

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

INCIDENTALOMAS DA SUPRARRENAL

CARLOS ALBERTO REIS DA SILVA

Orientador:

Dr. Vítor Manuel Correia Valente

Porto, 2014

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

INCIDENTALOMAS DA SUPRARRENAL

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Nome: Carlos Alberto Reis da Silva

Categoria: Aluno 6º ano

Nº de aluno: 081001196

Orientador: Dr. Vítor Manuel Correia Valente

Categoria: Professor Associado (Assistente Hospitalar Graduado Sénior)

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto. Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, n.º 228, 4050-313 Porto
Telefone: +351 220 428 000

Porto, 2014

Resumo

Introdução: O termo incidentaloma adrenal define uma massa adrenal detetada ocasionalmente no decorrer de um exame de imagem não dirigido a patologia adrenal. Atualmente, fruto da cada vez mais frequente utilização de métodos de imagem, a detecção destas massas tornou-se comum criando dilemas na sua abordagem diagnóstica e terapêutica. É essencial neste contexto, perceber quais os incidentalomas que requerem uma intervenção separando-os daqueles em que uma atitude expectante é suficiente.

Objetivos: Esta revisão bibliográfica tem por objetivo destacar as principais implicações clínicas da detecção incidental de uma massa adrenal. O artigo resume o que parece ser a melhor abordagem ao incidentaloma no que respeita ao diagnóstico, tratamento e follow-up.

Desenvolvimento: O desafio diagnóstico é distinguir as lesões benignas das restantes lesões: as funcionantes e as malignas. Uma avaliação bioquímica é necessária para determinar a capacidade funcional de uma massa adrenal, sendo habitualmente o primeiro passo na abordagem diagnóstica. As entidades clínicas mais importantes neste contexto são: tumores produtores de cortisol, feocromocitomas e adenomas produtores de aldosterona. A avaliação radiológica, habitualmente por tomografia computadorizada, é importante no diagnóstico diferencial entre benigno e maligno e baseia-se na constituição lipídica, tamanho e vascularização do incidentaloma. Após este estudo, a grande maioria dos incidentalomas são adenomas corticais não funcionantes.

Conclusão: Doentes com massas adrenais funcionalmente ativas, com suspeita de malignidade ou sintomáticas, são candidatos para ressecção cirúrgica. A abordagem cirúrgica habitualmente é posta em prática por via laparoscópica. A maior parte das lesões não têm indicação cirúrgica mas mesmo assim devem ser alvo de seguimento, que deve incluir um exame de imagem aos 6 meses e uma avaliação funcional uma vez por ano, durante 4 anos.

Palavras-chave: incidentaloma adrenal, neoplasia adrenal, hipercortisolismo, feocromocitoma, hiperaldosteronismo primário

Abstract

Introduction: The term adrenal incidentaloma is usually defined as an adrenal mass unexpectedly detected through an imaging procedure performed for reasons other than adrenal pathology. Currently, due to the increasing use of imaging methods, the approach to incidentalomas proves to be a diagnostic dilemma. In this context, it is essential, to separate the incidentalomas that require intervention from those that can be treated expectantly.

Objectives: The purpose of this review is to highlight the main clinical implications of the detection of an incidental adrenal mass. This article summarizes what seems to be the best approach to incidentalomas with regard to diagnosis, treatment and follow-up.

Development: The diagnostic challenge is to distinguish the benign lesions from other masses, either hormone secreting or malignant. A biochemical evaluation is necessary to determine the functionality of an adrenal mass, and it is usually the first step in the diagnostic approach. The clinically most important entities include: cortisol secreting tumors, pheochromocytomas and aldosterone producing adenomas. Radiological evaluation, usually by computed tomography, is the key to the differential diagnosis of benign and malignant tumors, and is based on lipid content, size and vascularization. After this study the vast majority of incidentalomas are nonfunctioning cortical adenomas.

Conclusion: Patients with adrenal masses causing hormonal overactivity, with suspected malignancy or symptomatic are candidates for surgical resection. Surgical approach is usually done through laparoscopic adrenalectomy.

Follow-up involves assessment for recurrence, growth and development of hormonal function. Imaging evaluation should be performed after 6 months and functional assessment should be extended at least for 4 years (reviewed every year).

Keywords: adrenal incidentaloma, adrenal gland neoplasms, hypercortisolism, pheochromocytoma, primary hyperaldosteronism

Índice

Introdução.....	8
Objetivos e metodologia.....	9
Revisão da anatomia e fisiologia da suprarrenal	10
Epidemiologia.....	12
Etiologia	13
1 – Adenomas da suprarrenal.....	14
1.1 – Adenoma produtor de cortisol.....	14
1.2 – Feocromocitoma.....	15
1.3 – Adenoma produtor de aldosterona	16
2 – Carcinoma adrenocortical primário	16
3 – Metástase adrenal.....	18
Abordagem ao incidentaloma da suprarrenal	19
1 – Avaliação funcional – doseamentos hormonais.....	19
1.1 – Adenoma produtor de cortisol.....	20
1.2 – Feocromocitoma.....	21
1.3 – Adenoma produtor de aldosterona	21
1.4 – Adenoma produtor de androgénios	22
1.5 – Carcinoma adrenocortical primário.....	22
2 – Avaliação imagiológica	25
2.1 – Tomografia Computorizada	25
2.2 – Ressonância Magnética	27
2.3 – Estudo imagiológico funcional	28
3 – Biopsia adrenal percutânea	28
Tratamento.....	31
Follow-up	33

Conclusões.....	35
Referências bibliográficas	37

Abreviaturas

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

BAAF – Biópsia aspirativa com agulha fina

FDG – Fluorodeoxiglucose

HTA – Hipertensão arterial

IA – Incidentaloma adrenal

MIBG – Metaiodobenzil-guanidina

NP-59 – 131I-6- β -iodometil-19-norcolesterol

PAC – Concentração de aldosterona plasmática

PET – Tomografia por emissão de positrões

PRA – Atividade da renina plasmática

RM – Ressonância magnética

SPECT – Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

TC – Tomografia computadorizada

UH – Unidades de Hounsfield

Introdução

O termo incidentaloma adrenal (IA) diz respeito a qualquer lesão da suprarrenal com mais de 1 cm de diâmetro, encontrada ocasionalmente após a realização de um exame imagiológico não dirigido à glândula adrenal.(1, 2) Esta entidade surge na sequência do advento da utilização de avançadas técnicas imagiológicas na abordagem ao doente, nomeadamente a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM).(3)

Deste achado incidental, do qual nada previa a sua existência, surgem interrogações quanto á etiologia e comportamento biológico, isto é, será que se trata de uma lesão funcionante? Será maligna?(4, 5)

A importância diagnóstica decorrente de um incidentaloma da adrenal prende-se sobretudo com a determinação da sua etiologia. Tudo isto, tendo em conta quer as possíveis implicações sobre a normal produção hormonal adrenal quer o risco de malignidade que lhe possa estar associado.

A história natural dos incidentalomas da suprarrenal ainda não se encontra totalmente estabelecida, sendo esta bastante dependente da sua etiologia. Estudos apontam que a maioria dos achados são compatíveis com alterações benignas e não funcionantes e assim permaneçam indefinidamente, enquanto que para todas as outras situações, habitualmente seja necessário algum tipo de intervenção.(6)

É hoje reconhecido que apesar de estas lesões se apresentarem clinicamente inaparentes podem-se correlacionar com um aumento de patologias cardiovasculares e ósseas, associadas a perda de qualidade e diminuição da esperança média de vida.(7-12)

Desta forma, pretende-se assim um diagnóstico precoce e uma terapêutica adequada, destacando o papel da multidisciplinaridade (imagiologia, endocrinologia, cirurgia, oncologia...) na avaliação destas lesões detetadas casualmente.

Objetivos e metodologia

Com o presente trabalho pretende-se fazer uma revisão bibliográfica versando genericamente o tema incidentalomas da suprarrenal. Será dado particular destaque à sua abordagem clínica, centrada nas etiologias mais frequentes, meios complementares de diagnóstico, abordagem terapêutica e follow-up.

A revisão bibliográfica teve como ponto de partida duas pesquisas realizadas no banco de dados da *PubMed*. Uma subordinada ao *Supplementary Concept* “Adrenal Incidentaloma”, a outra baseada nas *MeSH Subject Headings* “Adrenal Gland Neoplasms” e “Incidental Findings”. Dos resultados obtidos foram selecionados e estudados os artigos com relevância ao tema, no qual se incluíram estudos prospectivos, estudos retrospectivos, ensaios clínicos, casos clínicos e revisões sistemáticas. Foi ainda tido em conta, para fundamentação teórica, livros da especialidade, guidelines e consensos.

Revisão da anatomia e fisiologia da suprarrenal

A glândula suprarrenal encontra-se bilateralmente na face súpero-medial de cada rim, ladeando a coluna vertebral ao nível de T11 e T12.(13) Trata-se de um órgão retroperitoneal de coloração amarelada com dimensões médias aproximadas, no adulto, de 5 cm na vertical, 3 cm na transversal e 1 cm no plano ântero-posterior.(14)

A suprarrenal direita apresenta uma conformação triangular de base adjacente ao pólo superior do rim. Em termos topográficos apresenta-se anteriormente ao diafragma e ao polo superior do rim direito e posteriormente ao lobo hepático direito e veia cava inferior.(15, 16)

A suprarrenal esquerda, ligeiramente maior e superior comparativamente à direita, apresenta uma conformação semilunar de concavidade medial, assentando igualmente sobre o pólo superior do rim. Topograficamente correlaciona-se anteriormente com o estômago e o pâncreas e posteriormente com o diafragma.(15, 16)

Cada uma das suprarrenais encontra-se revestida por uma cápsula fibrosa, que por sua vez é recoberta pela fáschia peri-renal. Juntamente a um abundante tecido adiposo periadrenal e anastomoses vasculares, as fáschias são responsáveis pela manutenção da posição anatômica acima descrita.(13, 14)

Histologicamente, a suprarrenal é dividida em duas grandes regiões: a região cortical, periférica e ocupando grande parte do volume da glândula (80 a 90% do volume total); e a região medular, central e mais pequena. A região cortical, pode ainda ser dividida em 3 camadas de disposição concêntrica, da periferia para o centro: a zona glomerulosa, a zona fasciculada e a zona reticular. Esta divisão tem particular relevância no papel central que a glândula desempenha a nível do sistema endócrino e do equilíbrio hidroeletrólítico, uma vez que cada uma das regiões acima descritas apresenta uma função diferenciada.(14, 17)

