

**SUSANA VALÉRIA DALCASTAGNÊ**

**PERFIL DOS CASOS DE MASSA ADRENAL ADMITIDOS NO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE SANTA CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, como requisito  
para a conclusão do Curso de Graduação  
em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

**SUSANA VALÉRIA DALCASTAGNÊ**

**PERFIL DOS CASOS DE MASSA ADRENAL ADMITIDOS NO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE SANTA CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, como requisito  
para conclusão do Curso de Graduação  
em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereira  
Professor Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Tânia Longo Mazzuco  
Professor Co-orientador: Prof<sup>a</sup>. Marisa Helena César Coral**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

## AGRADECIMENTOS

A Deus;

Aos meus pais, Carmem e Valério, que me ensinaram a importância de valores como respeito, honestidade e perseverança, tanto na profissão quanto na vida. Agradeço pelo apoio constante. Também ao meu irmão, André, pelos conselhos e troca de idéias;

À Dra Tânia Mazzuco, exemplo de profissional e pesquisadora, que orientou a realização do presente trabalho. Agradeço pela dedicação, conselhos e apoio;

À professora Marisa Helena César Coral, co-orientadora deste trabalho, pela atenção dispensada sempre que necessário, pela análise crítica e incentivo;

À Dra Gabriela Di Giunta, chefe do serviço de anatomia patológica do HU, que muito colaborou por meio da revisão de lâminas histológicas;

À bioquímica Cláudia Pinto Figueiredo, chefe do serviço de imunoistoquímica do HU, extremamente prestativa, pela contribuição ao conduzir a realização do estudo imunoistoquímico;

Ao bibliotecário Carlos Alberto Leal Costa, amigo do Centro de Informações Toxicológicas, pela disponibilidade e auxílio na elaboração e edição do presente trabalho;

Às clínicas Imagem, Vita e DMI, pela colaboração na busca de dados radiológicos;

A todos os amigos que de alguma maneira contribuíram na realização deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** Denominam-se massas adrenais as condições mórbidas que provocam alteração morfológica da glândula. A principal etiologia são as neoplasias corticais e medulares, afecções potencialmente graves e raras.

**Objetivo:** Descrever a casuística de pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC de 1995 a 2005.

**Métodos:** Através de um estudo observacional, descritivo e transversal, foram coletados dados clínico-epidemiológicos de prontuários médicos, incluindo laudos radiológicos e anatomopatológicos. Foi feita análise histológica dos tecidos adrenais conservados em parafina, incluindo pesquisa imunoistoquímica dos antígenos P53, Ki67 e cromogranina.

**Resultados:** A casuística totalizou 20 pacientes, 60% mulheres, com idade média de 41 anos. A manifestação clínica mais comum foi hipertensão arterial sistêmica e o diagnóstico síndrome mais prevalente foi excesso de catecolaminas. Incidentalomas corresponderam a 20% dos casos. Neoplasias representaram 90% das massas. O diagnóstico anatomopatológico mais prevalente foi feocromocitoma. Tomografia computadorizada foi o exame de imagem mais realizado. 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 significativa entre expressão de P53 e hiperproliferação (expressão de Ki67) com parâmetros histológicos indicativos de malignidade.

**Conclusões:** O estudo revelou maior prevalência de feocromocitoma, diferentemente dos dados da literatura. Massas adrenais são raras, o que reflete a pequena casuística aqui apresentada. Por isso, o conhecimento do perfil dos casos atendidos em nosso hospital é fundamental para o estabelecimento de condutas específicas, incluindo aprimoramento no estudo radiológico e continuidade no estudo imunoistoquímico das massas adrenais.

## ABSTRACT

**Background:** Morbid conditions causing adrenal gland morphologic alteration are called adrenal masses. Their main etiology is cortical and medullary neoplasm, which are severe and quite rare affections.

**Objectives :** To describe the profile of adult patients with adrenal mass hospitalized at HU/UFSC from 1995 to 2005.

**Design:** An observational, descriptive and cross-sectional study was performed. Clinical and epidemiological data were collected from medical records, including radiologic and pathologic features. Paraffin-embedded adrenal tissues were histologically analysed including a immunohistochemical research for the molecular markers P53 protein, Ki67 and chromogranin.

**Results:** The study accounts for 20 patients, 60% of them were women, mean age 41 years. 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 pathologic diagnosis was pheochromocytoma. Computed tomography was the main imaging technique used at the investigation. Significant correlation between radiologic and macroscopic diameters was observed. By immunohistochemistry, all pheochromocytomas were positive for chromogranin. There was good correlation between both P53 protein expression and high proliferation levels (Ki67) with histological features of malignancy.

**Conclusions:** The study showed high prevalence of pheochromocytomas, contrasting to the literature. Adrenal masses are rare conditions, which reveals our quite small casuistic. Thus, it is important to have better information about patients assisted at HU/UFSC for the establishment of specific guidelines and the improvement of radiologic assessment, as well as extending the immunohistochemical study of adrenal masses.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 1995 a 2005, segundo o sexo.....	10
<b>Figura 2</b> - Pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 1995 a 2005, segundo o número de casos por ano.....	11
<b>Figura 3</b> - Pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 1995 a 2005, segundo diagnóstico anatomopatológico.....	14
<b>Figura 4</b> - Pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 1995 a 2005, segundo o lado acometido.....	15
<b>Figura 5</b> - Relação entre diâmetros obtidos por exame radiológico e por exame anatomopatológico (macroscopia) das massas adrenais dos pacientes adultos portadores de massa adrenal operados no HU/UFSC no período de 1995 a 2005.....	17
<b>Figura 6</b> - Relação entre tamanho das massas adrenais e diagnósticos anatomopatológicos dos pacientes adultos portadores de massa adrenal operados no HU/UFSC no período de 1995 a 2005.....	17
<b>Figura 7</b> - Valores de Ki67 em relação aos diagnósticos anatomopatológicos das massas adrenais dos pacientes adultos portadores de massa adrenal operados no HU/UFSC no período de 1995 a 2005.....	19

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

ACTH	Adrenocorticotropic Hormone.....	21
AP	Anatomopatológico.....	14
CID-10	Código Internacional de Doenças.....	6
HAS	Hipertensão arterial sistêmica.....	12
HIV	Human Immunodeficiency Virus.....	21
HU	Hospital Universitário.....	3
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.....	8
OMS	Organização Mundial de Saúde.....	7
RNM	Ressonância Nuclear Magnética.....	2
SAME	Serviço de Arquivos Médicos.....	6
SAP	Serviço de Anatomia Patológica.....	7
SC	Santa Catarina.....	8
TC	Tomografia Computadorizada.....	2
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina.....	3
UH	Unidades Hounsfield.....	8

## SUMÁRIO

<b>FALSA FOLHA DE ROSTO</b> .....	i
<b>FOLHA DE ROSTO</b> .....	ii
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	iii
<b>RESUMO</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	vi
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS</b> .....	vii
<b>SUMÁRIO</b> .....	viii
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	5
<b>2.1 Geral</b> .....	5
<b>2.2 Específicos</b> .....	5
<b>3 MÉTODOS</b> .....	6
<b>3.1 Delineamento do estudo</b> .....	6
<b>3.2 População de estudo</b> .....	6
<b>3.2.1 Critérios de inclusão</b> .....	6
<b>3.2.2 Critérios de exclusão</b> .....	6
<b>3.3 Coleta de dados e estudo histopatológico</b> .....	6
<b>3.4 Definição das variáveis</b> .....	8
<b>3.5 Análise de dados</b> .....	9
<b>4 RESULTADOS</b> .....	10
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	20
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	26
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	27
<b>NORMAS ADOTADAS</b> .....	30
<b>ANEXOS</b> .....	31
<b>APÊNDICES</b> .....	34



## 1 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, ou seja, estroma, vasos e nervos. O córtex, localizado abaixo da cápsula da adrenal e originado do mesoderma, possui três zonas histológicas: externamente, a zona glomerular, onde são sintetizados os mineralocorticóides, cujo principal representante é a aldosterona; a zona fasciculada, que constitui aproximadamente 75% do córtex total e é responsável pela síntese de glicocorticóides, principalmente cortisol; e, internamente, a zona reticular, onde ocorre produção de esteróides sexuais (estrogênios e androgênios) e de uma pequena parcela de glicocorticóides. A medula adrenal, porção central da glândula, origina-se do neuroectoderma e é composta de células cromafins, que sintetizam e secretam catecolaminas, especialmente adrenalina<sup>1, 2</sup>. Além de origem embriológica diversa, córtex e medula também possuem fisiologia e histologia próprias e são acometidos por diferentes doenças<sup>3</sup>.

