



UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

**Clínica Universitária de Endocrinologia**  
**TRABALHO FINAL**  
**DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**Artigo de Revisão** – Incidentalomas da glândula supra-renal

**Discente:** Pedro Nunes Corvelo de Freitas

**Número de Aluno:** 12222

**Orientador:** Dr.<sup>a</sup> Sónia do Vale

Lisboa, 2015/2016

## **Resumo**

Incidentalomas da supra-renal são um espectro de entidades patológicas que tem em comum a presença de um nódulo com um diâmetro superior a 1cm na glândula supra-renal descoberta acidentalmente durante uma investigação imagiológica. Estima-se que a sua prevalência na população seja de 2%.

Com o aumento do uso de meios imagiológicos e a eficácia crescente destes, os clínicos vão se deparar cada vez mais com estas entidades. Dado a diversidade de etiologias responsáveis, com histórias naturais radicalmente diferentes e a complexidade da investigação clínica, torna-se fundamental a adoção de uma medicina baseada na evidência na abordagem aos incidentalomas da glândula supra-renal.

Este artigo de revisão visa assim agregar o conhecimento atual sobre incidentalomas abordando a sua prevalência, etiologias, histórias naturais, avaliação, indicações cirúrgicas e de seguimento.

## **Abstract**

Adrenal incidentalomas are a spectrum of pathological entities that have in common the presence of a mass lesion greater than 1cm of diameter in the adrenal gland discovered accidentally during an unrelated imaging investigation. It's prevalence in the population is about 2%.

With the widespread use and efficiency of imaging technology, clinicians will increasingly face these entities. Given their diversity of etiologies, their radically different natural histories and complex clinical investigation, it becomes fundamental to take an evidence based medicine approach to the topic of adrenal incidentalomas.

This review article aims to summarize the current state of understanding about adrenal incidentalomas focusing on its prevalence, etiologies, natural histories, evaluation, indications for surgery and follow up.

## Índice

Introdução	4
Prevalência	5
Etiologia	6
História Natural	7
Princípios gerais da avaliação	9
Avaliação clínica	9
Avaliação imagiológica	10
Avaliação hormonal	16
Avaliação de nódulos bilaterais	19
Indicações cirúrgicas	21
Seguimento	23
Bibliografia	24

## **Introdução**

Incidentalomas da supra-renal são um espectro de entidades patológicas que tem em comum a presença de um nódulo com um diâmetro superior a 1cm na glândula supra-renal descoberta acidentalmente durante uma investigação imagiológica.

Dado o uso crescente de US (Ultrassonografia), da TC (Tomografia Computorizada) e da RM (Ressonância Magnética) na prática clínica e, tendo em conta o envelhecimento da população, tem havido um aumento da frequência destes achados, pelo que é importante estabelecerem-se protocolos de atuação baseados na melhor evidência, por forma a orientar os clínicos que se deparam com esta entidade.

A investigação tem como objetivo dar resposta a duas questões principais, a saber:

1. O nódulo é benigno ou maligno?
2. O nódulo é silencioso ou funcionante?

Este artigo de revisão pretende analisar a literatura sobre o tema e agregar as melhores práticas sobre a investigação dos incidentalomas.

## Prevalência

Os nódulos da glândula supra-renal podem ser detetados por US, TC e RM. A prevalência exata na população é difícil de quantificar e é sobretudo extrapolada a partir de estudos de série de autópsias ou imagiológicos.

No entanto, pode-se afirmar que nos estudos através de autópsia, a prevalência é de cerca de 2% (1% a 9%)<sup>1,2,3</sup>. Historicamente, a prevalência era de cerca de 0,4% nos estudos radiológicos<sup>2</sup>. No entanto, esses números provinham de estudos realizados de 1985 a 1995 com recurso a TC dotado de equipamento entretanto considerado obsoleto. Atualmente, tendo em conta a maior resolução da tecnologia imagiológica, a prevalência é de cerca de 4% em TC abdominais<sup>1,2</sup>. Estes avanços da tecnologia também permitem cada vez mais detetar nódulos com menos de 1cm, mas dado que esses micronódulos são na sua grande maioria benignos e não tem sido incluídos na maior parte dos estudos clínicos realizados, encontram-se fora do âmbito desta revisão.

Verifica-se um aumento da prevalência com a idade, sendo esta inferior a 1% em doentes com menos de 30 anos e chegando a atingir 7% em doentes com mais de 70 anos<sup>1</sup>.

Em termos de sexo, há um maior número de mulheres com incidentalomas da supra-renal. Contudo, não existe evidência que isso se deva a uma maior prevalência, mas sim ao facto de esta subpopulação ser mais sujeita a estudos imagiológicos<sup>4</sup>.

## **Etiologia**

Os nódulos da glândula supra-renal podem ser divididos em dois grupos, a saber:

- I. Os benignos;
- II. Os malignos.

