Tumores Oncocíticos da Supra-Renal

Oncocytic Tumors of The Adrenal Gland



Andreia CAPELA¹, Aurélia MARTINHO², Fernanda PAIXÃO DUARTE², Hermano GARCIA³, Francisco ROCHA PIRES³, Rita THEIAS MANSO⁴, Samuel APARÍCIO⁴, Ana Maria COSTA⁵ Acta Med Port 2013 Jan-Feb;26(1):61-66

RESUMO

Os tumores oncocíticos da supra-renal são neoplasias pouco freguentes. Atualmente existem 147 casos publicados.

Os autores descrevem o caso de um homem de 34 anos admitido no hospital por lombalgias e febre. À observação identificava-se massa no quadrante superior esquerdo do abdomen. Os doseamentos das hormonas da supra-renal foram normais e a angiotomografia abdominal mostrou lesão retroperitoneal esquerda com 145 x 157 x 128 mm com extensas áreas necrosadas e hemorrágicas. O doente foi submetido a ressecção cirúrgica completa da lesão. O tumor pesava 1495 g e o exame anatomo-patológico concluiu tratar-se de tumor oncocítico da supra-renal com potencial maligno incerto.

A maioria dos tumores oncocíticos é não funcionante e devem ser considerados no diagnóstico diferencial de tumores do córtex da supra-renal. O comportamento biológico e o seu prognóstico são variáveis e ainda estão mal estabelecidos.

A propósito da raridade deste tipo de tumores os autores fazem uma revisão da bibliografia publicada.

Palavras-chave: Neoplasia da Glândula Supra-Renal; Neoplasia Oncocítica.

The oncocytic tumors of the adrenal gland are rare. To date there's only 147 cases published.

The authors present a case of a 34 year-old man admitted to the hospital with lumbar pain and fever. At medical examination a mass was found in the left upper quadrant of the abdomen. The hormonal measurements of the adrenal gland were normal and the abdominal angio CT showed a left retroperitoneal lesion measuring 145 x 157 x 128 mm with extensive necrotic and hemorrhagic areas. The patient underwent a complete surgical resection of the lesion. The mass weighted 1495g and the histological exam revealed an oncocytic tumor of the adrenal gland with uncertain potential.

Most of the oncocytic tumors are non functioning and must be considered in the differential diagnosis of adrenocortical tumors. The biologic behavior and the prognosis of these tumors are variable and still need a better definition.

Due to the rarity of these tumors the authors made a revision on the published bibliography.

Keywords: Adrenal Gland Neoplasms; Adenoma, Oxyphilic.

INTRODUÇÃO

As neoplasias oncocíticas são entidades nosológicas pouco frequentes.¹⁻⁵ Podem ocorrer numa grande variedade de localizações anatómicas, no entanto as mais descritas são a tiróide, o rim, a glândula salivar e mais raramente a supra-renal.1,2,6-14

As células oncocíticas foram pela primeira vez descritas em 1931 por Hamperl e caracterizam-se pela presença de um citoplasma granular eosinofílico abundante. 10-12,15 Mais recentemente o desenvolvimento da imuno-histoquímica e da microscopia electrónica permitiu identificar estes grânulos como sendo formados por numerosas mitocôndrias. 1,2,6,10-12,16 Histologicamente as células podem estar organizadas num padrão alveolar, trabecular, sólido, tubular ou difuso. 1,4,14,15

Os tumores da supra-renal surgem em 1% da população em geral e em 6% nos idosos.¹⁷ As neoplasias oncocíticas da supra-renal são raras, tendo sido descrito o primeiro caso em 1986 por Kakimoto. 1,2,18 Frequentemente são as-

sintomáticas e diagnosticadas acidentalmente. 6,7,17 Apenas numa parcela reduzida de doentes se manifesta com alterações endócrinas resultantes da produção hormonal pelas células tumorais (cerca de 10 a 20%). 5,6,12,14,17-20

Os autores descrevem o caso de uma neoplasia oncocítica da glândula supra-renal e fazem a revisão das características desta patologia e dos critérios de diagnóstico de acordo com Weiss et al e Bisceglia et al.1 São expostas as características histopatológicas, imuno-histoquímicas e ultra-estruturais.

