

DIAGNÓSTICO E MANEJO DOS INCIDENTALOMAS ADRENAIS

INVESTIGATION AND TREATMENT OF ADRENAL INCIDENTALOMAS

Eleci Vaz e Mauro Antonio Czepielewski*

RESUMO

Neste artigo são discutidas as principais causas dos incidentalomas adrenais (IA), chamando a atenção para sua prevalência, principais etiologias e características clínicas, radiológicas e hormonais que orientam sua investigação e manejo. São apresentadas também as características das lesões mais prevalentes e as metodologias que permitem melhor acurácia para um diagnóstico preciso. Embasado em ampla revisão e na experiência dos autores, sugere-se um fluxograma de diagnóstico e manejo dos IA, na expectativa de qualificar a abordagem desta alteração em nosso meio, evitando tanto investigações dispendiosas quanto tratamentos cirúrgicos desnecessários ou até mesmo catastróficos.

Unitermos: Incidentalomas adrenais, tumores adrenais, feocromocitoma, hiperaldosteronismo, síndrome de Cushing, metástases adrenais.

ABSTRACT

In this article we discuss the most important causes of the adrenal incidentalomas (IA) emphasizing the prevalence, etiologies and clinical, radiology and hormonal patterns which support the management of these lesions. We present the characteristics of the most common lesions and the diagnostic strategies with better accuracy. Based in the literature and the our experience we propose a standard diagnostic and treatment approach for the IA, avoiding expensive investigations and unnecessary or catastrophic surgical treatment.

Uniterms: Adrenal incidentaloma, adrenal tumors, feocromocitoma, hyperaldosteronism, Cushing's syndrome, adrenal metastasis

* *Serviços de Radiologia e Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.*

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, UFRGS

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Mauro Czepielewski, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos

2350 Prédio 14, CEP 90003-035, Porto Alegre, RS, Brasil. e-mail: maurocze@terra.com.br.

INTRODUÇÃO

Incidentalomas adrenais (IA) são todas as lesões clinicamente silenciosas, descobertas durante a investigação ou tratamento de qualquer condição não relacionada à suspeita de doença adrenal (1; 2). Alguns autores sugerem que o termo deve excluir pacientes submetidos a exame de imagem como parte do estadiamento de neoplasias (3; 4; 5), e outros que o mesmo deve incluir somente lesões maiores de 1,0 cm de diâmetro. (6; 7).

Em decorrência da alta prevalência e potenciais dificuldades no diagnóstico e manejo, representando altos

custos e gerando grande ansiedade nos pacientes e familiares envolvidos, os IA atualmente constituem-se em problema de saúde pública, especialmente nos países desenvolvidos (2; 8; 9; 10; 11; 12). Em nosso meio, ainda são escassas as informações prospectivas relacionadas ao tema, estimando-se prevalência similar ou até superior a de outros países, motivo pelo qual o conhecimento acerca do seu diagnóstico e manejo é fundamental para a prática médica de rotina, evitando tanto investigações desnecessárias quanto procedimentos catastróficos que podem por em risco a vida dos pacientes.

Neste trabalho revisamos os principais aspectos clínicos, epidemiológicos, radiológicos e laboratoriais que

embasam o diagnóstico e o manejo dos IA, sugerindo a melhor rotina de abordagem para estes casos.

Aspectos Clínicos e Epidemiológicos

A prevalência de lesão adrenal incidental ainda não está bem estabelecida, variando de acordo com a origem dos dados (série de necropsia/série clínica), motivos da investigação (estadiamento de neoplasia, ausência de queixas endócrinas, exame geral) e a faixa etária da população em estudo. Além disso, os dados epidemiológicos disponíveis são provenientes, em sua maioria, de séries de casos e estudos retrospectivos. Em necropsias, a prevalência de IA situa-se entre 1% e 9%. Em estudos de ultrassonografia (US) abdominal, a prevalência é de 0,1% na avaliação geral da população, de 0,42% entre pacientes com queixas não endócrinas e de 4,3% entre os com diagnóstico prévio de neoplasia. Já em séries de tomografia computadorizada (TC), a prevalência varia de 1% a 5% (5). Em nosso meio, estudo prospectivo recente, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, revelou uma prevalência de 2,5% em pacientes submetidos a TC de tórax e abdômen (13).

Contrastando com o achado comum de lesões adrenais incidentais, as síndromes clínicas clássicas associadas a hiperfunção adrenal são relativamente raras, situando-se entre 13×10^4 a 12×10^6 habitantes (14). O mesmo ocorre com os quadros de insuficiência adrenal. Além disso, um significativo número de IA corresponde a lesões benignas de pouca ou nenhuma repercussão para os pacientes. Portanto, estabelecer o diagnóstico diferencial do IA, significa em geral, excluir doenças raras em uma situação de ocorrência frequente, o que potencialmente exige métodos diagnósticos com grande acurácia e alto potencial de resultados falsos positivos, que podem conduzir a tratamentos desnecessários.

Os IA representam um desafio na prática médica, uma vez que tanto podem corresponder a neoplasias malignas (carcinoma adrenocortical ou lesões metastáticas) ou a lesões hormonalmente ativas, como a lesões benignas de pouco significado (cistos, adenomas, etc). O carcinoma adrenocortical, apresenta alta taxa de mortalidade, mas baixa prevalência, estimada em 2 casos por 1.000.000 (15). As adrenais são sítios comuns de metástases, o que é importante no estadiamento e tratamento de neoplasias extra-adrenais. Feocromocitomas, aldosteronomas e síndrome de Cushing, estão associados a alta morbidade, em virtude de sua produção hormonal (5). Em nosso meio deve ser ressaltada ainda a possibilidade diagnóstica de lesões inflamatórias infecciosas, também de grande repercussão clínica.