I - Quanto aos nódulos benignos, nomeadamente nos unilaterais, a lesão mais frequente é o adenoma adrenocortical, que pode ser subdividido nos endocrinologicamente inativos (60% a 85%), nos produtores de cortisol (5 a 10%) e nos produtores de aldosterona (2 a 5%). A segunda lesão benigna mais frequente são os feocromocitomas (5% a 10%). Outras etiologias possíveis são os mielolipomas (<1%), os quistos (<1%), os hematomas (<1%), os hemangiomas (<0.1%) e os ganglioneuromas (<0,1%)<sup>5</sup>.

II - Quanto aos nódulos malignos, há a destacar as metástases (15%) e o carcinoma adrenocortical (2 a 5%). Lesões menos frequentes são os feocromocitomas malignos (<1%), neuroblastomas (<0,1%) e os linfomas (<1%)<sup>5</sup>.

No que se refere aos oncocitomas adrenocorticais (<1%), apresentam um potencial maligno incerto<sup>5</sup>.

## História Natural

Os incidentalomas da supra-renal são um espectro de entidades patológicas e não uma entidade única, pelo que a sua história natural vai depender da classificação patológica do nódulo.

Assim, doentes com metástases na supra-renal vão ter um prognóstico clínico definido pela estadia, grau e localização do seu tumor primário. Doentes com carcinomas adrenocorticais, feocromocitomas e outras neoplasias malignas da supra-renal tem uma sobrevida baixa aos 5 anos e a única esperança de cura é uma adrenalectomia precoce<sup>4</sup>.

A maioria dos doentes com adenomas da supra-renal tem um prognóstico favorável, sendo que a maioria das massas classificadas como benignas e não funcionantes na altura do diagnóstico mantêm-se morfológica e hormonalmente inalteradas a longo prazo<sup>6</sup>. No entanto, existe um risco de aumento da massa/e ou transformação maligna e de hiperfunção hormonal:

1. **Alterações de diâmetro do nódulo /risco de malignidade:** *Follow up* de doentes com adenomas da supra-renal em vários estudos situam o risco de um aumento significativo (>1cm) do diâmetro do nódulo entre 5 e 25%<sup>6,7,8</sup>. Na maioria dos casos esse aumento não ultrapassa 1cm ou 2cm<sup>6,7,8</sup>. O risco de malignidade associado a nódulos com crescimento em *follow up* é muito baixo, estimado em menos de 1/1000 casos<sup>6,7,8</sup>.

A redução do tamanho ou mesmo desaparecimento do nódulo em *follow up* pode verificar-se em até 40% dos casos, segundo alguns estudos<sup>6,7,8</sup>. Nestes casos, as lesões quísticas, os hematomas e os pseudotumores são normalmente os responsáveis etiológicos.

2. **Hiperfunção hormonal:** O risco de desenvolvimento de hiperfunção hormonal durante o *follow up* é pouco significativo, estimado entre 0% a 11%, de acordo com os estudos efetuados<sup>9,10</sup>. Nódulos com mais de 3cm de diâmetro parecem ter um risco maior de hiperfunção hormonal até ao 3º e 4º ano de *follow up*<sup>9,10</sup>.

Nos doentes que desenvolvem hiperfunção, os quadros mais frequentes são por ordem de frequência: o Síndrome de Cushing subclínica; o Síndrome de Cushing; o hiperaldosteronismo, e o hiperprodução de catecolaminas<sup>9,10</sup>.

Massas com mais de 3cm de diâmetro parecem ter um risco maior de hiperfunção hormonal até ao 3º e 4º ano de *follow up*<sup>9,10</sup>.

O Síndrome de Cushing subclínico é a entidade que levanta mais problemas ao clínico pela falta de evidência de qualidade sobre as suas implicações a longo prazo na mortalidade cardiovascular dos doentes. Embora a presença deste síndrome esteja associada a uma maior frequência de hipertensão e resistência à insulina ou diabetes bem como hiperlipidemia e osteoporose<sup>11</sup> não foi ainda possível através dos estudos já realizados provar uma relação causal<sup>11</sup>. E os doentes com síndrome de cushing subclínico causado por um incidentaloma não parecem sofrer de eventos cardiovasculares com mais frequência do que a população com os mesmos fatores de risco cardiovasculares sem esse síndrome<sup>11</sup>.

Refira-se que 10% a 15% dos incidentalomas são bilaterais e têm uma maior probabilidade de serem causados por entidades malignas<sup>12,13</sup>.

Assim, além das etiologias que mais frequentemente causam doença unilateral o clínico deve estar alerta para outras entidades, tais como a doença metastática, as doenças infiltrativas, a hiperplasia benigna congénita e os feocromocitomas, estes últimos, normalmente, num quadro de síndrome genética familiar (MEN2A; MEN2B; Neurofibromatose tipo 1; síndrome feocromocitoma-paraganglioma e síndrome de von Hippel-Lindau)

## **Princípios gerais da avaliação**

Todos os doentes identificados com um incidentaloma da supra-renal devem ser submetidos a investigação, por forma a excluir anomalias endocrinológicas e malignidades.

Embora não existam ainda protocolos universalmente adotados para o diagnóstico o clínico deve, desde logo, realizar uma colheita de história e exame objetivo cuidado, com especial atenção dada a sinais e sintomas sugestivos de hiperfunção da glândula supra-renal e de malignidade. Numa segunda fase, deve se continuar a investigação através de métodos de imagem e avaliações hormonais, que são normalmente imprescindíveis para o diagnóstico.