CASO CLÍNICO

Um doente do sexo masculino de 34 anos de idade foi admitido no hospital por quadro de lombalgia esquerda sem irradiação, febre, tosse e expectoração mucopurulenta com quatro dias de evolução. Ao exame objectivo estava febril com temperatura timpânica de 38°C, a pressão arterial era de 123/80 mmHg, a frequência cardíaca era de 98 ciclos

Recebido: 06 de Abril de 2012 - Aceite: 18 de Janeiro de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2013

^{1.} Servico de Oncologia Médica, Centro Hospitalar de São João, EPE, Porto, Portugal,

^{2.} Serviço de Medicina Interna. Hospital Fernando da Fonseca, EPE. Amadora. Portugal.

^{3.} Serviço de Cirurgia Geral. Hospital Fernando da Fonseca, EPE. Amadora. Portugal.

^{4.} Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Fernando da Fonseca, EPE. Amadora. Portugal.

^{5.} Serviço de Imagiologia. Hospital Fernando da Fonseca, EPE. Amadora. Portugal

por minuto e estava eupneico. Auscultavam-se crepitações da base pulmonar esquerda e alguns roncos. Na palpação abdominal identificava-se tumor no quadrante superior esquerdo que se estendia até ao flanco com contacto lombar. As análises revelaram anemia com hemoglobina de 12,3 g/ dL, normocítica, normocrómica; VS: 87 mm, AST: 145 UI/L, ALT: 47 UI/L; LDH: 2043 UI/L; PCR: 18 mg/dL. A função renal era normal. A telerradiografia de tórax mostrava reforço intersticial bilateral e o eletrocardiograma revelava taquicardia sinusal. Admitiu-se a presença de traqueobronquite pelo que o doente foi medicado com amoxicilina e ácido clavulânico ficando apirético ao quarto dia de internamento e com desaparecimento dos sintomas respiratórios ao sexto dia de internamento. A dor lombar foi controlada com analgesia.

Os doseamentos séricos e urinários de cortisol, ACTH, aldosterona, metanefrinas, ácido vanil-mandélico, sulfato de dihidroepiandrosterona e testosterona foram normais.

A angiotomografia abdominal revelou lesão retroperitoneal esquerda com 145 x 157 x 128 mm de dimensões crânio-caudal, antero-posterior e transversal, respectivamente, com contornos regulares e bem definidos. Condicionava empurramento do pâncreas (para cima e para a frente) e do rim esquerdo (para baixo). A lesão moldava e empurrava as estruturas vasculares adjacentes, nomeadamente os vasos esplénicos e renais, que não se encontravam invadidos.

Mostrava-se vascularizada, com artéria nutritiva originária directamente da aorta abdominal. Observavam-se áreas necróticas e hemorrágicas no interior da massa (Fig. 1). A avaliação tomodensitométrica do tórax e restante abdómen não revelou alterações.

Por ser uma lesão muito vascularizada optou-se pela realização de arteriografia abdominal com embolização das artérias nutritivas da lesão com partículas de PVA (Polyvinyl Alcohol) previamente à intervenção cirúrgica (Fig. 2).

O doente foi submetido a laparotomia mediana com ressecção cirúrgica completa da lesão e adrenalectomia esquerda, não se tendo observado invasões vasculares nem das estruturas adjacentes nem outras lesões suspeitas (Fig. 3). O pós-operatório foi complicado de pneumonia nosocomial medicada com piperacilina e tazobactam com evolução favorável.

