

# TUMOR FEMINILIZANTE ADRENAL: UMA RARA APRESENTAÇÃO CLÍNICA

## Feminizing adrenal tumor: a rare clinical presentation

Bárbara Seabra Carneiro\*, Renato Moraes da Silva\*, Erika Christina Souza da Silva\*\*  
Gabriela Fonseca Oliveira\*, Raquel Okamura Abensur\*, Deborah Laredo Jezini\*\*\*

\* Residentes de Clínica Médica do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV/UFAM)

\*\* Acadêmica do Curso de Medicina da UFAM

\*\*\* Titulada em Endocrinologia e Metabologia. Professora da UFAM e Chefe do Serviço de Endocrinologia do HUGV

### RESUMO

O tumor feminilizante adrenal é uma neoplasia pouco prevalente na população mundial, equivalendo a somente 1 a 2% dos carcinomas adrenais, porém o prognóstico é reservado e, por esse motivo, deve ter o diagnóstico precoce estimulado. O diagnóstico é realizado através das manifestações clínicas, ginecomastia é geralmente a primeira delas, e dos exames complementares, que demonstram elevação importante nos valores de estrogênio. O mecanismo fisiopatológico não é bem esclarecido, mas há evidência de aumento da atividade da enzima aromatase nas células tumorais. O padrão ouro de tratamento é a cirurgia. O objetivo deste relato é descrever o caso de um paciente do sexo masculino com evidências clínicas e laboratoriais de hipogonadismo hipogonadotrófico, que após extensa investigação da etiologia do quadro foi identificada lesão expansiva em adrenal direita, concluindo-se o diagnóstico de tumor feminilizante adrenal, sendo o paciente submetido à adrenalectomia e quimioterapia adjuvante, devido ao achado histopatológico de carcinoma.

**Palavras-chave:** Estrogênios; hipogonadismo; carcinoma adrenocortical.

### ABSTRACT

Feminizing adrenal tumor is a rare neoplasia with a low prevalence between the global population, corresponding to 1-2% of adrenal carcinomas, however, the prognosis is poor and, therefore, early diagnosis should be stimulated. The diagnosis is performed through clinical manifestations, gynecomastia is usually the first one of them, and the complementary exams too, which demonstrate a significant increase in estrogen values. Pathophysiological mechanism is not well understood, but there is evidence of increased activity of the aromatase enzyme in tumor cells. The gold standard treatment is surgery. The objective of this report is to describe the case of a male patient with clinical and laboratory evidence of hypogonadotropic hypogonadism, which after extensive research about etiology condition has been identified an expansive lesion in the right adrenal gland, lending to the diagnosis of adrenal feminizing tumor. Then, the patient underwent adrenalectomy and adjuvant chemotherapy, due to the histopathological finding of carcinoma.

**Keywords:** Estrogens; hypogonadism; adrenocortical carcinoma.

## INTRODUÇÃO

Neoplasias adrenocorticais são relativamente frequentes, podem ser funcionantes e apresentar-se com uma variedade de síndromes endócrinas, dependendo do hormônio produzido<sup>1,2</sup>. O termo tumor feminilizante adrenal é usado para descrever a neoplasia cortical secretora de estrogênio<sup>3,4,5</sup>. Estes tumores são extremamente raros e representam menos que 2% das neoplasias adrenais<sup>6,7</sup>, com incidência de 1 a 2 casos por 1 milhão de indivíduos<sup>4,8,9</sup>. Afetam comumente homens entre 25 a 50 anos de idade, sendo observados raramente em crianças e mulheres no climatério<sup>6,10</sup>. A maioria dos casos publicados corresponde a relatos individuais, sendo a única série de casos de 1965, com 52 pacientes<sup>3,11,12</sup>.

A feminilização adrenal comumente é causada por carcinomas adrenocorticais, sendo os tumores benignos pouco frequentes<sup>6,10</sup>. A maioria dos casos é identificada em estágio avançado e apresenta prognóstico reservado, por esse motivo diagnóstico precoce é importante e sinais e sintomas não devem ser negligenciados<sup>4,7,13</sup>.

