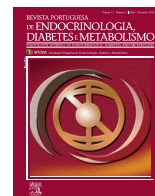




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Falência Supra-Renal Secundária a Neoplasia do Pulmão Metastizada



Ana Filipa Martins^{a,*}, Cátia Albino^b, Ana Bento Rodrigues^b, Sónia do Vale^{a,c}, João Martin Martins^{a,c}, Carlos Machado e Costa^b

^aServiço de Endocrinologia, Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^bServiço de Medicina 1, Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^cClínica Universitária de Endocrinologia, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 22 de novembro de 2015

Aceite a 08 de julho de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Doença de Addison

Insuficiência da Suprarrenal Metástase Neoplásica

Neoplasias das Glândulas Suprarrenais/secundário

Neoplasias dos Pulmões

R E S U M O

A auto-imunidade e as doenças infecciosas são actualmente as principais causas de insuficiência supra-renal (ISR) primária em todo o mundo. Todas as outras causas são raras. Entre elas, a metastização das glândulas supra-renais (SR) está descrita em 3% das autópsias de doentes oncológicos ou não. O tumor primário localiza-se geralmente na mama ou no pulmão. Apenas em 1% dos casos a doença metastática determina ISR.

Um homem com 68 anos de idade, com diagnóstico prévio de enfisema pulmonar, sem medicação habitual, foi observado no serviço de urgência de um hospital central por diarreia, vômitos, vertigem e três episódios de lipotimia nas quatro semanas anteriores. Referia ainda prostração, astenia e perda de 8 kg nos seis meses anteriores. A avaliação analítica realizada sugeriu o diagnóstico de ISR, confirmado pela prova do tetracosactido. Foi realizada tomografia computadorizada (TC) cervicotoracoabdominopélvica (CTAP) que evidenciou nódulos sólidos hipodensos em ambas as SR, com 2 x 2 cm à direita e 2 x 1 cm à esquerda, com 6 e 11 unidades Hounsfield, respectivamente. A possibilidade de etiologia tuberculosa foi refutada por ensaio de libertação de interferon gama (*interferon gamma release assay*) negativo. A biópsia da glândula SR esquerda sob controlo ecográfico revelou tecido compatível com metástase de adenocarcinoma, possivelmente de origem pulmonar, cuja existência foi confirmada por tomografia por emissão de positrões (*positron emission tomography*, PET), que fixou uma lesão pulmonar espiculada subpleural no lobo superior direito não evidente na TC. O doente encontra-se actualmente em quimioterapia com cisplatina e docetaxel, com citorredução das metástases SR e do tumor primário. A função SR encontra-se controlada com hidrocortisona 20 mg/dia e fludrocortisona 0,1 mg/dia.

A ISR foi a primeira manifestação de malignidade pulmonar no caso apresentado. As lesões secundárias foram identificadas antes do tumor pulmonar, o que está descrito em cerca de 6% das lesões metastáticas supra-renais. A TC não identificou o tumor primário pulmonar. As características tomodensitométricas das metástases não eram suspeitas. A biópsia das mesmas foi essencial para o diagnóstico definitivo. A PET-FDG foi determinante na identificação do carcinoma do pulmão.

Adrenal Insufficiency Secondary to Metastatic Lung Cancer

A B S T R A C T

Autoimmunity and infectious diseases are the main causes of primary adrenal failure worldwide. All the other causes are extremely rare. Among them, adrenal glands metastization is reported in about 3% of oncologic and non-oncologic patients' autopsies. Breast and lung cancers are the most common primary tumors. Adrenal failure is identified in only 1% of these adrenal lesions.

A 68-year-old Caucasian male, previously diagnosed of pulmonary emphysema, under no daily medication, was admitted in an Emergency room because of diarrhea, vomits, dizziness and three lipothymia episodes for four weeks. Prostration, adynamia and loss of 8 kg during the previous six months were also reported. Analytic evaluation suggested the diagnosis of primary adrenal failure,

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anafmartins@gmail.com (Ana Filipa Martins)

Serviço de Endocrinologia

Hospital de Santa Maria

6º piso

Av. Prof. Egas Moniz

1649-028 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.10.041>

1646-3439/© 2017 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Addison Disease
 Adrenal Gland Neoplasms/secondary
 Adrenal Insufficiency
 Lung Neoplasms
 Neoplasm Metastasis

which tetracosactide test confirmed. Cervicoabdominopercic computerized tomography (CTAP-CT) identified hypodense lesions in both adrenals, 2 x 2 cm in the left gland and 2 x 1 cm in the right one, of 6 and 11 Hounsfield units, respectively. Interferon gamma release assay excluded tuberculosis. Left adrenal was biopsied under echographic control and identified a lesion suggestive of lung adenocarcinoma metastasis. Positron emission tomography (PET) scan hyperfixated a subpleural speculated right lung lesion not identified in the CT. The patient is being treated with cisplatin and docetaxel, with size reduction of both primary and metastatic lesions. Hydrocortisone 20 mg per day and fludrocortisone 0.1 mg per day were prescribed as hormonal replacement.

