



## **Neoplasia epitelial adrenocortical com intenso pleomorfismo celular em paciente jovem: Um relato de caso**

### **Adrenocortical epithelial neoplasia with intense cellular pleomorphism in a young patient: A case report**

DOI: 10.56238/isevjhv3n2-001

Recebimento dos originais: 14/02/2024

Aceitação para publicação: 06/03/2024

#### **Helen Brambila Jorge Pareja**

Orientadora

Especialista em cirurgia do aparelho digestivo pelo Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva,  
Universidade do Oeste Paulista  
E-mail: brambila\_hj@hotmail.com

#### **Guilherme Dale Vedove Rosa**

Médico pela Universidade do Oeste Paulista, Universidade do Oeste Paulista  
E-mail: guilhermedvrosa@gmail.com

#### **Moabe Rezende de Lima**

Especialista em cirurgia geral pelo Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Universidade do Oeste Paulista  
E-mail: moaberezende@gmail.com

#### **Matheus de Souza Camargo**

Graduando em medicina pela Universidade do Oeste Paulista, Universidade do Oeste Paulista  
E-mail: matheusdesouzacamargo@gmail.com

#### **Leonardo Padovam Cavalcante**

Graduando em medicina pela Universidade do Oeste Paulista, Universidade do Oeste Paulista  
E-mail: leopadocante14114@gmail.com

#### **Nathan Isaac Grassi Evangelista**

Médico pela Universidade do Oeste Paulista, Universidade do Oeste Paulista  
E-mail: nathan.grassi@hotmail.com

#### **Maria Eduarda Henrique de Mello Pelegrini**

Graduanda em medicina pela Universidade do Oeste Paulista, Universidade do Oeste Paulista  
E-mail: dudamelhung@gmail.com

#### **Amanda Beraldo Bueno Fonseca**

Médica pela Universidade do Oeste Paulista, Universidade do Oeste Paulista  
E-mail: amanda\_beraldo@outlook.com

#### **Resumo**

As neoplasias epiteliais adrenocorticais representam um espectro diversificado de tumores originados do córtex adrenal como Carcinomas corticais adrenais (ACCs) e adenomas corticais adrenais (ACAs) os quais são tumores raros, mas clinicamente significativos. O objetivo deste artigo é relatar o caso clínico de uma paciente de 29 anos, que foi acometida por uma Neoplasia



epitelial adrenocortical com intenso pleomorfismo celular. Foi realizado tratamento cirurgico na urgencia para resolucao do quadro inicial, sendo o diagnóstico auxiliado por métodos de imagem e anatomopatologico.

**Palavras-chave:** Adrenocortical, Pleomorfismo celular, Carcinoma.

## 1 INTRODUÇÃO

A glândula adrenal pode ser considerada como dois órgãos separados, o córtex adrenal e a medula adrenal, cada uma com estrutura, função e origem embriológica distintas. As neoplasias surgem de ambos os componentes e tipicamente se apresentam com diferentes sintomas clínicos. Os tumores do córtex adrenal incluem neoplasias do córtex adrenal, como adenomas e carcinomas do córtex adrenal. Tumores do componente medular tipicamente presente como feocromocitomas, porém em raros casos pode ocorrer casos de carcinoma adrenocortical<sup>1</sup>.

O carcinoma adrenocortical (CAC) é uma neoplasia rara, heterogênea e de mau prognóstico. De acordo com a classificação da OMS de 2004, as variantes do CAC incluem CACs oncocíticos, CACs mixóides e CACs com áreas sarcomatosas<sup>2</sup>, sendo considerado uma rara malignidade heterogênea com uma incidência de 0,7-2,0 casos por milhão de habitantes por ano<sup>3</sup>. Embora o diagnóstico de malignidade seja fácil na maioria dos casos, principalmente devido ao estágio avançado de apresentação, tumores estritamente intra-adrenais devem ser avaliados quanto ao potencial maligno<sup>4</sup>.

A maioria dos pacientes apresenta excesso de hormônio esteroide, por exemplo, síndrome de Cushing ou virilização, ou efeitos de massa abdominal, mas uma proporção crescente de pacientes com carcinoma adrenocortical (atualmente > 15%) é inicialmente diagnosticada incidentalmente. Não existe um consenso sobre as medidas diagnósticas e terapêuticas para o carcinoma adrenocortical, mas esforços colaborativos, como conferências e redes internacionais, incluindo a Rede Europeia para o Estudo de Tumores Adrenais (ENSAT), avançaram substancialmente no campo.

