Carcinoma adrenocortical incidental em cão: aspectos clínicos, tomográficos e histopatológicos

Incidental Adrenocortical Carcinoma in Dog: Clinical, Tomographic and Histopathological Aspects

Náthalye Fernandes Pelegrini¹, Helen Cristina Gomes Lima¹, Mayara da Cruz Burema¹,
Tarcísio Ávila dos Santos¹, Pedro Brandini Néspoli², Alexandre Pinto Ribeiro³,
Edson Moleta Colodel⁴ & Valéria Régia Franco Sousa⁵

ABSTRACT

Background: Adrenal incidentalomas are masses accidentally discovered during imaging examinations performed when there is no suspicion of adrenal disease. Even with a low prevalence, it is important to perform a reliable evaluation observing biological behavior and determining whether the hormonal activity is stimulated. Frequently, these masses are not functional, but in some cases, there is increased cortisol activity, and patients with adrenal incidentalomas may present hyperadrenocorticism. This report aims to describe the clinical, tomographic, and histopathological aspects of a case of adrenal incidentaloma detected in a routine abdominal ultrasound.

Case: An 8-year-old, male, maltese dog with occasional emesis, halitosis, claudication of the left pelvic limb, and previous compensated and untreated cardiomyopathy was treated at the Veterinary Hospital of the Federal University of Mato Grosso (HOVET-UFMT). Physical examination revealed arterial hypertension and claudication, with the positive posterior drawer test suggesting rupture of the cruciate ligament. The blood count showed no alteration, and the serum biochemistry revealed a slight increase in the activity of alanine aminotransferase. In order to investigate this increase, an abdominal ultrasound was performed. Slight hepatomegaly and a heterogeneous mass of irregular edges were observed with a moderate and difficult-to-delimit vascularization of the adrenal gland. Left knee radiography raised the suspicion of rupture of the cranial cruciate ligament due to the cranial displacement of the tibia in relation to the femur. Computed tomography was performed to define the extent and delimitation of the mass, which was compatible with a tumor of the right adrenal gland characterized by the visualization of an abdominal mass between the kidneys, extending from the hepatic region to the cranial pole of the left kidney. On follow-up, the patient was reported to have diarrhea with black stools, and a low-dose dexamethasone suppression test was ordered. Unilateral adrenalectomy was recommended due to the suspicion of pheochromocytoma. During the surgical procedure, the mass adhered to the abdominal wall and the diaphragm resulting in the death of the animal. Histopathological analysis revealed a cellular proliferation of cortical adrenal cells forming multiple cell nests separated by a small amount of fibrovascular stroma. Proliferated cells were polyhedral, with densely eosinophilic cytoplasm and well-defined edges, and were occasionally vesicular. They had globular nuclei, slightly stained chromatin, and inconspicuous nucleoli. Pleomorphism, anisocytosis, and anisokaryosis were accentuated, and eight mitosis figures were observed in ten high-power fields (40×), leading to a diagnosis of adrenocortical carcinoma.

Discussion: When there is no suspicion or characteristic clinical sign, and adrenal growth is observed on imaging examination, the finding may be called an incidentaloma. Here, the incidentaloma was a non-functional adrenal carcinoma, because the tests were not conclusive. Adrenal carcinomas grow by infiltrating adjacent tissues, such as the caudal vena cava. In this case, it infiltrated the abdominal wall and diaphragm. Therefore, imaging, ultrasound, and tomography examinations were important for the characterization of the adrenal incidentaloma in this dog. This adrenal incidentaloma, which was a carcinoma with metastasis to the adjacent tissues, required other hormonal tests to rule out further endocrine dysfunctions.

Keywords: adrenal tumor, hypercortisolism, dog.

Descritores: tumor da adrenal, hipercortisolismo, cão.

DOI: 10.22456/1679-9216.93610

Received: 30 April 2019

Accepted: 31 July 2019

Published: 2 September 2019

¹Programa de Residência Uniprofissional em Medicina Veterinária, ²Setor de Diagnóstico por Imagem, ³Setor de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, ⁴Setor de Patologia Geral, ⁵Setor de Clínica Médica de Pequenos Animais, Faculdade de Medicina Veterinária (FAVET), Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT. CORRESPONDENCE: N.F. Pelegrini [nathypelegrini93@gmail.com - Tel.: +55 (65) 3615-8662]. Programa de Residência em Medicina Veterinária, Hospital Veterinário (HOVET) - UFMT. Avenida Fernando Corrêa da Costa nº 2367. CEP 78060-900 Cuiabá, Mato Grosso, Brazil.

