

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
14

Patologias Cirúrgicas
da Adrenal

Fabiano André Simões
Lísias Nogueira Castilho

INTRODUÇÃO

Tumores que acometem as glândulas adrenais no córtex e na medula atingem áreas de intensa atividade endócrina, podendo ter expressão metabólica expressiva. Muitas vezes, são difíceis de ser categorizados como benignos ou malignos tanto do ponto de vista clínico (por meio dos exames laboratoriais e de imagem) como no próprio exame anatomopatológico após sua remoção cirúrgica. Além dos tumores do tecido adrenal (cortical e medular), outras lesões também podem causar aumentos volumétricos da glândula. Para efeitos didáticos, neste capítulo serão abordadas apenas doenças adrenais de tratamento primariamente cirúrgico.

Tumores do córtex

Classificados como funcionantes e não funcionantes, dependendo da manifestação endócrina estar ou não presente, de maneira clínica ou laboratorial. De maneira geral, tumores não funcionantes manifestam-se por processo expansivo local, frequentemente como achados de exames em pacientes assintomáticos. Nesses casos, o uso consagrou o termo “incidentaloma”. Entre 0,6 a 1,1% de exames radiológicos abdominais realizados por diversas indicações evidenciam tumores adrenais dos mais variados tipos. O que também ocorre em 1,4 a 8,7% das necrópsias.

Tumores funcionantes geralmente têm manifestação clínica decorrente da secreção de hormônios pela camada cortical. Essa síntese se dá a partir do colesterol e os hormônios produzidos pelo córtex adrenal são mineralocorticoides (aldosterona), corticosteroides e hormônios sexuais. Expressão clínica da produção hormonal anômala decorre do tipo de hormônio produzido; por sua vez, esse hormônio é produto da camada histológica envolvida no processo tumoral.

Tumor cortical produtor de aldosterona

Provém da camada mais externa do córtex, zona glomerulosa, onde se dá a síntese de mineralocorticoides. Aldosterona age nos túbulos distais dos néfrons, promovendo reabsorção de sódio e de água e excreção de potássio. O resultado desse mecanismo bioquímico são hipervolemia e hipertensão arterial, que atua no sistema renina-angiotensina-aldosterona inibindo a produção de renina. Dessa forma, o quadro completo do tumor

produtor de aldosterona é a hipertensão arterial sistêmica com potássio e renina séricos baixos e aldosterona alta, conhecido como hiperaldosteronismo primário. O quadro pode ser descrito como síndrome de Conn em homenagem ao endocrinologista norte-americano Jerome W. Conn, que descreveu seus achados clínicos em 1955: hipertensão arterial sistêmica, paralisia periódica, alcalose, hipocalemia e hipernatremia.

Hiperaldosteronismo primário é causa primária da hipertensão arterial em cerca de 1% dos pacientes hipertensos e pode ter adenoma cortical ou hiperplasia adrenal como causa. Classicamente, adenomas são mais comuns (dois terços dos casos), especialmente em pacientes jovens do sexo feminino. Costumam causar níveis pressóricos mais elevados e hipocalemia mais acentuada. Podemos suspeitar de hiperaldosteronismo primário em pacientes hipertensos, com potássio sérico abaixo de 3,5 mEq/L, renina sérica baixa e dosagens elevadas, em urina de 24 horas, de aldosterona (>15 mcg) e de sódio (>40 mEq).

Tumor cortical produtor de corticosteroide

Proveniente das zonas fasciculada e/ou reticular, histologicamente distintas, porém funcionalmente indissociáveis. Clinicamente, traduz-se pela clássica síndrome de Cushing, assim nomeada em homenagem ao neurocirurgião norte-americano Harvey W. Cushing, pioneiro em sua descrição no ano de 1932. Seus achados clínicos mais comuns incluem obesidade centrípeta (face e tronco, com membros normais), face em “lua cheia”, giba, estrias violáceas, acne, atrofia muscular, tontura, embaçamento visual, pele fina e friável, dificuldades de cicatrização, hirsutismo, depressão, alterações cognitivas, instabilidade emocional, distúrbios do sono, fadiga, hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus*. No sexo feminino, ocorre virilização, graus diversos de aumento de massa muscular, distribuição masculina de fâneros, aumento do clitóris, alterações menstruais e engrossamento da voz.