No que respeita à fisiologia da suprarrenal, a zona glomerulosa é responsável pela produção de mineralocorticóides, particularmente aldosterona. A aldosterona desempenha um papel chave na regulação do equilíbrio hidroeletrólítico, sendo a sua produção e secreção reguladas fundamentalmente pelo sistema renina-angiotensina e pelas concentrações plasmáticas de sódio e potássio. A hormona adrenocorticotrófica (ACTH) apresenta neste processo apenas um papel permissivo à síntese de mineralocorticóides. Portanto, face a estímulos como a depleção de volume, a diminuição da pressão arterial, a diminuição da concentração sérica de sódio ou o

aumento sérico de potássio, a aldosterona, mediante atuação em canais de sódio localizados nos túbulos distais e coletores do rim, desencadeia, a este nível, uma reabsorção de sódio e excreção de potássio.(18, 19)

A zona fasciculada, a mais representativa do córtex adrenal em volume, funcionalmente destaca-se sobretudo pela produção de glucocorticóides, nomeadamente cortisol. A produção fisiológica de cortisol obedece a um ritmo circadiano, os níveis séricos atingem um máximo ao início da manhã e mínimo à noite, e é dependente do estímulo pituitário mediado pela ACTH. São vários os efeitos metabólicos do cortisol, podendo-se destacar a sua ação hiperglicemiante e catabólica, sobretudo ao nível das proteínas e dos lípidos.(18, 19)

Na camada mais interna do córtex adrenal, ocorre principalmente a síntese e secreção de esteróides sexuais, nomeadamente dehidroepiandrosterona e androstenediona. Estes androgénios, produzidos sob influência da ACTH, quando em circulação são convertidos nos tecidos periféricos a testosterona e a estradiol, e apresentam um efeito fisiológico relativamente fraco. A suprarrenal como fonte de androgénios assume maior relevo na mulher. Isto porque, para além de ser responsável pela manutenção da normal distribuição pilosa axilar e púbica, no período pós-menopausa é a principal fonte de estradiol. Já no homem, os androgénios testiculares suplantam largamente os de origem adrenal.(18, 19)

Por último, a região medular da suprarrenal, constituída por células cromafins, é o local de produção de catecolaminas: adrenalina e noradrenalina. A produção, secreção e ação, estão intimamente relacionadas com a estimulação nervosa simpática, e desencadeiam uma série de respostas cardiovasculares, metabólicas e hormonais mediadas por recetores adrenérgicos. Fisiologicamente é de destacar o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, a hiperglicemia e o aumento da produção de cortisol e aldosterona.(18, 19)

Epidemiologia

Nos últimos anos, a evolução dos métodos e técnicas de imagiologia médica repercutiram-se em ganhos na sensibilidade para deteção de lesões. Com a sua cada vez mais frequente utilização, o que se tem verificado é um aumento da incidência de IA. Em cerca de 0,8% a 5% das TC tóraco-abdominais realizadas são encontrados IA, e a sua prevalência aumenta com a idade, chegando aos 10% reportados em autopsias.(4, 8, 20). Aparentemente não existem diferenças significativas de incidência no que toca ao sexo, etnia e localização geográfica.(20) Porém, dados resultantes de autópsia juntamente com alguns estudos retrospectivos sugerem um pico de incidência entre os 50 e os 70 anos e uma maior prevalência entre pessoas obesas, diabéticas e hipertensas.(4, 21)

São várias as etiologias possíveis por detrás de um IA, a grande maioria das lesões encontradas são benignas e não funcionantes (82,5%), seguidas de adenomas produtores de cortisol (5,3%), feocromocitomas (5,1%), carcinomas adrenocorticais primários (4,7%), lesões metastáticas (2,5%) e adenomas produtores de aldosterona (1%). Entre as lesões benignas e não funcionantes, 61% são adenomas, 10% mielolipomas, 6% quistos adrenais e 5,5% ganglioneuromas.(21-26)

Quanto à distribuição das lesões estas habitualmente apresentam-se únicas e localizadas. Porém, em cerca de 10 a 15% dos casos são bilaterais, podendo este padrão de apresentação estar presente em qualquer uma das etiologias descritas.(1, 27)

De facto, o que se percebe atualmente é que a grande maioria das lesões não tem significado clínico e patológico. Contudo, este facto não deve descurar a avaliação de qualquer neoformação adrenal, independentemente do contexto em que se enquadre.

Etiologia

A multiplicidade de etiologias associadas ao diagnóstico de um IA (tabela 1) faz com que, apesar da sua grande maioria não apresentar relevância médica, seja necessária uma avaliação clínica, bioquímica e radiológica, a fim de despistar sinais e sintomas de um eventual síndrome clínico de hipersecreção hormonal ou porventura de uma doença maligna.

Nesta secção, descreve-se assim sumariamente alguns aspetos característicos das etiologias, que de acordo com as suas possíveis implicações fisiopatológicas, devem obrigatoriamente, neste contexto, ser excluídas. Será dado destaque ao adenoma produtor de cortisol, ao feocromocitoma, ao adenoma produtor de aldosterona e por fim ao carcinoma adrenocortical primário e à metástase adrenal.

Lesões benignas	Não funcionantes	Adenoma ¹ Mielolipoma Quisto Ganglioneuroma Hemangioma Granuloma ¹ Hemorragia ¹ Amiloidose ¹
	Funcionantes	Adenoma produtor de cortisol ^{1,2} Feocromocitoma Adenoma produtor de aldosterona ^{1,2} Adenoma produtor de androgénios Hiperplasia adrenal ¹
Lesões malignas		Carcinoma adrenocortical primário ² Metástase adrenal (pulmão, mama, rim, pele, trato gastrointestinal) Feocromocitoma maligno Neuroblastoma

Tabela 1 – Principais etiologias por detrás de um achado incidental da suprarrenal. Adaptado de Kaltsas (2012).(27)

¹ Etiologias com maior probabilidade de surgirem bilateralmente.

² Capacidade de hipersecreção hormonal mista.

1 – Adenomas da suprarrenal

Os adenomas adrenais são tumores benignos de origem glandular habitualmente não associados a hipersecreção hormonal.(28) Nestas circunstâncias, quando resultado de mero achado ocasional, normalmente não apresentam qualquer relevância clínica. Em contrapartida, quando se associam a produção hormonal anómala (adenomas funcionantes), sem qualquer processo regulatório subjacente, ocasionam síndromes clínicas mais ao menos graves, como por exemplo, o síndrome de Cushing ou o hiperaldosteronismo.(27, 28)

1.1 – Adenoma produtor de cortisol

A exposição crónica a grandes concentrações de glucocorticóides é responsável por uma série de sinais e sintomas designados genericamente por síndrome de Cushing. São assim exemplos de manifestações clínicas compatíveis com este síndrome, por ordem de frequência de apresentação, a obesidade, hipertensão, alterações menstruais, hirsutismo, pleora facial, alterações neuropsiquiátricas, impotência, fraqueza muscular, estrias cutâneas, cefaleias.(29) O conjunto de patologias que acarreta uma produção endógena exagerada de glucocorticóides pode ser dividido em dois grandes grupos, as patologias decorrentes de uma produção e secreção anómala de ACTH e as patologias em que existe uma hiperfunção adrenocortical autónoma.(30, 31) As etiologias ACTH dependentes são as mais frequentes. O hipercortisolismo ACTH independente correlaciona-se habitualmente com neoformações do córtex adrenal, como o adenoma adrenocortical, o carcinoma adrenal primário e mais raramente a hiperplasia adrenal.(30) Dado o diagnóstico em contexto incidental, os doentes habitualmente nestas circunstâncias apresentam relativamente poucas manifestações fenotípicas clássicas.(32) Desta forma, é-lhes muitas vezes atribuído o diagnóstico de síndrome de Cushing subclínico. As verdadeiras repercussões clínicas deste hipercortisolismo subclínico encontram-se ainda sob investigação. Alguns estudos têm apontado, tal como acontece no verdadeiro síndrome, para a existência de uma associação positiva entre esta desregulação hormonal e o aumento do risco em desenvolver osteoporose, fraturas vertebrais e doenças cardiovasculares.(33-36) Outros afirmam mesmo que o hipercortisolismo subclínico é um fator de risco independente para o desenvolvimento de hipertensão arterial, dislipidemia e resistência à insulina, e a sua presença está dependente do tamanho da massa adrenal.(37, 38)

1.2 – Feocromocitoma

O feocromocitoma é uma neoplasia neuroendócrina rara com origem em células cromafins produtoras de catecolaminas, situadas na medula da glândula suprarrenal. É caracteristicamente definido como o “tumor dos 10%”, já que aproximadamente 10% destes apresentam-se malignos, multifocais, bilaterais, extra-adrenais, e em crianças.(31) Pode apresentar-se em qualquer idade, contudo é mais frequente entre os 40 e os 50 anos, não apresentando predileção por qualquer um dos sexos. Normalmente são funcionantes, evidenciando hipersecreção de catecolaminas, da qual pode resultar sintomatologia mais ao menos específica. Em termos clínicos, o feocromocitoma é caracterizado classicamente pela tríade palpitações, cefaleias e hipersudorese, acompanhada de hipertensão arterial (HTA). Chega a ser responsável por até 0,2% de todos os casos de hipertensão, manifestando-se esta quer de uma forma sustentada, mimetizando uma HTA essencial, ou de uma forma paroxística, dependente de fatores desencadeantes. Outras manifestações passam por hiperglicemia, perda ponderal, isquemia vascular e cardiomiopatias.(39)

Como referido anteriormente, até 10% dos feocromocitomas adrenais apresentam características de malignidade. O seu diagnóstico é de suspeitar aquando da existência de exuberante invasão loco-regional ou presença de metástases em locais sem células cromafins, como por exemplo o osso, fígado e pulmões.(40)

A doença subclínica, face à sua definição, parece não ser totalmente aplicável em contexto de feocromocitoma. Isto porque as repercussões clínicas de qualquer tumor de células cromafins estão essencialmente dependentes de uma desregulação episódica da secreção hormonal (sem ausência de estímulo fisiológico) e não propriamente da quantidade secretada. Desta forma o feocromocitoma pode ser visto como um estado fisiopatológico de “tudo ou nada”, que em contexto de um incidentaloma adrenal reflete-se habitualmente sobre a forma de HTA paroxística não detetada ou valorizada.(41, 42)

Há ainda que ter em atenção, no que toca ao diagnóstico de feocromocitoma, que cerca de 25% destes casos estão associados a síndromes familiares com origem em mutações no gene RET (neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2) ou no gene VHL (doença von Hippel-Lindau).(13)

1.3 – Adenoma produtor de aldosterona

O hiperaldosteronismo ou síndrome de Conn resulta da hipersecreção adrenal de aldosterona. Classicamente este síndrome é caracterizado pela presença de HTA e hipocaliemia associada a fadiga, fraqueza muscular, cefaleias, polidipsia, poliúria e nictúria. Epidemiologicamente trata-se de uma condição mais prevalente em mulheres, manifestando-se sobretudo na faixa etária entre os 30 e os 60 anos. O hiperaldosteronismo chega a ser responsável por 1% de todos os novos casos de hipertensão arterial na população em geral, o que faz com que seja a causa mais comum de HTA secundária potencialmente curável. Em termos etiológicos o hiperaldosteronismo pode resultar de uma hipersecreção autónoma da suprarrenal, situação denominada de hiperaldosteronismo primário, ou surgir secundariamente como resposta à estimulação crónica pelo sistema renina-angiotensina.(31)

