

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

# **Incidentalomas da supra-renal: casuística do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Santo António**

Maria Pia Pegado Barroso Monjardino

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Porto, Junho de 2014

Maria Pia Pegado Barroso Monjardino

**Incidentalomas da supra-renal: casuística do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Santo António**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

*Orientador:* Isabel Palma

Categoria: Licenciatura

Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia-Nutrição

– Centro Hospitalar do Porto

Professor auxiliar de Medicina II ICBAS-UP

– Universidade do Porto

*Co-Orientador:* Marta Ferreira

Categoria: Licenciatura

Interna de Formação Específica em Endocrinologia-Nutrição

- Centro Hospitalar do Porto

Porto, Junho de 2014

## Resumo

**Introdução:** incidentaloma da supra-renal (ISR) define uma massa detetada acidentalmente num exame imagiológico realizado por razões não relacionadas com patologia desta glândula. Os avanços tecnológicos na imagiologia e o uso disseminado destes exames tornaram-nos um novo problema de saúde pública.

Sendo maioritariamente adenomas não funcionantes, o seu diagnóstico diferencial pode revelar outras patologias benignas, malignas, com e sem hipersecreção hormonal. A sua avaliação e a atitude terapêutica são controversas: deve-se determinar o estado funcional e a natureza (benigna vs maligna), para que se selecionem os casos a orientar para cirurgia e aqueles a manter sob vigilância. O seguimento destes últimos, também ele controverso, pretende detetar alterações dimensionais e de funcionalidade, que motivem alteração da atitude clínica.

**Objetivos:** estudar as características clínicas dos doentes e as características analíticas e imagiológicas dos ISR, bem como a sua evolução durante o período de seguimento.

**Metodologia:** foi realizado um estudo observacional retrospectivo das características demográficas, clínicas, analíticas e imagiológicas dos doentes com ISR seguidos desde Janeiro de 2005, na Consulta Externa de Endocrinologia do Hospital de Santo António. Foi recolhida a informação relativa à avaliação imagiológica e funcional à data de deteção do ISR, aos 6/12 meses, 3 anos e 5 anos depois.

**Resultados:** Identificaram-se 63 doentes, 73,0% do sexo feminino, com uma média de idade de 58,4 anos (55,6% na sexta e sétima década de vida). Os ISR foram detetados maioritariamente em TAC abdominal (46,0%). O principal motivo para a realização do exame foi a patologia gastrointestinal (28,6 %). Grande parte dos doentes apresentava um nódulo (83,6%), localizados na sua maioria à esquerda (54,1%). O tamanho mediano dos ISR era 2,7 cm (13,1% dos indivíduos tinham nódulos de tamanho  $\geq 4$ cm). A maioria foi caracterizada imagiologicamente como adenoma (90,2%). Após avaliação hormonal, todos se revelaram não funcionantes. Seis doentes (9,8%) foram encaminhados para cirurgia devido ao tamanho da massa (diâmetro  $\geq 4$ cm). Trinta e seis, 20 e 11 doentes foram vigiados clínica, analítica e imagiologicamente aos 6/12 meses, 3 e 5 anos após deteção do ISR, respetivamente. Todos mantiveram características de adenomas não funcionantes.

**Conclusões:** os resultados parecem suportar a recomendação de não realizar seguimento de todos os ISR. A avaliação inicial parece ser mais importante devido às baixas taxas de transformação maligna ou de desenvolvimento de hiperfuncionalidade. A abordagem ideal permanece controversa e o endocrinologista deve adotar uma atitude com boa relação custo-benefício.

**Palavras-chave:** glândula supra-renal, incidentaloma, adenoma, feocromocitoma, hiperaldosteronismo primário, hipercortisolismo subdínico

## Abstract

**Background:** Adrenal incidentaloma (AI) defines a mass detected accidentally during imaging procedures performed for reasons unrelated with adrenal disease. Due to technological advances and the widespread use of imaging modalities, they have become a new public health problem.

Being mostly nonfunctioning adenomas, differential diagnosis may reveal other diseases, benign, malignant, with or without hormone hypersecretion. Their assessment and therapeutical approach are controversial: it is necessary to determine the functional state and the nature (benign vs malignant) to select the cases with indication for surgery and those which need just clinical follow-up. This is also controversial and it aims to detect dimensional and functionality changes which motivate other clinical attitude.

**Objective:** To study the clinical characteristics of patients and the analytical and imaging features of AI, as well as their evolution during the follow-up period.

**Methods:** It was performed a retrospective observational study of demographic, clinical, analytical and imaging features of patients with AI followed since January 2005 in the Hospital de Santo António's outpatient department of Endocrinology. Data about imaging and functional evaluation at baseline, at 6/12 months, 3 years and 5 years of follow-up was collected.

**Results:** Sixty-three patients were identified, 73.0 % were female with a mean age of 58.4 years (55.6 % in the sixth and seventh decade of life). AI were mostly detected in abdominal CT (46.0 %). The main reason to perform the imaging exam which detected AI was gastrointestinal symptoms (28.6 %). Most patients had just one nodule (83.6 %), located mostly on the left side (54.1 %). The median size of AI was 2,7 cm (13.1% patients had nodules with With 4 cm or more). Most were characterized as adenomas (90.2 %) in the imaging exam. After hormonal evaluation, all proved to be nonfunctioning. Six patients (9.8%) were referred for surgery due to the size of the mass (diameter  $\geq$  4 cm). Thirty-six, 20 and 11 cases were evaluated clinically and by imaging and hormonal studies followed at 6/12 months, 3 and 5 years after detection of the AI, respectively. Every AI had features of nonfunctioning adenomas.

**Conclusions:** The results seem to support the recommendation of not following-up all AI. The initial assessment seems to be more important owing to the low rate of malignant transformation or development of hormonal hypersecretion. The ideal approach remains controversial and the endocrinologist should adopt a cost effective attitude.