As condições que resultam em alteração morfológica da glândula são denominadas genericamente de processos expansivos ou massas adrenais<sup>3</sup>. De acordo com uma revisão de Ilias *et al.*, até 9% da população adulta é acometida por algum tipo de massa adrenal<sup>2</sup>. A etiologia mais prevalente dessas massas são as neoplasias corticais e medulares<sup>3</sup>. Tumores benignos, os adenomas corticais, subtipo mais freqüente dentre as neoplasias adrenais, são também as mais comuns das massas adrenais em geral<sup>4-7</sup>. Estima-se que estão presentes em aproximadamente 3 a 9% de autópsias<sup>4, 6</sup>. 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<sup>5</sup>. Carcinoma adrenocortical é um subtipo incomum, com incidência anual estimada de 0,5 a 2 casos por milhão na população geral<sup>6, 8-10</sup>. Outros tipos de massas que menos freqüentemente acometem as adrenais 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<sup>3</sup>. As adrenais também são sítios comuns de metástases, principalmente a partir de linfomas, melanomas e carcinomas de mama, pulmão e cólon<sup>3, 4, 9, 11, 12</sup>. É relatado que metástases adrenais têm sido encontradas em até 38% dos pacientes com câncer submetidos a autópsia<sup>11, 12</sup>. Em pacientes oncológicos, a incidência de metástases adrenais varia de 32 a 72%<sup>12</sup>.

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<sup>5</sup>. Xiao *et al.* encontraram uma prevalência de tumores adrenais de 1,7% nos casos de doenças genitourinárias assistidos em um grande centro durante 35 anos, e de 9,7% nos tumores genitourinários no mesmo período<sup>5</sup>. 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<sup>5</sup>.

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<sup>3</sup>. Dessa maneira, podem ser classificados em funcionantes e não-funcionantes<sup>3, 7</sup>. 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<sup>3</sup>. 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<sup>5</sup>. 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<sup>3</sup>.

Os outros tipos de massas adrenais, incluindo as neoplasias não-funcionantes ou que produzem hormônios em níveis sub-clínicos, caracterizam-se basicamente por sinais e sintomas decorrentes de expansão tumoral localizada, como massa abdominal palpável ou dor abdominal<sup>3, 13</sup>. Frequentemente, essas massas são descobertas ao acaso, por meio de exames abdominais de imagem durante investigação de distúrbios não relacionados a doenças adrenais. São denominadas então incidentalomas adrenais<sup>3-5, 8, 9, 11-17</sup>.

Desde a década de 1980, massas adrenais descobertas incidentalmente têm se tornado um problema clínico cada vez mais comum, devido à larga utilização de exames de imagem de alta resolução, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM)<sup>5, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 17</sup>. 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 <sup>8</sup>. Segundo Arnaldi *et al.*, a incidência de massas adrenais em autópsias pode chegar a 32% dos pacientes sem suspeita prévia de doença adrenal <sup>12</sup>. Achados semelhantes foram relatados na revisão de Barzon *et al.* <sup>9</sup>. A prevalência de massas adrenais clinicamente inaparentes aumenta com a idade <sup>9, 14, 16</sup>. 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 <sup>16</sup>. É relatado que massas adrenais de diâmetro tão pequeno como 0,5 cm ou menos têm sido diagnosticadas incidentalmente através de TC <sup>6, 8</sup>. 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 <sup>12</sup>. Em pacientes sem doença maligna extra-adrenal conhecida, essas massas são geralmente benignas e não-funcionantes <sup>5, 6, 8, 12, 16</sup>. De acordo com Nawar *et al.*, adenomas correspondem a 41% dos casos de incidentalomas adrenais, metástases a 19%, carcinomas adrenocorticais a 10%, mielolipomas a 9%, feocromocitomas a 8%, o restante sendo composto por outras lesões benignas menos comuns <sup>16</sup>.

Diante 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 <sup>5, 8, 11, 12, 16, 17</sup>. Sendo assim, os pacientes devem ser submetidos à avaliação endócrina na busca por hipercortisolismo, hiperaldosteronismo, hiperandrogenismo e hipersecreção de catecolaminas <sup>3, 5, 16</sup>. A suspeita de neoplasia maligna é estabelecida pela combinação de critérios clínicos, hormonais, radiológicos e por achados histológicos <sup>18</sup>.

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 <sup>18</sup>. 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 <sup>18</sup>. 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 <sup>19, 20</sup>. 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 <sup>18, 21</sup>, do qual o Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) pretende participar.

A principal diretriz deste estudo é realizar um levantamento do perfil dos casos de massas adrenais que foram admitidos no HU nos últimos onze anos, para que, com melhor conhecimento acerca de nossa casuística possamos aprimorar o atendimento desses pacientes.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Descrever a casuística dos pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC de 1995 a 2005.

### **2.2 Específicos**

Estudar o perfil clínico-epidemiológico dos referidos pacientes, bem como as principais características radiológicas, anatomopatológicas e imunoistoquímicas das massas adrenais.

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal.

O projeto deste trabalho foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, sob o número 305/05, de acordo com a resolução número 251 do Conselho Nacional de Saúde.

### **3.2 População de estudo**

Dentro do universo de pacientes do HU/UFSC no período de 1995 a 2005, a população do estudo foi constituída pelos portadores de massa adrenal, sendo o termo “massa” definido como qualquer condição mórbida que cause alteração morfológica da glândula.

#### **Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo os pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 01 de janeiro de 1995 a 31 de dezembro de 2005 que tiveram confirmação clínica e/ou anatomopatológica da referida condição.

#### **Critérios de exclusão**

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.

### **3.3 Coleta de Dados e estudo histopatológico**

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. Para a coleta de dados, foi inicialmente seguido um protocolo de pesquisa (ANEXO 1) contendo as variáveis epidemiológicas e clínicas.

As informações referentes aos exames de imagem, ou seja, características radiológicas das massas à TC e RNM, foram coletadas a partir dos laudos dos respectivos exames. Encontrou-se dificuldade na coleta dessas informações, pois tais laudos, bem como os filmes radiológicos contendo as imagens, freqüentemente não estavam presentes nos prontuários médicos. Nesses casos, os laudos foram obtidos por meio de segunda via nas respectivas clínicas radiológicas nas quais os exames foram realizados (VITA, IMAGEM ou DMI), após pesquisa pelo nome dos pacientes, devidamente autorizada pela direção do HU. Não foi possível recuperar todos os laudos pesquisados, nem mesmo por solicitação do exame diretamente ao paciente por contato telefônico. Nesses casos, foram coletadas as informações que haviam sido reproduzidas nos prontuário médicos, que provavelmente não refletem todos os dados contidos originalmente no laudo. Além disso, nos casos em que havia laudo disponível, certas informações acerca das características radiológicas das massas não estavam descritas nos mesmos. Todos estes fatos constituíram um viés na análise desses dados.

As características macroscópicas das massas e os diagnósticos anatomopatológicos foram obtidos por meio dos respectivos laudos, buscados no Serviço de Anatomia Patológica do HU (SAP), quando não disponíveis nos prontuários. Para realização do estudo histopatológico, foram localizados os casos de massa adrenal cujo material foi encaminhado ao SAP. Foi realizada revisão de lâminas histológicas obtidas a partir da peça cirúrgica 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, sendo os casos analisados pela patologista chefe do SAP/HU. Os casos foram classificados de acordo com o sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) 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 utilizada a técnica de imunistoquímica para pesquisa dos antígenos P53, Ki67 e cromogranina A. A taxa de proliferação celular foi estudada utilizando-se o anticorpo primário anti-Ki67. O antígeno P53 foi pesquisado através do anticorpo anti-P53. A expressão da proteína cromogranina A foi identificada utilizando-se o anticorpo anti-cromogranina A. Em todas as reações foi utilizada a técnica de esteptovidina-biotina-peroxidase, sendo os anticorpos e a solução de revelação da marca Dako. A análise de todas as lâminas histológicas foi feita por microscopia óptica em maior aumento (40x) e o resultado positivo foi revelado pelo aparecimento de coloração castanha no sítio marcado pelo anticorpo.

### 3.4 Definição das Variáveis

As variáveis analisadas 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 (APÊNDICE 1).

Quanto ao modo de descoberta, foi avaliado se havia a suspeita de massa adrenal a partir de sinais e sintomas sugestivos de distúrbio 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.

