

RELATO DE CASO - TUMOR DE ADRENAL COM VIRILIZAÇÃO SECUNDÁRIA EM MENINA DE 5 ANOS.

AUTORES

PAVARINO BERTELLI, Beatriz
CAMPETHI CUOGHI, Isabela
FONSECA SALLES, Júlia

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

YAYOI SAEKI, Edna

Médica Cardiologista Pediátrica e preceptora do Hospital Estadual de Bauru – FAMESP

ASSIS BUSTAMANTE, Luisa Helena

Médica Endocrinologista Pediátrica do Hospital Estadual de Bauru – FAMESP/Brasil

RESUMO

Os tumores adrenocorticais consistem em raras hiperplasias originadas no córtex da glândula suprarrenal, e possui múltiplos prognósticos de acordo com a apresentação tumoral e o tratamento aplicado. As neoplasias adrenocorticais cursam com apresentações clínicas características de puberdade precoce, assim a investigação para massas tumorais na glândula adrenal se torna indispensável, uma vez que seu diagnóstico precoce possibilita tratamentos mais eficazes. Relatamos o caso de uma criança do sexo feminino de 5 anos de idade, com sinais de virilização de início há cerca de 1 ano antes da procura do serviço de saúde. A criança, internada no hospital estadual de Bauru/Brasil para investigação do caso, teve seu diagnóstico de adenoma em córtex de adrenal por biopsia após ressecção de massa tumoral. A forma terapêutica preconizada consiste na ressecção cirúrgica e quando em estágios mais avançados, como nos carcinomas adrenocorticais recorrentes, é conciliado um tratamento adjuvante com quimioterápicos. O presente relato de caso tem por objetivo apresentar as características clínicas que podem ser encontradas em casos de hiperplasia em glândula adrenal, tornando o diagnóstico cada vez mais precoce e assim obtendo melhores resultados de sobrevida

PALAVRAS - CHAVE

Adenoma adrenocortical; Oncologia pediátrica; Virilização infantil

ABSTRACT

Adrenocortical tumors consist of rare hyperplasias originating in the cortex of the adrenal gland, and have multiple prognoses according to tumor presentation and the treatment applied. Adrenocortical neoplasms course with clinical presentations characteristic of precocious puberty, thus the investigation for tumor masses in the adrenal gland becomes indispensable, since its early diagnosis enables more effective treatments. We report the case of a 5-year-old female child with signs of virilization onset about 1 year before seeking health care. The child, admitted to the state hospital in Bauru/Brazil for investigation of the case, was diagnosed with adenoma in adrenal cortex by biopsy after resection of a tumor mass. The recommended therapy is surgical resection, and when in more advanced stages, such as in recurrent adrenocortical carcinomas, adjuvant treatment with chemotherapy is combined. The present case report aims to present the clinical features that can be found in cases of adrenal gland hyperplasia, making the diagnosis earlier and earlier and thus obtaining better survival results.