O objetivo deste relato é descrever um caso de tumor feminilizante adrenal em adulto jovem do sexo masculino proveniente de serviço de referência em Endocrinologia e Metabologia de Manaus – AM, assim como difundir manifestações clínicas e abordagem diagnóstica e terapêutica desta rara neoplasia.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 41 anos, com história de mastalgia, inicialmente à direita, posterior evolução bilateral, piora de intensidade da dor e surgimento de ginecomastia, associada à diminuição de libido, disfunção erétil, ganho ponderal e fadiga. Ausência de comorbidades ou história medicamentosa significativa. Apresentava mamas aumentadas de volume difusamente, com dor à palpação; sem outras alterações relevantes ao exame físico.

Mamografia (Figura 1) e ultrassonografia de mamas demonstraram ginecomastia bilateral. Exames laboratoriais evidenciaram níveis elevados de estradiol (343 pg/dl, valor de referência – VR: < 47) e diminuídos de testosterona livre (0,47 ng/dl, VR: 3,17 - 19,04) e total (44 ng/ml, VR: 175 – 781). Novos exames confirmaram valores anteriores, testosterona 49 ng/dl, estradiol 561 pg/ml, sendo solicitados demais exames complementares para elucidação diagnóstica: estrona 1138 pg/ml (VR: 10 – 60), FSH 0,20 mUI/ml (VR: 1,27 – 19,26), LH 0,20 mUI/ml (VR: 1,24 – 8,62), DHEA-S 310 ug/dl (VR: 60,9 – 337), DHEA 9,35 ng/ml (VR: 3 – 11), androstenediona 5,07 ng/ml (VR: 0,6 – 3,10), cortisol basal 20,24 ug/dl (VR: 6,2 – 19,4), prolactina 24,3 ng/ml (VR: 4,1 – 18,4). Metanefrinas séricas e urinárias, TSH, T4 livre, hemograma, eletrólitos, glicemia e função renal encontravam-se dentro dos valores de normalidade.



**Figura 1:** Mamografia evidenciando ginecomastia bilateral

Com a confirmação laboratorial de hipogonadismo, solicitados exames de imagem para definição da etiologia. Ressonância de sela túrcica e ultrassonografia de bolsa escrotal sem alterações identificadas. Ressonância de abdome superior (Figura 2) com lesão expansiva em adrenal direita, medindo 4,0 x 4,1 x 3,5 cm, de contorno irregular e comportamento de sinal variável (hipossinal em T1 e T2, sem queda significativa global nas sequências com saturação de gordura, com alguns focos hiperintensos de permeio).



**Figura 2:** Ressonância de abdome demonstrando lesão expansiva em adrenal direita (seta)

A partir dos achados clínicos e exames complementares, confirmada hipótese de tumor feminilizante de adrenal, sendo o paciente submetido à adrenalectomia direita. A análise histopatológica evidenciou atipias celulares e invasão vascular, concluindo-se que a lesão correspondia a carcinoma adrenal. Devido ao resultado, paciente iniciou quimioterapia com mitotano, tendo evoluído após a cirurgia com melhora de ginecomastia e retorno dos níveis hormonais aos valores de normalidade (estrone de 20,3 pg/ml e estradiol de 28,4 pg/ml depois de 1 mês da adrenalectomia; após 4 meses da cirurgia e 3 meses do início da quimioterapia, estrone e estradiol apresentavam valores de 39,6 e 48 pg/ml respectivamente). Encontra-se atualmente em acompanhamento ambulatorial, sem evidências de recidiva local do tumor ou metástases.

## DISCUSSÃO

Descrevemos o caso de um paciente com tumor feminilizante adrenal, neoplasia cuja prevalência é pouco expressiva na população mundial. Em uma série de 801 adrenalectomias realizadas, somente três casos desta neoplasia foram encontrados<sup>14</sup>. As principais manifestações clínicas em homens adultos são ginecomastia bilateral e dolorosa (geralmente o primeiro sintoma), diminuição de libido, disfunção erétil e atrofia testicular<sup>5,10,11</sup>. Por existirem causas mais frequentes de ginecomastia, como medicamentos, cirrose hepática e tumor testicular de células de Leydig, estas devem ser excluídas<sup>13,15</sup>. Como o tumor tem localização retroperitoneal, dificilmente é palpável, principalmente em pacientes obesos<sup>4,6</sup>.