As manifestações clínicas pesquisadas estão descritas no protocolo de pesquisa (ANEXO 1).

Os pacientes foram classificados de acordo com um diagnóstico clínico, definido pelas manifestações clínicas e pelos resultados dos exames complementares. Os diagnósticos considerados foram: hipercortisolismo, hiperaldosteronismo, excesso de catecolaminas, síndrome de virilização, insuficiência adrenal, incidentaloma, síndrome consuptiva e outros. 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.

Para quantificação da proliferação celular de acordo com o antígeno Ki67, contou-se o 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  $>10$  (APÊNDICE 2), correspondendo aos símbolos -, + e ++, respectivamente. A proteína P53 foi caracterizada como presente (+) ou ausente (-) nas células tumorais (APÊNDICE 3), bem como a cromogranina A (APÊNDICE 4). Na avaliação da presença de cromogranina A, não foi considerada a marcação medular, pois esta é fisiologicamente expressa.



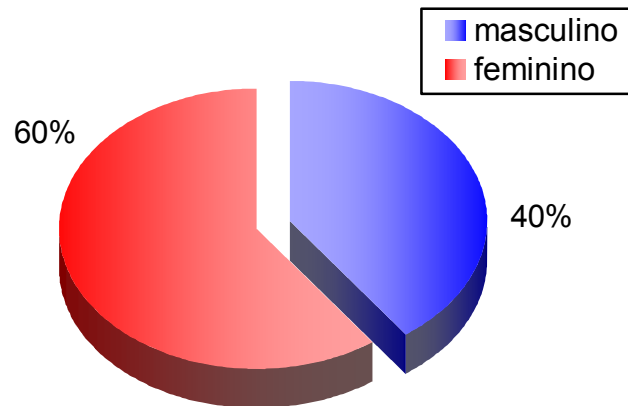
### **3.5 Análise de dados**

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<sup>®</sup> 4.03 e Microsoft Excel<sup>®</sup> 2002.

## 4 RESULTADOS

No período de 01 de janeiro de 1995 a 31 de dezembro de 2005 foram admitidos no HU/UFSC 20 pacientes adultos portadores de massa adrenal. Desse total, 12 eram do sexo feminino e 8 do sexo masculino (Figura 1).



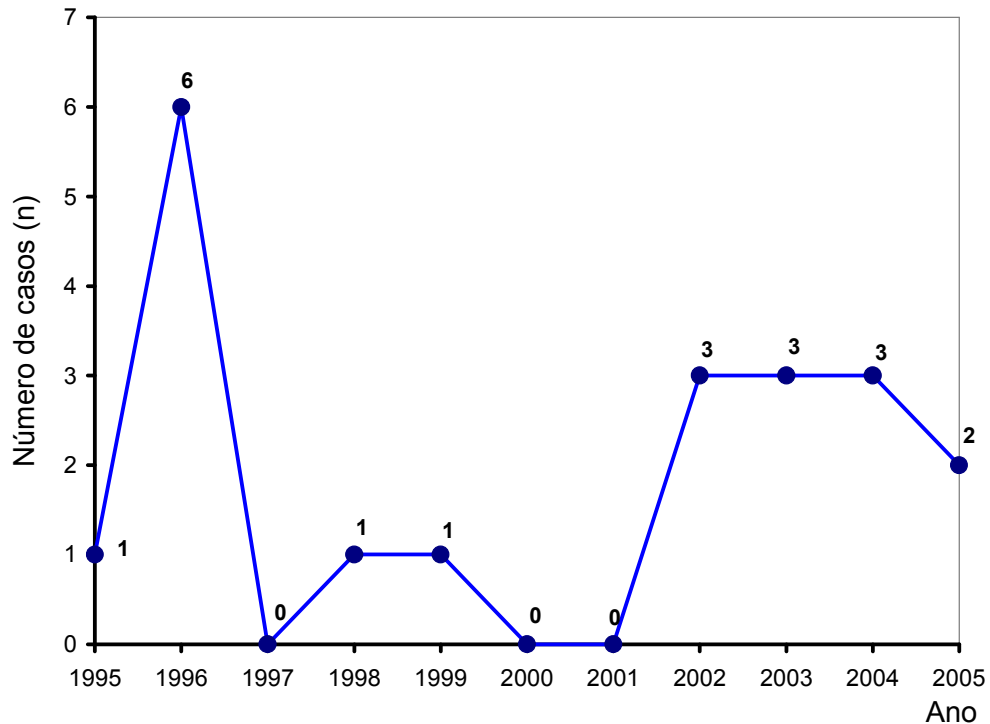
**Figura 1** - Pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 1995 a 2005, segundo o sexo.

Todos os pacientes incluídos no estudo (100%) eram de cor branca. A maioria dos pacientes (70%) era procedente da mesorregião da Grande Florianópolis (Tabela 1).

**Tabela 1** - Pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 1995 a 2005, segundo a procedência, em número (n) e percentual (%)

Mesorregiões	n	%
Grande Florianópolis	14	70
Vale do Itajaí	3	15
Sul Catarinense	1	5
Região Serrana	0	0
Oeste Catarinense	2	10
Norte Catarinense	0	0
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100,00</b>

No período de 1995 a 1999 houve 9 casos (45%) e de 2000 a 2005 houve 11 casos (55%) diagnosticados de massa adrenal e a distribuição anual dos casos está indicada na Figura 2.



**Figura 2** - Pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 1995 a 2005, segundo o número de casos por ano.

A idade na primeira internação no HU por motivo de massa adrenal variou entre 15 e 65 anos. A média de idade foi de 41,35 anos e a mediana de 42,5 anos.

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 de excesso de catecolaminas (Tabela 2).

**Tabela 2** - 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 (%)

<b>Quadro clínico</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
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
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

\* 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 frequências estão representadas na Tabela 3.

**Tabela 3** - Pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 1995 a 2005, segundo manifestações clínicas, em número (n) e percentual (%)

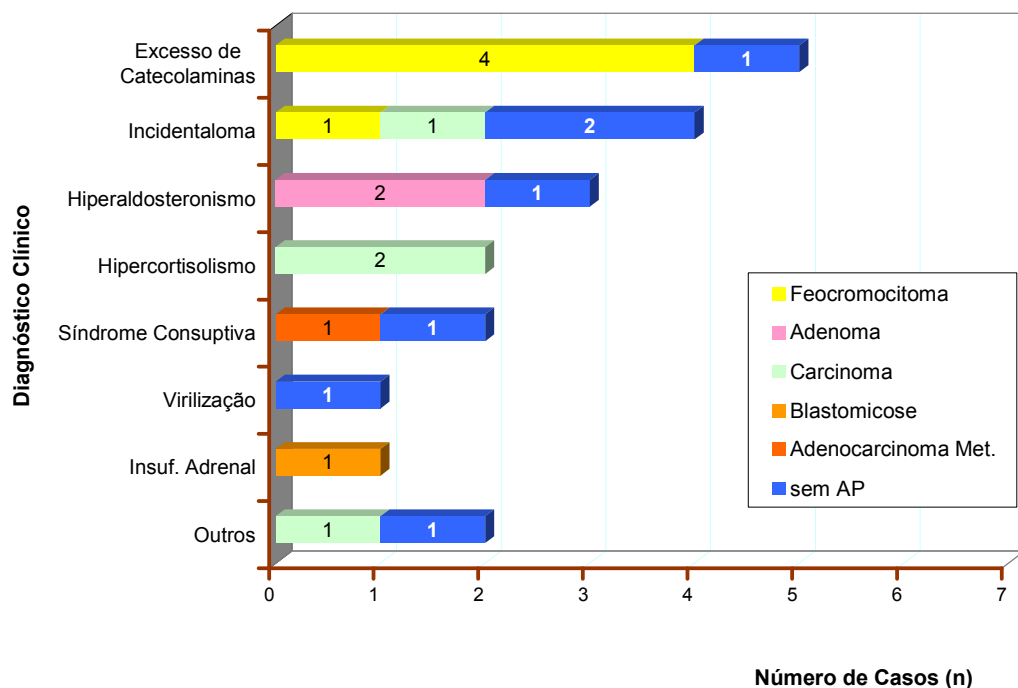
<b>Sinais / sintomas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Hipertensão arterial sistêmica	11	55
Perda de peso	6	30
Cefaléia	6	30
Anorexia	5	25
Sudorese	4	20
Palpitação	4	20
Dor abdominal	3	15
Astenia	3	15
Hirsutismo	3	15
Tontura	3	15
Face em lua cheia	2	10
Acne	2	10
Amenorréia	2	10
Dispnéia	2	10
Massa abdominal palpável	2	10
Obesidade centrípeta	1	5
Estrias violáceas	1	5
Virilização	1	5
Vômitos	1	5
Náusea	1	5
Tremores	1	5
Distúrbios visuais	1	5
Convulsão	1	5
Rubor facial	1	5

Outras manifestações clínicas encontradas em menor frequência foram: lombalgia, sensação de pressão/aumento de volume em hipocôndrio, dor em membros, parestesia, constipação, câibras, hematuria, diarreia, gengivorragia e insônia. Os demais sinais/sintomas pesquisados e que constam no protocolo de pesquisa (ANEXO 1) não estavam presentes em paciente algum e não estão representados na Tabela 3.