Vários sistemas de pontuação multiparamétrica, incluindo o sistema de pontuação de Hough, o sistema de pontuação de Weiss, o sistema de pontuação de Van Slooten e o índice revisitado de Weiss<sup>5</sup> e, também recentemente, algoritmos de diagnóstico, como o sistema e o algoritmo de diagnóstico simplificado, foram gerados. Este último leva em consideração a presença de uma estrutura de reticulina rompida, que constitui o primeiro passo dessa abordagem diagnóstica, como sendo a característica mais sensível de malignidade. Outros parâmetros incluem contagem mitótica >5/50 HPF, presença de necrose e invasão venosa<sup>6</sup>.



O sistema de pontuação de Weiss é o mais popular entre os sistemas de pontuação multiparamétricos, devido à sua confiabilidade e relativa simplicidade. Este inclui nove parâmetros relacionados com a estrutura do tumor (perda de claro citoplasma, presença de arquitetura difusa e de necrose), características citológicas (atipia, contagem mitótica, figuras mitóticas atípicas) e propriedades invasivas (invasão sinusoidal, venosa e capsular)<sup>6</sup>. No entanto, o sistema de Weiss sofre limitações particulares, incluindo (1) falta de reprodutibilidade de vários critérios, (2) tumores “borderline” com uma pontuação de Weiss de 2 ou 3, (3-4) variantes oncocíticas e mixóides de tumores adrenocorticais e (5) neoplasias adrenocorticais pediátricas<sup>4,7</sup>.

Atualmente, existe ainda o Critérios histopatológicos propostos por Weiss e modificados por Aubert S. para os tumores do córtex da adrenal que se ampara em cinco parâmetros: 1. Atividade mitótica (>5 mitoses/ 50 CGA); 2. Figuras de mitoses atípicas; 3. Características citoplasmáticas (>75% de padrão não células claras); 4. Necrose; 5. Invasão venosa/ capsular. Escore maior ou igual a 3 (ou seja, presença de 3 ou mais destes critérios) está relacionado a comportamento maligno; portanto, o presente caso sugere malignidade<sup>4</sup>.

Em pacientes com suspeita de carcinoma adrenocortical, uma avaliação endócrina e de imagem completa é recomendada para orientar a abordagem cirúrgica visando a ressecção completa do tumor. A maioria dos pacientes se beneficia do tratamento adjuvante com mitotano. Na doença metastática, o mitotano é a pedra angular do tratamento inicial, devendo-se adicionar drogas citotóxicas em caso de progressão<sup>3</sup>.

## 2 MÉTODOS

O presente estudo foi baseado em informações obtidas em prontuários físicos e eletrônicos que registraram o atendimento, condutas, exames laboratoriais e de imagem pertinentes. Em paralelo, foi realizada uma breve revisão de literatura em bases de dado como PubMed e Lilacs. Este estudo foi elaborado seguindo os preceitos do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

## 3 RELATO DE CASO

No ano de 2018 a paciente do sexo feminino 26 anos, sem histórico de doenças prévias, recorreu ao pronto atendimento de uma cidade no interior paulista devido forte dor abdominal, tipo facada, com irradiação para o dorso, mais intensa do lado esquerdo, associada à náuseas e vômitos no pico da dor e sudorese. Foi encaminhado ao serviço especializado da cidade, onde foi



realizada uma ultrassonografia que apresentou um sangramento importante em região da suprarrenal, sendo optado por cirurgia de adrenalectomia de emergência.

O tumor retirado apresentou-se muito volumoso de aspecto friável, e irregular com extensos focos de necrose, medindo 15,0 x 8,0 x 5,0 cm e pesando 219 gramas, sendo retirado um fragmento para biópsia e imuno-histoquímica. Após a internação, paciente deu continuidade ao acompanhamento de modo ambulatorial, sendo encaminhada ao serviço de oncologia para tratamento com quimioterapia oral, por meio do uso de Mitotano.

A macroscopia do laudo anatomopatológico foi observada predominantemente de tecido adiposo envolto por coágulos de sangue (hematoma). Aos cortes, observa-se tumoração sólida esbranquiçada, de consistência macia em meio aos coágulos de sangue ocorrendo também fragmentos de suprarrenal intimamente associados a essa tumoração.

A microscopia do laudo anatomopatológico foi constatado neoplasia epitelial adrenocortical com intenso pleomorfismo celular e extensa necrose e hemorragia, sugerindo segundo os critérios de Weiss um caso de malignidade.