Adrenal failure was the first manifestation of lung malignancy. Adrenal metastases were identified prior to lung cancer, what is reported in about 6% of the adrenal metastatic lesions. CT scan did not identify the lung tumour. Furthermore tomodensitometric characteristics were not suspicious. Adrenal biopsy was essential to establish the diagnosis. PET-FDG scan was crucial to the identification of the lung carcinoma.

Introdução

Descrita pela primeira vez em 1855 por Thomas Addison,¹ a insuficiência supra-renal (ISR) primária tem actualmente uma prevalência estimada em cerca de 115 por milhão de habitantes na Europa Ocidental,² com cerca de cinco novos casos diagnosticados por milhão de habitantes todos os anos.³ Em Portugal esperase, por isso, uma prevalência de aproximadamente 1150 casos, assim como uma incidência de 50 novos casos a cada ano.

Por oposição às formas secundária e terciária, na ISR primária há falência do eixo mineralocorticóide e androgénico, além do glicocorticóide. Estes défices adicionais prendem-se com a destruição primária da glândula e, por conseguinte, das faixas granulosa e retículo-fascicular onde, sob o efeito do eixo renina-angiotensina e da caliemia sérica, são produzidas a aldosterona e outras hormonas com efeito mineralocorticóide,^{1,4} assim como os androgénios como a DHEAS, sob o efeito de influências ainda mal definidas.

Os sintomas mais frequentemente associados a esta doença são a fadiga, a astenia, a anorexia, a perda de peso, a dor abdominal, as náuseas e os vómitos. As mialgias e artralgias são sintomas mais raros. Pelo défice mineralocorticóide associado, os doentes podem ainda apresentar necessidade de ingerir sal e tonturas, este último por queda da tensão arterial e não justificado exclusivamente pelo défice mineralocorticóide. As mulheres em idade fértil podem ainda referir xerose e prurido cutâneos, diminuição da pilosidade nas áreas androgénio-dependentes, assim como alteração da líbido.^{1,4,5} Característico da ISR primária e crónica é a hiperpigmentação cutânea, que afecta predominantemente as zonas de pressão e pregas cutâneas, e que se deve à produção de péptidos derivados da próopiomelanocortina.¹ Analiticamente o achado mais frequente é a hiponatremia, por defeito glico- e mineralocorticóide. Pode ainda verificar-se aumento da creatinina sérica e hipercaliemia. A anemia, a linfocitose, a eosinofilia e a hipoglicemia são achados menos frequentes. Apenas na forma primária da ISR podem coexistir aumento da TSH e hipercalcemia.^{1,4} As crises addisonianas são potencialmente letais e são responsáveis por 6-15% da mortalidade dos doentes com ISR.^{6,7} Têm uma frequência de cinco a oito crises por 100 doentes/ano, e correspondem a episódios agudos de ISR. Podem ainda ser induzidas por um *stress* fisiológico na ISR crónica. Os principais factores precipitantes são infecções gastrointestinais, febre e *stress* emocional (como o *stress* no local de trabalho ou doméstico ocupacional mantido, *stress* emocional após divórcio ou preocupação com doença de familiares), embora outras causas como dor, cirurgia, actividade física extenuante e gravidez também sejam identificados.^{6,8}

A principal causa de ISR primária nos países industrializados é auto-imune, responsável por até 80-90% dos casos, quer de forma

esporádica, quer em contexto de síndromas poliendócrinos auto-imunes.^{1,9} Em países subdesenvolvidos, as infecções representam ainda a principal causa de ISR primária, sobretudo em contexto de infecção por tuberculose.¹⁰ Menos frequentemente as infecções por VIH/SIDA, citomegalovírus, candidíase, histoplasmose, sífilis, tripanossomiase ou paracoccidomicoses também podem causar a doença.¹¹ Outras causas de ISR primária são as doenças infiltrativas (como amiloidose ou hemocromatose), a supra-renalectomia bilateral, a hemorragia SR bilateral – no contexto da sepsis ou da síndrome dos anticorpos anti-fosfolipidos – a ISR primária induzida por fármacos (como anticoagulantes, inibidores da tirosina-quinase, aminoglutetimida, trilostano, cetoconazol, fluconazol, etomidato, fenobarbital, fenitoína, rifampicina) ou as causas genéticas [como hipoplasia SR congénita, síndrome de resistência ao ACTH, síndrome de Kearns Sayre, síndrome de Allgrove, sitosterolemia, défice familiar de glicocorticóides, doença de Wolman ou síndrome de IMaGe (acrónimo de restrição de crescimento intrauterino, displasia metafisária, hipoplasia adrenal congénita e anormalidades genitais)].^{1,9} Na infância a causa mais frequente de ISR primária é a hiperplasia congénita da SR, em mais de 95% dos casos por deficiência de 21alfa-hidroxilase.^{1,12} Esta enzimopatia da SR tem uma prevalência de 80 por milhão na sua forma clássica, a qual pode associar-se, em mais de três quartos dos indivíduos, a produção inadequada de aldosterona. Esta forma da doença cursa com hiperandrogenismo grave associado a virilização dos fetos femininos e, no período neonatal, a ISR associada ou não a crises perdedoras de sal.¹³ A forma não clássica tem uma prevalência que pode chegar a 1 em cada 1000 e a sua apresentação é marcada essencialmente pelo hiperandrogenismo na adolescência ou início da idade adulta.¹⁴ A adrenoleucodistrofia, com transmissão ligada ao X, é outra causa hereditária importante. Resulta da mutação do gene *ABCD1*, que codifica uma proteína que regula a entrada dos ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML) nos peroxissomas. A falha na beta-oxidação dos AGCML conduz à acumulação dos mesmos em tecidos como as bainhas de mielina dos neurónios e as SR. São reconhecidas pelo menos três formas desta doença: forma cerebral infantil (30-40%), adrenomiéloneuropatia do adulto (40%) e ISR primária isolada. As mulheres tipicamente são portadoras da doença; os homens expressam-na, pelo que constitui uma etiologia a excluir no homem que se apresenta com ISR primária, sobretudo na primeira infância, dado que a adrenoleucodistrofia é a principal causa desta patologia na faixa etária até aos 7 anos.^{1,9}