A peça operatória pesava 1495 g, media 175 x 14 x 115 mm e a superfície era lisa e brilhante (Fig. 3). O tumor apresentava-se totalmente capsulado, com consistência mole e extensas áreas de necrose. A análise histológica revelou tratar-se de um tumor do córtex supra--renal variante oncocítica com padrão trabeculado, com menos de 25% das células com citoplasma claro; grau nuclear 4/4 de Fürhman. 20, 21 sem invasão vascular nem da cápsula, com áreas de necrose; com duas mitoses em 50 campos de grande ampliação; Ki67 < 5%; p53: 10%.

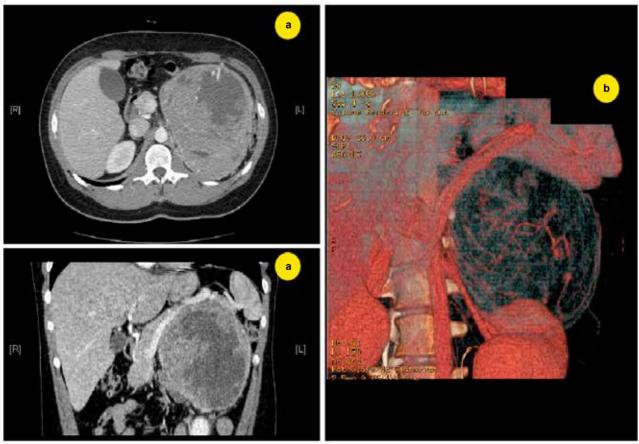


Figura 1: a) Lesão retroperitoneal esquerda com 145 X 157 X 128 mm, contornos regulares e bem definidos condicionando empurramento e moldagem do pâncreas, do rim esquerdo e vasos abdominais; b) Massa vascularizada por artéria originária da aorta abdominal, com áreas de necrose e hemorragia.

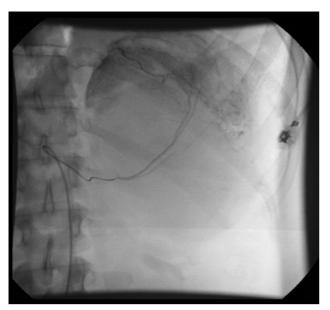


Figura 2: Angiografia abdominal: embolização das artérias nutritivas da lesão com partículas de PVA.

A imunohistoquímica foi positiva para vimentina e Melano A; focalmente positiva para calretinina e negativa para inibina, cromogranina A e CD117 (Fig. 4).

A microscopia electrónica mostrou uma população celular constituída quase exclusivamente por células com citoplasma contendo numerosas mitocôndrias e alguns glóbulos lipídicos. A maioria das mitocôndrias tinham cristas lineares ou lamelares com inclusões densas amorfas e raramente mitocôndrias com cristas tubulares ou vesiculares (Fig. 4).

DISCUSSÃO

As neoplasias oncocíticas da supra-renal são pouco frequentes.1 Até à data foram publicados 147 casos de tumores oncocíticos da supra-renal (com extensão de componente oncocítico variável). Dos casos publicados 64 eram tumores oncocíticos puros: 25 tumores oncocíticos benignos; 16 tumores de potencial maligno incerto e 23 carcinomas oncocíticos. 2,3,23 Dos casos descritos menos de 20% eram funcionantes: produtores de cortisol (manifestando-se por Sindrome de Cushing); produtores de testosterona (manifestando-se por virilização): produtores de estradiol (manifestando-se por puberdade precoce); produtores de aldosterona (manifestando-se por hipertensão); co-produção de estradiol e cortisol e de cortisol e aldosterona.6-8,14,16,17,23

Os tumores têm tamanho e peso variáveis². Estes tumores estão descritos em idades compreendidas entre 27 e 72 anos.14 Atingem mais mulheres que homens (2.5 : 1) e afectam mais frequentemente a supra-renal esquerda que a direita (3.5 : 1).^{2,14} Apenas dois tumores foram descritos no tecido retroperitoneal adjacente à supra-renal e um caso na medula da supra-renal, sendo que em todos os outros casos o tumor se desenvolveu no cortex da glândula.7,14,17,24