Dentre os 20 pacientes, 12 (60%) foram submetidos à cirurgia. O procedimento cirúrgico realizado em 10 casos foi adrenalectomia por laparotomia, em 1 caso adrenalectomia videolaparoscópica e em 1 caso adrenalectomia videolaparoscópica convertida por sangramento excessivo. Um caso de hiperaldosteronismo clínico não obteve sucesso no procedimento cirúrgico e aguardava nova intervenção.

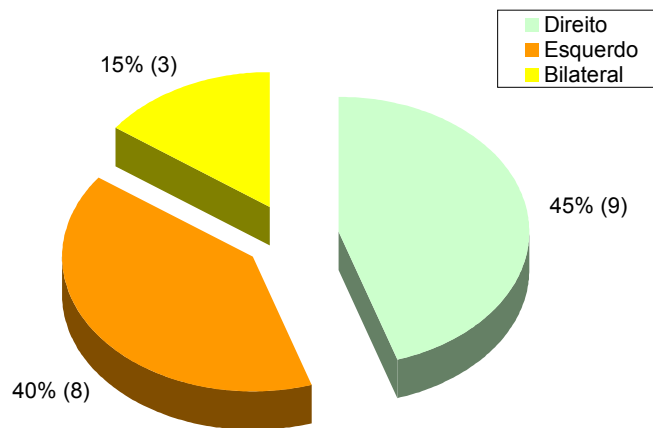
Dentre os pacientes não operados, 4 (50%) não possuíam informações conclusivas nos prontuários médicos a respeito do seguimento e diagnóstico e não foi possível obter essas informações. Trata-se de 2 casos de incidentalomas, 1 caso de excesso de catecolaminas e 1 quadro de dor lombar e hematúria, caracterizado em “outros” diagnósticos. Portanto, esses pacientes não têm diagnóstico anatomopatológico. Os demais pacientes não foram submetidos à cirurgia curativa por possuírem doença clinicamente disseminada.

O diagnóstico anatomopatológico mais prevalente foi feocromocitoma, seguido de carcinoma e por último adenoma. Na Figura 3 estão representados os diagnósticos anatomopatológicos (AP) com os respectivos quadros clínicos. 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).



**Figura 3** - Pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 1995 a 2005, segundo diagnóstico anatomopatológico.

Na análise da lateralidade das massas em relação ao diagnóstico AP, não houve diferença significativa entre os lados acometidos (Figura 4). Quanto ao número de lesões, 17 casos (85%) apresentaram lesão única. Os 3 pacientes restantes (15%) foram classificados como múltiplas lesões, sendo que esses correspondiam aos casos de bilateralidade, com os seguintes diagnósticos: hiperplasia adrenal congênita, adenocarcinoma metastático e blastomicose.



**Figura 4** - Pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 1995 a 2005, segundo o lado acometido.

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 (Figura 3). 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. O aspecto anatomopatológico de material obtido por punção foi de adenocarcinoma metastático. O outro paciente apresentava lesão adrenal única com aspecto radiológico de metástase, associada a lesões sugestivas de metástases em vértebras, arcos costais e pulmão. Nesse caso não havia evidências do sítio primário de neoplasia.

Dos nove pacientes admitidos no período de 1995 a 1999, 66% foram investigados por TC. No período seguinte 90,9% dos onze pacientes foram submetidos a este exame (Tabela 4). Todos os casos de incidentalomas foram diagnosticados no período mais recente.

**Tabela 4** - Pacientes adultos portadores de massa adrenal admitidos no HU/UFSC no período de 1995 a 2005, segundo exames de imagem, em número (n) e percentual (%)

Exames de imagem	Período de ocorrência (anos)			
	1995 – 1999		2000 – 2005	
	n	%	n	%
USG abdominal	2	22,2	7	63,3
TC abdominal	6	66,6	10	90,9
RNM abdominal	2	22,2	3	27,2

Outros exames realizados foram: arteriografia renal (n=1), cintilografia (n=1) e biópsia percutânea (n=2).

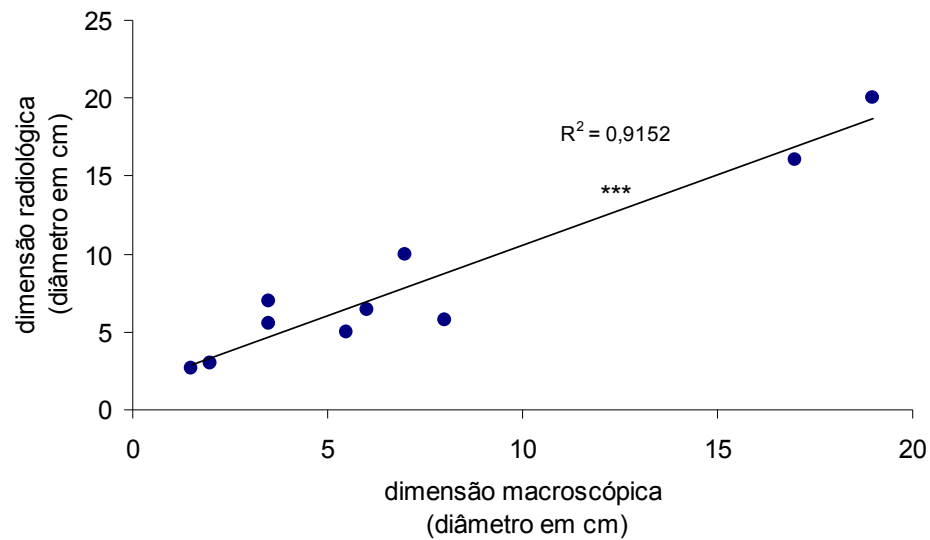
A RNM foi utilizada como método investigatório em apenas 2 pacientes com quadro clínico sugestivo de feocromocitoma e em 3 outros pacientes com quadros clínicos diferentes deste. Contudo, os 3 demais pacientes com suspeita de feocromocitoma não foram submetidos a RNM. Não houve diferença estatisticamente significativa dentro desta pequena subpopulação.

Na análise radiológica do contorno das massas, classificadas em regulares ou irregulares, não houve diferença significativa entre os principais diagnósticos encontrados, isto é, adenoma, carcinoma e feocromocitoma. A avaliação da densidade das massas em Unidades Hounsfield (UH) foi descrita em 6 casos, todos hipodensos ou hipoatenuantes, sendo que destes apenas 3 foram quantificados como menores ou igual a 10 UH.

Houve correlação significativa entre os diâmetros médios obtidos por estudo radiológico e por estudo macroscópico da peça no momento do exame anatomopatológico.

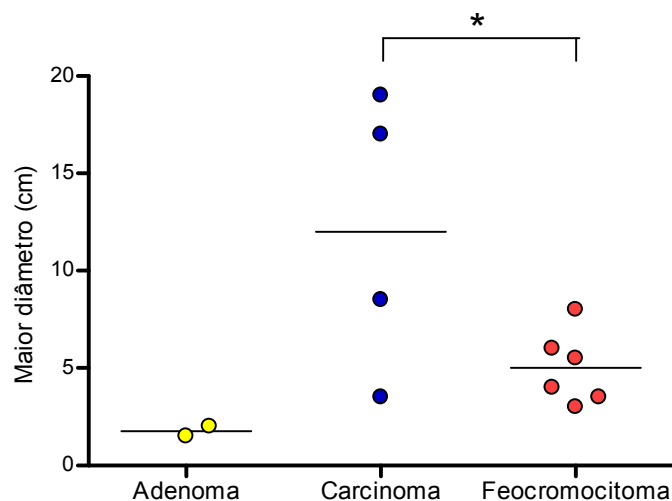
( $p < 0,001$ ; n=10; Figura 5)





**Figura 5** - Relação entre diâmetros obtidos por exames radiológico e por exame anatomopatológico (macroscopia) das massas adrenais dos pacientes adultos portadores de massa adrenal operados no HU/UFSC no período de 1995 a 2005.