A metastização das glândulas SR está descrita em 3% das autópsias de doentes consecutivos, independentemente do diagnóstico prévio ou não de doença oncológica, ascendendo aos 27% perante malignidade primária conhecida.¹⁵ É também o achado em 8% das supra-renalectomias realizadas, assim como de 33%

das biopsias com agulha fina de lesões das SR.¹⁶ São o segundo tipo mais frequente de lesões nodulares da SR, depois dos adenomas.¹⁵ As SR são dos órgãos mais frequentemente atingidos por metástases de doenças malignas, facto que parece estar relacionado com a rica irrigação sinusoidal arterial destas glândulas.¹⁷ No entanto, não são habitualmente local isolado de metastização, havendo já disseminação a outros órgãos quando estas glândulas são acometidas.¹⁶ Em 2/3 dos doentes as metástases são identificadas ao mesmo tempo que as lesões primárias e em 1% antes do tumor primário.¹⁶ O órgão primariamente acometido é o pulmão (35%), maioritariamente por carcinoma de não pequenas células, tanto nos países desenvolvidos como subdesenvolvidos.^{16,18} Nestes últimos seguem-se, por ordem decrescente, estômago (14%), esófago (12%), fígado e vias biliares (10%), pâncreas (7%), cólon (5%), rim (4%), mama (3%) e bexiga (2%). Já no Ocidente, o carcinoma de células renais, o melanoma e o carcinoma do cólon são os tumores que mais frequentemente metastizam as SR depois do carcinoma do pulmão.^{18,19} Em 49% dos casos a metastização é bilateral.¹⁶ Apesar da metastização ser frequente, raramente determina ISR primária.¹⁵

Neste artigo é descrito um caso de ISR primária por metastização SR bilateral, em que a falência supra-renal foi a primeira manifestação da doença neoplásica. São discutidos os meios complementares empregues na marcha diagnóstica, assim como a abordagem dos depósitos secundários nas SR.

Caso Clínico

Um homem de 68 anos de idade, caucasóide, independente nas actividades de vida diária, residente em domicílio próprio e professor universitário recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital de Santa Maria-Centro Hospitalar Lisboa Norte por diarreia e astenia arrastadas. Um mês antes iniciara quadro marcado por vertigens, astenia, náuseas, vómitos alimentares e diarreia sem muco ou sangue, em cerca de 4-5 dejectões diárias, assim como três episódios de lipotimia. Referia anorexia e perda ponderal de cerca de 8 kg com seis meses de evolução. Assinalava ainda a instalação progressiva de prurido intenso no tronco e membros desde o ano anterior.

O doente apresentava ainda os diagnósticos prévios de taba-

gismo (150 UMA) e enfisema centrolobular diagnosticado três anos antes. Dois anos antes tinha realizado avaliação laboratorial, com creatinina sérica de 1,5 mg/dL [valor de referência (VR): 0,6-1,2 mg/dL, *clearance* de creatinina: 47,8 mL/min/1,73m²] com ionograma normal. Negava hábitos etanólicos, assim como a toma de qualquer medicação.

À observação no SU apresentava-se emagrecido, apirético (temperatura transtimpânica: 36,8°C), com perfil tensional baixo (TA: 91/59 mmHg) e normocárdico (FC: 84 bpm). À auscultação cardiopulmonar destacava-se apenas murmúrio vesicular globalmente diminuído. À inspecção de todo o corpo eram evidentes lesões de coceira, mais marcadas nos membros inferiores, assim como discreta hiperpigmentação cutânea. O restante exame objectivo não apresentava alterações valorizáveis.

Na avaliação laboratorial realizada no SU revelou hiponatremia (130 mEq/L) e hipercalemia (7,0 mEq/L), com agudização da doença renal prévia, que corrigiram com terapêutica médica: soro fisiológico endovenoso (ev), gluconato de cálcio ev, glicose e insulina ev, assim como salbutamol em aerossol (Tabela 1). Realizou radiografia do tórax na qual se destacava apenas reforço do retículo de predomínio hilar, assim com ECG sem alterações valorizáveis.