INTRODUÇÃO

Incidentalomas de glândula adrenal são massas, maiores que um centímetro, descobertas acidentalmente durante exames de imagem realizados sem a suspeita de qualquer afecção adrenal [7]. A massa pode surgir do córtex ou medula da adrenal e o animal pode ou não manifestar produção hormonal autônoma ou crescimento [2]. Os pacientes podem apresentar sinais de produção excessiva de hormônios esteroides facilitando a investigação clínica, contudo, em muitos casos os crescimentos não são funcionais [1].

Um estudo recente avaliou pacientes submetidos a tomografia computadorizada sem suspeita de massa, doença em adrenal ou sinais clínicos compatíveis com hiperadrenocorticismo adrenal-dependente, e demonstrou prevalência de incidentalomas adrenais de 9,3% [4]. Outro estudo comparou alterações ultrassonográficas de glândulas adrenais de cães com as alterações encontradas em histopatológico e foi visto que em carcinomas adrenocorticais a ultrassonografia detectou variação em tamanho e forma em aproximadamente 65% dos casos [17].

Nos casos de incidentaloma, é importante a avaliação do comportamento biológico e a funcionalidade da massa para definir a conduta terapêutica com base nos exames de imagem e avaliação hormonal [7].

Com o uso crescente de técnicas de imagem para exames abdominais, esse trabalho objetivou relatar um caso de carcinoma adrenocortical incidental diagnosticado em ultrassonografia abdominal e confirmado por tomografia computadorizada abdominal em um cão.

CASO

No Hospital Veterinário Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso (HOVET-UFMT) foi atendido um cão, macho, da raça Maltês, com 10 anos de idade, 3,9 kg, castrado, com queixa de êmese esporádica, tosse intermitente, halitose e claudicação de membro pélvico esquerdo (MPE). Ainda, apresentava histórico de doença cardíaca prévia, sem terapia medicamentosa, com achados ecocardiográficos de degeneração mixomatosa.

Ao exame físico apresentou frequência cardíaca (FC) de 116 batimentos por min (bpm), frequência respiratória (FR) de 52 movimentos por min (mpm), temperatura retal de 38,6°C, pulso forte, mucosas normocoradas, doença periodontal avançada, halitose, arritmia sinusal, pressão arterial sistólica (PAS) média de

235 mmHg e notou-se também claudicação com teste de movimento de gaveta positivo. Foram realizados exames complementares para avaliar estado geral do paciente. No hemograma e hemogasometria não foram observadas alterações, e na bioquímica sérica (ureia, creatinina, albumina, alanina aminotransferase - ALT e fosfatase alcalina - FA) se observou elevação da atividade sérica de ALT (119 U/L [referência 21-73 U/L]) [12,14]. Na radiografia de MPE foi sugerido ruptura de ligamento cruzado cranial esquerdo e doença articular degenerativa e/ou displasia coxofemoral associadas ao deslocamento cranial da tíbia em relação ao fêmur e remodelamento e osteófito em margem cranial acetabular esquerda.

Devido à alteração bioquímica hepática realizou-se ultrassonografia abdominal constatando discreta hepatomegalia e em topografia de glândula adrenal, uma estrutura, de difícil delimitação, heterogênea medindo aproximadamente 3,70 x 2,16 cm, com bordas irregulares e moderadamente vascularizada. Para melhor delimitação, mensuração da massa, visualização de invasão de estruturas adjacentes, metástases e melhor planejamento cirúrgico, foi realizada tomografia helicoidal de abdome, simples e contrastada em tomógrafo Siemens® Somatom Spirit® após uma semana. Os achados tomográficos foram de tumor de glândula adrenal direita caracterizado pela observação de massa abdominal localizada entre os rins, se estendendo desde a região hepática direita até o polo cranial do rim esquerdo, localizado adjacente à porção ventral da artéria aorta e deslocando a veia cava caudal no sentido ventrolateral (Figura 1). Tinha diâmetro máximo de 40 mm, superfície irregular nos diferentes cortes, limites relativamente definidos, aspecto homogêneo, com realce pós contraste (55 para 104 Hounsfield).