A feminilização resulta de desequilíbrio entre altos níveis de estrogênio e derivados, como estradiol e estrona, e baixos níveis de androgênios<sup>6</sup>. A relação estrogênio/androgênio é mais importante que níveis absolutos de cada hormônio na determinação do quadro clínico<sup>10,15</sup>. Diminuição dos níveis de 21-hidroxilase, 3 beta-hidroxesteróide desidrogenase e 11-beta-hidroxilase são responsáveis pelo aumento de alguns precursores, como androstenediona e DHEA-S<sup>4,6</sup>. Como consequência ao excesso de estradiol, há inibição da função hipofisária, especialmente FSH, e aumento moderado da secreção de prolactina, o que foi verificado neste caso<sup>2,16</sup>. Estes tumores podem apresentar um caráter pluri-secretor, sendo o cortisol o hormônio mais frequentemente associado, seguido por androgênios e aldosterona<sup>4,5,11</sup>.

O mecanismo fisiopatológico ainda é incerto. A mutação evidenciada em outros tumores adrenais no gene supressor tumoral localizado no cromossomo 17p13 é discutida<sup>6</sup>. Recentes relatos de casos têm demonstrado presença de imunorreatividade à aromatase (enzima que promove conversão de androgênios em estrogênios e é dependente do citocromo P450, CYP19), elevada atividade desta enzima e superexpressão de CYP19 mRNA no tecido adrenal<sup>8,17,18</sup>. A produção hormonal também pode ser oriunda de aromatização extra-adrenal, que é estimulada por citocinas produzidas por células neoplásicas<sup>3,12</sup>.

Tumores feminilizantes de adrenal apresentam prognóstico reservado<sup>7,8,13</sup>. Fatores preditivos de malignidade são tamanho do tumor > 6 cm (o melhor indicador), realce com contraste, necrose, hemorragia ou calcificações, compressão de órgãos, níveis elevados de estrona, estradiol e precursores de androgênios, assim como secreção de outros hormônios adrenais<sup>6,18,19</sup>. Mesmo após ressecção cirúrgica pode ocorrer recidiva local ou metástases à distância, principalmente para pulmão, fígado e ossos<sup>3,4,10</sup>. Recorrência dos sintomas e anormalidades laboratoriais indicam pesquisa de doença metastática.

A cirurgia é o padrão ouro de tratamento, devendo o tumor ser removido em bloco, porém cerca de 5% dos carcinomas adrenais são irresssecáveis<sup>3,13</sup>. Apesar de recidiva locorregional se desenvolver independentemente da técnica utilizada para a adrenalectomia, laparotomia deve ser realizada quando há suspeita de malignidade com base no tamanho do tumor e se feocromocitoma foi excluído, enquanto a via laparoscópica deve ser considerada em tumores benignos e doenças metastáticas da glândula<sup>19,20</sup>.

O tratamento de tumores que não podem ser abordados cirurgicamente e de doença metastática é realizado com mitotano, cetoconazol e inibidores da aromatase<sup>3,6</sup>. Mitotano é o fármaco mais utilizado, porém apresenta perfil de toxicidade significativo, principalmente gastrointestinal e neurológico<sup>2,13</sup>. Cetoconazol é usado quando há secreção de cortisol associada e inibidores da aromatase podem ser utilizados quando a ressecção

cirúrgica é parcial ou há secreção residual de estrogênios<sup>3,6</sup>. Outros esquemas quimioterápicos também podem ser utilizados, mas não se têm obtido bons resultados<sup>4,19</sup>.

O seguimento pós-operatório inclui avaliação clínica, perfil hormonal, tomografia computadorizada de abdome e tórax a cada 3 meses nos dois primeiros anos, semestralmente por 5 anos e anualmente após esse período<sup>19</sup>. Cintilografia óssea e ressonância de crânio também devem ser realizadas em busca de metástases<sup>3</sup>.

Portanto, apesar do carcinoma adrenocortical secretor de estrogênio ser extremamente raro, o diagnóstico deve ser considerado em todos os pacientes que apresentam hipogonadismo hipogonadotrófico e têm outras causas mais comuns excluídas, já que apresentam prognóstico ruim e a abordagem precoce pode prolongar a sobrevida dos pacientes.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos ao Serviço de Urologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas, especialmente ao Dr. Gilberto Hayden e sua equipe, pela abordagem cirúrgica precoce, e ao departamento de patologia deste mesmo hospital, principalmente à Dra. Luciana Fujimoto e à residente Monique Freire, pelo rápido diagnóstico histopatológico.