O doente foi internado com a hipótese diagnóstica de neoplasia do tubo digestivo e doença renal crónica agudizada. A avaliação inicial realizada na enfermaria é mostrada Tabela 1. Para investigação das hipóteses diagnósticas, foram pedidos os seguintes exames: a) **Endoscopia digestiva alta:** gastrite e bulbite erosivas, cuja biopsia revelou gastrite grau moderado e infecção por *Helicobacter pylori* positiva; b) **Colonoscopia total:** diverticulose cólica e pólipos sésseis no cólon ascendente e sigmoideu, com histologia hiperplásica; c) **Ecografia renal:** rins pequenos com diâmetro longitudinal de 7,9 cm bilateralmente, sem outras alterações; d) **Tomografia computadorizada cervicotoracoabdominopélvica (TC-CTAP):** densificações do parênquima apical de ambos os lobos superiores, possivelmente por alterações fibróticas residuais. Sem consolidações ou nódulos pulmonares. Nódulo sólido hipodenso na glândula supra-renal direita (2 x 2 cm). Espessamento difuso da glândula SR esquerda com nódulo sólido hipodenso no ápex (2 x 1 cm), com 6 e 11 unidades Hounsfield (UH), respectivamente (Fig. 1).

Tabela 1. Avaliação laboratorial realizada no início do internamento

	Valor à admissão	Valores referência (VR)
Hb	13,3	13,0-17,5 g/dL
Htc	38,8	40,0-50,0%
VGM / HGM	87,2/ 29,8	80,0-97,0 fl / 27,0-33,0 pg
Leucócitos	8 390	4,0-11,0 x 10 ⁹ /L
Neutrófilos (%)	59,0	
Eosinófilos (%) / Basófilos (%)	6,4 / 0,3	
Linfócitos (%) / Monócitos (%)	25,8 / 8,5	
Plaquetas	293	150-450 x 10 ⁹ /L
VS	23	<14 mm/h
Glicose	100	70-110 mg/dL
Ureia	92	10-50 mg/dL
Creatinina	2,20	0,6-1,2 mg/dL
Na ⁺ / K ⁺	125 / 7,3	135-148 mEq/L / 3,5-5,1 mEq/L
Ca ²⁺ / PO ₄ ²⁻ / Mg ²⁺	9,4 / 4,0 / 1,9	8,6-10,2 mg/dL / 2,4-5,1 mg/dL / 1,3-2,7 mg/dL
LDH	305	208-378 U/L
PCR	0,4	<0,5 mg/dL

Os dados clínicos – hipotensão persistente – e analíticos – sobretudo a hiponatremia e hipercalemia apesar das diarreias – sugeriram a possibilidade de falência supra-renal. A avaliação endocrinológica (Tabela 2), realizada antes da obtenção de qualquer exame de imagem, mostrou valor de ACTH elevado (106 pg/mL) com cortisolemia basal dentro dos limites de referência, que não aumentou significativamente na prova do tetracosactido (Tabela 3). O teste IGRA negou a tuberculose como causa das massas SR e consequente ISR. A biópsia por agulha fina da glândula supra-renal esquerda sob controlo ecográfico identificou a presença de metástase de adenocarcinoma com origem provável pulmonar. A realização de PET-FDG confirmou a doença primária pulmonar, mostrando captação anormal e intensa de ^{18}F -FDG em lesão pulmonar espiculada subpleural no lobo superior direito [standardized uptake value (SUV) máximo: 6,2], focos de espessamento nodular da pleura parietal direita (SUV máximo: 3,2), gânglios linfáticos mediastínicos paratraqueais direitos e hilares homolaterais (SUV máximo: 11) e em ambas as glândulas supra-renais (SUV máximo à direita: 16,4; SUV máximo à esquerda: 17,4) (Fig. 2).

O doente iniciou terapia de substituição hormonal com hidro-

cortisona e fludrocortisona, actualmente com doses diárias de 20 mg e 0,1 mg, com controlo sintomatológico, tensional e hidroelectrolítico. Actualmente encontra-se em programa de quimioterapia noutra instituição, com cisplatino e docetaxel, com redução das lesões metastáticas SR, assim como do tumor primário. Apresentou igualmente redução de marcadores tumorais, pedidos antes do início do programa de quimioterapia e no decorrer do mesmo (Tabela 4).

Discussão

Apresentamos um caso de ISR primária por metastização bilateral das glândulas SR, como primeira manifestação de doença neoplásica.

A clínica apresentada pelo doente é bastante típica da falência supra-renal. No entanto não é específica da doença em causa, sendo perfeitamente lícito o diagnóstico diferencial colocado de neoplasia, o qual também foi confirmado. Além disso, inicialmente o doente apresentou hipercalemia que podia ser favorecida apenas pela insuficiência renal crónica agudizada, embora não esperada (ou pelo menos atenuada) em contexto de diarreia. A hiponatremia seria esperada nesta última, conjuntamente com a depleção de volemia, queda do perfil tensional e agravamento da função renal. A persistência destas alterações apesar da terapêutica médica foi por isso decisiva na manutenção da suspeita clínica de ISR primária. No entanto esta sintomatologia é também muito característica e frequente na doença neoplásica em fases avançadas.