Como se percebe, e de acordo com o descrito anteriormente, no âmbito dos IA o que importa estudar, neste contexto, são possíveis causas por detrás de uma situação de hiperaldosteronismo primário, particularmente adenomas produtores de aldosterona. Destaca-se os adenomas dada a sua maior frequência e potencialidade em se traduzir imagiologicamente sobre a forma de massas. Estes, habitualmente apresentam-se unilaterais, únicos e com menos de 2 cm de diâmetro. Embora a HTA seja o sinal central num estudo de despiste de hiperaldosteronismo, estão descritos casos de hiperaldosteronismo primário normotensivo, situação denominada genericamente de hiperaldosteronismo subclínico.(43) E apesar de aparentemente parecer a forma de tradução clínica que melhor se relacione com o contexto de incidentaloma, o que se verifica é que aquando do seu diagnóstico grande parte dos doentes apresentam já algum grau de HTA não reconhecida anteriormente.(8)

Os adenomas conjuntamente com a hiperplasia adrenal idiopática (bilateral) perfazem até 95% de todo casos de hiperaldosteronismo primário. Outras etiologias, mais raras, a considerar neste diagnóstico são a hiperplasia adrenal primária (unilateral), o carcinoma adrenal produtor de aldosterona e o hiperaldosteronismo familiar.(44)

2 – Carcinoma adrenocortical primário

O carcinoma adrenocortical encontra-se entre as neoplasias malignas endócrinas menos comuns, contudo trata-se dos tumores mais letais neste contexto, apenas ultrapassado pelo carcinoma anaplástico da tiróide.(14) Cerca de 20% a 40% dos carcinomas

apresentam-se metastizados ao diagnóstico e a sobrevida média aos 5 anos ronda os 19% a 35%, mesmo para os detetados em contexto incidental.(45) Epidemiologicamente, o carcinoma adrenocortical afeta mais frequentemente o sexo feminino e apresenta uma distribuição bimodal, com um pico de incidência na infância e outro entre os 40 e os 50 anos. Apesar de grande parte destes tumores apresentarem-se de forma esporádica, alguns encontram-se associados a síndromes neoplásicas hereditários como, o síndrome de Li-Fraumeni, o síndrome de Beckwith-Wiedemann e o síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1.(31)

Clinicamente, este pode manifestar-se sob a forma de um síndrome de hipersecreção ou através de fenómenos de efeito de massa. Quando exhibe produção hormonal anómala, o carcinoma adrenocortical associa-se habitualmente a situações de hipercortisolismo, podendo também manifestar-se por estados de virilização, feminização, ou compatíveis com hiperaldosteronismo. A apresentação decorrente do crescimento tumoral, menos frequente que a anterior, pode, por exemplo, traduzir-se em dor ou palpação de uma tumefação abdominal. A par destas manifestações, podem ainda estar presentes sinais gerais compatíveis com eventual processo maligno como febre, astenia e perda ponderal. Tal como em qualquer tumor maligno, o carcinoma adrenocortical pode metastizar e daí resultar sintomatologia. Os principais locais de metastização, por ordem de frequência, passam pelo pulmão, fígado, peritoneu, osso, suprarrenal contralateral e cérebro.(46, 47) Em contexto de achado incidental o carcinoma adrenocortical ainda não se manifestou clinicamente ou pelo menos não de forma exuberante e perceptível.

O estadiamento do carcinoma adrenocortical segue atualmente o sistema TNM e para fins de prognóstico e consequente tratamento cada doente é enquadrado em 1 de 4 estadios, de acordo com o estado evolutivo da sua doença:(48)

- Estadio 1 – carcinoma confinado à suprarrenal, com dimensões ≤ 5 cm, sem evidência de invasão local ou metástases à distância (T1N0M0);
- Estadio 2 – carcinoma confinado à suprarrenal, com dimensões ≥ 5 cm, sem evidência de invasão local ou metástases à distância (T2N0M0);
- Estadio 3 – tumor de qualquer dimensão, sem evidência de metástases à distância e com pelo menos um dos seguintes parâmetros: infiltração de tecidos circundantes (T3), invasão da veia cava ou veia renal (T4), atingimento de gânglios linfáticos (N1);
- Estadio 4 – evidência de metástases à distância.

3 – Metástase adrenal

No que toca a neoplasias malignas da suprarrenal, para além, como vimos, do carcinoma adrenocortical primário, a glândula adrenal também é sede de doença metastática. São vários os tumores com descrito potencial de disseminação adrenal, sendo que os casos mais frequentes ocorrem aquando de neoplasias malignas primárias do pulmão, mama, rim, pele e do trato gastrointestinal.(49, 50) Desta forma, em doentes com doença maligna documentada, qualquer massa encontrada na suprarrenal deve ser encarada, até prova em contrário, como uma possível lesão metastática.(51) Nestas circunstâncias acaba-se por perceber contudo que a grande maioria das lesões são benignas.(52, 53)

A metástase adrenal habitualmente evolui de forma indolente, sendo o seu diagnóstico frequentemente efetuado no decorrer de estudos de estadiamento ou de follow-up de uma doença maligna conhecida.(13)

Abordagem ao incidentaloma da suprarrenal

A abordagem a uma massa adrenal pode-se resumir a responder a duas importantes questões:(54)

- A lesão é funcionante?
- Trata-se de uma manifestação de doença maligna?

Atendendo a que as lesões malignas podem ser funcionantes e porque há necessidade de um estudo hormonal prévio a qualquer cirurgia adrenal, habitualmente a abordagem ao IA, após a sua deteção imagiológica, inicia-se com um estudo hormonal, dirigido às principais etiologias neste contexto.(55) Claro que este estudo deve sempre ser precedido de uma avaliação clínica cuidada, focalizando a história e o exame objetivo especialmente nos aspetos mais subtis das etiologias atrás apresentadas.

Excecionalmente, algumas lesões, dadas as suas particularidades, podem ser imediatamente caracterizadas, com devida prudência, aquando da deteção, como acontece por exemplo com mielolipomas.(56) É exceção a esta abordagem inicial a história prévia de neoplasia maligna, que quando presente deve ocasionar um estudo imagiológico funcional por tomografia por emissão de positrões (PET).(57)

Quando excluída atividade secretora anormal, a etapa seguinte passa pela avaliação exaustiva de características imagiológicas, como o perfil de atenuação aos raios x e o comportamento face à administração de contraste. Características estas avaliadas sobretudo com o objetivo de excluir doença maligna.(57)

Afastadas estas duas hipóteses, as de maior preocupação clínica, a grande maioria das lesões serão benignas e provavelmente adenomas não funcionantes. Apesar deste dado epidemiológico a avaliação diagnóstica deve prosseguir, baseada em novos exames imagiológicos.

1 – Avaliação funcional – doseamentos hormonais

Como vimos, a primeira abordagem ao IA, salvo raras exceções, deve passar pela procura de hipersecreção associada. E tal deve ser efetuado mesmo que clinicamente inaparente. Esta tarefa por vezes não se torna fácil, dada a disponibilidade de diversos métodos diagnósticos e *cut-offs* sugeridos.

Em medicina o termo subclínico geralmente refere-se a um estado patológico que não é suficientemente severo para que se manifeste através de sintomas e/ou sinais bem

definidos ou prontamente observáveis. Esta condição está presente quer quando a doença não é suficientemente grave ou não se encontra totalmente estabelecida. Em endocrinologia a doença subclínica associa-se habitualmente a ligeiras alterações da normal secreção hormonal.

A grande maioria dos IA são não funcionantes. Contudo, 10 a 15% apresentam secreção hormonal autónoma.(4) Neste âmbito, atendendo a que entre as possíveis etiologias encontram-se o adenoma produtor de cortisol, o feocromocitoma e o adenoma produtor de aldosterona, devem ser realizados doseamentos bioquímicos para o seu despiste (figura 1). É ainda possível, que algumas destas situações possam apresentar hipersecreção mista, como por exemplo, hipercortisolismo e hiperaldosteronismo combinados.(58-61)

1.1 – Adenoma produtor de cortisol

Alterações na homeostasia do cortisol são o principal achado nos desequilíbrios hormonais associados a um IA.(62, 63) Como já referindo anteriormente, a tradução clínica não é habitualmente suficientemente expressiva para a enquadrar num verdadeiro síndrome de Cushing. E para além disso, apesar do diagnóstico se associar mais frequentemente a adenomas isolados, o hipercortisolismo subclínico é mais prevalente em doentes com IA bilaterais.(64) Nestas situações de distribuição bilateral, pode existir hiperfunção lateralizada ou mesmo hipofunção adrenocortical generalizada.(4, 65)

Genericamente, os doentes com este distúrbio hormonal apresentam-se com níveis elevados de cortisol (plasmático e urinário) e baixa concentração plasmática de ACTH.(66) O diagnóstico, após a deteção de uma massa na suprarrenal, passa pela realização de um teste de supressão da produção de cortisol durante a noite, com uma baixa dose de dexametasona.(67) Atualmente, este teste apresenta-se o de maior sensibilidade, comparativamente a outras modalidades, como o doseamento do cortisol salivar ou nível de cortisol na urina de 24 horas. (27, 68-70) Assim, é dado ao doente 1 mg de dexametasona oral às 23:00 horas e no dia seguinte, pelas 8:00 horas é realizado um doseamento, em jejum, do cortisol plasmático. Se houver supressão da produção, cortisol inferior a 140 nmol/l (5 µg/dl) o diagnóstico é excluído.(71) Nas situações de teste positivo, onde a produção de cortisol não é suprimida (superior a 140 nmol/l), é necessário confirmar se realmente o hipercortisolismo tem origem na massa detetada

radiologicamente. Tal pode ser confirmado com o doseamento plasmático da ACTH. Para os casos de adenomas adrenais produtores de cortisol, a ACTH apresenta-se inferior aos valores de referência (2 pmol/l), isto é, encontra-se suprimida.(26)

Contrariamente ao exposto acima, alguns autores defendem que em contexto de lesão adrenal dois testes positivos, representativos do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (exemplo: cortisol na urina de 24 horas, perda do ritmo circadiano do cortisol, supressão da ACTH, teste 1 mg de dexametasona), são suficientes para fazer o diagnóstico.(71)

1.2 – Feocromocitoma

Cerca de 30 a 40% dos feocromocitomas que são alvo de adrenalectomia resultaram de achados incidentais.(72) O seu diagnóstico, após a deteção radiológica de uma massa adrenal suspeita, pode ser confirmado recorrendo ao doseamento de metanefrinas e catecolaminas fracionadas na urina de 24 horas ou através do doseamento de metanefrinas fracionadas no plasma.(26) Entre os testes bioquímicos disponíveis para o diagnóstico de feocromocitoma, o doseamento de metanefrinas no plasma é o que se apresenta de maior sensibilidade (96-100%), contudo não se encontra largamente disponível.(73, 74) Assim, valores aumentados de metanefrinas e catecolaminas fracionadas na urina (noradrenalina > 170 µg, adrenalina > 35 µg, dopamina > 700 µg, normetanefrinas > 900 µg, metanefrinas > 400 µg) são atualmente o método mais utilizado, na exclusão do diagnóstico, apresentando valores de sensibilidade de 84% e 95% e especificidade de 99% e 86%, respetivamente.(27, 39) Neste contexto, há ainda que ter em atenção, que uma imagem altamente sugestiva de feocromocitoma, com um estudo urinário negativo, deve levar à realização do doseamento de metanefrinas no plasma.