Assim, quando detectados, tumores adrenais incidentais devem ser caracterizados como hormonalmente ativos ou não e deve ser estabelecida sua natureza benigna ou maligna (2; 4; 16; 17).

Ainda que a avaliação do IA seja basicamente hormonal e morfológica, a história clínica e o exame físico são freqüentemente úteis no diagnóstico de várias síndromes hereditárias que podem estar associadas. Feocromocitomas ocorrem na neoplasia endócrina múltipla tipo 2, na doença de von Hippel-Lindau e na neurofibromatose tipo 1 (2; 18; 19; 20; 21) e o carcinoma adreno-cortical pode estar associado com a síndrome de Li-Fraumeni (21).

O diagnóstico de lesão adrenal incidental é incomum abaixo dos trinta anos de idade e aumenta progressivamente em adultos e idosos (12; 22). Quanto ao sexo, não há diferença na prevalência nas séries de necropsia ou nos exames gerais de saúde. Porém, em alguns estudos radiológicos, a maioria dos pacientes pertence ao sexo feminino, o que provavelmente corresponde a um viés de seleção, refletindo o maior número de mulheres que se submetem a exames de imagem (2; 8; 9).

Russi et al. (1945) (23) e Arnaldi et al. (2000) (2) encontraram maior prevalência de IA nos pacientes com hipertensão arterial (HA), diabetes melito (DM) e obesidade. Relatos da literatura têm sugerido que cerca de 20% dos pacientes com IA têm algum tipo de disfunção hormonal e podem representar uma população de maior risco para doenças metabólicas ou cardiovasculares (24). Sendo assim, é importante determinar que grupo de pacientes com doença subclínica se beneficiaria do tratamento (5; 9; 25; 26).

A hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase deve sempre ser afastada nos casos de IA sem outras hiperfunções, a fim de evitar cirurgias desnecessárias, uma vez que o aumento de volume e até mesmo supostos "tumores adrenais" são comuns em pacientes com esta hiperplasia e não há vantagem na sua remoção (56).

Avaliação por Imagem da Adrenais

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) produzem imagens adequadas para a avaliação da anatomia e patologia adrenal, não sendo úteis para a diferenciação de lesões funcionantes ou não funcionantes. Portanto, para o diagnóstico preciso de qualquer lesão adrenal é necessária correlação dos achados anatômicos com os dados laboratoriais e hormonais (27; 28).

A TC é, o principal método de imagem para avaliação das adrenais. O tamanho e a densidade da lesão adrenal à TC parecem ser os critérios mais aplicáveis no diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas (28; 29; 30; 31).

A maioria das lesões com menos de 3,0 cm é benigna, ao passo que as com mais de 5,0 cm são provavelmente malignas. Lesões com diâmetro entre 3,0 e 5,0 cm estão sujeitas a discussão (5). Para alguns autores, há maior probabilidade de doença maligna quando o tamanho ultrapassa 6,0 cm (32; 33). A medida da lesão, além de indicar terapêutica cirúrgica, influencia a escolha do procedimento, laparotomia ou laparoscopia (32; 34).

O córtex adrenal e alguns tumores adrenocorticais benignos contêm gordura intracitoplasmática, o que não ocorre com as lesões malignas. Lesões com densidades baixas, isto é, inferiores a 10 unidades Hounsfield (UH), têm alta especificidade para lesão benigna, porém baixa sensibilidade (5).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Síndrome Clínicas de Excesso Hormonal

Lesões Produtoras de Cortisol

Alta prevalência de intolerância à glicose, resistência à insulina e HAS em portadores de tumores adrenocorticais aparentemente não funcionantes foi registrada por Rossi et al. (2000) (35) e Midorikawa et al. (2001) (36). Estes pacientes podem desenvolver insuficiência adrenal após adrenalectomia, devido ao risco de supressão da glândula normal contralateral. Portanto, todos os casos de IA deveriam ser avaliados laboratorialmente para investigar a presença de hipercortisolismo (37; 38). O teste de supressão com dexametasona é extremamente útil para este fim (9; 39; 40). Há controvérsias quanto à dose de dexametasona a ser empregada, se 1,0 mg ou 3,0 mg, bem como quanto ao ponto de corte a ser adotado na dosagem de cortisol, se 3 ou 5 mg/dl. Pela larga experiência clínica acumulada em nosso meio, recomendamos o teste com administração de 1 mg de dexametasona às 23 horas e coleta do cortisol sérico às 8 horas do dia seguinte (teste do 1 mg "overnight"), considerando como normal a queda do cortisol para valores menores do que 3 mg/dl. Outras dosagens hormonais que podem ser de grande utilidade para o diagnóstico diferencial do hipercortisolismo são o sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) e o ACTH, em condições basais ou após estímulo com análogo de hormônio antidiurético (DDAVP). Caracteristicamente no paciente portador de produção excessiva de cortisol dependente de patologia adrenal, não haverá supressão com dexametasona, os valores de SDHEA estarão reduzidos ou até mesmo indetectáveis e os níveis de ACTH se apresentarão indetectáveis e não responsivos ao estímulo com DDAVP. Além desta abordagem hormonal, diversos autores sugerem outros testes diagnósticos cuja complexidade limita sua aplicação em nosso meio. (8; 17; 26; 41).

Pacientes com IA podem apresentar redução da massa óssea em decorrência do hipercortisolismo subclínico, motivo pelo qual na presença de hipercortisolismo deve ser realizada a densitometria óssea (11).

