

Estudo clínico-histopatológico dos pacientes adultos portadores de massa adrenal: casuística de um Hospital Universitário brasileiro

Clinical and histopathological study of adults presenting adrenal mass: the experience from a Brazilian University Hospital

Susana Valéria Dalcastagnè¹, Cláudia Pinto Figueiredo², Gabriela Di Giunta², Alexandre Hoh³, Marisa Helena César Cora³, Tânia Longo Mazzuco³

Resumo

Massas adrenais são condições mórbidas raras, caracterizadas por alteração morfológica com aumento de tamanho da glândula. Este trabalho descreve a casuística de pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC (1995 – 2005), sendo revisados os aspectos clínicos e diagnósticos mais importantes. Através de um estudo observacional, descritivo e transversal, foram coletados dados clínico-epidemiológicos de prontuários médicos, laudos radiológicos e anatomopatológicos. Foi feita análise histológica dos tecidos adrenais conservados em parafina, incluindo pesquisa imunoistoquímica dos antígenos P53, Ki67 e cromogranina A. A casuística totalizou 20 pacientes (idade média = 41 anos), 60% mulheres. A manifestação clínica mais comum foi hipertensão arterial sistêmica e o diagnóstico síndrome mais prevalente foi excesso de catecolaminas, sendo que 20% das massas eram incidentalomas. Neoplasias representaram 90% das massas. O diagnóstico anatomopatológico mais prevalente foi feocromocitoma. Houve correlação significativa entre os diâmetros das massas obtidos radiologicamente e ao exame macroscópico da peça. À análise imunoistoquímica, todos os casos de feocromocitoma foram positivos para cromogranina. Houve correlação estatisticamente significativa entre expressão de P53 e hiperproliferação celular (Ki67) com parâmetros histológicos indicativos de malignidade. O presente trabalho demonstrou uma prevalência de massas adrenais nos pacientes adultos hospitalizados de 2,9/10000, sendo na sua

¹ Curso de Graduação em Medicina

² Serviço de Anatomia Patológica

³ Setor de Endocrinologia/ Departamento de Clínica Médica. Instituição: Hospital Universitário (HU)/ Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis – SC, Brasil.

Autor para correspondência: Tânia Longo Mazzuco, Depto. de Clínica Médica, Hospital Universitário, 3º andar, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário/Trindade, Florianópolis, SC, Brasil CEP 88.040-970. E-mail: tmazzuco@gmail.com

maioria neoplasias. No âmbito de um hospital universitário, o conhecimento do perfil dos casos atendidos é fundamental para o estabelecimento de condutas específicas, incluindo o estudo radiológico e a continuidade na pesquisa em imunotoquímico, para a avaliação clínico-diagnóstica dos diferentes tipos de massas adrenais.

Palavras-chave: Doenças das Glândulas Supra-Renais; Neoplasias das Glândulas Supra-Renais; Hospitalização; Diagnóstico Clínico; Patologia Clínica.

Abstract

Adrenal masses are rare morbid conditions exhibiting morphologic changes toward gland enlargement. This work describes the profile of adult patients with adrenal mass hospitalized at HU/UFSC (1995 – 2005) revisiting the main clinical and diagnostic aspects. An observational, descriptive and cross-sectional study was performed. Clinical and epidemiological data were collected from medical, radiologic and pathologic records. Paraffin-embedded adrenal tissues were histologically analysed and the immunohistochemical research was performed using P53 protein, Ki67 and chromogranin A antibodies. The study accounted for 20 patients (mean age 41 years), 60% women. Systemic hypertension was the most common clinical manifestation and catecholamine excess was the main syndromic diagnosis. Incidentalomas occurred in 20% of patients. Neoplasm represented 90% of all masses. The most prevalent pathological diagnosis was pheochromocytoma. Significant correlation between radiologic and macroscopic diameters was observed. By immunohistochemistry, all pheochromocytomas were positive for chromogranin. There was statistically significant correlation between both P53 protein expression and cell proliferation (Ki67) with histological features of malignancy. The study pointed up the adrenal mass prevalence of 2.9/10,000 in hospitalized patients, mainly constituted by neoplasias. Thus, it is important to have better information about patients assisted at the University Hospital level for the establishment of specific guidelines extending the radiologic study and the immunohistochemical research on clinical-diagnostic evaluation of the various types of adrenal mass.

Key words: Adrenal Gland Diseases; Adrenal Gland Neoplasms; Hospitalization; Diagnosis, Clinical; Pathology, Clinical.

INTRODUÇÃO

As glândulas adrenais são órgãos endócrinos pares localizados nos pólos superiores dos rins. Cada glândula pesa cerca de quatro gramas e é composta por córtex e medula, que constituem o parênquima glandular, e por tecidos de sustentação. O córtex, localizado abaixo da cápsula da adrenal e originado do mesoderma, possui três zonas histológicas: a zona glomerular, a zona fasciculada e a zona reticular, onde são sintetizados

respectivamente os mineralocorticóides, os glicocorticóides e os esteróides sexuais. A medula adrenal, porção central da glândula origina-se do neuroectoderma e é composta de células cromafins, que sintetizam e secretam catecolaminas, especialmente adrenalina^(1,2). Além de origem embriológica diversa, córtex e medula também possuem fisiologia e histologia próprias e são acometidos por diferentes doenças⁽³⁾.

As condições que resultam em alteração morfológica da glândula são denominadas genericamente de processos expansivos ou massas adrenais⁽³⁾. De acordo com Ilias *et al.*, até 9% da população adulta é acometida por algum tipo de massa adrenal⁽¹⁾. A etiologia mais prevalente dessas massas são as neoplasias corticais e medulares⁽³⁾. Tumores benignos, os adenomas corticais, subtipo mais freqüente dentre as neoplasias adrenais, são também as mais comuns das massas adrenais em geral⁽⁴⁻⁷⁾. Estima-se que estão presentes em aproximadamente 3 a 9% de autópsias^(4,5). Segundo Xiao *et al.*, os adenomas correspondem a 46% dos casos de neoplasia adrenal, seguido de feocromocitomas, neoplasias de origem medular, com 32% dos casos⁽⁷⁾. Carcinoma adrenocortical é um subtipo incomum, com incidência anual estimada de 0,5 a 2 casos por milhão na população geral^(4,8-10). Outros tipos de massas adrenais menos freqüentes são as hiperplasias macro e micronodulares, e neoplasias do estroma, dos vasos e dos nervos. Mais raros são os cistos e infecções, como granulomatoses e abscessos⁽³⁾. As adrenais também são sítios comuns de metástases, principalmente a partir de linfomas, melanomas e carcinomas de mama, pulmão e cólon^(3,5,8,11,12). É relatado que metástases adrenais têm sido encontradas em até 38% dos pacientes com câncer submetidos a autópsia^(11,12). Em pacientes oncológicos, a incidência de metástases adrenais varia de 32 a 72%⁽¹¹⁾.