Para além do descrito, uma história farmacológica é fundamental no decorrer destes estudos, já que alguns fármacos podem originar falsos positivos, como por exemplo os antidepressivos triciclos e os antipsicóticos.(39)

1.3 – Adenoma produtor de aldosterona

Situação da qual decorre hiperaldosteronismo primário, manifestando-se classicamente por hipertensão e hipocaliemia. Assim, o seu diagnóstico deve ser ponderado, quando de uma massa adrenal é acompanhada de HTA refratária ao tratamento médico (3 ou mais anti-hipertensores), HTA de aparecimento em idade jovem (antes dos 40 anos) ou

hipocaliemia.(75) O seu estudo passa pela avaliação dos níveis de aldosterona e renina plasmáticos sob a forma rácio (aldosterona plasmática expressa em ng/dl sobre a atividade da renina plasmática em ng/ml/h). Valores superiores a 20, nesta avaliação, são altamente sugestivos do diagnóstico.(76) Há ainda que atender, para além do rácio, ao valor absoluto da aldosterona plasmática, já que valores baixos de renina plasmática podem ocasionar um falso positivo. Assim, valores de aldosterona superiores a 15 ng/dl são a favor do diagnóstico. Para além do descrito anteriormente, valores compatíveis com o diagnóstico devem ainda ser confirmados recorrendo a testes de supressão da produção de aldosterona.(77) São exemplos deste tipo de testes a infusão de uma solução de NaCl (2 L de solução salina a 0,9% durante quatro horas) ou o teste farmacológico com fludrocortisona (0,4 mg todos os dias durante 4 dias). Valores superiores a 10 ng/dl de aldosterona plasmática após testes de supressão confirmam o diagnóstico. No decorrer destes doseamentos bioquímicos há que salvaguardar ainda a interrupção prévia da medicação anti-hipertensora por um período de 4 a 6 semanas, a fim de evitar quer falsos positivos quer falsos negativos.(13)

Contudo, dado que os adenomas produtores de aldosterona apresentam-se frequentemente sob a forma de pequenas lesões, é essencial fazer o diagnóstico diferencial com a hiperplasia nodular bilateral (aquando de dúvidas na imagiologia ou doentes com mais de 40 anos) pois, os tratamentos são diferentes consoante a situação, os primeiros têm abordagem cirúrgica, os segundos tratamento médico (antagonistas dos recetores de mineralocorticóides). Por vezes o diagnóstico diferencial adenoma /hiperplasia é difícil e motiva a realização de cateterismo e avaliação bioquímica de sangue recolhido das duas veias suprarrenais. Neste contexto, um rácio aldosterona/cortisol quatro vezes superior ao lado contralateral é a favor do diagnóstico de adenoma produtor de aldosterona.(43, 78-80)

1.4 – Adenoma produtor de androgénios

Adenomas com produção androgénica isolada são raros e desta forma, avaliações bioquímicas neste sentido, em contexto de IA, não são recomendadas por rotina.(13, 81)

1.5 – Carcinoma adrenocortical primário

Aproximadamente metade dos carcinomas adrenocorticais primários são funcionantes, sobretudo produtores de cortisol.(26, 46) Daí, o seu diagnóstico não deve descurar uma

avaliação bioquímica funcional. Isto, atendendo às possíveis repercussões de fenómenos de hipersecreção sobre o intra e pós-operatório a uma adrenalectomia, bem como no que respeita ao manuseamento deste desequilíbrio hormonal em contexto de tratamento paliativo.

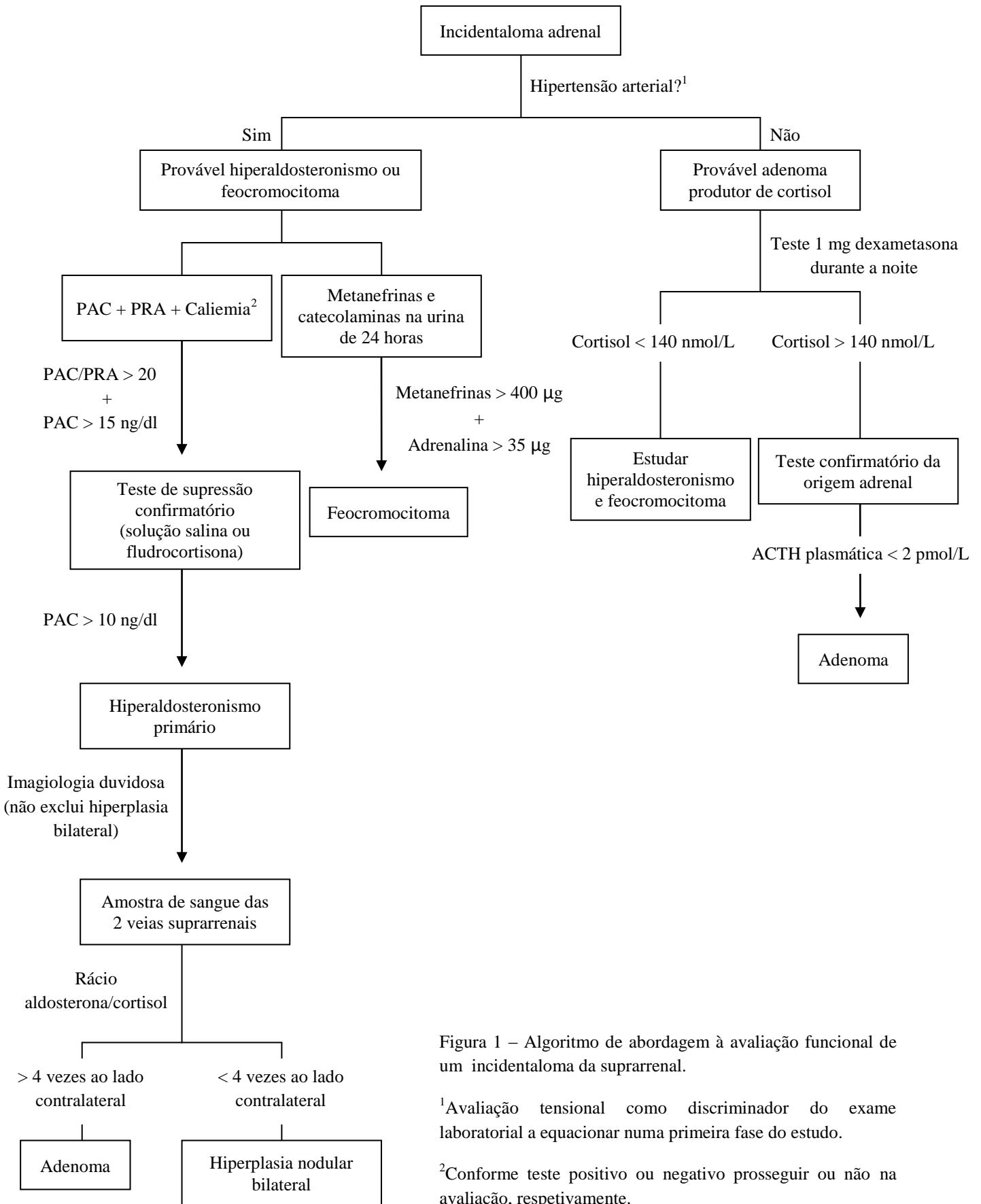


Figura 1 – Algoritmo de abordagem à avaliação funcional de um incidentaloma da suprarrenal.

¹Avaliação tensional como discriminador do exame laboratorial a equacionar numa primeira fase do estudo.

²Conforme teste positivo ou negativo prosseguir ou não na avaliação, respetivamente.

2 – Avaliação imagiológica

Os exames imagiológicos, especialmente sob a forma de TC, RM e PET, são particularmente relevantes para determinar, de acordo com as características da lesão, se esta apresenta alguns sinais de malignidade (tabela 2).

E quando se fala de malignidade até 27% dos doentes oncológicos apresentam metástases microscópicas na adrenal e aproximadamente 50% dos incidentalomas encontrados nestes doentes representam doença metastática.(82)

A imagiologia por intermédio das propriedades fisiológicas e morfológicas do IA, permite inferir quanto à malignidade, nomeadamente através da avaliação da concentração intracelular de lípidos, vascularização, tamanho e atividade metabólica.(82)

Este estudo é beneficiado com a utilização de cortes finos (2 a 3 mm), já que permite uma melhor caracterização do tumor, tendo mesmo estes um valor histológico preditivo.(4, 55) Contudo, apesar destes cuidados e da determinação de uma série de parâmetros passíveis de diferenciar etiologias, uma pequena minoria de lesões permanece indeterminada.(83)

2.1 – Tomografia Computorizada

2.1.1 – Avaliação do teor em lípidos

A presença e quantidade de lípidos na massa adrenal permitirá induzir algum grau de suspeição no que toca a malignidade. Os achados benignos normalmente apresentam-se com grandes concentrações de lípidos.(49, 82)

A TC sem contraste é de extrema importância na avaliação da constituição lipídica da massa adrenal, que quando presente, leva a um sinal hipodenso, já que de acordo com as propriedades físicas da gordura a atenuação que esta oferece à radiação x é mínima. Para objetivar os achados, recorre-se à escala semiquantitativa do grau de atenuação de Hounsfield (UH). Assim, os adenomas corticais apresentam-se como uma massa homogénea ligeiramente hipodensa, com menos de 10 UH, o que permite segundo este pressuposto distinguir um adenoma adrenal de outra lesão com 71% de sensibilidade e 98% de especificidade.(82, 84, 85) Contudo, até 30% dos adenomas não apresentam grandes quantidades de lípidos, o que pode dificultar a avaliação.(4) Porém, e continuando no campo da avaliação através das UH, e sabendo que quase todos os adenomas, em alguma região, apresentam atenuações negativas (< 0 UH), verificou-se que uma percentagem igual ou superior a 10% de atenuações negativas, aumentava a

sensibilidade para 91% na classificação da massa como adenoma, técnica denominada histograma de atenuação.(55, 82) Este método de avaliação parece mesmo ter maior valor preditivo na distinção maligno *versus* benigno, quando comparado com a determinação de tamanho.(27)