KEY WORD

Adrenocortical adenoma; pediatrics oncology; child virilization

1.INTRODUÇÃO

Os tumores adrenocorticais são relativamente raros em crianças e adolescentes¹. Aproximadamente 25 novos casos são diagnosticados por ano nos EUA, enquanto no Brasil a incidência é cerca de 10 vezes maior, com grande parte dos casos concentrados nas regiões Sul e Sudeste^{2,3}. O pico de incidência ocorre nos primeiros 4 anos de vida e a maioria das crianças afetadas são do sexo feminino^{2,3}. Na apresentação clínica, os sinais e sintomas de virilização são os mais comuns e incluem: acne facial, pelos pubianos, hirsutismo, hipertrofia muscular, alteração da voz, aceleração do crescimento, clitoromegalia e aumento no tamanho do pênis³. A virilização pode ocorrer concomitantemente à superprodução de outros hormônios corticais adrenais, tais como andrógenos, aldosterona, estrogênio e glicocorticóides³. Pacientes com tumores não funcionais podem não manifestar evidências de síndrome endócrina, no entanto, esse grupo corresponde a minoria das crianças^{2,3}. Aproximadamente 5,5% dos pacientes apresentam superprodução de glicocorticóides isolados (síndrome de Cushing)³. O diagnóstico definitivo dos tumores adrenocorticais é feito pelo exame anatomopatológico de tecido obtido através de incisão cirúrgica^{1,2}. As características histológicas permitem classificar os tumores como adenomas adrenocorticais ou carcinomas adrenocorticais, no entanto, em pacientes pediátricos, a distinção entre esses dois subtipos é muitas vezes difícil¹. Dentre as modalidades de diagnóstico por imagem, são comumente utilizados ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM)³. Laboratorialmente, são dosados testosterona, níveis urinários de 17-cetosteróides, que são aumentados na maioria dos casos³. Como segundo marcador tumoral, os níveis elevados de sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S) no plasma são medidos em cerca de 90% dos tumores^{2,3}. A cirurgia é o tratamento mais indicado para os tumores adrenocorticais, no entanto, deve ser realizada com cautela já que alguns tumores são friáveis e possuem risco de rompimento capsular³. O planejamento pré-operatório é de extrema importância, uma vez que um tumor funcional poderá suprimir a glândula contralateral, sendo necessária a reposição de esteróides^{2,3}. O objetivo deste relato é o enriquecimento acadêmico baseado em achados clínicos não recorrentes que podem orientar e esclarecer melhores condutas para o tratamento precoce e consequente proporcionar maior sobrevida ao paciente, uma vez que a hiperplasia em glândula adrenal resulta em diversos distúrbios metabólicos, sendo esses últimos os que levam à procura do serviço de saúde.

2.RELATO DO CASO

Paciente, sexo feminino, 5 anos, parda, estudante, natural e procedente de Bauru-SP, com história de hirsutismo, acne, desenvolvimento muscular, crescimento acelerado, alteração da fonação há 1 ano. A história pregressa mostrava um adequado desenvolvimento neuropsicomotor. Não houve intercorrências gestacionais, não havia comorbidades associadas, menarca precoce e teste do pezinho sem alterações. Na história familiar, a paciente era filha única de pais hígidos, sem consanguinidade. Encaminhada ao Hospital Estadual de Bauru, no dia 20 de novembro de 2021, com suspeita de tumor ou hiperplasia de adrenal. A paciente foi submetida a múltiplos exames laboratoriais e de imagem.

Ao exame físico, a paciente mostrava-se ativa, comunicativa, virilização importante com desenvolvimento muscular acelerado, aumento da pilificação em região abdominal, buço, pernas e região pubiana. O peso era 40 kg (percentil > 97), altura de 133 cm (estatura alvo menina: 1,40m - 1,57m) e o índice de massa corporal (IMC) 22,6. No exame específico apresentou genitália ambígua com aumento de clitóris de cerca de 3cm, introito vaginal presentes, grandes lábios aumentados e estágio M1 P4 de Tanner (Figura 1).



Figura 1- Genitália externa evidenciando clitoromegalia, hipertrofia de grades lábios e pilificação estágio p4 de Tanner.

Realizada radiografia de punhos, constando idade óssea compatível com aproximadamente 14 anos para sexo feminino (método de Greulich – pyle). Os principais resultados laboratoriais foram testosterona total 525,25 ng/dL (V.R. até 9 anos < 7-20 ng/dL), DHEA-S de 1.181, cortisol 6,5 (V.R. 15-17h: 3,4-16,8), E2-Estradiol 22,2. Sua função tireoidiana e pressão arterial para idade eram normais. Na tomografia computadorizada de abdome e pelve havia uma formação expansiva, nodular, sólida, contendo pequenas calcificações, medindo 6,3 x 5,0 x 4,7 cm, em adrenal direita. A paciente foi submetida à suprarrenalectomia direita por laparotomia, sem intercorrências. O tumor ressecado teve seu fragmento utilizado para biópsia que foi correspondente com adenoma cortical de adrenal. Neoplasia com focos de calcificação, com ausência de necrose, hemorragia e invasão angiolinfática. Cápsula íntegra, sem invasão neoplásica, com 2 mitoses em 50 campos de aumento (2 MITOSES / 50 CGA). No pós-operatório foi prescrito hidrocortisona (10mg via oral de 12/12h) dosagem ajustada pelo serviço de endocrinologia pediátrica, e paciente segue em acompanhamento ambulatorial.