No que se refere ao tamanho macroscópico em relação 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 tiveram diagnóstico de adenocarcinoma (Figura 6). O diâmetro médio dos carcinomas foi de 12 cm e dos feocromocitomas de 5 cm, sendo a diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).



**Figura 6** - Relação entre tamanho das massas adrenais e diagnósticos anatomopatológicos dos pacientes adultos portadores de massa adrenal operados no HU/UFSC no período de 1995 a 2005. As linhas horizontais correspondem às médias de cada grupo.

Quando comparada a presença de necrose no exame anatomopatológico e a heterogeneidade ao exame radiológico, a análise de qui-quadrado pelo teste de Fisher não revelou diferença significativa entre essas variáveis .

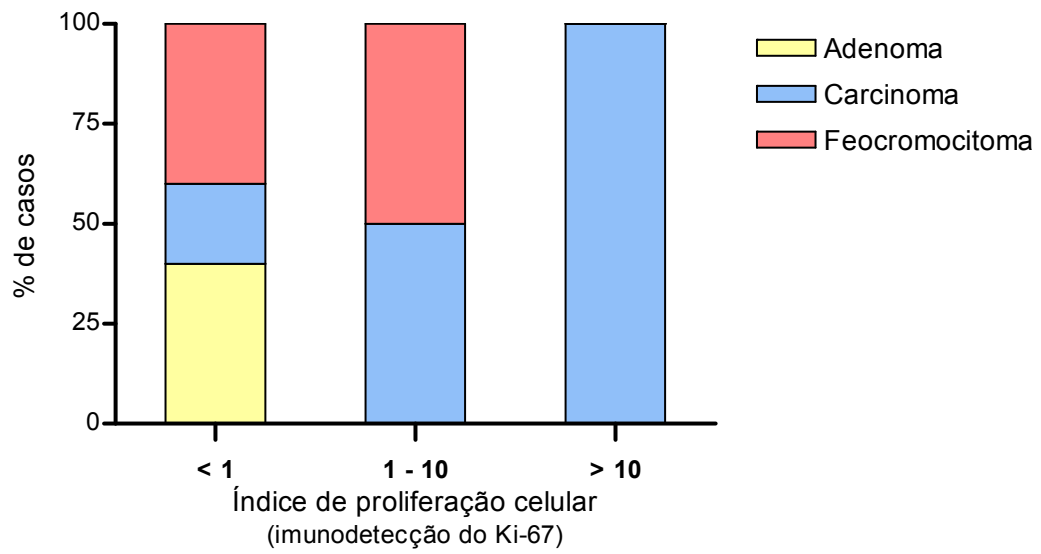
Na Tabela 5 estão expostos os resultados do estudo imunoistoquímico em relação aos principais diagnósticos anatomopatológicos. A presença de cromogranina foi detectada amplamente nos cortes histológicos (APÊNDICE 4) de todos os feocromocitomas, assim como em 1 caso de adenocarcinoma adrenal.

**Tabela 5** - Marcadores imunoistoquímicos em relação aos diagnósticos anatomopatológicos (AP) das massas adrenais dos pacientes adultos portadores de massa adrenal operados no HU/UFSC no período de 1995 a 2005

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

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 relacionou-se com malignidade ( $p=0,0182$ ,  $n=11$ , Teste de Fisher) com 100% de sensibilidade e especificidade.

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 7. Não houve diferença significativa entre os grupos ( $p=0.37$ ) mas nota-se uma tendência na distribuição dos maiores valores de Ki67 em relação ao diagnósticos de feocromocitoma e adenocarcinoma.



**Figura 7** - Valores de Ki67 em relação aos diagnósticos anatomopatológicos das massas adrenais dos pacientes adultos portadores de massa adrenal operados no HU/UFSC no período de 1995 a 2005.

## 5 DISCUSSÃO

Durante o período pesquisado, foram internados 32012 pacientes adultos nas clínicas médica e cirúrgica do HU/UFSC. Nesse mesmo intervalo de tempo foram admitidos neste hospital 20 pacientes adultos confirmadamente portadores de massa adrenal. 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, o que está de acordo com o exposto pela literatura consultada <sup>3</sup>. A casuística relativamente pequena do presente estudo reflete a raridade destas neoplasias quando comparadas a outras entidades clínicas da mesma especialidade e às neoplasias em geral <sup>5,21</sup>.

Todos os pacientes incluídos neste estudo eram de cor branca, o que representa a maioria na população de SC, de origem européia. Quanto à procedência, a maioria dos pacientes provinha da mesorregião da Grande Florianópolis, que corresponde à área de abrangência do HU/UFSC.

O quadro clínico mais prevalente no presente estudo 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 Lucon *et al.*, HAS está presente em 98% dos pacientes portadores de feocromocitoma <sup>3</sup>. Porém Baguet *et al.* Constataram apenas 59% dos pacientes com essa mesma condição <sup>22</sup>.

No que se refere aos diagnósticos anatomopatológicos, a alteração mais freqüentemente encontrada foi feocromocitoma, o que condiz com o quadro de excesso de catecolaminas. O segundo diagnóstico mais freqüente foi de carcinoma. Em seguida encontramos os adenomas e as neoplasias metastáticas para adrenais, com igual prevalência. A maioria dos casos eram francamente sintomáticos, sendo os adenomas caracterizados por hiperaldosteronismo, 50% dos carcinomas por hipercortisolismo, os feocromocitomas por manifestações adrenérgicas e os casos metastáticos por síndrome consuptiva. Assim, observa-se na nossa casuística uma alta prevalência de diagnósticos de neoplasias

caracteristicamente malignas e doenças com quadro clínico exuberante. Contudo, de acordo com a literatura, os tumores benignos são as massas adrenais mais comuns <sup>4-7</sup>. Feocromocitomas correspondem a apenas 6,5% de todas as massas adrenais, segundo Ilias *et al.* <sup>2</sup>. Diferentemente do que foi observado no presente estudo, os adenomas são em geral não-funcionantes. Nesses casos manifestações decorrentes de alterações hormonais não estão presentes e o que deve chamar atenção para a suspeita diagnóstica são sintomas e sinais decorrentes de expansão física da massa, com compressão de estruturas adjacentes, ou, nos dias atuais, a presença de um incidentaloma como forma de apresentação mais comum. <sup>3, 13, 16</sup>.

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, e massas bilaterais estão presentes em 3,3% dos pacientes <sup>5</sup>. Segundo Vilar, lesões bilaterais têm sido relatadas em 10 a 15% dos pacientes com massas adrenais. As causas mais freqüentes de massas adrenais bilaterais são hiperplasia adrenal congênita, feocromocitoma e hiperplasia macronodular ACTH-dependente, estas entre as lesões funcionantes; e infecções, metástase e leucemia ou linfoma quando considera-se as massas não-funcionantes <sup>11</sup>. Hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase, na forma clássica ou não-clássica, é uma causa comum de massas adrenais uni ou bilaterais, decorrentes da estimulação crônica das adrenais pelo ACTH. A maioria dessas massas mede menos de 1 cm, mas pode chegar a mais de 5 cm <sup>11</sup>. Outra hipótese a ser sempre considerada diante de massas bilaterais é a de metástases, devido à alta prevalência destas lesões entre os incidentalomas bilaterais em pacientes com neoplasia extra-adrenal conhecida <sup>11</sup>. Os tumores primários que mais freqüentemente são sede de metástase para as adrenais são linfomas, melanomas e carcinomas de mama, pulmão e cólon <sup>3, 4, 9, 11, 12</sup>. A maior parte dos casos ocorre em pacientes com múltiplas metástases, porém eventualmente a glândula pode ser o único local secundariamente acometido <sup>11</sup>. Os processos infecciosos que mais comumente acometem as adrenais são blastomicose, histoplasmose, tuberculose, sarcoidose e HIV <sup>3, 4</sup>. A condição infecciosa freqüentemente resulta em adrenalite e insuficiência adrenal e deve idealmente ser diagnosticada o mais precocemente possível <sup>11</sup>. 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 <sup>11</sup>. 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<sup>5, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 17</sup>. Esse fato está relacionado com a maior utilização de exames de imagem, bem como melhoramento das técnicas de exame e maior número de pacientes que têm acesso aos serviços de saúde com o decorrer dos anos. Em nossa pesquisa, a distribuição de casos por ano foi bastante irregular, o que pode ser devido à pequena casuística encontrada. 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 ultrassonografia (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<sup>4, 6</sup>. 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.