Também passível de diagnóstico presuntivo segundo esta avaliação, estão os mielolipomas, que de acordo com a sua grande constituição lipídica apresentam níveis de atenuação inferiores a - 40.(83)

2.1.2 – Vascularização

Vários parâmetros vasculares determinados por TC permitirão também retirar algumas conclusões quanto à agressividade do IA. E este estudo, torna-se particularmente relevante na distinção entre adenomas pobres em lípidos de lesões não adenomatosas.(84)

Para avaliar a irrigação da neoformação recorre-se à utilização de contraste iodado. A partir desse momento, através da avaliação dinâmica das imagens, é possível recolher algumas informações pertinentes, como o volume e fluxo sanguíneo, tempo médio de trânsito vascular, permeabilidade por área de superfície e tempo de excreção do contraste.(55) Alguns estudos apontam que os adenomas apresentam valores médios de volume e fluxo sanguíneo e de permeabilidade por área de superfície superiores às metástases adrenais.(84)

Apesar destas associações, este tipo de avaliação é efetuada sobretudo à custa do tempo de excreção do contraste, uma vez que é mais sensível na diferenciação maligno *versus* benigno. Este parâmetro é calculado através da aquisição de um conjunto de imagens pré, durante e após a administração de contraste. Segundo este teste, de uma forma genérica, o que se verifica é que os adenomas apresentam uma captação e excreção rápida de contraste, ao passo que as lesões malignas apesar de apresentarem igualmente uma captação rápida, evidenciam uma eliminação mais tardia fruto do extravasamento capilar.(4) O tempo ideal para aquisição das imagens após a administração é ainda algo controverso, existindo protocolos que falam em 5, 10 e 15 minutos após. Aparentemente as aquisições passados 10 minutos parecem ser as mais sensíveis, sendo que valores de eliminação absoluta superiores a 50%, passado este tempo, apresentam uma sensibilidade e especificidade de 100% para caracterizar a lesão como adenoma.(82)

2.1.3 – Tamanho

O maior diâmetro avaliado numa lesão adrenal é preditivo de malignidade.(4, 86) Isto é, massas maiores apresentam maior probabilidade de serem malignas. Lesões com dimensões superiores a 4 cm terão uma probabilidade de malignidade aproximada de 70% e se superiores a 6 cm de 85%.(82)

A evolução tumoral em tamanho é também um fator indicativo de possível neoplasia maligna. Contudo, caracterizações neste sentido devem ser utilizadas com alguma reserva, uma vez que o crescimento também pode estar associado a lesões benignas, especialmente aquelas que estão sob estimulação hormonal. (26, 82)

Há que ter em conta ainda que a TC genericamente subestima em aproximadamente 1 cm a real dimensão dos tumores adrenais, tratando-se de um dado particularmente importante, que deve ser salvaguardado, quando a abordagem cirúrgica é ponderada.(87)

2.2 – Ressonância Magnética

Apesar de a TC tratar-se do exame padrão na avaliação da grande maioria dos IA, a RM assume importância quando não se consegue obter informação relevante quanto à agressividade da lesão, especialmente nos casos de lesões aparentemente benignas com baixo teor lipídico e elevado índice de atenuação.(88)

A utilidade da RM nestes casos, recai sobretudo na deteção de lípidos, já que a sua percentagem na massa adrenal correlaciona-se diretamente com a probabilidade de adenoma, como referido anteriormente. Assim, atendendo aos princípios físicos da RM e sabendo que os prótons dos lípidos precessam a frequências mais baixas que os prótons de água, aquando da utilização desta técnica verifica-se uma queda de sinal quando se passa de imagens em fase para imagens fora de fase, o que é sugestivo então de adenoma.(27, 55) Por outro lado, lesões malignas, que normalmente não apresentam grande conteúdo lipídico, mantêm um intensidade de sinal semelhante nas duas sequências.(82) Apesar de existirem formas de calcular e relacionar esta queda de intensidade do sinal com a percentagem de lípidos, normalmente a avaliação da variação é efetuada qualitativamente tendo como referências a intensidade de sinal do baço ou músculo circundante.(27)

2.3 – Estudo imagiológico funcional

A sua utilização não é a regra, estando limitada a casos bem selecionados, por exemplo em situações de história ou suspeita de neoplasia maligna. O seu princípio assenta na avaliação da atividade metabólica tumoral com o auxílio de radioisótopos.(89) Os radioisótopos que apresentam melhores resultados na caracterização dos IA são a fluorodeoxiglucose (FDG), o ¹³¹I-6-β-iodometil-19-norcolesterol (NP-59) e o metaiodobenzil-guanidina (MIBG).(90) Frequentemente, a este tipo de estudos funcionais, associa-se a avaliação por TC contrastada. A combinação das duas modalidades de imagem aumenta a sensibilidade e especificidade na caracterização de possíveis alterações.(82)

A avaliação funcional utilizando a FDG é realizada através de um estudo por PET. O interesse destas metodologias recai sobretudo na distinção entre uma lesão maligna ou benigna, havendo na grande maioria dos tumores malignos uma captação do radioisótopo exageradamente elevada, contrariamente ao que acontece com as lesões benignas.(89, 91) O padrão de captação da suprarrenal é comparado com o padrão de captação hepático, sendo que um rácio suprarrenal/fígado igual ou superior a 3.1 é tido como o valor de referência para classificar a lesão como maligna.(27, 82, 92)

A avaliação com MIBG através da tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), recai sobretudo na localização de tumores de células cromafins, nomeadamente quando se suspeita de um feocromocitoma.(27, 93)

Por fim a avaliação com NP-59 por cintigrafia torna-se útil na caracterização das situações de hiperfunção hormonal, estabelecendo uma correlação anatómica precisa.(94)

3 – Biópsia adrenal percutânea

A biópsia adrenal percutânea, realizada na forma de biópsia aspirativa por agulha fina, ao apresentar algumas contrapartidas afigura-se pouco relevante na avaliação do IA.(49, 95) Pode-se começar por enumerar o facto de esta normalmente não permitir caracterizar a malignidade de lesões corticais, um dos parâmetros essenciais na abordagem ao incidentaloma.(55) Por outro lado, na presença de uma lesão maligna, a sua realização pode condicionar a disseminação de células tumorais. Outras das desvantagens passam pela possibilidade de condicionar uma crise hipertensiva,

potencialmente fatal, perante um feocromocitoma, ou mesmo condicionar alterações anatómicas locais que possam futuramente complicar uma intervenção cirúrgica.(26, 96) Apesar das desvantagens apontadas, a biópsia percutânea apresenta-se uma ferramenta útil nas situações de suspeita de infeção ou metástase adrenal. Nestes casos, por intermédio de uma avaliação citológica, ao encontrar células não adrenais, apresenta uma sensibilidade e uma especificidade para o diagnóstico superior a 70%.(95) Previamente à sua realização, face ao exposto acima, deve ser excluído o diagnóstico de feocromocitoma, através do doseamento de metanefrinas e catecolaminas fracionadas na urina de 24 hora.

	Tamanho	Aparência	Forma	Bordos	Estudo contrastado	Necrose	Calcificações	Outras características
Mielolipoma	Variável	Hipodensa (< - 40 UH)	Redonda	Lisos e bem delimitados	Variável	Ausente	20% dos casos	Estudo funcional com MIBG positivo
Adenoma	Habitualmente ≤ 4 cm	Homogénea e hipodensa (< 10 UH)	Redonda ou oval	Lisos e bem delimitados	Homogéneo e eliminação rápida de contraste	Ausente	Muito raras	Queda de sinal na RM em imagens fora de fase
Feocromocitoma	Variável	Heterogénea	Irregular	Mal definidos	Heterogéneo	Comum	< 5% dos casos	Grande intensidade de sinal em T2 na RM
Carcinoma adrenocortical primário	> 5 cm	Heterogénea (> 20 UH)	Irregular	Mal definidos e irregulares	Heterogéneo e eliminação tardia de contraste	Muito comum	20-30% dos casos	Adenopatias e metástases à distância
Pequenas metástases	≤ 4 cm	Homogénea	Redonda ou oval	Lisos e bem delimitados	Homogéneo	Rara	Raras	História de neoplasia maligna e estudo funcional positivo com FDG
Metástases de grandes dimensões	> 4 cm	Heterogénea	Irregular	Mal definidos e irregulares	Em forma de anel	Central	Raras	História de neoplasia maligna e estudo funcional positivo com FDG

Tabela 2 - Aspectos imagiológicos à tomografia computadorizada das principais lesões adrenais encontradas de forma incidental. Adaptado de Oliveira Caiafa (2010).(55, 97-99)

Tratamento

O tratamento dos IA passa, quando indicado, pela sua remoção cirúrgica, normalmente condicionando uma adrenalectomia.(26, 27)

A adrenalectomia, revelando-se um procedimento seguro e eficaz, está indicada para qualquer massa com atividade secretora autónoma, lesões com características suspeitas de malignidade e massas de grandes dimensões (figura 2).(100-103) Perante incidentalomas não funcionantes e sem imagiologia suspeita de malignidade, as guidelines da Associação Americana de Endocrinologia Clínica e da Associação Americana de Cirurgiões Endócrinos preconizam a ressecção cirúrgica de todas as lesões com dimensões iguais ou superiores a 4 cm.(104) Parece de facto a melhor abordagem em termos de custo-efetividade (custo/esperança média de vida), quando comparada com a vigilância abordada pelas mesmas guidelines ou a simples alta clínica.(105, 106) Conclusões estas atendendo sobretudo às probabilidades de se tratar de um carcinoma adrenocortical.

Normalmente a abordagem cirúrgica ao tumor é efetuada por laparoscopia com acesso transabdominal lateral.(107) São indicações para a sua realização por esta via: massa adrenal benigna funcionante, unilateral e com menos de 10 cm; massa não funcionante com 4 cm ou mais; hiperplasia primária unilateral; e metástase adrenal unilateral.(108-110) Tumores com disseminação local estão contraindicados para abordagem laparoscópica, dada a necessidade de recessões que abranjam as estruturas adjacentes à suprarrenal. Esta é atualmente, no que toca às características da neoformação, a única contraindicação absoluta para a realização de laparoscopia.(26) Por outro lado, outras situações podem beneficiar de uma exploração por via aberta, embora não estando contraindicada a laparoscopia, como tumores com mais de 10 cm, neoplasia adrenal maligna e cirurgia anterior nas proximidades da suprarrenal afetada. (81)

Como em qualquer ato cirúrgico o doente deve efetuar uma série de procedimentos pré-operatórios para minimizar os riscos da intervenção, como por exemplo, profilaxia antibiótica e antitrombótica. Para além destas medidas gerais, deve ser tido ainda um cuidado especial nos casos de massas adrenais funcionantes.

