

## *Incidentaloma Adrenal Bilateral Associado à Síndrome de Cushing Sub-Clínica*

apresentação de caso

### RESUMO

Apresentamos um caso de paciente com achado de massa adrenal bilateral à tomografia computadorizada e ausência de sinais ou sintomas associados à hipersecreção adrenal (incidentaloma). A investigação laboratorial revelou perda do ritmo circadiano do cortisol plasmático e salivar, não supressibilidade do cortisol plasmático e salivar a doses crescentes de dexametasona (1mg, 2mg, 8mg, 24mg), ACTH plasmático basal baixo e não responsivo à injeção de CRH ovino, caracterizando assim autonomia da secreção adrenal e o quadro de síndrome de Cushing sub-clínica. Os achados cirúrgico e anátomo-patológico e o cateterismo seletivo de veias renais e supra renais foram compatíveis com o diagnóstico de adenomas adrenais bilaterais funcionantes. A paciente foi submetida à adrenalectomia com boa evolução clínica. São discutidos dados clínicos e laboratoriais pertinentes ao caso. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1998;42/6:489-492).

**Unitermos:** Incidentaloma adrenal; Adenoma adrenal; Síndrome de Cushing

### ABSTRACT

We present the case of a patient with bilateral adrenal mass on CT and no symptoms related to adrenal hypersecretion (incidentaloma). Laboratory investigation revealed loss of circadian rhythm of plasma and salivary cortisol, no suppression of plasma and salivary cortisol to increasing dexamethasone doses (1mg, 2mg, 8mg, 24mg), low basal plasma ACTH and no response of ACTH to ovine CRH. These data characterize autonomous adrenal secretion and sub-clinical Cushing's Syndrome. Surgical and anatomopathological findings and selective catheterization of adrenal and renal veins indicated the diagnosis of functional bilateral adrenal adenomas. The patient was adrenalectomized and had good clinical evolution. We discuss clinical and laboratory data related to the case. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1998;42/6:489-492).

**Keywords:** Adrenal incidentaloma; Adrenal adenoma; Cushing's syndrome

### APRESENTAÇÃO DO CASO

**P**ACIENTE FEMININA DE 65 ANOS, natural e procedente de São Tomás de Aquino (MG) referia há aproximadamente 7 anos, dor lombar direita, com irradiação para flanco e fossa ilíaca direitos, tipo latejante, com frequência diária, que se acentuava com atividade física e melhorava com o repouso. Há 8 meses ao realizar exames radiográficos (CT e USG abdominais) foram detectados "massa adrenal à direita e cistos renais". Negava alteração do peso, do fâcies ou da pilificação corpórea e coloração da pele, acne e estrias violáceas, hipotensão postural, vômitos, polifagia, polidipsia ou poliúria, alteração da genitália e da libido. Última menstruação há 20

*Angela Leal  
Renata M.P. Martins Freitas  
Silvio Tucci  
Edson Garcia Soares  
Ayrton Custódio Moreira*

*Divisão de Endocrinologia,  
Departamentos de Clínica Médica,  
Cirurgia e Patologia, Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto - USP,  
Ribeirão Preto, SP.*

*Recebido em 13/05/98  
Revisado em 20/06/98  
Aceito em 07/07/98*

anos. Referia picos hipertensivos há 20 anos, associados à cefaléia e precordialgia transitória, usando diurético (amilorida + hidroclorotiazida). Negava uso de outras medicações. Negava tuberculose, diabetes mellitus, micoses profundas. Tabagista há 50 anos.

Ao exame físico apresentava-se em bom estado, o peso era de 69 kg, altura de 1,56 m (IMC = 28,4kg/m<sup>2</sup>), panículo adiposo difusamente distribuído. Fácies atípica. Ausência de pletorismo facial, acne, estrias, giba e hirsutismo. A pressão arterial era de 190/110 mmHg e a frequência cardíaca de 86bpm. O abdome era globoso, doloroso à palpação profunda em hemi-abdome direito, sem tumorações. Ausência de clitorimegalia.