## **Avaliação clínica**

A colheita de história e exame objetivo cuidado, com especial atenção dada a sinais e sintomas sugestivos de hiperfunção da glândula supra-renal e de malignidade, constituem o primeiro passo de qualquer avaliação de um doente com um incidentaloma.

A maioria dos doentes são assintomáticos. No entanto, podem ser encontrados pelo clínico experiente, sinais e sintomas bem descritos na literatura, relacionados com o síndrome de Cushing, o feocromocitoma, o aldosteronismo primário e o carcinoma adenocortical.

Os achados mais frequentes nesta população são a hipertensão, diabetes e a obesidade<sup>14,15</sup>.

Dos doentes com incidentaloma da supra-renal, a razão mais frequente para a investigação imagiológica é a dor abdominal (36%)<sup>14,15</sup>

## Avaliação imagiológica

Os avanços na tecnologia imagiológica aumentaram, em muito, a capacidade de distinguir nódulos benignos dos malignos e a previsão do tipo histológico da lesão.

O método mais utilizado é a TC, que permite atualmente a identificação de massas entre 3mm a 9mm. As características que sugerem malignidade incluem tamanho >3cm; atenuação em unidades de Hounsfield (UH) >10 em TC sem contraste; textura heterogénea e vascularidade aumentada com *washout* diminuído aos 10 a 15 minutos<sup>16</sup>.

Outros meios imagiológicos podem ser utilizados, nomeadamente a RM que pode ser utilizado na distinção entre adenomas e malignidades quando esta é inconclusiva por TC<sup>17</sup>. No entanto como é um método mais caro e com a mesma sensibilidade de que um TC com contraste, é normalmente reservado para uma segunda linha. A US<sup>18</sup> (é muito operador dependente e sem a mesma sensibilidade que TC e RM pelo que não é em geral um método de eleição para a avaliação das SR), a Cintigrafia<sup>3</sup> e a PET<sup>19</sup> (úteis em doentes com história de malignidade ou para estudo fisiopatológico da supra-renal) e a biopsia por aspiração com agulha fina<sup>20</sup> (com um maior risco de morbilidade e/ou metastização, podendo ser útil em doentes com malignidade extra supra-renal e com estudos imagiológicos inconclusivos)

Segue-se um sumário das características imagiológicas dos tipos histológicos mais frequentes:

### Adenoma benigno:

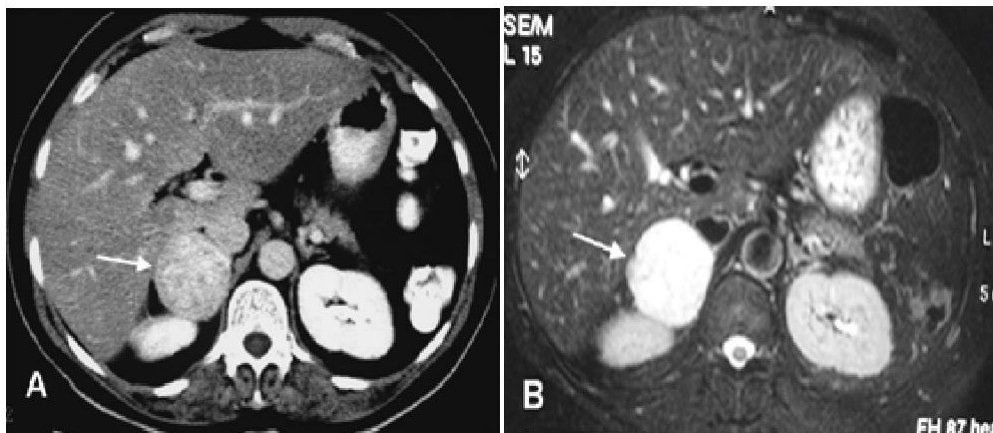
- Redondos e de densidade homogénea, bordos bem delimitados;
- Diâmetro < 4cm, unilaterais;
- Valores de atenuação em HU <10 em TC sem contraste;
- *Washout* rápido de meio de contraste (<40% aos 10 minutos após administração, ou *washout* absoluto > que 50%);
- Isointensidade com o fígado em RM T1 ou T2;
- Evidência de “*chemical shift*” (artefacto resultante das diferentes ressonâncias da água e gordura) em RM.



TAC sem contraste de de um doente com um nódulo de baixa intensidade na glândula supra-renal direita. Densidade < 10 HU consistente com um adenoma rico em gordura.