Apesar de um valor não esclarecedor de cortisolemia, a ISR foi sugerida pela determinação do ACTH plasmático (106 pg/mL; VR: 0-46), permitindo este último a classificação da ISR como primária, diagnóstico também corroborado pelos doseamentos de aldosteronemia e actividade da renina plasmática. A prova de estimulação com tetracosactido, ainda considerada a *gold-standard*,⁴ confirmou o diagnóstico de ISR, com um valor de cortisol aos 30 e 60 minutos que não ultrapassou os 18 ug/dL. Embora os valores do cortisol estejam dentro do intervalo de referência, os valores adequados numa situação de doença aguda ou crónica estão menos bem definidos, e apenas valores superiores a 15 ug/dL excluem com elevado grau de certeza a possibilidade de falência supra-renal, tornando-se portanto necessário neste caso a realização da prova de estimulação ainda antes de iniciar a terapêutica. Curiosamente seria de esperar no contexto de uma insuficiência supra-renal primária valores mais elevados do ACTH – frequentemente mais de 1000 pelo que a situação pode incluir provavelmente um componente da adaptação neuroendocrina das doenças crónicas.

A função tiroideia também foi avaliada no caso apresentado, numa altura na qual ainda se desconhecia a etiologia da ISR primária. A sua determinação é actualmente recomendada nestes casos, dada a esmagadora maioria ser de etiologia auto-imune, sendo inclusive mais frequentes em contexto de síndromas poliendócrinos auto-imunes que de forma auto-imune isolada (60 vs 40%).¹ Além disso, o hipocortisolismo, mesmo que não auto-imune, pode

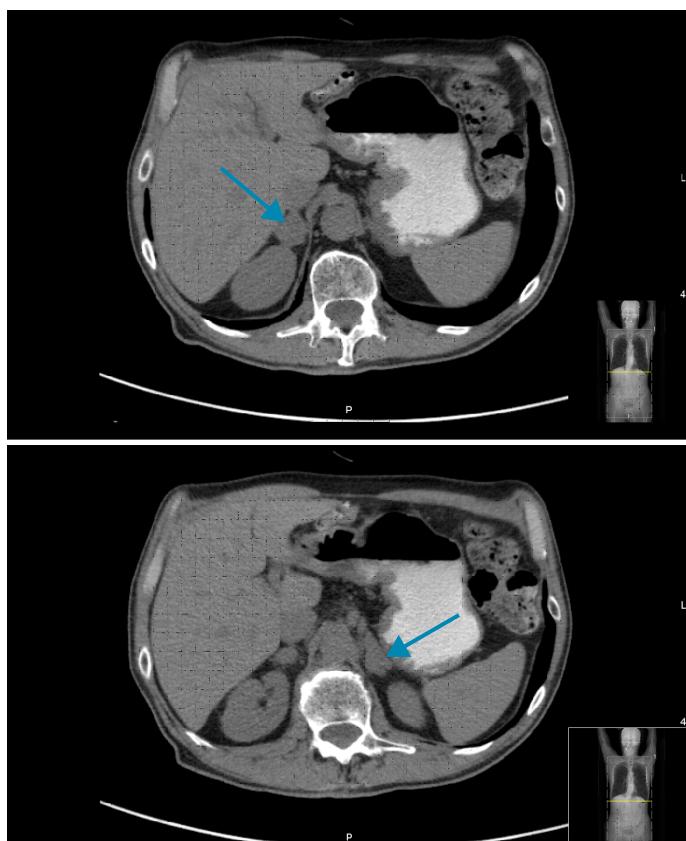


Figura 1. Imagens da TC-CTAP demonstrando lesões nodulares em ambas as glândulas supra-renais.

Tabela 2. Avaliação endocrinológica basal durante o internamento

	Valor basal	Valores de referência (VR)
ACTH	106	0-46 pg/mL
Cortisol sérico	8,4	4,3-23 ug/dL
Cortisol urina	32	55,5-286 ug/24h
Aldosterona sérica	49,4	10-160 pg/mL
Actividade da renina plasmática	66,9	1,6-14,7 pg/mL
TSH	2,65	0,55-4,78 uU/mL

Tabela 3. Prova do tetracosactido; valor basal, aos 30 e aos 60 minutos de cortisol após administração de 250 ug de tetracosactido em bólus ev

	Valor basal	Valor aos 30 minutos	Valor aos 60 minutos
ACTH (pg/mL)	202		
Cortisol (ug/dL)	5,2	8	6

associar-se a ligeiro aumento da TSH, uma vez que o cortisol exerce controlo inibitório sobre a secreção da TSH,⁴ pelo que se espera a normalização do seu valor apenas com a implementação de suporte glucocorticoide. De forma inversa, a função tiroideia também pode ter impacto na função SR, sabendo-se que os estados de tirototoxicose se associam aumento da produção e degradação de cortisol, com cortisolemia normal, mas com redução da reserva adrenocortical²⁰; por outro lado, em condições fisiológicas, aumentos da TSH associam-se de forma positiva com aumentos da cortisolemia, facto que parece ser explicado pela redução da utilização periférica de cortisol, assim como por atenuação do retrocontrolo negativo do cortisol sobre o eixo hipotálamo-hipófise-SR.²¹

Confirmada a ISR primária, e apesar de, como já foi referido, a sua causa mais frequente ser auto-imune, não foi pedido doseamento de anticorpo anti-21-hidroxilase, uma vez que já havia sido realizada avaliação imagiológica das SR com TC, pela suspeita concomitante de doença neoplásica. O exame mostrou lesões ocupantes de espaço, que não são esperadas nas ISR de etiologia auto-imune.^{1,4,22} Também na idade do doente não seria provável a referida causa, pelo que foram investigadas patologias neoplásicas e infecciosas como factores precipitantes da ISR primária.