Apesar de prevalecerem dentre as afecções da adrenal, as neoplasias que acometem essa glândula são condições relativamente raras, graves, e pouco estudadas na endocrinologia, quando comparadas a outras entidades clínicas da mesma especialidade. A incidência de neoplasias adrenais é muito mais baixa que de outras neoplasias em humanos. Foi descrita a prevalência de tumores adrenais em 1,7% nos casos de doenças

genitourinárias assistidos em um grande centro durante 35 anos, e em 9,7% nos tumores genitourinários no mesmo período⁽⁷⁾. Apesar de raras, essas neoplasias apresentam potenciais efeitos endócrinos e possibilidade de crescimento agressivo. Se corretamente diagnosticadas e tratadas, a maioria delas é curável. Por outro lado, podem ser fatais se manejadas de maneira inadequada ou se houver retardo no diagnóstico⁽⁷⁾.

O comportamento clínico das neoplasias adrenais depende do potencial de malignidade e do perfil de secreção hormonal. Os tecidos tumorais podem secretar os mesmos hormônios adrenais, porém em quantidades exageradas e fora do controle sistêmico. Dessa maneira, podem ser classificados em funcionantes e não-funcionantes^(3, 6). Os funcionantes, em geral, manifestam-se pelos sinais e sintomas decorrentes da secreção hormonal inerente à zona histológica de origem do tumor e são, em sua maioria, benignos. No estudo de Xiao *et al.* foram encontrados tumores funcionais em 72% dos pacientes pesquisados portadores de tumor adrenal. Destes, 95% eram tumores benignos. No mesmo estudo, no grupo dos tumores não-funcionantes, 35% eram malignos⁽⁷⁾. Os quadros clínicos mais comuns são: hipercortisolismo, representado por síndrome de Cushing; manifestações adrenérgicas, no caso de tumor medular produtor de catecolaminas; síndrome de virilização, por excesso de androgênios; e hiperaldosteronismo primário ou síndrome de Conn, na presença de tumor produtor de aldosterona⁽³⁾.

Desde a década de 1980, massas adrenais descobertas ao acaso (incidentalomas) têm se tornado um problema clínico cada vez mais comum, talvez devido à larga utilização de exames de imagem de alta resolução, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM)^(7, 8, 10-15). Uma extensa revisão bibliográfica encontrou uma prevalência de incidentalomas adrenais entre 0,35 e 4,36% de pacientes submetidos à TC por motivos não relacionados à adrenal⁽¹⁰⁾. Segundo alguns autores, a incidência de massas adrenais em autópsias pode chegar a 32% dos pacientes sem suspeita prévia de doença adrenal^(8, 11). A prevalência de massas adrenais clinicamente inaparentes aumenta com a idade. De acordo com Nawar *et al.*, os

incidentalomas estão presentes em 1,4 a 2,9% das autópsias em geral e acometem aproximadamente 7% dos pacientes com 70 anos ou mais ⁽¹⁵⁾. É relatado que massas adrenais de diâmetro tão pequeno como 0,5 cm ou menos têm sido diagnosticadas incidentalmente através de TC ^(4, 10). O diagnóstico diferencial dessas massas é extenso e inclui neoplasias primárias corticais e medulares benignas e malignas, hormonalmente ativas (porém de forma subclínica) ou inativas, além de metástases e infecções ⁽¹¹⁾. Em pacientes sem doença maligna extra-adrenal conhecida, essas massas são geralmente benignas e não-funcionantes.

Diante da detecção de uma massa adrenal, torna-se fundamental definir se ela é hormonalmente funcionante e se há risco de malignidade, situações de maior morbidade e mortalidade em que a intervenção cirúrgica é indicada ⁽¹⁵⁾. Sendo assim, os pacientes devem ser submetidos à avaliação endócrina na busca por hipercortisolismo, hiperaldosteronismo, hiperandrogenismo e hipersecreção de catecolaminas. A suspeita de neoplasia maligna é estabelecida pela combinação de critérios clínicos, hormonais, radiológicos e por achados histológicos ⁽¹⁶⁾.

O diagnóstico e tratamento das neoplasias adrenais podem ser dificultados tanto pela grande heterogeneidade de apresentações clínicas, quanto pela baixa incidência desses tumores em países desenvolvidos. Contudo, em contraste com os dados epidemiológicos internacionais, uma incidência elevada de tumores adrenais tem sido observada em crianças e adultos brasileiros, provenientes da região sul e sudeste ⁽¹⁶⁾. Recentemente, foi descrita a presença de uma mutação germinativa no gene supressor tumoral P53 em 87% das crianças e 13% dos adultos brasileiros com neoplasia adrenal, o que indica uma maior susceptibilidade genética para o desenvolvimento desses tumores em nossa população ^(17, 18). No intuito de obter avanços no manejo desses pacientes, foi lançada recentemente a proposta de criação de um banco nacional de dados sobre tumores da glândula adrenal pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia ^(16, 19).

O principal objetivo deste estudo foi realizar um levantamento do perfil dos casos de massas adrenais que foram admitidos no Hospital

Universitário local, para permitir o melhor conhecimento acerca da casuística com o intuito de aprimorar o atendimento dos pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes e coleta de dados

Dentro do universo de pacientes atendidos no Hospital Universitário/UFSC – Florianópolis (SC) no período de 1995 a 2005, a população do estudo foi constituída pelos portadores de massa adrenal. Neste estudo observacional, descritivo e transversal, foram incluídos os pacientes adultos portadores de massa adrenal hospitalizados no HU/UFSC no período de 01 de janeiro de 1995 a 31 de dezembro de 2005 com confirmação clínica e/ou anatomopatológica da referida condição. Foram excluídos do estudo os pacientes pediátricos (até 14 anos). Excluiu-se também uma paciente que não obteve confirmação da presença de massa adrenal. A casuística final totalizou 20 pacientes.

Os dados foram obtidos retrospectivamente a partir de prontuários médicos consultados no Serviço de Arquivos Médicos do HU (SAME), após pesquisa por meio do Código Internacional de Doenças (CID-10). Foram consultados os prontuários registrados sob os códigos C74.1, C74.9, C79.7, D35.0, D44.1 e E25.0. As informações referentes aos exames de imagem, ou seja, características radiológicas das massas à TC e Ressonância Nuclear Magnética (RNM), bem como as características macroscópicas das massas e os diagnósticos anatomopatológicos, foram obtidos por meio dos respectivos laudos emitidos pelas clínicas radiológicas e Serviço de Anatomia Patológica do HU (SAP).