### Feocromocitoma:

- Atenuação em HU >20 em TC sem contraste;
- Vascularidade aumentada;
- Atraso no *washout* de contraste (<40% aos 10 minutos apos administração, ou *washout* absoluto < que 50%);
- Sinal de alta intensidade em RM T2;
- Alterações hemorrágicas e quísticas ao longo do tempo
- Tamanho variável. Pode ser bilateral.
- Cintigrafia com <sup>111</sup>In-Pentatreótido com grande *uptake* na zona do nódulo
- <sup>123</sup>I-MIBG com aumento prolongado do *uptake* na zona do nódulo



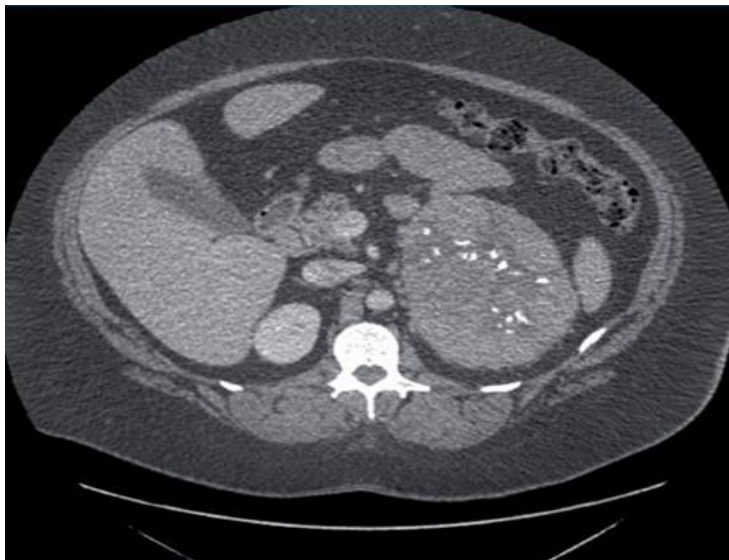
### Feocromocitoma.

**A:** TAC pós contraste mostra uma massa na glândula suprarrenal direita (seta) com heterogeneidade marcada ao contraste.

**B:** RM T2 com uma massa (seta) marcadamente hiperintensa.

### **Carcinoma adrenocortical:**

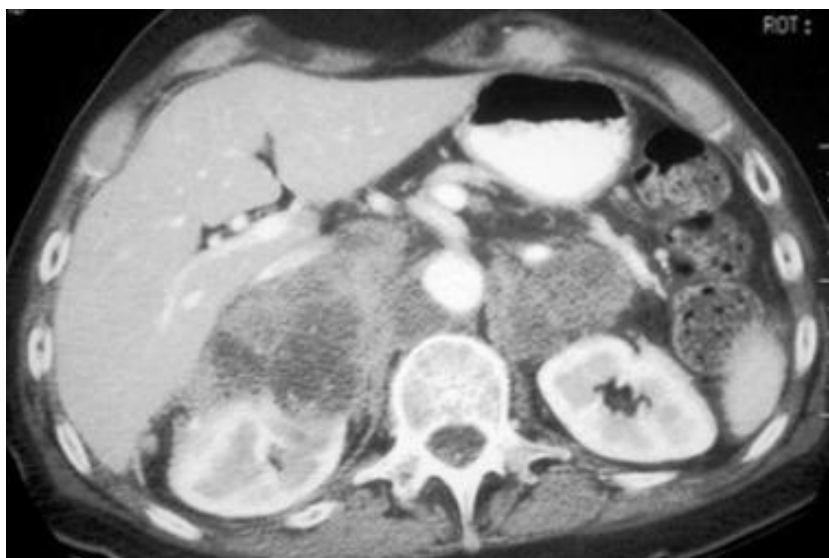
- Forma irregular;
- Densidade heterogénea (áreas centrais de baixa atenuação por necrose tumoral);
- Calcificação tumoral;
- Diâmetro > 4cm;
- Unilateral;
- Atenuação em HU >20 em TC sem contraste;
- Captação de contraste heterogéneo em TC;
- Atraso no *washout* de contraste (<40% aos 10 minutos após administração, ou *washout* absoluto < que 50%);
- Hipointensidade em comparação com o fígado em RM T1 e intensidade média a alta em RM T2;
- Evidência de invasão local ou metástases;
- Valor de *uptake* standarizado (SUV) elevado em estudos FDG-PET-CT.



TAC de um doente com nódulo volumoso na glândula supra-renal esquerda (14.5 x 10.7 x 8.5 cm) classificado como um carcinoma adrenocortical após análise histológica. O nódulo apresenta calcificações, heterogeneidade tumoral, margens irregulares e necrose tumoral.