Outrossim, foi ainda solicitado um novo exame de lamina e avaliações dos achados histológicos e imuno-histoquímicos, para definir o comportamento biológico desta neoplasia (benigno x maligno) e mediante a aplicação dos critérios de Weiss modificados por Aubert, foi reafirmado que se tratava de Neoplasia epitelial adrenocortical com intenso pleomorfismo celular, em que estão presentes pelo menos 3 daqueles critérios preditivos de comportamento maligno: Índice mitótico superior a 5 mitoses/50 campos de grande aumento (neste caso, 11 mitoses/50 CGA) + Presença de mitoses atípicas + Presença de necrose. Concluindo tratar-se de neoplasia a ser considerada como previsivelmente maligna

O estudo imuno-histoquímico revelou expressão positiva para alfa-inibina e negativa para calretinina, Cromogranina A e Citoceratinas de 40, 48, 50 e 50,6 kDa e reafirmou tratar-se de neoplasia epitelial adrenocortical com intenso pleomorfismo celular e focos de necrose.

Após 1 ano e meio de acompanhamento e tratamento, foi constatado por meio ultrassonografia a presença de lesões nodulares retroperitoneais, confirmando posteriormente a suspeita de recidiva por meio de uma tomografia por emissão de pósitrons que demonstrava recidiva tumoral e presença de focos metastáticos com lesões hipermetabólicas em pulmão direito, hepáticas, linfonodais, retroperitoneais, peritoneais e em crura diafragmática direita. Dessa forma, iniciou-se novamente a quimioterapia e tomografias rotineiras para o acompanhamento da evolução do quadro.



Entretanto ao final do ano de 2021 devido a ineficácia do uso dos quimioterápicos optou-se pelo tratamento paliativo. Em 29 de junho de 2022 a paciente a cursou com embolia pulmonar e hipoglicemia indo a óbito.

#### 4 DISCUSSÃO

A matriz extracelular mixóide é uma característica histológica que pode ser encontrada tanto em condições fisiológicas quanto patológicas, *não neoplásicas* (por exemplo, mixedema), bem como *neoplásicas*, como neste caso, devido ao fato de o tumor em questão ser de origem epitelial. Isso é importante para que diante da presença de uma matriz extracelular como esta, os tumores em questão jamais possam ser descartados<sup>2</sup>.

A faixa etária relatada de MANs (46 casos) é de 16 a 82 anos, com média e mediana de 51 e 51,5 anos, respectivamente. Em geral, os casos em mulheres superam ligeiramente os de homens (26:20). A hipersecreção hormonal ocorre frequentemente nesses tumores; apenas 13 dos 42 casos não funcionavam (oito adenomas, um borderline e quatro carcinomas), enquanto cinco pacientes apresentavam evidências bioquímicas de produção hormonal (dois adenomas, um borderline e dois carcinomas)<sup>2</sup>.

A suspeita diagnóstica geralmente ocorre em decorrência do excesso hormonal e, eventualmente, massa abdominal palpável. Crianças e adolescentes apresentam-se, tipicamente, com sinais e sintomas de produção excessiva de andrógenos, com quadro de virilização, sendo este o distúrbio hormonal mais comum, ou de excesso de cortisol, com quadro de síndrome de Cushing, ou ainda com ambos, sendo considerados tumores mistos<sup>8</sup>.

No Brasil, nas regiões Sul e Sudeste, a incidência do CSR é de 10 a 15 vezes maior em relação à incidência mundial, chegando a 4,2 casos por milhão de habitantes<sup>9</sup>. Desse modo, faz-se necessário uma investigação minuciosa à respeito do assunto, com o objetivo de descobrir o motivo dessa incidência exacerbada de casos dessa doença nessas regiões do Brasil.

Apesar da ressecção cirúrgica ser a única terapêutica com potencial curativo do CAC. Existem ainda os tratamentos que são indicados exclusivamente quando há a confirmação de malignidade tumoral e têm como objetivo reduzir as chances de recidiva da doença. Essas opções terapêuticas adjuvantes são baseadas no uso de mitotano e/ou radioterapia<sup>10</sup>.

O mitotano promove uma redução de 38% nas recorrências e de 31% na mortalidade de pacientes acometido pelo câncer em questão. Isso ocorre porque ele possui um efeito apoptótico nas células do CAC por meio de um estresse oxidativo intracelular que é gerado por essa droga. Nos casos de doença disseminada, é usado como medicamento de primeira linha, e pode ser usado



tanto por como monoterapia como associado à outros fármacos quimioterápicos, como: etoposide, doxorubicina e cisplatina<sup>10</sup>.