3. DISCUSSÃO

Os tumores de córtex da adrenal compreendem dois principais subtipos; adenoma e carcinoma¹. Macroscopicamente, os adenomas são mais bem delimitados, de forma esférica, coloração amarelada e não invadem os tecidos adjacentes². À microscopia, os adenomas tendem a ser encapsulados, sem evidência de necrose, com células ovais ou poligonais com citoplasma eosinofílico². Eventualmente, pode haver áreas de hemorragia, calcificação ou fibrose². Os carcinomas possuem características mais grosseiras, sugestivas de malignidade². Dados de estudos americanos mostram que a incidência varia de aproximadamente um caso por cada milhão de pessoas em geral e 0,21 casos a cada milhão em crianças⁴. Já, os estudos brasileiros apontam um índice maior deste tipo de neoplasia em população menor do que 15 anos do Brasil, com 4,2 casos em 1 milhão⁵. Até o momento esse fato pode estar mais associado à uma mutação na linha germinal no TP53, gene que codifica o antígeno tumoral celular p53, e é comum nessa região do Brasil.⁶

As neoplasias adrenocorticais, apesar de serem raras na infância, são importante diagnóstico diferencial para quadros de puberdade precoce, e devem ser investigadas⁷. Mais da metade dos pacientes com essa neoplasia, busca os serviços médicos devido aos sinais resultantes de excesso de hormônio esteroide adrenal⁵. O

hipercotisolismo (Síndrome De Cushing) e o hiperandrogenismo, facilmente são encontrados clinicamente³. Uma pequena parcela também pode apresentar excesso de estrogênio e/ou mineralocorticoides⁴. O desenvolvimento acelerado da síndrome de Cushing resulta em algumas modificações em seu clássico quadro, com pouco ou nenhum ganho de peso, atrofia muscular profunda, hipertensão e diabetes mellitus como manifestações mais evidentes³. Entre as apresentações da neoplasia, os tumores não funcionantes, podem se manifestar por desconforto abdominal, com náuseas e vômitos, além de dores nas costas (efeito de massa)⁵. Assim como a paciente relatada, grande parte de pacientes do sexo feminino, apresentam virilização e sinais e sintomas de hiperandrogenismo como acne, hirsutismo, efluente androgenético, e quando pós menarca, oligomenorreia⁵. No sexo masculino, podemos encontrar ganho de massa muscular, pubarca precoce, além de ginecomastia inicial, queda da libido e atrofia testicular, principalmente em crianças maiores⁵.

Laboratorialmente, dosagens elevadas de sulfato de de-hidroepiandrosterona (S-DHEA) sugerem a presença da neoplasia adrenocortical⁵. Outros hormônios também podem estar elevados, como a testosterona, cortisol livre e plasmático, androstenediona, 17-hidroxiprogesterona, atividade de renina, dosagem de precursores de aldosterona (DOC), e outros precursores de 17-deoxistroides⁵. Juntamente com exames laboratoriais, as imagens são obtidas geralmente por meio de tomografia computadorizada e ressonância magnética de abdome, auxiliando no diagnóstico e investigação de metástases, sendo que a TC é mais eficaz do que a RM para avaliar metástases pulmonares⁶. Comumente, esses tumores com apresentação supostamente maligna não são homogêneos, possuem necrose ou hemorragia, além de margens irregulares⁶.

