Relato de Caso em Clínica Médica

Rutura Espontânea de Adenocarcinoma em Portador de Hiperplasia Adrenal Congênita

Rogger Gonçalves Ribeiro¹, Alina Coutinho Rodrigues Feitosa¹

Palavras-chave: hiperplasia suprarrenal congênita, esteroide 21-hidroxilase, neoplasia das glândulas suprarrenais

Key words: congenital adrenal hyperplasia, steroid 21-hydroxylase, adrenal gland neoplasms

INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um grupo de doenças de herança autossômica recessiva, resultante da deficiência de enzimas necessárias à síntese dos esteroides adrenais. A mais frequente é a deficiência da 21-hidroxilase, responsável por mais de 90% dos casos¹. A expressão clínica é relacionada ao grau de deficiência da atividade da 21 hidroxilase e varia da forma não clássica, leve, assintomática ou com sinais de hiperandrogenismo pós-natal à forma clássica, com graves manifestações de virilização ao nascimento, desidratação e choque hipovolêmico. A síntese deficiente de cortisol na adrenal estimula a produção de ACTH por mecanismo de alça de retroalimentação e resulta em acúmulo de precursores do cortisol, que são desviados para a biossíntese de hormônios sexuais, sendo responsáveis pela virilização. A deficiência concomitante da aldosterona resulta em distúrbios eletrolíticos e desidratação grave. Cerca de 75% dos casos da forma clássica são perdedores de sal e o restante, a forma virilizante simples. No Brasil, a incidência da forma clássica é de 1:10.000 a 20.000 nascidos vivos e o diagnóstico é feito por meio da avaliação do perfil hormonal adrenocortical e genótipo, em casos selecionados².

A estimulação cortical adrenal crônica por excesso de ACTH em pacientes com HAC aumenta o risco de tumorigênese adrenal³. Portadores de HAC apresentam, mais frequentemente, tumores adrenais que a população geral. Os tipos histológicos de tumor adrenal incluem os adenomas, mielolipomas, hemangiomas⁴, tumores virilizantes e feminilizantes e, muito raramente, carcinomas adrenocorticais (CAC).

A incidência de CAC em portadores de HAC é, no entanto, desconhecida e o quadro clínico tem apresentação variável, desde tumores não-funcionantes com síndromes compressivas a formas feminilizantes, cushingoides e virilizantes.

Relatamos o caso de um paciente adulto, cariótipo XX, portador de hiperplasia adrenal congênita não tratada, com virilização completa e identificação sexual masculina que se apresentou com choque hemodinâmico por abdômen agudo hemorrágico, devido à rutura espontânea de tumor adrenal que revelou ser CAC.

RELATO DE CASO

C.A.P.N., sexo masculino, casado, 28 anos, foi encaminhado ao serviço de Endocrinologia e Metabolgia em setembro de 2016 para avaliação pré-operatória de adrenalectomia à direita, devido à tumorção. Havia sido submetido, em novembro de 2015, à laparotomia exploradora por abdome agudo hemorrágico, detectado após quadro súbito de dor abdominal lancinante com choque hemodinâmico, sendo identificada rutura espontânea de tumorção em adrenal esquerda, com volumoso hemoperitônio. O diagnóstico anátomopatológico foi de adenocarcinoma adrenal à esquerda. Permaneceu em seguimento oncológico e, em maio de 2016, ressonância de abdômen revelou tumorção em adrenal remanescente: formação nodular, de contornos regulares, com isossinal em T1 e hipossinal em T2, com realce ao meio do contraste, planos de clivagem com as estruturas adjacentes, localizada em suprarrenal direita, medindo 5,1x3,7 cm. Foi indicada adrenalectomia.

Paciente é filho de pais consanguíneos (primos em primeiro grau), referiu aparecimento de pêlos em áreas andrógeno-dependentes, com aproximadamente 5 anos de idade, aceleração do desenvolvimento estatural e muscular e parada do crescimento por volta dos 13 anos (altura final de 134 cm), quando foi encaminhado a um serviço de genética. Nesta unidade foi detectada a ausência de gônadas na bolsa escrotal, foi identificado genitália interna feminina e submetido à histerectomia e foi orientado a usar uma medicação que não lembrava o nome. Não fez uso do remédio e abandonou o tratamento até a idade de 28 anos.