**Keywords:** adrenal gland, incidentaloma, adenoma, pheochromocytoma, primary aldosteronism, subclinical hypercortisolism

## Introdução

O termo incidentaloma da glândula supra-renal (ISR) define uma massa detetada acidentalmente no decurso de um exame imagiológico realizado por razões não relacionadas com patologia desta glândula (1). Alguns autores consideram um diâmetro superior a 1 cm critério para definir um ISR (2). Resultado dos avanços tecnológicos na área da imagiologia e do uso disseminado de exames radiológicos como ecografia, tomografia axial computadorizada (TAC) ou ressonância magnética nuclear (RMN), os ISR tornaram-se um novo problema clínico e de saúde pública (3-5).

A prevalência dos ISR varia com o tipo de estudo e a população estudada. Utilizando dados de autópsia, a prevalência média tem sido estimada em 2,0%, variando entre 1,0 e 8,7% (2, 3, 6). A prevalência aumenta com a idade, variando entre <1% em indivíduos com menos de 30 anos e 7% em indivíduos com 70 anos ou mais (2, 7, 8), sendo também maior entre doentes com síndrome metabólica (9). Em estudos com dados imagiológicos, a prevalência ronda os 4% em adultos de meia-idade e aumenta para mais de 10% em idosos, com um pico entre a 5ª e a 7ª década de vida (2, 7-10). Os ISR são mais frequentemente encontrados em mulheres (7, 9, 11) e localizados à direita, sendo bilaterais em apenas 10 a 15% dos doentes (11, 12).

Apesar da maioria dos ISR se virem a diagnosticar como adenomas não funcionantes (aproximadamente 80%) (6, 8), o seu diagnóstico diferencial engloba uma variedade de patologias, benignas ou malignas, com ou sem hipersecreção hormonal(13). Entre os diagnósticos diferenciais mais importantes estão as massas secretoras de cortisol (hipercortisolismo subdínico), de aldosterona (hiperaldosteronismo primário), de catecolaminas (feocromocitoma), o carcinoma adrenocortical e as metástases de neoplasias extra-adrenais.

Perante a descoberta de um ISR, o desafio é distinguir as mais frequentes massas benignas e não funcionantes das massas funcionantes ou malignas, que requerem um tratamento dirigido. A avaliação imagiológica através de TAC continua a ser o método indicado para diferenciar massas benignas de malignas, uma vez que as massas benignas, por oposição às malignas, contêm um abundante conteúdo lipídico intracelular (7), aparecendo como hipodensas na TAC sem contraste e com baixos valores de atenuação, medida em unidade de Housfield (HU) (um índice de atenuação <10 HU é compatível com adenoma). A TAC com contraste com avaliação do *washout* foi indicada como o método de referência para identificação de adenomas pobres em lípidos (densidade intermédia), uma vez que mostrará um rápido e elevado *washout* (*washout* absoluto, maior que 60%, ou relativo, maior que 40%, em 10 a 15 minutos). O estudo pode ser complementado com a realização de uma RMN em determinados casos, nomeadamente adenomas pobres em lípidos (2, 14).

## Incidentalomas da supra-renal: casuística do Serviço de Endocrinologia do HSA

As massas benignas aparecem na TAC habitualmente com menos de 4cm, hipodensas, redondas e homogêneas, com margens bem definidas. Na RMN surgem com sinal baixo a intermédio e homogêneo nas ponderações T1 e T2, com perda de sinal nas sequências fora de fase. Por outro lado, as massas malignas, habitualmente com diâmetros superiores a 4 cm, surgem heterogêneas na TAC, com margens irregulares e mal definidas, com calcificações, podendo invadir estruturas adjacentes. Na RMN, são hipointensas em T1 e hiperintensas em T2 e apresentam um forte sinal após contraste e *washout* lento. O carcinoma adrenocortical surge heterogêneo em T1 e T2 devido à habitual presença de hemorragia e necrose (14).

Alguns destes tumores podem ser secretores, causando síndromes subclínicas, pelo que é necessária a avaliação endócrina em todos os casos, de modo a excluir feocromocitoma e hipercortisolismo subclínico. O estudo de um eventual hiperaldosteronismo primário só está indicado nos doentes com hipertensão arterial (13).

O hipercortisolismo subclínico (HCS), ou síndrome de Cushing subclínico, é a mais frequente alteração endócrina, sendo encontrada em 5 a 20% dos doentes com ISR (2, 11, 15). O seu diagnóstico baseia-se na presença de alterações bioquímicas do eixo hipotálamo-hipófise-supra renal, sem presença dos estigmas clássicos de hipersecreção de cortisol (2, 5, 11, 15). Apesar desta definição, alguns doentes podem apresentar co-morbilidades relacionadas com a hipersecreção de cortisol (hipertensão arterial, obesidade, diabetes e osteoporose). Em estudos caso-controlo, a prevalência de obesidade, hipertensão, intolerância à glicose ou diabetes, dislipidemia e osteoporose, bem como a percentagem da massa gorda, foi maior nos doentes com ISR, com ou sem HCS, relativamente a indivíduos sem ISR, o que aumenta o risco metabólico e de doenças cardiovasculares destes doentes (13).

O rastreio de HCS deverá ser realizado através do teste de supressão com 1mg de dexametasona (DST), considerado o teste mais sensível, e que consiste no doseamento do cortisol sérico matinal, após toma de 1mg de DST às 23h da noite anterior. O valor de referência para classificar um resultado como positivo ainda é controverso sendo que alguns autores recomendam um *cut-off* de 5 µg/dL para reduzir o número de falsos positivos (7, 16) e outros recomendam o valor de 1,8 µg/dL de modo a não subestimar a frequência de HCS (17). Outro teste passível de ser usado é o doseamento do cortisol livre na urina de 24h (UFC) (13).

A literatura relata que 5 a 7% dos ISR escondem um feocromocitoma silencioso (2, 9, 11), que pode ser tão fatal quanto os feocromocitomas sintomáticos (18). Atualmente a medição das metanefrinas fracionadas (metanefrinas e normetanefrinas) plasmáticas é um teste mais sensível que as catecolaminas urinárias e é recomendado como teste de primeira linha. É um teste mais recente que, apesar de mais sensível, é menos específico que o da

determinação das metanefrinas fracionadas urinárias, originando muitos falsos positivos. Neste sentido alguns autores recomendam a combinação da medição das metanefrinas fracionadas plasmáticas e urinárias (19, 20).