Doença de Cushing, que se manifesta pela síndrome de mesmo nome, caracteriza-se pela origem hipofisária por meio da hipersecreção de hormônio adeno-corticotrófico (ACTH). Na sua suspeita, o exame radiológico de eleição para confirmação diagnóstica é a ressonância magnética (RM) da sela túrcica, com alta sensibilidade e especificidade. Nesse caso, o tratamento

é eminentemente neurocirúrgico, por meio de ablação transesfenoidal da lesão hipofisária.

Diagnóstico laboratorial da síndrome de Cushing se faz pela dosagem de cortisol em urina de 24 horas. Dosagem sérica do cortisol é possível, bem como sua dosagem salivar. Tipicamente, há perda do padrão circadiano de secreção de cortisol. Em indivíduos normais, o pico ocorre no período matutino, com diminuição no final da noite; na síndrome de Cushing, os valores são persistentemente elevados, sem oscilação durante o dia.

Outros tumores do córtex adrenal

Aqui, incluem-se tumores corticais produtores de hormônios sexuais (que causam virilização ou feminização), que originam-se na mesma região dos tumores produtores de corticosteroides, ou seja, as zonas reticular e fasciculada. Também podem ocorrer tumores mistos, situação em que pode haver hipersecreção de dois ou mais tipos de hormônios com seus respectivos quadros clínicos. Em casos de tumores mistos com características de hipersecreção de hormônios sexuais, há maior possibilidade de malignidade no tumor adrenal.

Tumores da medula

Medula da glândula adrenal é formada por células provenientes da crista neural, fazendo parte do sistema nervoso periférico simpático. Dessa forma, neoplasias com origem na medula adrenal podem ser igualmente encontradas em outros lugares do corpo onde haja gânglios simpáticos, particularmente na cadeia para-aórtica.

Feocromocitoma

Tumor proveniente dos feocromócitos, as células dominantes da medular adrenal e que também são encontradas nos gânglios do sistema nervoso simpático. A grande maioria dos feocromocitomas extra-adrenais ou paragangliomas produz somente norepinefrina, uma vez que a enzima responsável pela transformação de norepinefrina em epinefrina existe somente na medula adrenal e em poucas áreas do sistema nervoso central.

Produção exacerbada de catecolaminas responde pelo quadro clínico típico de manifestações adrenérgicas: hipertensão arterial sistêmica, sudorese, taquicardia, cefaleia, tonturas e vômitos, entre outros. Geralmente,

os sintomas manifestam-se em surtos quando quantidades excessivas de catecolaminas são lançadas na circulação sanguínea. Dez por cento dos feocromocitomas têm pressão arterial normal e em alguns casos o tumor pode se manifestar pelas complicações tardias da hipertensão arterial sistêmica, como infarto do miocárdio, insuficiência renal crônica, acidente vascular encefálico, aneurisma dissecante ou insuficiência cardíaca congestiva. Não há correlação entre tamanho do tumor e gravidade do quadro clínico.

Feocromocitoma é causa de menos de 1% dos casos de hipertensão arterial sistêmica. Pode haver existência concomitante com outros tumores, particularmente na síndrome de von Hippel-Lindau, esclerose tuberosa, neurofibromatose e nas síndromes de endocrinopatias múltiplas tipos IIa e IIb. Os casos têm comportamento familiar em 10% dos pacientes, podendo ser bilaterais na mesma proporção. Incidência de feocromocitomas em crianças e localização extra-adrenal também fica ao redor de 10%, bem como achado de malignidade nesse tipo de tumor.

Suspeita clínica deve ser confirmada pela dosagem urinária de catecolaminas elevadas, o que ocorre em 95% dos casos. Podem ser dosados ácido vanilmandélico, metanefrinas e normetanefrinas.

Investigação radiológica deve ser feita com tomografia computadorizada de abdome, que tem acurácia próxima de 90%. Em caso de impossibilidade de sua realização, pode-se lançar mão da ressonância magnética (RM); nessa situação, o tumor classicamente aparece com hipersinal em T2 (sinal do bulbo de lâmpada). Outra opção em exames de imagem é a utilização de cintilografia com I_{131} -MIBG (metaiodobenzilguanidina), marcador inespecífico de atividade adrenérgica. Esse exame é especialmente útil em casos de tumor extra-adrenal ou na recidiva após ressecção cirúrgica.