Ao exame físico apresentava fenótipo masculino, baixa estatura e expressiva constituição muscular em membros. Altura de 134 cm, peso de 46 kg. Apresentava barba e pelos terminais em tórax anterior, costas, pescoço, pernas e abdômen. O exame pélvico revelava aspecto masculino da genitália, pilificação Tanner V, falo de 12 cm, bolsa escrotal fusionada, escurecida, enrugada e hipoplásica com ausência de gônadas palpáveis. A pressão arterial era de 170x130 mmHg e frequência cardíaca de 76 bpm.

A avaliação laboratorial revelou hiperandrogenismo com supressão de gonadotrofinas, elevação do ACTH e da 17 hidroxiprogesterona séricos e hipocortisolismo. Hemoglobina em 12,2 g/dl, hematócrito em 46%, leucócitos em 7840, com diferencial normal, plaquetas em 280.000; sódio em 135 mEq/L; K 4,39 mEq/L; FSH inferior a 0,3 mUI/mL; testosterona total: 988,7 ng/dL (valor de referência [VR] adultos: 241-827; mulheres: 14-76); dehidroepiandrosterona: 18,5 ng/mL (VR Feminino: 1-12; Masculino: 3-11); sulfato de dehidroepiandrosterona: 827 ug/dL (VR 80-550); androstenediona: superior a 10 ng/mL (VR Homens: 0,5-4,8); 17 alfa-hidroxi-progesterona 1039,8 ng/dL (VR Feminino: fase folicular: 10-80; fase lútea: 60-230; pós-menopausa: 13-51; após estímulo com ACTH: até 1000); progesterona: 10,91 ng/mL (VR fase folicular: 3,34-25,56; pós-menopausa: até 0,73; masculino adulto: 0,28-1,22); ACTH: 135 pg/mL (VR 7,2-63,3); cortisol das 08h: 5,3 µg/dL (VR 6,25-18,52); TSH 2,088 uUI/mL (VR 0,34-5,6); T4L 0,9 ng/dL (VR 0,7-1,8).

Foi submetido à laparotomia exploradora, que mostrou tumoração em adrenal com maior diâmetro em 10 cm, sendo feita a ressecção completa. Não havia linfadenomegalias, sinais de infiltração tumoral adjacente ou evidência macroscópica de carcinomatose. No intraoperatório foi feito uso de hidrocortisona em bolus de 100mg e mantida a dose venosa de 100mg a cada 08/08h, com redução de 50% a cada 24h até transição para prednisona, na dose de 5mg associada a fludrocortisona, 100mcg pela manhã. Foi prescrito, também, ciproionato de testosterona, 200mg, por via intramuscular a cada 14 dias e com alta hospitalar normotenso, sem hipotensão ortostática e com orientações sobre sinais e sintomas de insuficiência adrenal aguda. O diagnóstico anátomopatológico foi de adenoma adrenocortical à direita.

DISCUSSÃO

Tumores adrenocorticais (TACs) são, em geral, unilaterais e classificados em adenomas adrenocorticais benignos ou CAC. Em portadores de HAC, a prevalên-

cia de massas adrenais é elevada, chegando a 82%, em homozigotos, e 45%, em heterozigotos⁵ e estes números podem ser ainda mais elevados em pacientes com tratamento inadequado ou não tratados⁶. Carcinomas adrenocorticais são raríssimos. No referido caso, o paciente apresentou CAC à esquerda com rutura espontânea e formação de hemoperitônio e adenoma adrenal à direita.

A prevalência estimada de CAC na população geral é de 1 a 2 casos por milhão/ano. Fato de destaque internacional é a elevada incidência de CAC em crianças no Sudeste brasileiro. São 2,9 a 4,2 casos por milhão/ano, comparados à estimada mundial de 0,2 a 0,3 caso/milhão/ano, que é atribuída à presença elevada de mutação no gene supressor tumoral P537. Informações sobre CAC em portadores de HAC são escassas, a maioria por relatos de caso, sendo a incidência e prevalência desconhecidas.

A maioria dos portadores de CAC apresenta-se com sinais e sintomas de excessos hormonais. Um terço tem sintomas de dor abdominal, plenitude e saciedade e os terços restantes são incidentalmente identificados por meio de exames de imagem⁸. A apresentação clínica do CAC com rutura espontânea é raríssima, sendo o abdômen agudo, mais raro ainda. Nos casos relatados, os CAC eram, em maioria, não-funcionantes⁹ e apenas um foi funcionante¹⁰. O presente caso é extremamente inusitado, pois é o primeiro relato, ao nosso conhecimento, de rutura espontânea de CAC funcionando em portador de HAC em que a virilização estava presente desde o nascimento e o estímulo trófico crônico do ACTH seria uma das etiologias prováveis.