A prevalência de hiperaldosteronismo primário (HAP) em doentes com ISR é relativamente baixa, variando de 1,5 a 7% (2, 21). O método de rastreio preferido é a razão aldosterona: renina (ARR), razão entre a concentração de aldosterona plasmática (PAC, em ng/dl) e a atividade da renina plasmática (PRA, em ng/ml/h). Considera-se presença de HAP quando esta razão é superior a 30 (5-7, 22). Alternativamente a ARR pode ser calculada utilizando a concentração da renina direta ou renina ativa (DRC, em pg/mL) e é considerado o valor de *cut-off* de 57 para se considerar uma prova de rastreio positiva (2, 22). Ou seja, perante a deteção de um ISR, a combinação das determinações analíticas do DST, metanefrinas fracionadas plasmáticas e urinárias e da ARR (em caso de hipertensão) são um bom plano inicial para excluir uma possível funcionalidade.

Em termos de abordagem terapêutica, tendo em conta as características imagiológicas das massas, alguns estudos referem um *cut-off* de 4 cm para diferenciar as que têm potencial maligno (2, 7) sendo recomendada pela maioria dos autores a excisão das massas com diâmetro igual ou superior a este valor. Outros achados de malignidade podem determinar a ressecção da massa, independentemente do seu tamanho, nomeadamente presença de heterogeneidade da massa ou um índice de atenuação > 10HU (2). Em termos de características hormonais, se os resultados das provas de rastreio se revelarem positivos, devem ser realizados testes confirmatórios. Perante um diagnóstico definitivo de hipersecreção, deve proceder-se à ressecção da massa (13).

A controvérsia continua em torno das massas que não são submetidas a tratamento cirúrgico, por ausência de indicação inicial. Apesar da maioria permanecer clinicamente estável ao longo da vida do doente, algumas aumentam de tamanho, tornam-se malignas ou funcionais (2, 7, 9). A maioria das massas que aumenta de tamanho, tende a crescer lentamente, no entanto, o limiar para considerar o crescimento clinicamente significativo não foi ainda definido. Um estudo recente identificou alguns sinais sugestivos de malignidade, nomeadamente um crescimento absoluto de 0,8 cm num ano ou uma taxa de crescimento maior ou igual a 0,64cm/ano ou de pelo menos 25%/ano (23). Atualmente recomenda-se que os indivíduos com massas aparentemente benignas devem ser seguidos clinicamente repetindo-se doseamentos hormonais e exames de imagem em intervalos regulares. Apesar disso, não há consenso em relação à periodicidade e à duração desta vigilância e várias opiniões e consensos têm surgido nos últimos anos (2, 5, 7, 16, 17, 21). No geral, após a avaliação inicial, recomenda-se a realização de novo exame de imagem 6 a 12 meses, 3 anos e

## Incidentalomas da supra-renal: casuística do Serviço de Endocrinologia do HSA

5 anos depois. Considera-se indicação para cirurgia quando a massa cresce 1cm ou mais e/ou se mudar de aparência durante o período de observação. Recomenda-se ainda a monitorização clínica e a realização de testes hormonais, anualmente, por pelo menos 5 anos e se os doentes manifestarem sintomas e/ou sinais de hipersecreção hormonal. Em ambos os cenários, se houver evidências de hipersecreção hormonal, recomenda-se adrenalectomia (2, 21).

A análise longitudinal da informação disponível a nível dos hospitais centrais e a caracterização das práticas atuais no que refere à abordagem dos doentes com diagnóstico de ISR (avaliação, terapêutica e seguimento) poderá ser importante para definir a melhor estratégia de avaliação inicial e seguimento no futuro.

### Objetivos

Foram utilizados os dados dos doentes seguidos na Consulta Externa de Endocrinologia do Hospital de Santo António por ISR com os objetivos de estudar as características demográficas e clínicas dos doentes e as características analíticas e imagiológicas dos ISR, bem como analisar a evolução dos ISR durante o período de seguimento.

## **Materiais e métodos**

Realizou-se um estudo observacional retrospectivo, através da consulta dos processos clínicos dos doentes com ISR, seguidos desde Janeiro de 2005 a Março de 2014 na Consulta Externa de Endocrinologia do Hospital de Santo António- Centro Hospitalar do Porto (HSA-CHP). Os doentes foram identificados através de um levantamento anterior efetuado pelo Grupo de Estudo dos Tumores da Supra-Renal da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, bem como através da referência pelos médicos endocrinologistas do HSA. Foram excluídos os doentes com diagnóstico de malignidade à data da identificação inicial de ISR, por terem maior probabilidade de apresentarem doença metastática, os doentes cujo motivo da realização do exame imagiológico foi estudo de hipertensão, pela maior probabilidade de apresentarem massas secretoras de aldosterona, bem como todos os doentes que não tinham dados da avaliação inicial devido a tempo insuficiente desde a deteção à data da recolha dos dados (Dezembro 2013 a Março 2014).

Foram analisados as características demográficas e clínicas dos doentes e as características analíticas e imagiológicas dos ISR através das variáveis idade, género, exame de deteção do ISR realizado e motivo da sua realização, antecedentes patológicos do doente, exame de avaliação do ISR realizado e características imagiológicas das massas, avaliação funcional (UFC, DST, PAC, DRC, metanefrinas fracionadas urinárias), diagnóstico final e atitude terapêutica. Nos indivíduos com mais que um nódulo, considerou-se a informação relativa ao nódulo de maior diâmetro. Considerou-se uma prova de rastreio positiva para HCS quando os indivíduos apresentavam valores de UFC duas vezes superiores ao limite superior do normal (137 µg/24h) ou um DST superior a 1,8 µg/dL. A possível presença de HAP foi considerada quando a ARR calculada era superior a 57 (PAC em pg/ml). Quando os valores de metanefrinas ou normetanefrinas urinárias estavam três vezes acima do limite superior do normal (1729 nmol e 2424 nmol, respetivamente) considerou-se a prova de rastreio de feocromocitoma positiva.

Foi recolhida a informação à data de deteção e de avaliação inicial do ISR, e nas avaliações imagiológicas e funcionais realizadas 6 a 12 meses, 3 anos e 5 anos depois. Durante o período de seguimento avaliou-se as alterações do tamanho e das características imagiológicas das massas e se houve desenvolvimento de hiperfunção.