## Metástases :

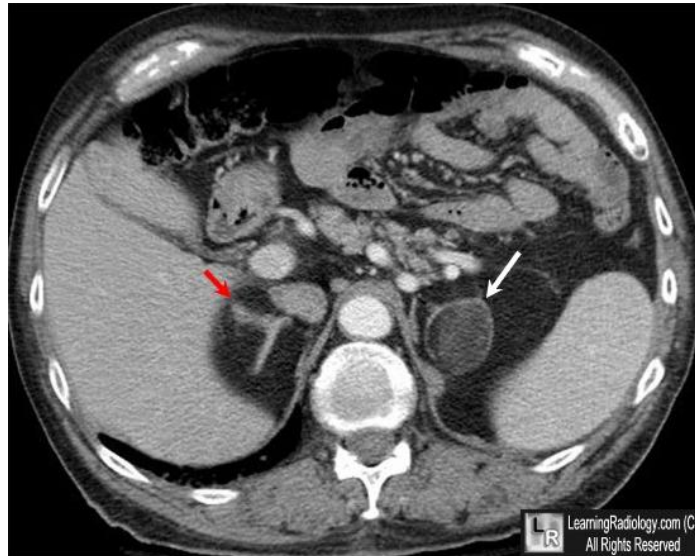
- Forma irregular e natureza heterogénea;
- Tendência a ser bilateral;
- Atenuação em HU >20 em TC sem contraste;
- Elevada captação de contraste em TC;
- Atraso no *washout* de contraste (<40% aos 10 minutos após administração, ou *washout* absoluto < que 50%);
- Hipointensidade ou isointensidade em comparação com o fígado em RM T1 e intensidade média a alta em RM T2;
- Valor de *uptake* standarizado (SUV) elevado em estudos FDG-PET-CT.



TAC com contraste de doente com metástases bilaterais de uma neoplasia do pulmão. Verifica-se *enhancing* heterogéneo do nódulo com necrose parcial

## Mielolipomas

- Massa heterogénica em US com zonas hipoecogénicas e hiperecogénicas (gordura)
- Pequenas calcificações em 25% a 30%
- TC característica, com massa bem delimitada com componente lipídica bem identificável e valores de atenuação <10 HU
- Hiperintensa em RM T1
- Valor de *uptake* standarizado (SUV) baixo em estudos FDG-PET-CT.



TAC com contraste de um doente com um nódulo na glândula supra-renal com conteúdo lipídico (seta branca). A glândula supra-renal direita também pode ser visualizada (seta vermelha)

## Hemorragia

Fase aguda (<7 dias)

- Lesão sólida com ecogeneidade difusa em US
- Redonda ou oval em TC com áreas de alta atenuação entre 50 a 90 HU
- Isso ou hipointenso em RM T1 e marcadamente hiperintenso em RM T2

Fase sub aguda (<7 dias a 7 semanas)

- Ecogeneidade mista com zona central hipoecogénica em US
- Diminuem de tamanho e de atenuação em TC
- Hiperintenso em RM T1 e T2

Fase crónica (> 7 semanas)

- Calcificação na parede do hematoma em US
- Massa organizada com um centro de baixa atenuação em TC
- Bordos hipointensos em RM T1 e T2



TAC de doente com nódulo na supra-renal esquerda com bordos calcificados. Esta lesão é provavelmente resultado de uma hemorragia em fase crónica.

## **Avaliação hormonal**

Apesar de a maioria dos incidentalomas da supra-renal serem não funcionantes, 10 a 15% secretam uma quantidade excessiva de hormonas<sup>1,5</sup>.

Testes de rastreio devem ser efetuados em todos os doentes, exceto naqueles com incidentalomas com características típicas de mielolipomas ou quistos da supra-renal. O Síndrome do Cushing subclínico e feocromocitoma têm uma frequência relativamente alta, preconizando-se exclusão destas entidades em todos os doentes. O diagnóstico de hiperaldosteronismo deve ser suspeitado caso exista hipertensão e/ou hipocaliémia.

### **Testes para avaliação de Síndrome de Cushing**

Deve levantar suspeitas de Síndrome de Cushing qualquer doente com um incidentaloma que apresente 1 dos 4 sinais que são relativamente específicos para produção excessiva de cortisol endógeno: 1- hematomas sem grandes traumas 2- pletora facial 3- miopatia proximal ou fraqueza muscular 4- estrias vermelhas/violáceas com mais de 1>cm de largura.

O teste de supressão de cortisol endógeno durante a noite com administração de 1mg de dexametasona com um *cutoff* de >5mcg/dl não sendo consensual na literatura é recomendado<sup>5</sup>, tendo o clínico a consciência que podem haver falsos negativos em alguns doentes. Alternativas incluem uma dose maior de dexametasona (3mg) ou a diminuição do *cutoff* para >2.2 ou 1.8 mcg/dl de forma a diminuir os falsos negativos<sup>1,5,11</sup>.

A avaliação de um Síndrome de Cushing subclínico (cortisol endógeno aumentado, sem sinais ou sintomas) é mais complexo tecnicamente e de duvidoso valor clínico, pois, ainda não foi possível estabelecer empiricamente uma relação causal deste síndrome com efeitos deletérios na saúde dos doentes<sup>1,5,11</sup>. Um valor de cortisol endógeno < 1.8 mcg/dl na prova de supressão com 1mg de dexametasona exclui este diagnóstico e um valor > 5mcg/dl em doentes sem outros sinais e sintomas confirma o diagnóstico se não houver outras condições que expliquem estes valores<sup>1,5,11</sup>. Para os valores de cortisol situados entre estes dois *cutoffs*, o diagnóstico é incerto e investigação adicional não é recomendável à luz da presente evidência.

Dos testes que podem ser utilizados se o clínico quiser continuar a investigação, incluem a corticotropina sérica, o cortisol urinário às 24horas, o doseamento de cortisol na saliva a meio da noite, bem como o teste de supressão de 2 dias com dose alta de dexametasona<sup>1,5,11</sup>.