Quanto ao diagnóstico diferencial dos IA, cabe lembrar que aproximadamente 70% dos pacientes com síndrome de Cushing têm hiperplasia adrenal bilateral, usualmente causada por um adenoma hipofisário (Doença

de Cushing). Segundo Kenney & Lee (1998) (28), cerca de 15% dos casos de síndrome de Cushing são ACTH independentes, usualmente por adenoma ou carcinoma adrenal e raramente por hiperplasia nodular primária. Outros autores julgam que o adenoma cortical unilateral é responsável, isoladamente, por 20% dos casos desta síndrome (42).

A TC das adrenais é realizada para distinguir síndrome de Cushing ACTH dependente (hiperplasia) e independente (lesão focal adrenal), bem como para determinar a localização da lesão nesta última situação. Nos pacientes em que a síndrome é ACTH dependente, as glândulas adrenais sofrem alterações hiperplásicas, de padrão regular ou nodular. Pode haver uma variedade micronodular, com aspecto tomográfico normal, e outra macronodular, com nódulos de diferentes tamanhos, capazes de ser confundidos com adenomas. Na hiperplasia adrenocortical, à semelhança do que ocorre com os adenomas, as lesões são hipodensas, homogêneas e de contornos bem definidos (34). Considerando-se que as manifestações clínicas da síndrome de Cushing são bastante variadas e muitas vezes não associadas diretamente com alterações adrenais, não é desprezível em nosso meio o número de pacientes portadores da síndrome cuja suspeita inicial ocorre, infelizmente, a partir de uma lesão incidental. Nestes casos é particularmente útil o conhecimento detalhado do diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing.

Tabela 1. Diagnóstico Diferencial dos Incidentalomas Adrenais

1. Tumores Adrenocorticais
Adenoma
Carcinoma
Hiperplasia Nodular
2. Tumores Medulares
Feocromocitoma
Ganglioneuroma
Neuroblastoma
3. Tumores Metastáticos
4. Outros: Mielolipoma, Hamartoma
5. Lesões Inflamatórias e Infeciosas
Amiloidose
Sarcoidose
Blastomicose
Tuberculose
Histoplasmose
Citomegalovirose
Abscessos
6. Cistos e Pseudo-cistos
Endoteliais
Adenomas degenerados
Parasitários
Retenção
7. Hemorragia
8. Pseudo-massas adrenais: pâncreas, rins, lesões vasculares

Lesões Produtoras de Aldosterona

O excesso de aldosterona está associado com adenoma adrenal em 70% a 80% dos casos, e em 20% a 30% a etiologia é hiperplasia adrenal cortical bilateral (hiperaldosteronismo idiopático). O diagnóstico diferencial entre as duas maiores causas de aldosteronismo é essencial na decisão terapêutica. A TC das adrenais é menos acurada na avaliação de aldosteronismo primário do que na síndrome de Cushing e do feocromocitoma, devido ao menor tamanho dos aldosteronomas. Além disso, o aldosteronoma pode estar associado a nódulos não secretores na glândula contralateral ou ipsilateral, causando um falso diagnóstico de hiperplasia adrenal, e na hiperplasia bilateral pode ocorrer o predomínio de um macronódulo que poderá ser inadvertidamente considerado um aldosteronoma unilateral (42).

Segundo Arnaldi et al. (2000) (2), a prevalência de adenomas produtores de aldosterona em pacientes com IA é provavelmente mais alta do que a derivada de séries clínicas (0% a 7%). Esses autores também salientam que a prevalência de HAS em portadores de incidentaloma é maior do que na população geral. Do ponto de vista diagnóstico, o aldosteronoma deve ser sempre excluído na presença do IA, especialmente nos pacientes hipertensos. Com este objetivo recomenda-se a dosagem plasmática de potássio e, se esta estiver reduzida ou forem observados valores limítrofes, deve ser realizada a dosagem de aldosterona e da atividade de renina plasmática. Na presença de atividade de renina reduzida e níveis normais ou elevados de aldosterona, obtém-se a relação aldosterona/renina cujos valores maiores que 25 a 35 são sugestivos de aldosteronismo (43).

Adenoma adrenocortical produtor de aldosterona é uma lesão de baixa atenuação à TC, com densidade variando entre -10 e +10 UH e de pequeno tamanho, não ultrapassando em geral 1,8 cm. Na hiperplasia adrenocortical com aldosteronismo primário, os nódulos hiperplásicos apresentam proporções muito reduzidas. Quando há múltiplos pequenos nódulos adrenais, o diagnóstico de hiperplasia adrenal é mais provável do que o de aldosteronomas hiperfuncionantes bilaterais (19).

Lesões Produtoras de Catecolaminas e Metanefrinas

Feocromocitomas são encontrados em menos de 1% da população com HAS, em 0,3% das necropsias (19; 44) e em cerca de 1,5% a 13% dos pacientes com IA (9; 45). Considerando-se que sua mortalidade é superior a 80%, a avaliação hormonal é recomendada para excluir a presença desta condição potencialmente letal em todos os pacientes com IA (46). Em nosso meio a avaliação diagnóstica pode ser realizada através da medida de catecolaminas e/ou metanefrinas urinárias (38; 5). Recentemente alguns

investigadores têm demonstrado que a dosagem de metanefrinas séricas apresenta melhor acurácia diagnóstica, entre todos os métodos laboratoriais disponíveis (17; 47; 48; 49). Esta metodologia infelizmente não está ainda disponível no Brasil. Quando se objetiva excluir com segurança a presença de feocromocitoma entre os IA, é importante salientar que a medida do ácido vanil-mandélico (VMA) em urina de 24 horas não é útil, uma vez que seus valores podem ser normais em um número considerável de pacientes com feocromocitoma (até 30%) (5).