## Análise estatística

A descrição demográfica e clínica dos doentes e das características analíticas e imagiológicas dos ISR foi feita através da média (desvio-padrão) das variáveis contínuas com distribuição normal e através da mediana e percentis 25 e 75 (P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>) das variáveis com

## Incidentalomas da supra-renal: casuística do Serviço de Endocrinologia do HSA

distribuição diferente da normal. As variáveis categóricas foram descritas através das frequências absoluta e relativa.

Comparações de proporções foram realizadas através do teste de qui-quadrado e teste exato de Fisher para um nível de significância de 0,05.

Os motivos para realizar o exame onde foi detetado o ISR foram descritos por tipo de exame (ecografia abdominal, TAC abdominal, TAC torácico e RMN) por não serem variáveis independentes. As características imagiológicas dos ISR foram analisadas por exame de avaliação (TAC e RMN) pelo mesmo motivo.

A evolução temporal do tamanho dos ISR dos doentes que foram seguidos na consulta de Endocrinologia foi descrita através de uma representação esquemática.

Para a análise estatística dos dados utilizou-se o programa SPSS 21.0.

## Resultados

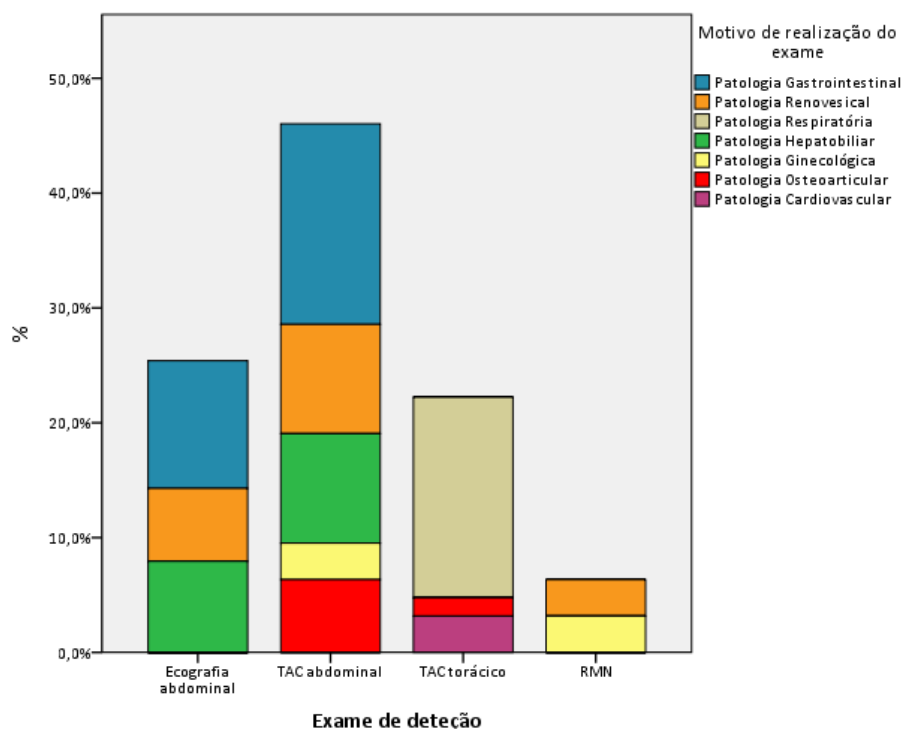
A amostra deste estudo foi constituída por 63 doentes.

Na sua maioria, os doentes eram do género feminino (73,0%) e tinham uma média (desvio padrão) de idade de 58,4 (11,7) anos. A maioria dos ISR foi detetada em doentes na sexta e sétima década de vida (55,6%) (Tabela I). A maior parte dos homens aos quais foi detetado um ISR encontrava-se na sexta década de vida (41,2%) enquanto a maior parte das mulheres se encontrava na sétima década de vida (37,0%). Em relação aos antecedentes patológicos, 54,0% da amostra tinha hipertensão arterial, 25,4% obesidade, 17,5% diabetes mellitus, 14,3% dislipidemia e 9,5% osteoporose. Não se observaram diferenças significativas na prevalência destas patologias por sexo ( $p>0,05$  para todas as comparações).

**Tabela I: Idade**

Idade (anos)	n	%
<40	4	6,3
40-50	11	17,5
50-60	16	25,4
60-70	19	30,2
>70	13	20,6

Os ISR foram detetados sobretudo através de TAC abdominal (46,0%) sendo que o motivo principal para a realização do exame imagiológico foi a patologia gastrointestinal (28,6%) (Gráfico 1). Nos homens, a deteção foi feita principalmente por TAC torácico e TAC abdominal (41,2% e 35,3%, respetivamente). Os exames foram motivados principalmente por patologia renovesical (47,1%) e respiratória (23,5%). Nas mulheres, metade dos ISR foi detetado por TAC abdominal e 30,4% por ecografia abdominal, sendo que estas recorriam mais frequentemente por patologia gastrointestinal (37,0%) e por patologia hepatobiliar (21,7%).



**Gráfico 1: Exame de deteção e motivo da sua realização dos ISR**

Uma vez chegados à consulta de Endocrinologia, a avaliação imagiológica foi feita em 76,2% dos casos através de uma TAC e nos restantes através de uma RMN. De salientar que em 2 indivíduos, apesar do exame de deteção ter revelado a presença de um ISR, este não foi confirmado no exame de avaliação realizado posteriormente para os caracterizar imagiologicamente. Por esse motivo foram excluídos das análises posteriores.

A grande maioria dos doentes apresentava apenas um nódulo (83,6%). Na maioria dos casos, os nódulos eram unilaterais esquerdos (54,1%) e 14,7% dos casos tinham nódulos bilaterais (Tabela II).

**Tabela II: Número e lateralidade dos ISR**

Número de nódulos	Lateralidade	n	%
1	Esquerdo	32	52,5%
	Direito	19	31,1%
>1	Bilateral	9 <sup>*1</sup>	14,7%
	Unilateral esquerdo	1 <sup>*2</sup>	1,6%
	Unilateral direito	0	0,0%

\*<sup>1</sup> correspondendo a 7 casos com 2 nódulos, 1 caso com 3 nódulos e 1 caso com mais de 4 nódulos

\*<sup>2</sup> correspondendo a 1 caso com 2 nódulos

## Incidentalomas da supra-renal: casuística do Serviço de Endocrinologia do HSA

Considerando o nódulo maior, a mediana ( $P_{25}$ - $P_{75}$ ) do tamanho dos nódulos era de 2,7 (2,0-3,2) cm sendo que 13,1% ( $n=8$ ) dos indivíduos tinham nódulos com tamanho igual ou superior a 4cm.