### **Testes de avaliação de Feocromocitoma:**

A hipótese de um feocromocitoma deve ser investigada, mesmo em doentes normotensos com imagiologia não sugestiva de um tumor produtor de catecolaminas (com a exceção de massas típicas de mielolipomas ou quistos da supra-renal), pois, com os avanços imagiológicos mais recentes, o diagnóstico pode ser feito num estadio pré-sintomático.

O doseamento de metanefrinas e catecolaminas urinárias durante 24h são específicas e sensíveis sendo, portanto, a primeira linha da avaliação. Resultados dentro dos valores de referência excluem o diagnóstico, enquanto que resultados quatro vezes acima dos valores de referência estabelecem o diagnóstico. Resultados acima dos valores de referência, mas abaixo destes *cutoff*, preconiza-se a repetição do teste tendo atenção de excluir fatores de interferência inerentes ao próprio teste.

O doseamento de metanefrinas plasmáticas livres tem uma sensibilidade de 99% com uma especificidade mais baixa (89%) e deve, portanto, ser reservado para uma 2ª linha depois dos doseamentos urinários ou quando as características do nódulo são sugestivas de feocromocitoma<sup>8,11</sup>

### **Testes de avaliação de Hiperaldosteronismo primário:**

Aldosteromas são uma causa rara (<1%) de incidentaloma da supra-renal. Todos os doentes hipertensos e/ou com hipocaliemia devem ser avaliados através do doseamento da concentração da aldosterona plasmática e atividade da renina plasmática<sup>8,11</sup>.

A ausência de hipocaliemia não exclui o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, já que mais de 50% desses doentes apresentam-se com normocaliemia. Casos de hipocaliemia sem hipertensão também já foram demonstrados, pelo que a presença de um destes dois sinais é suficiente para justificar o estudo de um HP<sup>11</sup>.

Devem ser efetuados doseamentos matinais da concentração da aldosterona plasmática (CAP) e da atividade da renina plasmática (ARP) e calculado o rácio CAP/ARP. Um rácio >20 e uma CAP >15ng/dl são considerados resultados positivos<sup>1,5,11</sup>.

Para confirmação de diagnóstico após doseamentos positivos, podem ser efetuados testes de supressão da aldosterona quer pela administração de uma solução salina ou através de um teste de excreção de aldosterona na urina às 24h durante uma dieta hipersalina<sup>1,5,11</sup>.

Para excluir uma hiperplasia suprarrenal bilateral como causa do HP, o “gold standart” é o doseamento da aldosterona na drenagem venosa da suprarrenal<sup>2,11,12</sup> No entanto é um procedimento tecnicamente difícil, que não é feito em muitos centros. A cintigrafia pode ser usada como alternativa.

### **Testes de avaliação de tumores produtores de hormonas sexuais**

Os tumores (adenomas/adenocarcionoma) da supra-renal produtores de hormonas sexuais são muito raros (2 em 1 000 000) e normalmente são acompanhados de sintomas (hirsutismo; virilização; feminização)<sup>41</sup>.

Testes de avaliação incluem doseamentos de testosterona, DHEA plasmática e 17-cetoesteroides na urina para tumores secretores de androgéneos. E doseamento de estrogénio e 17-quetoesteroides na urina nos tumores produtores de estrogénios<sup>11</sup>.

## **Avaliação de nódulos bilaterais**

A avaliação inicial dos nódulos bilaterais é semelhante de um incidentaloma unilateral. Assim, devem ser efetuados os testes atrás descritos para a exclusão do Síndrome de Cushing, do hiperaldosteronismo primário, da feocromocitoma, e dos tumores produtores de hormonas sexuais.

Além desta avaliação inicial, pode se justificar clinicamente a investigação de outras etiologias tais como a tuberculose, a histoplasmose, a amiloidose e a sarcoidose.

A hiperplasia benigna congénita apesar de ser normalmente diagnosticada na infância ou por sinais e sintomas de virilização, insuficiência da supra-renal ou por um *salt-wasting syndrome*, pode apresentar-se por incidentalomas bilaterais da supra-renal.

Assim em doentes com clínica sugestiva, o clínico deve efetuar um teste de insuficiência da supra-renal através de um teste de estimulação com ACTH ou do doseamento matinal de cortisol. Após confirmada a insuficiência da supra-renal deve ser demonstrado o excesso de hormonas precursoras através de doseamentos de 17OH-progesterona, pregnanetriol urinário ou através de elevação do rácio de composto S por composto F na medição da urina 24h. Caso se confirme a existência de uma hiperplasia congénita da supra-renal então deve pesquisar-se a mutação CYP21B<sup>12,13</sup>.

A maioria dos feocromocitomas bilaterais estão associados a síndromes genéticas familiares. É recomendado que os doentes sejam investigados para mutações associadas a essas síndromes, tendo em conta a sua história pessoal e familiar.

