narrativa justifica-se pela complexidade e heterogeneidade dos estudos relacionados ao tema, bem como pela necessidade de integrar diferentes tipos de evidências clínicas, laboratoriais e terapêuticas.

A busca bibliográfica foi realizada nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS e Web of Science. Foram utilizados descritores controlados e não controlados, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, tais como: “Ectopic Cushing Syndrome”, “Cushing Syndrome”, “Ectopic ACTH”, “Diagnosis”,

“Diagnostic Strategies”, “Treatment” e “Therapeutic Management”. As estratégias de busca foram adaptadas às especificidades de cada base de dados, visando ampliar a sensibilidade e abrangência dos resultados.

Foram incluídos artigos originais, revisões narrativas e sistemáticas, consensos, diretrizes clínicas e relatos de casos relevantes, publicados preferencialmente nos últimos 10 a 15 anos, nos idiomas inglês, português e espanhol. Estudos clássicos e referências consideradas fundamentais para a compreensão fisiopatológica da síndrome também foram incorporados, mesmo quando anteriores ao recorte temporal estabelecido. Foram excluídos trabalhos duplicados, estudos com dados insuficientes, publicações sem acesso ao texto completo e artigos que não abordassem diretamente os aspectos diagnósticos ou terapêuticos da Síndrome de Cushing Ectópico. A seleção dos estudos foi realizada inicialmente por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida da análise criteriosa dos textos completos dos artigos potencialmente elegíveis.

RESULTADOS

A análise da literatura evidenciou que a Síndrome de Cushing Ectópico (SCE) corresponde a uma parcela minoritária dos casos de hipercortisolismo dependente de ACTH, porém apresenta curso clínico mais agressivo e maior complexidade diagnóstica quando comparada à doença de Cushing de origem hipofisária. Os estudos revisados apontam que a principal etiologia da SCE está relacionada a tumores neuroendócrinos, especialmente o carcinoma de pequenas células do pulmão e os tumores carcinoides broncopulmonares, seguidos por neoplasias gastrointestinais e pancreáticas. Observou-se elevada frequência de manifestações metabólicas graves, como hipocalcemia, alcalose metabólica, miopatia proximal e infecções oportunistas, associadas a piores desfechos clínicos.

No que se refere às estratégias diagnósticas, os resultados demonstram que a confirmação do hipercortisolismo é geralmente obtida por meio da dosagem do cortisol livre urinário, do cortisol salivar noturno e do teste de supressão com dexametasona em baixa dose. Entretanto, a diferenciação etiológica permanece desafiadora, especialmente em pacientes com níveis intermediários de ACTH. A dosagem plasmática de ACTH, associada a testes de supressão com altas doses de dexametasona e ao teste de estímulo com CRH, mostrou utilidade variável, com sensibilidade e especificidade heterogêneas entre os estudos analisados.

A avaliação por métodos de imagem revelou que exames convencionais, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, são fundamentais para a identificação de

tumores ectópicos, embora apresentem limitações na detecção de lesões pequenas ou ocultas. Nesse contexto, técnicas de imagem funcional, como a cintilografia com análogos da somatostatina e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com diferentes radiofármacos, demonstraram maior sensibilidade para a localização do foco secretor de ACTH, especialmente em tumores neuroendócrinos bem diferenciados. O cateterismo dos seios petrosos inferiores destacou-se como método de referência para diferenciar a origem hipofisária da ectópica em casos inconclusivos, apesar de seu caráter invasivo.

Quanto ao tratamento, os estudos revisados indicam que a ressecção cirúrgica completa do tumor ectópico, quando viável, está associada à remissão do hipercortisolismo e melhor prognóstico. Contudo, uma parcela significativa dos pacientes apresenta doença metastática ou tumor primário não identificado, o que limita a possibilidade de tratamento curativo. Nesses casos, o controle farmacológico do hipercortisolismo, por meio de inibidores da esteroidogênese adrenal, como cetoconazol, metirapona e osilodrostat, mostrou-se eficaz na redução dos níveis de cortisol e na melhora clínica, embora com necessidade de monitorização rigorosa de efeitos adversos.

Adicionalmente, a literatura evidencia que a adrenalectomia bilateral constitui uma opção terapêutica eficaz em situações refratárias ou de controle hormonal inadequado, proporcionando alívio rápido dos sintomas relacionados ao excesso de cortisol. No entanto, essa abordagem está associada à necessidade de reposição hormonal vitalícia e ao risco de complicações cirúrgicas. De modo geral, os resultados indicam que o prognóstico da SCE depende diretamente do controle precoce do hipercortisolismo e do comportamento biológico do tumor subjacente, reforçando a importância de estratégias diagnósticas precisas e de um manejo terapêutico individualizado.