As características imagiológicas dos ISR encontram-se descritas na tabela III. Das 55 massas que foram avaliadas imagiologicamente por TAC, em apenas 27,1% foi possível extrair dos relatórios a descrição da hipodensidade em HU. A maioria das massas (98,4%) tinha descrição de contornos regulares.

**Tabela III: Exame de avaliação e características imagiológicas dos ISR**

Exame de avaliação	Características na imagem	n	%
TAC	Homogéneo e hipodenso	31	64,6
	Hipodenso (HU <10)	13	27,1
	Heterogéneo	3	6,3
	Calcificação periférica	1	2,1
Total de indivíduos que realizaram TAC		48	100
RMN	Hipointenso em T1 e T2	10	76,9
	Perda de sinal nas sequências fora de fase	3	23,1
Total de indivíduos que realizaram RMN		13	100

De acordo com a avaliação imagiológica a maior parte dos ISR foram caracterizados como compatíveis com adenoma (90,2%), cujas características imagiológicas se encontram descritas na tabela IV. Destes, apenas 3 tinham tamanho igual ou superior a 4cm.

**Tabela IV: Características imagiológicas dos adenomas**

Características do adenoma	n	%
Homogéneo e hipodenso	31	56,4
Hipodenso (HU <10)	13	23,6
Hipointenso em T1 e T2	8	14,5
Perda de sinal nas sequências fora de fase	3	5,5

Através da avaliação imagiológica, identificaram-se 3 mielolipomas (4,9%), dos quais dois apareciam hipointensos em T1 e T2 na RMN e outro tinha aspeto heterogéneo na TAC. Foram ainda identificadas duas massas com aspeto heterogéneo na TAC, portanto, não

## Incidentalomas da supra-renal: casuística do Serviço de Endocrinologia do HSA

compatível de com adenoma e um hematoma, que à TAC aparecia como uma massa com calcificação periférica.

No que diz respeito à avaliação hormonal, 46 (75,4%) doentes foram avaliados simultaneamente para a presença de HCS, feocromocitoma e HAP. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas na proporção de doentes que foram avaliados para a presença de HAP entre doentes hipertensos e não hipertensos (94,1% e 88,9%, respetivamente) ( $p=0,647$ ). Os resultados relativos à avaliação hormonal encontram-se descritos na tabela V.

**Tabela V: Avaliação hormonal dos ISR**

	Prova de rastreio positiva	
	n	%
Hiperaldosteronismo (n=56)	2	3,6
Hipercortisolismo (n=51)	1	2,0
Feocromocitoma (n=56)	0	0

Nos casos com rastreio positivo para HCS e HAP, foram realizadas provas confirmatórias que exduíram estes diagnósticos. Após a avaliação realizada, todos os adenomas foram caracterizados como adenomas não funcionantes.

No que diz respeito à abordagem terapêutica, 6 (9,8%) doentes foram encaminhados para cirurgia, sendo que o motivo de referência foi, em todos, o tamanho da massa (diâmetro igual ou superior a 4 cm). Este grupo incluía 2 dos 3 doentes nos quais se tinha sido identificada uma massa compatível com mielolipoma (12 cm e 8,9 cm de diâmetro), os 2 doentes com massas heterogéneas não compatíveis com adenoma (4,7 cm e 4,3 cm de diâmetro), o doente com uma massa compatível com hematoma (6,2 cm de diâmetro) e um dos doentes com massa compatível com adenoma (4,5 cm de diâmetro). Em 2 doentes, apesar do tamanho dos ISR ser igual ou maior a 4cm (4 cm e 4,5 cm), a opção que tinha sido tomada foi de manter em vigilância. O exame anatomopatológico revelou um quisto, um mielolipoma e uma massa benigna, calcificada, sem etiologia específica. Nos restantes casos, não foi possível saber o resultado do exame anatomopatológico uma vez que os doentes foram referenciados para realizar cirurgia num outro hospital (Tabela VI).

**Tabela VI: Caracterização imagiológica e resultados anatomopatológico dos ISR ressecados**

Caracterização imagiológica	Resultado anatomopatológico
Mielolipoma	Mielolipoma
Mielolipoma	Resultado não disponível
Massa heterogénea	Quisto
Massa heterogénea	Resultado não disponível
Hematoma	Massa benigna, calcificada, sem etiologia específica
Adenoma	Resultado não disponível

Em relação ao seguimento realizado, um total de 36 doentes foram vigiados clínica, analítica e imagiologicamente 6 a 12 meses depois da deteção do ISR. Destes doentes, 20 foram vigiados 3 anos depois, dos quais 11 foram avaliados 5 anos depois. As perdas de seguimento relacionaram-se com o abandono da consulta de Endocrinologia e a referência para seguimento pelo médico de família.

Os doentes foram avaliados através de um exame imagiológico (TAC ou RMN) nos 3 períodos de seguimento. Analisando as características imagiológicas, nenhuma das massas sofreu alterações, ou seja, todas as massas mantiveram características de benignidade que as permitiram classificar como compatíveis com adenoma (Tabela VII).

**Tabela VII: Exame de avaliação e características imagiológicas dos ISR no seguimento**

Exame de avaliação	Características na imagem	Período de seguimento					
		6 meses a 1 ano (n=36)		3 anos (n=20)		5 anos (n=11)	
		N	%	n	%	n	%
TAC	Homogéneo e hipodenso	19	65,5	14	77,8	6	66,7
	Hipodenso (HU <10)	10	34,5	4	22,2	3	33,3
Total de indivíduos que realizaram TAC		29	100	18	100	9	100
RMN	Hipointenso em T1 e T2	3	42,9	1	50	1	50
	Perda de sinal nas sequências fora de fase	4	57,1	1	50	1	50
Total de indivíduos que realizaram TAC		7	100	2	100	2	100

As variações no tamanho dos ISR que ocorreram ao longo de todo o período de seguimento encontram-se descritas na Imagem 1.