### Exames Laboratoriais

- Dosagens plasmáticas: Na<sup>+</sup> - 143 mEq/L; K<sup>+</sup> - 4,6 mEq/L; Cálcio total - 9,2 mg/dl; Glicemia de Jejum - 91 mg/dl; Uréia - 47 mg/dl; Creatinina - 0,8 mg/dl; CIE para fungos - negativa; Elisa para TB - negativa.
- Dosagens hormonais plasmáticas basais (0900h): Cortisol - 13,2 µg/dl; ACTH - 18 pg/ml; Androstenediona - 88 ng/dl; SDHEA - 45 µg/dl; Testosterona - 33 ng/dl; Estradiol - 16 pg/ml; Corticosterona - 1,9 µg/dl; TSH - 0,2 UIU/ml; T4 total - 8,6 µg/dl; Aldosterona - 30 ng/dl; Atividade de renina plasmática - 1,2 ng/ml/h (sob dieta normossódica e após 2 horas em ortostase). Catecolaminas (pg/ml) *basais* - Noradrenalina (Nor) - 394 e 476; Adrenalina (Adr) - traços e 278; Dopamina (Dopa) - traços e 769; *teste de Estímulo com Glucagon* -15 min: Nor - 417; Adr + Dopa - traços; zero: Nor - 476; Adr + Dopa - traços; + 2 min: Nor - 645; Adr + Dopa - traços.
- VMA urinário = 5,1 mg/24 horas  
As provas dinâmicas do eixo hipófise-adrenal foram: a) teste de tolerância insulínica (insulina regular, 0,1 U/kg peso; EV): cortisol basal - 12 µg/dl, pico-15,6 µg/dl; b) ritmo de cortisol plasmático e salivar (Tabela 1); c) teste de supressão com dexametasona (Tabela 2); d) teste de estímulo com oCRH (Tabela 3), e) cateterismo seletivo de veias supra-renais (Tabela 4).
- TC abdomen: Adrenal à direita com dimensões aumentadas e forma globosa, com densidade homogênea medindo 6,0 x 3,0 x 5,0 cm, com volume de 47 cm<sup>3</sup>, com reforço discretamente heterogêneo após administração de contraste. Adrenal esquerda de contornos globosos medindo 3,0 x 1,8 x 2,0cm, com volume de 5,6cm<sup>3</sup>. Após administração endovenosa de contraste houve eliminação

**Tabela 1** - Ritmo de cortisol: valores de cortisol plasmático e salivar às 0900h, 1700h e 2300h.

| Horário          | Plasmático (µg/dl) | Salivar (ng/dl) |
|------------------|--------------------|-----------------|
| 0900 h           | 10,8               | 160             |
| 1700 h           | 13,6               | 200             |
| 2300 h           | 13,6               | 140             |
| normal às 2300 h | < 7,5              | < 236           |

**Tabela 2** - Teste de supressão com dexametasona: valores de cortisol plasmático e salivar após administração de dexametasona em doses crescentes.

| Cortisol         | Plasmático (µg/dl) | Salivar (ng/dl) |
|------------------|--------------------|-----------------|
| Basal            | 10,8               | 160             |
| 1 mg Dexa/23h    | 8,8                | 260             |
| 2 mg Dexa/2 dias | 10,4               | 180             |
| 8 mg Dexa/2 dias | 10,8               | 196             |
| 24 mg Dexa/1 dia | 12,0               | 172             |
| normal após 1 mg | < 2,0              | < 168           |

**Tabela 3** - Teste de estímulo com CRH ovino (1µg/kg, EV): valores de cortisol e ACTH plasmáticos.

| Tempos | Cortisol (µg/dl) | ACTH (pg/ml) |
|--------|------------------|--------------|
| Basal  | 11               | 13           |
| Pico   | 17               | 20           |

resposta positiva: pico de ACTH > 37 pg/ml e/ou incremento do cortisol > 20%

**Tabela 4** - Cateterismo seletivo de veias renais e supra-renais: valores de cortisol e SDHEA plasmáticos.

| ACIMA DAS RENAIS (VCI)       | ABAIXO DAS RENAIS (VCI) |
|------------------------------|-------------------------|
| Cortisol = 15, 2 µg/dl       | Cortisol = 12,8 µg/dl   |
| SDHEA = 44,0 µg/dl           | SDHEA = 45,0 µg/dl      |
| ÓSTIO DA SUPRA-RENAL DIREITA | SUPRA RENAL ESQUERDA    |
| Cortisol = 13,2 µg/dl        | Cortisol = 24,0 µg/dl   |
| SDHEA = 47,0 µg/dl           | SDHEA = 43,0 µg/dl      |

simultânea pelos rins evidenciando cistos corticais bilaterais, sendo o maior à esquerda, medindo 6 cm no maior diâmetro.

- Metaiodobenzilguanidina: não evidencia imagens captantes em projeção das adrenais, ou extra-adrenal (48, 72 e 96 horas após).

A paciente foi submetida a adrenalectomia bilateral. Achado cirúrgico: adrenal direita aumentada de volume, medindo aproximadamente 8,0 x 4,0 cm e

adrenal esquerda aumentada de volume, medindo aproximadamente 5,0 x 3,0 cm. Nódulos únicos em ambas as adrenais.

