

**INSUFICIÊNCIA ADRENAL PRIMÁRIA COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DE
CÂNCER PULMONAR METASTÁTICO***PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY AS FIRST MANIFESTATION OF METASTATIC LUNG CANCER*André Borsatto Zanella¹, Tatiana Falcão Eyff¹, José Miguel Dora², Jorge Luiz Gross^{1,2}, Sandra Pinho Silveiro^{1,2}**RESUMO**

A insuficiência adrenal primária é, na maioria das vezes, causada por infecções e adrenalite auto-imune. Metástases adrenais são relativamente comuns em neoplasias de pulmão, mas usualmente são assintomáticas, mesmo quando bilaterais. Há poucos relatos de metástases adrenais levando à insuficiência adrenal. Descrevemos aqui um caso de insuficiência adrenal primária como primeira manifestação clínica de neoplasia pulmonar metastática. Paciente de 59 anos, feminina, branca, tabagista, queixava-se de dor em flanco direito associada a náuseas e emagrecimento. Exames laboratoriais confirmaram o diagnóstico de insuficiência adrenal primária. Iniciou tratamento com prednisona e fludrocortisona, com melhora progressiva dos sintomas. Na investigação da etiologia, tomografia computadorizada (TC) de abdômen mostrou aumento bilateral das adrenais. Foi submetida à biópsia de adrenal, com citopatológico positivo para células malignas. Linfonodo supraclavicular esquerdo foi biopsiado, com anátomo-patológico (AP) confirmando adenocarcinoma metastático, com imunohistoquímica sugerindo pulmão como sítio primário. Atentar para o diagnóstico de insuficiência adrenal nesse contexto é importante, porque os sintomas iniciais são inespecíficos, podendo ser atribuídos à neoplasia.

Unitermos: Insuficiência adrenal primária; neoplasia pulmonar; metástases adrenais.

ABSTRACT

Primary adrenal insufficiency is, in most cases, caused by infections and autoimmune adrenalitis. Adrenal metastasis are relatively common in lung cancer, but they are usually asymptomatic, even when bilateral. There are few reports of adrenal metastasis as a cause of adrenal insufficiency. We describe a case of primary adrenal insufficiency presenting as the first clinical manifestation of metastatic lung cancer. A 59 year-old, white, smoker woman, complaining of right flank pain associated with nausea and weight loss. Laboratory exams confirmed the diagnosis of primary adrenal insufficiency. It was started treatment with prednisone and fludrocortisone with progressive improvement. At the etiologic investigation, abdominal computadorized tomography (CT) showed bilateral increase of the adrenal glands. It was performed an adrenal biopsy and the cytologic study was positive for malignant cells. It was made another biopsy, of a supraclavicular lymph node, and the histopathologic study revealed a metastatic adenocarcinoma, immunohistochemistry study suggested lung as the primary site. Awareness of this diagnosis is important because initial symptoms of adrenal insufficiency are unspecific and may misguidedly be attributed to the neoplasm.

Keywords: Primary adrenal insufficiency; lung cancer; adrenal metastasis.

Rev HCPA 2007;27(3):57-9

A insuficiência adrenal primária é relativamente rara, com prevalência entre 0,45 a 11,7 casos por 100.000 habitantes (1-5). Após a introdução de terapia anti-tuberculosa eficaz, a auto-imunidade tornou-se a principal causa de insuficiência adrenal primária em países desenvolvidos. Segundo dados da literatura norte-americana e européia, a adrenalite auto-imune é responsável por 68 a 94% dos casos (2,6,7). No Brasil, estudo realizado em São Paulo demonstrou que a etiologia auto-imune é a mais prevalente também em nosso meio (39%), seguida de paracoccidiodomicose (28%), tuberculose (11%) e adrenoleucodistrofia (7,3%) (8). As metástases adrenais são causas raras de insuficiência adrenal. As manifestações clínicas de insuficiência adrenal podem ser inespecíficas, ocasionando retardo no diagnóstico (8). Descrevemos aqui um caso de insuficiência adrenal primária como primeira manifestação clínica de neoplasia pulmonar metastática.