Histologicamente as neoplasias oncocíticas caracterizam-se pela presença de células com citoplasma eosinofílico e granular, com nucléolos proeminentes e atípicos (grau 3 e 4 de Fuhrman) e por vezes com pseudoinclusões nucleares eosinofílicas. 1,2,4,6,10-12,14,15,17,23

Pela imuno-histoquímica os tumores são tipicamente positivos para antigénio mitocondrial mES 13, vimentina, sinaptofisina e melano-A e negativos para citoqueratina 20, proteína S100, HMB-45, EMA, cromogranina, p53 e enzimas esteroidogénicas, sendo a positividade variável para citoqueratina 8, citoqueratina 18, enolase neuronal específica, inibina alfa e CD10.1,2,14,18 Os tumores do córtex da supra-renal produtores de androgénios têm maior expressão de alfa-inibina que os restantes tipos de tumor.3

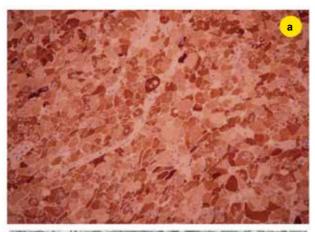
Ultraestruturalmente as células oncocíticas encontram--se preenchidas por múltiplas mitocôndrias e glóbulos lipídicos. 1,3,4,6,8,10,13,14,20 Estas mitocôndrias caracteristicamente possuem menos cristas tubulares e neste tipo de células o retículo endoplasmático liso é mais reduzido.3 As inclusões citoplásmicas descritas em tumores oncocíticos parecem dever-se a acumulação de partículas lípidicas e também de cristais.4,12,20 A imuno-histoquímica e a microscopia electrónica podem assim apoiar o diagnóstico de neoplasias oncocíticas, sobretudo em casos mais duvidosos.1

Os mecanismos que conduzem a oncocitose não são claros.7,8 Uma das explicações defende que a proliferação de mitocôndrias se deve a uma mutação genética que lhes confere um potencial de multiplicação (já que as mitocôndrias possuem o seu próprio material genético).7,13,19





Figura. 3: Peça operatória: Peso: 1495 g; Dimensões: 175 x 140 x 115 mm; Superfície: lisa e brilhante; Tumor totalmente capsulado; Extensas áreas de necrose.



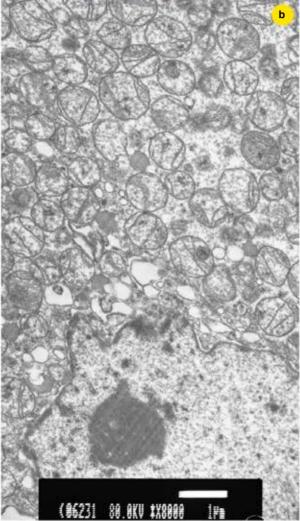


Figura. 4: a) Tumor do córtex da supra-renal: variante oncocítica com padrão trabeculado, com menos de 25% das células com citoplasma claro; Grau nuclear: 4/4; Índice Mitótico: 2 mitoses em 50 campos de grande ampliação; Com áreas de necrose, sem invasão vascular e sem invasão da cápsula; Ki67: < 5%; p53: 10%. Imunohistoquímica: Positivo: vimentina; melano A; Focalmente positivo: calretinina. b) Ultraestrutura: Células com citoplasma contendo numerosas mitocôndrias e alguns glóbulos lipídicos. A maioria das mitocôndrias mostra cristas lineares ou lamelares com inclusões densas amorfas. Mais raramente observam-se células com mitocôndrias com cristas tubulares ou vesiculares.