Parâmetros epidemiológicos e clínicos

As variáveis analisadas para cada paciente foram: sexo, cor da pele, procedência, ano e idade na primeira internação por suspeita de massa adrenal, modo de descoberta, manifestações clínicas, diagnóstico clínico, exames de imagem realizados e características radiológicas das

massas, realização de cirurgia e tipo de procedimento, número e lado das lesões, diagnóstico e características anatomopatológicas e expressão dos marcadores imunoistoquímicos. Para distribuição dos pacientes quanto à procedência, utilizou-se a classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que divide o estado de Santa Catarina (SC) em seis mesorregiões: Grande Florianópolis, Vale do Itajaí, Sul Catarinense, Região Serrana, Oeste Catarinense e Norte Catarinense.

Quanto ao modo de descoberta, foi avaliado se havia a suspeita de massa adrenal a partir de sinais e sintomas sugestivos de distúrbio funcional da glândula, ou se a massa foi descoberta ao acaso, no curso de investigação de outras afecções não relacionadas às adrenais, sendo classificada então como incidentaloma adrenal. Os pacientes foram classificados de acordo com um dos seguintes diagnósticos clínicos, definido pelas manifestações clínicas e pelos resultados dos exames complementares: hipercortisolismo, hiperaldosteronismo, excesso de catecolaminas, síndrome de virilização, insuficiência adrenal, incidentaloma, síndrome consuptiva ou outros diagnósticos. As características radiológicas analisadas foram: diâmetro, contornos, heterogeneidade e valores de atenuação em unidades Hounsfield (UH). Os diagnósticos anatomopatológicos foram descritos de acordo com a nomenclatura encontrada nos respectivos laudos. As características anatomopatológicas investigadas foram: maior diâmetro do tumor, presença de necrose, presença de invasão capsular e presença de invasão vascular.

Estudo histopatológico

Foi realizada revisão de lâminas histológicas obtidas a partir da peça cirúrgica pré-fixada em formol 10% e conservada em blocos de parafina. A análise morfológica por microscopia óptica a partir de cortes teciduais de 4 µm de espessura foi refeita nesse mesmo serviço utilizando a técnica de coloração por hematoxilina-eosina. Os casos foram classificados de acordo com o sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) ⁽²⁰⁾ e, além do diagnóstico, foram considerados

os parâmetros: presença de necrose, invasão capsular e invasão vascular. A partir de cortes do mesmo material da peça cirúrgica, foi empregada a técnica de imunistoquímica, utilizando os seguintes anticorpos primários: anti-P53, anti-cromogranina A e anti-ki67 (diluições 1:300, 1:500 e 1:100, respectivamente; Dako). Em todas as reações foi utilizada a técnica de esteptovidina-biotina-peroxidase, com controles positivo e negativo (sem anticorpo primário). A análise das lâminas histológicas foi feita por microscopia óptica; o resultado positivo foi revelado pela de coloração castanha nos sítios marcados pelo anticorpo.

A quantificação da proliferação celular de acordo com o antígeno Ki67 foi feita através da contagem do número de células positivas em campo de objetiva de 40X e a média de 10 campos foi expressa como índice de proliferação <1, 1-10 ou >1, correspondendo aos símbolos -, + e ++, respectivamente. A proteína P53 foi caracterizada como presente (+) ou ausente (-) nas células tumorais, bem como a cromogranina A (objetiva 40X). A avaliação da presença de cromogranina A não foi considerada na região medular normal (expressão fisiológica).

Análise dos dados

Foram realizadas análises descritivas de todas as variáveis epidemiológicas, clínicas e histopatológicas, com suas respectivas frequências. Diferenças de frequência foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado, teste exato de Fisher, análise de variância (ANOVA), correlação de Pearson e comparação entre médias pelo teste *t* de Student, considerando-se $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. Os dados foram armazenados e analisados por meio dos programas GraphPad Prism[®] 4.03 e Microsoft Excel[®] 2002.

RESULTADOS

No período de 01 de janeiro de 1995 a 31 de dezembro de 2005 foi admitido no HU/UFSC um total de 20 pacientes adultos portadores

de massa adrenal. Desse total, 12 eram do sexo feminino e 8 do sexo masculino. Todos os pacientes incluídos no estudo (100%) eram de cor branca. A maioria dos pacientes (70%) era procedente da mesorregião Grande Florianópolis, seguido Vale do Itajaí (15%) e do Oeste catarinense (10%). Do total de casos, nove deles foram diagnosticados entre 1995 e 1999 (45%) e 11 casos (55%) entre 2000 e 2005, com a distribuição anual variável. A idade na primeira internação no HU por motivo de massa adrenal variou entre 15 e 65 anos (média 41,35 e mediana 42,5 anos). Baseado no total de hospitalizações no período de estudo, a prevalência de massas adrenais nos pacientes adultos admitidos no HU/UFSC foi calculada em 2,9/10000.

Dos 20 pacientes estudados, 4 (20%) tiveram a doença descoberta por acaso, no curso de investigação de distúrbios não relacionados à adrenal, sendo classificados como portadores de incidentalomas adrenais. Os outros 16 pacientes (80%) apresentavam manifestações clínicas que levaram à suspeita de distúrbio adrenal e conseqüente investigação. O diagnóstico clínico mais prevalente foi excesso de catecolaminas (Tabela 1).

Tabela 1. Pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 1995 a 2005, segundo o diagnóstico clínico, em número (n) e percentual (%).

Quadro clínico	n	%
Excesso de catecolaminas	5	25
Incidentaloma	4	20
Hiperaldosteronismo	3	15
Síndrome de Cushing	2	10
Síndrome consuptiva	2	10
Virilização	1	5
Insuficiência adrenal	1	5
Outros*	2	10
Total	20	100

* massa abdominal, dor lombar e/ou hematúria.

Aproximadamente 69% dos pacientes sintomáticos apresentaram hipertensão arterial sistêmica (HAS), o que correspondeu a 100% dos casos de excesso de catecolaminas, 100% dos casos de hiperaldosteronismo, 50% dos casos de hipercortisolismo e 100% dos casos de outros diagnósticos. As manifestações clínicas apresentadas e suas freqüências estão representadas na Tabela 2. Outras manifestações clínicas encontradas em menor freqüência foram: lombalgia, sensação de pressão/aumento de volume em hipocôndrio, dor em membros, parestia, constipação, câibras, hematuria, diarreia, gengivorragia e insônia.