Os feocromocitomas geralmente medem cerca de 2 a 5 cm de diâmetro em seu maior eixo no momento do diagnóstico. Em 10% dos casos são bilaterais. Apresentam impregnação significativa e heterogênea após a injeção do meio de contraste na TC e freqüentemente necrose central, que pode ser melhor visualizada na RM (50). Calcificações são incomuns e, quando presentes, podem apresentar-se com padrão em casca de ovo. O meio de contraste iodado deve ser utilizado com cautela, pois está associado a crises hipertensivas em pacientes sem bloqueio α -adrenérgico (22). Na RM, quando pequenos, os feocromocitomas são homogêneos e isointensos ao músculo, hipointensos em relação ao fígado e hiperintensos à gordura em T2. Lesões maiores geralmente exibem necrose central, hiperintensa em T1 e T2 (16).

Lesões Sem Hipersecreção Hormonal Típica

Carcinoma Adreno-Cortical

A prevalência de carcinoma cortical adrenal primário está claramente relacionada ao tamanho da lesão adrenal, correspondendo a cerca de 2% das lesões com diâmetro de até 4,0 cm, a 6% das com diâmetro entre 4,1 e 6,0 cm e a 25% das com diâmetro superior a 6,0 cm (5). Os carcinomas adrenais são lesões de crescimento muito acelerado, geralmente apresentando dimensões superiores a 6,0 cm no momento do diagnóstico. Podem invadir estruturas adjacentes, como as veias renais e veia cava inferior, e metastatizar para linfonodos, pulmões, ossos, fígado, rins, (38). São bilaterais em 10% dos casos e hiperfuncionantes em 50%. Entre os tumores funcionantes, é comum uma síndrome clínica caracterizada por produção hormonal excessiva de cortisol, andrógenos e mineralocórticoides provocando síndrome de Cushing, virilização, hipertensão e hipocalemia. Na TC e na RM os contornos da lesão são irregulares e a impregnação ao meio de contraste é heterogênea, observando-se áreas centrais de baixa atenuação (necrose) e calcificações em 30% dos casos (26). O diagnóstico destes casos em geral não traz qualquer dificuldade pela exuberância do quadro clínico e laboratorial, sendo úteis para este objetivo as dosagens de cortisol pós 1 mg de dexametasona, cortisolúria de 24 horas, andrógenos, aldosterona e atividade de renina plasmática. Por outro lado, as lesões não funcionantes somente são

diagnosticadas quando provocam sintomas associados à invasão de estruturas adjacentes ou são descobertas incidentalmente. Assim sendo, devemos estar atentos a este diagnóstico em todos os pacientes com IA, especialmente naqueles com grandes dimensões (maiores que 6 cm).

Adenoma

Na maioria dos casos, as lesões adrenais silenciais unilaterais são benignas, sendo o adenoma não funcionante o tumor mais comum (9; 51). Segundo Kawashima et al. (1998) (52) e Rossi et al. (2000) (35), o adenoma adrenal, à TC, é um tumor pequeno, com diâmetro inferior a 3,5 cm, de contornos bem definidos, homogêneo, de forma redonda ou oval, hipodenso, com pequena impregnação ao meio de contraste endovenoso; calcificação, hemorragia e necrose são achados tomográficos incomuns. A densidade é baixa, variando entre 0 e 20 UH. À TC, adenomas não funcionantes são indistinguíveis dos adenomas funcionantes, exceto por não estar a glândula contralateral reduzida de tamanho (19). Os adenomas podem ser múltiplos, uni ou bilaterais e geralmente não aumentam de tamanho após um ano do diagnóstico (50; 53). À RM, possuem intensidade de sinal semelhante à das glândulas adrenais normais.

Metástase

Por serem grandemente vascularizadas, as glândulas adrenais são sítios comuns de metástases, especialmente de neoplasia de pulmão, mama, cólon, rim, melanoma e linfoma. Segundo Cook & Loriaux (1996) (45), a segunda causa mais comum de IA são as metástases adrenais, mesmo nos casos sem história de neoplasia conhecida. Nos pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna, uma lesão adrenal incidental corresponde a metástase em cerca de 27% a 36% dos casos (22; 33). O tamanho das metástases adrenais é variado, os contornos são irregulares, podendo haver necrose central e áreas de hemorragia. Calcificações são raras. Podem ser uni ou bilaterais, heterogêneas e com importante impregnação ao meio de contraste intravenoso na TC e RM. À RM, apresentam-se com intensidade de sinal similar ou inferior ao do fígado em T1 e são usualmente hiperintensas ao mesmo, em T2 (28). Para o diagnóstico definitivo de lesão suspeita, na qual foi excluída a presença de excesso hormonal, especialmente o feocromocitoma, pode estar indicada a punção aspirativa por agulha fina guiada por TC. Este método apresenta morbimortalidade não desprezível e resultados citológicos muitas vezes escassos, motivo pelo qual sua indicação deve ser analisada com cuidado em cada caso.

Doenças Granulomatosas

Nos estágios iniciais, a tuberculose e a histoplasmose, apresentam-se com aumento bilateral assimétrico das adrenais, mantendo-se a forma das mesmas (52).

Na tuberculose, há uma área necrótica central, com hipodensidade à TC e hipotenuação à RM e uma impregnação periférica ao meio de contraste intravenoso. Após alguns anos, a glândula torna-se calcificada e atrófica. Quando a insuficiência adrenal se instala, não mais se observa tecido glandular normal à TC (28).

Abscesso

Abscesso adrenal é raro, ocorrendo geralmente em neonatos com hemorragia adrenal preexistente. Nos pacientes sintomáticos, a ausência de redução no tamanho do hematoma em exames ultra-sonográficos seriados pode sugerir o diagnóstico. À TC, identifica-se uma lesão adrenal cística, com paredes espessadas (52).