Os métodos de imagem representam na actualidade meios extremamente úteis não só na localização, como na caracterização de lesões. O mesmo é verdade para as lesões nodulares da SR, para as quais o exame de imagem mais frequentemente realizado é a TC. Para além das vantagens já descritas, a TC permite a identificação de lesões com características particulares, nomeadamente de mielolipomas, quistos e hemorragias.²² Permite ainda suspeitar do comportamento da lesão pelo seu tamanho, conteúdo lipídico intracelular, rapidez de eliminação de contraste. Assim, associam-se massas com > 3-4 cm, limiar de atenuação > 10 UH na imagem

sem contraste ou com eliminação relativa aos 10-15 minutos < 40% (ou absoluto < 60%) a lesões malignas, respectivamente.²²⁻²⁴ Sabe-se no entanto que 30% dos adenomas são pobres em lípidos, pelo que podem constituir falsos positivos de doença maligna.^{23,25} Qualquer aumento de tamanho na avaliação seriada também é considerado característico de lesão maligna, até prova em contrário. O mesmo é verdade para grandes áreas necróticas.²² No caso descrito, a bilateralidade constituiu uma característica suspeita de malignidade, no entanto, quer a dimensão das lesões SR, que o limiar de atenuação das mesmas não constituíram fortes critérios de suspeição.

Apesar da biopsia por agulha fina sob controlo ecográfico de massas SR não ser útil nem recomendada na maioria dos casos,²³ podendo até seguir-se de complicações graves,²⁶ nos casos de metástases potenciais ou processos infecciosos que ela pode dar informação essencial ao diagnóstico.²³ No entanto, há que ter em conta que, mesmo em doentes com malignidade conhecida, a biopsia de lesões SR suspeitas resulta em diagnóstico benigno em 50-70% dos casos.^{15,27} Relativamente ao caso apresentado, a biopsia foi fundamental à identificação da origem dos depósitos secundários, orientando a investigação de tumor primário.

A metastização das glândulas SR não é rara, no entanto, só em 4,3% dos casos é que determina sintomatologia, e apenas em 1% se manifesta como ISR primária.¹⁶ Esta clínica é justificada, em praticamente todos os casos, por afecção metastática bilateral, dada a necessidade de destruição de mais de 90% das glândulas para que a esteroidogénese seja comprometida de forma clinicamente relevante.²⁸

Dada a capacidade da PET/TC de detectar e localizar de forma mais precisa lesões metabolicamente activas assim como diferenciar lesões malignas de benignas pelo valor máximo de captação padronizada (*maximum standardized uptake value*; SUV máximo)^{22,29} para limiares > 3,1,²⁵ este exame foi pedido com intuito de localizar a malignidade primária, acabando por identificar uma pequena lesão pulmonar. A sua realização foi ainda importante no estadiamento da lesão primária identificada, dado que a PET/TC é actualmente considerado o exame de primeira linha no estadiamento de carcinomas do pulmão de não pequenas células.³⁰

Poderá discutir-se o encadeamento dos exames realizados, nomeadamente o pedido da biópsia das lesões supra-renais antes da realização da PET/TC. Será lícito afirmar que o inverso deveria ter sido feito, no entanto, 1) existia apenas suspeita de malignidade, estando a PET indicada maioritariamente nos casos em que esta já está confirmada, para diferenciação de massas benignas *versus* malignas da supra-renal,²² 2) a clínica apresentada pelo doente poderia justificar-se simplesmente pela insuficiência supra-renal e 3) face à ausência de qualquer outro achado suspeito na TC-C-TAP, enveredou-se no sentido descrito. Acresce ainda que, apesar da utilidade irrefutável da PET/TC na identificação e caracterização metabólica das lesões, ela não é 100% específica para lesões malignas (metástases, carcinoma, linfoma), podendo apresentar resultado falso positivo em alguns adenomas, quistos endoteliais SR, doença granulomatosa, neuroblastoma, feocromocitoma ou outra hiperfunção endócrina, assim como falsos negativos perante lesões malignas com < 1 cm ou carcinomas SR com hemorragia ou com áreas necróticas.^{1,22}

Feito o diagnóstico de tumor maligno primário do pulmão com uma única lesão pulmonar e com metastização apenas SR,