Fazendo uma análise da variação do tamanho em cada período de seguimento relativamente à avaliação inicial (Tabela VIII), identificou-se um caso em que ocorreu um

## Incidentalomas da supra-renal: casuística do Serviço de Endocrinologia do HSA

crescimento de 1 cm após 3 anos de seguimento, sendo que esse doente manteve a vigilância e o tamanho da massa revelou-se estável no seguimento realizado 5 anos após a deteção. De salientar que esta massa manteve-se sempre com diâmetro inferior a 4cm. A destacar ainda que os dois ISR cujo diâmetro era igual ou superior a 4 cm na avaliação inicial não sofreram qualquer alteração no tamanho.

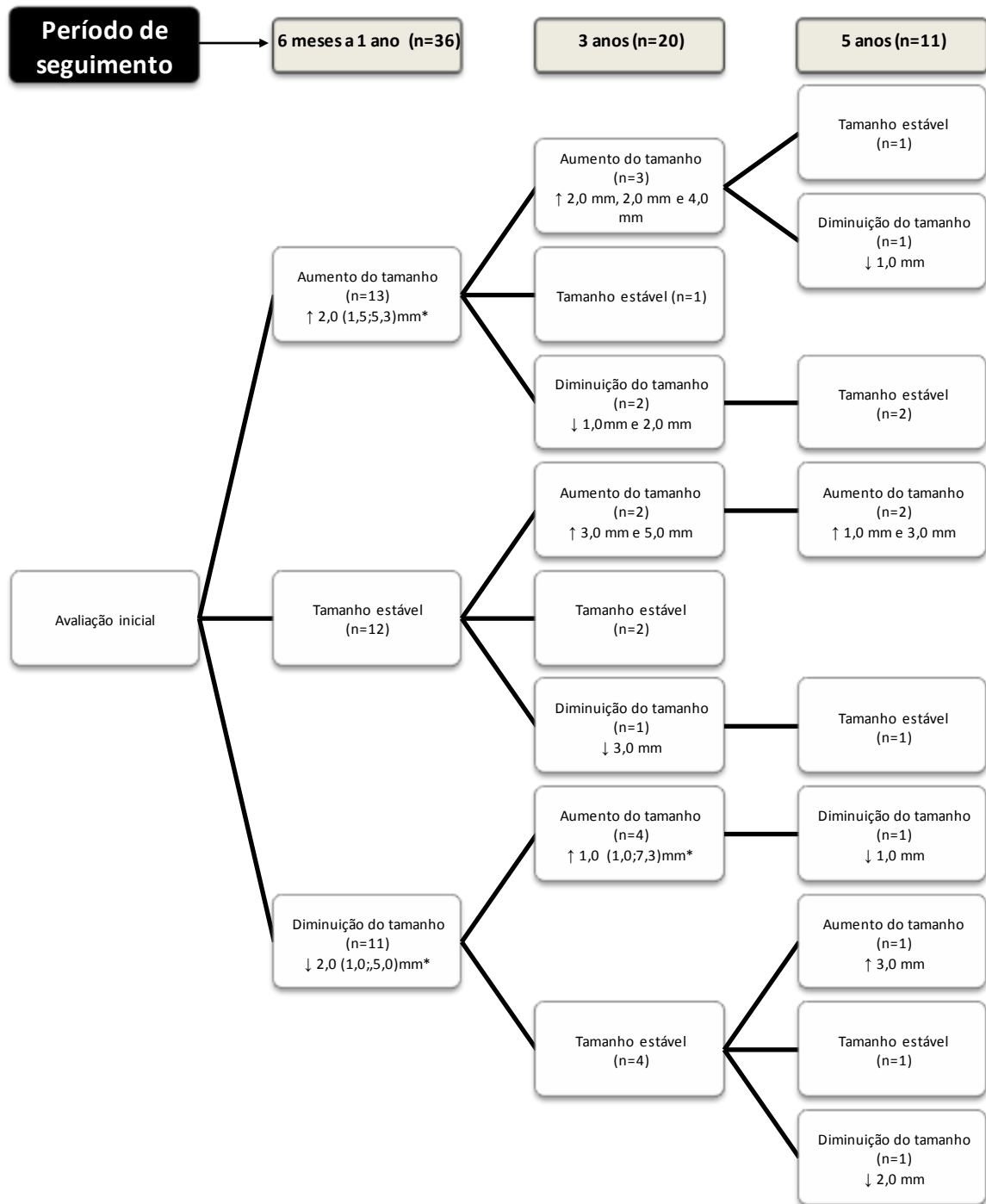
**Tabela VIII: Variação do tamanho dos ISR no seguimento**

Variação no tamanho	Período de seguimento					
	6 meses a 1 ano (n=36)		3 anos (n=20)		5 anos (n=11)	
	N	%	n	%	N	%
Aumento	13	36,1	7*	35	4*	36,4
Sem variação	12	33,3	6	30	3	27,2
Diminuição	11	30,6	7	35	4	36,4

Nota! Variação calculada relativamente à avaliação inicial

\*1 caso com aumento do diâmetro  $\geq 1$  cm

No que diz respeito à avaliação hormonal, 14 doentes foram avaliados simultaneamente para a presença de HCS, feocromocitoma e HAP aos 6 a 12 meses, 8 doentes aos 3 anos e 3 doentes aos 5 anos de seguimento. Um doente apresentou uma prova de rastreio de HAP positiva aos 5 anos de seguimento. Realizaram-se provas confirmatórias que excluíram esse diagnóstico. Assim, não foi identificado nenhum caso que tenha desenvolvido hiperfuncionalidade durante todo o período de seguimento.