Doze pacientes (60%) foram submetidos à cirurgia, sendo o procedimento cirúrgico realizado em 10 casos adrenalectomia por laparotomia, em 1 caso adrenalectomia videolaparoscópica e em 1 caso adrenalectomia videolaparoscópica convertida por sangramento excessivo.

Tabela 2. Pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 1995 a 2005, segundo principais manifestações clínicas, em número (n) e percentual (%).

Sinais / sintomas	n	%
Hipertensão arterial sistêmica	11	55
Perda de peso	6	30
Cefaléia	6	30
Anorexia	5	25
Sudorese	4	20
Palpitação	4	20
Dor abdominal	3	15
Astenia	3	15
Hirsutismo	3	15
Tontura	3	15
Face em lua cheia	2	10
Acne	2	10
Amenorréia	2	10
Dispneia	2	10
Massa abdominal palpável	2	10

A classificação segundo o diagnóstico anatomopatológico pode ser realizada apenas nos pacientes operados, sendo feocromocitoma o diagnóstico mais prevalente. Na Figura 1 estão representados os diagnósticos anatomopatológicos (AP) com os respectivos quadros clínicos. Dentre os 4 casos de incidentaloma, 50% não chegaram a um diagnóstico AP definitivo. Os demais foram representados por 1 feocromocitoma e 1 carcinoma cortical. A idade de descoberta dos incidentalomas variou entre 33 e 63 anos, com média de 50,5 anos e mediana de 53 anos. Todos foram unilaterais. Homens e mulheres foram igualmente afetados. Dois pacientes apresentavam quadro clínico sugestivo de metástases. Um deles apresentava melanoma prévio e lesões adrenais múltiplas bilaterais evidenciadas por exame de imagem, cuja punção-biópsia definiu o diagnóstico de adenocarcinoma metastático. O segundo paciente apresentava lesão adrenal única com aspecto radiológico de metástase, associada a lesões sugestivas de metástases em vértebras, arcos costais e pulmão, sem evidências do sítio primário de neoplasia.

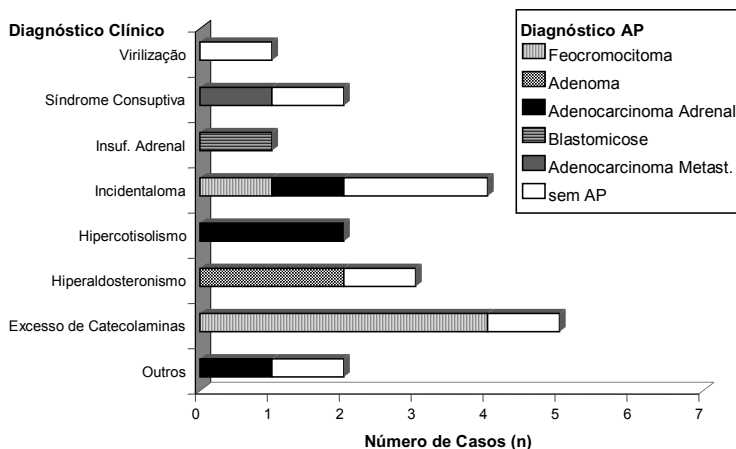


Figura 1 – Síndromes clínicas distribuídas segundo o diagnóstico anatomopatológico (AP) dos pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 1995 a 2005. Os casos não operados estão representados como “sem AP”, com exceção de 2 casos submetidos à biópsia percutânea, e que por esse motivo possuíam laudo anatomopatológico (adenocarcinoma metastático e blastomicose).

Na análise da lateralidade das massas em relação ao diagnóstico AP, não houve diferença significativa entre o acometimento do lado direito ou esquerdo, dentre os 17 casos (85%) com lesão única. Os pacientes portadores de lesões bilaterais (15%) apresentaram os seguintes diagnósticos: hiperplasia adrenal congênita, adenocarcinoma metastático e blastomicose.

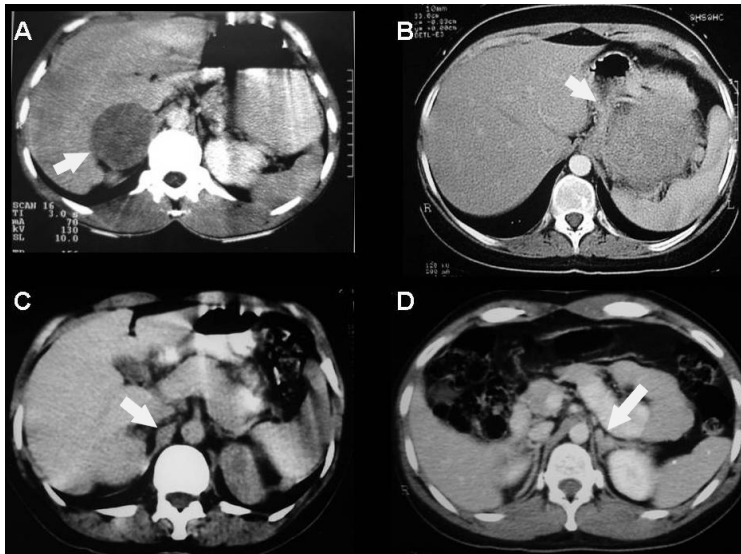


Figura 2. Imagens representativas de cortes tomográficos de pacientes do estudo, cujas setas indicam: **A)** Massa adrenal direita hipodensa com aspecto heterogêneo – diagnóstico final: feocromocitoma. **B)** Volumosa massa adrenal esquerda com contornos irregulares e aspecto heterogêneo – diagnóstico final: adenocarcinoma adrenal. **C)** Massa adrenal direita com contornos regulares e aspecto homogêneo, densidade <10 UH – diagnóstico final: adenoma adrenal. **D)** Aumento adrenal difuso, melhor visualizado à esquerda neste corte tomográfico – diagnóstico final: hiperplasia adrenal bilateral congênita.

O resultado da análise radiológica baseada no contorno das massas, classificadas em regulares ou irregulares, não demonstrou diferença significativa entre os principais diagnósticos encontrados, isto é, adenoma, carcinoma e feocromocitoma. A avaliação da densidade das

massas foi descrita em 6 casos, todos hipodensos ou hipoatenuantes, sendo que destes apenas 3 foram quantificados como menor ou igual a 10 UH (Figura 2). Houve correlação significativa entre os diâmetros médios obtidos por estudo radiológico e por estudo macroscópico da peça no momento do exame anatomopatológico ($p < 0,001$; $n = 10$; Figura 3).