Outra explicação é a de que as mitocôndrias se multiplicam em resposta a um evento epigenético desencadeado devido a hipoxia celular. 6,7,8,10,13,15,19

A maioria dos tumores malignos partilha características que lhes conferem propriedades de malignidade, entre as quais a presença de metástases à distância, a irressecabilidade cirúrgica e a invasão de órgãos e estruturas adjacentes 1,3,8,11,17

Imagiologicamente não é possível o diagnóstico de tumores oncocíticos nem distinguir entre tumores benignos ou malignos.14

O sistema Weiss foi proposto em 1984 e é o mais utilizado no estabelecimento de critérios de malignidade de tumores não oncocíticos do cortex da supra-renal (Tabela 1), 1-6,8,11,15,17,18,19,21

Um dos problemas na utilização no sistema de Weiss é que a maioria dos tumores oncocíticos possui três características próprias que, de acordo com a classificação proposta os fariam qualificar a todos de malignos: presença de menos que 25% de células claras, grau nuclear elevado e arquitectura difusa.^{1,3,4,8,16} No entanto sabe-se que nem todos os tumores oncocíticos têm um comportamento maligno, e a aplicação exclusivamente deste sistema levaria a sobrediagnosticar estes tumores como carcinomas. 1,2,4,23

Assim foram sendo estabelecidas adaptações para os tumores oncocíticos a partir dos critérios de Weiss. 1,5,21 Uma das mais consistentes foi a proposta por Bisceglia et al em 2004, modificada da de Weiss (Tabela 1).1-3,8,11,17

Três dos parâmetros histopatológicos do sistema de Weiss (predominância de células com citoplasma granular eosinofílico, elevado grau nuclear e padrão arquitectural difuso) são considerados critérios de definição da classe de tumores oncocíticos e assim não são considerados para efeitos de classificação. 1-3 No entanto a presença de células claras num tumor oncocítico poderá ter importância prognóstica.1 Os tumores com características de malignidade frequentemente têm elevadas taxas mitóticas e índices de expressão de Ki67 elevados com mitoses atípicas.^{3,23} Recentemente Duregon et al propuseram que a disrupção parcial ou extensiva da rede de reticulina (avaliada segundo um algoritmo da reticulina) está associada a comportamento maligno dos tumores oncocíticos, sobretudo se a este achado se adicionarem outros aspectos sugestivos de malignidade como taxa mitótica elevada, presença de necrose e invasões vasculares.²³ O mesmo grupo avaliou a presença da delecção comum do DNA mitocondrial (mtD-NA 4977) concluindo que poderá funcionar como mutação supressora tumoral (presente em 50% das amostras de tumores oncocíticos, nas células da supra-renal normais e também em células de adenomas da supra-renal mas ausente e nunca descrita em células de carcinoma da supra--renal).23

Um dos principais problemas das neoplasias oncocíticas é o desconhecimento do seu comportamento biológico e o facto de não existirem parâmetros histológicos ou bioquímicos isolados que permitam predizer a sua evolução clínica.1,3,6-8,10,16,17,19

Tabela 1: Sistemas de Classificação de Tumores da Supra-Renal

Sistema de Weiss para os tumores da supra-renal ²¹	Classificação de Lin – Weiss – Bisceglia¹
Grau Nuclear de Fürhman III-IV	Critérios Major
Taxa mitótica > 5 mitoses por 50 campos de grande ampliação	Taxa mitótica > 5 mitoses por 50 campos de grande ampliação
Mitoses atípicas	Mitoses atípicas
Composição em células claras < 25% da massa tumoral total	Invasão vascular
Arquitectura difusa	Critérios Minor
Necrose	Grande dimensão (> 10 cm e/ou > 200 g)
Invasão vascular	Necrose
Invasão sinusoidal	Invasão da cápsula
Invasão da cápsula	Invasão sinusoidal
≤ 2 critérios ▶ Tumores Benignos	Presença de 1 critério <i>major</i> = malignidade ► Carcinoma Oncocítico da Supra-renal
≥ 3 critérios ► Tumores Malignos	Presença de 1 a 4 critérios <i>minor</i> ► Tumor oncocítico de Potencial Maligno incerto
	Ausência de critérios <i>major</i> e <i>minor</i> = benignidade ▶ Oncocitoma da Supra-Renal