Nota! Variação calculada relativamente ao período anterior de seguimento

\*mediana (P25-P75) da variação (calculada quando possível)

↑ : aumento  
↓ : diminuição

**Imagem 1: Variação do tamanho dos ISR no seguimento**

## Discussão

Os ISR tornaram-se um problema clínico comum e a sua prevalência em estudos radiológicos aproximou-se daquela dos estudos de autópsia devido aos avanços tecnológicos na área da imagiologia(4). Já em 1994, Griffing et al. afirmou que os endocrinologistas poderiam estar perante uma nova *AIDS (Adrenal Incidentaloma Discovered Serendipitously)*, já que, tal como a SIDA, a prevalência dos ISR tem aumentado desde os anos 80, correspondendo ao advento da TAC e da RMN, e têm sido diagnosticados em milhões de pessoas. Também são assintomáticos quando descobertos e têm um grande impacto em termos de saúde pública (24). Efetivamente, os ISR são considerados nesta área da saúde como o caso típico de *overdiagnosis*, que ocorre quando é diagnosticada uma doença a uma pessoa totalmente assintomática, que nunca lhe traria sintomas ou diminuição da qualidade e tempo de vida mas que a exporá a procedimentos e tratamentos que os riscos poderão potencialmente superar os benefícios (25, 26).

Neste estudo observacional retrospectivo estudaram-se as características clínicas dos 63 doentes e as características analíticas e imagiológicas dos seus ISR, seguidos na consulta de Endocrinologia desde Janeiro de 2005, bem como a sua evolução durante o período de seguimento.

No que respeita às características demográficas da população, a maioria dos ISR foi detetada em doentes na quinta e sexta década de vida, o que vai de encontro às conclusões de outros estudos(2, 7, 8). De facto, a prevalência de ISR aumenta com a idade, com um pico entre a 5ª e a 7ª década de vida, o que pode ser explicado patogenicamente por um crescimento compensatório em resposta a períodos de isquemia locais resultantes de doença aterosclerótica (10).

Os doentes eram predominantemente do género feminino (73%), tal como descrevem vários autores(7, 9, 11). No entanto, esta predominância não se confirma nos estudos de autópsia. Isto pode ser explicado por um possível viés de participação, isto é, devido à maior procura dos serviços de saúde por parte das mulheres é mais provável que estas realizem mais procedimentos auxiliares de diagnóstico (9, 11, 27).

A TAC abdominal foi o exame através do qual se detetaram mais ISR, no entanto, não existe informação suficiente na literatura que permita saber se há efetivamente diferenças na prevalência de acordo com o exame de deteção (28).

No presente estudo, a maioria dos nódulos situava-se à esquerda, contrariamente aos achados de Mantero et al. (11) e de outros autores (12), que afirmam que os nódulos são mais frequentes à direita. Isto pode ser devido à técnica imagiológica utilizada, a ecografia, que permite uma melhor visualização da glândula supra-renal direita. Mais recentemente, estudos

## Incidentalomas da supra-renal: casuística do Serviço de Endocrinologia do HSA

realizados com TAC ou autópsia relatam uma distribuição semelhante em ambos os lados(3, 27, 29).

Cerca de 15% dos ISR analisados nesta casuística eram bilaterais, à semelhança do relatado noutros estudos, em que as massas bilaterais representavam cerca de 10 a 15% dos casos(12).

O tamanho da massa pode ser preditivo de malignidade(30), sendo que está recomendada a exérese cirúrgica de massas com diâmetro igual ou superior a 4cm. Seis dos oito doentes que apresentavam massas com estas dimensões foram encaminhados para cirurgia. No entanto, o tamanho da massa não deve ser o único parâmetro que guia o tratamento; as características imagiológicas, bem como o cenário clínico, nomeadamente a funcionalidade do ISR, devem estar implicadas na decisão terapêutica.

De facto a correlação entre o tamanho da massa e o risco de malignidade está longe de ser perfeita, uma vez que diferentes tipos de lesões supra-renais benignas se apresentam como grandes massas. Como tendo valor diagnóstico, o limite de 4 cm é o ponto de corte com maior sensibilidade (93%); no entanto, a especificidade é baixa porque o número de lesões benignas com diâmetro superior a este ponto de corte excede o número de lesões malignas(11). Por esse motivo são realizadas cirurgias em doentes que revelam posteriormente massas completamente benignas no exame anatomopatológico. Esta constatação, aliada ao facto das massas terem características completamente benignas e um tamanho (4 cm e 4,5 cm) relativamente próximo do indicado para realizar cirurgia, pode explicar que em 2 doentes, apesar do tamanho dos ISR ser igual ou maior a 4cm, a opção tenha sido vigiar. Efetivamente, no seguimento destes doentes, verificou-se que as massas mantiveram o seu tamanho e não desenvolveram malignidade ou funcionalidade. As mesmas razões podem ter estado implicadas na decisão de não submeter a cirurgia o doente cuja massa cresceu 1 cm após 3 anos de seguimento, já que esta massa se manteve sempre com tamanho inferior a 4cm e com características de benignidade.

Nesta casuística não foi diagnosticado qualquer caso de funcionalidade aquando da avaliação inicial, ao contrário do que está descrito na maior parte da literatura, que relata prevalências médias de cerca de 6,4% de HCS, 3,1% de feocromocitomas e de 0,6% de HAP(31).

A baixa prevalência de hipercortisolismo poderá estar relacionada com o teste de rastreio utilizado, o UFC. Em estudos recentes, com uma avaliação mais detalhada do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, têm sido identificados doentes com leve hipersecreção autónoma de cortisol sem sinais dínicos específicos (30). Reincke et al. (32) reportou que o UFC tem um valor diagnóstico baixo no HCS, uma vez que valores elevados de UFC são achados

tardios na evolução de HCS para Síndrome de Cushing (31). Além disso, muitos estudos usam mais que um teste de rastreio o que pode explicar a discrepância nas prevalências (32).

A baixa prevalência de HAP pode ser explicada pela exclusão de doentes cujo motivo de realização do exame de deteção foi hipertensão. Além disso, os aldosteronomas são normalmente massas mais pequenas que podem passar despercebidas(13).

O limiar para considerar o crescimento dinicamente significativo de um ISR não está definido mas é consensual que se encaminhe para cirurgia aquelas massas que crescem 1 cm ou mais durante um ano (2, 21). Estudos anteriores relatam estas taxas de crescimento em cerca de 8-9% dos casos(17, 31), o que é superior ao encontrado no nosso estudo (1 caso). Isto pode ser explicado por um período mais longo de seguimento conseguido nesses estudos, aliado a amostras populacionais maiores(33-35), já que o risco cumulativo de uma massa crescer aumenta com o tempo(33).