RELATO DE CASO

Paciente de 59 anos, feminina, branca, vem para primeira consulta no ambulatório do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em outubro de 2007 com dor em flanco direito associada a náuseas e emagrecimento de 17 kg (25% do peso corporal) em 1 ano. Tabagista, 20 carteiros-ano, sem queixas de dispnéia, tosse, hemoptise ou dor torácica. Ao exame físico, emagrecida, com hiperpigmentação de pele e mucosas e com hipotensão postural (120/68 mmHg deitada e 90/60 mmHg em ortostatismo). Exames mostravam potássio sérico de 5,7 mEq/l (Valor de referência [VR]: 3,5 a 5,1 mEq/l), sódio sérico de 132 mEq/l (VR: 136 a 145 mEq/l), anemia (hemoglobina 8,8 g/dl, VR: 11,5 a 16,0 g/dl), eosinofilia (670 células/ μ l, VR: 100 a 400 células/ μ l), sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA) de 0,1 μ g/dl (VR: 18,9 a 205 μ g/dl), cortisol

1 Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

2 Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Correspondência: Sandra Pinho Silveiro, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Prédio 12, 4º andar. Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: sandrasilveiro@terra.com.br

basal de 9,35 µg/dl (VR: 6,2 a 19,4 µg/dl) e ACTH de 857 pg/ml (VR: 5 a 46 pg/ml). Esses exames confirmaram o diagnóstico de insuficiência adrenal primária. Iniciou investigação da etiologia, com pesquisa de histoplasmoze (imunodifusão), paracoccidomicose (imunodifusão), anti-HIV (ELISA) negativos no sangue e Reação de Mantoux fraco reator (9mm). Realizou TC de abdômen (Fig 1) que mostrou aumento bilateral das adrenais, a direita medindo 3,4 x 2,4 cm e a esquerda 4,3 x 2,3 cm, com impregnação periférica e tardia pelo contraste. Iniciou tratamento com glicocorticóide, prednisona 5 mg/dia, e mineralocorticóide, fludrocortisona 0,1 mg/dia, com melhora progressiva dos sintomas. Biópsia da adrenal mostrou citopatológico positivo para células malignas, tipo carcinoma pouco diferenciado. Pesquisa de BAAR, cultura para micobactérias, pesquisa direta e cultura para fungos foram negativas.

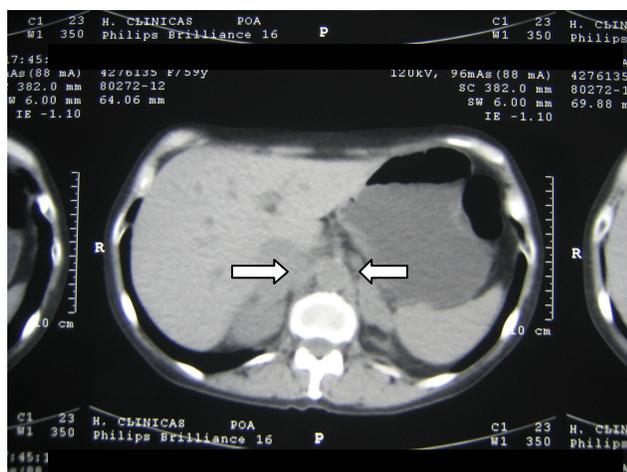


FIGURA 1: TC de abdômen com aumento bilateral de adrenais (setas).

Foi detectado, ao exame físico, linfonodo supraclavicular esquerdo de cerca de 0,5 cm, que foi biopsiado, com AP confirmando adenocarcinoma metastático. Posteriormente, foi feita imunohistoquímica da peça, que foi positiva para TTF1 e CK 7 e negativa para CK 20, marcação típica de neoplasia pulmonar primária. TC de tórax (Fig 2) mostrou nódulo de 2,4 cm próximo ao hilo esquerdo. Realizou cintilografia óssea, que não mostrou presença de metástases ósseas. Com o diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar com metástase para adrenais, foi avaliada pela oncologia que sugeriu iniciar quimioterapia paliativa com Carboplatina e Paclitaxel. Na primeira revisão ambulatorial, cerca de um mês após a alta, relatou dois episódios de hemoptise e dor em flanco direito.