No referido caso, não era conhecida pela equipe cirúrgica a história prévia de HAC e, na abordagem cirúrgica emergencial, não foi identificada massa em adrenal remanescente. O seguimento após 06 meses revelou imagem contralateral sugestiva de tumor e a necessidade de nova abordagem. Para acompanhamento da insuficiência adrenal crônica que se sucederia após a adrenalectomia foi encaminhado para serviço de endocrinologia, momento em que foi feito e estabelecido o diagnóstico de HAC.

Os desafios, ao momento do diagnóstico da HAC, foram: 1. não era possível definir se a massa adrenal direita era benigna ou maligna sem a ressecção completa da adrenal; 2. a ressecção da adrenal remanescente resultaria em insuficiência adrenal crônica com necessidade de reposição com corticoide e mineralocorticoide pelo resto da vida; 3. a ressecção da adrenal remanescente extinguiria a fonte produtora de andrógenos que levou à virilização e, em sendo a identifi-

cação sexual do paciente masculina, seria necessário repor testosterona exógena cronicamente.

Considerando-se a HAC não-tratada, era possível que lesão na adrenal remanescente fosse benigna, devido ao estímulo crônico do ACTH, promovendo hiperplasia/adenoma. Entretanto, não foi possível definir malignidade por imagem e a detecção prévia de CAC aumentava a suspeita de tumoração maligna. A impossibilidade de diagnóstico definitivo sem a ressecção completa da lesão adrenal não permitiu a observação exclusiva associada à reposição hormonal. A confirmação da benignidade antes da retirada da adrenal teria sido importante, pois a abordagem de massas adrenais em pacientes com HAC inadequadamente tratados ou não tratados pode ser feita apenas com a reposição hormonal e acompanhamento da imagem. Ao retirar a adrenal remanescente, o paciente tornar-se-ia um portador de insuficiência adrenal crônica, com necessidade de reposição de corticoide e mineralocorticoide o resto da vida e, adicionalmente, seria extinta a fonte produtora dos andrógenos, a qual mantinha o fenótipo masculino. O paciente, genotipicamente feminino (cariótipo XX), retomaria sua produção de hormônios sexuais femininos, pois os ovários estavam presentes. Sendo assim, foi feita a reposição com testosterona para manter as características sexuais masculinas.

CONCLUSÃO

Relatamos o caso de um paciente adulto, portador de hiperplasia adrenal congênita não tratada, que cursou com choque hemodinâmico por abdômen agudo hemorrágico, devido à rutura espontânea de CAC. Esta intercorrência é extremamente rara em CAC e nunca foi descrita em portador de HAC.

REFERÊNCIAS

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21:245.
2. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4133-60.
3. Barzon L, Maffei P, Sonino N, Pilon C, Baldazzi L, Balsamo A. The role of 21-hydroxylase in the pathogenesis of adrenal masses: Review of the literature and focus on our own experience. *J. Endocrinol. Invest*. 30: 615-623, 2007.
4. Pignatelli D, Vendeira P, Cabral AC: Adrenal incidentalomas: adrenal hemangioma in a patient with

congenital adrenal hyperplasia. *South Med J*, 1998; 91(8):775-79.

5. S Jaresch et al. Adrenal Incidentaloma and Patients With Homozygous or Heterozygous Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 74 (3), 685-689. 3 1992.

6. Wang J, Bissada MA, Williamson HO, Yakout H, Bissada NK. Adrenal tumors associated with inadequately treated congenital adrenal hyperplasia. *Can J Urol*. 2002 Jun;9(3):1563-4.

7. Pinto EM, Billerbeck AE, Villares MC, Domenice S, Mendonça BB, Latronico AC. Founder effect for the highly prevalent R337H mutation of tumor suppressor p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004 Oct;48(5):647-50. Epub 2005 Mar 7.

8. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, Jolly S, Miller BS, Giordano TJ, Hammer GD. Adrenocortical carcinoma. *Endocrine Reviews*, April 2014, 35(2):282–326.

9. Symeonidis D, Chatzinikolaou I, Koukoulis G, Mamaloudis I, Tepetes K. Adrenocortical carcinoma presenting with signs of acute abdomen. *Case Rep Surg*. 2013;2013:132726. Epub 2013 Feb 3.

10. Chung JO, Cho DH, Lee JH, Kwon DD, Chung DJ, Chung MY. Spontaneous Rupture of a Functioning Adrenocortical Carcinoma. *Yonsei Med J*. 2010 Nov 51(6):974-977.

1- Serviço de Clínica Médica do Hospital Santa Izabel.

Endereço para correspondência:
roggergoncalves@yahoo.com.br