Em relação à indicação do tipo de exame a ser realizado, sabe-se que USG tem sensibilidade de 90% para tumores adrenais, 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<sup>3, 4, 6, 11</sup>. Por esses motivos, a maioria dos autores aponta a TC como exame de escolha para avaliação das adrenais<sup>4, 7, 18, 23</sup>. A exceção é em caso de suspeita de feocromocitoma, em que RNM é o método preferencial<sup>6, 16, 18</sup>. Também é o melhor exame no caso de tumores volumosos para avaliar a presença de invasão vascular<sup>16, 18</sup>. No entanto, de acordo com Mayo-Smith *et al.*, TC é o exame de escolha também diante da suspeita de feocromocitoma<sup>7</sup>. No presente estudo, o principal exame complementar realizado foi TC. A RNM, porém, foi utilizada como método investigatório num total de 5 pacientes, sendo em apenas 2 pacientes com quadro clínico sugestivo de feocromocitoma e em outros 3 pacientes com quadros clínicos diferente deste. Além disso, os demais 3 pacientes com suspeita de feocromocitoma não foram submetidos à RNM. 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<sup>4, 5, 8, 11</sup>. Sua principal utilidade é diferenciar tecido adrenal e não-adrenal, no

caso de suspeita de massa metastática<sup>4, 8, 11, 12</sup>. Essa intervenção foi realizada adequadamente em 2 casos em 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<sup>4, 6, 7, 11</sup>. 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<sup>4, 7, 17</sup>. Devido ao seu alto teor lipídico, os adenomas geralmente têm valores de atenuação semelhantes aos da água (-10 a +10 UH)<sup>6</sup>. O achado de densidade menor que 10 UH tem sensibilidade e especificidade de aproximadamente 75 e 95% para o diagnóstico de adenoma, respectivamente<sup>4, 7</sup>. 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<sup>17</sup>. 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<sup>6, 11</sup>. Necrose, calcificação e hemorragia são achados comuns<sup>4, 6</sup>. Metástases têm padrão variável de acordo com o tamanho das lesões<sup>4, 6, 7</sup>. 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<sup>7, 11</sup>. Esses são os achados radiológicos clássicos de massas adrenais à TC e RNM, porém há exceções a esses padrões.

O tamanho é considerado uma variável confiável para distinguir massas benignas e malignas<sup>8, 12</sup>. 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<sup>15</sup>. 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<sup>16</sup>. Massas menores que 3 cm são geralmente benignas<sup>4</sup>. Segundo Vilar, as massas adrenais benignas raramente excedem 6 cm de diâmetro, a menos que sejam císticas ou mielolipomas, duas condições com aspectos bem característicos à TC ou RNM<sup>11</sup>. No entanto, a definição de malignidade em tumores consideravelmente pequenos, situação clínica cada vez mais comum, 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 que 3 cm e a média de tamanho dos carcinomas foi de 12 cm, o que confere com os dados da 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<sup>3</sup>. 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 sangüíneos, de linfonodos ou metástases<sup>3, 5, 24, 25</sup>. 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 necrose maior que 50% (alto índice) eram feocromocitomas.

Recentemente, técnicas de imunistoquímica e estudos genéticos têm sido utilizados na diferenciação de neoplasias benignas e malignas e avaliação de prognóstico. Um dos marcadores analisados por imunistoquímica é a proteína supressora tumoral P53<sup>10, 26, 27</sup>. 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<sup>27</sup>. A proteína mutada é mais facilmente detectada na imunistoquímica, 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 imunistoquímica, sugerindo a sua utilidade na diferenciação entre tumores corticais benignos e malignos<sup>26</sup>. Sredni *et al.*<sup>27</sup> 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<sup>25</sup>. 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<sup>28</sup>. 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<sup>29</sup>. Martins *et al.* não evidenciaram relação da expressão desse antígeno com o estadio do tumor nem com o prognóstico<sup>28</sup>. 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 as células cromafins da medula adrenal<sup>30</sup>. 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<sup>31</sup>. Todos os feocromocitomas pesquisados apresentaram positividade para cromogranina. No entanto, 1 caso com diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma também teve positividade para esse marcador e, por isso, será estudado com maiores detalhes no SAP/HU.

## 6 CONCLUSÕES

Com relação aos casos de massas adrenais de pacientes adultos admitidos no HU/UFSC nos últimos onze anos:

1. A prevalência de massas adrenais é de 6,2/10000 pacientes;
2. A casuística é composta por pacientes de cor branca, na sua maioria mulheres na quinta década de vida;
3. A maioria dos pacientes são provenientes da Grande Florianópolis;
4. A manifestação clínica mais prevalente é HAS;
5. O quadro clínico mais prevalente é de excesso de catecolaminas;
6. São na sua maioria neoplasias e o diagnóstico anatomopatológico mais prevalente é feocromocitoma;
7. Neoplasias de comportamento maligno e hormonalmente funcionantes são mais prevalentes do que o estimado pela literatura;
8. O principal exame complementar realizado foi TC, embora RNM tenha sido realizada em 25% dos casos;
9. A maioria dos laudos radiológicos não expressou os valores de atenuação em UH;
10. O tamanho das massas nos exames de imagem foi concordante com os tamanhos reais, o que traduz bom valor preditivo do exame radiológico;
11. Há relação diretamente proporcional entre tamanho das massas e malignidade;
12. A análise imunoistoquímica é uma ferramenta útil e disponível em nosso serviço;
13. Todos os feocromocitomas apresentavam cromogranina positiva;
14. A expressão da proteína P53 apresentou correlação positiva com malignidade;
15. Tumores benignos têm menores índices de proliferação (Ki67) que tumores malignos;
16. O conhecimento do perfil dos casos atendidos em nosso hospital é fundamental para o estabelecimento de condutas específicas, incluindo aprimoramento no estudo radiológico e continuidade no estudo imunoistoquímico das diferentes massas adrenais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patologia Geral e Estrutural. In: O Sistema Endócrino. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.1003-47.
2. Ilias I, Pacak K. Diagnosis and management of tumors of the adrenal medulla. *Horm Metab Res.* 2005 Dec;37(12):717-21.
3. Lucon AM, Latrônico AC, Arap S. Doenças Benignas e Malignas das Supra-renais. *Jornal Brasileiro de Urologia.* 1999;25:178-86.
4. Lockhart ME, Smith JK, Kenney PJ. Imaging of adrenal masses. *Eur J Radiol.* 2002 Feb;41(2):95-112.
5. 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.* 1998 Aug;82(2):199-205.
6. 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.* 2004 Oct;48(5):592-611.
7. Mayo-Smith WW. State-of-the-Art Adrenal Imaging. *RSNA.* 2001;21:995-1012.
8. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995 Aug;16(4):460-84.
9. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003 Oct;149(4):273-85.
10. 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.* 2002 May 20;86(10):1561-5.
11. Vilar L. Endocrinologia Clínica. In: Vilar L. Manuseio dos Incidentalomas Adrenais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 349-62.
12. Arnaldi G, Masini A, ATaccaliti, Faloia E, Mantero F. Adrenal Incidentaloma. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:1117-89.
13. Latrônico AC, Chrousos GP. Adrenocortical Tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1317-24.
14. Mantero F, Albiger N. A comprehensive approach to adrenal incidentalomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004 Oct;48(5):583-91.
15. Mantero F. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:637-44.

16. Nawar R, Aron D. Adrenal incidentalomas - a continuing management dilemma. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Sep;12(3):585-98.
17. Hamrahian AH. Clinical Utility of Noncontrast Computed Tomography Attenuation Value (Hounsfield Units) to Differentiate Adrenal Adenomas/Hyperplasias from Noadenomas: Cleveland Clinic Experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90.
18. Latrônico AC, BB M. Tumores Adrenocorticais - Novas Perspectivas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004 48:642-6.
19. 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*. 2001;86:4970-3.
20. 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*. 2001;98:9330-5.
21. Kater CE. Criação de Um Registro Nacional de Tumores. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48:581.
22. 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*. 2004;150:681-6.
23. Penã 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*. 2000;217:796-802.
24. 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*. 2001;61:6762-7.
25. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 1984 Mar;8(3):163-9.
26. 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*. 2000;15.
27. 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*. 2003;36:23-7.
28. 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.
29. Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, Mora P, Fassnacht M, Allolio B. Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? *Eur J Endocrinol*. 2001;145:335-41.