Anátomo-patológico-Macroscopia: Adrenal direita com nódulo medindo 7,5cm na maior dimensão, pesando 55 g, com superfície multilobulada, lisa. Aos cortes, apresenta tecido macio, amarelado, homogêneo. A adrenal esquerda apresenta nódulo irregular, com 5,5 x 4,5 x 0,5cm, pesando 10g, com superfície lisa. Microscopia: Ambos os nódulos mostram revestimento capsular delgado fibro-adiposo, sem invasão vascular ou capsular. As células neoplásicas são homogêneas e sem atípias. As mitoses são raras e típicas. O padrão histológico assemelha-se ao tecido cortical adrenal. Não há sinais de malignidade. Diagnóstico anátomo-patológico: Adenomas corticais bilaterais de supra-renais.

### **Evolução Clínica**

A paciente mantém-se em seguimento ambulatorial em uso de acetato de cortisona (Cortadren®), 9 $\alpha$  fludrocortisona (Florinef®) e Nifedipina Retard.

Evoluiu com melhora da dor e distensão abdominais e com melhor controle dos níveis pressóricos. Houve perda de peso (3kg) no 1º mês pós-operatório, que se mantém até o momento.

### **DISCUSSÃO**

O incidentaloma de adrenal pode ser definido como massa adrenal detectada por exame de imagem (ou mesmo cirurgia) motivado por sinal, sintoma ou condição não relacionados à adrenal (1). A prevalência do incidentaloma adrenal é de aproximadamente 0.7 a 8.7%, se associarmos os achados à tomografia computadorizada (TC) e à autópsia (2). As indicações clínicas mais freqüentes de realização de TC e achado de massa adrenal são dor abdominal, hipertensão arterial e avaliação oncológica (3).

As principais questões frente ao achado de massa adrenal são o seu estado funcional (funcionante vs. não funcionante) e sua natureza benigna ou maligna (primária ou metastática) (3,4).

A maioria dos incidentalomas (70-94%) são adenomas benignos não funcionantes (2). As probabilidades de um incidentaloma funcionante ser um feocromocitoma, aldosteronoma, adenoma produtor de glicocorticóides ou um carcinoma adrenocortical, são respectivamente 6500, 7000, 35 ou 58 por 100000 pacientes com massa adrenal (5). Portanto, na paciente em questão, inicialmente, foi necessário descartar feocromocitoma e aldosteronoma. A avaliação do eixo

hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) demonstrou perda do ritmo circadiano do cortisol plasmático e salivar, incluindo a não supressibilidade após 1 mg de dexametasona. A combinação das determinações do cortisol salivar às 2300h e após 1 mg de dexametasona apresenta 100% de sensibilidade e 94% de especificidade para diferenciar entre síndrome de Cushing e obesidade simples (6). Subseqüentemente, a não supressibilidade do cortisol às doses elevadas de dexametasona (8 e 24 mg/dia), conjuntamente com os níveis basais plasmáticos de ACTH no limite inferior de normalidade (normal 10 a 50 pg/ml) e pouco responsíveis ao CRH (7,8,9) revelaram a autonomia da secreção adrenal de cortisol. Esta por não apresentar expressão clínica típica tem sido denominada síndrome de Cushing pré-clínica ou sub-clínica (10).

No presente caso, os baixos níveis plasmáticos de SDHEA são comumente encontrados no adenoma adrenocortical benigno, os quais contrastam com os níveis de SDHEA muito altos do adenocarcinoma adrenal (11). Finalmente, o cateterismo seletivo das veias supra-renais demonstrou que os adenomas bilaterais eram funcionantes. A ocorrência de adenoma adrenal bilateral é rara, havendo apenas descrições de casos isolados (12-14). O diagnóstico diferencial das massas adrenais benignas bilaterais associadas a hipercortisolismo inclui a Síndrome de Cushing ACTH-dependente, a hiperplasia adrenal macronodular e a displasia adrenal nodular pigmentada primária (PPNAD).

O achado de adenoma adrenal bilateral indica a realização de cateterismo já que existe a possibilidade de hipersecreção unilateral (13), podendo neste caso, o paciente prescindir da adrenalectomia bilateral.

A incidência da síndrome de Cushing pré-clínica ou sub-clínica varia de 5-12% dos incidentalomas (15,16). Embora se discuta a relação custo-benefício da investigação, a importância do diagnóstico reside no risco de insuficiência adrenal pós-adrenalectomia unilateral e no pouco conhecimento da história natural do hipercortisolismo nessa síndrome de Cushing peculiar. Os pacientes são mais idosos que aqueles com a síndrome de Cushing típica. Na síndrome de Cushing pré-clínica o quadro clínico não é clássico e embora a hipertensão arterial, obesidade difusa e diabetes mellitus sejam mais freqüentes, não são considerados achados específicos e diretamente atribuíveis ao hipercortisolismo nesta síndrome, dada a elevada incidência destas doenças nos incidentalomas não-funcionantes e na população geral (15). Entretanto, redução dos níveis pressóricos e diminuição do peso após o tratamento cirúrgico têm sido relatados (15) e foram observadas no presente caso.