Síndromes mais frequentemente associados a feocromocitomas bilaterais:

- **MEN2** - Doença genética associada a múltiplas neoplasias endócrinas causadas por uma mutação no proto-oncogene RET. Existem dois sub tipos fenotípicos. MEN 2A inclui hiperparatiroidismo, carcinoma medular da tiroide e feocromocitomas. MEN2B inclui carcinoma medular da tiroide, feocromocitomas e neuromas da mucosa. Doentes com este síndrome devem ser investigados para análise da mutação do gene RET, e avaliados com doseamento de calcitonina, PTH, e níveis séricos de cálcio<sup>12</sup>.

- **Síndrome feocromocitoma-paraganglioma** - Este síndrome autossômico dominante deve ser suspeitado em todos os doentes com feocromocitomas ou paragangliomas múltiplos, recorrentes, diagnosticados num doente com menos de 45 anos ou com história familiar. Testes diagnósticos envolvem análises de mutações nos genes SDHB e SDHD<sup>12</sup>.
- **Neurofibromatose tipo 1** - É uma doença genética multissistémica associada a achados cutâneos (manchas café com leite, maculas hiperpigmentadas, etc) e a neurofibromas. A frequência de feocromocitoma nestes doentes é de 1% a 6% A análise da mutação do gene NF1 estabelece o diagnóstico<sup>12</sup>.
- **Von Hippel-Lindau** – Síndrome autossômico dominante caracterizado por quistos viscerais e tumores benignos com potencial para transformação maligna. O hemangioblastoma do SNC e retina, carcinoma de células renais e feocromocitoma são algumas das neoplasias mais frequentes. O sub tipo VHL tipo 2 tem uma maior associação a feocromocitomas. A investigação passa pela análise de mutação do gene VHL e a avaliação de presença de outras neoplasias por métodos imagiológicos<sup>12</sup>.

## Indicações cirúrgicas

**Feocromocitomas:** Todos os doentes com o diagnóstico de feocromocitoma devem ser submetidos a uma adrenalectomia com brevidade já que um feocromocitoma não tratado pode resultar em complicações cardiovasculares importantes. Antes da cirurgia os doentes devem estar sob terapêutica alfa- e beta-bloqueante<sup>5,4,3</sup>.

**Carcinoma adenocortical:** Todos os doentes com o diagnóstico ou lesões suspeitas de carcinoma adenocortical devem ser submetidos a uma adrenalectomia com brevidade, já que a doença pode progredir rapidamente e a cirurgia é a única intervenção potencialmente curativa<sup>5,4,3</sup>.

**Mielolipoma:** Embora possam aumentar de diâmetro com o tempo, a maior parte destes tumores pode ser vigiado sem recurso a excisão. Quando maiores que 6cm ou quando causam efeitos de massa locais a opção cirúrgica deve ser considerada<sup>5,4,3</sup>.

**Nódulos funcionantes:** A doentes com sinais e sintomas de excesso hormonal confirmado bioquimicamente deve ser oferecida a cirurgia electiva<sup>5,4,3</sup>. No entanto em doentes com co-morbilidades ou idade avançada que com risco cirúrgico aumentado pode ser considerado o tratamento médico. No caso do Síndrome de Cushing subclínico a opção cirúrgica deve ser reservada a doentes mais jovens e/ou com co-morbilidades potencialmente explicáveis pela secreção aumentada de glucocorticoides<sup>5,11</sup> (hipertensão “de novo”, diabetes, obesidade, osteopenia)

**Características do nódulo:** Nódulos imagiologicamente suspeitos (forma; bordos; HU; calcificações, etc) e/ou com mais de 4cm de diâmetro devem ser consideradas para ressecção cirúrgica<sup>5,4,3</sup>. Esta recomendação é feita pois uma fração importante dos nódulos acima deste *cutoff* serem adenocarcinomas.

Vários factores influenciam a decisão de referenciar estes tumores para cirurgia. Entre eles a idade do doente; co-morbilidades; possibilidade de *follow-up* imagiológica, preferência do doente etc...

**Nódulos bilaterais:** O tratamento cirúrgico é reservado para nódulos de etiologia maligna ou em casos muito especiais de hiperfunção hormonal, de forma a evitar a morbidade e insuficiência da supra-renal que resultam de uma adrenalectomia bilateral. Assim, nos casos de hiperplasia congénita da supra-renal e da hiperplasia nodular bilateral, o tratamento médico é a opção preferencial<sup>5,13,14</sup>.

**Adrenalectomia:** Este procedimento realizado em doentes com indicação cirúrgica é seguro e eficaz. Pode ser realizado por laparoscopia, por via endoscópica através de uma abordagem posterior, ou por via aberta. A abordagem laparoscópica é a mais utilizada e está associada a menos tempo de hospitalização, dor, perdas hemáticas e a uma recuperação mais rápida. Em casos suspeitos ou confirmados de carcinoma adenocortical a laparoscopia só deve ser considerada em nódulos com menos que 10cm de diâmetro com pouca invasão local pelo risco da ressecção tumoral não ser completa. Em todos os nódulos com mais de 10cm de diâmetro devem ser realizado uma adrenalectomia por via aberta<sup>2,3,4</sup>.