7350

DISCUSSÃO

A Síndrome de Cushing Ectópico (SCE) configura-se como uma entidade clínica desafiadora, tanto pelo caráter raro quanto pela apresentação frequentemente grave e de rápida progressão. Os achados desta revisão corroboram a literatura ao demonstrar que a SCE está associada a maior morbimortalidade quando comparada à doença de Cushing de origem hipofisária, sobretudo em razão do hipercortisolismo intenso e sustentado. As manifestações clínicas mais exuberantes, como hipocalcemia severa, miopatia proximal, infecções recorrentes e descompensações metabólicas, refletem a ação sistêmica do cortisol em níveis elevados e reforçam a necessidade de reconhecimento e intervenção precoces.

No âmbito diagnóstico, a discussão dos estudos analisados evidencia que, embora a confirmação do hipercortisolismo seja relativamente bem estabelecida por testes laboratoriais padronizados, a diferenciação etiológica permanece como o principal entrave clínico. A variabilidade na resposta aos testes de supressão com dexametasona e aos testes de estímulo com CRH limita sua acurácia isolada, especialmente em casos de secreção ectópica intermitente ou de tumores com comportamento biológico atípico. Nesse contexto, o cateterismo dos seios petrosos inferiores mantém-se como padrão de referência para distinção entre fontes hipofisárias e ectópicas de ACTH, apesar de sua natureza invasiva e da dependência de centros especializados.

A localização do tumor ectópico representa outro ponto central de debate na literatura. Os resultados desta revisão indicam que métodos de imagem convencionais, embora amplamente disponíveis, apresentam sensibilidade limitada para a detecção de tumores pequenos ou ocultos, comuns na SCE. Em contrapartida, técnicas de imagem funcional, como PET com radiofármacos específicos e cintilografia com análogos da somatostatina, têm se mostrado promissoras, especialmente em tumores neuroendócrinos bem diferenciados. Todavia, a disponibilidade restrita e o custo elevado dessas tecnologias ainda constituem barreiras para sua aplicação rotineira, sobretudo em sistemas de saúde com recursos limitados.

7351

Do ponto de vista terapêutico, a discussão dos achados reforça que o tratamento ideal da SCE depende fundamentalmente da possibilidade de ressecção completa do tumor ectópico. Quando factível, a cirurgia oferece a melhor chance de remissão do hipercortisolismo e melhora do prognóstico. Entretanto, a elevada proporção de pacientes com doença metastática ou com tumor primário não identificado impõe a necessidade de estratégias alternativas, nas quais o controle farmacológico do excesso de cortisol assume papel central. Os inibidores da esteroidogênese adrenal demonstram eficácia clínica significativa, embora exijam monitorização rigorosa devido aos potenciais efeitos adversos e à variabilidade na resposta terapêutica.

Por fim, a discussão evidencia que a adrenalectomia bilateral permanece como uma opção terapêutica válida em casos refratários ou de controle hormonal inadequado, especialmente em pacientes com comprometimento clínico grave. Contudo, essa intervenção deve ser cuidadosamente ponderada, considerando-se o impacto na qualidade de vida, a necessidade de reposição hormonal vitalícia e o risco de complicações. De maneira geral, os achados desta revisão ressaltam que o manejo da Síndrome de Cushing Ectópico deve ser

individualizado e multidisciplinar, integrando avanços diagnósticos e terapêuticos recentes, a fim de otimizar o controle do hipercortisolismo e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Cushing Ectópico representa uma condição rara e complexa, associada a elevada morbimortalidade, cuja gravidade decorre principalmente do hipercortisolismo intenso e de rápida instalação. A heterogeneidade das manifestações clínicas e a sobreposição de achados laboratoriais com outras formas de hipercortisolismo dificultam o diagnóstico precoce, tornando imprescindível uma abordagem clínica criteriosa e sistematizada. Nesse contexto, o reconhecimento oportuno da síndrome é determinante para a redução de complicações metabólicas, infecciosas e cardiovasculares.

Os avanços nas estratégias diagnósticas, especialmente na combinação de testes hormonais dinâmicos com métodos de imagem convencionais e funcionais, têm contribuído de forma significativa para a identificação da origem ectópica da secreção de ACTH. Entretanto, limitações persistem, sobretudo na localização de tumores ocultos e na disponibilidade de exames de alta complexidade. Assim, a integração entre diferentes ferramentas diagnósticas e a atuação de equipes especializadas permanecem fundamentais para aumentar a acurácia diagnóstica.