Para acelerar o depósito de mitotano no tecido adiposo, o mesmo é misturado com triglicérides de cadeia média e outros alimentos gordurosos rotineiramente ingeridos na dieta do paciente (leite, chocolate, iogurte)<sup>11</sup>.

Apesar dos efeitos comprovadamente benéficos do mitotano, observam-se ainda o surgimento de efeitos adversos em seus usuários, que compreendem: sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia), perda ponderal, astenia, sintomas neurológicos (letargia, confusão, sonolência, vertigens e tonturas). Destacam-se também os alguns efeitos metabólicos e endócrinos, como a insuficiência adrenal, a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, o hipotireoidismo e o hipogonadismo (este essencialmente em indivíduos do sexo masculino)<sup>12</sup>.

Sabe-se que os sinais e sintomas em mulheres adultas que têm tumores secretores e evoluem com quadro de virilização incluem: oligomenorréia, hirsutismo, acne, aumento da massa muscular, calvície temporal, aumento da libido e clitoromegalia<sup>14</sup>. Dessa forma, diante do quadro apresentado pela paciente do caso, onde não havia tais queixas e apresentações, os únicos achados clínicos que levaram ao diagnóstico da patologia envolvem a dor abdominal, com irradiação para o dorso, associada à náusea e vômitos no pico da dor e sudorese.

Esse fato corrobora para o aumento da expertise do médico, para que diante de quadros semelhantes, ele saiba que pode haver situações em que o quadro clínico do carcinoma adrenocortical não se mostra com uma fatura de características específicas. Devido a isso, deve partir do examinador a sabedoria quanto á solicitação de exames complementares dirigidos, a fim de chegar ao diagnóstico final.

### **Conflitos de interesse**

Os autores declaram não haver qualquer potencial conflito de interesse que possa comprometer a imparcialidade deste trabalho científico.



## REFERÊNCIAS

- Wieneke, Jacqueline A., Lester DR Thompson e Clara S. Heffess. "Tumor misto corticomedular da glândula adrenal." *Anais de patologia diagnóstica* 5.5 (2001): 304-308.
- de Krijger RR, Papathomas TG. Adrenocortical neoplasia: evolving concepts in tumorigenesis with an emphasis on adrenal cortical carcinoma variants. *Virchows Archiv*. 2011 Nov 16;460(1):9–18.
- Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011 Mar 8;7(6):323–35.
- McNicol AM. Update on tumours of the adrenal cortex, pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma. *Histopathology*. 2010 Aug 16;58(2):155–68.
- Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Human Pathology*. 2009 Jun;40(6):757–68.
- Volante M, Bollito E, Sperone P, Tavaglione V, Daffara F, Porpiglia F, et al. Clinicopathological study of a series of 92 adrenocortical carcinomas: from a proposal of simplified diagnostic algorithm to prognostic stratification. *Histopathology*. 2009 Nov;55(5):535–43.
- Tissier F (2010) Classificação dos tumores corticais adrenais: quais limites para a abordagem patológica? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:877–885.
- Rauber R, Colli LM, Ferro L, Lívia Mara Mermejo, Margaret de Castro. Tumores adrenocorticais na criança: da abordagem clínica à avaliação molecular. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*. 2011 Nov 1;55(8):599–606.
- Monteiro, N.M.L., de Sá Rodrigues, K.E., Vidigal, P.V.T. and de Oliveira, B.M. (2019) Adrenal Carcinoma in Children Longitudinal Study in Minas Gerais, Brazil. *Revista Paulista de Pediatria*, 37, 20-26. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [www.scirp.org](http://www.scirp.org). [cited 2024 Feb 18]. Disponível em: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=3236400>
- Vilão F. MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DISSERTAÇÃO -ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA Carcinoma Adrenocortical: diagnóstico, tratamento e seus impactos [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 18]. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/134697/2/481700.pdf>
- Pereira RM, Michalkiewicz E, Sandrini F, Figueiredo BC, Pianovski M, França SN, et al. Tumores do córtex adrenal na infância. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2004 Oct;48(5):651–8.
- Latronico AC, Chrousos GP. Adrenocortical Tumors<sup>1</sup>. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1997 May [cited 2019 Dec 13];82(5):1317–24. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/82/5/1317/2823103>