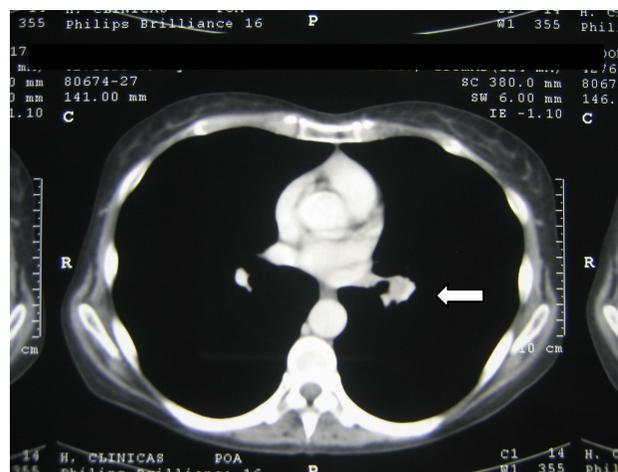


FIGURA 2: TC de tórax com nódulo de 2,4 cm próximo ao hilo esquerdo (seta).

DISCUSSÃO

Essa paciente era assintomática do ponto de vista respiratório e apresentou como primeira manifestação de carcinoma pulmonar os sintomas de insuficiência adrenal. Existem poucas publicações descrevendo metástases adrenais de câncer de pulmão levando à insuficiência adrenal, sendo que apenas dois relatos de caso foram publicados nos últimos anos (9,10). Os relatos eram de um paciente do sexo masculino, 64 anos, e uma paciente do sexo feminino, 34 anos, ambos com insuficiência adrenal primária por metástase de carcinoma pulmonar de pequenas células e adenocarcinoma pulmonar, respectivamente. O primeiro foi a óbito em dez dias e o outro em 22 meses após o diagnóstico (9,10). Os demais casos existentes estão mais relacionados à hemorragia adrenal (11-15). Metástases de câncer pulmonar em adrenais são geralmente assintomáticas e os sinais e sintomas na apresentação, inespecíficos (12). A relativa raridade do diagnóstico clínico de insuficiência adrenal em pacientes com câncer pode ser devido ao fato de que mais de 90% do tecido funcional do córtex adrenal deve estar destruído para que a disfunção da glândula seja

detectada (16). Além disso, alguns dos sintomas da insuficiência adrenal podem ser erroneamente atribuídos à neoplasia. Dois pequenos estudos demonstraram insuficiência adrenal parcial em 20 a 35% dos pacientes com metástases adrenais bilaterais e esses se beneficiaram de terapia com reposição de glicocorticóides (17,18). Séries publicadas identificaram prevalência de insuficiência adrenal primária de 0-33% nos pacientes com metástases adrenais bilaterais (17-20). Em necrópsia, metástases adrenais são encontradas em 40 a 60% dos pacientes com câncer de pulmão e mama disseminados, 30% dos pacientes com melanoma e 14 a 20% dos pacientes com câncer de estômago ou cólon. Entretanto, evidências clínicas de insuficiência adrenal são incomuns nesses pacientes (17,18,21).

Os achados mais comuns em pacientes com insuficiência adrenal primária são dor abdominal, fraqueza, emagrecimento, hiperpigmentação cutânea, hipotensão postural, hipercalemia, hiponatremia, acidose metabólica, anemia e eosinofilia (7,22-24). O diagnóstico de insuficiência adrenal primária pode ser feito apenas com dosagens séricas basais de cortisol, que vai mostrar-se reduzido, e de ACTH, que compensatoriamente aumenta (24). Níveis

séricos basais de cortisol abaixo de 3 µg/dl já indicam a presença de insuficiência adrenal, enquanto níveis acima de 20 µg/dl praticamente excluem o diagnóstico. Quando existe dificuldade na interpretação ou realização do ACTH sérico, pode ser realizado teste de estímulo com 250 µg de ACTH por via endovenosa, com dosagens de cortisol aos 30 e 60 minutos da injeção. Um valor de cortisol acima de 20 µg/dl afasta o diagnóstico (25). Para identificar a possível deficiência simultânea de aldosterona, avalia-se a atividade da renina plasmática (ARP), que se mostra elevada, sinalizando a ausência do mineralocorticoide. As causas principais de insuficiência adrenal primária são doenças auto-imunes, infecções (tuberculose e fungos), neoplasia maligna, hemorragia adrenal e drogas (24,26-28).