Nas situações de adrenalectomia por IA produtor de cortisol é necessária a administração peri-operatória de corticóides, que devem ser continuados até restabelecimento funcional do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (6 a 18 meses).(111) Perante hiperaldosteronismo, quer a tensão arterial bem como a hipocaliemia devem ser

rigorosamente corrigidas. Já nos casos de feocromocitoma é fundamental a monitorização e correção apertada da pressão arterial com administração no pré-operatório de antagonistas alfa adrenérgicos (início 1 a 3 semanas antes da cirurgia).(112)

Relativamente ao carcinoma adrenocortical primário, a recessão cirúrgica está reservada para a doença loco-regional, isto é, para os estadios I, II e III. Tal como o estadio, a ressecção com margens livres é dos fatores prognósticos mais importantes. Assim, para recessões incompletas, doença com envolvimento ganglionar, metastizada ou inoperável é recomendada quimioterapia sistémica com esquemas baseados em mitotano e suporte sintomatológico.(48, 113)

Por último, no que toca à doença metastática adrenal, dadas as sua particularidades, nomeadamente pela presença de uma neoplasia extra-adrenal primária, é de considerar adrenalectomia nestes doentes apenas quando existe um controlo da doença primária e a metástase adrenal é única e restrita à glândula.(49) Mesmo nestas condições, o prognóstico é habitualmente desfavorável com uma sobrevida média de 3 meses.(114)

Follow-up

Após realização de adrenalectomia deve ser realizada uma avaliação bioquímica anual durante pelo menos quatro anos, na tentativa de despiste de eventual recidiva.(115)

Já os doentes que entram num esquema de vigilância, e aos quais não foi efetuada qualquer intervenção dadas as características não funcionais e benignas do IA, é aconselhada uma avaliação bioquímica anual durante quatro anos e reavaliação imagiológica com TC aos seis meses.(116) O risco de aumento de tamanho ou início de atividade hormonal é raro (6% e 17%, respetivamente).(115, 117) A decisão de realizar imagens adicionais está dependente das características imagiológicas e clínicas. Assim que não se verifique qualquer evolução de uma neoformação de pequenas dimensões, homogénea e hipodensa (características imagiológicas a favor de benignidade), a avaliação imagiológica pode ser descontinuada. Caso o tumor apresente crescimento de mais de 1 cm ou passe a ser funcional a ressecção cirúrgica deve ser ponderada.(26)

O seguimento da doença maligna, fruto da sua grande capacidade de disseminação e recidiva, obriga a estudos mais frequentes e prolongados. Tumores em que a receção foi completa é aconselhada uma avaliação imagiológica e bioquímica trimestral. Com a estabilização da doença, os intervalos devem ser aumentados, mantendo contudo um seguimento de pelo menos 10 anos. Para tumores localmente avançados ou metastizados o follow-up deve ser gerido de forma a reavaliar a progressão da doença, a taxa de resposta ao tratamento e a sintomatologia.(48)

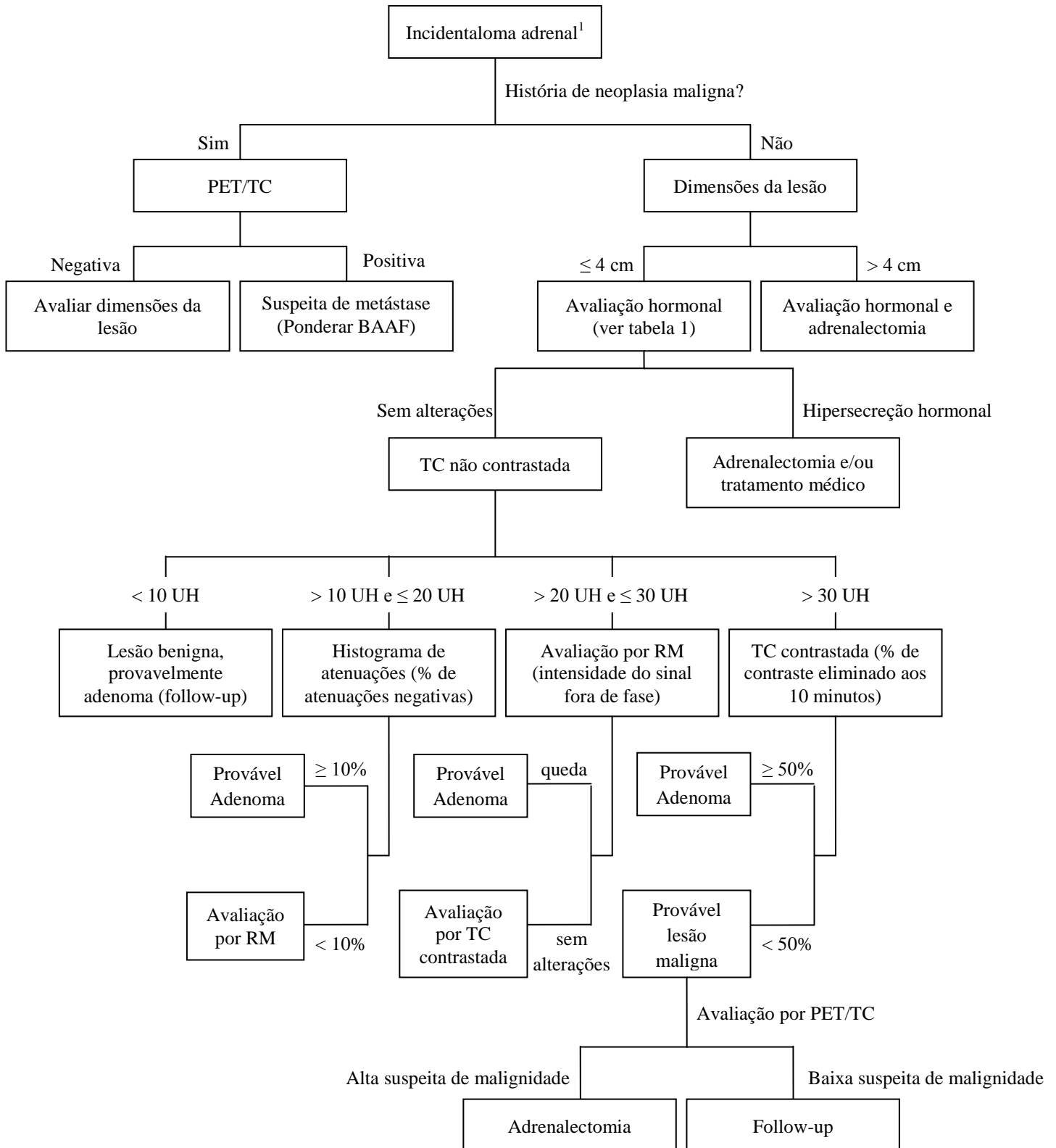


Figura 2 - Algoritmo de abordagem ao incidentaloma da suprarrenal.(55, 97-99)

¹ Tumores hipodensos com - 40 UH são altamente sugestivos de mielolipoma e habitualmente não requerem avaliação adicional

Conclusões

Os incidentalomas, fruto da sua deteção ocasional, na generalidade revelam-se um desafio à prática clínica, e quando dirigidos à suprarrenal as dificuldades vêm-se acrescidas. Esta problemática centra-se sobretudo no seu manuseamento. Isto é, já que em termos clínicos nada o fazia prever, estaremos perante uma patologia em estadio subclínico ou mero achado sem relevância médica?

À luz do conhecimento atual, perante um IA é mandatória a exclusão de um estado de hipersecreção hormonal e/ou doença maligna subjacente. Uma abordagem iniciada com um estudo de doseamento hormonal parece ser a melhor estratégia neste contexto, atendendo, por exemplo, a que qualquer neoformação com atividade secretora é indicação para adrenalectomia. Face ao papel da suprarrenal na homeostasia dos glucocorticóides, mineralocorticóides e catecolaminas, é essencial nesta fase excluir estados de hipercortisolismo, aldosteronismo e de hipersecreção de catecolaminas. O despiste de cada uma destas situações é alcançado, com melhores resultados (menos falsos negativos e positivos), através do teste de 1 mg de dexametasona durante a noite, rácio aldosterona/renina e doseamento de metanefrinas e catecolaminas fracionadas no plasma, respetivamente.

Afastada a hipótese de atividade funcional, o passo seguinte é reservado à exclusão de doença maligna. O estudo é realizado por intermédio de exames imagiológicos, apresentando-se a TC como modalidade padrão. O diagnóstico diferencial entre benigno e maligno é obtido, na maioria das vezes, pela avaliação do grau de atenuação oferecido pelo incidentaloma aos raios x. Um tumor adrenal benigno, neste contexto, habitualmente apresenta-se com menos de 10 UH ou mais de 10% de atenuações negativas. Todos os achados que não se enquadrem nestes parâmetros, devem ser alvo de avaliação mais exaustiva, recorrendo-se a estudos contrastados ou por RM. A doença maligna, altamente provável em estudos contrastados com menos de 50% de contraste eliminado ao fim de 10 minutos, deverá ser confirmada através da atividade metabólica tumoral.

São exceções ao exposto acima, o mielolipoma e a doença metastática adrenal. O mielolipoma devido à sua exuberante constituição lipídica e conseqüente baixa atenuação à radiação, traduz-se em imagens bastante sugestivas do diagnóstico. Por outro lado, a metástase adrenal deve sempre ser suspeitada aquando de história de doença maligna prévia, nomeadamente carcinoma do pulmão. Aqui, o estudo deverá ser

prontamente direcionado à pesquisa de malignidade recorrendo-se a exames imagiológicos funcionais e por ventura biópsia adrenal.

Após toda esta avaliação a maioria dos incidentalomas correspondem a adenomas benignos não funcionantes. Entre as lesões funcionantes a grande maioria correspondem a adenomas produtores de cortisol. Nestes casos, habitualmente a desregulação hormonal não é clinicamente evidente impedindo que se a enquadre num verdadeiro síndrome de hipersecreção.

Após diagnóstico etiológico, todos os IA que apresentem algum grau de função, malignidade ou sintomatologia estão indicados para adrenalectomia. A abordagem laparoscópica deve ser preferida, sendo indicações para a sua realização:

- massa adrenal benigna funcionante, unilateral e < 10 cm;
- massa não funcionante com dimensões ≥ 4 cm;
- hiperplasia primária unilateral;
- metástase adrenal unilateral.

Tumores com disseminação local são a única contraindicação absoluta à laparoscopia.

Independentemente de uma abordagem terapêutica é fundamental fazer um follow-up mais ao menos prolongado, centrado na recidiva, no tamanho e na capacidade funcional. E quaisquer alterações nestes parâmetros devem condicionar uma adrenalectomia. Este seguimento deve ser efetuado pelo menos com um doseamento hormonal anual durante quatro anos e um exame de imagem por TC ao fim de seis meses. Tumores malignos, pelas suas particularidades, devem ocasionar um follow-up mais frequente e prolongado.