## **REFERÊNCIAS**

1. McNicol AM. A Diagnostic Approach to Adrenal Cortical Lesions. *Endocr Pathol.* 2008; 19: 241–251.
2. Nishiki M, Amano K, Itoh H, Ezaki H, Miyachi Y. Feminizing Adrenocortical Carcinoma in Man. *Japanese Journal of Surgery.* 1980; 10 (2): 159-163.
3. Chentli F, Bekkaye I, Azzoug S. Feminizing adrenocortical tumors: Literature Review. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2015; 19 (3): 332-339.
4. Fancellu A, Pinna A, Porcu A. Feminizing adrenocortical carcinoma with distant metastases: can surgery be considered? *Clinics and Practice.* 2014; 4: 30-33.
5. Kidd MT, Karlin NJ, Cook CB. Feminizing Adrenal Neoplasms: Case Presentations and Review of the Literature. *Journal of Clinical Oncology.* 2011; 29 (6): 127-130.
6. Chentli F, Bekkaye I, Yahiaoui S, Sabrina S, Fedala NS, Azzoug S. Feminizing adrenal tumors: Our experience about three cases. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2013; 17 (3): 509-513.
7. Fukai N, Hirono Y, Yoshimoto T, Doi M, Ohtsuka Y, Homma K et al. A case of estrogen-secreting adrenocortical with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine Journal.* 2006; 53 (2): 237-245.
8. Advani A, Johnson SJ, Nicol MR, Papacleovoulou G, Evans DB, Vaikkakara S et al. Adult-onset hypogonadotropic hypogonadism caused by aberrant expression of aromatase in an adrenocortical adenocarcinoma. *Endocrine Journal.* 2010; 57 (7): 651-656.

9. Harnoor A, LeeWest R, Cook FJ. Feminizing Adrenal Carcinoma Presenting with Heart Failure and Ventricular Tachycardia. *Case Reports in Endocrinology*. 2012; 2012: 1-5.
10. Mitschke H, Saeger W, Breustedt HJ. Feminizing Adrenocortical Tumor - Histological and Ultrastructural Study. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* 1978; 37: 301-309.
11. Andía Melero VM, Centeno RG, Fernández JB, Vigovich C, García-Cervigón OS, Albarrán AJ. Tumores suprarrenales feminizantes en España, *Endocrinol Nutr.* 2009; 56(9): 470-474.
12. Nicol MR, Papacleovoulou G, Evans DB, Penning TM3, Strachan MW, Advani A et al. Estrogen biosynthesis in human H295 adrenocortical carcinoma cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 300 (1-2): 115–120.
13. Saito T, Tojo K, Furuta N, Ono K, Sasano H, Utsunomiya K. Feminizing Adrenocortical Carcinoma with Selective Suppression of Follicle-Stimulating hormone Secretion and Disorganized steroidogenesis: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2011; 50: 1419-1424.
14. Moreno S, Guillermo M, Decoux M, Dewailly D, Bresson R, Proye CH. Feminizing adrenocortical carcinomas in male adults. A dire prognosis. Three cases in a series of 801 adrenalectomies and review of the literature. *Ann Endocrinol.* 2006; 67: 32-38.
15. Hassan HC, Cullen IM, Casey RG, Rogers E. Gynaecomastia: an endocrine manifestation of testicular cancer. *Andrologia.* 2007; 40: 152–157.
16. Fragoso MCBV, Kohek MBF, Martin RM, Latronico AC, Lucon AM, Zerbini MC et al. An Inhibin B and Estrogen-Secreting Adrenocortical Carcinoma Leading to Selective FSH Suppression. *Horm Res.* 2007; 67: 7–11.
17. Libé R, Arlt W, Louiset E, Waintrop C, Guibourdenche J, Sibony M et al. A Feminizing Adrenocortical Carcinoma in the Context of a Late Onset 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6): 1943–1944.
18. Moreau F, Mittre H, Benhaim A, Bois C, Bertherat J, Carreau S *et al.* Aromatase expression in the normal human adult adrenal and in adrenocortical tumors: Biochemical, immunohistochemical, and molecular studies. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 93-99.
19. Dackiw APB, Lee JE, Gagel RF, Evans DBI. Adrenal cortical carcinoma. *World J. Surg.* 2001; 25 (7): 914-926.
20. Sindgikar SP, Joshi SS, Shenoy V. Feminizing Adrenal Tumor: A Rare Presentation. *Iran J Pediatr.* 2014; 24 (2): 225-226.