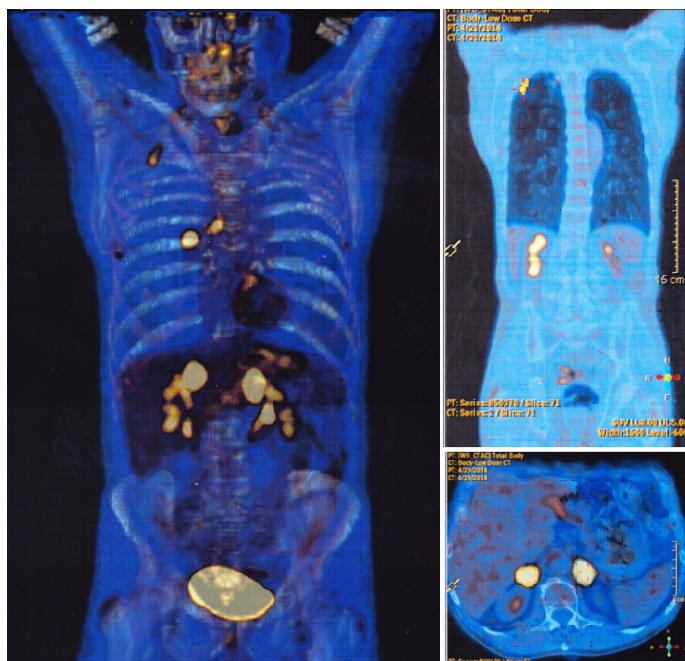


Figura 2. Exame PET-FDG de corpo inteiro identificando lesões pulmonares, supra-renais e gânglios mediastínicos e paratraqueais acometidos.

Tabela 4. Evolução dos marcadores tumorais cuja determinação foi realizada antes e no decorrer da terapêutica com quimioterapia.

	Valor basal	Valor 1 mês após início da quimioterapia
CEA (3,4 ng/mL)	124,4	62,7
CA 19.9 (< 37 UI/mL)	< 2,0	< 2,0
CA 15.3 (< 30 UI/mL)	27	25

o doente foi enviado para outra instituição para início de quimioterapia, sabendo os autores que efectuou quimioterapia com cisplatino e docetaxel, com citoredução do tumor primário e das metástases SR. Apesar da decisão não passar neste momento pelos autores, fica uma pergunta no ar: O que fazer às metástases SR? Sarela¹⁸ et al analisaram os dados referentes à ressecção adjuvante ou neoadjuvante de metástases SR solitárias em 41 doentes em cuja neoplasia primária era em 56% dos casos carcinoma do pulmão não de pequenas células. A sobrevida global desses doentes após a ressecção foi de 29%, com sobrevida média de 28 meses. O único factor que prolongou de forma significativa a sobrevida após a supra-renalectomia foi o aparecimento da metástase seis meses depois ou mais após o diagnóstico da doença primária (i.e. metástase metassíncrona), o que poderá ser explicado pelo comportamento biológico menos agressivo da doença maligna. Variáveis como idade (> ou < 60 anos), género, histologia da doença primária (neoplasia do pulmão não de pequenas células vs outros), estado da ressecção (completa vs incompleta) ou tamanho da metástase (< 6 cm vs > 6 cm) não influenciaram de forma significativa o prognóstico.¹⁸ Outros estudos confirmam o aumento da sobrevida com a ressecção das metástases.¹⁶ Noutro estudo prévio semelhante em que um subgrupo foi tratado com quimioterapia apenas, todos os doentes tratados sem ressecção das metástases SR faleceram antes dos 22 meses de estudo.³¹ Conforme deixado explícito no European Society of Endocrine Surgeons 2011 workshop em Lyon,³² os doentes são candidatos a supra-renalectomia quando há suspeita/confirmação de metástases SR e a) o controlo da doença extra-SR é possível; b) a(s) metástase(s) estão confinadas à(s) glândula(s) SR e isso é documentado em exame de imagem recente; c) a avaliação imagiológica da SR é altamente sugestiva de metástase ou o doente foi submetido a biópsia que comprova a malignidade e d) a condição do doente permite uma abordagem agressiva. No caso descrito a metastização foi detectada mesmo antes do diagnóstico da doença primária, o que poderia não constituir indicação para supra-renalectomia bilateral tendo em conta os dados anteriores. No entanto, decorridos 12 meses desde o diagnóstico, e face à boa evolução com o esquema de quimioterapia iniciado, sem que se verifique metastização noutro local além das glândulas SR, está planeada a cirurgia.

Por último, o doente ficou sob terapêutica de reposição glicocorticóide com 20 mg/dia de hidrocortisona e 0,1 mg/dia de fludrocortisona, respectivamente. Independentemente da causa, os doentes com ISR primária necessitam, em média de 15 a 30 mg/dia de hidrocortisona para reproduzir os efeitos dos glucocorticóides produzidos endogenamente por indivíduos sem patologia supra-renal.³³ Na dose mais alta, a hidrocortisona exerce ainda efeitos mineralocorticóides. No entanto, estes doentes devem ser tratados com a dose mínima necessária ao controlo sintomático, de forma a evitar os efeitos deletérios a longo prazo dos glicocorticóides, nomeadamente ao nível da densidade mineral óssea e da função cardiovascular. A opção de adicionar fludrocortisona ao esquema terapêutico permite reduzir a dose de suporte glicocorticóide, mantendo o controlo sintomático.