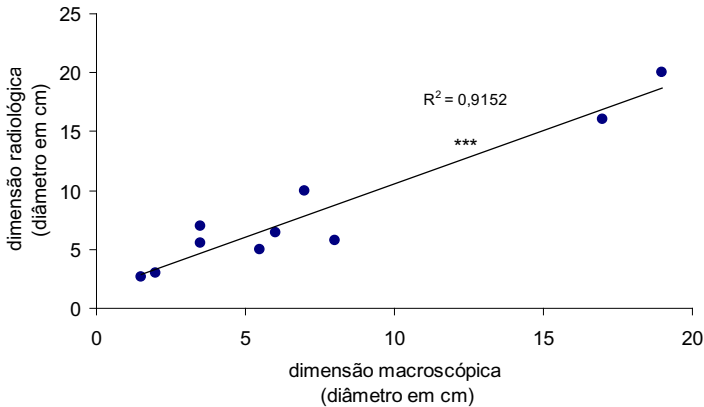


Figura 3. Relação entre diâmetros obtidos por exame radiológico e por exame anatomopatológico (macroscopia) das massas adrenais dos pacientes estudados.

No que se refere ao tamanho macroscópico correlacionado aos principais diagnósticos anatomopatológicos, observou-se que todos os adenomas eram menores que 3 cm de diâmetro, enquanto as únicas massas maiores que 10 cm receberam diagnóstico de adenocarcinoma (Figura 4). O diâmetro médio dos carcinomas foi de 12 cm e dos feocromocitomas de 5 cm, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

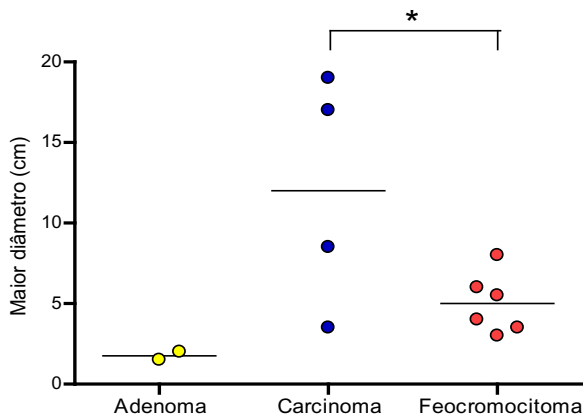


Figura 4. Relação entre tamanho das massas adrenais e diagnósticos anatomopatológicos dos pacientes estudados. As linhas horizontais correspondem às médias de cada grupo.

A presença de necrose no exame anatomopatológico foi comparada à heterogeneidade evidenciada ao exame radiológico, resultando em ausência de diferença significativa entre essas variáveis, após análise de qui-quadrado pelo teste de Fisher.

No estudo imunoistoquímico, foram avaliados o índice de proliferação (Ki67), a presença de formas anômalas da proteína p53 e a presença de células cromafins (positivas para a cromogranina A, Cg). A presença de Cg foi detectada amplamente nos cortes histológicos de todos os feocromocitomas, assim como curiosamente em 1 caso de adenocarcinoma adrenal, com menor intensidade (Tabela 3). Quando analisada a relação entre positividade da expressão do P53 e presença de características indicadoras de malignidade no exame anatomopatológico (co-existência de necrose, invasão capsular e invasão vascular), a detecção do P53 correlacionou-se com malignidade dos tumores ($p=0,0182$, $n=11$, Teste de Fisher) com 100% de sensibilidade e especificidade.

Tabela 3. Detecção dos marcadores imunohistoquímicos em relação aos diagnósticos anatomopatológicos (AP) das massas adrenais.

Diagnóstico AP	caso	Ki67	Cg	p53
Adenoma	1	-	-	-
	2	-	-	-
Carcinoma	3	+	-	+
	4	++	-	-
	5	++	-	+
	6	-	-	-
	7	+	+	-
Feocromocitoma	8	+	+	-
	9	-	+	-
	10	-	+	-
	11	+	+	-

Foram comparados também níveis de proliferação celular (imunodeteção de Ki67) com os diagnósticos anatomopatológicos, utilizando-se o teste de análise de variância, como mostra a Figura 5. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0.37$), mas nota-se uma tendência na distribuição dos índices de proliferação nos diagnósticos de feocromocitoma e adenocarcinoma.

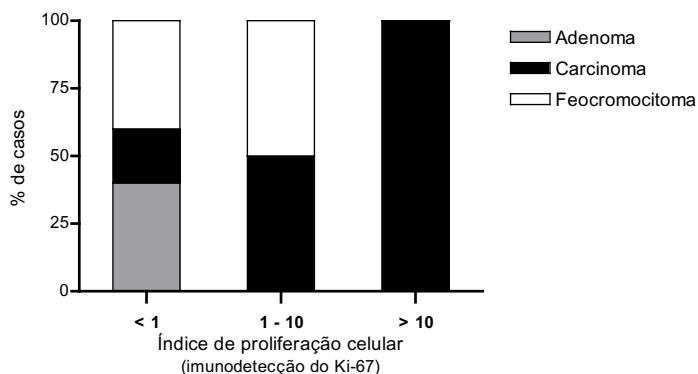


Figura 5. Intensidade de imunodeteção de Ki67 em relação aos diagnósticos anatomopatológicos das massas adrenais dos pacientes estudados.

DISCUSSÃO

Durante o período pesquisado, foram internados no HU/UFSC 68546 pacientes adultos. Nesse mesmo intervalo de tempo foram admitidos neste hospital 20 pacientes adultos confirmadamente portadores de massa adrenal. A casuística relativamente pequena no presente estudo reflete a raridade destas neoplasias quando comparadas a outras entidades clínicas da mesma especialidade e às neoplasias em geral ^(7, 19). Do total de pacientes incluídos no estudo, apenas 2 apresentaram diagnóstico definitivo caracteristicamente não-neoplásico, sendo 1 caso de infecção fúngica e 1 caso de hiperplasia adrenal congênita. Portanto, a grande maioria das massas era neoplásica, corroborando dados da literatura ⁽³⁾.

Dentro desta casuística, composta por pacientes de cor branca, na sua maioria mulheres na quinta década de vida, o quadro clínico mais prevalente foi de excesso de catecolaminas. A manifestação clínica mais freqüente entre os pacientes com suspeita de massa adrenal foi HAS, independentemente do diagnóstico clínico. A prevalência de hipertensão é divergente na literatura. Esse sintoma está mais freqüentemente associado a casos de feocromocitoma, mas também é uma importante manifestação clínica nos casos de hipercortisolismo e hiperaldosteronismo, o que demonstra a importância do achado de massa adrenal em um paciente com HAS. De acordo com Luçon *et al.*, HAS está presente em 98% dos pacientes portadores de feocromocitoma ⁽³⁾. Porém Baguet *et al.* constataram apenas 59% dos pacientes com essa mesma condição ⁽²¹⁾.