Linfoma

O envolvimento secundário das adrenais por linfoma maligno ocorre em 25% dos pacientes, porém, quando primário, é incomum (54). O tipo mais comum de linfoma comprometendo as adrenais é o linfoma não-Hodgkin. Geralmente há doença extra-adrenal associada. À TC, as lesões são homogêneas ou heterogêneas, com densidade de partes moles, variando entre 40 e 60 UH, de grandes proporções, com leve a moderada impregnação ao meio de contraste intravenoso. Calcificações e áreas de hemorragia podem ser encontradas (28).

Cisto

Os cistos adrenais são raros, geralmente unilaterais e mais freqüentes em mulheres (22). Cistos endoteliais, de origem linfática ou angiomatosa, são os mais comuns (cerca de 45%), os epiteliais e parasitários são pouco comuns (26). Freqüentemente apresentam paredes espessas, não podendo ser afastada a possibilidade de neoplasia maligna. A parede do cisto pode conter calcificação (33). À TC, apresentam-se como lesões de baixa densidade. À RM, o aspecto pode variar de um cisto simples, com sinal homogêneo, hipointenso em T1 e hiperintenso em T2, a cistos de aspecto mais complexo, com componente de tecidos moles, nodularidade, septação e hemorragia.

Ganglioneuroma

Ganglioneuromas são tumores medulares sem hipersecreção hormonal. Quando localizados no abdome ocorrem nas glândulas adrenais em 41% dos casos. A TC mostra lesões bem definidas, homogêneas e hipodensas em relação ao músculo nas fases sem e com contraste. Após injeção intravenosa do meio de contraste, um certo grau de heterogeneidade pode surgir (52). Alcançam em geral grandes volumes sem sintomatologia associada.

Mielolipoma

Mielolipoma é uma neoplasia benigna rara do córtex adrenal, composta de células adiposas maduras e tecido hematopoiético em proporções variadas, à semelhança da

medula óssea normal (55). Ainda que a maioria seja hormonalmente inativa, casos isolados de hipersecreção têm sido descritos (26). Geralmente são assintomáticos; a demonstração de gordura em uma lesão adrenal à TC é praticamente diagnóstica e os valores de atenuação variam entre -30 e -100 UH (19).

Hemorragia

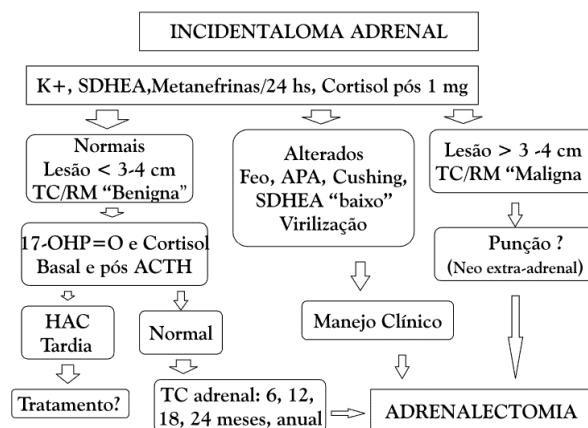
Hemorragia adrenal pode ser espontânea, traumática, por estresse (cirurgia, hipotensão severa, sepse) ou relacionada à anticoagulação. No neonato, usualmente ocorre devido a asfixia, trauma de parto, septicemia ou coagulopatia (52; 33). Em virtude da regressão do tamanho da adrenal após o período neonatal, é incomum o surgimento de insuficiência, porém calcificações são observadas como seqüela no adulto. A TC demonstra lesão bilateral em cerca de 10% dos casos, inicialmente hiperdensa, mas que progressivamente torna-se hipodensa. À RM, podem ser identificadas as diferentes fases de degradação da hemoglobina (33).

Lesões Associadas a Insuficiência Adrenal

A insuficiência adrenal pode ter várias etiologias, incluindo-se hemorragia, doença inflamatória ou infecciosa e doença de Addison primária auto-imune. Ainda que metástases adrenais sejam comuns, raramente causam insuficiência adrenal. Outra causa rara é hemocromatose. A forma aguda da doença de Addison é pouco comum. A TC é importante na forma subaguda, demonstrando glândulas aumentadas, com hipodensidade central e halo de impregnação (52).

Hiperplasia Adrenal Congênita

A ocorrência do defeito da 21 hidroxilase está associado a sérias alterações na secreção do cortisol e aldosterona, provocando classicamente insuficiência adrenal e, no sexo feminino, genitália ambígua em recém-nascidos. Formas leves da doença, associadas a defeitos parciais podem provocar sintomas frustrados ou serem assintomáticos, especialmente em adultos do sexo masculino. Em decorrência do constante estímulo do ACTH, este distúrbio se associa, em praticamente 100 % dos pacientes não tratados, a hiperplasia adrenal bilateral. Estes casos podem ser descobertos a partir da realização de exame de imagem abdominais, constituindo-se em importante causa de IA bilateral ou até mesmo unilateral. Seu diagnóstico preciso pode ser estabelecido através da dosagem de 17-hidroxiprogesterona basal e após estímulo com ACTH, que devem fazer parte da avaliação rotineira dos IA, conforme apresentado na Figura 1 (56).



Abreviaturas:
 K+ = medida do potássio sérico
 SDHEA = sulfato de dehidroepiandrosterona
 Cortisol pós 1 mg = dosagem de cortisol após a administração de 1 mg dexametasona
 17-OHP=O = 17-hidroxiprogesterona
 TC= tomografia computadorizada
 RM = ressonância magnética
 Feo = feocromocitoma
 APA = adenoma produtor de aldosterona
 Cushing = síndrome de Cushing (hipercortisolismo endógeno)
 HAC = hiperplasia adrenal congênita
 Neo = neoplasia maligna

Figura 1: Fluxograma Diagnóstico dos Incidentalomas Adrenais

AValiação LABORATORIAL

Até 1990, havia poucos estudos enfatizando a necessidade de avaliação hormonal em pacientes com IA, mas, atualmente, sabe-se que pelo menos a avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é imprescindível.