Algumas limitações foram impostas ao nosso estudo. Em primeiro lugar, o facto de a nossa amostra ter sido conseguida através da referenciação dos médicos endocrinologistas e pelo anterior levantamento do Grupo de Estudo dos Tumores da Supra-Renal da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, também ele obtido através da referenciação pelos médicos, permite-nos questionar se todos os casos de ISR nos foram referenciados e se a nossa amostra é representativa da população geral com ISR. Em segundo lugar, uma vez nem todos os dados estão em suporte digital, houve necessidade de consultar os processos do doente em formato não eletrónico. No entanto, mesmo consultando os processos em ambas as formas, houve informação à qual não tivemos acesso (por exemplo, resultados das provas de rastreio).

Durante o período, ocorrem várias perdas de seguimento devido a abandono por opção do próprio doente ou alta da consulta para o médico de família, podendo estar presente um viés de perdas de seguimento (*drop out bias, attrition bias ou losses to follow-up bias*), o qual ocorre em vários estudos. Quando uma percentagem importante dos participantes abandona o estudo devido a desistência, perda de contacto ou efeitos laterais, os indivíduos que chegam ao final do estudo e cujos resultados são analisados podem não ser representativos da população original que o iniciou(36).

Recentemente, Cawood et al., através de uma meta-análise, mostrou-se contra o seguimento de todos os ISR uma vez que a repetição de testes imagiológicos e hormonais gera custos, quer financeiros, quer emocionais devido a frequentes resultados falsos positivos, sem ter qualquer benefício clínico. Além disso, não se pode desprezar o risco carcinogénico associado à exposição à radiação(31). Os resultados deste estudo tendem a suportar esta recomendação, e a avaliação inicial do doente tende a ser mais importante que o seguimento

devido às baixas taxas de transformação maligna ou de desenvolvimento de hiperfuncionalidade que se verificaram. As recomendações atuais são difíceis de defender, nomeadamente à luz do princípio hipocrático "Primum non nocere". Tomando as medidas necessárias para excluir com o maior grau de certeza possível a malignidade e funcionalidade da massa na avaliação inicial, ao invés de continuar o seguimento imagiológico e bioquímico exaustivo, nomeadamente naqueles que se apresentam com massas benignas e não funcionantes, poderia levar a bons resultados com muito menos custos, tanto financeiros como emocionais.

Em suma, a abordagem diagnóstica ideal é ainda controversa e o endocrinologista deve adotar uma atitude com boa relação custo-benefício de modo a selecionar aqueles doentes com maior risco e que, por isso, necessitam de um seguimento mais prolongado e exaustivo entre a maioria dos doentes que, a precisar, apenas precisam de um seguimento simplificado, e deve-se ter sempre em conta que o processo diagnóstico poderá criar ansiedade ao doente, gerar custos e, se invasivo, dor e desconforto.

Outros estudos de seguimento, tanto retrospectivos como prospetivos, de doentes com ISR são necessários para definir o algoritmo ideal de investigação e possivelmente definir fatores prognóstico de desenvolvimento de hiperfuncionalidade ou malignidade e de crescimento. Com base neste trabalho, concluímos que as recomendações clínicas atuais para a avaliação dos ISR ainda têm que encontrar o "equilíbrio ideal".

### **Agradecimentos**

À Dra. Isabel Palma, e de uma forma especial à Dra. Marta Ferreira, pelo espírito crítico e pelo apoio, disponibilidade e dinamismo que foram indispensáveis à realização deste trabalho.

À minha irmã Terezinha, pela mestria com que me ajudou na estatística e pela inspiração de querer ser sempre ser mais e melhor.

À minha família, e em especial à minha irmã Matilde, compincha de todas as horas.

Aos meus amigos, em especial aos Gunthers, que "com um brilhozinho nos olhos" e "deep in the night", encheram estes 6 anos de sorrisos e (poucas) memórias...

À Sara e à Carolina, meus pilares neste último ano.

## Bibliografia

1. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2012;26(1):69-82.
2. 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.
3. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. Endocrine reviews. 1995;16(4):460-84.
4. Aron DC. The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem. Reviews in endocrine & metabolic disorders. 2001;2(3):335-42.
5. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. The New England journal of medicine. 2007;356(6):601-10.
6. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocrine reviews. 2004;25(2):309-40.
7. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Annals of internal medicine. 2003;138(5):424-9.
8. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. Journal of endocrinological investigation. 2006;29(4):298-302.
9. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2003;149(4):273-85.
10. Reinhard C, Saeger W, Schubert B. Adrenocortical nodules in post-mortem series. Development, functional significance, and differentiation from adenomas. General & diagnostic pathology. 1996;141(3-4):203-8.
11. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2000;85(2):637-44.
12. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri C, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1998;83(1):55-62.
13. Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2012;26(4):405-19.
14. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. AJR American journal of roentgenology. 2010;194(6):1450-60.

15. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(5):1223-36.
16. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2009;15(5):450-3.
17. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Annales d'endocrinologie*. 2008;69(6):487-500.
18. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366(9486):665-75.
19. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(2):92-102.
20. van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2014;170(3):R109-19.
21. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(9):4106-13.
22. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(9):3266-81.
23. Pantalone KM, Gopan T, Remer EM, Faiman C, Ioachimescu AG, Levin HS, et al. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2010;16(4):577-87.
24. Griffing GT. A-I-D-S: the new endocrine epidemic. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;79(6):1530-1.
25. Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e3502.
26. Doust J, Glasziou P. Is the problem that everything is a diagnosis? *Australian family physician*. 2013;42(12):856-9.
27. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery*. 1991;110(6):1014-21.

28. 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.
29. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. American journal of surgery. 1985;149(6):783-8.
30. Copeland PM. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. Annals of internal medicine. 1983;98(6):940-5.
31. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. 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 / European Federation of Endocrine Societies. 2009;161(4):513-27.
32. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1999;84(2):520-6.
33. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2002;147(4):489-94.
34. Bulow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thoren M, Wahrenberg H, et al. Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2006;154(3):419-23.
35. Wynder EL. Investigator bias and interviewer bias: the problem of reporting systematic error in epidemiology. (0895-4356 (Print)).