30. Taupenot L, Harper K, O'Connors D. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med.* 2003;348:1134-49.
31. 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.* 2004;112:663-73.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão de Curso de Graduação em Medicina aprovada em reunião do curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1

### PROTOCOLO –MASSAS ADRENAIS

#### 1 IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Paciente n<sup>o</sup> :

Nome:

Prontuário:

Data de nascimento:

Sexo:     masc fem

Cor:

Procedência:

Data(s) de internação(ões) no HU por massa adrenal:

Endereço:

Telefone:

#### 2 ANTECEDENTES PESSOAIS E HÁBITOS

Neoplasia: não sim

benigna maligna

          ( )localizada ( )metastática   sítio primário:

Tabagista: não sim ex-tabagista

Etilista: não sim ex-etilista

#### MODO DE DESCOBERTA

incidentaloma

manifestações clínicas

( )massa abdominal palpável

( )dor abdominal

( )febre

( )astenia

( )perda de peso

( )anorexia

( )palidez

( )hipotensão postural

( )obesidade centrípeta

( )face em lua cheia

( )giba

( )estrias violáceas

( )acne

( )atrofia muscular

( )aumento de massa muscular



- hirsutismo
- virilização de genitália
- engrossamento da voz
- amenorréia
- irregularidade menstrual
- hipertensão arterial sistêmica
- sudorese
- palpitação
- cefaléia
- tontura
- vômitos
- náusea
- dispnéia
- angina pectoris
- tremores
- distúrbios visuais
- convulsões
- rubor facial
- prurido
- outro:

### **3 EXAMES DE IMAGEM**

- USG abdome
- RNM
- TC
- Outro:

### **4 CIRURGIA**

não  sim

Data:

Procedimento:

### **5 EXAME ANATOMOPATOLÓGICO**

Número do exame:

Diagnóstico:

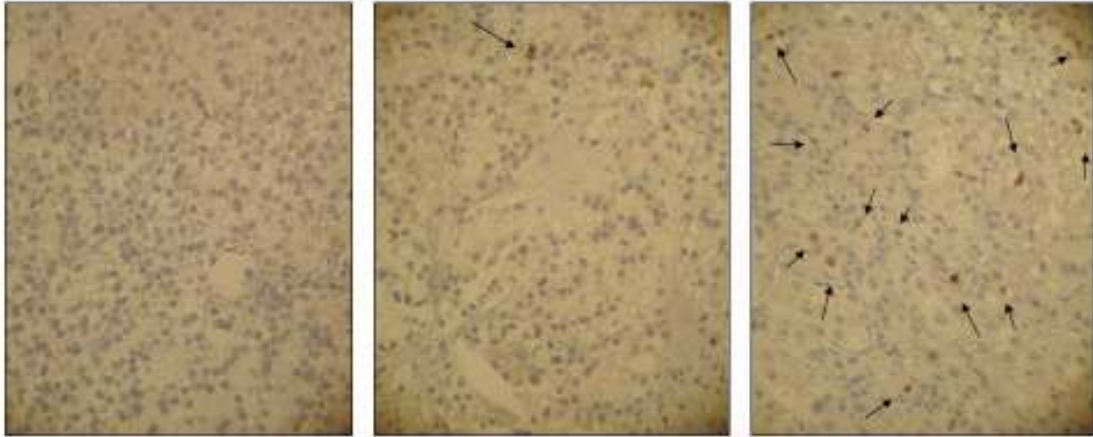
## APÊNDICES

## APÊNDICE 1



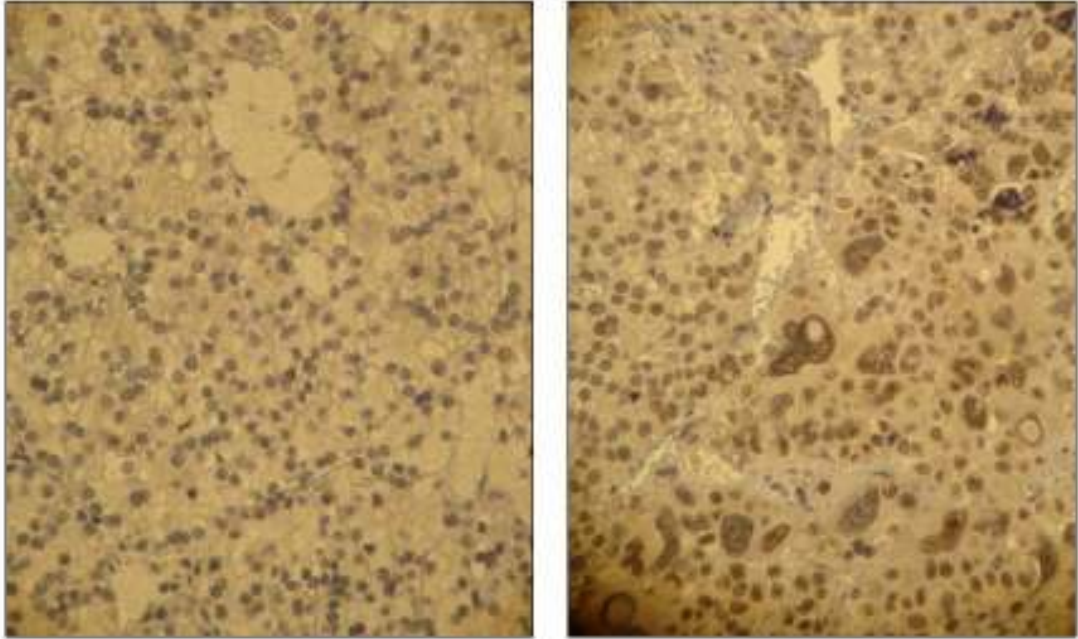
Mesorregiões de SC

Fonte: IBGE

**APÊNDICE 2****<1****1 - 10****>10**

Pesquisa imunohistoquímica do antígeno Ki67 (marcação nuclear indicada pelas setas):  
número de células Ki67 positivas por campo (objetiva de 40x).

### APÊNDICE 3

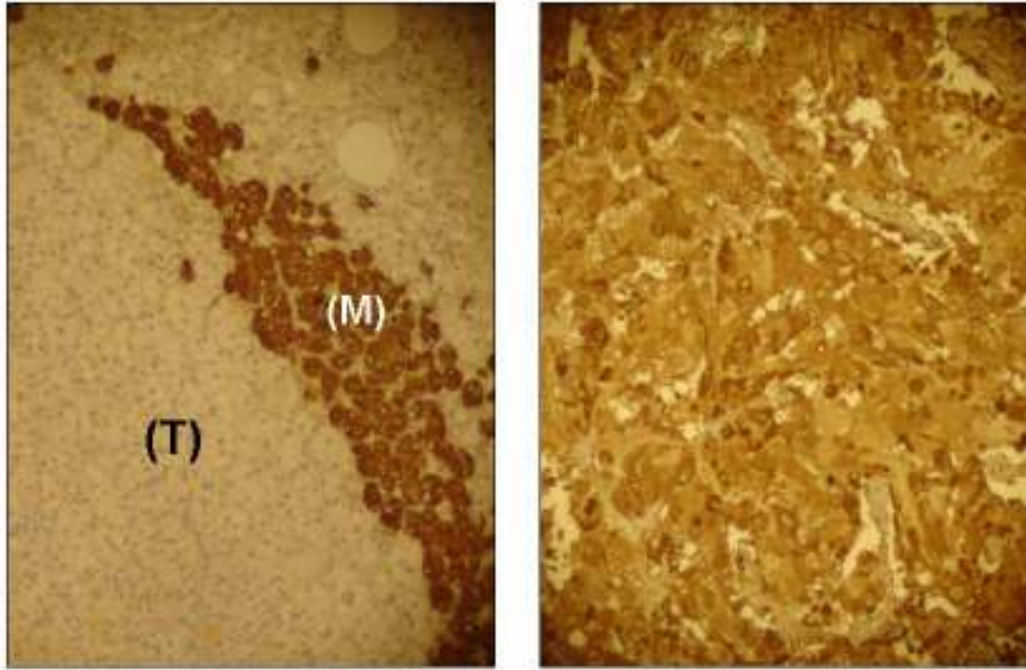


**P53 -**

**P53 +**

Pesquisa imunohistoquímica da proteína P53, evidenciada pela coloração nuclear castanho-escura.