Em conclusão, em pacientes com câncer, os sintomas de insuficiência adrenal podem passar despercebidos, sendo confundidos com queixas atribuíveis à neoplasia. Faz-se necessário um alto grau de suspeita para que o diagnóstico seja buscado. A insuficiência adrenal é uma doença potencialmente fatal que, se diagnosticada, pode ser facilmente controlada com a reposição de glicocorticoide e mineralocorticoide (29).

REFERÊNCIAS

1. Stuart-Mason A, Meade TW, Lee JAH, Morris JN. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet*. 1968;2:744-7.
2. Nerup J. Addison's disease - a review of some clinical, pathological and immunological features. *Dan Med Bull*. 1974;21:201-17.
3. Kong MF, Jeffcoat W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol*. 1994;41:757-61.
4. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J*. 1997;73:286-8.
5. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1762.
6. 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;89:1598-604.
7. Nerup J. Addison's disease--clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1974; 76:127-141.
8. Silva C, Castro M, Kater CE, Cunha AA, Moraes AM, Alvarenga DB, Moreira AC, Elias LL. Primary adrenal insufficiency in adults: 150 years after Addison. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004; 48:724-38.
9. Potti A, Schell D. Unusual presentations of thoracic tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19:3780-2.
10. Sirachainan E, Kalemkerian G. Unusual presentations of lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20:4598-600.
11. Kinoshita A, Nakano M, Suyama N, et al: Massive adrenal hemorrhage secondary to metastasis of lung cancer. *Intern Med* 1997; 36: 815-818.
12. Rowinsky EK, Jones RJ, Abeloff MD: Massive adrenal hemorrhage secondary to metastatic lung carcinoma. *Med Pediatr Oncol*. 1986, 14: 234-237.
13. Shah HR, Love L, Williamson MR, et al. Hemorrhagic adrenal metastases: CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1989; 13: 77-81.
14. Outwater E, Bankoff MS. Clinically significant adrenal hemorrhage secondary to metastases: Computed tomography observations. *Clin Imaging*. 1989; 13: 195-200.
15. Yamada AH, Sherrod AE, Boswell W, et al. Massive retroperitoneal hemorrhage from adrenal metastasis. *Urology*. 1992; 40: 59-62.
16. Barker NW: The pathologic anatomy in twenty-eight cases of Addison's disease. *Arch Pathol*. 1929; 8: 432-450.
17. Seidenwurm DJ, Elmer EB, Kaplan LM, et al. Metastases to the adrenal glands and the development of Addison's disease. *Cancer*. 1984; 54: 552-7.
18. Redman BG, Pazdur R, Zingas AP, et al. Prospective evaluation of adrenal insufficiency in patients with adrenal metastasis. *Cancer*. 1987; 60: 103-7.
19. Sahagian-Edwards A, Holland JF. Metastatic carcinoma to the adrenal glands with cortical hypofunction. *Cancer*. 1954; 7: 1242-5.
20. Cedermark BJ, Sjoberg HE. The clinical significance of metastases to the adrenal glands. *Surg Gynecol Obstet*. 1981; 152: 607-10.
21. Cedermark, BJ, Blumenson, LE, Pickren, JW, et al. The significance of metastases to the adrenal glands in adenocarcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet*. 1977; 144:537-41.
22. Burke CW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14:947-76.
23. Dunlop D. Eighty-Six Cases of Addison's Disease. *Br Med J*. 1963; 2:887.
24. Irvine WJ, Barnes, EW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab*. 1972; 1:549.
25. Gross JL, Silveiro SP et al. Rotinas diagnósticas em endocrinologia. *Artmed*. Porto Alegre, 2004.
26. Zelissen PM, Bast, EJ, Croughs, RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun*. 1995; 8:121-30.
27. Kasperlik-Zaluska, AA, Migdalska, B, Czarnocka, B, et al. Association of Addison's disease with autoimmune disorders — a long-term observation of 180 patients. *Postgrad Med J* 1991; 67:984-7.
28. Moreira AC, Martinez R, Castro M, Elias LL. Adrenocortical dysfunction in paracoccidioidomycosis: Comparison between plasma β-lipotrophin/adrenocorticotrophin levels and adrenocortical tests. *Clin Endocrinol*. 1992; 36:545-51.
29. Oki K, Yamane K. Therapies for adrenal insufficiency. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8:1283-91.