Em conclusão, descrevemos um caso de ISR primária por metastização bilateral da SR. Apesar da clínica apresentada poder ser justificada facilmente pela ISR, a mesma poderia ser atribuída

ao processo neoplásico. A avaliação laboratorial basal e dinâmica demonstrou claramente a insuficiência supra-renal. O grau de suspeição para esta doença foi fundamental para o diagnóstico precoce da mesma. A avaliação imagiológica não evidenciou características francamente suspeitas, no entanto, a bilateralidade das lesões e a ausência de etiologia para as mesmas conduziram à realização de biópsia, a qual bastante auxiliou o diagnóstico final do tumor até então oculto. Além da abordagem diagnóstica menos tradicional, o caso permitiu ainda uma reflexão e revisão da literatura, constatando-se uma mudança no paradigma da terapêutica cirúrgica dos depósitos secundárias de doenças com tão mau prognóstico como o carcinoma do pulmão.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

1. Charmandari E, Nicolaidis N, Chrousos G. Adrenal insufficiency - seminar. *Lancet*. 2014;383:2152-67.
2. Arlt W, Allolio B: Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003;361:1881-93.
3. Lovas K, Husebye E. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol*. 2002;56:787-91
4. Arlt W. The approach to the adult with the newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:1059-67.
5. Faulhaber G, Borges F, Ascoli A, Seligman R, Furlanetto T. Adrenal

- failure due to adrenal metastasis of lung cancer: a case report. *Case Rep Oncol Med.* 2011;2011:326815
6. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:407-16.
 7. Erichsen M, Lovas K, Fougner K, Johan Svartberg, Hauge E, Bollerslev J, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:233-7.
 8. Smans L, Van der Valk E, Hermus A, Zelissen P. Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol.* 2016;84:17-22.
 9. Falorni A, Laureti S, Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G, et al. Italian Addison Network Study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1598-1604.
 10. Soule S. Addison's disease in Africa—a teaching hospital experience. *Clin Endocrinol.* 1999;50:115-20.
 11. Bornstein S, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer G, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:364-89.
 12. Merke D, Bornstein S. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2005; 365: 2125-36.
 13. Odenwald B, Dörr H, Bonfig W, Schmidt H, Fingerhut R, Wildner M. Classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase-deficiency: 13 years of neonatal screening and follow-up in Bavaria. *Klin Padiatr.* 2015;227:278-83.
 14. Speiser P, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New M. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985; 37: 650-67.
 15. Uberoi J, Munver R. Surgical management of metastases to the adrenal gland: open, laparoscopic and ablative approaches. *Curr Urol Rep.* 2009;10:67-72.
 16. Lam K, Lo C. Metastatic tumours of the adrenal glands: 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol.* 2002;56:95-101.
 17. Kung A, Pun K, Lam K, Wang C, Leung C. Addison crisis as presenting feature in malignancies. *Cancer.* 1990;65:177-9.
 18. Sarela A, Murphy I, Coit D. Metastasis to the adrenal gland: the emerging role of laparoscopic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:1191-6.
 19. Gittens PR Jr, Solish AF, Trabulsi EJ. Surgical management of metastatic disease to the adrenal gland. *Semin Oncol.* 2008;35:172-6.
 20. Tsatsoulis A, Johnson E, Kalogera C, Seferiadis K, Tsolas O. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. *Eur J Endocr.* 2000;142:231-5.
 21. Walter K, Corwin E, Ulbrecht J, Demers L, Bennett J, Whetzer C, et al. Elevated thyroid stimulating hormone is associated with elevated cortisol in healthy young men and women. *Thyroid Res.* 2012; 5:13
 22. Boland G, Blake M, Hahn P, Mayo-Smith W. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology.* 2008;249:756-75.
 23. Kapoor A, Morris T, Rebello R. Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *Can Urol Assoc J.* 2011;5:241-7.
 24. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:201-4.
 25. McLean K, Lilienfeld H, Caracciolo J, Hoffe S, Tourtelot J, Carter W. Management of isolated adrenal lesions in cancer patients. *Cancer Control.* 2011;18:113-26.
 26. Quayle F, Spittler J, Pierce R, Lairmore T, Moley J, Brunt L. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery.* 2007;142:497-502.
 27. Silverman S, Mueller P, Pinkney L, Koenker R, Seltzer S. Predictive value of image-guided adrenal biopsy: analysis of results of 101 biopsies. *Radiology.* 1993;187:715-8.
 28. Barker N. The pathologic anatomy in twenty-eight cases of Addison's disease. *Arch Pathol.* 1929;8:432-50.
 29. Okada M, Shimono T, Komeya Y, Ando R, Kagawa Y, Katsube T. Adrenal masses: the value of additional fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) in differentiating between benign and malignant lesions. *Ann Nucl Med.* 2009;23:349-54.
 30. Stone W, Wymer D, Canales B. fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography/computed tomography imaging for adrenal masses in patients with lung cancer: review and diagnostic algorithm. *J Endourology.* 2014;28:104-11.
 31. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1614-6.
 32. Sancho J, Triponez F, Montet X, Sitges-Serra A. Surgical management of adrenal metastases. *Langenbecks Arch Surg.* 2012. 397: 179-94.
 33. Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H. *Williams Textbook of Endocrinology.* 12th ed. Amsterdam: Elsevier; 2011.