A determinação plasmática de eletrólitos, lipídios, glicose, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) basal, cortisol, andrógenos, estrógenos, 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) basal e após ACTH, sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA), o teste de supressão com dexametasona (1 ou 2 mg) e a dosagem de metanefrinas ou catecolaminas urinárias poderiam ser realizados em todos os pacientes com IA, a fim de determinar a autonomia funcional e o comportamento biológico da lesão (57; 58; 35). 2 sugerem que, em hipertensos, a razão aldosterona/atividade da renina plasmática em ortostatismo deve ser avaliada. Tumores adrenais feminilizantes ou virilizantes são incomuns, porém frequentemente malignos. Segundo Brunt & Moley (2001) (38), SDHEA deveria ser dosado em todos os pacientes com incidentaloma, como um marcador de excesso de andrógenos, ao invés da medida de testosterona e estradiol. Para Cook & Loriaux (1996) (45), no entanto, virilização em mulheres e crianças deveria incluir a dosagem de testosterona sérica.

Considerando a expectativa de prevalência das lesões funcionantes e as diversas metodologias laboratoriais disponíveis, a investigação do IA deve incluir, pelo menos, a medida do potássio sérico, do SDHEA, do cortisol pós 1 mg de dexametasona e das metanefrinas ou catecolaminas

urinárias de 24 horas. Se disponível, a medida das metanefrinas séricas, substitui com vantagem as dosagens urinárias. Em pacientes hipertensos e com níveis de potássio limítrofes, é útil a relação aldosterona/renina, que identifica simplificada os estados de hiperaldosteronismo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os procedimentos diagnósticos disponíveis, mesmo quando combinados, muitas vezes não são capazes de definir se uma lesão adrenal é maligna ou benigna. Dados morfológicos e laboratoriais têm sido propostos como possíveis marcadores de malignidade, mas o diagnóstico permanece incerto até a realização do exame histológico (59). A aspiração por agulha fina de um incidentaloma adrenal pode ser guiada por US ou TC, devendo sempre ser afastado o diagnóstico de feocromocitoma antes de sua realização (28). Alguns autores reservam a aspiração por agulha fina para pacientes com história de neoplasia, onde o diagnóstico diferencial entre adenoma e metástase precisa ser estabelecido. (20;60).

É importante enfatizar que um diagnóstico citológico benigno por agulha fina não exclui totalmente neoplasia maligna, uma vez que a taxa de resultados falso-negativos é alta. Através da citologia, não se pode distinguir uma alteração adrenal benigna de um carcinoma adrenal, mas é possível diferenciar tumor primário de tumor metastático (58).

Pseudomassas adrenais (lesões no estômago, pâncreas, rim, fígado, linfonodos e vasos sangüíneos) e artefatos técnicos devem também ser considerados no diagnóstico diferencial de lesões adrenais incidentais (59).

TRATAMENTO E SEGUIMENTO

Ao se demonstrar a presença de IA devemos inicialmente verificar se o mesmo está associado ou não a sintomatologia decorrente de alterações funcionais adrenais. Na presença destes sinais e sintomas, a investigação deverá ser dirigida para a síndrome clínica suspeita, especialmente feocromocitoma, aldosteronismo, Cushing e insuficiência adrenal. Na ausência de sinais e sintomas suspeitos, recomenda-se que todos os pacientes realizem as seguintes dosagens laboratoriais: potássio, cortisol pós 1 mg de dexametasona, SDHEA e metanefrinas ou catecolaminas urinárias. Conforme os resultados observados sugerimos a abordagem que está apresentada na Figura 1.

Em pacientes com IA não funcionante, o tratamento está baseado na investigação do tumor adrenal primário, se benigno ou maligno. Variáveis a serem consideradas são o tamanho, as características de imagem e a taxa de crescimento do tumor.

Tradicionalmente, o tamanho da lesão tem sido considerado o fator decisivo na determinação do potencial maligno do tumor. A recomendação geral é o tratamento cirúrgico para as lesões com mais de 6,0 cm (5;17). Lesões com menos de 4,0 cm no maior diâmetro geralmente não são ressecadas (5). Nas lesões com diâmetro entre 4,0 e 6,0 cm, o aspecto radiológico é fundamental, persistindo controvérsias na literatura quanto à melhor terapêutica (5). O critério para tratamento cirúrgico varia de 3,0 a 5,0 cm em outras séries (38;61; 62; 63; 64).

Nos pacientes em que se descobre uma neoplasia durante a investigação de lesão adrenal incidental, o tratamento dependerá do estadiamento da neoplasia primária. (5).

Nos casos de lesão adrenal unilateral, com sinais ou sintomas sugestivos de produção hormonal excessiva, deve ser considerada a adrenalectomia, exceto nos casos de tratamento clínico com resultado satisfatório ou na presença de contra-indicações à cirurgia (5; 27; 45). Diante da suspeita de carcinoma adreno-cortical, a cirurgia a ser realizada deve ser a laparotomia, que permite uma abordagem ampla, com ressecção eventual de estruturas adjacentes invadidas e sem ruptura da lesão que pode disseminar o tumor. A cirurgia videolaparoscópica deve ser indicada para os pacientes com lesões pequenas com características radiológicas e hormonais sugestivas de adenoma.