A comparação bioquímica mostra que o hipercortisolismo tende a ser menos intenso na síndrome de Cushing sub-clínica. Os pacientes apresentam diferentes graus de hipercortisolismo. A não supressibilidade do cortisol à dexametasona é o teste mais precocemente alterado e portanto o mais importante associado aos baixos níveis de SDHEA. Subseqüentemente haveria a perda do ritmo circadiano e os níveis de ACTH plasmáticos seriam reduzidos, como no presente caso e finalmente suprimidos. Nesta etapa da história natural a produção total de cortisol livre não seria suficientemente elevada para produzir todas as manifestações clínicas da síndrome de Cushing, mas suficientes para determinar a não supressibilidade à dexametasona e bloquear a resposta do ACTH ao CRH. Isto provavelmente ocorreu com o teste do oCRH da nossa paciente, cujo ACTH plasmático foi parcialmente bloqueado. Entretanto, ocorreu uma liberação mínima de ACTH a qual foi suficiente para induzir uma liberação de cortisol plasmática maior que 50%. Este fato sugere uma autonomia parcial (ACTH-dependência parcial) da produção de cortisol pelo adenoma adrenal, a qual não decorreria de uma hiper-responsividade do córtex adrenal, mas de uma maior massa tumoral funcionante (9).

Finalmente, a síndrome de Cushing sub-clínica pode se estabilizar ou mesmo regredir, não evoluindo necessariamente para a síndrome de Cushing típica.

O presente caso apresentou-se como um incidentaloma adrenal bilateral cuja investigação revelou uma síndrome de Cushing sub-clínica, na qual foi possível demonstrar alterações "qualitativas" e graduais da regulação do eixo HHA. Na prática clínica recomendamos a inclusão da dosagem do SDHEA e do teste de supressão do cortisol com 1 mg de dexametasona na avaliação dos pacientes com incidentaloma adrenal.

## REFERÊNCIAS

1. Cook DM, Loriaux DL. The incidental adrenal mass. **Am J Med** 1996;101:88-94.
2. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. **Endoc Rev** 1994;16:460-84.
3. Cook DM. Adrenal Mass. **Endocrinol Metab Clin N Am** 1997;26:829-52.
4. Gross MD, Shapiro B. Clinically silent adrenal masses. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;77:885-8.
5. Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. **New Engl J Med** 1990;323:1401-5.
6. Castro MC, Elias PCL, Quidute ARP, Halah FPB, Moreira AC. Screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. Abstract 80th Annual Meeting of The Endocrine Society. New Orleans, USA, 1998.
7. Moreira AC, Foss MC, Iazigi N. Aplicação diagnóstica do radioimunoensaio do ACTH nas doenças do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1988;32:43-7.
8. Borges MHS, Moreira AC, Kater CE. O valor do teste de estímulo com o hormônio liberador da corticotrofina ovino (oCRH) no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1995;39:44-51.
9. Hensen J, Buhl M, Bähr V, Oelkers W. Endocrine activity of the "silent" adrenocortical adenoma is uncovered by response to corticotropin-releasing hormone. **Klin Wochenschr** 1990;68:608-14.
10. McLeod MK, Thompson NW, Gross MD, Bondeson AG, Bondeson L. Sub-clinical Cushing's Syndrome in patients with adrenal gland incidentalomas. **Am Surg** 1990;56:398-403.
11. Moreira AC. Sulfato de deidroepiandrosterona plasmático no diagnóstico etiológico da síndrome de Cushing. Correlação com o ACTH plasmático. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1987;31:53-6.
12. Mimou N, Sakato S, Nakabayashi H, Saito Z, Takeda R, Matsubara F. Cushing's Syndrome associated with bilateral adrenal adenomas. **Acta Endocrinol** 1985;108:245-54.
13. Kato S, Masunaga R, Kawabe T, Nagasaka A, Miyamoto T, Itoh M et al. Cushing's Syndrome induced by hypersecretion of cortisol from only one of bilateral adrenocortical tumors. **Metabolism** 1992;41:260-3.
14. Samuels MH, Loriaux DL. Cushing's Syndrome and the nodular adrenal gland. **Endocrinol Metab Clin N Am** 1994;23:555-69.
15. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's Syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:826-32.
16. Osella G, Terzolo M, Borretta G, Magro G, Ali A, Piovesan A et al. Endocrine Evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:1532-9.

## Endereço para correspondência:

Ayrton C. Moreira  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP  
14049-900 Ribeirão Preto, SP.