Marcadores como o Ki67 e o p53 têm sido propostos para factores prognósticos do comportamento biológico.5,11,15,16,18,19 Os tumores benignos mostram baixa imunorreactividade para Ki67 e p53.36,16 No entanto esta suposição está ainda por confirmar em estudos clínicos. 5,10,19

De particular importância na aplicação deste sistema à prática clínica é a realização de várias amostras tecidulares, avaliação meticulosa da taxa mitótica e uma avaliação cuidada da necrose celular tumoral.1

Atualmente ainda não há consenso quanto à classificação de um tumor oncocítico no que respeita à percentagem de células oncocíticas. 1,2 A maioria das séries apenas descreve como oncocíticos tumores exclusivamente ou predominantemente compostos por células oncocíticas (mais de 90% de componente oncocítico).1,2,12

O diagnóstico diferencial das neoplasias oncocíticas da supra-renal faz-se com o feocromocitoma oncocítico, carcinoma da supra-renal exclusivamente composto por células claras, carcinoma da supra-renal com componentes oncocíticos focais, carcinoma renal com características oncocíticas ou variante eosinofílica do carcinoma renal cromofobo com envolvimento da supra-renal, carcinoma hepatocelular e ainda metástases de outros tumores. 1,4,7,10,15,16,19

O tratamento standard destes doentes é a ressecção cirúrgica completa.5,11,15 Nos casos em que a doença é classificada como maligna a utilização de radioterapia e quimioterapia tem sido discutida individualmente. No caso de lesões recidivantes e metastáticas a utilização de quimioterapia e radioterapia tem sido equacionada como complemento à exérese cirúrgica. 11,23 Os esquemas de quimioterapia utilizados no tratamento de doença metastática incluem habitualmente o mitotano. 11,23 As suspeitas de recidiva devem ser sempre confirmadas histologicamente.

O caso descrito não evidenciou nenhum dos critérios major da classificação de Bisceglia. Constatou-se no entanto a presença de dois critérios minor: tamanho superior a 10 cm e peso superior a 200 g e a presença de necrose. Relativamente à extensa necrose identificada neste caso não foi possível diferenciar a necrose inicial do tumor da que é secundária à embolização das artérias nutrivas. Assim, este caso enquadra-se na classificação histológica de Bisceglia de tumor oncocítico da supra-renal de potencial maligno incerto. Considerou-se que o doente não tinha indicação para terapêutica adjuvante e deveria manter um seguimento clínico. Decorridos 24 meses após a cirurgia, o doente encontra-se sem evidência clínica nem imagiológica de recidiva.

Os tumores oncocíticos têm prognóstico e comportamento biológico ainda mal definido. Atendendo ao reduzido número de casos publicados, são necessários mais estudos e sobretudo avaliações de follow-up a fim de estabelecer critérios histológicos e bioquímicos de malignidade. A imunorreactividade de Ki67 e p53 têm demonstrado alguma capacidade de predizer malignidade no entanto carecem ainda de estudos que definam a sua utilização e valorização.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, Ben-Dor D, Sandbank J, Pasquinelli G, et al. Adrenocortical Oncocytic Tumors: report of ten cases and review of the literature. Am J Surg Pathol. 2004;12:231-3.
- Wong DD, Spagnolo DV, Bisceglia M, Havlat M, McCallum D, Platten MA. Oncocytic adrenocortical neoplasms - a clinicopathologic study of 13 new cases emphasizing the importance of their recognition. Hum Pathol. 2011;42:489-99.
- Ohtake H, Kawamura H, Matsuzaki M, Yokoyama E, Kitajima M, Onizuka S, et al. Oncocytic adrenocortical carcinoma. Ann Diagn Pathol. 2010:14:204-8
- 4. Lin BT, Bonsib SM, Mierau GW, Weiss LM, Medeiros LJ. Oncocytic Adrenocortical Neoplasms: A report of seven cases and review of the literature. Am J Surg Pathol. 1998;22:603-14.
- Song SY, Park S, Kim SR, Suh YL. Oncocytic adrenocortical carcinomas: A pathological and immunohistochemical study of four cases in comparison with conventional adrenocortical carcinomas. Pathol Int. 2004;54:603-10.
- Xiao GQ, Pertsemlidis DS, Unger PD. Functioning adrenocortical oncocytoma: A case report and review of the literature. Ann Diagn Pathol. 2005;9:295-7.
- Kitching PA, Patel V, Harach HR. Adrenocortical oncocytoma. J Clin Pathol. 1999;52:151-3.
- Kim HS, Kang DY. Adrenocortical Oncocytoma A Case Report. Korean J Pathol. 2007;41:329-33.
- Tanaka K, Kumano Y, Kanomata N. Oncocytic Adrenocortical Carcinoma. Urology. 2004;64:376.e5-376.e6.
- Botsios D, Blouhos K, Vasiliadis K, Asimaki A, Tsalis K, Betsis D. Adrenocortical Oncocytoma — A Rare Tumor of Undefined Malignant Potential: Report of a Case. Surg Today. 2007;37:612-7.
- 11. Argyriou P, Zisis C, Alevizopoulos N, Kefaloyannis EM, Gennatas C, Petraki CD. Adrenocortical oncocytic carcinoma with recurrent metastases: a case report and review of the literature. World J Surg Oncol 2008: 6:134
- 12. Seo IS, Henley JD, Min KW. Peculiar Cytoplasmic Inclusions in Oncocytic