No que se refere aos diagnósticos anatomopatológicos, a alteração mais freqüentemente encontrada foi feocromocitoma, o que condiz com o quadro de excesso de catecolaminas. Feocromocitomas correspondem a apenas 6,5% de todas as massas adrenais, segundo Ilias *et al.* ⁽¹⁾. A maioria dos casos de massa adrenal foi francamente sintomático, sendo os adenomas caracterizados por hiperaldosteronismo, 50% dos carcinomas por hipercortisolismo, os feocromocitomas por manifestações

adrenérgicas e os casos metastáticos por síndrome consuptiva. Assim, foi observada uma alta prevalência de diagnósticos de neoplasias caracteristicamente malignas e doenças com quadro clínico exuberante. Contudo, nossa casuística reflete a realidade dos pacientes admitidos no hospital para realizar investigação de massas adrenais, enquanto que, numa população geral, os tumores benignos são as massas adrenais mais comuns, com maior prevalência de adenomas não-funcionantes ⁽⁴⁻⁷⁾. Nesses casos, manifestações decorrentes de alterações hormonais não estão presentes e o que conduz à suspeita diagnóstica são sintomas e sinais decorrentes de expansão física da massa, com compressão de estruturas adjacentes, ou ainda, a descoberta de um incidentaloma, que é a forma de apresentação mais comum das massas adrenais na atualidade ^(3, 15, 22). Deve-se considerar também que 20% do total de casos não tiveram a investigação concluída no HU/UFSC ou não retornaram ao seguimento ambulatorial e, dessa maneira, permaneceram sem diagnóstico definitivo. Destes, 50% eram incidentalomas, ou seja, pacientes “a priori” sem manifestações clínicas.

De acordo com Xiao *et al.* as massas adrenais são mais freqüentes no lado direito, o que ocorre em aproximadamente 56% dos casos, estando as massas bilaterais presentes em 3,3% dos pacientes ⁽⁷⁾. As causas mais freqüentes de massas adrenais bilaterais são a hiperplasia adrenal congênita, feocromocitoma e hiperplasia macronodular ACTH-dependente (consideradas funcionantes); e infecções, metástase e leucemia ou linfoma quando consideram-se as massas não-funcionantes ⁽¹²⁾. Hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase, na forma clássica ou não-clássica, é uma causa comum de massa adrenal uni ou bilaterais, decorrente da estimulação crônica das adrenais pelo ACTH. A maioria dessas massas mede menos de 1 cm, mas pode chegar a mais de 5 cm. Outra hipótese a ser sempre considerada nno caso de bilateralidade é a de metástases, devido à alta prevalência destas lesões entre os incidentalomas bilaterais em pacientes com neoplasia extra-adrenal conhecida ⁽¹²⁾. Os tumores primários que mais freqüentemente são sede de metástase para as adrenais são linfomas, melanomas e

carcinomas de mama, pulmão e cólon ^(3, 5, 11). A maior parte dos casos ocorre em pacientes com múltiplas metástases, porém eventualmente a glândula adrenal pode ser o único local secundariamente acometido. Os processos infecciosos que mais comumente acometem as adrenais são blastomicose, histoplasmose, tuberculose, sarcoidose e HIV ^(3, 5). A condição infecciosa freqüentemente resulta em adrenalite e insuficiência adrenal, e assim precisa ser diagnosticada o mais precocemente possível. A hipótese de infecção deve ser sempre considerada diante de lesões bilaterais (embora o acometimento também possa ser unilateral), especialmente quando há focos extra-adrenais de infecção, sendo o mais comum os pulmões. No presente estudo, lesões bilaterais estavam presentes em 15% dos pacientes e corresponderam a hiperplasia adrenal congênita, blastomicose (com acometimento sistêmico e insuficiência adrenal) e adenocarcinoma metastático com melanoma prévio, em conformidade com a literatura.

Nas últimas décadas, tem sido relatado aumento progressivo no número de diagnósticos de massas adrenais, freqüentemente de maneira fortuita ^(7, 8, 10, 11, 13, 15). Esse fato está relacionado com a maior utilização de exames de imagem, bem como melhoramento das técnicas de exame e maior número de pacientes com acesso aos serviços de saúde no decorrer dos anos. Em nossa pesquisa, a distribuição de casos por ano foi bastante irregular. No entanto, constatamos maior utilização de exames complementares de imagem em nosso hospital a partir do ano de 2000, quando 90,9% dos pacientes foram submetidos a TC e 63,3% a ultra-sonografia (USG). Neste período foram diagnosticados todos os casos de incidentalomas adrenais. Lesões adrenais são freqüentemente um achado em estudos por USG realizados por outras razões ^(4, 5). É provável que a larga utilização de exames de imagem, principalmente de USG, que é geralmente o exame inicial de investigação para diversas condições, tenha contribuído para os diagnósticos de incidentalomas. Essas observações confirmam o exposto pela literatura (14, 23).

Em relação à indicação do tipo de exame a ser realizado, sabe-se que USG tem sensibilidade de 90% para tumores adrenais volumosos,

é útil como exame inicial pela disponibilidade, baixo custo e não-invasividade, porém deve ser sempre complementada por TC. A TC tem sensibilidade de 100% para localização de tumores adrenais e fornece imagens mais nítidas que a RNM, além de ser mais acessível que esta última ^(4, 5). Por esses motivos, a maioria dos autores aponta a TC como exame de escolha para avaliação das adrenais ^(13, 24). A exceção é em caso de suspeita de feocromocitoma, em que RNM é o método preferencial ^(4, 15). Também é o melhor exame no caso de tumores volumosos para avaliar a presença de invasão vascular. No entanto, de acordo com Mayo-Smith *et al.*, TC é o exame de escolha também diante da suspeita de feocromocitoma ⁽⁶⁾. Outra opção de exame complementar é aspiração por agulha fina, um procedimento que deve ser realizado por profissional experiente, devido ao risco bem documentado de complicações ^(5, 7, 10, 12). Sua principal utilidade é diferenciar tecido adrenal e não-adrenal, no caso de suspeita de massa metastática. Essa intervenção foi realizada em 2 casos na presente nossa casuística, em concordância com as indicações da literatura.