## *Seguimento*

A melhor forma de vigiar os doentes com um incidentaloma da supra-renal que não são candidatos a uma adrenalectomia é um assunto controverso para o qual ainda não há suficiente evidência para fazer recomendações objetivas. O risco de desenvolvimento de malignidade (0.1%); hiperfunção subclínica (1.2%) ou *overt disease* (0.9%) é baixo mas não negligenciável sendo que o risco de excesso hormonal durante o *follow up* pode chegar a 20% aos 10 anos<sup>6,7,14</sup>.

A maioria dos protocolos apresentados pelas sociedades de endocrinologia preconizam repetição de exames imagiológicos para exclusão de malignidade e aumento da massa e testes hormonais nomeadamente o teste de supressão de cortisol endógeno durante a noite com administração de 1mg de dexametasona durante 4 anos<sup>3,4,5</sup>.

Não incluídos nestes protocolos de seguimento estão doentes com características imagiológicas benignas claras (diâmetro <2cm, <10 UH), nestes casos não é recomendada a realização de exames imagiológicos ou testes hormonais de *follow up*.

## Bibliografia

- 1- Barzon, L., Sonino, N., Fallo, F., Palu, G. and Boscaro, M. (2003). Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology*, 149(4), pp.273-285.
- 2- Kapoor, A., Morris, T. and Rebello, R. (2011). Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *Canadian Urological Association Journal*, 5(4), pp.241-247.
- 3- Terzolo, M., Stigliano, A., Chiodini, I., Loli, P., Furlani, L., Arnaldi, G., Reimondo, G., Pia, A., Toscano, V., Zini, M., Borretta, G., Papini, E., Garofalo, P., Allolio, B., Dupas, B., Mantero, F. and Tabarin, A. (2011). AME Position Statement on adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology*, 164(6), pp.851-870.
- 4- Grumbach, M. (2003). Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass ("Incidentaloma"). *Annals of Internal Medicine*, 138(5), p.424.
- 5- Uptodate.com. (2016). *The adrenal incidentaloma*. [online] Available at: <http://www.uptodate.com/contents/the-adrenal-incidentaloma> [Accessed 23 Jan. 2016].
- 6- Barzon, L. (1999). Risk Factors and Long-Term Follow-Up of Adrenal Incidentalomas. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(2), pp.520-526.
- 7- Bulow, B., Jansson, S., Juhlin, C., Steen, L., Thoren, M., Wahrenberg, H., Valdemarsson, S., Wangberg, B. and Ahreen, B. (2006). Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study. *European Journal of Endocrinology*, 154(3), pp.419-423.
- 8- Cawood, T., Hunt, P., O'Shea, D., Cole, D. and Soule, S. (2009). Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink?. *European Journal of Endocrinology*, 161(4), pp.513-527.
- 9- Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. (2003). *Annales de Chirurgie*, 128(2), p.131.

- 10- Morelli, V., Reimondo, G., Giordano, R., Casa, S., Muscogiuri, G., Policola, C., Salcuni, A., Dolci, A., Beltrami, G., Palmieri, S., Scillitani, A., Arosio, M., Ambrosi, B., Ghigo, E., Beck-Peccoz, P., Chiodini, I. and Terzolo, M. (2013). Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian Multicentre Study. *Endocrine Abstracts*.
- 11- Young, W. (2007). The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *New England Journal of Medicine*, 356(6), pp.601-610.
- 12- Carlson, A., Marney, A., Anderson, S. and Gilbert, M. (2013). Bilateral Adrenal Incidentalomas: A Case Report and Review of Diagnostic Challenges. *Case Reports in Endocrinology*, 2013, pp.1-4.
- 13- Bilateral, incidentally found adrenal tumours-results of observation of 1790 patients registered at a single endocrinological centre. (2010). *Polish Journal of Endocrinology*, 61(1), pp.69:73.
- 14- Mantero, F., Terzolo, M., Arnaldi, G., Osella, G., Masini, A., Alì, A., Giovagnetti, M., Opocher, G. and Angeli, A. (2000). A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(2), pp.637-644.
- 15- Nieman, L. (2010). Approach to the Patient with an Adrenal Incidentaloma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(9), pp.4106-4113.
- 16- Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005; 234:479.
- 17- Israel, G., Korobkin, M., Wang, C., Hecht, E. and Krinsky, G. (2004). Comparison of Unenhanced CT and Chemical Shift MRI in Evaluating Lipid-Rich Adrenal Adenomas. *American Journal of Roentgenology*, 183(1), pp.215-219.
- 18- Wang, Y. (2014). Ultrasound Imaging in the Diagnosis of Benign and Suspicious Adrenal Lesions. *Med Sci Monit*, 20, pp.2132-2141.
- 19- Hennings, J., Hellman, P., Ahlström, H. and Sundin, A. (2009). Computed tomography, magnetic resonance imaging and <sup>11</sup>C-metomidate positron emission tomography for evaluation of adrenal incidentalomas. *European Journal of Radiology*, 69(2), pp.314-323.
- 20- Mazzaglia, P. (2009). Limited Value of Adrenal Biopsy in the Evaluation of Adrenal Neoplasm. *Arch Surg*, 144(5), p.465.