Tratamento de feocromocitoma é sempre cirúrgico, com exceção dos casos com má condição clínica e no terceiro trimestre da gestação. Não se deve menosprezar o preparo pré-operatório. É obrigatório o bloqueio adrenérgico dos receptores alfa, que deve ser realizado com prazosin ou fenoxibenzamina. O paciente deve receber adequada medicação pré-anestésica para chegar ao centro cirúrgico calmo e alheio à movimentação da sala operatória. O anestesista deve ter acesso venoso calibroso para adequada hidratação e, via de regra, acesso venoso central e monitoração invasiva de pressão

arterial para vigilância rigorosa dos parâmetros pressóricos. Recomenda-se que nitroprussiato de sódio e norepinefrina estejam facilmente disponíveis durante todo o ato cirúrgico.

Neuroblastoma

Tumor também derivado das células provenientes da crista neural, é encontrado na medular adrenal e nos gânglios simpáticos. Raro na população adulta, neuroblastoma é o terceiro tumor mais frequente na infância, atrás apenas das leucemias e dos tumores cerebrais. Portanto, trata-se do tumor abdominal mais frequente em crianças, respondendo por 50% das massas em menores de dois anos e por 90% até oito anos; a idade média ao diagnóstico é de 17,3 meses. Em 37% dos casos são encontrados nas adrenais, sendo a localização mais frequente, seguida do retroperitônio e tórax.

Quem primeiro o descreveu foi o patologista alemão Rudolf Ludwig Virchow, em 1864. Via de regra, a evolução é insidiosa e silenciosa, apresentando-se com metástases em 70% dos casos por ocasião do diagnóstico, especialmente em fígado e ossos. Existe grande produção de ácido vanilmandélico, de forma que 95% dos pacientes apresentam metabólito elevado no exame de urina de 24 horas.

Investigação radiológica é feita por meio de TC e, em casos de proximidade ao canal vertebral, pela RM. Diagnóstico diferencial inclui tumor de Wilms e hepatoblastoma.

Ganglioneuroma

Trata-se da forma benigna do neuroblastoma, sem metástases e com função endócrina em geral ausente.

Ganglioneuroblastoma

Forma intermediária entre neuroblastoma e ganglioneuroma.

Tumores de estroma, vasos e nervos

São tumores raros, constituindo cerca de 1% dos tumores adrenais. Aqui, incluem-se fibromas, lipomas, miomas, mielolipomas, neurofibromas, neurinomas,

angiomiolipomas, hemangiomas, teratomas, hamartomas e suas correspondentes formas sarcomatosas. Não produzem hormônios nem têm quadro clínico característico. De maneira geral, manifestam-se clinicamente pela compressão de estruturas vizinhas.

Hiperplasia cortical

Quando bilateral, é condição rara. Está presente em pacientes com síndrome de Cushing por tumores hipofisários produtores de ACTH, em que a produção adrenal se dá de maneira autônoma, ocorrendo hiperplasia difusa cortical. Nessa situação, as glândulas ficam habitualmente aumentadas, com múltiplos nódulos pigmentados ao exame macroscópico. Nesse caso, adrenalectomia bilateral é a terapêutica de eleição.

Hiperplasia cortical primária, micro ou macronodular, com quadro clínico de hiperaldosteronismo, Cushing, virilização ou feminização tem tratamento eminentemente clínico, raramente de interesse do urologista.

Cistos e pseudocistos

Cistos são processos expansivos em uma ou em ambas as adrenais, de tamanhos variados e que acometem mais mulheres que homens, numa proporção de 3:1. Têm limites nítidos e não se impregnam com contraste iodado. Sua densidade é próxima à da água, tendo distribuição homogênea e correspondem de 4 a 22% dos "incidentalomas".

Pseudocistos são lesões bastante similares aos cistos, porém com septos em seu interior, paredes espessas e geralmente acompanhados de sintomas dolorosos. Via de regra, suas causas são benignas: infecções, evolução de hemorragias pregressas, abscessos ou degeneração de neoplasias benignas. Raramente coexistem com carcinoma de córtex adrenal em sua parede.