A grande maioria dos IA permanece estável durante acompanhamento, porém somente seu seguimento poderá estabelecer se ocorrerá aumento de tamanho da lesão ou produção hormonal excessiva (5). A maioria dos estudos indica que a taxa de transformação de tumores não funcionantes com tamanho inferior a 3,0 cm em funcionantes é pequena. Segundo Ferreira et al. (1997) (3), Pender et al. (1998) (33), Mantero & Arnaldi (1999) (65) e Higgins & Fitzgerald (2001) (17), as lesões devem ser seguidas com TC ou RM em três, seis e doze meses, por dois anos consecutivos após o diagnóstico. Uma avaliação hormonal deveria ser repetida em um ano após o diagnóstico. Quando as lesões não aumentam de tamanho, não há dados que suportem a repetição da investigação a partir deste período. (5;66).

A produção excessiva de cortisol é o distúrbio hormonal mais provável de ser observado no seguimento do IA sendo o aumento de catecolaminas ou aldosterona pouco provável (5)

CONCLUSÕES

Conforme pode ser observado, o número de publicações referentes a lesões adrenais incidentais aumentou nas últimas décadas. Porém ainda não se dispõe de estudos que definam padrões adequados de seguimento

e tratamento dessas lesões, constituindo-se tal ausência em um problema de saúde pública (67).

O manejo das lesões adrenais incidentais deve considerar a morbidade e a mortalidade decorrentes de doença maligna ou de hipersecreção hormonal, a relação custo-benefício de diagnóstico e tratamento precoces e o risco de investigar e tratar demasiadamente esta chamada “doença da moderna tecnologia”, em virtude da ansiedade do médico e do paciente (38).

A recomendação para o seguimento de incidentaloma adrenal baseia-se na necessidade de diagnosticar alterações no tamanho da lesão e desenvolvimento de produção hormonal. Até o momento, não há uma única rotina de acompanhamento dos pacientes com incidentaloma a longo prazo, sugerindo-se a realização periódica de TC. Em casos especiais nos quais se associam novos sinais e sintomas podem ser repetidos exames laboratoriais como potássio, SDHEA e cortisol pós 1 mg de dexametasona, na expectativa de diagnosticarmos um adenoma com hipersecreção hormonal que não estava evidente na apresentação inicial.

Considerando as diversas informações apresentadas nesta revisão e, principalmente, a relação custo-benefício na abordagem dos IA, sugerimos o fluxograma que está apresentado na Figura 1. A sua implementação na prática clínica em muito contribuirá para um diagnóstico seguro dos IA, permitindo que se institua o tratamento mais adequado para cada caso, evitando assim tanto dispendiosas investigações quanto abordagens cirúrgicas desnecessárias e/ou catastróficas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goncalvesová E, Hnilica P, Motovska Z, Goncalves F, Kovac A. Adrenal incidentalomas - analysis of 23 cases discovered by ultrasound. *Neoplasma* 1997;44:137-41.
- Arnaldi G, Masini AM, Giacchetti G, Taccaliti A, Faloia E, Mantero F. Adrenal incidentaloma. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:1177-89.
- Ferreira JG, Kater CE, Faical S, Silva RC, Ajzen S, Borri ML, et al. Clinical, biochemical and pathological findings in a series of adrenal incidentalomas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1997;41:125-30.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses : prevalence, significance, and management. *Am J Surg* 1985;149:783-8.
- NIH. National Institutes of Health Consensus Development Program. Management of Clinically Inapparent Adrenal Mass. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 56. Agency for Healthcare Research and Quality Publication No. 02-E013. 2002. Available from: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/adrensum.htm> Access in: 2002 Feb 13.
- Kudva YC, Young WF, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Adrenal incidentaloma: an important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. *Endocrinologist* 1999;9:77-80.
- Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:159-85.
- Kasperlik-Zeluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Szrednicka J, Migdalska B, Jeske W, Akowska A, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol* 1997;46:29-37.
- Mantero F, Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Ancona, Italy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:107-25.
- Kouriefs C, Mokbel K, Choy C. Is MRI more accurate than CT in estimating the real size of adrenal tumours? *Eur J Surg Oncol* 2001;27:487-90.
- Osella G, Reimondo G, Peretti P, Ali A, Paccotti P, Angeli A, et al. The patients with incidentally discovered adrenal adenoma (incidentaloma) are not at increased risk of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:604-7.
- Sworzczak K, Babniska A, Stanek A, Lewczuk A, Siekierska-Hellmann M, Blaut K, et al. Clinical and histopathological evaluation of the adrenal incidentaloma. *Neoplasma* 2001;48:221-6.
- Vaz E, Estudo da Prevalência de Lesões Adrenais Incidentais em Pacientes Submetidos a Tomografia Computadorizada de Tórax e Abdômen no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, 2002. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, UFRGS, 2002.
- Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:233-53.
- Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenal cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:15-25.
- Moley JF. Adrenal incidentalomas: invited commentary. *World J Surg* 2000;24:582.
- Higgins JC, Fitzgerald JM. Evaluation of incidental renal and adrenal masses. *Am Fam Physician* 2001;63:288-94.
- Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981;56:354-60.
- Francis IR, Gross MD, Shapiro B, Korobkin M, Quint LE. Integrated imaging of adrenal disease. *Radiology* 1992;184:1-13.