As características radiológicas das massas têm papel fundamental na diferenciação de lesões benignas e malignas. Na TC, os adenomas são geralmente vistos como massas pequenas, ovais ou arredondadas, com contornos bem-delimitados e densidade homogênea que não se altera, ou aumenta discretamente, após a injeção de contraste ^(4-6, 12). De acordo com a quantidade de gordura intracitoplasmática do tecido adrenal, é definido o coeficiente de atenuação, expresso em Unidades Hounsfield (UH), que é útil no diagnóstico diferencial das massas adrenais ⁽¹³⁾. Devido ao seu alto teor lipídico, os adenomas geralmente têm valores de atenuação semelhantes aos da água (-10 a +10 UH). O achado de densidade menor que 10 UH tem sensibilidade e especificidade de aproximadamente 75 e 95% para o diagnóstico de adenoma, respectivamente ^(5, 6). No estudo de Hamrahian *et al.*, com 297 pacientes submetidos a adrenalectomia, foi observado que em casos com valores de atenuação menor ou igual a 10 UH é extremamente improvável que o tumor não seja um adenoma, e sugere-se esse valor como ponto de corte na diferenciação entre adenomas

e não-adenomas ⁽¹³⁾. No mesmo trabalho, no entanto, tais valores estavam disponíveis em somente 50,5% dos casos. No nosso estudo foi encontrada referência à densidade das massas em apenas 6 casos, todos descritos como hipodensos ou hipoatenuantes, sendo apenas 3 descrições acompanhadas dos valores de atenuação, todos menores ou igual a 10 UH. Dos 6 casos, 5 eram adenomas confirmados ou suspeitos. Esses resultados estão de acordo com o exposto pela literatura e demonstram como esse parâmetro é ainda subutilizado em nosso meio. Por outro lado, os carcinomas aparecem como lesões maiores, com contornos irregulares e densidade heterogênea que tende a sofrer aumento irregular no pós contraste ^(4, 5). Necrose, calcificação e hemorragia são achados comuns. Metástases têm padrão variável de acordo com o tamanho das lesões. Na RNM, o tecido adrenal normal visualizado em T1 é de baixa intensidade, ou seja, escuro em relação ao fígado. Em T2, o tecido adrenal normal, o tecido adrenal hiperplásico e os tumores benignos permanecem hipodensos. Os carcinomas, as metástases e os feocromocitomas aparecem hiperdensos, isto é, brilhantes em relação ao fígado. Os feocromocitomas apresentam-se como a mais hiperdensa das lesões ^(6, 12). Esses são os achados radiológicos clássicos de massas adrenais à TC e RNM.

O tamanho é considerado uma variável confiável para distinguir massas benignas e malignas. Em um extenso estudo envolvendo mais de 1000 pacientes com incidentalomas adrenais foi definido o ponto de corte de 4 cm como o valor mais sensível na detecção de massas malignas ⁽²³⁾. Segundo Nawar *et al.*, tumores maiores têm maior risco de malignidade; entre massas maiores que 6 cm, 25% são representadas por carcinomas corticais e 18% por metástases, com apenas 18% de adenomas, enquanto adenomas correspondem a 65% das massas menores que 4 cm ⁽¹⁵⁾. Massas menores que 3 cm são geralmente benignas, sendo que raramente excedem 6 cm de diâmetro, a menos que sejam císticas ou mielolipomas, duas condições com aspectos bem característicos à TC ou RNM ^(5, 12). No entanto, em tumores consideravelmente pequenos, a definição de malignidade freqüentemente se torna difícil. No presente estudo, houve correlação significativa entre os diâmetros médios obtidos

por exames de imagem e por estudo macroscópico da peça. Os adenomas foram todos menores de 3 cm e a média de tamanho dos carcinomas foi de 12 cm, dados concordantes com a literatura.

Ao examinar um fragmento de tumor adrenal, seja cortical ou medular, o patologista muitas vezes não encontra elementos fidedignos que permitam diferenciar uma neoplasia benigna de maligna⁽³⁾. Fatores que, além do tamanho, caracterizam o comportamento maligno do tumor e, portanto, o potencial de invasão regional ou à distância são: necrose, invasão capsular, de vasos sanguíneos, de linfonodos ou metástases^(3, 7, 25, 26). Quando foi avaliada a presença de necrose no exame anatomopatológico das peças e heterogeneidade ao exame de imagem radiológica, ambas condições que sugerem malignidade, não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre essas variáveis. Contudo, todos os casos com necrose maior que 10% eram heterogêneos, com exceção de um caso sem descrição de características radiológicas. Os únicos 2 casos com alto índice de necrose (maior que 50%) eram feocromocitomas.

Recentemente, técnicas de imunohistoquímica e estudos genéticos têm sido utilizados na diferenciação de neoplasias benignas e malignas e avaliação de prognóstico. Um dos marcadores analisados por imunohistoquímica é a proteína supressora tumoral P53^(9, 27, 28). Essa proteína tem função supressora do ciclo celular e a expressão mutante de seu gene leva ao crescimento celular desordenado. Mutações na proteína P53 têm sido associadas a maior agressividade e pior prognóstico em diversos tipos de tumores em humanos, inclusive tumores adrenais em adultos⁽²⁸⁾. A proteína mutada é mais facilmente detectada na imunohistoquímica, pois a P53 normal é rapidamente degradada. Falconi *et al.* encontraram esse marcador em 62,5% de carcinomas e 15,4% de adenomas estudados através de imunohistoquímica, sugerindo a sua utilidade na diferenciação entre tumores corticais benignos e malignos⁽²⁷⁾. Sredni *et al.*⁽²⁸⁾ observaram relação entre positividade de P53 e baixa sobrevida com critérios de malignidade de acordo com a classificação de Weiss para tumores adrenocorticais em adultos⁽²⁶⁾. No nosso estudo, de

maneira interessante, as únicas massas com positividade para P53 eram carcinomas. Outro marcador que vem sendo recentemente utilizado é o Ki-67, um antígeno expresso por células em proliferação e reconhecido pelo anticorpo MIB-1 ⁽²⁹⁾. Wachenfield *et al.* em um estudo que avaliou a utilidade de diversos marcadores moleculares na diferenciação de neoplasias benignas e malignas, encontraram importante correlação entre índice de Ki67 maior que 5% e malignidade ⁽³⁰⁾. Martins *et al.* não evidenciaram relação da expressão desse antígeno com o estadiamento do tumor nem com o prognóstico ⁽²⁹⁾. No presente estudo, não foi realizada a quantificação das células marcadas em porcentagem, mas em média de células por campo. Os adenomas apresentaram os menores índices de expressão de Ki67, todos com menos de 1 célula por campo, ao passo que todos os tumores com mais de 10 células marcadas por campo eram carcinomas, o que pode ser comparado de maneira aproximada com o valor superior a 5% mencionado anteriormente. Foi realizada também a pesquisa de cromogranina A, uma proteína secretada por células neuroendócrinas, como são as células cromafins da medula adrenal ⁽³¹⁾. A imunodeteção dessa proteína nas células tumorais confirma a sua origem medular, e, portanto, o diagnóstico de feocromocitoma. As pesquisas mais recentes vêm testando o uso das frações da cromogranina para diferenciar feocromocitoma maligno de benigno ⁽³²⁾. Todos os feocromocitomas pesquisados apresentaram positividade para cromogranina A.