No retorno, sete dias após essa avaliação, apresentava êmese e diarreia enegrecida que foi tratado com omeprazol 1 mg/kg uma vez ao dia com remissão dos sinais. Posteriormente, foi realizado o teste de supressão com baixa dose de dexametasona (TSBDD), dosagem de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e antes de iniciar as coletas foi realizada nova aferição da PAS. A concentração de ACTH foi de 72,3 pg/mL, no TSBDD a mensuração do cortisol basal foi de 8,7 mcg/dL (<1,0 µg/dL), cortisol 1ª coleta (4 h) 0,9 mcg/dL, o cortisol da 2ª coleta (8 h) 2,7 mcg/dL (<1,0 µg/dL e entre 1-1,4 µg/dL considerado inconclusivo) [12] e a PAS média foi de 235 mmHg.

Figura 1. Tomografia abdominal pós contraste em fase venosa. A- Corte dorsal evidenciando massa abdominal (M) localizada entre os rins (RD), de superfície irregular se estendendo da região hepática direita até o polo cranial do rim esquerdo, deslocando a veia cava caudal (VCC) para o lado direito. B- Corte transversal evidenciando massa, de aproximadamente 38 mm, localizada entre os rins, adjacente à porção ventral da aorta (Ao), acima da veia porta (VP) deslocando a veia cava caudal (VCC) no sentido ventrolateral direito.

Devido à hipertensão sistêmica, moderada vascularização da massa em ultrassonografia abdominal, suspeitou-se de feocromocitoma, e portanto foi recomendado a adrenalectomia unilateral. Para exérese do tumor, o paciente foi induzido com midazolam (Dormire®)¹ e propofol (Propovan®)¹ por via endovenosa (EV), realizado manutenção anestésica com isoflurano (Isoforine®)¹ em circuito não reinalatório com fluxo de oxigênio 200 mL/kg/min e ventilação mecânica e fentanil (Fentanest®)¹ bolus EV e infusão contínua (IC) e lidocaína (Cloridrato de lidocaína®)² bolus EV e IC. Durante o procedimento cirúrgico se observou instabilidade em parâmetros fisiológicos, FC oscilou entre 95 e 180 bpm e PAS entre 80 e 200 mmHg, massa em topografia de glândula adrenal direita de aproximadamente 4 cm, aspecto irregular, brancacenta, macia e aderência da mesma à parede abdominal e ao diafragma. No entanto, logo após a incisão da massa que infiltrava o diafragma, portanto no transoperatório, ocorreu o óbito do paciente por parada cardiorrespiratória sem sucesso na reanimação. Por opção da tutora não foi realizada necropsia, apenas a exérese da massa, fixada em formol a 10%, impregnada em parafina e após cortes de 2 micrometros foram coradas com hematoxilina eosina para diferenciação histológica.

Na análise histopatológica do tumor foi visualizada proliferação celular de células corticais da

adrenal que formavam múltiplos ninhos celulares separados por escasso estroma fibrovascular. As células proliferadas eram poliédricas com citoplasma densamente eosinofílico de bordos bem delimitados e ocasionalmente vesicular, têm núcleos globosos, de cromatina levemente pontilhada e nucléolos inconspícuos. Pleomorfismo, anisocitose e anisocariose acentuados e se observou oito figuras de mitose em dez campos de grande aumento (40x) diagnosticando carcinoma adrenocortical (Figura 2).

DISCUSSÃO

A apresentação clínica do paciente, sem sinais de hipercortisolismo como poliúria, polidipsia, distensão abdominal, alopecia endócrina, fraqueza, pele delgada [16] corrobora estudos de que os pacientes podem ser assintomáticos [9] e que o tumor pode ser um achado incidental, caracterizando um incidentaloma [7], como o relatado no presente estudo. Cães e gatos com tumor em adrenal podem ter sintomatologia mais branda ou apresentar sinais clínicos severos, portanto esses achados devem ser classificados quanto ao comportamento biológico e funcionalidade [6,13]. Em estudo recente se observou prevalência maior em cães idosos e de raça definida [17]. A ausência de sinais clínicos, alterações bioquímicas séricas e eletrolíticas compatíveis, sugerem afuncionalidade da neoplasia. Além de alterações em cortisol as neoplasias podem

Figura 2. Corte histológico de carcinoma de adrenal. A- Proliferação de células epiteliais pouco diferenciadas, anisocitose, anisocariose e pleomorfismo acentuados [H&E; 40x]. B- Células epiteliais arranjadas em ninhos e sustentadas por moderada quantidade de estroma fibroso [H&E; 20x].

alterar outros hormônios como aldosterona, catecolaminas, 17 hidroxiprogesterona entre outros, portanto outros exames hormonais seriam necessários, como a aldosterona, apesar da concentração sérica dos eletrólitos se encontrarem dentro dos valores de normalidade, optou-se por não mensurar demais hormônios.