20. Lee JE, Evans DB, Hickey RC, Sherman SI, Gagel RF, Abbruzzese MC, et al. Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas. *Surgery* 1998;124:1115-22.
21. Gicquel C, Bertherat J, Le Bouc Y, Bertagna X. Pathogenesis of adrenocortical incidentalomas and genetic syndromes associated with adrenocortical neoplasms. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:1-13.
22. Peppercorn PD, Grossman AB, Reznick RH. Imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Clin Endocrinol* 1998;48:379-88.
23. Russi S, Blumenthal HT, Gray SH. Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes. *Arch Intern Med* 1945;76:284-91.
24. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzo V, Palmieri EA, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4872-8.
25. Wegener OH. The adrenal glands. In: Wegener OH, Fassel R, Welger D, editors. *Whole body computed tomography*. 2nd ed. Boston: Blackwell; 1993. p.402-12.
26. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol* 2000;163:398-407.
27. Bitter DA, Ross DS. Incidentally discovered adrenal masses. *Am J Surg* 1989;158:159-61.
28. Kenney PJ, Lee JK. The adrenals. In: Lee JK, Sagel SS, Stanley RJ, Heiken JP, editors. *Computed body tomography with MRI correlation*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. v.2, p. 1171-1208.
29. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, Eggin TK, Saini S, Mueller PR, et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology* 1991;179:415-8.
30. Gillams A, Roberts CM, Shaw P, Spiro SG, Goldstraw P. The value of CT scanning and percutaneous fine needle aspiration of adrenal masses in biopsy-proven lung cancer. *Clin Radiol* 1992;46:18-22.
31. Peña CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology* 2000;217:798-802.
32. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Anapliotou ML, Nakopoulou L, Makri GG, Papalambros EL. Incidentalomas of the adrenal gland: diagnostic and therapeutic implications. *Am Surg* 1997;63:356-60.
33. Pender SM, Boland GW, Lee MJ. The incidental nonhyperfunctioning adrenal mass: an imaging algorithm for characterization. *Clin Radiol* 1998;53:796-804.
34. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri C, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:55-62.
35. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1440-8.
36. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol* 2001;54:797-804.
37. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:43-56.
38. Brunt LM, Moley JF. Adrenal incidentaloma. *World J Surg* 2001;25:905-13.
39. Tjan-Heijnen VC, Hermus AR, Kemink SA, Mudde AH, Pieters GF, Smals AG, et al. Preclinical Cushing's syndrome in patients with an adrenal incidentaloma. *Neth J Med* 1998;52:111-5.
40. Valli N, Catargi B, Ronci N, Vergnot V, Leccia F, Ferriere JM, et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2001;144:401-8.
41. Mantero F, Masini AM, Opocher G, Giovanetti M, Arnaldi G. Adrenal Incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997;47:284-9.
42. Korobkin M, Francis IR. Adrenal Imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16:317-30.
43. Montori VM, Young Jr WF. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma rennin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31:619-32.
44. Kim NJT, Rodrigues MB, Romualdo AP, Rodrigues JC, Pimentel FFO, Galves RR et al. Imagenologia das adrenais. *Acta Radiol Paulista* 1998;3:1-11.
45. Cook DM, Loriaux DL. The incidental adrenal mass. *Am J Med* 1996;101:88-94.
46. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460-84.
47. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, Jacobs MC, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma [abstract]. *Ann Intern Med* 1995;123:150-1.
48. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-34.

49. Eisenhofer G, Walter M, Keiser HR, Lenders JW, Friberg P, Pacak K. Plasma metanephrines: a novel cost-effective test for pheochromocytoma. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33:1157-69.
50. Gross MD, Shapiro B. Clinical review 50: Clinically silent adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:885-8.
51. Masumori N, Adachi H, Noda Y, Tsukamoto T. Detection of adrenal and retroperitoneal masses in a general health examination system. *Urology* 1998;52:572-6.
52. Kawashima A, Sandler CM, Fishman EK, Charnsangavej C, Yasumori K, Honda H, et al. Spectrum of CT findings in nonmalignant disease of the adrenal gland. *Radiographics* 1998;18:393-412.
53. Linos DA. Management approaches to adrenal incidentalomas (adrenalomas). A view from Athens, Greece. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:141-57.
54. Kato H, Itami J, Shiina T, Uno T, Arimizu N, Fujimoto H, et al. MR imaging of primary adrenal lymphoma. *Clin Imaging* 1996;20:126-8.
55. Bordallo Cortina A, Romero Perez P, Andrada BE, Amat CM, Arino Maties J, Armananzas Villena E, et al. Adrenal myelolipoma. Report of a case and review of the literature. *Arch Esp Urol* 1996;49:184-7.
56. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:685-9.
57. Kobayashi S, Seki T, Nonomura K, Gotoh T, Togashi M, Koyanagi T. Clinical experience of incidentally discovered adrenal tumor with particular reference to cortical function. *J Urol* 1993;150:8-12.
58. Kaplan NM. The adrenal incidentaloma. Available from: <http://www.uptodate.com> Access in: 2003 May 10.
59. Welch TJ, Sheedy II PF, Hattery RR. As glândulas adrenais. In: Haaga JR, Lanzieri CE, Sartoris DJ, Zerhouni EA, editores. *Tomografia computadorizada do corpo humano*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. v. 2, p. 1026-47.
60. Lee JE, Evans DB, Sherman SI, Gagel RF. Evaluation of the incidental adrenal mass [letter]. *Am J Med* 1997;103:249-50.
61. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991;110:1014-21.
62. Linos DA, Stylopoulos N, Raptis SA. Adrenaloma: a call for more aggressive management. *World J Surg* 1996; 20:788-93.
63. Lau H, Lo CY, Lam KY. Surgical implications of underestimation of adrenal tumour size by computed tomography. *Br J Surg* 1999;86:385-7.
64. Schteingart DE. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Ann Arbor, Michigan. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:127-39.
65. Mantero F, Arnaldi G. Investigation protocol: adrenal enlargement. *Clin Endocrinol* 1999;50:141-6.
66. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri C, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:55-62.
67. Bailey RH, Aron DC. The diagnostic dilemma of incidentalomas. Working through uncertainty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:91-105.