Em suma, o presente trabalho demonstrou uma prevalência de massas adrenais nos pacientes adultos admitidos no HU/UFSC no período estudado de 2,9/10000, sendo na sua maioria neoplasias. A manifestação clínica mais prevalente foi HAS, e o diagnóstico anatomopatológico mais prevalente foi feocromocitoma. Neoplasias de comportamento maligno e hormonalmente funcionantes se revelaram mais prevalentes nesta população de pacientes hospitalizados do que o estimado pela literatura numa população geral. O exame tomográfico foi capaz de prever com eficácia o tamanho real das massas, o que se revela importante ao considerar a relação diretamente proporcional entre tamanho das massas e malignidade. Através da análise imunoistoquímica,

a expressão da proteína P53 apresentou correlação positiva com malignidade e os tumores benignos apresentaram menores índices de proliferação, avaliados pelo Ki67, do que os malignos. No âmbito de um hospital universitário, o conhecimento do perfil dos casos atendidos é fundamental para o estabelecimento de condutas específicas, incluindo aprimoramento no estudo radiológico e a continuidade na pesquisa em imunistoquímico, para a avaliação das diferentes massas adrenais.

AGRADECIMENTOS

T.L.M. foi bolsista de pós-doutorado CNPq/PDJ. Os autores agradecem aos funcionários do SAP/HU/UFSC pela colaboração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ilias I, Pacak K. Diagnosis and management of tumors of the adrenal medulla. *Horm Metab Res*, 37:717-21, 2005.
2. Stewart PM. Chapter 14: The Adrenal Cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Science; p. 491-551. 2003.
3. Lucon AM, Latrônico AC, Arap S. Doenças Benignas e Malignas das Suprarenais. *Jornal Brasileiro de Urologia*, 25:178-86, 1999.
4. Goldman SM, Coelho RD, Freire Filho Ede O, Abdala N, Szejnfeld D, Faria J, et al. Imaging procedures in adrenal pathology. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 48:592-611, 2004.
5. Lockhart ME, Smith JK, Kenney PJ. Imaging of adrenal masses. *Eur J Radiol*, 41:95-112, 2002.
6. Mayo-Smith WW. State-of-the-Art Adrenal Imaging. *RSNA*, 21:995-1012, 2001.
7. Xiao XR, Ye LY, Shi LX, Cheng GF, Li YT, Zhou BM. Diagnosis and treatment of adrenal tumours: a review of 35 years' experience. *Br J Urol*, 82:199-205, 1998.

8. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*, 149:273-85, 2003.
9. Bernini GP, Moretti A, Viacava P, Bonadio AG, Iacconi P, Miccoli P, et al. Apoptosis control and proliferation marker in human normal and neoplastic adrenocortical tissues. *Br J Cancer*, 86:1561-5, 2002.
10. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*, 16:460-84, 1995.
11. Arnaldi G, Masini A, ATaccaliti, Faloia E, Mantero F. Adrenal Incidentaloma. *Braz J Med Biol Res*, 33:1117-89, 2000.
12. Vilar L. Manuseio dos Incidentalomas Adrenais. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia Clínica*. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p. 349-62. 2006.
13. Hamrahan AH. Cilinical Utility of Noncontrast Computed Tomograghy Attenuation Value (Hounsfield Units) to Differentiate Adrenal Adenomas/Hyperplasias from Noanadenomas: Cleveland Clinic Experience. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 2005.
14. Mantero F, Albiger N. A comprehensive approach to adrenal incidentalomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 48:583-91, 2004.
15. Nawar R, Aron D. Adrenal incidentalomas – a continuing management dilemma. *Endocr Relat Cancer*, 12:585-98, 2005.
16. Latrônico AC, BB M. Tumores Adrenocorticais – Novas Perspectivas. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 48:642-6, 2004.
17. Latrônico AC. An Inherited Mutation Outside the Highly Conserved DNA-Binding Domain of the p53 Tumor Suppressor Protein in Children and Adults with Sporadic Adrenocortical Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 86:4970-3, 2001.
18. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR. An inherited p53 mutation that contributes in tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *PNAS*, 98:9330-5, 2001.
19. Kater CE. Criação de Um Registro Nacional de Tumores. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 48:581, 2004.
20. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. *Histological typing of endocrine tumours*. 2ed ed. New York: Springer-Verlag; 2000.

21. Baguet J-P, Hammer L, Mazzuco TL, Chabre O, Mallion J-M, Sturm N. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol*, 150:681-6, 2004.
22. Latrónico AC, Chrousos GP. Adrenocortical Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:1317-24, 1997.
23. Mantero F. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:637-44, 2000.
24. Pená CS, Boland GWL, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid poor) adrenal masses; use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology*, 217:796-802, 2000.
25. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, Coste J, Louvel A, Baudin E. Molecular Markers and Long-Term Recurrences in a Large Cohort of Patients with Sporadic Adrenocortical Tumors. *Cancer Res*, 61:6762-7, 2001.
26. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*, 8:163-9, 1984.
27. Falconi RAR, Martins ACP, Velludo MAL, Jr ST, Cologna AJ, Suad HJ. Tumores do córtex da supra-renal: o uso do P53 na diferenciação entre carcinomas e adenomas. *Acta Cir Bras*, 15, 2000.
28. Sredni S, Zerbini M, Latorrer M, Alves V. p53 as a prognostic factor in adrenocortical tumors of adults and children. *Braz J Med Biol Res*, 36:23-7, 2003.
29. Martins ACP, Falconi RA, Júnior GSM, Suaid HJ, Cologna AJ, Júnior ST. Papel do MIB-1 no Prognóstico dos Carcinomas da Córtex de Supra-renal. *Acta Cir Bras*, 15:81-4, 2000.
30. Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, Mora P, Fassnacht M, Allolio B. Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? *Eur J Endocrinol*, 145:335-41, 2001.
31. Taupenot L, Harper K, O'Connor D. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med*, 348:1134-49, 2003.
32. Portela-Gomes G, Stridsberg M, Grimelius L, Falkmer U, Falkmer S. Expression of chromogranins A, B, and C (secretogranin II) in human adrenal medulla and in benign and malignant pheochromocytomas. An immunohistochemical study with region-specific antibodies. *APMIS*, 112:663-73, 2004.