## APÊNDICE 4



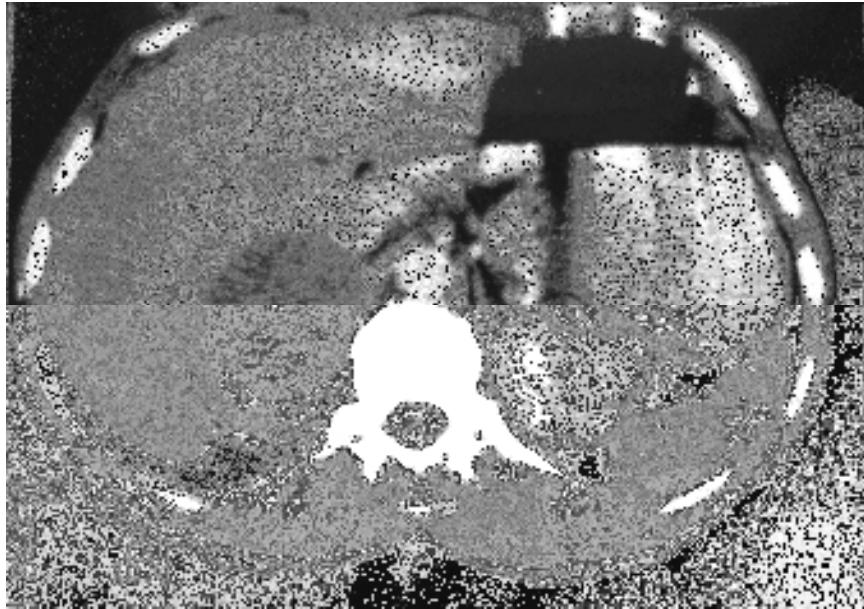
**Tumor (T): Cg –**

**Medula (M) Cg +**

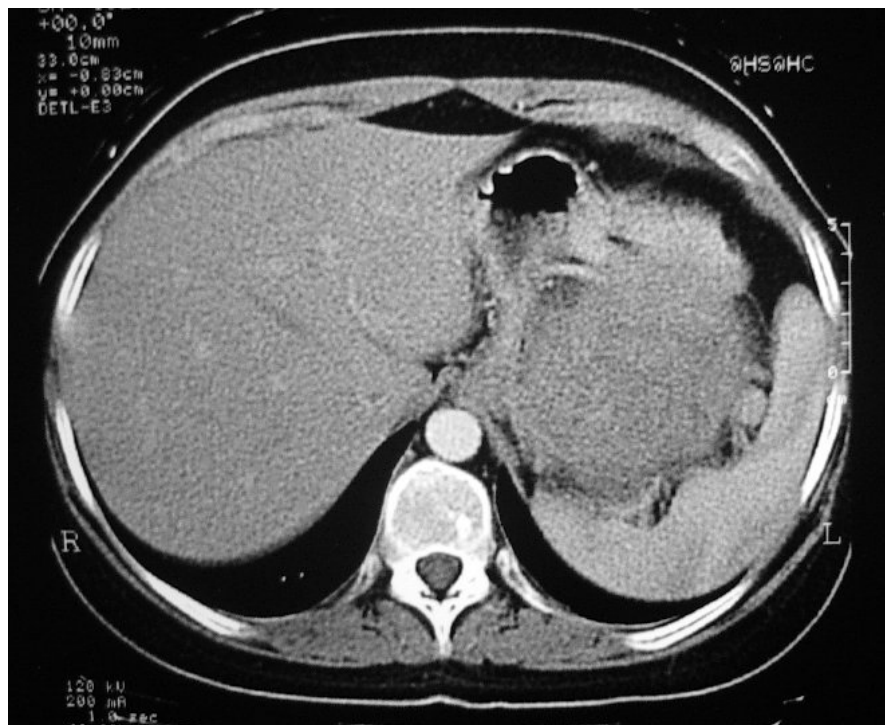
**Tumor: Cg +**

Pesquisa imunohistoquímica do antígeno Cromogranina A (marcação citoplasmática difusa).

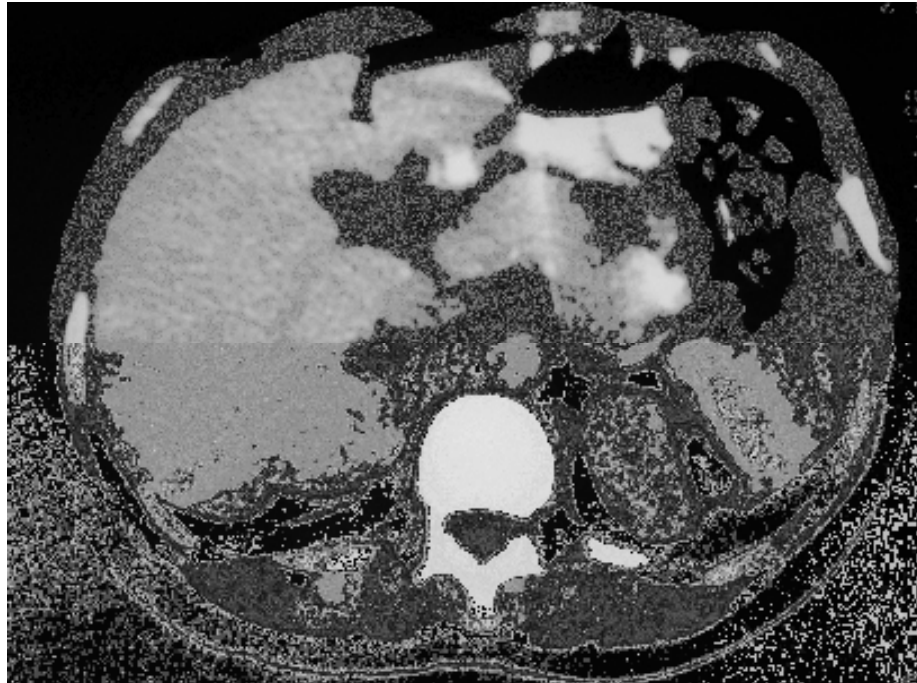
## APÊNDICE 5



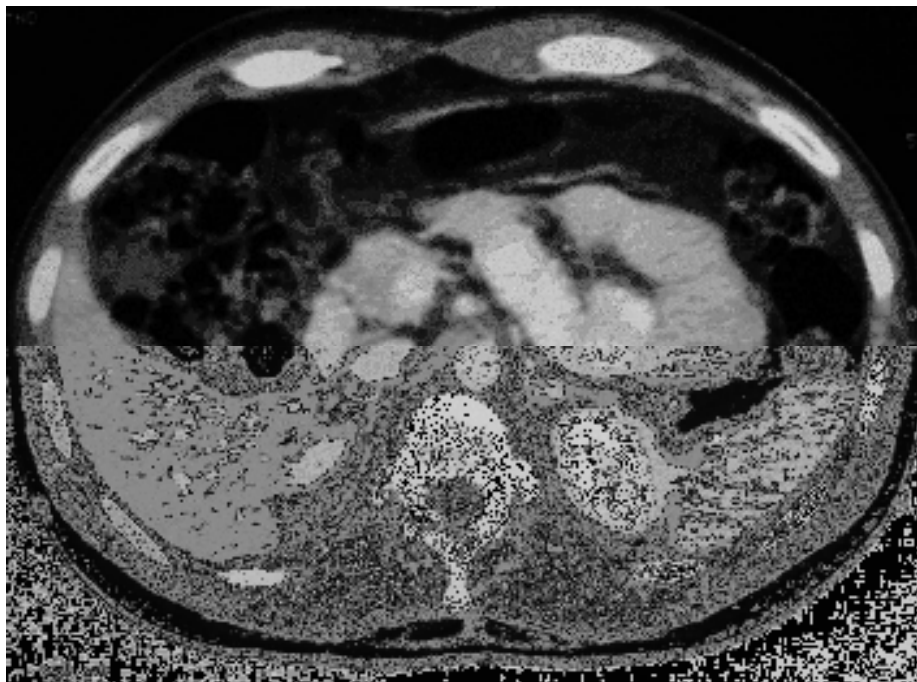
Exemplo de massa adrenal direita hipodensa com aspecto heterogêneo. Diagnóstico final: feocromocitoma.



Exemplo de volumosa massa adrenal esquerda com contornos irregulares e aspecto heterogêneo. Diagnóstico final: adenocarcinoma adrenal.



Exemplo de massa adrenal direita com contornos regulares e aspecto homogêneo, densidade  $<10$  UH. Diagnóstico final: adenoma adrenal.



Exemplo de aumento adrenal difuso, visualizado à esquerda neste corte tomográfico. Diagnóstico final: hiperplasia adrenal bilateral congênita.