Nos exames de imagem, a aparência e tamanho da massa são os principais fatores preditores da malignidade [19]. Outros achados ultrassonográficos descritos na literatura incluem aumento irregular e lesões em adrenais direita a neoplasias malignas, bem como 82,3% de carcinomas adrenocorticais apresentaram forma nodular (único ou múltiplo) em ultrassonografia abdominal [17]. Recomenda-se ressecção cirúrgica principalmente em crescimentos acima de 6 cm, porém a decisão deve se basear também no aspecto da massa, idade do paciente e outras condições pré-existentes [10,16]. Nesse caso optou-se pela ressecção cirúrgica da massa após avaliação da vascularização, contorno irregular da massa, posicionamento deslocando a veia cava caudal ventrolateralmente e o tamanho (4 cm de diâmetro aproximadamente) indicando malignidade. Em humanos a adrenalectomia é indicada somente em massas acima de 4-6 cm ou quando há invasão vascular, porém em veterinária, apesar de estudos que ajudam no manejo clínico, não há consenso sobre as recomendações ao se diagnosticar massa em adrenal [3,18].

A hipertensão arterial observada nesse paciente pode ter relação com a progressão de valvulopatia previamente diagnosticada a qual não teve reavaliação periódica e controle terapêutico, contudo, neoplasias de adrenal como feocromocitoma, que foi suspeita clínica

após se notar massa incidental em ultrassonografia abdominal, podem liberar catecolaminas e causar hipertensão sistêmica secundária incluindo hemorragia retiniana e descolamento de retina [15]. Em estudo recente observou associação da hipertensão ao crescimento da massa adrenal durante acompanhamento [3]. Em alguns relatos observou-se instabilidade anestésica em excisão cirúrgica de feocromocitoma em humanos, decorrente da liberação de catecolaminas [11,18].

Espera-se em pacientes com hiperadrenocorticismos associados a tumores de adrenal funcionais, que a concentração de cortisol não seja suprimida após 8 horas da administração da dexametasona [5], os resultados, nesse caso, indicam um neoplasma de adrenal afuncional. Contudo, os testes podem dar resultados inconsistentes [10], sendo necessário outros exames complementares para o diagnóstico preciso, como estimulação com ACTH, mensuração de aldosterona, 17 hidroxiprogesterona, entre outros. Os efeitos de supressão com a dexametasona podem ser substituídos pela estimulação do hipotálamo em cães cronicamente doentes ou estressados, ocasionando um resultado falso positivo [5,6]. Recomenda-se que no procedimento cirúrgico seja feita administração de glicocorticoide intravenoso, como a dexametasona na dosagem de 0,05-0,1 mg/kg, realizado em infusão contínua por seis horas juntamente com cristaloides e iniciada assim que seja feita a excisão do tumor e continuada até 12 h após, pelo risco de hipoadrenocorticismos agudo temporário [15]. Contudo, o paciente veio a óbito antes da excisão da massa, e conseqüentemente, antes da administração da dexametasona.

Carcinomas adrenocorticais são neoplasias malignas de menor ocorrência, altamente vascularizados, e tendem a invadir estruturas adjacentes como a veia cava caudal [8,9]. Suspeitou-se de que o incidentaloma tivesse comportamento maligno com base nos exames de imagem e sintomatologia clínica branda. O diagnóstico de carcinoma adrenocortical foi realizado por avaliação histológica, confirmando-se a infiltração de parede abdominal e diafragma. Para associar aos exames complementares realizados, a necropsia seria de suma importância no diagnóstico, porém, foi impossibilitada a pedido da tutora.

Conclui-se a importância diagnóstica dos exames de ultrassonografia abdominal na rotina clínica, tomografia computadorizada para confirmação do

diagnóstico e auxílio no planejamento cirúrgico, da realização de demais exames complementares para precisão ou exclusão do diagnóstico, análise crítica dos mesmos com base na apresentação clínica do paciente, bem como a realização de outros testes hormonais para descartar demais disfunções endócrinas e a diferenciação histopatológica da massa para definição da melhor conduta terapêutica para o caso.