Na diferenciação entre carcinoma e adenoma, são utilizadas a pontuação de Weiss, estabelecida em 1984, as quais se baseiam na estrutura tumoral, citologia e invasão tumoral⁵. Alguns imunossintético nucleares também podem ser utilizados nessa diferenciação, como o Ki-67, que se encontra nos carcinomas e não foi encontrado nenhum fenótipo positivo na histologia do adenoma adrenocortical⁸. Para a classificação tumoral e definição prognóstica, é importante a situação de ressecção, dividida em R0 (ressecção total), R1 (resíduo microscópico) ou R2 (resíduo macroscópico). Uma vez rompida a cápsula tumoral, temos um pior prognóstico pela maior possibilidade de recidiva⁵.

O tumor em adrenocortical tem seu diagnóstico e tratamento mantidos desde 1914, no qual a ressecção tumoral por laparotomia vem evidenciando a melhor forma terapêutica, posteriormente sendo adicionado o tratamento adjuvante, para aqueles com a forma epitelial de carcinoma e que não tem a ressecção tumoral completa ou recidivas⁴. Esse tratamento adjuvante pode ser realizado com mitotano, um supressor córtico suprarrenal, em associação com alguns outros quimioterápicos^{4,5}. No caso supracitado, a paciente com todos os sinais clínicos indicativos de tumor em córtex de suprarrenal, obteve por meio de biopsia o diagnóstico da forma benigna tumoral, não sendo necessário o tratamento adjuvante com quimioterápicos até o momento⁸. O reconhecimento e ressecção do adenoma em glândula adrenal é imprescindível, uma vez que estudos recentes concluíram que alguns casos de câncer adrenocortical podem se formar a partir de um adenoma ou hiperplasia que for causada pelo mesmo defeito genético que a forma maligna⁸.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A paciente do caso relatado segue em acompanhamento ambulatorial para manutenção e vigília da sua evolução pós ressecção tumoral. Seu diagnóstico foi obtido cerca de 1 ano após início dos sinais e sintomas, reforçando a necessidade de maior esclarecimento e acompanhamento das crianças com alterações fenotípicas, mesmo que

sutis. Os tumores adrenocorticais possuem melhor prognóstico quando ressecados precocemente, pois sua dimensão corrobora para a efetividade cirúrgica, uma vez que sua forma maligna se apresenta friável com maior risco de disseminação. Assim, relatos como este auxiliam na propagação de informação para diagnóstico precoce dessa forma tumoral.

6. REFERÊNCIAS

PINTO, Emília Modolo et. al. Pediatric adrenocortical tumours. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.** 2020 May;34(3):101448.

Ribeiro RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumours. **Eur J Cancer.** 2004 May;40(8):1117-26.

RIBEIRO, Raul C. et al. Adrenocortical tumors in children. **Brazilian Journal of medical and biological research**, v. 33, p. 1225-1234, 2000.

CRONA, Joakim; BEUSCHLEIN, Felix. Adrenocortical carcinoma—Towards genomics guided clinical care. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 9, p. 548-560, 2019.

FASSNACHT, Martin et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 7, n. 6, p. 323-335, 2011.

STOJADINOVIC, Alexander et al. Adrenocortical adenoma and carcinoma: histopathological and molecular comparative analysis. **Modern Pathology** v. 16, n. 8, p. 742-751, 2003.

MONTEIRO, Nonato Mendonça Lott et al. Carcinoma adrenal em crianças: estudo longitudinal em Minas Gerais, Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 37, p. 20-26, 2018.

STRATAKIS, Constantine A. Time to individualize treatment for adrenocortical cancer?. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 2, p. 76-78, 2014.

Links:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32636100/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15110875/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11004724/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147626/>

<https://www.nature.com/articles/nrendo.2010.235>

<https://www.nature.com/articles/3880834>

<https://www.scielo.br/j/rpp/a/qPRj8LksM7fXk6yZNXGgKBJ/?lang=pt>

<https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA360994618&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&isn=17595029&p=AONE&sw=w&userGroupName=anon%7E1b780294>