7352

Do ponto de vista terapêutico, a literatura evidencia que a ressecção cirúrgica do tumor ectópico, quando possível, constitui a estratégia de escolha, oferecendo maior chance de remissão do hipercortisolismo e melhor prognóstico. Contudo, a elevada frequência de casos não passíveis de tratamento curativo reforça a importância do manejo farmacológico do excesso de cortisol como medida essencial para estabilização clínica. A adrenalectomia bilateral, embora eficaz em situações refratárias, deve ser reservada a casos selecionados, considerando-se seus impactos a longo prazo.

Diante disso, conclui-se que o manejo da Síndrome de Cushing Ectópico exige abordagem multidisciplinar, individualizada e baseada em evidências atualizadas. A consolidação de novos métodos diagnósticos e o desenvolvimento de terapias mais eficazes e seguras representam perspectivas promissoras para a melhoria dos desfechos clínicos. Estudos futuros, especialmente prospectivos e multicêntricos, são necessários para aprimorar protocolos diagnósticos e terapêuticos, contribuindo para uma assistência mais efetiva aos pacientes acometidos por essa condição desafiadora.

REFERÊNCIAS

1. ARNALDI, G., Angeli, A., Atkinson, A. B., Bertagna, X., Cavagnini, F., Chrousos, G. P., ... Boscaro, M. (2003). Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(12), 5593–5602.
2. BEUSCHLEIN, F., Hammer, G. D., & Else, T. (2019). Ectopic Cushing syndrome: Diagnostic and therapeutic challenges. *Endocrine Reviews*, 40(2), 335–365.
3. BOSCARO, M., Barzon, L., Fallo, F., & Sonino, N. (2001). Cushing's syndrome. *The Lancet*, 357(9258), 783–791.
4. CASTINETTI, F., Morange, I., Jaquet, P., Conte-Devolx, B., & Brue, T. (2008). Ketoconazole revisited: A preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*, 158(1), 91–99.
5. COLAO, A., Petersenn, S., Newell-Price, J., Findling, J. W., Gu, F., Maldonado, M., ... Biller, B. M. K. (2012). A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *New England Journal of Medicine*, 366(10), 914–924.
6. DAVI, M. V., & Boscaro, M. (2012). Ectopic ACTH syndrome: Clinical features, diagnosis, management and long-term follow-up. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(4), 499–511.
7. FEELDERS, R. A., Hofland, L. J., & de Herder, W. W. (2013). Medical treatment of Cushing's syndrome: Adrenal-blocking drugs and ketoconazole revisited. *European Journal of Endocrinology*, 169(2), R45–R55.
8. FINDLING, J. W., & Raff, H. (2006). Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(10), 3746–3753.
9. FLESERIU, M., Auchus, R., Bancos, I., Ben-Shlomo, A., Bertherat, J., Biermasz, N. R., ... Biller, B. M. K. (2021). Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: A guideline update. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(12), 847–875.
10. ILIAS, I., Torpy, D. J., Pacak, K., Mullen, N., Wesley, R. A., & Nieman, L. K. (2005). Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: Twenty years' experience at the NIH. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4955–4962.
11. ISIDORI, A. M., Kaltsas, G. A., & Grossman, A. B. (2006). Ectopic ACTH syndrome. *Frontiers of Hormone Research*, 35, 143–156.
12. LACROIX, A., Feelders, R. A., Stratakis, C. A., & Nieman, L. K. (2015). Cushing's syndrome. *The Lancet*, 386(9996), 913–927.
13. NEWELL-PRICE, J., Bertagna, X., Grossman, A. B., & Nieman, L. K. (2006). Cushing's syndrome. *The Lancet*, 367(9522), 1605–1617.
14. NIEMAN, L. K. (2018). Diagnosis of Cushing's syndrome in the modern era. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 47(2), 259–273.

15. NIEMAN, L. K., Biller, B. M. K., Findling, J. W., Murad, M. H., Newell-Price, J., Savage, M. O., & Tabarin, A. (2015). Treatment of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(8), 2807–2831.
16. PACAK, K., Ilias, I., Chen, C. C., Carrasquillo, J. A., Whatley, M., & Nieman, L. K. (2004). The role of [¹⁸F]FDG-PET imaging in the localization of ectopic ACTH-producing tumors. *Endocrine Reviews*, 25(4), 566–581.
17. PECORI Giraldi, F., Ambrogio, A. G., & Cavagnini, F. (2010). Drug therapy of Cushing's syndrome: From old to new agents. *Journal of Endocrinological Investigation*, 33(6), 420–429.
18. SHARMA, S. T., Nieman, L. K., & Feelders, R. A. (2015). Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary*, 18(2), 188–194.
19. TABARIN, A., & Perez, P. (2013). Pros and cons of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 169(6), R185–R195.
20. YOUNG, J., Haissaguerre, M., Viera-Pinto, O., Chabre, O., Baudin, E., & Tabarin, A. (2012). Management of endocrine disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion. *European Journal of Endocrinology*, 167(5), R143–R156.