MANUFACTURERS

¹Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, SP, Brazil.

²Hypofarma Indústria Farmacêutica Ltda. Ribeirão das Neves, MG, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest.

REFERENCES

- 1 **Allolio B. & Fassnacht M. 2006.** Adrenocortical carcinoma: clinical update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 91(6): 2027-2037.
- 2 **Androulakis I.I., Kaltsas G., Piaditis G. & Grossman A.B. 2011.** The clinical significance of adrenal incidentalomas. *European Journal of Clinical Investigation*. 41(5): 552-560.
- 3 **Arenas C., Pérez-Alenza D. & Melián C. 2013.** Clinical features, outcome and prognostic factors in dogs diagnosed with non-cortisol-secreting adrenal tumors without adrenalectomy: 20 cases (1994-2009). *Veterinary Record*. 173(20): 501-505.
- 4 **Baum J.I., Boston S.E. & Case J.B. 2016.** Prevalence of adrenal gland masses as incidental findings during abdominal computed tomography in dogs: 270 cases (2013-2014). *Small Animals & Exotic*. 249(10): 1165-1169.
- 5 **Behrend E.N., Kooistra H.S., Nelson R., Reusch C.E. & Scott-Moncrieff J.C. 2013.** Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 27(6): 1292-1304.
- 6 **Benedito G.S., Rossi E.M. & Bueno de Camargo M.H. 2017.** Hiperadrenocorticism em cães - revisão de literatura. *Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública*. 4(1): 127-138.
- 7 **Brouns S.H.A., Kerkhofs T.M.A., Hermesen I.G.C. & Haak H.R. 2011.** Adrenal incidentaloma and adrenocortical carcinoma: a clinical guideline on treating the unexpected and a plea for specialized care. *Contemporary Aspects of Endocrinology*. Novembro: 291-310.
- 8 **Costa, C.M.F. 2015.** Incidentalomas adrenais caninos. 46f. Coimbra, Portugal. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) - Programa de Pós-graduação Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, Escola Universitária Vasco da Gama.
- 9 **Galac S. 2016.** Canine adrenal tumors: an incidental finding or a serious disorder?. In: *European Veterinary Conference* (Den Haag, Holanda). pp.1-2.
- 10 **Grumbach M.M., Biller B.M.K., Braunstein G.D., Campbell K.K., Carney A., Godley P.A., Harris E.L., Lee J.K.T., Oertel Y.C., Posner M.C., Schlechte J.A. & Wieand H.S. 2003.** Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Annals of Internal Medicine*. 138(5): 424-429.
- 11 **Joris J.L., Hamoir E.E., Hartstein G.M., Meurisse M.R., Hubert B.M., Charlier C.J. & Lamy M.L. 1999.** Hemodynamic Changes and Catecholamine Release During Laparoscopic Adrenalectomy for Pheochromocytoma. *Anesthesia & Analgesia*. 88(1): 16-21.
- 12 **Kaneko J.J., Harvey J.W. & Bruss M.L. 1997.** *Clinical biochemistry of domestic animals*. 5nd edn. San Diego: Academic Press, 928p.
- 13 **Melian C. 2012.** Investigation of adrenal masses. In: Mooney C. T. & Peterson M.E. (Eds). *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 5th edn. Gloucester: BSAVA, pp.272-277.

- 14 Meyer D.J. & Harvey J.W. 2004.** *Veterinary Laboratory Medicine: Interpretation & Diagnosis*. 3rd edn. Philadelphia: Saunders, 351p.
- 15 Murgia D. 2015.** Adrenal neoplasia in dogs: clinical and surgical approach. *Companion Animal*. 20(1): 40-45.
- 16 Nelson R.W. 2015.** Distúrbios endócrinos. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (Eds). *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.713-857.
- 17 Pagani E., Turso M., Lorenzi C., Tarducci A., Bruno B., Mondino E.C.B. & Zanatta R. 2016.** Ultrasonographic features of adrenal gland lesion in dogs can aid in diagnosis. *BMC Veterinary Research*. 12(267): 1-9.
- 18 Pisarka M., Pedziwiatr M. & Budzynski A. 2016.** Perioperative hemodynamic instability in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Gland Surgery*. 5(5): 506-511.
- 19 Young Jr. W.F. 2007.** The incidentally discovered adrenal mass. *The New England Journal of Medicine*. 356(6): 601-610.