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram a inexistência de fontes de financiamento.

- Adrenal CorticalTumors: An Electron Microscopic Observation. Ultrastruct Pathol. 2002;26:229-35.
- 13. Mete O, Asa SL. Aldosterone-Producing Adrenal Cortical Adenoma with Oncocytic Change and Cytoplasmic Eosinophilic Globular Inclusions. Endocr Pathol. 2009;20:182-5.
- 14. Mearini L, Del Sordo R, Costantini E, Nunzi E, Porena M. Adrenal Oncocytic Neoplasm: A Systematic Review. Urol Int. 2012 (in press).
- 15. Lee R, Al-Ahmadie HA, Boorjian SA, Gonzalez RR, Badillo C, Badillo F, et al. A case of incidental adrenocortical oncocytoma. Urology. 2006:3:618-21
- 16. Ali AE, Raphael SJ. Functional Oncocytic Adrenocortical Carcinoma. Endocr Pathol. 2007;18:187-9.
- 17. Kabayegit OY, Soysal D, Oruk G, Ustaoglu B, Kosan U, Solmaz S, et al. Adrenocortical oncocytic neoplasm presenting with Cushing's syndrome: a case report. J Med Case Reports. 2008;13:228.
- 18. Bouasker I, Zoghlami A, Farah Klibi F, Smaali I, El Ouaer MA, Zermani R, et al. L'adénome surrénalien à cellules oncocytaires: A propos d'un cas. Tunis Med. 2010:88:353-6.
- 19. Hoang MP, Ayala AG, Saavedra JA. Oncocytic Adrenocortical Carcinoma: A Morphologic, Immunohistochemical and Ultrastructural Study of Four Cases. Mod Pathol. 2002;15:973-8.
- 20. Zaid TA. Oncocytic adrenal cortical tumor with cytoplasmic inclusions and hyaline globules. Virchows Arch. 2008;453:301-6.
- 21. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol. 1984;8:163-
- 22. Krishnamurthy S, Ordóñez NG, Shelton TO, Ayala AG, Sneige N. Fine-needle aspiration cytology of a case of oncocytic adrenocortical carcinoma. Diagn Cytopathol. 2000;22:299-303.
- 23. Duregon E, Volante M, Cappia S, Duregon E, Volante M, Cappia S, et al. Oncocytic adrenocortical tumors: diagnostic algorithm and mitochondrial DNA profile in 27 cases. Am J Surg Pathol. 2011;35:1882-93.
- 24. Chisté M, Poppiti R, Bianco F. Oncocytoma of the adrenal gland medulla. Ann Diagn Pathol. 2013;17:123-6.