Infecções e abscessos

São lesões uni ou bilaterais, de dimensões variadas e assimétricas. Seu conteúdo é geralmente heterogêneo, amorfo e com áreas líquidas e de necrose. Histoplasmoze, coccidioidomicose, blastomicose, tuberculose e sarcoidose são as entidades responsáveis por esse tipo de lesão. Se o diagnóstico não puder ser feito com testes

laboratoriais específicos para cada agente etiológico, remoção cirúrgica da lesão e posterior diagnóstico anatomopatológico podem ser empregados.

Tumores metastáticos

Adrenais são sítios comuns de metástases neoplásicas, perdendo em frequência apenas para fígado e pulmões. As lesões são bilaterais em 50% dos casos e os tumores primários que mais metastatizam para elas são melanomas, tumores pulmonares, renais e de mama. O tratamento depende das características do tumor primário. De maneira geral, a ressecção cirúrgica das metástases para adrenais é indicada quando a metástase é única e existe bom prognóstico. Eventualmente, pode-se ressecar a metástase em adrenal nos casos de tumor primário desconhecido para diagnóstico anatomopatológico.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Todos os pacientes portadores de tumores das glândulas adrenais devem ser avaliados do ponto de vista laboratorial, mesmo aqueles clinicamente não funcionantes. A avaliação laboratorial visa a exclusão definitiva de hipercortisolismo, de hiperaldosteronismo, de hipersecreção de hormônios sexuais e de aumento da secreção de catecolaminas. Para tanto, devem ser dosados hormônios séricos ou urinários (Tabela 1). Além disso, hormônios podem servir como marcadores tumorais, com sua normalização indicando controle da doença e sua persistência ou recorrência sugerindo atividade.

Tabela 1 – Patologias cirúrgicas da adrenal	
Avaliação laboratorial recomendada para pacientes com tumores das glândulas adrenais	
Dosagem sérica	-ACTH -Cortisol após dexametasona -Andrógenos (testosterona, androstenodiona, dihidroepiandrostenodiona e DHEA-S) -Estradiol -Atividade da renina -Aldosterona
Dosagem urinária (24 horas)	-Cortisol -Ácido vanilmandélico (VMA) -Metanefrinas

DIAGNÓSTICO POR MEIO DE EXAMES DE IMAGEM

Com relação aos exames de imagens, há duas situações a serem consideradas. Na primeira, já se estabeleceu diagnóstico clínico e/ou laboratorial de tumor funcionante e realizam-se exames de imagens para sua correta localização. Na segunda, trata-se de massas ou de tumores não funcionantes, em sua maioria descobertos por exames de imagens realizados por finalidades diversas.

Ultrassonografia (US) é útil como exame inicial para localização do tumor. Apesar de sensibilidade de aproximadamente 90%, seu custo é baixo, não é invasivo, bastante disponível e não utiliza radiações ionizantes ou contrastes. Entretanto, deve ser sempre complementado com TC (sensibilidade de virtualmente 100% para localização de tumores adrenais e de 94% quando se incluem os paragangliomas) ou RM, com sensibilidade próxima a 100% para tumores adrenais e extra-adrenais. Além desses, pode-se lançar mão de cintilografia com iodo 131 – metaiodobenzilguanidina (I_{131} -MIBG) para localização de feocromocitomas e de neuroblastomas. Tal método tem sensibilidade de 88% (menor que TC ou RM), mas sua especificidade é de 100% para feocromocitoma ou neuroblastoma, contra 70% da TC e 67% para a RM.

ESTADIAMENTO

Estadiamento clínico do carcinoma de adrenal, o mais frequente dos tumores malignos primários, pode ser feito por meio do sistema TNM, que é, todavia, pouco útil na maioria dos casos. Carcinoma adrenal é funcionante na maioria dos casos (70 a 80%) e tem péssimo prognóstico, com sobrevida de 19 a 30% em cinco anos. A única chance de cura é a adrenalectomia precoce. Estadiamento patológico tem mais utilidade, uma vez que a malignidade não pode ser definida senão por invasão de órgãos adjacentes e/ou metástases ganglionares ou a distância. Os nove critérios histopatológicos preconizados por Weiss são os mais difundidos para essa finalidade.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Existe consenso de que todos os tumores corticais ou medulares funcionantes devem ser removidos, visando

o desaparecimento de sintomas e de sinais geralmente marcantes decorrentes desses tumores. Com relação aos tumores não funcionantes, biópsia não traz qualquer benefício. Primeiro, porque pode não ser representativa da área tumoral de maior gravidade; além disso, deve-se reafirmar a ausência de critérios histopatológicos confiáveis para caracterização da malignidade ou não desses tumores. Dessa forma, a única contraindicação aceitável ao procedimento cirúrgico para tratamento dos tumores adrenais é a falta de condições clínicas do paciente.