Os incidentalomas adrenais são assim um bom exemplo dos dilemas com que a medicina se pode deparar no seu quotidiano. A imagiologia médica é o reflexo disso mesmo, estando-lhe algumas vezes associada contrapartidas difíceis de gerir. A realização de exames imagiológicos deve portanto obedecer a critérios rigorosos e objetivos, sob pena, caso contrário, de se passar a exercer uma medicina sem critério e demasiado intervencionista.

Referências bibliográficas

1. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2012;26(1):69-82.
2. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH consensus and state-of-the-science statements. 2002;19(2):1-25.
3. Hager C, Grubb SR. Incidental pheochromocytoma: fifteen-year experience at a community hospital. The West Virginia medical journal. 2011;107(4):24-6.
4. William F Young J, MD, MSc, Norman M Kaplan M, Electron Kebebew M, FACS. The adrenal incidentaloma UpToDate: UpToDate; 2012 [updated Jun 2013; cited 2013 13/08/2013]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/the-adrenal-incidentaloma?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=the+adrenal+incidentaloma&search=The+adrenal+incidentaloma&selectedTitle=1~17&provider=noProvider.
5. Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Endocrine incidentalomas--challenges imposed by incidentally discovered lesions. Nature reviews Endocrinology. 2011;7(11):668-80.
6. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental indeterminate adrenal mass on CT (> 10 H) in patients without cancer: is further imaging necessary? Follow-up of 321 consecutive indeterminate adrenal masses. AJR American journal of roentgenology. 2007;189(5):1119-23.
7. Kastelan D, Dzibur F, Dusek T, Poljicanin T, Crncevic-Orlic Z, Kraljevic I, et al. Health-related quality of life and fatigue in patients with adrenal incidentaloma. Endocrine. 2011;40(1):84-9.
8. Androulakis, II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. European journal of clinical investigation. 2011;41(5):552-60.
9. Peppas M, Koliaki C, Raptis SA. Adrenal incidentalomas and cardiometabolic morbidity: an emerging association with serious clinical implications. Journal of internal medicine. 2010;268(6):555-66.
10. Peppas M, Boutati E, Koliaki C, Papaefstathiou N, Garoflos E, Economopoulos T, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? Metabolism: clinical and experimental. 2010;59(10):1435-41.
11. Erbil Y, Ozbey N, Barbaros U, Unalp HR, Salmaslioglu A, Ozarmagan S. Cardiovascular risk in patients with nonfunctional adrenal incidentaloma: myth or reality? World journal of surgery. 2009;33(10):2099-105.
12. Yener S, Genc S, Akinci B, Secil M, Demir T, Comlekci A, et al. Carotid intima media thickness is increased and associated with morning cortisol in subjects with non-functioning adrenal incidentaloma. Endocrine. 2009;35(3):365-70.

13. Linos D, van Heerden JA. Adrenal Glands - Diagnostic Aspects and Surgical Therapy: Springer; 2005.
14. Clark OH, Duh Q-Y, Kebebew E. Textbook of Endocrine Surgery. 2nd ed: Elsevier Saunders; 2005.
15. Gray H. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 39 ed: Elsevier; 2004.
16. Moore KL, Dalley AF. Anatomia Orientada para a Clínica. 5 ed: Guanabara Koogan; 2007.
17. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia Básica. 9 ed: Guanabara Koogan; 1999.
18. Ganong WF. Review of Medical Physiology. 21st ed: McGraw-Hill Companies; 2003.
19. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 11 ed: Elsevier; 2009.
20. Davenport C, Liew A, Doherty B, Win HH, Misran H, Hanna S, et al. The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice. *Endocrine*. 2011;40(1):80-3.
21. Comlekci A, Yener S, Ertlav S, Secil M, Akinci B, Demir T, et al. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience. *Endocrine*. 2010;37(1):40-6.
22. Bujawansa S, Bowen-Jones D. Low investigation rate for adrenal incidentalomas. *Endocrine*. 2011;40(1):134-6.
23. Reznik Y, Lefebvre H, Rohmer V, Charbonnel B, Tabarin A, Rodien P, et al. Aberrant adrenal sensitivity to multiple ligands in unilateral incidentaloma with subclinical autonomous cortisol hypersecretion: a prospective clinical study. *Clinical endocrinology*. 2004;61(3):311-9.
24. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;164(6):851-70.
25. Hammarstedt L, Muth A, Wangberg B, Bjorneld L, Sigurjonsdottir HA, Gotherstrom G, et al. Adrenal lesion frequency: A prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2010;51(10):1149-56.
26. Bittner JGt, Brunt LM. Evaluation and management of adrenal incidentaloma. *Journal of surgical oncology*. 2012;106(5):557-64.
27. Kaltsas G, Chrisoulidou A, Piaditis G, Kassi E, Chrousos G. Current status and controversies in adrenal incidentalomas. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2012;23(12):602-9.

28. Ng VW, Ma RC, So WY, Choi KC, Kong AP, Cockram CS, et al. Evaluation of functional and malignant adrenal incidentalomas. *Archives of internal medicine*. 2010;170(22):2017-20.
29. Nieman LK. Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome: UpToDate; 2013 [cited 2013 Outubro]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-cushings-syndrome?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=cushing+syndrome&search=sindrome+cushing&selectedTitle=2~150&provider=google.
30. Nieman LK. Causes and pathophysiology of Cushing's syndrome: UpToDate; 2012 [cited 2013 Outubro]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/causes-and-pathophysiology-of-cushings-syndrome?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=cushing+syndrome&search=sindrome+cushing&selectedTitle=5~150&provider=google.
31. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed: Elsevier; 2011.
32. Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Savoca C, Viti R, et al. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. *Clinical endocrinology*. 2010;73(2):161-6.
33. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate AM, Giampalma E, Mosconi C, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012;166(4):669-77.
34. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, Coletti F, Iorio L, Muscogiuri G, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;26(8):1816-21.
35. Hadjidakis D, Tsarakis S, Roboti C, Sfakianakis M, Iconomidou V, Raptis SA, et al. Does subclinical hypercortisolism adversely affect the bone mineral density of patients with adrenal incidentalomas? *Clinical endocrinology*. 2003;58(1):72-7.
36. Francucci CM, Pantanetti P, Garrapa GG, Massi F, Arnaldi G, Mantero F. Bone metabolism and mass in women with Cushing's syndrome and adrenal incidentaloma. *Clinical endocrinology*. 2002;57(5):587-93.
37. Oki K, Yamane K, Nakanishi S, Shiwa T, Kohno N. Influence of adrenal subclinical hypercortisolism on hypertension in patients with adrenal incidentaloma. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2012;120(4):244-7.
38. Muscogiuri G, Sorice GP, Prioleta A, Mezza T, Cipolla C, Salomone E, et al. The size of adrenal incidentalomas correlates with insulin resistance. Is there a cause-effect relationship? *Clinical endocrinology*. 2011;74(3):300-5.

-
39. Young WFJ, Kaplan NM. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma: UpToDate; 2013 [cited 2013 Outubro]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pheochromocytoma?detectedLanguage=sv&source=search_result&translation=metanephrines&search=metanefrinas&selectedTitle=1~8&provider=google.
40. de Wailly P, Oragano L, Rade F, Beaulieu A, Arnault V, Levillain P, et al. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2012;397(2):239-46.
41. Mannelli M, Lenders JW, Pacak K, Parenti G, Eisenhofer G. Subclinical phaeochromocytoma. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(4):507-15.
42. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M, et al. Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2009;161(2):355-61.
43. Ito Y, Takeda R, Takeda Y. Subclinical primary aldosteronism. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(4):485-95.
44. Young WFJ, Kaplan NM, Rose BD. Clinical features of primary aldosteronism: UpToDate; 2012 [cited 2013 Outubro]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-primary-aldosteronism?detectedLanguage=eo&source=search_result&translation=primary+hyperaldosteronism&search=hiperaldosteronismo+prim%C3%A1rio&selectedTitle=2~94&provider=bing.
45. Kutikov A, Mallin K, Canter D, Wong YN, Uzzo RG. Effects of increased cross-sectional imaging on the diagnosis and prognosis of adrenocortical carcinoma: analysis of the National Cancer Database. *The Journal of urology*. 2011;186(3):805-10.
46. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *The Journal of urology*. 2003;169(1):5-11.
47. Lacroix A. Clinical presentation and evaluation of adrenocortical tumors: UpToDate; 2013 [cited 2013 Outubro]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-evaluation-of-adrenocortical-tumors?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=adrenocortical+carcinoma&search=adrenocortical+carcinoma&selectedTitle=2~52&provider=noProvider.
48. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23 Suppl 7:vii131-8.
49. Sancho JJ, Triponez F, Montet X, Sitges-Serra A. Surgical management of adrenal metastases. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2012;397(2):179-94.
-

50. Capaldi M, Ricci G, Bertolini R, Alessandrini L, Di Castro A, Saraco E, et al. Colon cancer adrenal metastasis: case report and review of the literature. *Il Giornale di chirurgia*. 2011;32(8-9):361-3.
51. Frilling A, Tecklenborg K, Weber F, Kuhl H, Muller S, Stamatis G, et al. Importance of adrenal incidentaloma in patients with a history of malignancy. *Surgery*. 2004;136(6):1289-96.
52. Hammarstedt L, Muth A, Sigurjonsdottir HA, Almqvist E, Wangberg B, Hellstrom M. Adrenal lesions in patients with extra-adrenal malignancy - benign or malignant? *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2012;51(2):215-21.
53. Yener S, Ertlav S, Secil M, Akinci B, Demir T, Comlekci A, et al. Natural course of benign adrenal incidentalomas in subjects with extra-adrenal malignancy. *Endocrine*. 2009;36(1):135-40.
54. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):2004-15.
55. Oliveira Caiafa R, Salvador Izquierdo R, Bunesch Villalba L, Sebastia Cerqueda MC, Nicolau Molina C. [Diagnosis and management of adrenal incidentaloma]. *Radiologia*. 2011;53(6):516-30.
56. Castillo OA, Vitagliano G, Cortes O, Sanchez-Salas R, Arellano L. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal myelolipoma. *Archivos espanoles de urologia*. 2007;60(2):217-21.
57. Korivi BR, Elsayes KM. Cross-sectional imaging work-up of adrenal masses. *World journal of radiology*. 2013;5(3):88-97.
58. Vicennati V, Repaci A, di Dalmazi G, Rinaldi E, Golfieri R, Giampalma E, et al. Combined aldosterone and cortisol secretion by adrenal incidentaloma. *International journal of surgical pathology*. 2012;20(3):316-9.
59. Hiraishi K, Yoshimoto T, Tsuchiya K, Minami I, Doi M, Izumiyama H, et al. Clinicopathological features of primary aldosteronism associated with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine journal*. 2011;58(7):543-51.
60. Sakamoto N, Tojo K, Saito T, Fujimoto K, Isaka T, Tajima N, et al. Coexistence of aldosterone-producing adrenocortical adenoma and pheochromocytoma in an ipsilateral adrenal gland. *Endocrine journal*. 2009;56(2):213-9.
61. Okura T, Miyoshi K, Watanabe S, Kurata M, Irita J, Manabe S, et al. Coexistence of three distinct adrenal tumors in the same adrenal gland in a patient with primary aldosteronism and preclinical Cushing's syndrome. *Clinical and experimental nephrology*. 2006;10(2):127-30.
62. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, Manolis J, Caratzas J, Phenekos C, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clinical endocrinology*. 2009;70(5):674-9.