Os princípios de qualquer procedimento cirúrgico sobre a glândula adrenal com tumor são universais: tumores devem ser extirpados com a menor manipulação possível, evitando sua ruptura e possível implante de células tumorais. Todo o tecido adiposo que envolve a neoplasia, com o peritônio parietal sobre a glândula adrenal, deve ser retirado. Além disso, recomenda-se que a ligadura da veia adrenal principal seja feita antes da manipulação direta da glândula ou do tumor, o que é especialmente recomendado nos casos de feocromocitoma suspeito ou confirmado.

Até o início da década de 1990, adrenalectomia de glândulas tumorais era feita por meio de incisão ampla, lombotomia extensa ou toracofrenolaparotomia. Na década de 1990, a videolaparoscopia ganhou força em virtude de melhores resultados pós-operatórios em qualquer parâmetro analisado: período de internação, complicações intra ou pós-operatórias, cura em tumores malignos e sobrevida. Dessa maneira, adrenalectomia laparoscópica é considerada, atualmente, o método de eleição para abordagem cirúrgica das adrenais.

SEGUIMENTO

Todos os pacientes operados precisam ser seguidos por, no mínimo, cinco anos, por meio de exames de imagens, especialmente TC do abdome, e de exames

metabólicos, quando funcionantes. Além disso, casos de feocromocitoma devem ser seguidos por meio de I_{131} -MIBG também. A necessidade de seguimento se deve ao fato de que a malignidade de um tumor de adrenal, cortical ou medular, só pode ser definida ao longo do tempo, já que somente recorrência local ou surgimento de metástases podem definir a natureza maligna do tumor. O seguimento deve ser feito uma vez por semestre nos primeiros dois anos e anualmente nos três anos restantes.

LEITURA RECOMENDADA

1. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Ver.* 1995;16(4):460-84.
2. Elashry OM, Clayman RV, Soble JJ, McDougall EM. Laparoscopic adrenalectomy for solitary metachronous contralateral adrenal metastasis from renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997;157:1217-22.
3. Vaughan ED Jr, Blumenfeld JD, Pizzo JD et al. The adrenals. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. *Campbell's urology*. Philadelphia: Saunders.; 2002. p.3507-69.
4. Michel LA, de Cannière L, Hamoir E, Hubens G, Meurisse M, Squifflet JP. Asymptomatic adrenal tumors: criteria for endoscopic removal. *Eur J Surg.* 1999;165:767-71.
5. Castilho LN, Simões FA, Carcinoni TM. Adrenalectomia total e parcial. In: Milfont JCA, Fortes MAQR, editores. *Urologia minimamente invasiva - endourologia e videolaparoscopia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2008. p.361-7.
6. Acosta E, Pantoja JP, Gamino R, Rull JA, Herrera MF. Laparoscopic versus open adrenalectomy in Cushing's syndrome and disease. *Surgery.* 1999;126:1111-6.
7. Bendinelli C, Materazzi G, Puccini M, Iacconi P, Bucciatti P, Miccoli P. Laparoscopic adrenalectomy: a retrospective comparison with traditional methods. *Minerva Chir.* 1998;53:871-5.
8. Bonjer HJ, Sorm V, Berends FJ, Kazemier G, Steyerberg EW, de Herder WW, et al. Endoscopic retroperitoneal adrenalectomy: lessons learned from 111 consecutive cases. *Ann Surg.* 2000;232:796-803.
9. Castilho LN. Laparoscopic adrenalectomy - experience of 10 years. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:776-83.
10. Fernández Cruz L, Sáenz A, Taurá P, Benarroch G, Astudillo E, Sabater L. Retroperitoneal approach in laparoscopic adrenalectomy: is it advantageous? *Surg Endosc.* 1999;13:86-90.