63. Emral R, Uysal AR, Asik M, Gullu S, Corapcioglu D, Tonyukuk V, et al. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocrine journal*. 2003;50(4):399-408.
64. Vassiliadi DA, Ntali G, Vicha E, Tsagarakis S. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management. *Clinical endocrinology*. 2011;74(4):438-44.
65. Vassiliadi DA, Ntali G, Stratigou T, Adali M, Tsagarakis S. Aberrant cortisol responses to physiological stimuli in patients presenting with bilateral adrenal incidentalomas. *Endocrine*. 2011;40(3):437-44.
66. Olsen H, Nordenstrom E, Bergenfelz A, Nyman U, Valdemarsson S, Palmqvist E. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden. *Endocrine*. 2012;42(1):164-73.
67. Reimondo G, Allasino B, Bovio S, Saba L, Ardito A, Angeli A, et al. Pros and cons of dexamethasone suppression test for screening of subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34(1):e1-5.
68. Palmieri S, Morelli V, Polledri E, Fustinoni S, Mercadante R, Olgiati L, et al. The role of salivary cortisol measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of subclinical hypercortisolism. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;168(3):289-96.
69. Theodoraki A, Khoo B, Hamda A, Schwappach A, Perera S, Vanderpump MP, et al. Outcomes in 125 individuals with adrenal incidentalomas from a single centre. a retrospective assessment of the 1 mg overnight and low dose dexamethasone suppression tests. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2011;43(13):962-9.
70. Raff H. Cushing's syndrome: diagnosis and surveillance using salivary cortisol. *Pituitary*. 2012;15(1):64-70.
71. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(5):1223-36.
72. Lee JA, Zarnegar R, Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh Q-Y. Adrenal Incidentaloma, Borderline Elevations of Urine or Plasma Metanephrine Levels, and the "Subclinical" Pheochromocytoma. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2007;142(9):870-4.
73. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linchan WM. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002;287(11):1427-34.
74. Sawka AM. A Comparison of Biochemical Tests for Pheochromocytoma: Measurement of Fractionated Plasma Metanephrines Compared with the Combination of 24-Hour Urinary Metanephrines and Catecholamines. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(2):553-8.

75. Mysliwiec J, Zukowski L, Grodzka A, Pilaszewicz A, Dragowski S, Piekut B, et al. Problems in diagnostics of primary aldosteronism - analysis of the own data. *Endokrynologia Polska*. 2010;61(1):2-5.
76. Anagnostis P, Karagiannis A, Tziomalos K, Kakafika AI, Athyros VG, Mikhailidis DP. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge. *Hormones (Athens, Greece)*. 2009;8(3):163-84.
77. Pappa T, Papanastasiou L, Kaltsas G, Markou A, Tsounas P, Androulakis I, et al. Pattern of adrenal hormonal secretion in patients with adrenal adenomas: the relevance of aldosterone in arterial hypertension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(4):E537-45.
78. Carey RM. Primary aldosteronism. *Journal of surgical oncology*. 2012;106(5):575-9.
79. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004;136(6):1227-35.
80. Tan YY, Ogilvie JB, Triponez F, Caron NR, Kebebew EK, Clark OH, et al. Selective use of adrenal venous sampling in the lateralization of aldosterone-producing adenomas. *World journal of surgery*. 2006;30(5):879-85; discussion 86-7.
81. Shen WT, Sturgeon C, Duh QY. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors. *Journal of surgical oncology*. 2005;89(3):186-92.
82. McDermott S, O'Connor OJ, Cronin CG, Blake MA. Radiological evaluation of adrenal incidentalomas: current methods and future prospects. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(1):21-33.
83. Boland GW. Adrenal imaging: why, when, what, and how? Part 3. The algorithmic approach to definitive characterization of the adrenal incidentaloma. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;196(2):W109-11.
84. Foti G, Faccioli N, Mantovani W, Malleo G, Manfredi R, Mucelli RP. Incidental adrenal lesions: Accuracy of quadriphasic contrast enhanced computed tomography in distinguishing adenomas from nonadenomas. *European journal of radiology*. 2012;81(8):1742-50.
85. Sane T, Schalin-Jantti C, Raade M. Is biochemical screening for pheochromocytoma in adrenal incidentalomas expressing low unenhanced attenuation on computed tomography necessary? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(6):2077-83.
86. Ctvrtlik F, Herman M, Student V, Ticha V, Minarik J. Differential diagnosis of incidentally detected adrenal masses revealed on routine abdominal CT. *European journal of radiology*. 2009;69(2):243-52.

87. Linos DA, Stylopoulos N. How accurate is computed tomography in predicting the real size of adrenal tumors? A retrospective study. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1997;132(7):740-3.
88. Park BK, Kim CK, Kim B, Lee JH. Comparison of delayed enhanced CT and chemical shift MR for evaluating hyperattenuating incidental adrenal masses. *Radiology*. 2007;243(3):760-5.
89. Wong KK, Arabi M, Bou-Assaly W, Marzola MC, Rubello D, Gross MD. Evaluation of incidentally discovered adrenal masses with PET and PET/CT. *European journal of radiology*. 2012;81(3):441-50.
90. Avram AM, Fig LM, Gross MD. Adrenal gland scintigraphy. *Seminars in nuclear medicine*. 2006;36(3):212-27.
91. Tessonnier L, Sebag F, Palazzo FF, Colavolpe C, De Micco C, Mancini J, et al. Does 18F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identified non-secreting adrenal tumours? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008;35(11):2018-25.
92. Gratz S, Kemke B, Kaiser W, Heinis J, Behr TM, Hoffken H. Incidental non-secreting adrenal masses in cancer patients: intra-individual comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography with computed tomography and shift magnetic resonance imaging. *The Journal of international medical research*. 2010;38(2):633-44.
93. Lee JA, Zarnegar R, Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine or plasma metanephrine levels, and the "subclinical" pheochromocytoma. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2007;142(9):870-3; discussion 73-4.
94. Ogo A, Matoba Y, Sakai Y, Hiramatsu S. A case of adrenal incidentaloma with 131I-adosterol scintigraphy showing high uptake despite no significant physical or endocrinological abnormalities. *Fukuoka igaku zasshi = Hukuoka acta medica*. 2010;101(6):128-31.
95. Mazzaglia PJ, Monchik JM. Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm: a decade of experience. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2009;144(5):465-70.
96. Quayle FJ, Spitler JA, Pierce RA, Lairmore TC, Moley JF, Brunt LM. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery*. 2007;142(4):497-502; discussion -4.
97. Willatt JM, Francis IR. Radiologic evaluation of incidentally discovered adrenal masses. *American family physician*. 2010;81(11):1361-6.
98. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology*. 2008;249(3):756-75.

99. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *The New England journal of medicine*. 2007;356(6):601-10.
100. Iacobone M, Citton M, Viel G, Boetto R, Bonadio I, Mondì I, et al. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surgery*. 2012;152(6):991-7.
101. Shen WT, Grogan R, Vriens M, Clark OH, Duh QY. One hundred two patients with pheochromocytoma treated at a single institution since the introduction of laparoscopic adrenalectomy. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2010;145(9):893-7.
102. Conzo G, Tricarico A, Belli G, Candela S, Corcione F, Del Genio G, et al. Adrenal incidentalomas in the laparoscopic era and the role of correct surgical indications: observations from 255 consecutive adrenalectomies in an Italian series. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2009;52(6):E281-5.
103. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Annals of surgery*. 2009;249(3):388-91.
104. Zeiger MA, Thompson GB, Duh Q-Y, Angelos P, Elaraj D, Fishman E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas. *Endocrine Practice*. 2009;15(15).
105. Wang TS, Cheung K, Roman SA, Sosa JA. A cost-effectiveness analysis of adrenalectomy for nonfunctional adrenal incidentalomas: is there a size threshold for resection? *Surgery*. 2012;152(6):1125-32.
106. Melck AL, Rosengart MR, Armstrong MJ, Stang MT, Carty SE, Yip L. Immediate laparoscopic adrenalectomy versus observation: cost evaluation for incidental adrenal lesions with atypical imaging characteristics. *American journal of surgery*. 2012;204(4):462-7.
107. Gockel I, Kneist W, Heintz A, Beyer J, Junginger T. Endoscopic adrenalectomy: an analysis of the transperitoneal and retroperitoneal approaches and results of a prospective follow-up study. *Surgical endoscopy*. 2005;19(4):569-73.
108. Gaujoux S, Bonnet S, Leconte M, Zohar S, Bertherat J, Bertagna X, et al. Risk factors for conversion and complications after unilateral laparoscopic adrenalectomy. *The British journal of surgery*. 2011;98(10):1392-9.
109. Kasperlik-Zaluska AA, Otto M, Cichocki A, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski W, et al. 1,161 patients with adrenal incidentalomas: indications for surgery. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 2008;393(2):121-6.

110. Castillo OA, Vitagliano G, Kerkebe M, Parma P, Pinto I, Diaz M. Laparoscopic adrenalectomy for suspected metastasis of adrenal glands: our experience. *Urology*. 2007;69(4):637-41.
111. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, et al. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery? *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010;162(1):91-9.
112. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(11):4069-79.
113. Huang H, Fojo T. Adjuvant mitotane for adrenocortical cancer--a recurring controversy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(10):3730-2.
114. Lam K-Y, Lo C-Y. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clinical endocrinology*. 2001(56):95-101.
115. Yilmaz H, Tutuncu NB, Sahin M. Two-year follow-up of thirty-two non-functional benign adrenal incidentalomas. *Journal of endocrinological investigation*. 2009;32(11):913-6.
116. Muth A, Hammarstedt L, Hellstrom M, Sigurjonsdottir HA, Almqvist E, Wangberg B. Cohort study of patients with adrenal lesions discovered incidentally. *The British journal of surgery*. 2011;98(10):1383-91.
117. Yener S, Ertlav S, Secil M, Demir T, Akinci B, Kebapcilar L, et al. Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas. *Journal of endocrinological investigation*. 2010;33(1):32-6.